

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Министерство образования и науки Пермского края

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования**

«Пермская государственная фармацевтическая академия»

**Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России)**

Совет молодых ученых

Совет студенческого научного общества

**Проблемы злоупотребления
лекарственными препаратами
и новыми психоактивными веществами**

**Материалы III Всероссийской научно-практической конференции
с международным участием
(24-26 мая 2017 года)**

г. Пермь, 2017

УДК 614.283:615.035.3:615.07

ББК 52.8+58

П781

Проблемы злоупотребления лекарственными препаратами и новыми психоактивными веществами: Материалы III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (24-26 мая 2017 года). – Пермь, ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, 2017. – 228 с.

Сборник включает материалы исследований молодых ученых, аспирантов, магистрантов, студентов ведущих фармацевтических и медицинских вузов России, Белоруссии и Казахстана, а также практических работников бюро СМЭ и химико-токсикологических лабораторий по проблемам использования лекарственных средств в немедицинских целях, злоупотребления новыми психоактивными веществами, разработке и валидации методик судебно-химического, химико-токсикологического и фармацевтического анализа. Освещены вопросы антинаркотической пропаганды и воспитательной работы в учебных заведениях среднего и высшего профессионального образования, профилактики здорового образа жизни.

Редакционная коллегия:

Главный редактор – Турышев А.Ю., кандидат фармацевтических наук, доцент
Научные редакторы – Малкова Т.Л., доктор фармацевтических наук, профессор,
Дозморова Н.В., кандидат фармацевтических наук, доцент, Машенко П.С., кандидат фармацевтически наук

ISBN 978-5-91247-097-4



© Пермская государственная
фармацевтическая академия, 2017
© Коллектив авторов



Дорогие друзья и коллеги!

Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Проблемы злоупотребления лекарственными препаратами и новыми психоактивными веществами», дважды проведенная Пермской государственной фармацевтической академией, получила положительные отзывы со стороны участников и гостей конференции. Доклады участников конференции отмечались актуальностью, научностью, наглядностью. В мае 2016 г. участниками внесено предложение о ежегодном проведении конференции по вопросам противодействия распространению одурманивающих веществ на территории России и сопредельных государств, в том числе новых видов наркотических средств.

Данная конференция является третьей. Она проводится при поддержке Прокуратуры Пермского края, Управления МВД по Пермскому краю, Министерства здравоохранения Пермского края, Министерства образования Пермского края.

С каждым годом растет число участников конференции. Первая Всероссийская конференция была организована и проведена на базе Пермской государственной фармацевтической академии в соответствии со сводным планом на 2014 год Министерства здравоохранения Российской Федерации при поддержке Министерства образования и науки Пермского края (258 участников: студентов, магистрантов, аспирантов и молодых ученых, представляющих как ПГФА, так и высшие учебные заведения других регионов России (Архангельск, Екатеринбург, Красноярск, Хакасия, Ярославль и др.), а также Украины, Узбекистана, Казахстана.

Вторая конференция состоялась в 2016 году, ее участниками стали 305 человек. Значительно расширилась география участников (г. Пермь и Пермский край, г. Екатеринбург и Свердловская область, г. Москва, г. Санкт-Петербург, г. Тольятти, Амурская область, Самарская область, Саратовская область, Курская область, Томская область, Костромская область, Ульяновская область, Краснодарский край, Ямало-Ненецкий АО, Республика Башкортостан, Республика Татарстан, а также Украина (г. Харьков и г. Ивано-Франковск). Впервые были проведены круглый стол для практических работников в сфере наркологии и мастер-классы. По итогам обеих конференций изданы сборники научных трудов, которые были официально направлены в соответствие с требованиями в библиотеки России.

В рамках третьей конференции с международным участием будут рассмотрены проблемы использования лекарственных средств в немедицинских целях, злоупотребления новыми психоактивными веществами, освещены вопросы разработки и валидации методик судебно-химического, химико-токсикологического и фармацевтического анализа, а также вопросы антинаркотической пропаганды и воспитательной работы в учебных заведениях высшего профессионального образования, профилактики здорового образа жизни.

Желаю всем успешной работы в рамках конференции!

Ректор, доцент

А.Ю. Турышев

СОДЕРЖАНИЕ

Статьи практических работников

<i>Баринская Т.О.</i> Сравнение методик определения этанола в биосредах, основанных на прямой парофазной экстракции с термостатированием.....	8
<i>Бехтерев В.Н., Гаврилова С.Н., Кошкарева Е.В.</i> Экспресс определение α -PVP в моче методом экстракционного вымораживания.....	18
<i>Вагнер М.А., Колесникова Ж.Г.</i> Практические случаи определения производных N-метилэфедрона α -PNexP и 4F- α -PVP в крови методом газовой хроматографии с масс-селективным детектированием.....	24
<i>Василенко А.В., Мелентьев А.Б.</i> Определение фентанила в крови методом хромато-масс спектрометрии.....	30
<i>Горбачева Т.В., Исаков В.Д., Бычков В.А.</i> Анализ случаев обнаружения фенобарбитала в биологических объектах.....	35
<i>Желткова Л.А., Смирнов А.В.</i> Новые правовые аспекты химико-токсикологических исследований в наркологии Российской Федерации.....	41
<i>Желткова Л.А., Бурин А.А., Федулова О.В.</i> Маркер хронического злоупотребления алкоголем - карбогидрат дефицитный трансферрин. Актуальные вопросы лабораторной диагностики.....	46
<i>Жуматаева Г.С.</i> К вопросу о распространении новых психоактивных веществ посредством Интернет.....	58
<i>Коротун В.Н., Смирнова И.Ю.</i> О недопустимости применении термина «суррогат алкоголя» в медицине.....	63
<i>Куриленко М.И., Нагорная Л.Н.</i> Опыт применения высокоэффективной жидкостной хроматографии в практике судебно-химического отделения Самарского областного бюро судебно-медицинской экспертизы.....	71
<i>Лабутин А.В., Темердашев А.З., Печников А.Л.</i> Идентификация метаболитов нового синтетического соединения ТМСР-СНМ.....	83
<i>Лошкова Е.Н., Гофенберг М.А.</i> Основные тенденции изменения номенклатуры наркотических средств (по результатам медицинского освидетельствования в Свердловской области в 2012-2016 г.г.).....	90

<i>Нафиков А.Р., Уваров И.А., Черенков А.А., Иванов А.С.</i> Эпидемиологические и клиничко-социальные особенности больных с синдромом зависимости от психостимуляторов амфетаминового ряда (синтетических катинонов).....	96
<i>Осьминкин В.А.</i> Морфометрический показатель поражения эпителия канальцев почек при смерти от острого отравления этиловым алкоголем.....	103
<i>Позднякова О.Н., Мороз П.В., Михайлов С.В., Голубева Н.В.</i> Статистика выявления наркотических и психотропных веществ в городах Тольятти, Жигулевск, Сызрань Самарской области за 2016 г. и первый квартал 2017 г.....	108
<i>Рыбальченко Л.Б., Щетина Е.А., Сырыгина О.Л.</i> Эпидемиологические особенности употребления психоактивных веществ на территории Амурской области в динамике за пять лет (2012-2016 годы).....	117
<i>Смирнов А.В., Еришов М.Б.</i> Проблема потребления насвая в Российской Федерации.....	120
<i>Черенков А.А., Уваров И.А., Нафиков А.Р.</i> Синдромальная интенсификация терапия острых отравлений дизайнерскими наркотиками.....	124
<i>Шубина Г.В., Поспелова А.А.</i> Динамика выявления психоактивных веществ при химико-токсикологических исследования в 2013-2016 г.г.....	131
<i>Щетина Е.А., Батрак Е.В.</i> Проблемы злоупотребления лекарственными препаратами, содержащими фенобарбитал.....	136

Статьи сотрудников и студентов ВУЗов

<i>Апраксин В.Ф., Куклин В.Н., Сервие К.И.</i> Химико-токсикологический анализ препарата «Венлафаксин» в вещественных доказательствах и биологических жидкостях.....	140
<i>Вергун О.М., Яранцева Н.Д.</i> Профилактика злоупотребления психотропными, наркотическими средствами.....	147
<i>Воронин А.В., Голенкова Н.Г., Воронина Т.В., Сымбулатов И.В.</i> Исследование некоторых биохимических показателей трупной крови при отравлениях наркотическими средствами группы опиатов.....	152

<i>Голубев Р.С., Люст Е.Н., Петухова Н.Н., Ендальцева О.С., Горкунова А.В.</i> Разработка методики определения прегабалина методом газожидкостной хроматографии.....	156
<i>Данчук М.С., Собко А.А., Чернобровкина, А.П. Шляпников С.М.</i> Биологические механизмы возникновения психотропной зависимости у человека, её профилактика в уголовно-исполнительной системе и возможные пути борьбы с ней.....	159
<i>Порсева Н.Ю., Дворская О.Н., Копытов К.А.</i> Комбинированные ЛП, содержащие малые количества наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров: эфедрин, псевдоэфедрин.....	166
<i>Карташов В.А, Чернова Л.В., Чепурная Г.П.</i> Химико-токсикологическое исследование некоторых психотропных и снотворных препаратов.....	171
<i>Кизим Е.Г., Петухова И.Ю., Попов Ю.М.</i> Исследование возможностей ионометрического анализа канамицина сульфата...	180
<i>Копытов К.А., Порсева Н.Ю., Дворская О.Н.</i> Разработка электронного ресурса для специалистов фармацевтического профиля о лекарственных препаратах, используемых с целью злоупотребления.....	183
<i>Лекомцев В.Т., Поздеев А.Р.</i> Употребление флуоксетина без медицинского назначения: клиническое наблюдение.....	188
<i>Кирсанова Л.С., Люст Е.Н., Коркодинова Л.М., Голубев Р.С.</i> Экстракционное вымораживание в анализе прегабалина.....	191
<i>Мащенко П.С., Булгакова Е.А., Ульянова Я.И., Адылишина Е.В.</i> К вопросу о проблеме неконтролируемого оборота насвая в России.....	194
<i>Мухаметдинова А. Н.</i> Незаконное изготовление, приобретение, хранение, перевозка, пересылка либо сбыт наркотических средств или психотропных веществ. Состав и виды этого преступления....	196
<i>Порсева Н.Ю., Дворская О.Н., Копытов К.А.</i> Комбинированные ЛП, содержащие малые количества наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров: фенobarбитал.....	201
<i>Прибыткова Л.Н., Алябьев Ф.В.</i> Профилактическая работа по антинаркотической пропаганде на кафедре судебной медицины с курсом токсикологической химии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.....	205

<i>Ремезова И.П.</i> Судебно-химический и химико-токсикологический анализ биологических объектов и вещественных доказательств на некоторые атипичные нейрорептики.....	207
<i>Слустовская Ю.В., Стрелова О.Ю.</i> Ферментативный гидролиз как метод изолирования токсических веществ из волос.....	214
<i>Таще Д.Г.</i> Скажи наркотикам: «НЕТ!».....	223
<i>Яранцева Н.Д., Вергун О.М.</i> Электронный учебно-методический комплекс по токсикологической химии: особенности, возможности, перспективы развития.....	225

Статьи практических работников

**СРАВНЕНИЕ МЕТОДИК ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭТАНОЛА В
БИОСРЕДАХ, ОСНОВАННЫХ НА ПРЯМОЙ ПАРОФАЗНОЙ
ЭКСТРАКЦИИ С ТЕРМОСТАТИРОВАНИЕМ**

Баринская Т.О.

ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ»

Анализ биообъектов на этанол – наиболее распространенный вид исследований в судебно-медицинской практике всего мира. В России он выполняется всеми без исключения химико-токсикологическими лабораториями и бюро судебно-медицинской экспертизы, составляя подавляющее большинство всех исследований. В интересах правосудия важно, чтобы результат анализа максимально приближался к истинному значению и не зависел от места проведения исследования. В то же время хорошо известно, что абсолютно идентичные результаты измерений почти невозможно получить даже в условиях повторяемости, не говоря уже о разных и по-разному оснащенных лабораториях. Поэтому в соответствии с Законом об обеспечении единства измерений любая методика как средство измерения, используемое в рутинном анализе в области государственного регулирования (куда входит здравоохранение), должна быть валидирована (метрологически аттестована) в установленном в РФ порядке.

Валидация методики представляет собой комплекс экспериментов с целью установить, насколько результаты идентичных измерений могут отличаться друг от друга и от истинного значения измеряемого компонента, иначе говоря, определения случайной и систематической составляющих погрешности измерений. Знание этих параметров позволяет корректно сравнивать результаты, полученные как в одной, так и в разных лабораториях, одним и тем же или разными методами, с целью выявления интерферирующих компонентов, ошибок или фальсификации измерений или доказательства неидентичности образцов. В России вместо термина «валидация» чаще используется термин «аттестация», означающий, что результаты необходимых для валидации опытов оцениваются уполномоченным органом метрологической службы.

Понимание необходимости валидации методик пришло не сразу – лишь после того как норма предельно допустимой концентрации этанола в крови появилась в Кодексе об административных правонарушениях. В течение нескольких десятилетий в российской практике использовался лишь один алкилнитритный метод газовой хроматографии (АН-1), разработанный Пономаревым в 1968 г. [12], и неизвестный на Западе. Он был аттестован впервые только в 2010 г. и затем, в более широком варианте – в 2012 г. в ХТЛ МНПЦ Наркологии ДЗМ, Москва [7]. В 2014 г. была аттестована еще одна разновидность этого метода (для газовых

хроматографов «Кристалл», АН-2) в СКБ «Хроматэк», Йошкар-Ола [9]. В то же время в мире наиболее широко использовался и до сих пор главенствует метод газовой хроматографии с термостатированием образца, основанный на прямой парофазной экстракции (ППЭТ) [16]. Аналогичный метод с автоматическим пробоотбором, но без термостатирования (ППЭ), стал применяться и в нашей стране с тех пор, как в некоторых химико-токсикологических лабораториях (ХТЛ) появились газовые хроматографы фирмы Agilent без термостатируемого пробоотборника [11], однако он не прошел полноценной государственной аттестации. Наконец, недавно в отечественных лабораториях появились газовые хроматографы Agilent и «МАЭСТРО-2» с термостатируемым автоматическим пробоотборником (автосамплером), что в полной мере позволяет использовать международный опыт.

В настоящее время разработаны и аттестованы три методики, основанные на прямой парофазной экстракции с термостатированием. Впервые такую методику (ППЭТ-1) разработали (с последующей аттестацией) в ХТЛ РНД Улан-Удэ, республика Бурятия [6, 10]. Затем ООО «ЕСА Сервис» разработало и аттестовало методику (ППЭТ-2) совместно с БСМЭ и НИИ СП им.И.И.Джанелидзе, Санкт-Петербург [8]. Наконец, еще одна методика (ППЭТ-3), имеющая существенные отличия от двух предыдущих, была разработана в ХТЛ МНПЦ наркологии ДЗМ, Москва [5]. Ранее мы сравнивали АН и ППЭ-методы, анализируя преимущества и недостатки каждого из этих двух принципов экстракции летучих компонентов в газовую фазу [1]. В настоящей статье мы сравниваем ключевые характеристики трех новых (для России) методик, основанных на ППЭТ, и их зарубежного аналога, валидированного в Португалии [18] (табл. 1).

Избирательность

Избирательность (selectivity) – способность аналитического метода однозначно идентифицировать интересующий аналит в присутствии других компонентов, которые могут содержаться в объекте исследования. В отличие от АН-метода, специфичного исключительно к спиртам, методы, основанные на ППЭТ, позволяют выявить еще целый ряд компонентов. Обычно вместе с этанолом определяются следующие вещества, выходящие с колонки до или сразу после внутреннего стандарта: ацетальдегид, метанол, диэтиловый эфир, пропанол-2, ацетон, t-бутанол, ацетонитрил, пропанол-1 (внутренний стандарт), бутанол-2 (внутренний стандарт в методике ППЭТ-3), этилацетат, 1,2-дихлорэтан и некоторые другие. Пики всех этих компонентов отчетливо делятся с пиком этанола. Однако в зарубежной практике всегда существовало правило подтверждать выявленное газохроматографическим методом присутствие этанола другим методом или на колонке другой природы (полярности) [14-16]. Недавно в литературе появилось сообщение об интерференции

этанол и севофлурана (средства для наркоза, обнаруженного в крови пациента) [18], и наша работа подтвердила этот факт [2]. Интерференция пиков этанола и севофлурана имеет место на колонке DB-ALC2, тогда как на колонке DB-ALC1 он выходит в виде отдельного пика.

В нашей практике выявлено еще одно вещество, в низких концентрациях интерферирующее с этанолом на колонке DB-ALC1 и ацетальдегидом – на колонке DB-ALC2, - триметиламин [неопубликованные данные]. Понятно, что дифференцировать этанол и севофлуран, как и этанол и триметиламин можно только при сопоставлении хроматограмм, полученных на разных колонках. Поэтому специфичными (избирательными) к этанолу являются только те методы, которые включают анализ на двух колонках (ППЭТ, ППЭТ-2 и ППЭТ-3), тогда как одноколоночный метод ППЭТ-1 заметно уступает трем предыдущим в этом отношении.

Каждая колонка в отдельности относительно избирательна не только к этанолу, но и к другим компонентам. Так, диэтиловый эфир интерферирует с пропанолом-2, а t-бутанол и ацетонитрил – с ацетоном на колонке DB-ALC1, и оба последних компоненты неотделимы друг от друга на обеих колонках. Поэтому любые необычные пики следует интерпретировать с особой осторожностью, лучше всего – с подтверждением идентификации с помощью масс-селективного детектора.

Отличие ППЭТ-2 и ППЭТ-3-методик от всех прочих состоит также и в том, что в них впервые в России аттестованы метрологические характеристики анализа помимо этанола еще и низших спиртов и, что особенно важно, ацетона, часто встречающегося в повышенной концентрации в крови пациентов и являющегося важным диагностическим признаком для ряда заболеваний. За рубежом, по-видимому, методы определения этих компонентов валидированы отдельно от методов определения этанола.

В ППЭТ-3-методике, в отличие от прочих, валидированы также погрешности измерения уровня пропанола-1, используемого в качестве внутреннего стандарта, если он присутствует в биообъекте.

Внутренний стандарт

Все методики, использующие для расчета метод внутреннего стандарта, не предназначены для количественного определения искомого аналита, если в пробе изначально присутствует компонент, используемый в качестве внутреннего стандарта. Это существенно ограничивает область их применения. Поскольку заранее неизвестно, какие компоненты содержит исследуемый биоматериал, все методики, включая АН-метод, требуют проведения анализа образца сначала в отсутствие внутреннего стандарта, для качественной идентификации компонентов, и лишь затем – анализ с внутренним стандартом для количественной оценки. В массовом анализе на этанол это создает существенные трудности, т.к. увеличивает

временные, трудовые и материальные затраты вдвое при том, что компонент, идентичный внутреннему стандарту (в нашем случае – пропанол-1), обнаруживается в биообъектах чрезвычайно редко. Образцы трупной крови иногда содержат небольшое количество пропанола-1, поэтому ППЭТ-2-методикой предусмотрено некоторое расширение погрешности результатов определения этанола в случае присутствия небольшого пика пропанола-1, однако это присутствие сначала также должно быть выявлено в ходе отдельного анализа. В общем случае, если в пробе выявлен пропанол-1, количественный анализ на этанол и любые другие компоненты становится невозможным. Если же в пробе присутствуют два внутренних стандарта, и соотношение их площадей (высот) в отсутствие биоматериала известно, то по нарушению этого соотношения в ту или другую сторону при анализе биообъекта можно сделать вывод о присутствии в нем того или другого компонента. Вероятность присутствия обоих компонентов, причем именно в такой концентрации, которая не нарушает исходное соотношение, представляется нам стремящейся к нулю. Если же присутствует один из компонентов, нет необходимости повторять анализ, достаточно применить расчет концентрации присутствующих компонентов, включая тот, который используется в качестве одного из внутренних стандартов, с использованием второго внутреннего стандарта. Таким образом, применение одновременно двух внутренних стандартов – пропанола-1 и бутанола-2 - позволяет количественно определять все компоненты, включая пропанол-1, в первой же анализируемой пробе. Эта особенность ППЭТ-3-методики абсолютно уникальна для России, а за рубежом изредка применяется в некоторых лабораториях, работающих с трупным материалом, правда, в этом случае в качестве второго внутреннего стандарта использовался трет-бутанол [17].

Матрикс-эффект

Согласно международным правилам валидации, градуировку следует производить по смесям искомого компонента с той средой, в которой осуществляется анализ, чтобы избежать влияния матрикса на результат, если таковое имеет место. Это, однако, вызывает определенные трудности, т.к. аттестованных образцов смесей этанола с биосредами не существует. Поэтому при валидации любого метода следует выявить наличие или отсутствие матрикс-эффекта путем сравнения приготовленных смесей аналита с анализируемой биосредой и аналогично приготовленных водных растворов и при необходимости рассчитать величину корректирующего фактора. Именно это было сделано нами при валидации алкилнитритного метода, когда оказалось, что матрикс-эффект при анализе мочи и слюны отсутствует, а при анализе крови отчетливо выражен: соответствующий корректирующий фактор (множитель) оказался равным 0,82 [3]. Известно также, что матрикс-эффект влияет на результаты анализа методом

хроматомасс-спектрометрии. В то же время во множестве руководств описано простое средство избежать влияния матрикс-эффекта при парофазном анализе крови: достаточно вызывать гемолиз путем добавления воды и разведения в 5 – 11 раз [13-17]. В ППЭТ- и ППЭТ-3-методиках соотношение объемов образца и раствора внутренних стандартов составляет 1: 10, что обеспечивает полный гемолиз эритроцитов и разрушение всех клеток крови, превращая ее в прозрачный раствор, поэтому отсутствие матрикс-эффекта, подтвержденное нами экспериментально путем сравнения результатов, полученных ППЭТ-3- и АН-1-методами, вполне закономерно. В Методике-2 используется соотношение 1:4, при этом мы не располагаем данными, доказывающими отсутствие матрикс-эффекта. В Методике-1 соотношение кровь:раствор составляет всего 1:1, но авторы доказывают отсутствие матрикс-эффекта путем добавления к крови, не содержащей этанол или содержащей известное количество этанола, определенный объем водного раствора этанола с известной концентрацией. Этот способ кажется нам не вполне корректным, потому что при смешении крови с водным раствором разведение происходит еще до дозирования образца.

Точность и прецизионность

Итогом валидации методики является расчет границ (доверительного интервала) погрешности (мера точности методики), в которых может с определенной долей вероятности находиться результат измерений [4]. Как правило, если диапазон измерений охватывает 2 – 3 порядка значений, относительная погрешность резко падает с увеличением измеряемой концентрации. Поэтому в начале диапазона измерений чаще применяется абсолютная погрешность, как это рассчитано в методиках ППЭТ-1 и ППЭТ-3. В целом можно сказать, что все методики обладают вполне удовлетворительной погрешностью, которая, согласно международным нормам, не должна превышать 15% в целом и 20% - в начале диапазона измерений [19].

В зарубежной литературе этот параметр как правило не приводятся, поскольку он зависит от избранного уровня вероятности. Вместо этого публикуются первичные данные, на основе которых рассчитываются границы погрешности, а именно: систематическая погрешность (systematic error, или bias) как мера правильности, т.е. отклонения от опорного значения параметра, и коэффициент вариации (CV, %) повторяемости (repeatability), в отечественной терминологии «относительное среднеквадратическое отклонение повторяемости» (ОСКО) как отражение случайной оставляющей погрешности. Кроме этого обязательно указывается CV (ОСКО) воспроизводимости (reproducibility), позволяющее любому исследователю, в частности, сравнить собственные результаты с литературными.

Табл. 1. Сравнительные характеристики газохроматографических методов определения этанола в биобъектах

	Объект /объем образца, мл	Аналит*	Диапазон измерений для этанола, г/л	Колонки: хар-ка, число внутренних стандартгов	Время анализа, мин	Свидетельство об аттестации	№ в Федер. Информ. фонде	Концентрация, от которой выдается этанол	Метрологические параметры для этанола в цельной крови		
									Границы погрешн. (P=0,95)	СКО повторяемости	СКО воспроизводимости
АН-1, 2012 [7] Москва	Кровь и/г, слюна, моча/0,5	Этанол	0,03 – 12,00	ПЭГ 1500 (1)/1	2,5	ВНИИМС 01.00225/205-42-12 от 14.07.2012	ФР.1.93. 2012.12815	от 0,07 г/л	0,03 г/л; 10%; 7%	0,005 г/л; 1%	0,015 г/л; 4,6%; 3,3%
АН-2, 2014 [9] Йошкар-Ола	Кровь, моча, ткани/0,5	Метанол этанол	0,20 – 6,00	ДНФ или ПМАС-4 (1)/1	6	Центр «Сертимет» Уральского отд. РАН, № 88-16374-015-01.00076-2014 от 19.03.2014 г.	ФР.1.31. 2014.18053	от 0,22 промилле	7,5%	3,1%	3,8%
ППЭ, 2003 (публикация) [11]	Биологич. жидкости/ 1,0	Метанол, ацетон, этанол	н/д	НР-FFAP или НР-В АLC (1)/1	5,5	Нет	Нет	н/д	-	1,6% - 5%	-
ППФТ-1, 2014 [6, 10] Улан-Удэ	Цельная кровь/ 0,5	Этанол	0,03 – 6,00	НР-FFAP (1)/1	7	ВНИИМС 01.00225/205-34-14 от 15.10.2014 г.	ФР.1.31. 2014.19160	от 0,07 г/л	0,03 г/л; 10%; 7,0%	0,006 г/л; 2,0%; 1,0%	0,009 г/л; 3,0%; 2,0%
ППФТ-2, 2016 [8] Санкт-Петербург	Кровь, моча, густая кровь/1,0	Спирты C1 – C4, ацетон	0,05 – 10,0	DB-ALC1/ DB-ALC2 (2)/1	8	ВНИИМ 754/242- (01.00250)-2016 от 30.05.2016 г.	ФР.1.31. 2016.24810	от 0,06 г/л	10%	1,8%	Не указан
ППФТ-3, 2017 [5] Москва	Кровь, моча/0,05	Спирты C1 – C4, ацетон	0,07 – 12,0	DB-ALC1/ DB-ALC2 (2)/2	5	ВНИИМС 205-26/RA.RU. 311787-2016/2017 от 20.03.2017 г.	Оформляется	от 0,11 г/л	0,04 г/л; 8,0%	0,008 г/л; 1,5%	0,02г/л; 3,0%
ППФТ [18]	Кровь	Этанол	0,1 – 5,25	DB-ALC1/ DB-ALC2 (2)/1	5	Португалия	-	от 0,10 г/л	Не указано	1,6%	5,9

* - Здесь указан(ы) анализ(ы), погрешность определения которого (которых) аттестована. Помимо этого каждая методика позволяет качественно выявить еще определенных, более или менее широкий круг веществ.

В табл. 1 показано, что в отношении повторяемости все методики весьма близки между собой и с зарубежным аналогом, т.к. у всех эта величина находится в диапазоне от 1,5 до 2%. Что касается воспроизводимости, то для двухколоночных методик этот показатель имеет особенно важное значение, поскольку при сравнении результатов, полученных на разных колонках, превышение пределов воспроизводимости является свидетельством интерференции компонентов, так что тест на воспроизводимость следует выполнять при каждом анализе. Между тем при валидации методики ППЭТ-2 она, по-видимому, не исследовалась, поскольку в метрологической таблице данные о воспроизводимости отсутствуют. Методики ППЭТ-1 и ППЭТ-3 практически не уступают друг другу по этому параметру и даже превосходят португальскую методику. Мы сравнили также полученные нами в процессе валидации методики ППЭТ-3 данные с опубликованными материалами валидации последней (табл. 2) и убедились в том, что все метрологические характеристики обеих методик вполне сопоставимы.

Табл. 2. Правильность и прецизионность методик ППЭТ и ППЭТ-3

Методики	Внутр. Стандарт	Аттест. конц-ция этанола в образце, г/л	Повторяемость (CV,%)	Воспроизводи-мость (CV,%)	Правильность (RE, %)
ППЭТ	Пропанол-1	0,49	0,48; 0,67	2,50; 2,49	0; -2,04
ППЭТ-3	Пропанол-1	0,505	0,42 - 1,03	0,46	-0,17
	Бутанол-2		0,48 - 1,20	0,29	-0,30
ППЭТ	Пропанол-1	1,19	1,59; 0,78	0,52; 0,50	-1,68; -1,68
ППЭТ-3	Пропанол-1	3,00	0,28 - 0,68	0,72	-0,74
	Бутанол-2		0,46 - 1,48	0,88	-0,75
ППЭТ	Пропанол-1	5,01	0,98; 1,04	1,13; 1,14	0,80; 1,00
ППЭТ-3	Пропанол-1	5,03	0,17 - 0,96	0,54	-0,26
	Бутанол-2		0,46 - 1,39	0,97	-0,37

Судя по опубликованным данным, эксперименты по валидации методики ППЭТ проводились на одном приборе, поэтому в таблице в каждом столбце показано два результата, полученных на двух колонках. Мы представили диапазон (наименьшее и наибольшее) из значений, полученных на 6 колонках трех приборов (ППЭТ-3).

Предел обнаружения

Определяется как трехкратное превышение сигнала над шумом и зависит главным образом от технических характеристик детектора, чистоты газов и т.д. Судя по материалам валидации, предел обнаружения этанола в методиках ППЭТ-2 и ППЭТ-3 составляет 3 – 5 мг/л. Однако следует учитывать, что это относится к анализу чистых растворов. В крови всегда присутствуют эндогенные компоненты (включая этанол) в концентрациях ниже предела обнаружения, что вызывает повышенный

шум нулевой линии, влияющий на предел обнаружения. По нашим расчетам (методика ППЭТ-3) предел обнаружения этанола в крови составляет 20 мг/л.

Диапазон измерений

Это в значительной мере произвольный диапазон, продиктованный задачей анализа, в котором гарантируется приемлемая линейность сигнала ($R^2 \geq 0,999$) и указанные метрологические характеристики. Однако начало диапазона – это еще не то минимальное число, которое может считаться гарантированно точным результатом анализа. Каждый результат сопровождается указанными в метрологической таблице границами погрешности, а поскольку с юриспруденции все сомнения трактуются в пользу обвиняемого, то в юридически значимых случаях минимальным надежным результатом может считаться тот, который представляет собой сумму нижнего предела измерений и погрешность в нижней области концентраций (табл. 3).

Табл. 3. Наименьший достоверный результат анализа на этанол согласно трем ППЭТ-методикам

Методика	Нижняя граница диапазона измерений, г/л	Погрешность в начале диапазона измерений	Наименьший достоверный результат
ППЭТ-1	0,03	0,03 г/л	$0,03+0,03=0,06$ (г/л)
ППЭТ-2	0,05	$10\%=0,005$ г/л	$0,05+0,005=0,055 \approx 0,06$ (г/л)
ППЭТ-3	0,07	0,04 г/л	$0,07+0,04=0,11$ (г/л)

За рубежом минимальным положительным результатом считается 0,1 г/л [14].

Верхняя граница диапазона также считается по-разному. В большинстве случаев ею служит наибольшая концентрация аттестованного раствора, используемого для градуировки, т.е. 6 г/л. При большем диапазоне концентраций вряд ли сигнал сохранит приемлемую линейность. Однако зачастую в методиках предусмотрено разведение образца, если концентрация этанола в нем превышает верхний предел диапазона измерений. Поэтому в некоторых случаях указано кажущееся расширение диапазона до 12 г/л.

Итак, в России появился газохроматографический метод, основанный на прямой парофазной экстракции с термостатированием, считающийся в мире «золотым стандартом» определения этанола в биосредах [16]. Благодаря газовым хроматографам с двумя колонками, двумя детекторами и системой деления пробы в настоящее время имеется великолепная возможность получить два результата (на двух разных колонках) из одного образца, что снижает не только время анализа, трудовые и материальные затраты, но и повышает воспроизводимость анализа за счет однократной пробоподготовки. По метрологическим характеристикам метод не уступает западным аналогам, а валидация методик позволяют сравнивать результаты анализа.

Список литературы:

1. Баринская Т.О., Анисимова И.Е., Тюрин И.А., Смирнов А.В. Определение концентрации этанола в биосредах. Сравнение алкилнитритного и прямого парофазного без термостатирования методов. // Сб. материалов Всероссийской науч.-практич. конференции, посвященной памяти проф. Ю.М. Кубицкого «Современные проблемы медико-криминалистических, судебно-химических и химико-токсикологических экспертных исследований», 31.10 – 01.11.2007 г. - М., 2007.- С.193-197.
2. Баринская Т.О., Киричек А.В., Шабалина А.Э, Петухов А.Е., Смирнов А.В. Подтверждение факта интерференции севофлурана и этанола при анализе крови на алкоголь прямым парофазным методом газовой хроматографии с пламенно-ионизационной и масс-селективной детекцией // Наркология, 2017. – В печати.
3. Баринская Т.О., Саломатин Е.М., Смирнов А.В. Коррекция методики выполнения измерений при определении этанола в крови алкилнитритным методом: прямые экспериментальные доказательства // Судебно-медицинская экспертиза. – 2011. - № 2. - С. 42 – 45.
4. ГОСТ Р ИСО 5725 – 2002. Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений // База нормативной документации: www.complexdoc.ru.
5. Методика измерений массовой концентрации низкомолекулярных спиртов и ацетона в водных растворах, крови и моче методом парофазной газовой хроматографии с термостатированием. Разработана ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ» и ООО «Лабораторная техника», Москва, аттестована ВНИИМС, свидетельство об аттестации методики (метода) измерений № 205-26/RA.RU.311787-2016/2017 от 20.03.2017г., зарегистрирована в Федеральном информационном фонде по обеспечению единства измерений.
6. Методика измерений массовой концентрации этанола в крови газохроматографическим методом. Разработана ГАУЗ «РНД МЗ РБ», Улан-Удэ, аттестована ВНИИМС, свидетельство об аттестации № 01.00225/205-34-14 от 15.10.2014г., зарегистрирована в Федеральном информационном фонде по обеспечению единства измерений под номером ФР.1.31.2014.19160.
7. Методика измерений массовой концентрации этанола в крови, моче и слюне. Разработана ГБУЗ «НКБ №17 ДЗМ», Москва, аттестована ВНИИМС, свидетельство об аттестации № 01.00225/205-42-12 от 14.07.2012г., зарегистрирована в Федеральном информационном фонде по обеспечению единства измерений под номером ФР.1.93.2012.12815.
8. Методика измерений содержания низкомолекулярных спиртов и ацетона в образцах крови и мочи методом газохроматографического анализа равновесной паровой фазы с пламенно-ионизационным детектором. Разработана ООО «ЕСА Сервис», ГБУЗ «БСМЭ», ГБУ «НИИ СП им. И.И.Джанелидзе», Санкт-Петербург, аттестована ВНИИМС,

свидетельство об аттестации № 754/242-(01.00250)-2016 от 30.05.2016г., зарегистрирована в Федеральном информационном фонде по обеспечению единства измерений под номером ФР.1.31.2016.24810.

9. Методика качественного обнаружения и измерения концентрации спиртов в крови и моче методом газожидкостной хроматографии на аппаратно-программном комплексе «Хроматэк-Кристалл». Разработана ЗАО СКБ «Хроматэк», Йошкар-Ола. Аттестована ЦСМ «Сертимет» Уральского отделения РАН, свидетельство об аттестации № 88-16374-015-01.00076-2014 от 19.03.2014г., зарегистрирована в Федеральном информационном фонде по обеспечению единства измерений под номером ФР.1.31.2014.18053.

10. Михеев А. С., Тумурова Л. В., Максимов А. А., Доржиева Т. В. Газохроматографическое определение алкоголя и его суррогатов в крови с использованием метода статического парофазного анализа // Наркология. - 2016. - № 4. С. 88 – 95.

11. Обнаружение и количественное определение летучих токсичных веществ и гликолей в биологических объектах методами газовой хроматографии и хромато-масс-спектрометрии. Пособие для врачей КЛД. ММА им. Сеченова. / Подготовлено С.А. Савчуком и А.Н. Ведениным под рук. Проф. Б.Н. Изотова. – М., 2003. – 33 с.

12. Пономарев В.Ф. Определение этилового спирта в крови методом газо-жидкостной хроматографии. / В кн.: Сб. трудов Республиканского бюро судебно-медицинской экспертизы и кафедры судебной медицины Таджикского государственного медицинского института им. Абу али Ибн-Сино. Вып. 9. Душанбе, 1967, с. 57 – 69.

13. Bernal E. Determination of volatile Substances in Forensic Samples by Static Headspace Gas Chromatography // <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/30590.pdf>

14. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material. Fourth edition. - London, Chicago: Pharmaceutical Press, 2011. - 2473 p.

15. Drug Abuse Handbook. Ed. By Karch S.B. – CRC Press, second edition. – P. 350 – 354.

16. Forensic Issues in Alcohol Testing. Ed. By Karch S.B. - CRC Press, 2008. - P. 1 – 19 (142 p.).

17. Kugelberg F.C., Jones A.W. Interpreting results of ethanol analysis in postmortem specimens: A review of the literature. Forensic Science International. – 2007. - 154:1(5): 10-29. – V. 165, Issue 1. – P. 10–29.

18. Monteiro C., Proenca P., Tavares C., Real F.C. Interference of anesthetics in blood alcohol analysis by HS-GC-FID: a case report // Forensic Science International. – 2016. – V. 265 – P. 65-69.

19. Peters F.T., Drummer O.H., Musshoff F. Validtion of new methods // Forensic Science International. 2007. – V. 165. – P. 216 – 224.

ЭКСПРЕСС ОПРЕДЕЛЕНИЕ α -PVP В МОЧЕ МЕТОДОМ ЭКСТРАКЦИОННОГО ВЫМОРАЖИВАНИЯ

Бехтерев В.Н.^{1,2}, Гаврилова С.Н.², Кошкарева Е.В.³

¹Сочинского государственного университета,

²Бюро судебно-медицинской экспертизы № 2 министерства
здравоохранения Краснодарского края,

³Сочинское отделение Краснодарской научно-исследовательской
лаборатории судебной экспертизы Министерства юстиции

Синтетические наркотические соединения, т.н. «дизайнерские наркотики», нередко становятся причиной серьезных отравлений и даже смерти в среде наркозависимых людей [1]. Наиболее часто встречающимся из их перечня в судебно-химической практике психотропных веществ нелегального рынка является пировалерон (α -PVP, 4'-метил-2-(1-пиролидинил)валерофенон, α -пировалерон,) и его многочисленные синтетические производные. В условиях роста распространения указанных соединений для мероприятий эффективного противодействия остро стоит проблема поиска и разработки быстрой диагностики. Однако, если вопросам внедрения современных экспертных систем физико-химической идентификации уделяется много внимания и посвящено значительное количество работ в нашей стране и за рубежом [1-3], то предварительная подготовка биопроб к этапу инструментального исследования, как правило, ограничена жидкостной и твердофазной экстракцией [2, 4].

Способ экстракционного вымораживания (ЭВ), extractive freezing-out (EF) [5, 6] в качестве этапа пробоподготовки к настоящему времени уже нашел свое практическое применение в химико-токсикологическом анализе [7, 8], для решения фармакологических и биохимических задач [9]. В его основе – сочетание экстракции с вымораживанием, использующее перераспределение целевых веществ между жидкой органической фазой незамерзающего растворителя и образующейся твердой фазой льда во время замораживания пробы после добавления экстрагента.

Использованию ЭВ в пробоподготовке способствует ряд выгодных качеств. Существенным преимуществом ЭВ над сорбцией и твердофазной экстракцией является отсутствие затруднений при исследовании дисперсных систем. Он не требует применения сложного лабораторного оборудования. Эффективностью и избирательностью ЭВ можно управлять, варьируя pH, температуру и полярность экстрагента [6, 10]. ЭВ в отличие от жидкостной экстракции может применять гидрофильные экстрагенты без дополнительной модификации пробы, в частности, без высаливания. А экстракты, получаемые с применением ацетонитрила, совместимы с обращено-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографией.

Целью настоящей работы было изучение возможности применения экстракционного вымораживания в условиях действия поля центробежных сил (ЭВЦ) [11, 12] в качестве этапа предварительной подготовки пробы при газохроматографическом определении пировалерона в моче.

Результаты и обсуждение. Используемый образец α -PVP был нами предварительно идентифицирован на хроматографе «Focus SSL/DSQ» с масс-селективным детектором «DSQ II» (Thermo Scientific, USA) в стандартных условиях энергии ионизации 70 эВ с использованием базы NIST и литературных данных [2, 3, 13]. Дополнительно, для повышения надежности идентификации, был установлен его индекс удерживания в системе *n*-алканов, поскольку есть сведения в литературе [14] о том, что производные фенилэтиламина MDPV и α -PVP имеют единственный характеристичный ион со значением $m/z = 126$, но существенно отличающиеся индексы удерживания [13, 14].

С учетом того, что в молекулярной структуре пировалерона есть атом азота, указанный образец был нами изучен и идентифицирован по индексу удерживания на газовом хроматографе КристалЛюкс (МетаХром, Йошкар-ола, РФ) с термоионным азот-селективным детектором. В отсутствие стандартного образца на основании метода внутренней нормализации [15] ему присвоена квалификация 98%-содержания α -PVP.

В результате оптимизации процедуры пробоподготовки предложена следующая схема анализа мочи:

- из пробы мочи берут две аликвоты объемом по 9мл в герметично закрывающиеся стеклянные виалы;
- в одну (проба) добавляют 1,5мл ацетонитрила и 0,25мл изоаминола;
- в другую (проба с добавкой) вносят 1,5мл ацетонитрила, содержащего известное количество α -PVP, и 0,25мл изоаминола;
- после перемешивания на встряхивателе в течение 5мин пробы помещают в охлаждаемую до $-29 \pm 1^\circ\text{C}$ лабораторную установку для осуществления ЭВЦ (ООО «Химбиомед», Сочи, РФ) [11] на 25мин при скорости вращения ротора 4000об/мин (фактор разделения 1650g);
- в образующихся на поверхности льда экстрактах массой порядка 0,1г. проводят ГХ-ТИД(N) определение α -PVP;
- обработку полученных результатов ведут методом стандартной добавки.

Установленный процедурой добавки предел обнаружения α -PVP в моче при использовании разработанной методики составил – 1мкг/мл. На рис.1 приведена хроматограмма ЭВЦ-экстракта мочи с добавкой α -PVP, из которой следует, что определению препарата с использованием разработанной методики коэкстрактивные вещества не мешают.

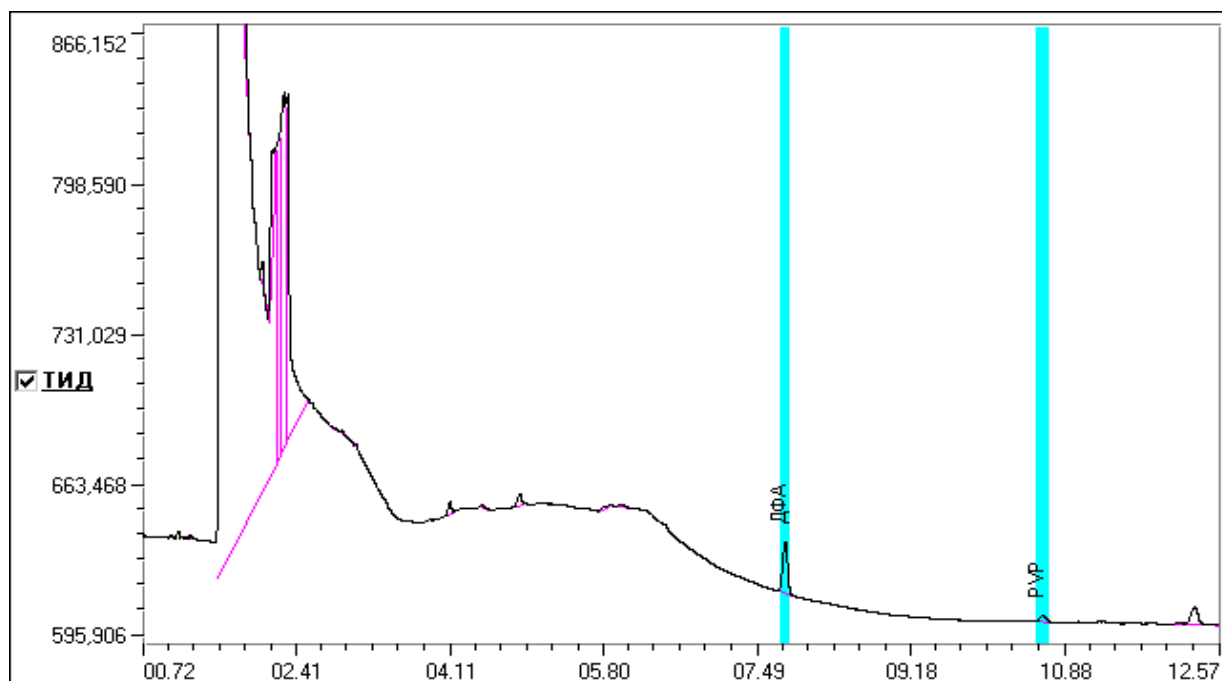


Рис.1. Хроматограмма экстракта мочи, полученного с помощью экстракционного вымораживания в сочетании с центрифугированием, с добавкой α -PVP (10мкг) и дифениламина (ДФА), в качестве внутреннего стандарта.

Установлено также, что рН проведения процесса ЭВЦ влияет на степень концентрирования целевого компонента из мочи (табл. 1), снижая эффективность извлечения α -PVP при переходе в область рН3.

Табл. 1. Результаты определения α -PVP в моче, содержащей 25мкг/мл препарата, в зависимости от рН проведения ЭВЦ (n = 5, P = 0,95)

рН	Масса экстракта, г	Содержание PVP в экстракте $C_{орз}$, мкг/мл	Степень концентрирования $C_{орз}/C_{моча}$
6 – 7	$0,10 \pm 0,02$	234 ± 7	$9,4 \pm 0,2$
9	$0,13 \pm 0,02$	233 ± 8	$9,3 \pm 0,3$
3	$0,07 \pm 0,01$	195 ± 5	$7,8 \pm 0,2$

Кроме того, из табл. 1 видно также, что в этом случае (рН3) растут и потери экстракта в объеме застывающей водной части пробы.

Косвенно, из результатов определения степени концентрирования можно сделать вывод, что эффективность извлечения пировалерона из мочи достаточно высока. Действительно, расчет свидетельствует, что при экстракции из 9 мл мочи (водная замерзающая часть пробы) в незамерзающую органическую фазу (экстракт) общим объемом 1,75 мл степень его концентрирования $C_{орз}/C_{моча}$ в экстракте не должна превышать 5,14 (9/1,75). Полученные результаты (табл. 1) концентрирования

пировалерона в экстрактах объяснимы с позиции его поверхностной активности в отношении границы раздела жидкость-воздух. Подобный эффект при ЭВ и ЭВЦ, который дополнительно увеличивает концентрирование, ранее нами установлен и для других аналитов [12].

В табл. 2 представлены результаты изучения метрологических характеристик методики определения пировалерона в модельных условиях.

Табл. 2. Метрологические характеристики определения α -PVP в моче экстракционным вымораживанием в сочетании с центрифугированием пробы

Найдено α -PVP, мкг/мл	Среднее значение	Дисперсия	Стандартное отклонение	Доверительный интервал, P = 0,95
9,5	9,6	0,55	0,74	$\pm 0,47$
9,0				
10,5				
9,0				
9,0				
9,5				
10,0				
9,5				
11,0				
8,5				
9,5				
10,5				

Примечание: Содержание препарата в моче составляло 10 мкг/мл, проба хранилась 24 час в холодильнике при температуре + 4°C. Экстракция при pH 7.

Из полученных данных (табл. 2) видно, что предложенный метод имеет низкую погрешность определения α -PVP в моче. Это обусловлено одностадийной пробоподготовкой и отсутствием дополнительных манипуляций с образцом и экстрактом перед газохроматографическим исследованием.

Выводы. Предложенный метод ГХ–определения α -PVP в моче с помощью экстракционного вымораживания в сочетании с центрифугированием обладает экспрессностью. Характеризуется минимальным количеством и доступностью реактивов, химической посуды. Как следствие, он обладает низкой себестоимостью анализа в отношении затрат на реактивы. На исследование одной пробы мочи в качестве экстрагента расходуется 1,5 мл ацетонитрила, что в текущих ценах составляет \approx 1,5 руб., и 0,25 мл изоамилового спирта стоимостью менее 0,2 руб. (ЗАО «Вектон», www.vektion.ru). Это намного дешевле

применения в пробоподготовке твердофазных сорбентов-патронов, в том числе по методу QuEChERS, что, весьма, актуально в контексте поиска импортозамещающих технологий.

Сокращено время контакта и число операций с пробой: нет фильтрования, обезвоживания экстрактов, упаривания и пр. В результате, относительная погрешность определения α -PVP не превышает 5%.

Улучшены условия труда, поскольку исследование проводят при низких температурах, существенно снижая летучесть применяемых растворителей. Этап предварительной подготовки пробы длительностью, не превышающей получаса, не предъявляет особых требований к квалификации персонала. Все это позволяет рекомендовать метод для использования в химико-экспертной работе.

Достигнутые преимущества в пробоподготовке свидетельствуют о перспективах применения способа экстракционного вымораживания в дальнейшем для оптимизации используемых и разрабатываемых методов химико-токсикологического и биохимического анализа, фармакологических исследований.

Важным результатом работы является также и тот факт, что для идентификации и количественной оценки содержания пировалерона использован отечественный газовый хроматограф с азот-селективным термоионным детектором (ТИД-N), доступный для большинства судебно-химических лабораторий России. Активно предлагаемый в последнее время для идентификации аналитов метод ГХ-МС существенно уступает ему в стоимости и простоте технического обслуживания.

Список литературы:

1. Шевырин В.А. Синтетические каннабиноиды в качестве новых психоактивных соединений. Установление структур, аналитические характеристики, методы определения и идентификации в объектах анализа наркотических средств. – М: Издательство «Перо», 2015. – 607с.
2. Темердашев А.З. Скрининг и определение некоторых наркотических и психоактивных веществ в материалах природного и синтетического происхождения хроматографическими методами. Автореф. дис. канд. хим. наук. – Краснодар, 2015.
3. Sauer C., Peters F.T., Haas C., Meyer M.R., Fritschi G. and Maurer H.H. New designer drug β -pyrrolidinovalerophenone (PVP): studies on its metabolism and toxicological detection in rat urine using gas chromatographic/mass spectrometric techniques // J. Mass. Spectrom. 2009. V.44. – P. 952-964.
4. Еремин С.К., Изотов Б.Н., Веселовская Н.В. Анализ наркотических средств: Руководство по химико-токсикологическому анализу наркотических и других одурманивающих средств; под ред. Б.Н. Изотова. – М.: Издательство «Мысль», 1993. – 271с.

5. Бехтерев В.Н. Способ извлечения органических веществ из водных сред экстракцией в сочетании с вымораживанием // Патент РФ на изобретение №2303476 / 27.07.2007. Бюл.21.
6. Bekhterev V.N. Extractive freezing-out in the analysis of organic compounds in the aqueous media // *Mendeleev Communications*. 2007. V.17. – P. 241-243.
7. Бехтерев В.Н., Гаврилова С.Н., Маслаков И.В. Использование экстракционного вымораживания для анализа 1,4-бензодиазепинов в моче // *Судебно-медицинская экспертиза*. 2007. № 2. – С. 32-35.
8. Бехтерев В.Н., Гаврилова С.Н., Козина Е.П., Маслаков И.В. Экспресс-определение кофеина в крови методом экстракционного вымораживания // *Судебно-медицинская экспертиза*. 2010. № 5. – С. 22-24.
9. Бехтерев В.Н., Гаврилова С.Н., Кошкарева Е.В. Использование экстракционного вымораживания для решения фармакологических и биохимических задач // *Химико-фармацевтический журнал*. 2008. Т. 42(2). – С. 44-46.
10. Бехтерев В.Н. Закономерности поведения растворенных органических веществ в условиях экстракционного вымораживания // *Журнал аналитической химии*. 2011. Т. 66(6). – С. 608-613.
11. Бехтерев В.Н. Способ извлечения органических веществ из водных сред экстракционным вымораживанием в поле центробежных сил // Патент РФ на изобретение №2564999 / 10.10.2015. Бюл.28.
12. Бехтерев В.Н. Экстракционное вымораживание карбоновых кислот из водного раствора в ацетонитрил в условиях действия поля центробежных сил // *Сорбционные и хроматографические процессы*. 2015. Т. 15(5). – С. 683-692.
13. Темердашев А.З., Киселева Н.В., Колычев И.А., Кальницкий А.Г. ГХ-МС и ВЭЖХ-МС-определение некоторых наркотических средств природного и синтетического происхождения – производных N-алкил-3-индолилкетонов, б-аминоарилкетонов, п-аминобензойных кислот, каннабиноидов и тропановых алкалоидов // *Аналитика и контроль*. 2012. Т. 16(3). – С. 240-247.
14. Нехорошев С.В. Разработка методов и средств контроля веществ, материалов и изделий в криминалистике. Автореферат дис. ...док. техн. наук. – Томск, 2015.
15. Практическая газовая и жидкостная хроматография: Учеб. пособие / Б.В. Столяров и др. – СПб: Издательство С.-Петербург. ун-та, 2002. – С. 354-358.

ПРАКТИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ N-МЕТИЛЭФЕДРОНА α -PHEXP И 4F- α -PVP В КРОВИ МЕТОДОМ ГАЗОВОЙ ХРОМАТОГРАФИИ С МАСС-СЕЛЕКТИВНЫМ ДЕТЕКТИРОВАНИЕМ

Вагнер М.А., Колесникова Ж.Г.

ГКУЗ «Бюро судебно-медицинской экспертизы Ямало-Ненецкого автономного округа» г. Салехард, Россия.

Введение

С 2012 года в Ямало-Ненецком автономном округе, как и по всей стране, к исследованиям на «классические наркотики» добавились наркотические вещества синтетического происхождения, в том числе «скорость», «соли для ванн», «спайсы», и др. В 2015 году отмечался пик исследований на синтетические катиноны. Токсичность и длительность оказываемых эффектов этой группы психостимуляторов делает их потребление особенно опасным [1]. С целью обхода действующего законодательства на рынке потребления дизайнерских наркотиков после очередного запрета ПАВ, тут же появляются новые [1, 2, 3, 4]. Эта тенденция сохраняется и для синтетических катинонов, в т.ч. и для производных N-метилэфедрона, что создает известные трудности в работе практических лабораторий. С другой стороны – законодатель с 2016 года поставил перед лабораторной службой новую, не всегда легко решаемую задачу – обнаружение психоактивных веществ в таком нетрадиционном для химико-токсикологического анализа объекте, как кровь. В связи с этим перед аналитическими лабораториями встала задача поиска путей эффективного обнаружения и идентификации этих веществ в более сложной матрице с применением имеющихся в распоряжении рутинных методов скрининга ПАВ [5, 6, 7].

Цель данной работы заключается в описании практического опыта применения и адаптации имеющихся методик анализа наркотических веществ для обнаружения в рамках рутинного скрининга ПАВ производных N-метилэфедрона α -PHEXP и 4F- α -PVP в крови, с применением методов жидкость-жидкостной экстракции и газовой хроматографии с масс-селективным детектированием.

Материалы и методы

Образцы биоматериала:

Кровь и моча от живого лица, у которого были выявлены клинические признаки опьянения, были получены в рамках медицинского освидетельствования на состояние опьянения.

Кровь от трупа (гр-ка Г., 1977 г.р., обнаружена в наркопритоне), была получена в рамках проведения судебно-химического исследования при судебно-медицинском исследовании трупа.

Пробоподготовка:

Для исследования крови были применены следующие методы пробоподготовки:

1. Жидкость-жидкостная экстракция из крови изооктаном: 1 мл крови разбавляли дистиллированной водой в соотношении 1:3 и двукратно экстрагировали 3,0 мл изооктана по 20 минут. Объединенные экстракты упаривали в токе воздуха, сухой остаток реконструировали 150 мкл изооктана и исследовали без дериватизации.

2. Жидкость-жидкостная экстракция бутилацетатом при pH 11 (ТРИС-буфер) из крови и мочи: К 1 мл крови и мочи добавляли 500 мкл бутилацетата и 1,5 мл водного раствора ТРИС-буфера, pH 11. Экстрагировали в течение 2 минут при периодическом перемешивании. Отбирали 150 мкл верхней органической фазы и исследовали без концентрирования и дериватизации [8].

ГХ-МС:

Хроматограф 7890А, МС Детектор 5975С; Колонка HP – 5MS (30,0 м x 250 мкм x 0,25 мм), Agilent Technologies, США. Газ носитель- гелий, постоянный поток 0,9 мл/мин; метод ввода пробы Splitless Pulsed, давление 2,5 bar в течение 0,5мин, продувка 50 мл/мин через 1 минуту. Температура инжектора 250°C, интерфейса 290°C. Начальная температура колонки 65°C в течение минуты, затем подъем температуры, 20°C/мин до 320°C, затем плато 6,25 мин. Температура источников ионов 230°C, квадруполя 150°C. Объем вводимой пробы 1 мкл. Сканирование в диапазоне от 40 до 600 Да (хроматографический метод CNBM).

Обработка хроматограмм проводилась в программах Agilent ChemStation, AMDIS, NIST Search. Для идентификации компонентов использовали поисковые библиотеки масс-спектров MPW, DD, NIST, SWGDRUGS, SUDMED, EKBDRUGS [9, 10].

Результаты и обсуждение

При выборе метода изолирования производных N-метилэфедрона учитывали физико-химические свойства изучаемых соединений и биологического объекта – крови от живого лица и крови от трупа.

Для нейтральных форм α -PHexP $\text{LogP}=4.18$, а 4F- α -PVP - $\text{LogP}=3.70$, что свидетельствует об их значительной липофильности. При физиологическом значении pH=7,4 крови оба соединения находятся в неионизированном состоянии более, чем на 99%, таким образом не требуется смещения pH при экстракции.

Для разрушения связи с белками плазмы крови решено было использовать разбавление крови дистиллированной водой для смещения равновесия и диссоциации комплексов белок – аналит.

Учитывая значительную липофильность производных N-метилэфедрона, а также для снижения фона соэкстрактивных веществ было решено использовать неполярный экстрагент - изооктан.

Для исследования крови от трупа было принято решение применить альтернативную методику экстракции среднеполярным растворителем – бутилацетатом из сильно щелочного разбавленного раствора крови с ТРИС-буфером, рН 11.

В ходе эксперимента были получены хроматограммы изооктановых и ТРИС – экстрактов из крови живого лица и трупа, а также ТРИС-экстракта из мочи живого лица.

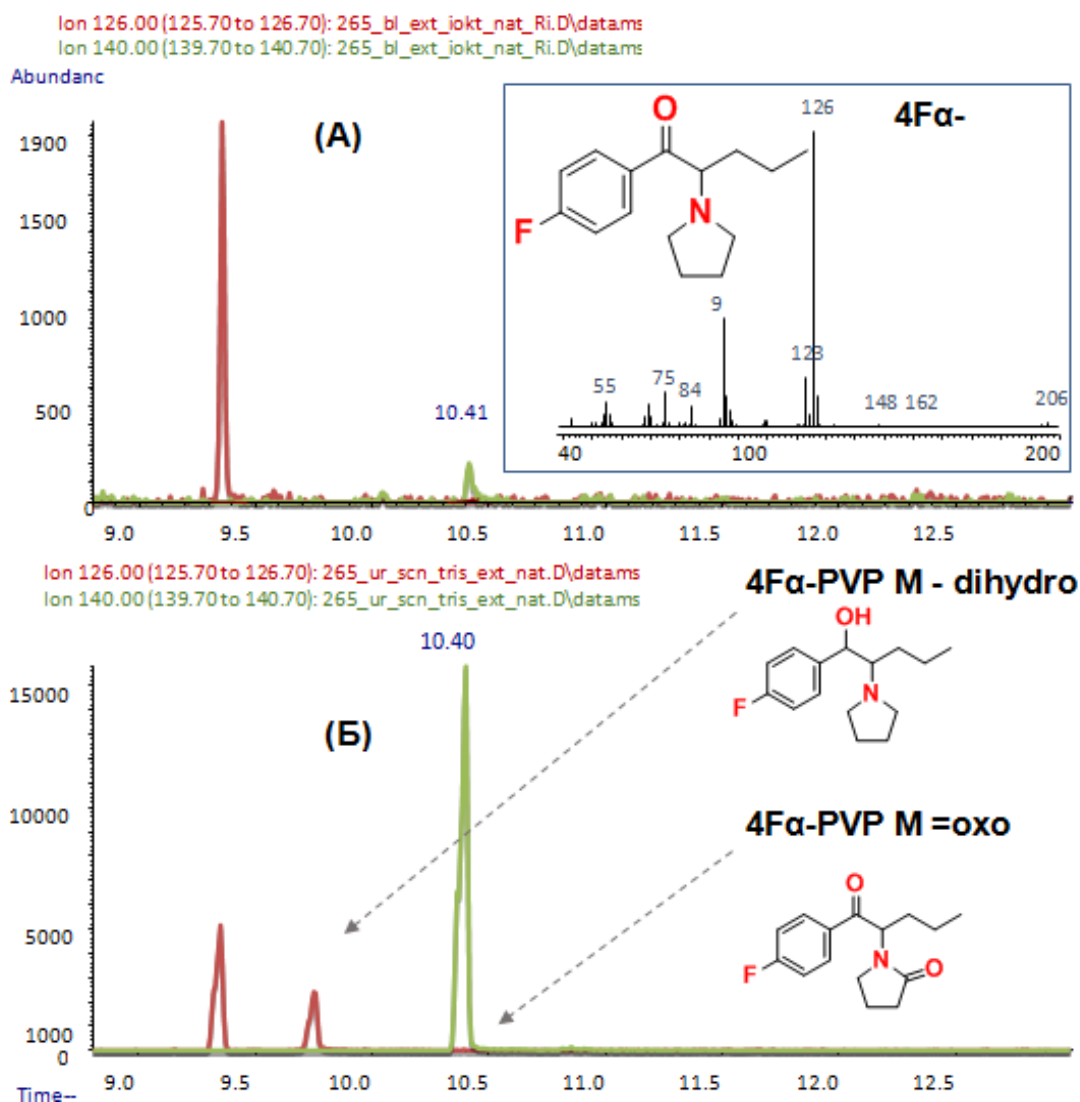


Рис.1. Хроматограммы (ГХ-МС/МС, EI) экстрагированного ионного тока изооктанового экстракта из крови (А) и ТРИС-экстракта из мочи (Б) живого лица и масс-спектр обнаруженного 4F-α-PVP.

На хроматограммах крови и мочи от живого лица (Рис.1 (А), (Б)) были идентифицированы 4-фтор-пирролидиновалерофенон (4F-α-PVP) с AMDIS Match Net = 87 и 90 соответственно, и его метаболиты [11, 9].

Табл. 1. Результаты ГХ-МС крови и мочи от живого лица.

Объект	Идентифицированные вещества	RT, в мин.	S	s/n	Основные ионы m/z
Кровь	4F- α -PVP	9,3576	77769	28	126, 206, 84, 95, 249
Моча	4F- α -PVP	9,3504	614422	69	

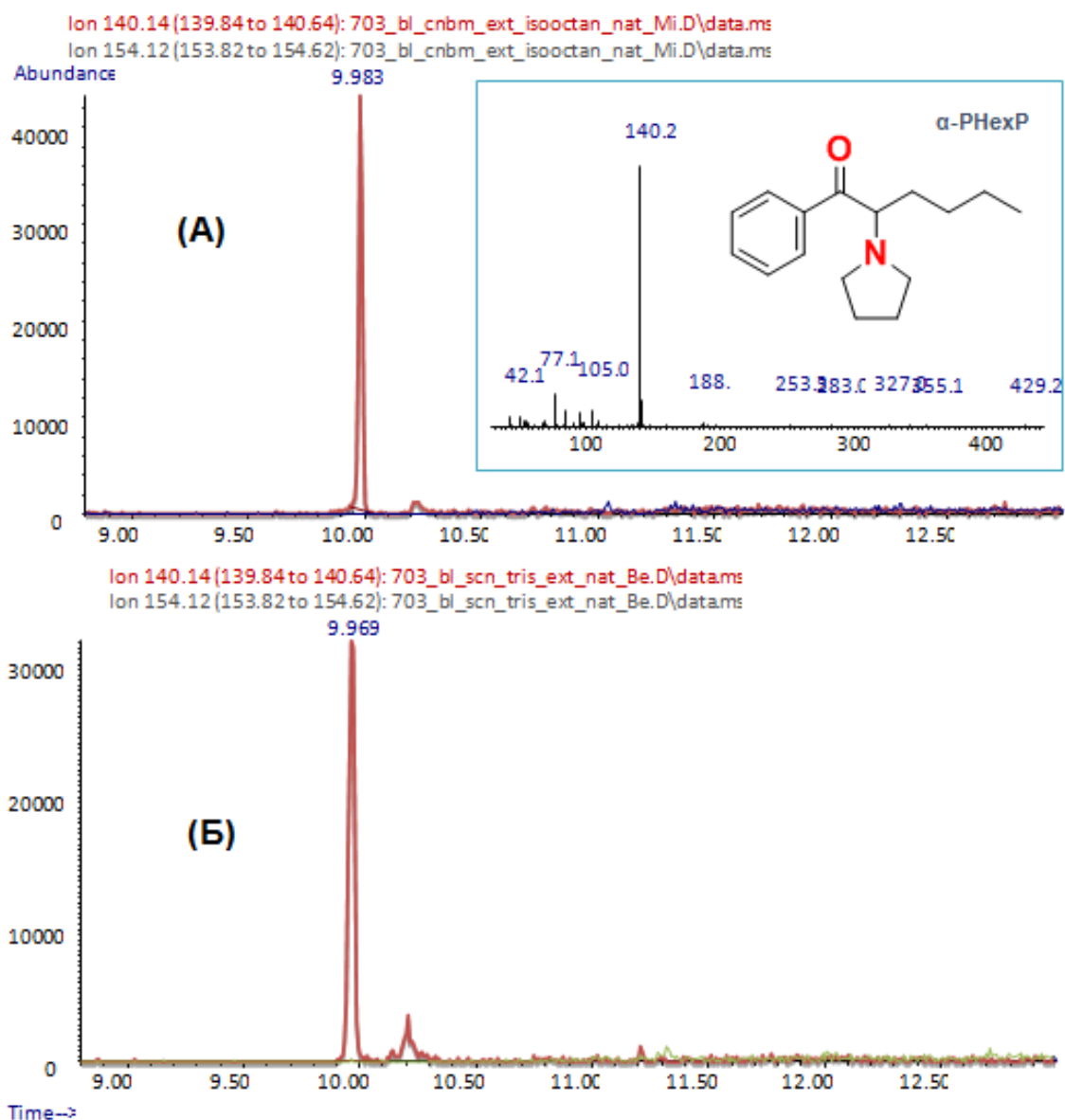


Рис.2. Хроматограммы (ГХ-МС/МС, EI) экстрагированного ионного тока (m/z 140 и 154) изооктанового экстракта (А) и ТРИС-экстракта (Б) из крови трупа, и масс-спектр обнаруженного соединения α -PHexP.

На хроматограммах крови от трупа (Рис.2 (А), (Б)) был идентифицирован альфа-пирролидиногексифенон (α -PHexP) с AMDIS Match Net = 96 и 79 соответственно [10].

Табл. 2. Результаты ГХ-МС крови от трупа.

Экстракт	Идентифицированные вещества	RT, в мин.	S	s/n	Основные ионы m/z
изооктан	α -РНexP	9,9799	199244	43	140, 77, 96, 105, 245
ТРИС	α -РНexP	9,9673	208227	39	

В ходе проведения СХИ из ФСКН поступила информация о том, что в вещественных доказательствах, изъятых с места обнаружения трупа гр-ки Г., 1977 г.р., обнаружено наркотическое средство α -РНexP.

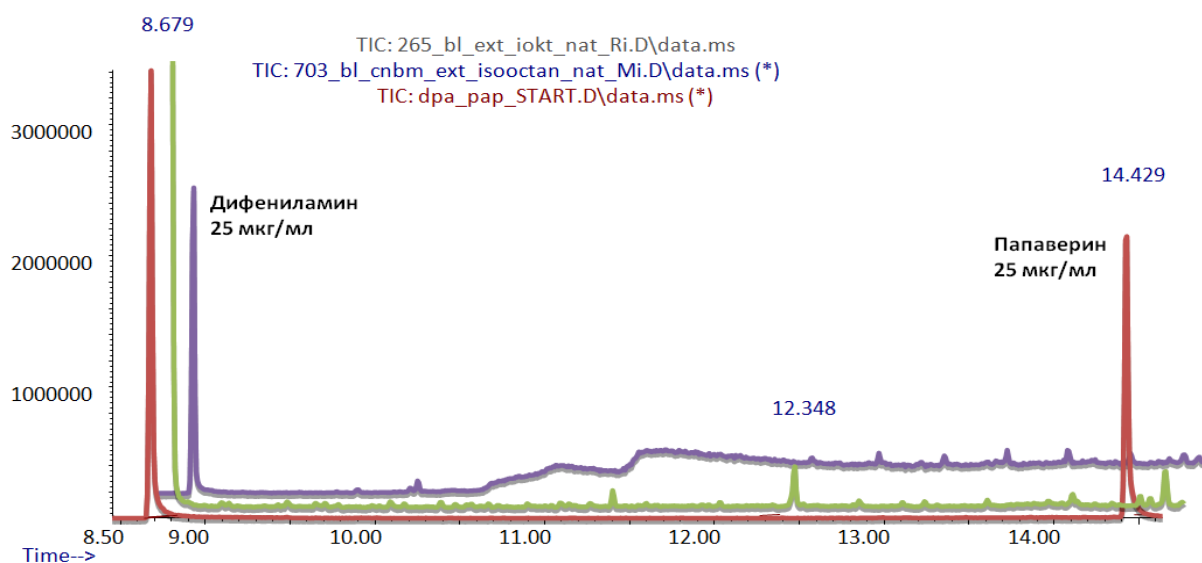


Рис.3. Хроматограммы (ГХ-МС/МС, EI) полного ионного тока изооктановых экстрактов из крови трупа (фиолетовый), живого лица (зеленый) и раствора дифениламина и папаверина (25 мкг/мл в этилацетате).

Таким образом, в ходе эксперимента из живой и трупной крови методами простой экстракции в неполярные и среднеполярные растворители получены извлечения с невысоким фоном матрицы (рис.3), позволяющие получить хроматограммы с отношением сигнал/шум от 28 до 43, что позволяет надежно идентифицировать с помощью поисковых ГХ-МС библиотек производные N-метилэфедрона с AMDIS Match Net = от 79 до 96.

Выводы

Показана возможность выявления в крови производных N-метилэфедрона, на примере α -РНexP и 4F- α -PVP, в рамках рутинного ГХ/МС-скрининга с применением методов простой экстракции неполярными и среднеполярными растворителями.

Описанный опыт применения методик простой жидкость-жидкостной экстракции в сочетании с ГХ-МС может быть полезен при проведении ХТИ и СХИ крови.

Благодарности

Авторы благодарны коллеге Александру Леонидовичу Печникову (Alexlr, ФСМ) за мотивацию, поддержку, и полезные рекомендации при выполнении представленной работы.

Список литературы:

1. Zawilska Jolanta B., Jakub Wojcieszak a-Pyrrolidinophenones: a new wave of designer cathinones // *Forensic Toxicology*. — 2017. — DOI 10.1007/s11419-016-0353-6. — С. 1-16.
2. Постановление Правительства РФ от 30.06.1998 N 681 (ред. от 21.02.2017) "Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации" // *Официальный сайт компании «КонсультантПлюс»*. — 2017. — http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_19243/.
3. Мелентьев А.Б. Катаев С.С., Дворская О.Н. Дизайнерские наркотики. Метаболизм и подходы к анализу в биологических средах. — Москва : Перо, 2016. — 154-155 с.
4. Grigoryev Andrej, Kavanagh Pierce, Pechnikov Alexandr Human urinary metabolite pattern of a new synthetic cannabimimetic, methyl 2-(1-(cyclohexylmethyl)-1H-indole-3-carboxamido)-3,3-dimethylbutanoate // *Forensic Toxicology*. — Springer, 2016. — First online: 23 April 2016.
5. Савчук С. А., др. Обнаружение метаболитов синтетических каннабимиметиков в моче, волосах и сыворотке крови методом газовой хроматографии с масс-селективным детектированием // *Информационное письмо*. — Москва : ФГБУ ННЦ Наркологии Минздрава России, 2014. — С. 43.
6. Савчук С. А., др. Обнаружение синтетических каннабимиметиков, наркотических, психоактивных веществ и их метаболитов в моче, волосах и ногтях методами жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием // *Информационное письмо*. — Москва : ФГБУ ННЦ Наркологии Минздрава России, 2014. — С. 88.
7. Печников А.Л., Лабутин А.В., Колесникова Ж. Г., Вагнер М.А. Идентификация метаболитов нового синтетического соединения MDMB(N)-073 // *Материалы II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 80-летию ПГФА 12-14 мая 2016 года*. — Пермь, 2016. — С. 101—114.
8. Крупина Н. А., Краснова Р. Р., Ковалева Т. А. Обнаружение и определение лекарственных веществ нейтрального и основного характера

в крови (сыворотке) газохроматографическим методом с использованием азотно-фосфорного детектора // *Материалы шестого Всероссийского съезда судебных медиков.* — Тюмень, 2005. — Т. 2. — С. 9-15.

9. Некоммерческая электронная библиотека SUDMED_2344_AMDISLIB_20170101 // sudmed.ru / Под ред. Печников А. Л.. — 2017. — <http://www.sudmed.ru/index.php?showtopic=6924>.

10. Шевырин В.А. Мелкозеров В.П. Некоммерческая электронная библиотека масс-спектров электронной ионизации EKBDRUGS (MS LIBRARY EKBDRUGS). — Екатеринбург : Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2015621086., 2015.

11. Roesner Peter [Designer Drugs Online News]: 4F-PVP // *Designer Drugs Online.* — Altenholz : DigiLab Software GmbH, 2014. — <https://db12.designer-drugs.de/db/displayCompound.pl?id=16278#tabs-2>.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФЕНТАНИЛА В КРОВИ МЕТОДОМ ХРОМАТО- МАСС СПЕКТРОМЕТРИИ

Василенко А.В., Мелентьев А.Б.

Челябинское областное бюро судебно-медицинской экспертизы

Фентанил и его аналоги представляют класс высокоэффективных синтетических наркотических анальгетиков, действующих, прежде всего, на μ -опиоидные рецепторы. Биологическое действие подобно действию опиатов, однако фентанил по анальгетической активности в 50 раз превышает эффективность морфина. В медицине применяется как премедикация перед хирургическими операциями, вводный наркоз, послеоперационная анальгезия, нейролептанальгезия, выраженный болевой синдром, хронические боли при онкологических заболеваниях; некупирующиеся боли (аппликация пластыря). В нелегальном обороте используются, в основном, как заменители героина [1].

Фентанил (рис.1) - мелкий кристаллический белый порошок, который, чаще всего, вводят внутривенно, курят или вдыхают через нос. Для достижения среднего уровня обезболивания концентрация фентанила должна достигать 15–20 нг/мл. При в/в введении эффект наступает через 1–3 мин, достигает максимума через 5–7 мин и продолжается 20–60 мин, при в/м — через 7–15 мин. С белками крови связывается до 79%. Клиренс составляет 0,4–0,5 л/мин, $T_{1/2}$ — 10–30 мин, объем распределения — 60–80 л. Быстро перераспределяется из крови и мозга в мышцы и жировую ткань. Биотрансформируется в печени (N-деалкилирование и гидроксигирование), почках, кишечнике и надпочечниках. Выводится с мочой (75% — в виде метаболитов и 10% в неизменном виде) и фекалиями (9% в виде метаболитов). Проникает в грудное молоко [2].

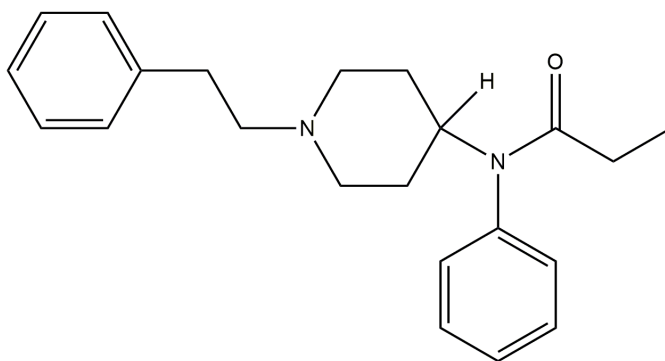


Рис.1. Структурная формула фентанила.

Из-за непостоянного состава смесей и крайне высокой анальгетической активности в уличном наркотике, его употребление часто приводит к передозировке со смертельным исходом [3]. Симптомы передозировки такие же, как у героина (сонливость, дезориентация, поверхностное дыхание, брадикардия и гипотензия). Поэтому и оказываемая медицинская помощь при интоксикации фентанилом такая же, как и при передозировке опиатами. Но, так как сродство к опиоидным рецепторам чрезвычайно высоко, часто даже своевременное введение стандартного количества антидота недостаточно для получения положительного эффекта [4]. Для судебно-химических анализов при летальных отравлениях необходима чувствительная и экспрессная методика определения фентанила в крови, которая была бы применима и для контроля детоксикации при отравлении фентанилом, а также для терапевтического мониторинга.

Целью данной работы явилась разработка методики количественного определения фентанила и обнаружения в крови других производных фентанила методом газовой хроматографии с масс селективным детектором, предназначенной для токсикологического, терапевтического мониторинга и судебно-химического анализа.

Материал и методы

Оборудование. Газовый хроматограф Agilent 7890B, масс-селективный детектор Agilent 5977B (фирма «Agilent Technologies», США), колонка HP-5MS (длина 30 м, внутренний диаметр 0,25 мм, толщина пленки неподвижной фазы 0,25 мкм), система с вакуумной камерой на 10 позиций («Agilent Technologies»), насос низкого вакуума, картриджи Simpli Q Evidex 200мг – 3 мл со смешанной фазой (фирма «Agilent», США), центрифуга ЦЛн-16, полуавтоматические пипетки-дозаторы, позволяющие отбирать объемы жидкостей 0,5-10, 5-50, 20-200 мкл; 0,1-1,0 и 1-5 мл.

Материалы.

Фентанил – аналитический образец с концентрацией 0,1 г/л (ФГУП «ГосНИИОХТ», г. Москва), верапамил - ампула для инъекций по 2,5 мг/мл (Фармстандарт – Уфимский витаминный завод). Буферные растворы: 1Н

раствор дигидрофосфата натрия рН=4,3. Органические растворители: этанол 95% (х.ч.), пропанол-2 (х.ч.), дихлорметан (х.ч.), метанол 99,6% (х.ч.). Прочие реактивы: кислота уксусная ледяная ГОСТ 61-77 (х.ч.), аммиака раствор концентрированный 25%, гелий (марка А).

Приготовление раствора внутреннего стандарта. Стандартный раствор верапамила с концентрацией 1 мг/мл готовили добавлением 400 мкл исходного раствора верапамила с концентрацией 2,5 мг/мл (ампула) к 600 мкл метанола. Рабочий раствор с концентрацией верапамила 0,002 мкг/мл готовили добавлением 2 мкл стандартного раствора верапамила с концентрацией 1 мг/мл к 998 мкл метанола.

Приготовление рабочих растворов для калибраторов. Калибровочные растворы с концентрацией фентанила 0,01 и 0,001 мкг/мл готовили ступенчатым разведением стандартного раствора фентанила метанолом. При приготовлении образцов крови для построения калибровочной кривой использовали схему, приведенную в табл. 1. К 3 мл «холостой» крови добавлялось соответствующее количество одного из рабочих растворов (табл. 1). После этого калибровочные пробы проходили все процедуры пробоподготовки и анализа. По результатам анализов калибраторов строилась калибровочная кривая.

Для исследований и отработки методики использовали трупную кровь, проверенную на отсутствие фентанила. До анализа образцы холостой и анализируемой крови хранили в морозильной камере при температуре минус 12°C.

Табл. 1. Приготовление образцов для построения калибровочной кривой.

№ п/п	Название пробы	Калибровочная концентрация в крови, мкг/мл	Концентрация рабочего раствора, мг/мл	Объем рабочего раствора на 1 мл крови, мкл
1	Бланк	0	0	0
2	Точка 1	0,001	0,001	3
3	Точка 2	0,01	0,001	3
4	Точка 3	0,05	0,01	15
5	Точка 4	0,1	0,01	30

Пробоподготовка и анализ крови методами ТФЭ и ГХ-МС

Пробоподготовка крови для анализа. К 3 мл крови добавлялось 15 мкл раствора внутреннего стандарта верапамила с концентрацией 0,002 г/л и 2 мл 1н раствора дигидрофосфата натрия (рН=4,3). Содержимое центрифугировалось при 4000 об/мин в течение 10 минут.

Процедура твердофазной экстракции. Предварительное кондиционирование сорбента осуществлялось путем последовательного пропускания через картридж 2 мл 95% этилового спирта и 2 мл 0,1% уксусной кислоты. Далее загружался образец со скоростью 1 мл/мин.

Промывка проводилась последовательно со скоростью 2-3 мл/мин: дважды по 1 мл 0,1% уксусной кислоты и 1мл 95% этилового спирта. Сушка патрона производилась под вакуумом в течение 10 мин.

Элюат получался двукратным пропусканием через патрон смеси растворителей: дихлорэтан - изопропиловый спирт – 25% гидроксид аммония (2:1:0,1) по 2 мл во флакон емкостью 15 мл, где органическая фаза выпаривалась до объема 150-200 мкл и переносилась во вставку для виалы объемом 250 мкл, где испарялась досуха в токе воздуха при 40С. Во вставку добавлялось 150 мкл бутилацетата.

Режим работы газового хроматографа с масс-селективным детектором. Начальная температура колонки - 80оС, выдержка 1,0 мин, увеличение температуры со скоростью 40 град/мин до 200оС и дальнейшее увеличение температуры со скоростью 12,5 град/мин до 300оС с выдержкой при конечной температуре -6 минут. Газ-носитель – гелий. Режим постоянного потока «Constant flow»- 1,1 мл/мин. Температура инжектора 260оС, устройства сопряжения с детектором -280оС. Ввод пробы без разделения потока со сбросом избытка через 1 мин в отношении потоков 1:15 (Split/Splitless). Режим SIM по ионам 303, 304, 151 (верапамил); 245, 146, 189 (фентанил); 303, 187, 275 (карфентанил); 259, 146, 189 (бутурилфентанил); 259, 160, 203 (3-метилфентанил); 259, 146, 203 (альфа-метилфентанил); 231, 146, 188 (ацетилфентанил), 273, 146,189 (пентаноилфентанил); 283, 95, 240 (фураноилфентанил).

Правильность и воспроизводимость методики определяли по результатам анализа серии проб крови по 5 образцов каждая, содержащих по 1 и 10 нг/мл фентанила.

Результаты и обсуждения

В качестве внутреннего стандарта для анализа на фентанил выбран верапамил из-за схожих физико-химических свойств с анализируемым веществом. В табл.2 приведены данные по воспроизводимости разработанной методики. Предел обнаружения фентанила в трупной гемолизированной крови 0,2 нг/мл. Предел количественного определения цельной крови 1 нг/мл, линейность 1-100 нг/мл.

Табл. 2. Воспроизводимость методики определения фентанила в крови (P=0,95,n=5)

Серия определений	Найдено, *нг/мл	Sr	Найдено, **нг/мл	Sr
1	1,01±0,09	0,1	10,0±0,2	0,3

* Введено 1 нг/мл (нижний контроль).

** Введено 10 нг/мл (верхний контроль)

Калибровочная кривая, полученная при отработке методики, описывается уравнением:

$Y = 1,093 * X$, $R = 0,999$, где Y - концентрация фентанила, X - отношение площадей пиков анализируемого вещества и внутреннего стандарта, R - коэффициент корреляции (рис.1).

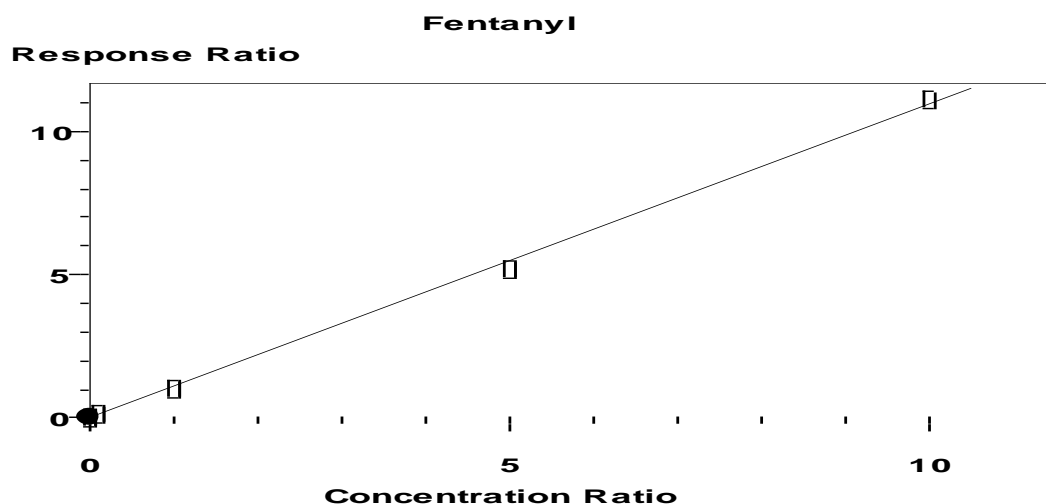


Рис.1. Калибровочная кривая для фентанила в крови.

На рис.2 приведена хроматограмма экстракта крови, содержащей 10 нг/мл фентанила.

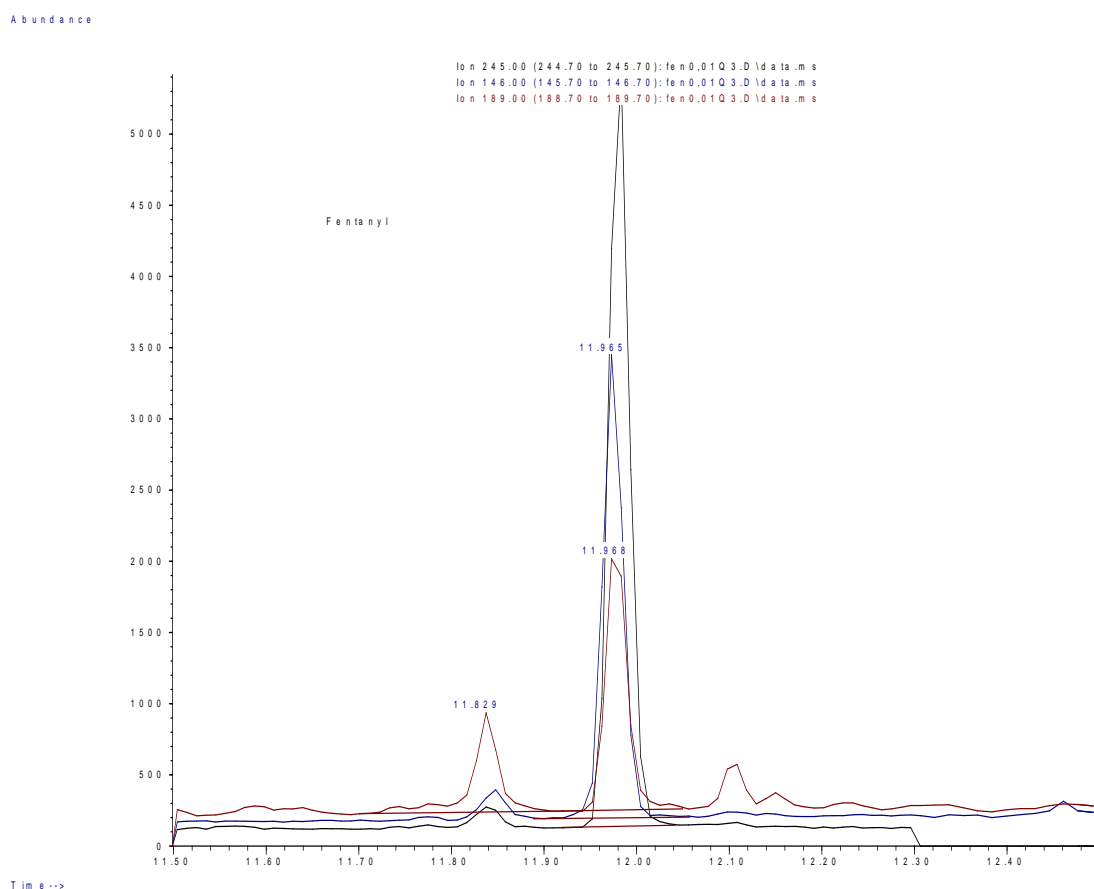


Рис.2. Хроматограмма экстракта контрольной крови с концентрацией фентанила 10 нг/мл. Время удерживания фентанила 11,97 мин.

Выводы

Описанная методика охватывает область от терапевтических до летальных концентраций фентанила в крови, также используется для качественного определения других производных фентанила. Методика применяется в настоящее время для судебно-химических анализов в Челябинском областном бюро судебно-медицинской экспертизы.

Список литературы:

1. Мелентьев А.Б., Катаев С.С., Дворская О.Н. Дизайнерские наркотики. Метаболизм и подходы к анализу в биологических средах. М.: Перо, 2016. 326 с.
2. Регистр лекарственных средств России. М.: РЛС, 2007. 1490 с.
3. Collier R. Street versions of opioids more potent and dangerous // Can. Med. Assoc. J. 2013.V. 185. P. 1027
4. Katselou M., Papoutsis I., Nikolaou P., Spiliopoulou C., Athanaselis S. Old opioids, new concerns: the case of acetylfentanyl // Forensic Toxicol, 2016. V. 34. P. 201-212

АНАЛИЗ СЛУЧАЕВ ОБНАРУЖЕНИЯ ФЕНОБАРБИТАЛА В БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТАХ

Горбачева Т.В., Исаков В.Д., Бычков В.А.

*Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение
здравоохранения «Бюро судебно-медицинской экспертизы»*

Фенобарбитал является производным барбитуровой кислоты (5-этил-5-фенилбарбитуровая кислота) и относится к группе снотворных лекарственных средств, вызывающих сон или облегчающих его наступление. Барбитураты оказывают быстрый снотворный эффект и даже в тяжелых случаях бессонницы, но существенно нарушают физиологическую структуру сна, укорачивая парадоксальную фазу [1]. В настоящее время фенобарбитал широко применяется для купирования судорожного синдрома.

Фенобарбитал, как практически все представители производных барбитуровой кислоты, является депрессантом ЦНС. Он взаимодействует со специфическими участками ГАМК-барбитуро-бензодиазепиновых рецепторов, тем самым повышает чувствительность ГАМК-рецепторов к ГАМК и тормозит нейрональную передачу в различных отделах ЦНС, оказывает неселективное угнетающее действие, в высоких концентрациях влияет на ток натрия и кальция через клеточную мембрану. Противосудорожный эффект обусловлен влиянием на потенциал-зависимые натриевые каналы. Снижает возбудимость эпилептоидного очага. Обладает прямым угнетающим действием на дыхательный центр (снижает чувствительность к углекислому газу) [2].

Фенобарбитал легко всасывается после перорального приема (биодоступность 90-100%). Всасывание происходит в желудке и тонкой кишке путем пассивной диффузии, причем этот процесс значительно ускоряется в присутствии алкоголя. Наивысшая концентрация фенобарбитала в плазме достигается через 12-18 часов. Период полувыведения ($T_{1/2}$, ч) фенобарбитала составляет 50-150 часов, объем распределения (V_d , мг/кг) – 0,5, процент связывания с белками плазмы – 50%. Свободная фракция барбитуратов в основном определяет физиологическую активность препарата [2]. Основными метаболитами фенобарбитала являются N- глюкупиранозилфенобарбитал и 4-гидроксифенобарбитал, в том числе и в виде глюкуронидов. При хроническом употреблении фенобарбитала около 25% дозы экскретируется с мочой в течение 24 часов неизменном виде, 17% - в виде 4-гидроксифенобарбитала, половину которого составляют производные глюкуроновой кислоты. Экскреция неизмененного фенобарбитала с мочой возрастает при щелочных значениях рН мочи или при увеличении объема мочи. После приема однократной дозы, около 80-90% выводится с мочой в течение 16 дней; N- глюкозиды составляет 30% от однократной дозы. Фенобарбитал проходит через плаценту и может быть обнаружен в молоке. Фенобарбитал является метаболитом метилфенобарбитала и примидона [3].

Повторное поступление барбитуратов, в том числе и фенобарбитала, вызывает развитие к ним толерантности, что связано с их способностью индуцировать микросомальные ферменты печени, стимулируя собственный окислительный метаболизм и метаболизм лекарственных средств, принятых одновременно (скорость может возрасть в 10-12 раз). Это относится к таким препаратам, как непрямые антикоагулянты, глюкокортикоиды, хлорамфеникол, трициклические антидепрессанты, салицилаты, парацетамол. Барбитураты снижают уровень карбамазепина, клоназепама. В то же время вальпроаты повышают уровень фенобарбитала в крови [2].

Терапевтическая концентрация фенобарбитала в крови – 4-26 мг/л, токсическая – 40-60 мг/л, летальная 100-150 мг/л. Смертельной дозой барбитуратов считается одномоментный прием внутрь около 10 разовых лечебных доз с большими индивидуальными различиями (фенобарбитал – 2 г) [2].

Неконтролируемый прием барбитуратов приводит к формированию барбитуровой зависимости. Наркотическое опьянение возникает при приеме дозы барбитуратов, превышающей в 2-3 раза обычную терапевтическую дозу. Клиническая картина опьянения напоминает алкогольное опьянение. Даже терапевтические дозы барбитуратов при постоянном длительном приеме могут вызывать психическую зависимость. Следующим этапом формирования зависимости становится рост толерантности, когда прежняя доза перестает оказывать желаемое действие. Примерно через полгода (в ряде случаев до 3 лет) регулярного

приема формируется физическая зависимость от барбитуратов. Толерантность устанавливается на уровне от 1 до 2 г. При прекращении регулярного употребления развивается абстинентный синдром. Абстинентный синдром продолжается в среднем 3 недели, но может продолжаться до 4-5 недель. Прогноз барбитуровой зависимости неблагоприятный. Больные становятся слабоумными после 3-5 лет хронического употребления барбитуратов. Патологическое влечение к барбитуратам интенсивное, в связи с чем терапевтические ремиссии короткие. Частота смертельных исходов при злоупотреблении барбитуратами высокая. Причиной смерти служат самоубийства, несчастные случаи в состоянии опьянения, передозировка барбитуратами [4].

Оборот фенobarбитала в настоящее время ограничен, Конвенцией о психотропных веществах (Венская конвенция 1971 г.) фенobarбитал включен в список IV. Постановлением Правительства РФ от 04.02.2013 г. № 78 фенobarбитал внесён в Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации (Список III — психотропные вещества, оборот которых в Российской Федерации ограничен и в отношении которых допускается исключение некоторых мер контроля).

В тоже время, фенobarбитал внесен в список важнейших лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения для взрослых людей [5] и для детей [6], а также в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения, утверждаемый ежегодно распоряжением Правительства Российской Федерации [7]. В настоящее время фенobarбитал входит в состав 18 лекарственных препаратов, большинство из которых отпускаются в аптечной среде без рецепта «Корвалол», «Валокордин», «Валосердин», «Беллатаминал» и др. [8].

Таким образом, фенobarбитал с одной стороны относится к веществам, подлежащим контролю, но с другой стороны входит в состав наиболее распространенных в нашей стране лекарственных средств. Такое двойственное положение препарата требует особого внимания при интерпретации результатов его определения при исследовании как постмортальных, так и антемортальных объектов (в Центрах по лечению острых отравлений, различных видов освидетельствований с целью установления факта приема наркотических или психотропных средств).

По данным Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова в структуре отравлений лекарственными препаратами наблюдается традиционно большое количество интоксикаций снотворно-седативными препаратами – 28,9%, среди которых преобладают производные 1,4-бензодиазепина (феназепам) и производные барбитуровой кислоты (фенobarбитал) [8].

Целью нашей работы был анализ как количества случаев обнаружения фенобарбитала при исследовании прежде всего постмортальных объектов, так и анализ концентраций фенобарбитала, что в определенной степени позволяет судить о дозах принимаемого фенобарбитала.

Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Бюро судебно-медицинской экспертизы» является единственным экспертным учреждением в регионе, выполняющим судебно-химические исследования постмортальных биологических объектов. Стандарт производства судебно-химических исследований в СПб ГБУЗ «БСМЭ» основан на проведении скрининговых анализов всех постмортальных биожидкостей методом газовой хроматографии с масс-селективным детектированием. Данные представленные ниже получены при исследовании постмортальных биологических объектов методом газовой хроматографии с масс-селективным детектированием на приборах «Agilent 7890/5975», «МАЭСТРО 7820/5975». Изолирование фенобарбитала из биожидкостей проводилось методом жидкость-жидкостной экстракции, в качестве экстрагента использовался бутилацетат. Во всех случаях идентификации фенобарбитала проводилось его количественное определение в крови (при наличии крови, как объекта исследования). Количественные определения проводились методом газовой хроматографии с масс-селективным детектированием, внутренний стандарт – тимол. Градуировочные графики строились с использованием биологической матрицы – крови, предварительно проанализированной с целью исключения присутствия фенобарбитала. В качестве стандартного образца использовали субстанцию фенобарбитала (производство ОАО «Усолъе-Сибирский Химфармзавод»). Градуировочные графики линейны в диапазоне концентраций от 0.5 мг/л до 40 мг/л; от 2 мг/л до 10 мг/л; от 10 мг/л до 200 мг/л. Предел количественного определения фенобарбитала в крови 0.5 мг/л.

При анализе результатов судебно-химических исследований установлено, что количество случаев обнаружения фенобарбитала составило в 2013 г. – 418, в 2014 г. – 472, в 2015 г. – 694, в 2016 г. – 711, что в процентном отношении к общему количеству исследований с целью определения наркотических и психотропных средств составило: в 2013 г. – 15,7%, в 2014 г. – 15,0%, в 2015 г. – 19,8% и в 2016 г. – 19,2%. В абсолютных цифрах рост числа судебно-химических исследований, в результате которых был идентифицирован фенобарбитал, составил 70% (2013 г. – 418 исследований, в 2016 г. – 711 исследований). В 48,7% процентах случаях в 2014 году, в 47,4% в 2015 г. и 43,1% исследований в 2016г. фенобарбитал был идентифицирован, как единственный токсикант. Количество исследований, по результатам которых фенобарбитал был идентифицирован в смеси с наркотическими средствами (метадоном,

морфином, амфетаминами и т.д.), составило в 2014 г. 15,5%, в 2015 г. – 11,0% и в 2016 г. – 16,9%. Таким образом, можно сделать вывод о том, что в половине случаев однозначно имеет место прием фенобарбитала с терапевтической целью, а количество случаев совместно употребления фенобарбитала с наркотическими средствами не имеет тенденции к резкому увеличению.

Интересен тот факт, что количество женщин, по результатам судебно-химических исследований у которых идентифицирован фенобарбитал меньше, чем количество мужчин. Так, в 2013 г. процент женщин составил – 34%, а мужчин – 66%, в 2014 г. – 41% и 59%, в 2015 г. 37% и 63%, а в 2016 г. 36% и 64% соответственно.

Данные по диапазону концентраций фенобарбитала в крови представлены в табл. 1.

Табл. 1. Диапазон концентраций фенобарбитала в крови

Диапазон концентраций, мг/л	Количество исследований, %							
	2013 г.		2014 г.		2015 г.		2016 г.	
	Ж*	М**	Ж	М	Ж	М	Ж	М
До 1,9	34,3	41,0	27,5	29,3	50,4	59,1	47,9	51,3
2,0-4,9	18,7	20,9	21,5	23,8	20,2	12,7	23,9	21,2
5,0-29,9	37,5	27,9	33,5	36,8	25,2	24,5	20,6	21,2
30,0-59,9	7,8	7,8	12,6	15,9	2,5	2,4	3,7	4,0
Свыше 60	1,7	2,4	4,9	5,8	1,7	1,3	3,9	2,3

На основании данных, представленных в табл.1, можно сделать вывод о том, что в более чем в 50% исследований концентрация фенобарбитала не превышает значения 20 мг/л. Количество случаев определения фенобарбитала в концентрациях, превышающих терапевтическую (60 мг/л) составляет не более 5%, как у женщин, так и у мужчин. Максимальные концентрации фенобарбитала в 2013-2015 гг. не превышали 120 мг/л и только в 2016 году в трех случаях концентрации фенобарбитала в крови составили более 130 мг/л.

Представленные данные свидетельствуют о том, что несмотря на внесение фенобарбитала в список веществ, подлежащих контролю, данный лекарственный препарат является широко распространенным среди населения Санкт-Петербурга. Отдельно необходимо отметить, что количество мужчин, принимающих лекарственные препараты, содержащие фенобарбитал превышает количество женщин.

Данный факт требует внимания в связи с тем, что мужчины составляют большинство лиц, проходящих химико-токсикологические исследования в рамках освидетельствования для занятия определенными видами деятельности, в том числе и владением оружия.

Длительный период выведения фенобарбитала из организма, даже в случае приема однократной терапевтической дозы, и отнесения фенобарбитала к психотропным веществам в ряде случаев приводит к установлению факта приема фенобарбитала, как психотропного вещества. В связи с расширением круга лиц, которым необходимо проходить химико-токсикологические исследования, данная проблема будет приобретать все более острый характер, так как в настоящее время отсутствуют единые пределы обнаружения фенобарбитала в моче для вынесения заключения об его обнаружении. Внедрение в практику лабораторий метода газовой хроматографии с масс-селективным детектированием, а в последние годы и тандемной жидкостной масс-спектрометрии значительно расширяет окно идентификации фенобарбитала в биообъектах и, особенно, в моче при освидетельствовании живых лиц. В то же время на упаковках лекарственных препаратов, содержащих фенобарбитал, отсутствуют предупредительные надписи о том, что они содержат психотропное вещество.

Выводы:

1. Фенобарбитал относится к широко распространённым лекарственным средствам, применяемым с терапевтической целью.
2. Данные представленные в статье свидетельствуют о том, что только в 5% случаев судебно-химических исследований установлена концентрация фенобарбитала выше терапевтической.
3. В связи с широким распространением фенобарбитала, необходимо решить вопрос о едином методическом подходе к определению фенобарбитала в моче живых лиц и интерпретации полученных результатов, с учетом факта широкого применения данного препарата с терапевтическими целями.

Список литературы:

1. Клиническая фармакология : учеб. / Под ред. В.Г. Кукеса. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 944 с.
2. Медицинская токсикология : национальное руководство / Под ред. Е.А. Лужникова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 928 с.
3. Clarke's analysis of drugs and poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material, Fourth edition / Edited by A.C. Moffat, M.D. Osselton, B. Widdop. – London: Pharmaceutical Press, 2011. - 2471 p.
4. Наркология : национальное руководство / под ред. Н.Н. Иванца, И.П. Анохиной, М.А. Винниковой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 944 с.
5. WHO Model List of Essential Medicines, 19th List (April 2015).
6. WHO Model List of Essential Medicines for Children, 5th List (April 2015).
7. Правительство РФ Распоряжение от 28 декабря 2016 г. № 2885-р.
8. Наиболее часто встречающиеся острые отравления мирного времени / Ю.Ш. Халимов [и др.] // Известия Российской Военно-медицинской академии. – Т. 36. - № 2. – С. 26-29.

НОВЫЕ ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В НАРКОЛОГИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Желткова Л.А.¹, Смирнов А.В.²

¹ *ГУЗ «Тульский областной наркологический диспансер № 1», г. Тула, РФ*

² *ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва, РФ*

В последние годы, начиная с 2015г., вступили в силу ряд нормативных и законодательных документов, касающихся аналитической диагностики наличия в организме человека алкоголя, наркотических средств и психотропных веществ. Таковыми являются:

- Федеральный закон РФ от 13.07.2015 г. № 230-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации»,

- Федеральный закон РФ от 03.04.2017 г. № 61-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «О воинской обязанности и военной службе» и статьи 25 и 61 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»,

- Приказ Минздрава России от 18.12.2015 г. № 933н «О порядке проведения медицинского освидетельствования на состояние опьянения (алкогольного, наркотического или иного токсического)»,

- Приказ Минздрава России от 15.06.2015 г. № 344н «Об проведении обязательного медицинского освидетельствования водителей транспортных средств (кандидатов в водители)»,

- Приказ Минздрава России от 30.06.2016 г. № 441н «О порядке проведения медицинского освидетельствования на наличие медицинских противопоказаний к владению оружием и химико-токсикологических исследований наличия в организме человека наркотических средств, психотропных веществ и их метаболитов»,

- Приказ Минздрава России от 22.12.2016 г. № 988н «О порядке выдачи справки об отсутствии у работников, которые в соответствии со своими трудовыми обязанностями должны иметь доступ к наркотическим средствам, психотропным веществам, внесенным в список I и таблицу I списка IV перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации, прекурсоров или культивируемым наркосодержащим растениям, заболеваний наркоманией, токсикоманией, алкоголизмом»,

- другие Приказы Минздрава России, утверждающие Порядок и Стандарты оказания специализированной медицинской помощи по профилю «психиатрия-наркология» (№№ 1034н, 299н, 300н, 301н, 302н).

Одним из основных новых документов, регламентирующих правила проведения ХТИ, является приказ Минздрава России от 18.12.2015 № 933н

«О порядке проведения медицинского освидетельствования на состояние опьянения (алкогольного, наркотического или иного токсического)».

В соответствии с данным Приказом проведение медицинского освидетельствования (МО) по направлениям правоохранительных органов теперь единообразно для всех категорий освидетельствуемых граждан.

При исследовании выдыхаемого воздуха на наличие алкоголя техническим средством измерения с распечаткой положительным результатом считается концентрация превышающая 0,16 мг/л (с учетом всех погрешностей), для вынесения заключения о состоянии опьянения должно быть 2 положительных исследования выдыхаемого воздуха с интервалом в 15-20 минут.

В Приказе МЗ РФ № 933н полностью отсутствует регламент проведения исследования содержания алкоголя в крови. Данное обстоятельство продиктовано отсутствием в настоящее время в законодательстве максимальной погрешности измерения концентрации алкоголя в крови. Это создаёт большие трудности при вынесении заключения о состоянии опьянения водителей - участников ДТП, получивших травмы, повлекшие за собой госпитализацию и, как следствие, невозможность проведения МО в полном объёме.

В настоящее время сложилась ситуация, при которой отсутствие в Законе и нормативных актах понятия «концентрации алкоголя в крови» (с учётом максимальной погрешности) по аналогии с выдыхаемым воздухом, приводит к невозможности привлечения к административной ответственности водителей, совершивших ДТП в состоянии опьянения. На сегодняшний день существует ряд методик, прошедших метрологическую регистрацию в установленном порядке. Возможно, работа в данном направлении позволит в недалёком будущем восполнить указанный пробел нормативно-регулирующей базы, соответствующий законопроект о внесении изменений в статью 12.8 КоАП РФ подготовлен (предусмотрено пороговое значение 0,3 г/л этанола в крови при вынесении заключения о состоянии опьянения для водителей ТС) и находится в Правительстве РФ на согласовании.

Для исследований на наличие наркотических средств, психотропных и иных токсических веществ (НС, ПВ и иных ТВ) качестве биообъектов используются образцы мочи или крови, причем кровь отбирается в том случае, если освидетельствуемый заявляет о невозможности сдачи мочи в течение 30 минут после направления. У всех водителей транспортных средств, доставленных на МО, теперь отбирается биологический образец с целью проведения исследований на НС и ПВ, вне зависимости от показаний анализатора паров этанола. ХТИ образца мочи проводятся в два этапа: 1) предварительные исследования иммунохимическими методами с применением анализаторов, обеспечивающих регистрацию и количественную оценку результатов исследования путем сравнения

полученного результата с калибровочной кривой; 2) подтверждающие исследования методами газовой и (или) жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. Методы тонкослойной хроматографии и газовой хроматографии больше не применяются для анализа НС, ПВ и иных ТВ.

Согласно приказу № 933н предварительные ХТИ (в частности, иммунохроматографический анализ – ИХА) должны проводиться на месте отбора образца мочи, в клинико-диагностической или химико-токсикологической лаборатории (КДЛ, ХТЛ), или иных медицинских организациях, имеющих лицензии на осуществление медицинской деятельности, предусматривающей выполнение работ по клинической лабораторной диагностике или судебно-медицинской экспертизе, но не позднее 2-х часов с момента отбора образца.

Для этих целей кабинеты медицинского освидетельствования оснащаются портативными иммунохимическими анализаторами. На сегодняшний день для считывания результатов тест-полосок и получения количественной оценки в строго определенном низком диапазоне концентраций в России используются 3 модели приборов разных производителей: 1) анализатор рефлектометрический видеоцифровой Рефлеком с ПК и программным обеспечением, 2) химико-токсикологический анализатор ИК 200609, 3) анализатор АМ-2100. Приборы ИК 200609 и АМ-2100 адаптированы под работу с тест-полосками конкретных производителей, производства T&D Innovation (Германия) и Фактор-Мед (РФ) соответственно, и лишь прибор Рефлеком может быть адаптирован не только для работы с тест-контейнером мульти-10 производства AVON (Китай), но и для различных мульти-тест панелей других изготовителей. Калибровка партий тест-полосок происходит в заводских условиях. Практика использования таких приборов в субъектах Российской Федерации началась еще в 2011-2012 гг. Следует отметить, что «положительные» результаты такого рода количественного определения для предварительных исследований на НС, ПВ и ТВ далеко не всегда подтверждаются методами хромато-масс-спектрометрии. Сам принцип иммунной хроматографии со считыванием прибором результата тестовой зоны тест-полоски подвержен многим внешним факторам, в т.ч. утрата первоначально заявленных аналитических характеристик теста при естественном хранении, и этот процесс неконтролируемый, а также возможное получение ложноположительных результатов. Тем более, когда речь идет о заявляемых для тестов крайне низких порогах обнаружения вещества или средства, что увеличивает процент ложноположительных реакций, а проверить данный порог для теста в каждом конкретном месте применения не представляется возможным ввиду отсутствия у пользователя контрольных материалов с определенным содержанием наркотического средства. Наиболее значимым обстоятельством массового

применения этих анализаторов в местах отбора биопробы представляется сам факт документирования результатов исследования, информация сохраняется в памяти прибора и распечатывается на бумажном носителе.

ХТИ при медицинском освидетельствовании теперь в обязательном порядке проводятся на следующие НС, ПВ и ТВ, включая их производные, метаболиты и аналоги: опиаты, растительные и синтетические каннабиноиды, фенилалкиламины (амфетамин, метамфетамин), синтетические катиноны, кокаин, метадон, бензодиазепины, барбитураты. На все перечисленные группы и вещества выпускаются тест-полоски для мочи, в т.ч. на катиноны и синтетические каннабиноиды. Тест на синтетические катиноны (производства T&D Innovation) выпускается как модифицированный тест на амфетамины и позволяет выявлять альфа-PVP и MDPV, а тест на синтетические каннабиноиды (аналог зарубежного теста «K2») позволяет выявлять лишь некоторые вещества группы JWH, и то в крайне высоких концентрациях. Важно отметить, что на предварительном этапе (ИХА) не обязательно исследовать все перечисленные группы веществ, но необходимо проводить исследования на все эти группы веществ методом хромато-масс-спектрометрии. Определение некоторых групп веществ на первом и втором этапах может быть не всегда актуально, с учетом специфики распространения наркотиков в конкретном регионе, а также с учетом возрастной и социальной категории граждан. (В Российской Федерации особенно актуальна региональность распространения различных наркотических средств и ПАВ. Во многих регионах зачастую преобладают синтетические катиноны и синтетические каннабиноиды нового поколения, постепенно вытесняющие из употребления героин и амфетамин. В кавказском регионе преобладают некоторые лекарственные препараты, формально не относящиеся к наркотическим средствам: прегабалин («лирика»), тропикамид, трамадол, баклофен, габапентин.)

Обязательное проведение ХТИ наличия в организме человека наркотических средств, психотропных веществ и их метаболитов для некоторых категорий граждан регламентированы Федеральным Законом РФ от 13.07.2015 № 230-ФЗ, среди них:

- 1) Частные детективы и частные охранники,
- 2) На право владения оружием,
- 3) Специалисты авиационного персонала,
- 4) Граждане при постановке на воинский учет, призыве или поступлении на военную службу по контракту, военнослужащие, проходящие военную службу по контракту,
- 5) Работники ведомственной охраны,
- 6) Лица, допущенные к работе на судне,
- 7) Члены экипажа судна,
- 8) Иностранцы граждане,

- 9) Лица, принимаемые на работу, непосредственно связанную с движением поездов и маневровой работой, и работники, выполняющие такую работу,
- 10) Работники подразделений транспортной безопасности,
- 11) Сотрудники органов внутренних дел.

Согласно Федеральному Закону РФ от 03.02.2015 № 7-ФЗ вносятся изменения в Федеральный Закон № 3-ФЗ «О наркотических средствах и психотропных веществах», при ХТИ необходимо также выявлять новые потенциально опасные психоактивные вещества (ПАВ).

В приказе Минздрава России от 15.06.2015 № 344н «О проведении обязательного освидетельствования водителей транспортных средств (кандидатов в водители транспортных средств)» регламентируется определение наличия ПАВ в моче, а также качественное и количественное определение карбогидрат-дефицитного трансферрина (CDT) в сыворотке крови.

Определение ПАВ и CDT включено также в приказы Минздрава России №№ 299н, 300н, 301н, 302н (без CDT) 2016 года об утверждении стандартов оказания специализированной медицинской помощи в области наркологии.

Приказом Минздрава от 30.12.2015 № 1034н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «психиатрия-наркология» и Порядка диспансерного наблюдения за лицами с психическими расстройствами и (или) расстройствами поведения, связанными с употреблением психоактивных веществ» определены стандарты оснащения ХТЛ. Для проведения предварительных исследований лаборатория оснащается оборудованием и диагностическими реагентами для иммунохимического анализа проб, включая анализатор для ХТИ, обеспечивающий регистрацию и количественную оценку результатов исследования путем сравнения полученного результата с калибровочной кривой. Для подтверждающих исследований – оборудование для анализа проб методом жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией и методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией, в качестве масс-селективных детекторов могут использоваться как квадрупольные детектора, так и ионные ловушки.

Также в приказе № 1034н приводятся штатные нормативы ХТЛ, кроме врача КЛД теперь в штате лаборатории могут работать специалисты без медицинского образования: химик-эксперт медицинской организации (ХЭМО) и биолог. В письмах Минздрава России разъясняется, что на должность ХЭМО может приниматься специалист с высшим фармацевтическим образованием даже сразу после окончания ВУЗа, причем, решением аттестационной комиссии дополнительная специальная

подготовка такого молодого специалиста может быть проведена в случае необходимости.

К сожалению, на сегодняшний день в России все еще не решена проблема доступности для практических лабораторий аналитических образцов сравнения, калибровочных и контрольных материалов, содержащих малые количества НС и ПВ, что приводит к отсутствию валидированных методик для количественного определения этих веществ в биообъектах.

Вместе с тем, многие профильные лаборатории наркологических служб, БСМЭ и других ведомств, всего около 50 лабораторий, принимают участие в проекте «Межтокслаб» в проведении многоцентровых сличительных межлабораторных испытаний, проводя качественное определение в образцах мочи различных НС и ПВ, а также количественное определение этанола.

Выводы.

В последнее время Министерством здравоохранения Российской Федерации уделяется значительное внимание вопросам надежной аналитической диагностики НС, ПВ и маркеров потребления этанола в образцах биожидкостей, о чем свидетельствует целый ряд принятых нормативных документов. Дальнейшее совершенствование методик химико-токсикологических исследований, использование новых подходов в диагностике и ужесточение мер контроля на уровне Правительства за потреблением психоактивных веществ и алкоголя со временем позволит существенно улучшить социальные и медицинские аспекты в области наркологии.

МАРКЕР ХРОНИЧЕСКОГО ЗЛУПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЕМ – КАРБОГИДРАТ ДЕФИЦИТНЫЙ ТРАНСФЕРРИН. АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Желткова Л.А., Бурин А.А., Федулова О.В.

*Государственное учреждение здравоохранения «Тульский областной
наркологический диспансер №1»*

Злоупотребление алкоголем имеет серьезные медицинские, социальные, психологические, юридические и экономические последствия. Оно приводит к антисоциальному поведению, деградации личности, ухудшению генофонда нации. В состоянии алкогольного опьянения совершается большинство преступлений. Пьянство и алкоголизм занимают третье место среди причин смертности.

Трудности диагностики хронического злоупотребления алкоголем во многом обусловлены тем, что хроническое злоупотребление может иметь различные клинические варианты — от бессимптомных, латентных форм,

до тяжелых, прогностически неблагоприятных, сопровождающихся крайне высокой летальностью.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ, а также в рамках комплекса мер, направленных на реализацию новой государственной антиалкогольной политики, Московским научно-практическим центром наркологии Департамента здравоохранения Москвы были разработаны Методические рекомендации «Диагностика, мониторинг хронического злоупотребления алкоголем и скрининг наиболее распространенных патологических состояний, обусловленных злоупотреблением» [1], данные рекомендации легли в основу медицинской технологии: «Определение фракций карбогидрат-дефицитного трансферрина методом капиллярного электрофореза».

Методика одобрена профессиональным сообществом врачей-наркологов Российской Федерации и внесена в Приказы МЗ РФ [2,3,4], во исполнение 230-ФЗ, а также Приказы, утверждающие Порядок и Стандарты оказания специализированной медицинской помощи по профилю "психиатрия-наркология" [5,6,7,8] (1034н, 299н, 300н, 301н).

Процедуре определения карбогидрат-дефицитного трансферрина (CDT) в сыворотке крови методом капиллярного электрофореза присвоен код номенклатуры медицинской услуги А09.05.229 (Приказы Минздрава от 27.12.2011г. №1664н и от 10.12.2014г. № 813н).

Определение карбогидрат-дефицитного трансферрина при диагностике, мониторинге и оценке системы потребления алкоголя широко применяется за рубежом.

В 2001 г. маркер CDT был одобрен Федеральным агентством по контролю за продуктами питания и лекарствами США в качестве показателя хронического злоупотребления (Food and Drug Administration, FDA) - **карбогидрат-дефицитный трансферрин**.

В 2002 г. в Сборнике официальных публикаций Американского общества по Медицине Зависимостей и Алкоголизму описан современный алгоритм тестирования в наркологических учреждениях. Эффективность данного алгоритма была подтверждена многочисленными исследованиями. Одно из них описано в статье Schmidt L.G. с соавт. (одобрено этическим комитетом Rudolf Virchow).

В Великобритании в 2010 г. CDT признан маркером, способным достоверно определять злоупотребление алкоголем, и применяется при обследовании лиц, лишенных водительских прав за вождение в нетрезвом виде, а также при обследовании военнослужащих для выявления скрытых форм алкоголизма.

В Италии лица, повторно задержанные за вождение в нетрезвом виде, направляются на лечение, в ходе которого CDT анализируется ежеквартально. Права возвращают при нормальных значениях маркера, полученных в течение года.

В Испании данное обследование проходят трудовые мигранты. В Швеции - работники автотранспортных предприятий.

Трансферрин (Tf) - гликопротеин β 1-глобулиновой фракции. Tf присутствует в крови в виде различных изоформ в зависимости от разветвления углеводной цепи. В зависимости от состава углеводных цепей трансферрина, количество присоединенных остатков сиаловых кислот в его молекуле может быть вплоть до 8. В норме трансферрин представлен преимущественно 5 (пента)-, 4 (тетра)-, 3 (три)- и 2 (ди)-сиалотрансферрином [1, 10].

Процентное содержание этих изоформ в сыворотке крови строго упорядочено и у здорового человека составляет: < 1,5% для гептасиало-Tf; 1-3% для гексасиало-Tf; 12-18% для пентасиало-Tf; 64-80% для тетрасиало-Tf; 4,5-9% для трисиало-Tf и < 2,5% для дисиало-Tf. Асиало-, моносиало- и октасиалотрансферрин в норме не детектируются или обнаруживаются в незначительных концентрациях: < 0,5% для асиало-Tf, < 0,9% для моносиало-Tf [1].

Хроническое употребление больших доз алкоголя приводит к угнетению гликозилирования трансферрина, в результате чего возрастает содержание изоформ со сниженным количеством остатков сиаловых кислот, которые оценивают суммарно как **углевод-дефицитный трансферрин (УДТ)** или **карбогидратдефицитный трансферрин (CDT)**.

В настоящее время и до завершения программы международной стандартизации CDT, инициированной Международной Федерацией Клинической Химии (IFCC), к карбогидрат-дефицитному трансферрину принято относить асиало-, моносиало- и дисиало-изоформы трансферрина [11,12].

В норме содержание CDT не превышает 1,3% от общей концентрации трансферрина. Однако, с учётом максимальной погрешности метода ($\pm 0,3\%$), за патологическое принимается содержание CDT выше 1,6%. Период полураспада трансферрина составляет 14-17 дней. Время, необходимое для нормализации показателя после прекращения употребления, составляет в среднем 4 недели [1,10].

Патомеханизм повышения уровня CDT в ответ на хроническое злоупотребление алкоголем состоит из множества звеньев [13,14,15]. Этанол и его главный метаболит — ацетальдегид оказывают следующее влияние на биохимические процессы в организме:

- Иницирование (повышение) активности сиалидазы (нейраминидазы) гепатоцитов. Усиление гидролиза связей между остатком N-ацетилнейраминовой кислоты и сиаловой кислотой.
- Ингибирование (подавление) активности галактозилтрансферазы и N-ацетилглюкозаминилтрансферазы в аппарате Гольджи.
- Подавление экспрессии генов, кодирующих сиалилтрансферазу,

Как результат, при синтезе гликопротеинов происходит нарушение гликозилирования (галактозилтрансфераза не присоединяет к гликопротеинам галактозу, а сиалилтрансфераза не присоединяет остатки сиаловых кислот) и образование их мало- и а- сиалированных форм.

Специфичное повышение CDT наблюдается у лиц, потребляющих не менее **60** г алкоголя в течение не менее **7-10** дней, что позволяет устанавливать факт хронического злоупотребления лабораторным путем [1, 10].

В течение двух последних десятилетий разработано несколько методов определения CDT [1,10], таких как

- метод ионно-обменной хроматографии
- турбодиметрический метод с использованием антител к трансферрину
- радиоиммунологический метод
- высокоэффективная жидкостная хроматография. Исследование, выполненное с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), обладает значительным преимуществом перед иммунологическим методом в плане специфичности и чувствительности.
- капиллярный электрофорез и капиллярный зонный электрофорез.

Метод капиллярного электрофореза основан на разделении заряженных молекул в жидкой среде внутри сверхтонкого кварцевого капилляра под действием электрического тока. Белковые молекулы при этом разделяются согласно своему электрическому заряду. Разделение изоформ трансферрина методом капиллярного электрофореза основано на разнице их электрического заряда, величина которого прямо пропорциональна количеству остатков сиаловой кислоты [16,17].

Результаты качественной оценки представляют собой электрофоретические кривые, отображающие фракции трансферрина, присутствующие в анализируемом образце сыворотки (рис. 1).

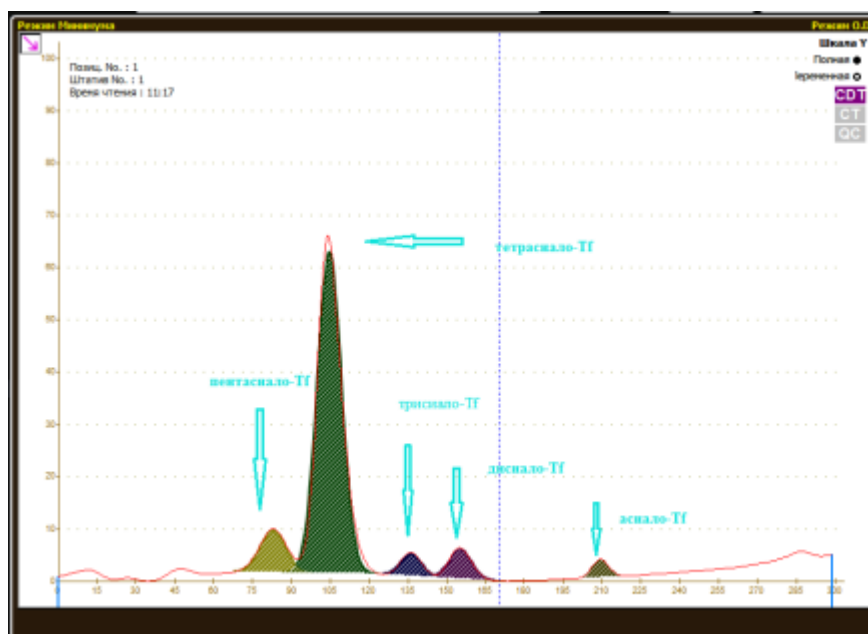


Рис. 1 Качественная оценка фракций трансферина

Результаты относительной количественной оценки представляют собой автоматически скалькулированные относительные (%) концентрации изоформ трансферрина (Рис. 2а; 2б), полученные посредством прямой денситометрии фракций при 200 нм [18].

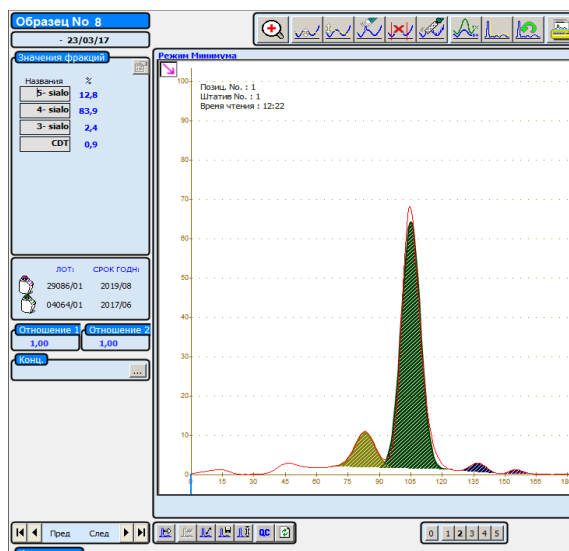


Рис.2а Относительная количественная оценка CDT (нормальное значение).

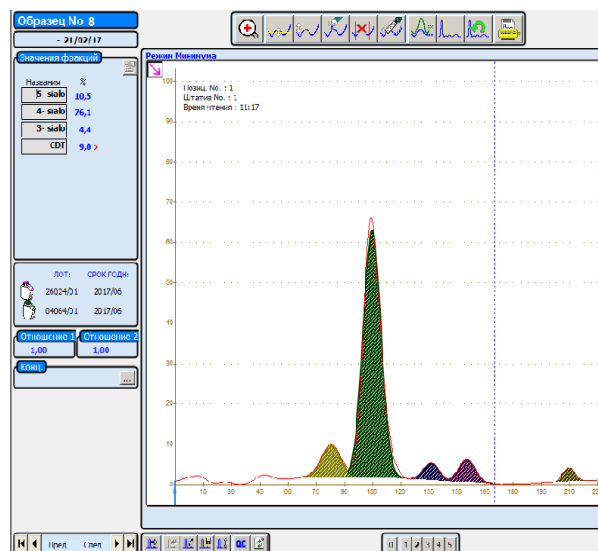


Рис. 2б Относительная количественная оценка CDT (патологическое значение).

При проведении относительной количественной оценки маркера CDT в отсутствии интерферирующих факторов, значение CDT >1,6 % следует расценивать как показатель хронического алкогольного злоупотребления (положительный результат). Значение CDT < 1,6 % при отсутствии интерферирующих помех на ЭФ профиле следует расценивать как отрицательный результат. При получении значений в диапазоне $1,3\% \leq$

CDT \leq 1,6% («серая зона») рекомендуется провести повторное исследование спустя 3-4 недели с использованием образца свежей сыворотки от этого же пациента.

Измерение относительной концентрации фракции белка не внесено в перечень измерений, относящихся к сфере государственного регулирования обеспечения единства измерений (в сфере здравоохранения) Приказ МЗ России от 21.02.2014 г. и, соответственно, не подлежит обязательной поверке. (Письмо ФГУП "ВНИИОФИ" №9-12/605 от 03.02.2015 г.)

Данный метод реализован при помощи коммерческих анализаторов трех производителей: SEBIA (системы Minicap и Capillarys-2 Flex Piercing), Helena Bioscience (система V8), Beckman Coulter (системы P/ACE 5000 и P/ACE MDQ) [1].

Системы капиллярного электрофореза Capillarys/ Minicap и Helena Bioscience, наборы реагентов и расходные материалы к ним зарегистрированы как изделия медицинского назначения и разрешены к использованию для *in vitro* диагностики на территории Российской Федерации.

В последние годы в Российской Федерации данный метод стал широко применяться в практике наркологической службы. На сегодняшний день исследование маркера проводится в 40 регионах РФ.

В Тульском областном наркологическом диспансере с 2014 года проводится определение маркера CDT на системах капиллярного электрофореза Minicap и Capillarys-2 Flex Piercing. За прошедший период количество лиц, направленных на данное обследование, неуклонно растёт (табл.1).

Табл. 1. Статистические данные ТОНД по определению маркера CDT.

	Всего обследовано человек	Полученные результаты исследования CDT				
		$\leq 1,3\%$ <i>норма</i>	$> 1,6\%$ <i>патология</i>	$>1,3\%$ $\leq 1,6\%$ <i>"серая зона"</i>	<i>Генетически й вариант</i>	<i>2-3 сиалобло к</i>
2014 г.	184	126	22	5	1	-
2015 г.	2416	1865	429	105	16	1
2016 г.	5287	4342	671	221	51	2
1 кв.2017 г.	1617	1387	146	64	19	1

Данным видом обследования охвачены следующие категории населения:

- Лица, ранее за наркологической помощью не обращавшиеся, у которых при медицинском осмотре врачом психиатром-наркологом были выявлены клинические признаки злоупотребления алкоголем, или прошедшие медицинское освидетельствование на состояние опьянения с

заключением о наличии алкогольного опьянения при первичной диагностике;

- Пациенты, состоящие на диспансерном наблюдении, в соответствии с требованиями действующего порядка диспансерного наблюдения;

- Лица, обращающиеся для получения справки для допуска к работе с НС и ПВ в соответствии с Приказом МЗ Российской Федерации от 22.12.2016 г. № 988н [4].

- Иные категории, требующие экспертной оценки и комиссионного принятия решения, в том числе в соответствии с Приказом МЗ Российской Федерации от 15.06.2015 г. № 344н [2], а так же в связи со сложностью клинического случая или конфликтной ситуацией.

При обследовании лиц, направленных на врачебную комиссию для решения различных экспертных вопросов, в рамках лабораторной диагностики проводились исследования уровня активности ферментов (АЛТ, АСТ и ГГТ), анализировалась клиническая картина крови и, в обязательном порядке, проводилось определение карбогидрат дефицитного трансферрина.

Проведённое комплексное лабораторное исследование в совокупности с данными функциональной диагностики, а также имеющимися в распоряжении Комиссии анамнестическими данными и заключениями врачей-специалистов, позволяют объективизировать картину и ответить на поставленные вопросы.

Далее приведено несколько примеров использования метода определения фракций CDT в комплексной оценке состояния при первичном обращении в наркологическую службу:

Пациент I, мужчина 34 лет, обращение впервые с целью получения медицинской справки для допуска к управлению транспортным средством. Основанием для обследования явилось медицинское освидетельствование на состояние опьянения от 15.03.2012 г. (акт): алкогольное опьянение (0,86 мг/л; 0,82мг/л). Отрицал злоупотребление алкоголем.

Результаты лабораторного обследования: ОАК – в норме, МСV – в норме, АЛТ – 62,1, АСТ – 57,6, ГГТ – 212,7.

Гепатиты «В», «С» – не обнаружены.

УЗИ органов брюшной полости: патологии органов брюшной полости не выявлено.

CDT – 1,5%.

Заключение терапевта: стеатогепатит (вероятно алкогольного генеза).

Заключение гастроэнтеролога: стеатогепатит минимальной степени активности.

Вывод: *предварительное заключение - имеет место злоупотребление алкоголем. Установлено диспансерное наблюдение.*

Пациент II, женщина 30 лет, обратилась впервые по направлению КДН на консультацию в связи с тем, что «склонна к употреблению спиртных напитков», распивала алкоголь во дворе. Из анамнеза: начало употребления алкоголя в 16 лет, употребление 1 раз в месяц, толерантность 100 мл водки. ААС отрицала.

Результаты лабораторного обследования: тромбоциты – 144,00; MCV - 108,20; АЛТ – 90,2; АСТ – 84,6; ГГТ – 102,8.

Гепатиты «В», «С» – не обнаружены.

УЗИ органов брюшной полости от 02.12.2014 г.: признаки хронического холецистита. Дискинезия желчного пузыря. Диффузные изменения структуры поджелудочной железы.

CDT – 1,5%

Заключение терапевта: Хронический панкреатит. Хронический холецистит.

Вывод: *диагноз «Пагубное потребление алкоголя».*

Пациент III, мужчина 34 лет, обратился впервые 03.02.2015 г. для получения медицинской справки Ф 046-1 (охранная деятельность). Основанием для обследования явилось медицинское освидетельствование на состояние опьянения от 12.06.2014 г. (акт): алкогольное опьянение (0,53 мг/л; 0,50 мг/л). Пациент не отрицал употребления алкоголя 2-3 раза в месяц, толерантность 250 мл водки, последнее употребление 2 дня назад. Предполагаемый диагноз: F10.1, F10.2?.

Результаты лабораторного обследования: MCV – 104,5, АЛТ – в норме, АСТ – 79,4, ГГТ – 83,6.

Гепатиты «В», «С» – не обнаружены (анализ от 04.02.2015 г.).

УЗИ органов брюшной полости: признаки хронического холецистита.

CDT - > 6,8%

Заключение терапевта: отклонение от нормы биохимических анализов связаны с употреблением алкоголя. Хронический холецистит.

Вывод: *диагноз «Пагубное потребление алкоголя». Дифференциальный диагноз с «Синдромом зависимости от алкоголя, средняя стадия, периодическое потребление»*

На результаты количественной оценки CDT влияет ряд факторов, связанных с проведением преаналитического этапа диагностики, а также наличием иных интерферирующих влияний (реологические особенности крови, генетические вариации, особенности состояния обследуемых лиц).

Так, получение корректных результатов в большой степени зависит от правильного проведения преаналитического этапа диагностики. На данный этап лабораторных исследований приходится от 35 до 70% ошибок.

Согласно Методическим рекомендациям [1] отбор крови должен производиться из поверхностной вены в пробирки, не содержащие реагентов, в том числе цитрата натрия и K_2 ЭДТА и K_3 ЭДТА. Находящийся в плазме фибриноген является значительным интерферирующим фактором и делает результаты анализа недействительными.

Немаловажное значение имеют условия хранения и транспортировки образцов.

Хранение образцов крови и их последующая транспортировка к месту проведения исследования должны осуществляться в холодильнике или специальных термоконтейнерах, поддерживающих температуру среды не выше 2-8 °С. Не допускается хранение и транспортировка образцов при комнатной температуре.

При необходимости длительного транспортирования образцы крови должны быть отцентрифугированы для получения сыворотки не позднее, чем через 1 час после взятия образца. Свежая сыворотка крови пригодна для исследования без дополнительной пробоподготовки.

К анализу допускается сыворотка при хранении ее в условиях холодильника при температуре 2- 8°С не более 10 дней. При необходимости более длительного хранения образцы сыворотки крови должны быть заморожены (-18-24°С) в течение 8 часов с момента их взятия. Замороженная сыворотка пригодна для исследования в течение месяца.

К факторам, обусловленным нарушениями преаналитического этапа и способным вызывать помехи на ЭФ профиле (Рис. 3а,б), относят:

- образцы с признаками гемолиза;
- старые, неправильно хранившиеся образцы;
- образцы плазмы или неправильно подготовленная сыворотка;
- образцы с ЭДТА или цитратом.

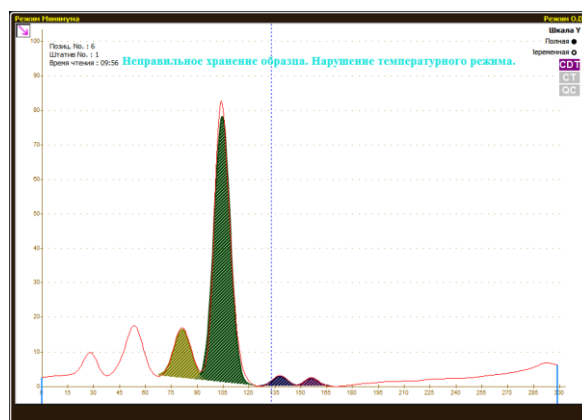
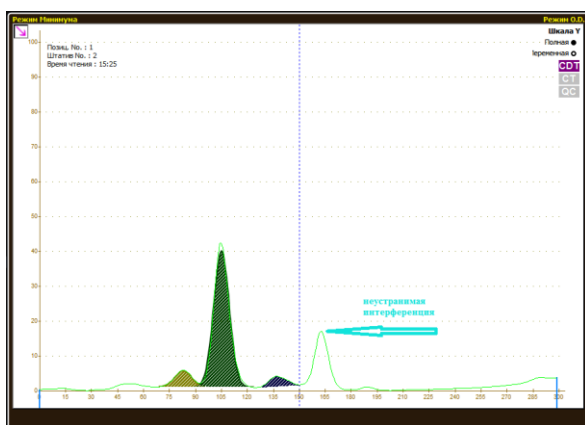


Рис. 3а,б. Интерференция, связанная с нарушением условий хранения и транспортировки проб.

При изменении реологических свойств крови образцы сыворотки могут содержать криоглобулины или моноклональный белок (белок, синтезирующийся при ряде лимфопролиферативных заболеваний) и обладать повышенной вязкостью (особенно при хранении в замороженном состоянии). Такие образцы при проведении электрофореза могут формировать помехи в виде одной или нескольких дополнительных фракций на профиле.

Для устранения данного вида интерференции необходимо проводить обработку образцов при помощи раствора для обработки проб (Рис. 4а, 4б).

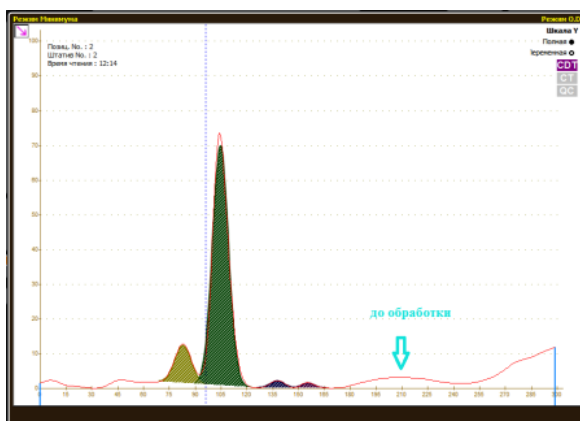


Рис.4а. Образец с интерференцией в виде дополнительной фракции (первичный анализ)

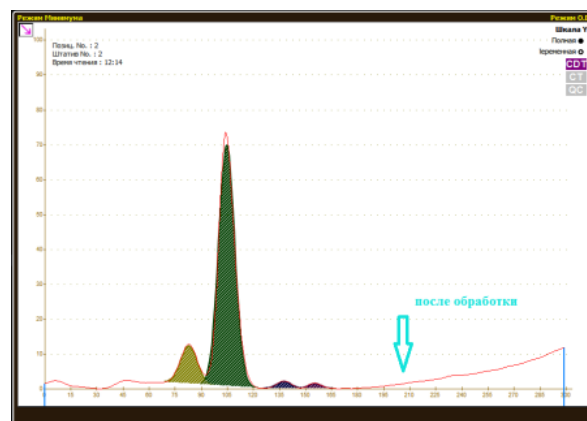


Рис. 4б. Образец с интерференцией после обработки Solution de traitement (повторный анализ)

Наличие генетического варианта трансферрина.

У 95-97% европеоидной популяции в норме присутствует генетический вариант трансферрина С. У оставшейся части популяции отмечается синтез вариантного трансферрина В или Д с различной электрофоретической подвижностью. На электрофореграмме эти варианты легко обнаруживаются (Рис. 5а, 5б).

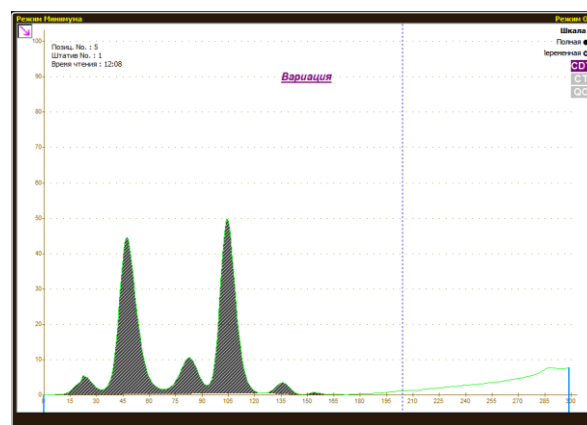
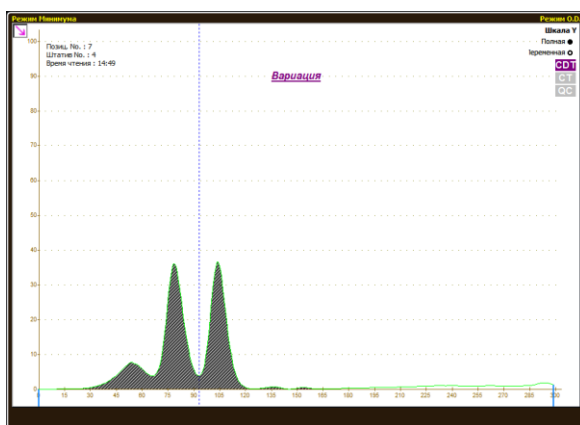


Рис. 5а, 5б Генетический вариант трансферрина.

Частота присутствия гетерозиготного варианта в популяции не превышает 2%. Показания уровня CDT в большинстве случаев является расчётным. В случае результатов анализа вблизи "серой зоны" рекомендуется проведение повторного исследования через 2-3 недели с целью оценки тенденции изменения уровня CDT.

В литературных источниках описаны редкие случаи неполного разделения фракций ди- и три-сиалотрансферрина, известные также как феномен ди-трисиало-блока (Рис. 6) Механизм формирования блока ди-трисиалотрансферрина до конца не изучен, однако большинство авторов указывают на его взаимосвязь с органическими поражениями печени алкогольной и неалкогольной этиологии, в т.ч. алкоголь-индуцированный цирроз. Вследствие неполного разделения фракций ди- и три-сиалотрансферрина корректная количественная оценка CDT невозможна.

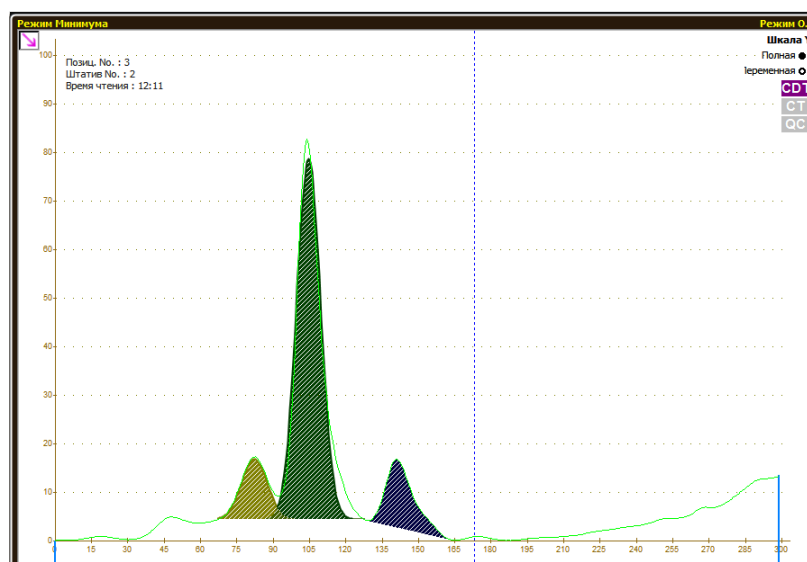


Рис. 6 Образец с неполным разделением фракций ди- и три-сиалотрансферрина.

Из опыта работы по использованию метода CDT в рамках оказания наркологической помощи населению можно сделать выводы о том, что данный метод:

- позволяет объективизировать состояние ряда пациентов и установить диагноз наркологического заболевания при исходных скудном анамнезе и слабовыраженной клинической картине. Безусловно, метод при изолированном применении не позволяет установить нозологический диагноз, однако даёт возможность объективизировать и оценить тяжесть течения наркологического расстройства.
- позволяет перейти к активной целевой профилактике и раннему выявлению лиц, предрасположенных к злоупотреблению алкоголем.
- формирует "сдерживающую" мотивацию.

Список литературы:

1. Методические рекомендации: "Диагностика, мониторинг хронического злоупотребления алкоголем и скрининг наиболее распространенных патологических состояний, обусловленных злоупотреблением" (МНПЦ Наркологии Департамента здравоохранения города Москвы). // <http://c-d-t.ru/wp-content/uploads/2016/05/metod-recomend.pdf>.
2. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15.06.2015 г. № 344н "Об проведении обязательного медицинского освидетельствования водителей транспортных средств (кандидатов в водители)".
3. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 30.06.2016 г. № 441н "О порядке проведения медицинского освидетельствования на наличие медицинских противопоказаний к владению оружием и химико-токсикологических исследований наличия в организме человека наркотических средств, психотропных веществ и их метаболитов".
4. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 22.12.2016 г. № 988н "О порядке выдачи справки об отсутствии у работников, которые в соответствии со своими трудовыми обязанностями должны иметь доступ к наркотическим средствам, психотропным веществам, внесенным в список I и таблицу I списка IV перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации, прекурсорам или культивируемым наркосодержащим растениям, заболеваний наркоманией, токсикоманией, алкоголизмом".
5. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 30.12.2015 г. № 1034н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "психиатрия-наркология" и Порядка диспансерного наблюдения за лицами психическими расстройствами и (или) расстройствами поведения, связанными с употреблением психоактивных веществ".
6. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 17.05.2016 г. № 299н "Об утверждении стандарта первичной специализированной медико-санитарной помощи при синдроме зависимости, вызванном употреблением психоактивных веществ".
7. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 17.05.2016 г. № 300н "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при пагубном употреблении психоактивных веществ".
8. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 17.05.2016 г. № 301н "Об утверждении стандарта первичной специализированной медико-санитарной помощи при пагубном употреблении психоактивных веществ".
9. Булгакова В.С., Высокогорский В.Е., Притыкина Т.В., Титов С.С. Нарушение обмена углеводовсодержащих соединений при алкогольной интоксикации // Наркология. –2008.-№5.-С.50-53.

10. Тарасова О.И., Огурцов П.П., Мазурчик Н.В., Моисеев В.С. Современные лабораторные маркеры употребления алкоголя // Клиническая фармакология и терапия. -2007.-№16 (1).-С.1-5.
11. Jeppsson J., Arndt T., Schellenberg F., Wienders J., Anton R., Whitfield J., Helander A. Toward standardization of carbohydrate-deficient transferrin (CDT) measurements: I. Analyte definition and proposal of a candidate reference method. Clin Chem Lab Med 2007; 45(4): 558–562.
12. Jeppsson J-O., Siebelder C., Whitfield J.B., Schellenberg F. Toward standardization of carbohydrate-deficient transferrin (CDT) measurements: III. Performance of native serum and serum spiked with disialotransferrin proves that harmonization of CDT assays is possible. Clin Chem Lab Med 2013; 51(5):991–996.
13. Helander A. Chromatographic measurement of transferring glycoforms for detecting alcohol abuse and congenital disorders of glycosylation. Chromatographic methods in clinical chemistry and toxicology 2007; 87-97.
14. Wolff F., Mesquita M., Corazza F., Demulder A., Willems D. False positive carbohydrate-deficient transferrin results in chronic hemodialysis patients related to the analytical methodology Clinical Biochemistry (Article in Press).
15. Arndt T. Carbohydrate-deficient transferrin as a marker of chronic alcohol abuse: a critical review of preanalysis, analysis, and interpretation. Clin Chem 2001;47:13–27.
16. Инструкция пользователя к системе капиллярного электрофореза модельного ряда Capillarys, Sebia.
17. Инструкция пользователя к системе капиллярного электрофореза модельного ряда Minicap, Sebia.
18. Schellenberg F., Wienders J.P.M. Evaluation of capillary electrophoresis assay for CDT on SEBIA's Capillarys System: Intra and inter laboratory precision, reference interval and cut-off. Clinica Chimica Acta 2010; 411:1888–1893.

К ВОПРОСУ О РАСПРОСТРАЕНИИ НОВЫХ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ПОСРЕДСТВОМ ИНТЕРНЕТА

Жуматаева Г.С

*Научно-исследовательский институт судебных экспертиз
Республиканского государственного казенного предприятия
«Центр судебных экспертиз МЮ РК»*

По данным МВД РК, в период с 2013 по 2015 годы в Республике Казахстан, при проведении оперативно-розыскных мероприятий в почтовых отправлениях обнаружено и изъято различных субстанций, содержащих новые психоактивные вещества (далее - НПВ), общий вес которых составил около 9 кг, т.е. свыше 80 тысяч доз. В 2016 году было изъято уже около 30 кг НПВ (свыше 300 тысяч доз).

В декабре 2016 года в республике проведено пилотное исследование в трех регионах в целях установления распространенности употребления НПВ среди пациентов наркологических организаций. По итогам исследования установлено, что каждый второй пациент сочетал потребление НПВ и традиционных психоактивных веществ (далее – ПАВ).

При этом, установлены следующие показатели комбинации употребления НПВ с другими ПАВ: с алкоголем (92%), с каннабисом (84%), табаком (66%), галлюциногенами (37%), опиоидами (34%), MDMA (29%), бензодиазепинами (23%), *Salvia divinorum* (17%), героином (7%).

По данным Доклада о рынках наркотиков в ЕС «Доклад о рынках наркотиков в ЕС: глубокий анализ» (1), признаков снижения разнообразия и доступности новых веществ в Европе также не наблюдается.

В 2015 году в системе раннего предупреждения ЕС было выявлено 100 ранее не зарегистрированных психоактивных веществ, а общее число ранее не зарегистрированных веществ отслеживаемых EMCDDA (Европейский центр мониторинга наркотиков и наркозависимости) увеличилось до 560 наименований.

Эта цифра более чем в два раза превышает количество наркотиков, контролируемых в соответствии с международными договорами о контроле над оборотом наркотиков.

«Центр судебной медицины» МЗ РК с 2013 года тесно сотрудничал с консорциумом ЕС, в реализации программ CADAP осуществляемых на территории Республики Казахстан. В настоящее время, вновь созданный объединенный Центр судебных экспертиз (далее-Центр), продолжил это сотрудничество.

Общая информация о программе.

Программа CADAP финансируется ЕС и реализуется консорциумом, состоящего из следующих партнёров:

Компонент 1 – Институт Тримбос (Нидерланды), Компонент 2 – ResAd (Чешская Республика), Компонент 3 – Национальное бюро профилактики наркомании (Польша) и Компонент 4 – Франкфуртский университет прикладных наук (Германия) через Германское общество по международному сотрудничеству (GIZ) при поддержке Федерального министерства экономического развития и сотрудничества (Германия).

Программа CADAP 6 оказывает поддержку государствам Центральной Азии в разработке и принятии сбалансированных наркополитик, направленных на решение приоритетных задач в регионе, в соответствии со Стратегией ЕС по борьбе с наркотиками (2013-2020 гг.) и Планом действий ЕС по предотвращению распространения наркотиков в Центральной Азии (далее ЦА) на 2014-2020 гг.

Основная цель реализуемого в настоящее время Компонента 2 - оказать поддержку странам ЦА в принятии комплексного подхода по

сбору данных, используя в качестве модели стандарты Европейского центра мониторинга наркотиков и наркозависимости (ЕЦМНН).

Одним из основных ожидаемых результатов Компонента 2 является учреждение системы раннего предупреждения о появлении новых психоактивных веществ.

27-30 марта т.г. в г.Алматы в рамках Компонента 2 состоялся второй совместный региональный семинар «Национальный мониторинговый центр» (программа CADAP 6).

В ходе проведения данного семинара, европейскими коллегами представлен перечень уже из 612 наименований ПАВ, отслеживаемых EMCDDA.

Известно, что оборот дизайнерских наркотиков, приобретает глобальные масштабы, чему во многом способствует их распространение посредством Интернета (онлайн-магазины, объявления, специализированные форумы).

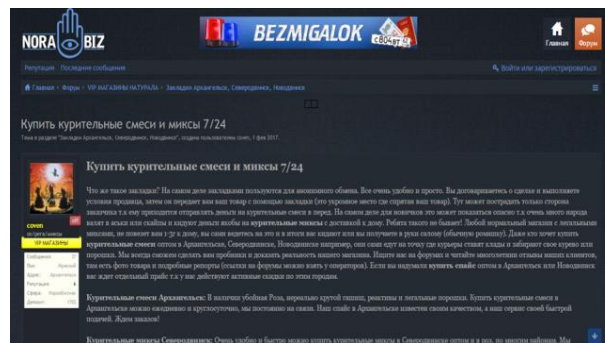
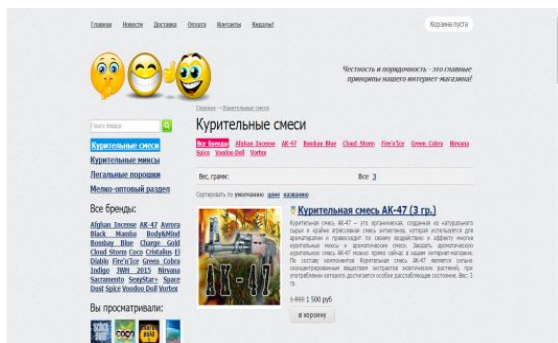
В качестве одной из целей Компонента 2 является проведение регионального анализа поставок новых психоактивных веществ (НПВ) посредством сети Интернет в странах-бенефициарах.

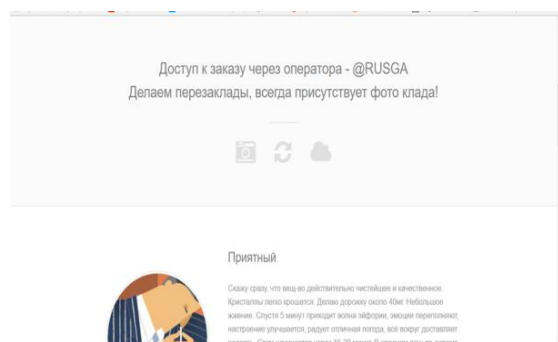
В соответствие данной цели, участниками семинара в г. Алматы, проведена экспериментальная часть (продолжительностью 3,5 час) по поиску веб-сайтов занимающиеся продажей новых наркотических средств.

Поиск проводился посредством введения запросов по поисковым системам (Googl и Яндекс) с использованием специальных терминов, предложенными экспертами ResAd.

Примеры поискового запроса: «Купить (“кристаллы” OR “крысы” OR “легалка”)), «Купить (“миксы” OR “мука” OR “синтетика” OR “синтетики” OR “аромамиксы”)).

По итогам эксперимента через Интернет – ресурсы обнаружено несколько десятков соответствующих веб-сайтов осуществляющие поставку НПВ.





Следует отметить, что в соответствии действующего законодательства, Департаментом по борьбе с наркобизнесом Министерства внутренних дел РК, ежедневно на причастность к незаконному обороту наркотиков отслеживаются сайты, социальные сети и другие интернет ресурсы, при установлении которых подобные сайты незамедлительно блокируются.

По результатам эксперимента установлен следующий перечень «товаров», содержащих НПВ распространяемых посредством Интернета.

«Shaman», «JWH 001», «JWH 003», «3 MD 2017», «Блюз (Blues)», «ICE (ЛЁД)» «марка звезда», «марка «золотой ключ»», «элизабет», «таблетки Пилса Доллар», «Пилса Сердце», «Ск кристалл», «APVP», «Экстази (колеса Burger King)», «Экстази (лого Сердца max. MDMA)», «Экстази (лого Mercedes max. speed)», «РЕГА КМ44», «Марки LSD», «Бошки натур Blueberry», «Россыпь», «new extasy», «MDMA», «амфетамин», «марки», «капли LSD-25», "ХТС", «HASH», «15-20К КРИ», «кристаллы на турбо», «Голд», «перса на турбо», «перса на Адыне/Дыдве», «аватар», «Детская неожиданность», «Просто неожиданность», «Взрослая неожиданность», «Зелень», «Тытра», «сервер адын», «росс/тв», «рега», «бошки», «Скорость», «фен», «натур», «реагент», «хороший кристалл», «вкусная мука», «быстрый реагент», «кристаллы», «jwh», «legal», «spice», «jwh18», «a29», «md3», «соль», «мука», «мдвп», «меф», «крек», «ешки», «2c-b», «быстрый», «мягкий», «твердый», «порох», «кислота», «доб», «альфа», «A-PVP Powder HQ», «Реагент 1к50», «Амфетамин HQ», «НАТУРА», «Амф», «Соли Enzo», «ТВ (Шока)», «СП (Россыпь)», «Бошек (Натур)», «Эйфоретик (Порошок)», «СК (крис)», «Рега (1к25)», «Таблетки (Экстази love)», «голубые кристаллы скорость», «MN-37 (рега)», «UR-144 М», «JTE-907», «Armani Rich», «PARADISE (ЗАМЕНИТЕЛЬ КОКАИНА)», «Escobar», «FERRARI Скорость», «LEO», «Конструктор Мефедрон (Mini) МЯУ», «Ск кристалл APVP», «Бошки натур Blueberry», «первитин»;

Курительные смеси и миксы: «AK-47», «Afghan Incense», «Bombay Blue», «Cloud Storm», «Fire'n'Ice», «Green Cobra», «Nirvana», «Spice», «Voodoo Doll», «Vortex»; «Indigo», «Aurora», «Black Mamba», «Sacramento»; «Легальные порошки» -«Cristalius», «JWH 2015»,

«SexyStar+», «El Diablo», «Body&Mind», «Charge Gold», «Coco», «Space Dust», «МАРКУС (ТВЕРДЫЙ КУРИТЕЛЬНЫЙ МИКС)»; «КОМБО ФЕН 1.5г Амф НQ + 4г Шишек», «КОМБО СОЛЬ 1.2г А-PVP Powder НQ + 5г Микса», «КОМБО МИКС 10г Микса + 0.5г А-PVP Powder НQ», «Реактивная Совместка На Амф»; «СУПЕР МИКС h1T», «СУПЕР МИКС h3M», «СУПЕР МИКС h3T».

Предлагаемые НПВ на обнаруженных веб-сайтах:
JWH 001, JWH 003, JWH-18, JWH-203, JWH-250, JWH-307, JWH-771;

Предлагаемые ПАВ: Трамадол, дезоморфин, метадон, эфедрин, кокаин, ЛСД, опиум, мескалин, феназепам, калипсол, кетамин, 2с-b, реталин, барбитураты, мефедрон, псилоцибин, серотанин, «амфетамин (original)», «кокаин (100% original)», «vip кокаин».

Учитывая «закон» рынка - «спрос рождает предложения», можно предполагать, что данный перечень веществ (продукции) должен быть ожидаем при производстве химико-токсикологических и судебно-химических экспертиз.

Выявление нативных синтетических каннабиноидов в небιологическом материале (растительные смеси, порошки, жидкости) возможно малоинформативными качественными реакциями (цветной тест с реактивами Duquenois-Levine, Liebermann, Marquis, Mecke, Mandelin и микро-кристаллический тест с хлоридом ртути – сулемой), «Synthetic cannabinoides test, TLC – тонкослойной хроматография, GC-FID – газовой хроматографии с пламенно-ионизационной детекцией (2).

Подтверждение наличия НПВ в биологических средах, в случаях отравления синтетическими наркотиками, не представляется возможным без применения в рутинном анализе современного высокочувствительно аналитического оборудования.

Основное количество метаболитов НПВ выводятся из организма почками, нативные молекулы веществ определяются лишь в следовых количествах.

По литературным данным (2) наиболее изучен метаболизм JWH-018 и JWH-073. В результате печеночного и внепеченочного метаболизма (кишечный, легочный и др.) образуются более 12 метаболитов. Некоторые синтетические каннабиноиды можно считать ядами т.к. их метаболиты имеют высокую степень сродства к рецепторам CB1 и CB2 и являются их активными агонистами, усиливающими и пролонгирующими действие поступившего вещества.

Синтетические каннабиноиды выделяются в виде моно-гидроксилированных, карбоксилированных, глюкуронированных и гидроксилированных метаболитов. Обнаружение возможно в биологических объектах (кровь, моча, волосы, слюна).

Моно-гидроксилированные метаболиты, могут обнаруживаться в легких (аффинные агонисты CB1 и CB2), карбоксилированные и

глюкуронированные могут увеличивать гидрофильность и выделение с мочой. Большинство гидроксилированных метаболитов выводятся в виде глюкуронидов.

Для обнаружения синтетических каннабиноидов в биологических средах необходимо внедрение современных методов аналитической химии DESI-MS (десорбционной электроспрейной ионизации с масс-спектрометрией), DART-MS (методом прямого анализа в реальном времени с масс-спектрометрией), IMS (ион-мобильной спектрометрии), ATR-IR / FT-IR (инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье), GC-IRD (газовой хроматографии с инфракрасной детекцией), MALDI-TOF-MS (матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации) (2).

В настоящее время экспертами республики начата соответствующая исследовательская работа с применением трех - квадрупольного масс - анализатора с линейной ионной ловушкой AB SCIEX™ 3200 QTRAP® LC/MS/MS1.

Список литературы:

1. Доклад о рынках наркотиков в ЕС: глубокий анализ// www.emcdda.europa.eu/start/2016/drug-markets/
2. Яцинюк, Б.Б., Практические исследования, клиника, диагностика острых отравлений синтетическими каннабиноидами и особенности патогенетической терапии пострадавших / Здравоохранение Югры опыт и инновации. -2016. - №1. - С 28-43

О НЕДОПУСТИМОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕРМИНА «СУРРОГАТ АЛКОГОЛЯ» В МЕДИЦИНЕ

Коротун В.Н., Смирнова И.Ю.

ГКУЗОТ "Пермское краевое бюро судебно-медицинской экспертизы"

В статье предпринята попытка осмысления корректности применения термина «суррогат алкоголя» (СА) как в средствах массовой информации, так и в специальной медицинской (и прежде всего – судебно-медицинской) литературе и возбуждения интереса коллег к этой проблеме с возможностью обсуждения и разрешения ее вопросов. Небольшой литературный обзор различных источников свидетельствует о неоднозначности применения и различного по своей сути толкования и понимания термина СА.

До 90-х годов прошлого века в отечественных изданиях – учебниках и руководствах по судебной медицине, либо отсутствовало упоминание о суррогатах алкоголя [12,23,25,26], либо отмечалось, что не совсем правильно называть СА всевозможные вещества, которые люди пьют вместо спиртных напитков [14,24].

Следует заметить, что понятие СА используется только в отечественной литературе и в медицине применяется с 60-х годов прошлого столетия, распространяясь фактически на любые спиртосодержащие жидкости, не отвечающие предъявляемым к алкогольной продукции требованиям – самогон, спирт-сырец, денатурат [3].

Частое и порой неосознаваемое применение термина СА без четкого определения его понятия, привело к тому, что оно прочно укоренилось и нашло свое отражение даже в различных федеральных ведомственных приказах и статистических отчетах. При этом было сформировано навязанное убеждение, что главной причиной большого числа отравлений алкоголем в стране является потребление населением именно низкосортных, фальсифицированных и суррогатных алкогольных напитков. Например, даже в Послании Президента Российской Федерации Федеральному Собранию (2005) было обращено внимание на эту проблему - "в России только от отравления алкоголем, и *прежде всего его суррогатами*,¹ ежегодно умирает около 40 тысяч человек." [15].

Вызывает удивление первоисточник данных о количестве умерших от отравления суррогатами алкоголя, если этих показателей нет в основном статистическом документе, который мог бы содержать такие данные – в годовых отчетах бюро судебно-медицинской экспертизы субъектов Российской Федерации [17]. В этих отчетах содержатся данные лишь о случаях отравления этанолом, но при этом имеется строка данных – «органические растворители и технические жидкости». Можно только предполагать, что именно эти показатели суммируются и в дальнейшем интерпретируются автоматически как все случаи отравления алкоголем и его суррогатами, поскольку приводимые в некоторых источниках данные о таких отравлениях соответствуют сводным данным годовых отчетов бюро СМЭ по числу летальных отравлений этиловым алкоголем, но уже с «добавкой» - и его суррогатами [16].

Даже в одном из последних ключевых документов судебно-медицинской службы, регламентирующим определение степени тяжести причиненного вреда здоровью, в пункте 6.2.9 имеется указание на «отравление алкоголем и его суррогатами» как один из квалифицирующих признаков тяжкого вреда здоровью при наличии угрожающего жизни состояния [18]. Кроме того, это устоявшееся словосочетание (СА) получило право на жизнь и стало распространенным даже в названиях медицинских изданий [5,13] и научных работ [1,6,28].

Свою лепту в тиражирование термина СА внесли и средств массовой информации, а так же деятельность производителей алкогольной продукции. Последние в погоне за монополизацией рынка сбыта

¹ выделено нами

продукции в своих суждениях доходят порой до абсурда. Так, президент холдинга «АлкоРго» А. Иваненко прогнозирует - «Не исключаю, что в будущем году на рынке появятся *суррогаты суррогатов алкоголя*. И если контрафактный алкоголь, производимый на легальных заводах в "третью смену", не опасен для здоровья, то о суррогатном производстве этого не скажешь» [30].

Мнение о доминирующей роли СА в алкогольной смертности разделяется не всеми специалистами, считающими основной причиной алкогольных отравлений в России – широкий спектр и доступность прежде всего крепких спиртных напитков, по качеству соответствующих ГОСТу [10, 29]. При этом следует учитывать, что в России до настоящего времени при судебно-химическом исследовании биологических объектов отсутствует возможность дифференцирования случаев отравления этиловым спиртом пищевого или непивового назначения, - нет возможности уточнения исходного продукта, из которого произведен этиловый спирт, способа изготовления и степени его очистки, а так же степени влияния тех или иных примесей (если они не выявляются в токсичных дозах) [2], поэтому и данные о смертности от употребления «паленой» водки на основе синтетического и гидролизного спиртов нельзя признать убедительными [9].

В связи с рассматриваемым аспектом, отдельного внимания заслуживают и алкогольные напитки домашнего приготовления (самогон, вино, пиво и т.п.), которые по классификации А.Е. Лужникова не относятся к СА. В настоящее время, после введения в действие с 1 июля 2002 г. нового административного кодекса имеется легальная возможность изготовления самогона и других алкогольных напитков для собственного потребления, в связи с чем в розничной торговле появился широкий спектр различных аппаратов (дистилляторов) для производства самогона и пива в домашних условиях. Однако в некоторых изданиях, даже специальных медицинских, эти напитки (прежде всего – самогон) по-прежнему относят к суррогатам алкоголя [27].

Следует отметить, что термин «самогон» является специфическим международным термином, воспроизводимым на многих языках точно так же, как и по-русски - *samogon*. Смысл этого термина за границей однотипный и обозначает изготовленный в домашних условиях алкогольный напиток. В России же это понятие в разное времена имело не только разную терминологическую, но и смысловую нагрузку и суть [4,7,20]. При этом существует и профессиональный термин «самогон», охватывающий все продукты однократной перегонки спиртосодержащей смеси. В частности, к самогонам относятся: коньяк, виски, ром, сливовица, ракия, чача, джин. Водка же в настоящее время самогоном не является, так как производится из спирта, полученного методом ректификации, в отличие от водки, изготавливаемой до XIX века [21]. В этой связи

интересными представляются результаты сравнительных исследований химического состава французского коньяка «Hennessy v.s.», шотландского виски «Catty Sark» и спирта марки «Экстра», которые показали превышение содержания ацетальдегида, высших спиртов и сложных эфиров в коньяке и виски (в сравнении с водкой) соответственно в 9 – 11 раз, в 190 – 416 раз и в 22 – 30 раз. По содержанию же метанола виски соответствуют водке, а в коньяке уровень его в 3 раза выше [11].

По нашему мнению, существующее общепринятое неофициальное определение СА нельзя признать верным в силу неоднозначности и нечеткости границ определения, содержащим субъективные элементы. Суррогатом алкоголя предложено считать жидкости, употребляемые с целью опьянения вместо обычных алкогольных напитков из-за недоступности последних. Наиболее субъективным в таком определении является та его часть, которая включает в себя - «употребление вместо алкогольных напитков». В связи с этим было бы интересно, по аналогии со значением толкования СА, и в рамках рассматриваемого нами вопроса, придумать термин «суррогат наркотика» и дать ему соответствующее толкование.

Главным аргументом недопустимости применения термина СА является отсутствие его в основном международном медицинском документе, содержащем весь перечень болезней и причин смерти (МКБ – 10). При этом отсутствует и единое понятие СА даже у представителей разных медицинских специальностей.

Наиболее часто используется определение СА и его классификация А.Е. Лужникова, согласно которой все СА делятся на две группы или категории [8]. Принципиальное различие между ними состоит в том, что одна группа содержит этиловый спирт (истинные СА), а другая - не содержит этиловый спирт, но лишь другие химические вещества (ложные СА).

Однако на практике это определение хоть и не находит фактического признания, но все еще используется и трактуется по-разному, как правило - в зависимости от целей и задач использования термина СА. Например, приказом Минздрава России от 29.12.2000 г. № 460 "Об утверждении учетной документации токсикологического мониторинга" был введен «Перечень наименований токсичных веществ, наиболее часто встречающихся при острых отравлениях, и их коды по МКБ-10», в котором предписывалось кодирование случаев отравления суррогатами алкоголя по коду Т51.9. Однако другой ведомственный приказ вызывает, по меньшей мере, удивление в части рекомендаций по кодированию различных случаев токсического действия алкоголя [19]. Кодированная в таблице 3 этого приказа строка 8 (токсическое действие спирта неутонченного) по этому же коду Т51.9 включает в себя удивительное сочетание различных веществ – денатурат, одеколон и парфюмерные

изделия, стеклоочиститель, суррогат алкоголя, технический спирт, тормозная жидкость, тосол, этиленгликоль, другое. Данный перечень вызывает много вопросов и требует отдельного анализа.

Рассматривая легитимность применения термина СА, прежде всего необходимо определиться и с термином «алкоголь». В широком смысле слова, под этим термином, отраженном в подрубрике Т.51 МКБ-10 (токсическое действие алкоголя), понимаются спирты - этиловый, метиловый, пропиловый и др. В более узком смысле под этим термином понимаются только алкогольные напитки, содержащие этиловый спирт (без учета его крепости). Таким образом, в аспекте рассматриваемого нами вопроса термин алкоголь, по своей сути, фактически является синонимом алкогольного напитка.

При этом следует иметь в виду, что и в товароведении, и при обсуждении порядка назначения налогов и акцизов на товары, используется понятие алкогольные (спиртные) изделия, которые включают в себя *алкогольные напитки – пищевые изделия, содержащие этиловый спирт*. В связи с этим необходимо рассмотреть и ту часть обширного материала, которая поможет решению проблемы определения и корректности применения термина СА (прежде всего в судебной медицине) с позиций нормативно-законодательной базы.

Правовые основы производства и оборота алкогольной продукции в России представляют собой систему нормативных правовых актов, имеющих различную юридическую силу. Основным нормативным актом в этой системе является действующий Федеральный закон от 22 ноября 1995 г. № 171-ФЗ «О государственном регулировании производства и оборота этилового спирта, алкогольной и спиртосодержащей продукции» (Федеральный закон № 171-ФЗ). В статье 2 данного Закона приведены основные термины и понятия, которые помогут в осмыслении и разрешении обсуждаемого вопроса:

- **спиртосодержащая продукция** – пищевая или непищевая продукция с содержанием этилового спирта более 1,5% объема готовой продукции;

- **спиртосодержащая пищевая продукция** – пищевая продукция (в том числе виноматериалы, любые растворы, эмульсии, суспензии, дистилляты (спиртосодержащее сырье) виноградный, плодовый, коньячный, кальвадосный, висковый (*за исключением алкогольной продукции*)) с содержанием этилового спирта, произведенного из пищевого сырья, более 1,5% объема готовой продукции;

- **спиртосодержащая непищевая продукция** – непищевая продукция (в том числе денатурированная спиртосодержащая продукция, спиртосодержащая парфюмерно-косметическая продукция, любые растворы, эмульсин, суспензии), произведенная с использованием этилового спирта, иной спиртосодержащей продукции или

спиртосодержащих отходов производства этилового спирта, с содержанием этилового спирта более 1,5% объема готовой продукции;

- **алкогольная продукция** – пищевая продукция, которая изготовлена с использованием этилового спирта, произведенного из пищевого сырья и (или) спиртосодержащей пищевой продукции, с содержанием этилового спирта более 1,5% объема готовой продукции. Алкогольная продукция подразделяется на такие виды, как питьевой этиловый спирт, спиртные напитки (в том числе водка), вино (в том числе натуральное вино);

- **спиртные напитки** – алкогольная продукция, которая изготовлена с использованием этилового спирта, произведенного из пищевого сырья и (или) спиртосодержащей пищевой продукции, и не относится к питьевому этиловому спирту и вину.

Подводя итог рассмотрения вопроса корректности использования в медицине термина СА, считаем необходимым обратить внимание на то, что даже этот краткий анализ свидетельствует о неоднозначность толкования и применения термина СА как в средствах массовой информации, так и в специальной медицинской литературе.

Некоторые авторы предлагают вместо СА применение термина «спиртосодержащие жидкости» (ССЖ) [22], однако этот термин включает довольно большое число жидкостей различного назначения, которые вполне могут быть классифицированы в других группах веществ, например, таких как парфюмерно-косметическая продукция или лекарственные спиртосодержащие формы, технические жидкости или средства бытовой химии.

Таким образом, исходя из официальных определений спиртосодержащей продукции и с учетом классификации СА (А.Е. Лужников, 2012) [8], первая их группа фактически подходит под определение - *спиртосодержащая непищевая продукция*. При этом вещества второй группы – ложные СА (одноатомные или многоатомные спирты, хлорированные углеводороды) вряд ли можно по своей сути считать заменителями (суррогатами) алкоголя, тем более с учетом клинической картины отравлений этими веществами.

При отравлении веществами группы ложных СА, как при оказании медицинской помощи в случаях отравлений, так и при летальных интоксикациях, необходимо кодировании (МКБ-10) только в соответствии с конкретным действующим токсикантом:

- токсическое действие метанола T51.1;
- токсическое действие изопропилового спирта T51.2;
- токсическое действие амилового, бутилового, пропилового спирта (сивушных масел) T51.3;
- токсическое действие других спиртов T51.8;
- токсическое действие спирта неуточненного T51.9;

- при токсическом действии хлорированных углеводов используют выбор из кода Т53._ (галогенопроизводные алифатических и ароматических углеводов).

Исходя из изложенного, мы считаем возможным исключить из медицинской практики использование термина «суррогат алкоголя» как не имеющего общепризнанного четкого конкретного определения, не согласующегося с МКБ-10 и, соответственно, нелегитимного в настоящее время.

По нашему мнению, *вместо термина СА* достаточно корректным и вполне легитимным в рамках рассматриваемой нами проблемы будет использование принятого в Федеральном законе № 171-ФЗ термина - «спиртсодержащая непищевая продукция» (СНП).

Список литературы:

1. Богомолова И.Н., Букетов М.К., Богомолов Д.В. Судебно-медицинская диагностика отравлений суррогатами алкоголя по морфологическим данным. // Судебно-медицинская экспертиза. – 2004. – № 5. – С. 22—25.
2. Буромский И.В. Экспертиза алкогольной интоксикации при исследовании трупа // Судебная медицина: Учебник / Крюков В.М., Бедрин Л.М., Буромский И.В. и др. — М.: Медицина, – 1998. – 000 с.
3. Виноградов И.В., Томилин В.В. Судебная медицина: Учебник. – М.: Юр. лит., 1991. – 240 с.
4. Григорьева В.З. Водка известная и неизвестная. XIV-XX века. – М.: Эннеагон Пресс. – 2007. – 280 с.
5. Клиника, диагностика, лечение, судебно-медицинская экспертиза отравлений алкоголем и его суррогатами: пособие для врачей / под общ. ред. Е.Ю. Бонитенко. – СПб.: Медкнига «ЭЛБИ-СПб», 2013. – 656 с.
6. Кучина Е. В. Состояние судебно-медицинской диагностики отравлений суррогатами алкогольных напитков (обзор) // Актуальные вопросы судебно-медицинской экспертизы трупа: 5-6 июня 2008 г. – СПб., 2008.– С. 128-134.
7. Лебедев В. Питейное дело. Часть 1 // Журнал юридич. общества при Императорском С.-Петербургском университете. – 1898. – кн. 9. – ноябрь. – С. 1 – 46.
8. Медицинская токсикология: национальное руководство / под ред. Е.А. Лужникова. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2012. – 928 с.
9. Нужный В.П. Алкогольная смертность и токсичность алкогольных напитков. // В.П., С.А. Савчук / Партнеры и конкуренты. Лабораториум. – 2005. - № 5. – с. 18 – 26; продолжение: – 2005. – № 8. – С. 15 – 20.
10. Нужный В.П. Анализ роли некачественных, фальсифицированных и суррогатных алкогольных напитков в формировании феномена высокой

алкогольной смертности в Российской Федерации // Алкогольная болезнь. – 2004. – № 5. – С. 1

11. Нужный В.П. и др. Сравнительное экспериментальное исследование фетотоксического действия коньяка, виски и раствора ректифицированного пищевого спирта // Наркология. – 2003. – № 8. – С. 24 – 29.-18.

12. Основы судебной медицины. Пособие для студентов мед. институтов / под ред. Н.В Попова. // – М.-Л.: Медгиз, 1938. – 592 с.

13. Острые отравления алкоголем и его суррогатами (под ред. Ю.Д. Бониченко. / – ЭЛБИ-СПб., 2005. – 223 с.

14. Попов Н.В. Судебная медицина. Изд. третье, перераб. и доп. – М.: Медгиз, 1950. – С. 302.

15. Послание Президента России В. Путина Федеральному Собранию РФ от 25.04.2005 / Российская Газета.- Федеральный выпуск, 26.04.2005. - № 3755.

16. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 15 марта 2006 г. N 6 "Об усилении надзора за оборотом алкогольной продукции".

17. Приказ Минздрава РФ от 22 октября 2001 г. N 385 "Об утверждении отраслевой статистической отчетности" (форма № 42 годовая).

18. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 24 апреля 2008 г. N 194н "Об утверждении Медицинских критериев определения степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека"

19. Приказ Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 30 октября 2007 г. N 305 "Об утверждении формы отраслевого статистического наблюдения".

20. Прыжов И.Г. История кабаков в России в связи с историей русского народа. – изд. 2-е. – 1914. – 283 с.

21. Родионов Б.В. История русской водки от полугара до наших дней. – М.: Эксмо. – 2011. – 336 с.

22. Сафрай А.Е. Судебно-медицинские аспекты отравлений некоторыми спиртосодержащими жидкостями (клинико-морфологическое исследование) / автореф. ... канд. мед. наук. – СПб. – 1996. – 24 с.

23. Смольянинов В.М. Судебная медицина. / В.М. Смольянинов, К.И. Татиев, В.Ф. Черваков // изд. 2-е испр. и доп.– М.: Медгиз, 1961. – 400 с.

24. Судебная медицина (рук. для врачей) / под ред. А.Р. Деньковского и А.А. Матышева. – 2-е изд, перераб и доп. – Л.: Медицина., 1976. – 472 с.

25. Судебная медицина / под ред. В.И Прозоровского. // – М.: Юр литература. –1968. – 368 с.

26. Судебная медицина / под ред. В.М. Смольянинова. – М.: Медицина, 1975. – 343 с.

27. Судебно-медицинская диагностика отравлений спиртами / Ю.И. Пиголкин и др. – М.: ООО «МИА». – 2006. – 576 с.

28. Томилин В.В. и др. О смертельных отравлениях этиловым алкоголем и его суррогатами в различных субъектах Российской Федерации. // Судебно-медицинская экспертиза, – 1999. – № 6. – С. 3-7

29. Харченко В.И. и др. Острая интоксикация этиловым спиртом, а не его суррогатами - основная причина смертельных отравлений алкоголем в России. // «Наркология» – № 10. – 2005. – С. 50 - 59.

Ядовитый спирт станет еще отвратительней на вкус и цвет / https://www.dp.ru/a/2006/12/26/JAdovitij_spirit_stanet_eshhe/

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ В ПРАКТИКЕ СУДЕБНО- ХИМИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ САМАРСКОГО ОБЛАСТНОГО БЮРО СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ

Куриленко М.И., Нагорная Л.Н.

Самарское областное бюро судебно-медицинской экспертизы

Актуальность. Точность определения количества обнаруженных лекарственных веществ в биологическом материале – необходимое условие для установления причины смерти.

Цель. Анализ статистических данных по идентификации и количественному определению лекарственных веществ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в практике судебно-химического отделения Самарского областного бюро судебно-медицинской экспертизы

Задачи. Охарактеризовать метод ВЭЖХ. Описать используемый нами обращено-фазовый вариант ВЭЖХ с фотодиодной матрицей. Перечислить возможности, достоинства и недостатки метода.

Показать преимущества метода ВЭЖХ, как метода количественного определения лекарственных веществ в биологических объектах.

Продемонстрировать примеры определения конкретных лекарственных веществ в реальных аналитических пробах, когда единственно возможным способом количественного определения явился метод ВЭЖХ.

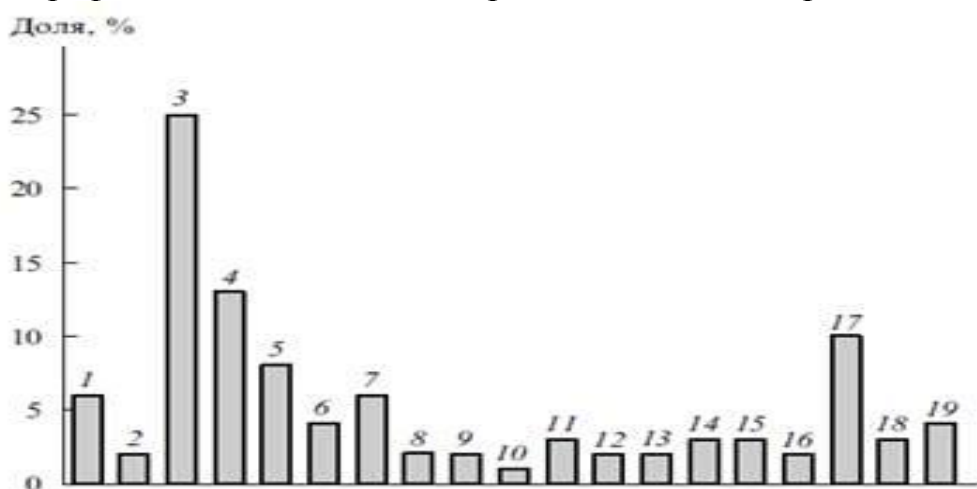
Основным фактором, отличающим определение лекарственных средств (ЛС) в биологических жидкостях от их определения в фармацевтических препаратах и других продуктах, является низкое содержание ЛС в пробе (чаще нг/мл, реже несколько мкг/мл, а иногда пг/мл), а также присутствие в пробе большого числа эндогенных соединений или других ЛС, что и определяет повышенные требования к методам анализа.

В целом избранный для количественного определения ЛС в биологических жидкостях метод должен иметь **высокую чувствительность**, возможность работы с **малыми объемами проб**,

большую *специфичность* и *избирательность*, отличаться *точностью* и *воспроизводимостью*, *универсальностью* (пригодностью для анализа различных ЛС), большой *производительностью* и возможностью *автоматизации процесса анализа*.

Избранный для этой цели метод должен быть настолько чувствительным, чтобы он позволял достоверно и точно определять в 10 раз меньшее количество, чем среднее количество вещества, всасывающееся после приема однократной дозы. Кроме того, метод должен быть достаточно *специфичным*, чтобы определять не изменившуюся часть лекарственного вещества в присутствии его метаболитов и эндогенных соединений.

По данным оригинальных статей журналов, специализирующихся в области анализа и контроля лекарственных веществ (ЛВ), можно с уверенностью сказать, что «лидирующую» позицию в определении занимают хроматографические методы анализа (более 1500 публикаций за 10 лет). Они составляют более 50 % от всех методик определения лекарственных веществ, описанных в литературе, причем 45 % из них приходится на ВЭЖХ, 23 % — на жидкостную хроматографию, 14 % — на жидкостную хроматографию с масс-спектрометрическим детектированием, 7 % — на газовую хроматографию и 11 % на остальные хроматографические методы. Это хорошо видно на диаграмме:



Распространенность (в %) различных инструментальных методов количественного определения лекарственных веществ (по публикациям 2003–2013гг.). 1 — капиллярный электрофорез (6 %); 2 — биоанализ (2 %); 3 — ВЭЖХ (25 %); 4 — жидкостная хроматография (13 %); 5 — жидкостная хроматография с масс-спектрометрическим детектированием (8 %); 6 — газовая хроматография (4 %); 7 — другие хроматографические методы (6 %); 8 — масс-спектрометрия (2 %); 9 — иммуноанализ и радиоиммуноанализ (2 %); 10 — ИК-спектроскопия и спектроскопия КР (1 %); 11 — вольтамперометрия (3 %); 12 — инверсионная вольтамперометрия (2 %); 13 — ионометрия (2 %); 14 — другие электрохимические методы (3 %); 15 —

флуориметрия (3 %); 16 — ЯМР (2 %); 17 — спектрофотометрия и фотоколориметрия (10 %); 18 — проточно-инжекторный анализ (3 %); 19 — другие методы количественного анализа (4 %).

Время выхода компонента из колонки при одних и тех же условиях разделения будет всегда постоянно и может служить характеристикой данного компонента как и λ_{\max} УФ-спектра (**качественный анализ**), а площадь (или высота) пика — пропорциональна количеству данного компонента в пробе (**количественный анализ**).

Выбор условий хроматографического анализа ЛС и их выделения из биологических жидкостей полностью определяется физико-химическими и химическими свойствами определяемого соединения.

Меняя состав подвижной фазы, тип детектора, сорбента в колонке можно подобрать такие условия, которые будут максимально соответствовать задачам анализа, позволяя проводить качественный и количественный анализ одного или нескольких компонентов в их минимальном количестве.

Метод **высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ)** начал изучаться в СХО СОБСМЭ с марта 2007г, после оснащения отделения прибором и внедрен в практику СХО с 2011г. Жидкостный хроматограф «Thermo Finnigan») ChromQuest 4,2. Spectra System HPLN с УФ –детектором фотодиодной матрицей. Диодная матрица постоянно регистрирует сигналы в ультрафиолетовой и видимой части спектра, обеспечивая, таким образом, запись УФ-В-спектров в режиме сканирования. Это позволяет непрерывно снимать при высокой чувствительности неискаженные спектры быстро проходящих через спектральную ячейку компонентов. Данные, полученные от УФ-детектора одновременно на различных длинах волн, обрабатываются и оцениваются с помощью программного обеспечения, которое производит поиск в спектральной библиотеке, выделяя сигнал на определенной длине волны и идентифицирует вещество.

Прибор поступил в СХО СОБСМЭ без стандартных библиотек. Создание спектральной библиотеки стандартных веществ производилось самостоятельно. По заданию заведующей отделением изучаются в первую очередь вещества, определение которых затруднено или невозможно методом ГХ/МС, ввиду низкой летучести, высокой молекулярности или термической неустойчивости. Были апробированы разные системы растворителей (ацетонитрил-вода в различных соотношениях, и в смеси с фосфатным буфером, с ацетатным буфером). Выбрана самая информативная, на наш взгляд, методика. Изучается влияние биологической матрицы на результаты исследования.

После изучения литературных данных, в поисках наиболее эффективных методов изолирования лекарственных веществ из биопроб с дальнейшим исследованием их методом ВЭЖХ, опираясь на материалы

статьи «Химико-токсикологический анализ лекарственных веществ в крови (плазме, сыворотке) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии», авторы Н.А.Крупина, Р.Р.Краснова, Р.Н.Пашовкина (Московская область), была выбрана методика, описанная в статье. Это, несколько модифицированный специалистами-химиками Московского областного бюро СМЭ, метод, используемый LNS Toxicologie (химико-токсикологическая лаборатория Люксембурга). Методика была отработана на двух колонках, путем последовательной замены C18 (доставлена с прибором) на приобретенную позднее C8 (согласно Московской методике). На C8 деление заметно лучше, времена удерживания совпадают с описанными в методике. Пробоподготовка производится с использованием насыщенного раствора сульфата аммония, аммиачного буфера (РН=9,5), смеси органических растворителей н-гексан:дихлорметан:изопропанол (60:40:2) и подвижной фазы (15% ацетонитрила и 85% фосфатного буфера с РН=3,8). В качестве внутреннего стандарта в каждую пробу добавляется МРРН (5-(4-метилфенил)-5-фенилгидантоин), вещество, которое не встречается в реальных образцах. Используется градиент растворителей. Определение осуществляется по временам удерживания и УФ-спектрам веществ. Предложенный метод уже применен в экспертной практике и является специфичным, чувствительным и подходит для рутинных исследований, позволяя провести скрининг (согласно собранной библиотеке) и количественное определение широкого спектра лекарственных веществ.

В СХО СОБСМЭ методика исследования была доработана, модифицирована, адаптирована согласно методам изолирования, применяемым в отделении. Мы остановились на количественном методе абсолютной калибровки. Собрана библиотека ВЭЖХ (на сегодняшний день откалибровано 55 веществ и 3 вещества хроматографированы без построения калибровочного графика). И регулярно проводится количественное определение различных веществ в конкретных экспертизах нашего отделения.

Оборудование.

Жидкостный хроматограф «Thermo Finnigan» с диодно-матричным детектором (Spektra SYSTEM UV6000LP). Колонка аналитическая 150 мм х 4,0 мм 5мкм GOLD C8 Hypersil GOLD. Градиентный режим – ацетонитрил, бидистиллированная вода, фосфатный буфер; полуавтоматические пипетки-дозаторы, позволяющие отбирать объемы жидкостей 20-200, 100-1000 мкл и 1-5 мл. Аппаратно программный комплекс на базе газового хроматографа Focus GS, сопряженного с масс-селективным детектором DSQ, Thermo Finnigan Focus DSQ. Капиллярная колонка Termo TR -1MS 30x0.25mm IDx0.25 um film. Ввод пробы осуществлялся вручную микрошприцом SGE Australia объемом 10 мкл. Газ-носитель – гелий.

Материалы и методы.

Используемые растворители и реактивы имели чистоту х.ч., ацетонитрил для ВЭЖХ о.с.ч., метанол для ГХ/МС. Стандартные вещества для приготовления калибровочных растворов получали из приобретенных в аптечной сети лекарственных препаратов в виде раствора для инъекций в ампулах и таблеток с известным содержанием действующих веществ. Предварительную идентификацию действующих веществ в лекарственных препаратах осуществляли методом масс-спектрометрии на аппаратно программном комплексе на базе газового хроматографа Focus GS, сопряженного с масс-селективным детектором DSQ, Thermo Finnigan Focus DSQ.

Характеристика метода.

Методика. Исследуемые пробы (сухие остатки) растворяли в 1000 мкл (1мл) подвижной фазы (15% ацетонитрила и 85% фосфатного буфера с $\text{pH}=3,81$) и несколько минут встряхивали. Пробу фильтровали в септу через мембранный фильтр $0,45 \mu\text{m} \times 25 \text{mm}$. 40 мкл пробы вводили с помощью автосамплера в инжектор жидкостного хроматографа «Thermo Finnigan» с диодно-матричным детектором (Spektra SYSTEM UV6000LP). Исследование проводили в градиентном режиме. При этом на хроматограмме фиксировались пики с временами удерживания и регистрировался УФ-спектр исследуемого вещества.

Количественный расчет проводили методом абсолютной калибровки. Калибровочные растворы готовили из стандартного вещества. Путем разведения получили растворы концентрацией: 1, 10, 50, 100 мг/л. Построение калибровочного графика проводили методом абсолютной калибровки по 5 калибровочным уровням (4 концентрации и нулевой уровень – чистая подвижная фаза - фоновое значение). Коэффициент корреляции = 0,999. Анализируемые пробы исследовали данным методом и, проводя обработку по калибровочному графику, получали концентрацию в пробе (в мг/л или мкг/мл). Полученную концентрацию C , мг/л умножали на объем подвижной фазы, в котором растворяли сухой остаток (1мл), и делили на 1000мл – получали в мг концентрацию чистого вещества в хроматографируемой пробе. Учитывая в расчетах, какую часть от общего объема извлечения брали на исследование, получали концентрацию в биологическом объекте в мг/100г объекта.

Построение калибровочного графика, идентификацию определяемых веществ и количественный расчет их содержания в пробе проводили в автоматическом режиме с использованием программы «ChromQuest 4.2.34» по времени хроматографического удерживания, максимуму поглощения в УФ-спектре на основании результатов анализа стандартных образцов.

Условия проведения исследования методом высокоэффективной жидкостной хроматографии: Жидкостный хроматограф «Thermo Finnigan»

с диодно-матричным детектором (Spektra SYSTEM UV6000LP). Колонка аналитическая 150 мм x 4,0 мм 5мкм GOLD C8 Hypersil GOLD. Температура термостата колонки 30°C. Элюенты: А- ацетонитрил ВЭЖХ(Криохром); В- вода деионизированная; С-фосфатный буфер РН=3,81 (градиентный режим). Скорость потока 1 мл/мин; время анализа 35 минут, от 7-0 минут кондиционирование. Детекция при длинах волн: 220нм; 247нм; длина волны, соответствующая максимуму поглощения изучаемого (искомого) вещества, нм. Объем вводимой пробы: 40мкл.

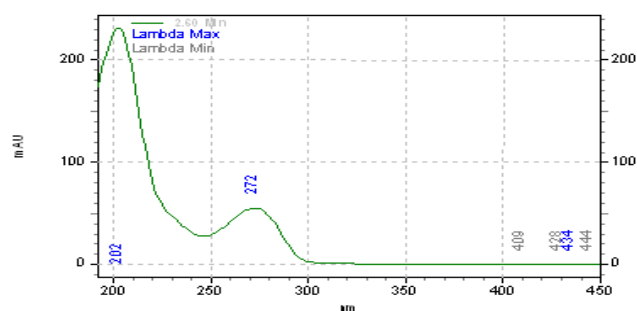
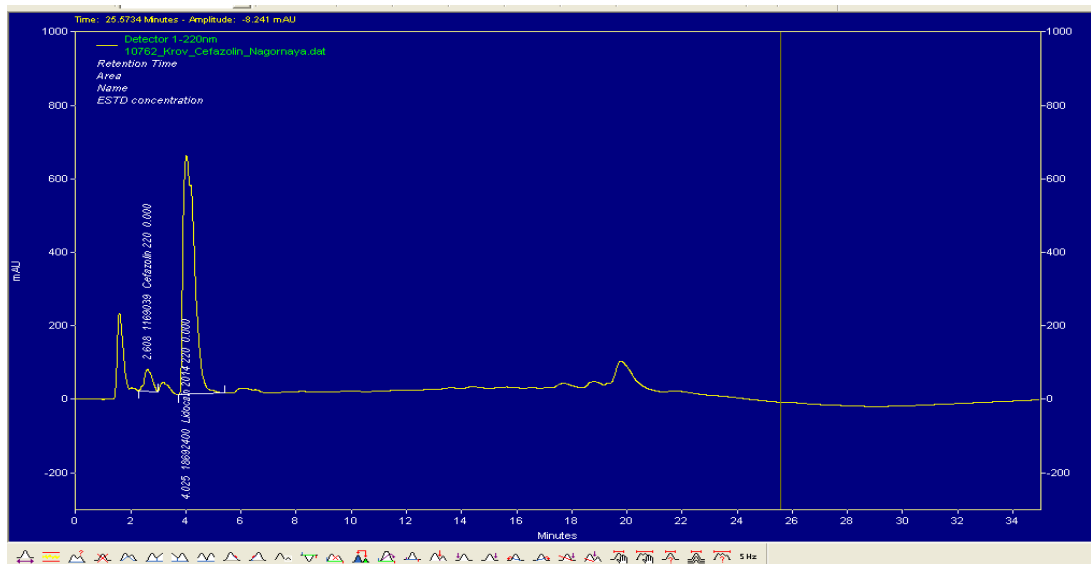
Способы изолирование из биоматрицы для исследования на лекарственные вещества.

Для изолирования и очистки декстрометорфана из биообъектов нами, после изучения физико-химических свойств большинства искомым лекарственных веществ, была предложена методика, используемая в судебно-химическом отделении Бюро. Параллельно в отдельности проводились исследования органов, куда была проведена заправка искомого препарата и объекты, определение в которых этого вещества было указано в направлении. 50 г объекта (моча, желчь, внутренние органы, кровь) подкисляли 10% раствором щавелевой кислоты до рН 1, насыщали серноокислым аммонием и фильтровали через складчатый фильтр. Экстрагировали эфиром дважды порциями по 50 мл каждая в течение 3 минут. Объединенные эфирные извлечения центрифугировали 15 минут при 3000 об/мин, фильтровали через сухой фильтр с 5 гр. безводного сульфата натрия. Эфир удаляли при комнатной температуре. Кислый центрифугат подщелачивали 25% раствором аммиака до РН = 9-10 и 3 раза извлекали хлороформом (20, 15, 15 мл). Хлороформные извлечения объединяли, фильтровали через слой безводного сульфата натрия во флакон и объем доводили до 100 мл.

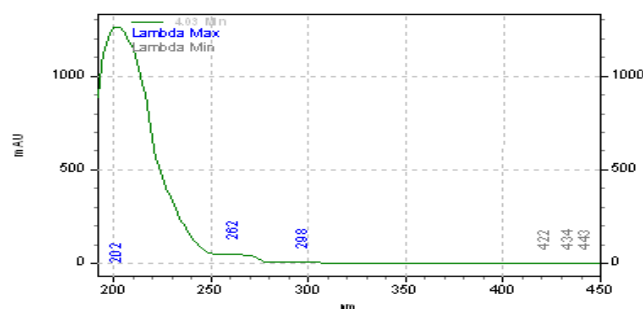
Подготовка проб крови, мочи методом малых навесок: К 2 мл (5 мл) крови, мочи добавляли 2 мл (5 мл) ацетатного буфера с РН=4,18 и 8 мл (16 мл) хлороформа (или метиленхлорида). Содержимое встряхивали 5 минут и центрифугировали при 4000 об/мин. Органический слой отделяли и фильтровали через безводный сульфат натрия во флакон. Органическая фаза выпаривалась досуха в конической пробирке в токе воздуха при 40°C. Далее исследовали на вещества кислого и слабоосновного характера. К остатку, после отделения органического слоя, добавляли 2 мл (5 мл) фосфатного буфера с РН=8,8 и 8 мл (16 мл) хлороформа (или метиленхлорида). Содержимое встряхивали 5 минут и центрифугировали при 4000 об/мин. Органический слой отделяли и фильтровали через безводный сульфат натрия во флакон. Органическая фаза выпаривалась досуха в конической пробирке в токе воздуха при 40°C. Далее исследовали на вещества основного характера.

Примеры исследований.

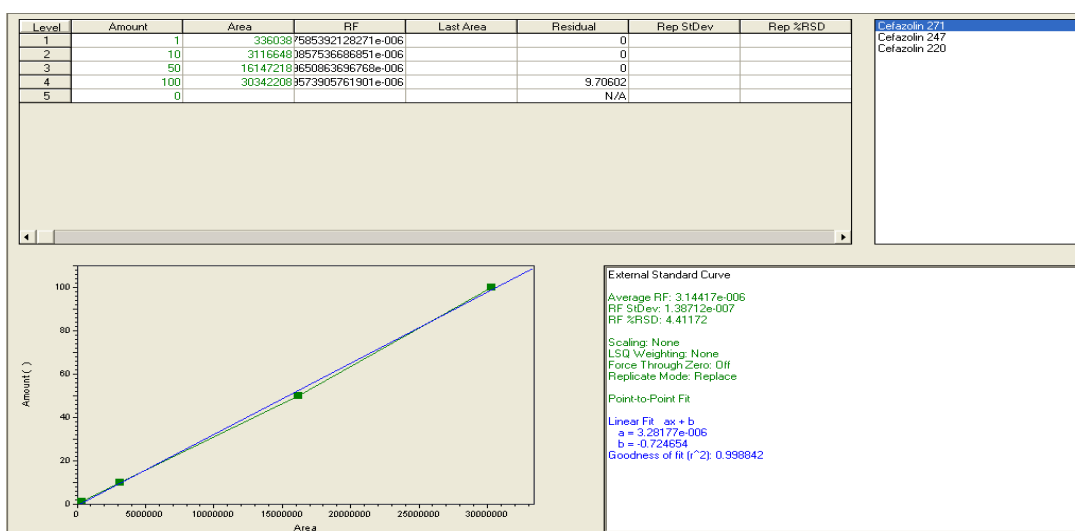
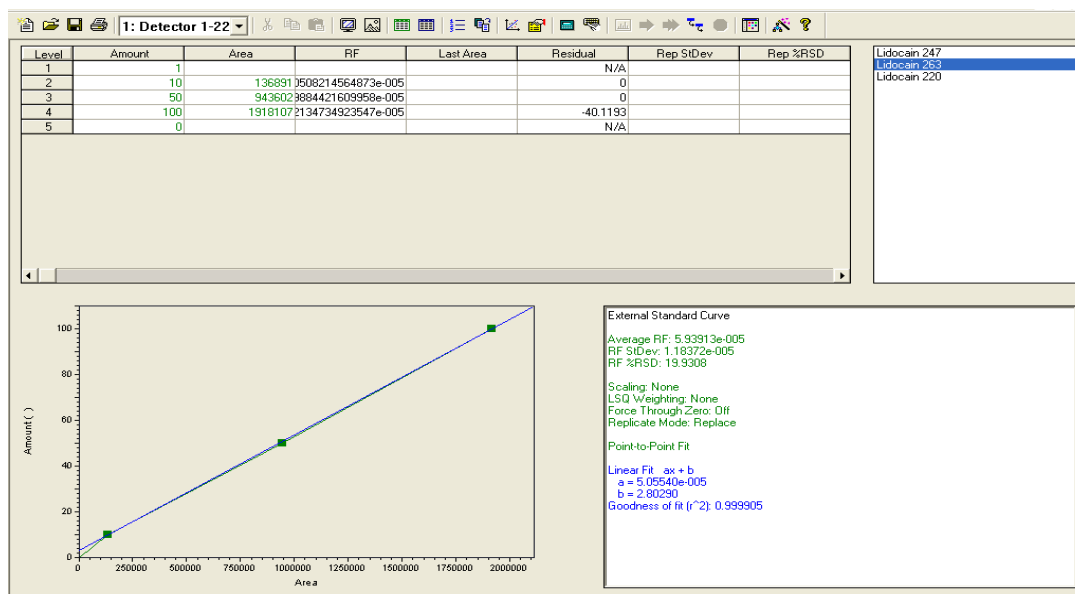
Интересный случай: 1,5-годовалый ребенок. (№ 10762 от ...).
 Инъекции цефазолина в лидокаине. Определение УФ-СФ затруднено.
 Выписывается только один спектр лидокаина только в одном объекте. В
 стандарте (вещ.док.) напротив только спектр цефазолина. На ВЭЖХ:



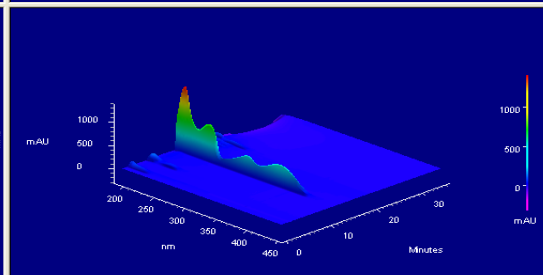
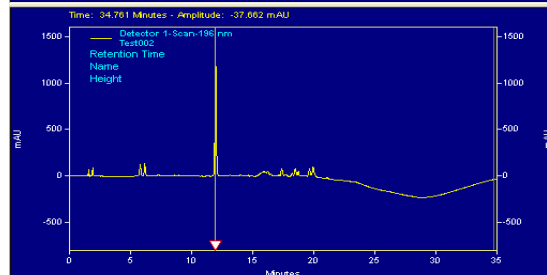
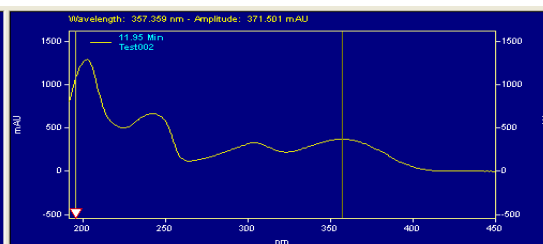
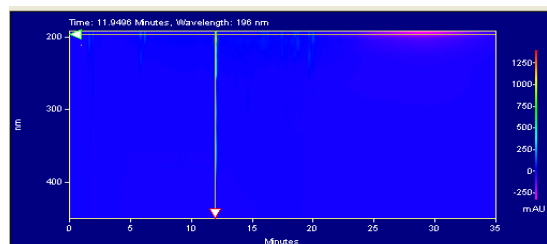
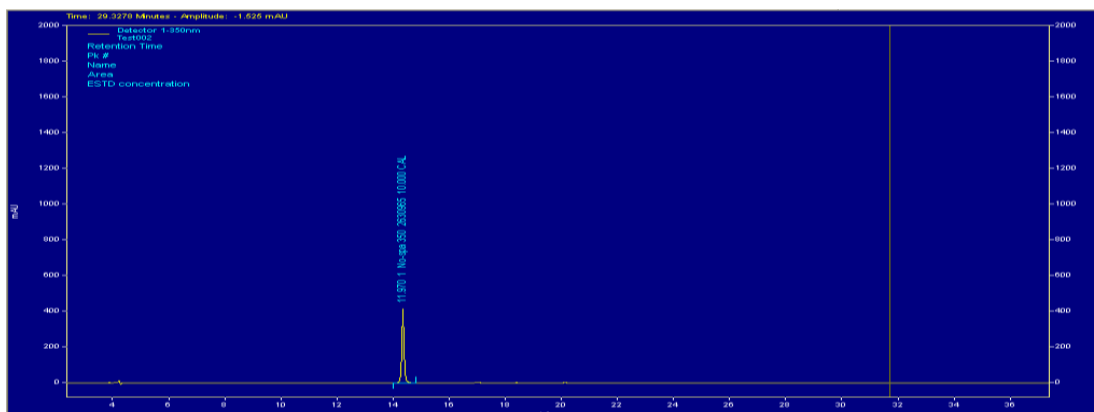
Retention time: 2.60 Min
 Peak name: Cefazolin 247
 Lambda max: 202, 272, 434
 Lambda min: 444, 428, 409



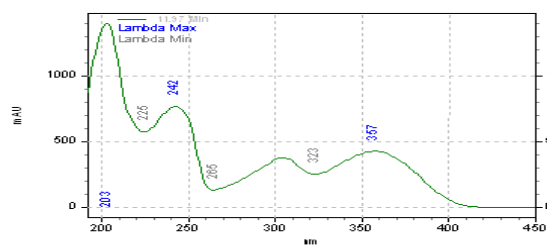
Retention time: 4.025 Min
 Peak name: Lidocain 2014 247
 Lambda max: 202, 262, 298
 Lambda min: 434, 443, 422



Первый метод в СХО был создан для определения но-шпы (дротаверина), исследование которой на ГХ/МС затруднено в связи с ее термолабильностью и разрушением при исследовании ГХ/МС при высоких температурах на отдельные части молекулы - изоквинолины. На хроматограммах ВЭЖХ выписывается молекула целиком и регистрируется спектр, аналогичный литературным данным.



Detector 1-247nm Spectra



Retention time: 11.970 Min
 Peak name: No-spa 247
 Lambda max: 203, 242, 357
 Lambda min: 265, 323, 225

Level	Amount	Area	RF	Last Area	Residual	Rep StDev	Rep %RSD
1	1	268722	1.31794196233e-006		0		
2	10	2639365	3.089674887905e-006				
3	50	12538970	3.620448641095e-006		-9.09237		
4	100	20791434	3.967306054984e-006		22.6285		
5	0				N/A		

External Standard Curve

Average RF: 4.11063e-006
 RF StDev: 6.06698e-007
 RF %RSD: 14.7593

Scaling: None
 LSQ Weighting: None
 Force Through Zero: Off
 Replicate Mode: Replace

Point-to-Point Fit

Linear Fit: $ax + b$
 $a = 4.87334e-006$
 $b = -1.48971$
 Goodness of fit (r^2): 0.999467

Табл. 1. Перечень наименований найденных методом ВЭЖХ веществ из группы ЛС с разбивкой по годам

Наименование вещества	Количество случаев						Итого
	2011г	2012г	2013г	2014г	2015г	2016г(I-VIII)	
Циннаризин	1					1	2
Карбамазепин	1	11	4	4	10	4	34
Кофеин	7		8	13	8	4	40
Мексидол	1						1
Фенобарбитал	16	11	14	24	23	15	103
Кодеин	4	2	1				7
Тропикамид	5	9	9	1	3		27
Клозапин	1	2	4	2	1	2	12
Но-шпа	6	4	3	2	3	2	20
Метопролол	1		3	2	3	1	10
Димедрол	1	3	1	2	2	3	12
Декстрометорфан	1	2	5	4		1	13
Дибазол	1			1			2
Бисопролол	1	1		1	2		5
Верапамил	1			2	1		4
Лидокаин	1	3	3	2	5		14
Атропин		2		1		1	4
Диазепам		3	6	1	1	5	16
Феназепам		2	1	5	3		11
Трамадол		8	6	8	10	4	36
Хинин		1					1
Кеторолак			1				1
Пропранолол		1	3	4	2	3	16
Ацетилсалицил.к-та		1					1
Никетамид			1		5	1	7
Диклофенак		1	2				3
Амитриптилин			1	5	5	3	14
Изониазид				1			1
Бупивакаин				1			1
Пропофол				1			1
Аконитин				1			1
Римантадин				1			1
Хлороквин (хингамин)				1			1
Хлорпромазин (аминазин)					3		3
Цефазолин					1		1
Циклобензаприл					1		1
Клонидин (клофелин)					1		1
Теofilлин					1		1
Доксиламин					2	2	4
Клопидогрел						1	1

Табл. 2. Перечень наименований откалиброванных методом ВЭЖХ веществ из группы ЛС с разбивкой по годам

2011 год	Адреналин, Артикаин, Бисопролол, Кофеин, Циннаризин, Дибазол, Карбамазепин, Лидокаин, Метопролол, Мексидол, Но-шпа, Фенобарбитал, Пропранолол, Тропикамид, Верапамил
2012 год	Ацетилсалициловая к-та, Атропин, Бисопролол, Карбамазепин, Циннаризин, Клозапин, Кодеин, Декстрометорфан, Диазепам, Диклофенак, Димедрол, Лидокаин, Метопролол, Но-шпа, Феназепам, Фенобарбитал, Пропранолол, Хинин, Тропикамид, Верапамил
2013 год	Амитриптилин, Аспирин, Кофеин, Клонидин (Клофелин), Ибупрофен, Индометацин, Кеторолак, Мелоксикам, Никетамид, Нимесулид, Парацетамол, Фенилбутазон
2014 год	Пропофенон, Пропофол, Новокаин, Лидокаин, Бупивакаин, Хлороквин (хингамин), Изониазид; Аконитин и Римантадин – качественно (без калибровки).
2015 год	Цефазолин, Хлорпромазин (аминазин), Теофиллин (Эуфиллин), Доксиламин, Дигоксин, Пентобарбитал (этаминал), Амлодипин, Фенобарбитал, Лидокаин, Метронидазол; Моноксидин (без калибровки).
2016 год (I-VIII)	Клопидогрел, Варфарин, Аскорбиновая кислота, Лидокаин, Ропивакаин, Артикаин, Бупивакаин, Пропоксикаин (новокаин).

Результаты и обсуждение.

Результаты исследования стандартных веществ были апробированы при исследовании биологических объектов из трупного материала. Было установлено, что результаты анализов стандартного вещества и выявленного в биологических объектах совпадают. При этом биологическая матрица оказывает незначительное влияние на результаты определения. Метод на сегодняшний день является актуальным. Его применение существенно улучшает качество производства экспертиз. Огромным его преимуществом является наряду с идентификацией вещества по УФ-спектру и времени удерживания на хроматографической колонке в потоке градиентной смеси растворителей, его количественное определение с высокой долей достоверности.

Разработанный способ определения постоянно используется в практике работы судебно-химического отделения ГБУЗ «Самарское областное бюро судебно-медицинской экспертизы» с целью обнаружения и количественного определения лекарственных веществ в объектах от трупов.

Выводы.

ВЭЖХ – современный, хорошо оформленный, высокоселективный инструментальный метод широко применяемый в различных областях науки и техники. В том числе, при исследовании биологического материала на предмет обнаружения и количественного определения лекарственных веществ.

Применение метода высокоэффективной жидкостной хроматографии позволяет достоверно устанавливать факт наличия лекарственного вещества в биологических объектах и его количественное содержание. При рациональном использовании, часто выступает единственно возможным методом количественного определения лекарственных веществ в биологическом материале.

Исследование биологических объектов методом ВЭЖХ позволяет сократить время анализа по обнаружению лекарственных веществ, уменьшить навески биологических объектов и, тем самым, повысить эффективность проведения судебно-химического исследования и снизить материальные затраты.

Применение ВЭЖХ, вместе с другими методами исследования, определяет возможность объективной оценки причины смерти у трупов и степени интоксикации у живых лиц.

Список литературы:

1. Материалы VI Всероссийского съезда судебных медиков, посвященного 30-летию Всероссийского общества судебных медиков «Перспективы развития и совершенствования судебно-медицинской науки и практики». Москва – Тюмень 2005г. Статья «Химико-токсикологический анализ лекарственных веществ в крови (плазме, сыворотке) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии». Н.А.Крупина, Р.Р.Краснова, Р.Н.Пашовкина (Московская область). С. 173-0175.
2. Количественное определение лекарственных средств в биологических жидкостях (фармакокинетические исследования лекарственных средств).
3. Стыскин Е.Л. «Практическая высокоэффективная жидкостная хроматография». Фармацевтическая химия ММА им. И.М. Сеченова.
4. Карцова А.А. «Жидкостная хроматография в медицине». Соросовский образовательный журнал Т.6, № 11. 2000.
5. Костарной А.В., Голубицкий Г.Б., Басова Е.М. и др. «Использование высокоэффективной жидкостной хроматографии для анализа многокомпонентных лекарственных препаратов». Журнал Аналитическая химия 2001 том 63 № 6 с.566-580.
6. А.А. Ваталев, А.В. Киреева, С.В. Волченко, В.Н. Куклин «Хроматография и спектроскопия в анализе некоторых противовоспалительных средств». Судебно-медицинская экспертиза, 6, 2010.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ МЕТАБОЛИТОВ НОВОГО СИНТЕТИЧЕСКОГО СОЕДИНЕНИЯ ТМСР-СНМ

Лабутина А.В.¹, Темердашев А.З.², Печников А.Л.³

¹ОГБУЗ «Томский Областной наркологический диспансер», г. Томск.

²ФГБОУ ВПО «Кубанский государственный университет», г. Краснодар.

³ДНВОС «Форум судебных медиков (ФСМ): sudmed.ru», г. Салехард.

Введение

В результате целенаправленных, скоординированных действий появление новых структур психоактивных веществ с 2016 года существенно замедлилось. Но, несмотря на это, с 2012 года [1] на отечественном нелегальном рынке синтетических каннабимиметиков (СК) продолжают стабильно присутствовать производные циклопропаноиндола. Они были представлены в основном такими классическими структурами с алкильной цепью в 1 положении, как ТМСР-018 (UR-144) и ТМСР-2201 (XLR-11), в том числе в виде наборов-конструкторов для их кустарного синтеза.

Начало 2017 года ознаменовалось обновлением этой популярной линейки СК и появлением на территории России и Республики Беларусь нового соединения, структура которого содержит циклогексилметильный заместитель вместо алкильной цепи в 1 положении: [1-(циклогексилметил)индол-3-ил]-(2,2,3,3-тетраметилциклопропил)метанона (ТМСР-СНМ). Практически одновременно в марте 2017 года спектры нового СК и его термоизомера появились на Форуме судебных медиков (sudmed.ru), где они были предположительно идентифицированы, а затем и в обновлении ИПС «АИПСИН АнтиНаркотики» (БД масс-спектров v.218), где структура новых СК была подтверждена методами МСВР и ЯМР.

Метаболиты производных циклопропаноиндола характеризуются полиморфностью вследствие раскрытия циклопропанового цикла и различного рода дальнейших процессов при различных значениях pH [2, 3, 4]. Изученные ранее представители циклогексилметил замещенных-индольных СК (MDMB-СНМІСА [5]) показали известные особенности путей метаболизма фазы I.

Всё это обуславливает определенные трудности при первичном поиске и идентификации продуктов метаболизма новых представителей линейки циклогексилметил замещенных производных циклопропаноиндола, а также имеет существенный научный интерес.

Поэтому ожидаемо то, что в течении первых месяцев после появления информации о ТМСР-СНМ, рутинными методами не удавалось обнаружить метаболиты этого нового СК в реальных образцах мочи потребителей.

В статье кратко описаны первые результаты работы по идентификации выделенных из образцов мочи потребителей СК некоторых метаболитов нового соединения.

Целью работы является:

описание этапов хромато-масс-спектрометрической идентификации выделенных из образца мочи практически значимых метаболитов-маркеров нового синтетического соединения ТМСР-СНМ;

получение масс-спектров электронной ионизации низкого разрешения для обновления поисковых библиотек [6] для целей рутинного ГХ-МС скрининга синтетических каннабимиметиков в моче [7, 8].

Материалы и методы

Образцы мочи:

Образцы мочи были получены в апреле-мае 2017 года в рамках стандартной процедуры проведения медицинского освидетельствования на состояние опьянения от лиц, у которых было выявлено не менее 3 клинических признаков опьянения.

В ходе рутинного ВЭЖХ-МСВР скрининга было отобрано 5 образцов, содержащих различные метаболиты ТМСР-СНМ в свободном и конъюгированном виде для дальнейшего ГХ-МС и ГХ-МС/МС исследования.

Кроме обсуждаемых соединений, при рутинном скрининге методом ВЭЖХ-МСВР в этих образцах были обнаружены также альфа-PVP и его метаболиты, метаболиты АВ-FUBINACA и ТГК.

Пробоподготовка:

Деньюгирование метаболитов II фазы проводилось с использованием щелочного гидролиза. Для этого к пробе аликвоты мочи объемом 4 мл добавляли 0.4 мл 10 М раствора гидроксида натрия и нагревали в течение 20 мин при температуре 60 °С. Гидролизаты охлаждали до комнатной температуры, подкисляли до pH 3 по индикаторной бумаге и проводили жидкость-жидкостную экстракцию смесью циклогексан:этилацетат (7:1 по объему). Полученные экстракты выпаривали досуха в токе воздуха [8].

Дериватизация:

Для ГХ-МС сухие остатки дериватизировали метилированием (смесью гидроксида тетраметиламмония и метилиодида) либо триметилсилилированием (бис-триметилсилилтрифторацетамид, содержащий 1% триметилхлорсилана) [7, 8, 9].

Для ВЭЖХ-МСВР сухие остатки без дериватизации и после метилирования растворяли в смеси ацетатного буфера (pH 5) и этанола (3:2 по объему) и вводили в хроматографическую систему с помощью онлайн ТФЭ при pH 8 [9, 10].

Все используемые реагенты имели квалификацию не ниже «х.ч.».

ВЭЖХ-МСВР:

Жидкостный хроматограф 1200 соединенный с масс-спектрометром высокого разрешения – гибридного квадруполь-времяпролетного масс-спектрометра 6540 (*Agilent Technologies*, США). Ионизация электрораспылительная в режиме регистрации положительных ионов (+ESI). Напряжение на фрагментаторе 120 В, диапазон сканирования ионов-предшественников 100 – 500 Да, регистрации ионов-продуктов 50 – 500 Да, энергия соударений 20 эВ. Режим работы детектора – высокое разрешение (40 000 на половине высоты при m/z 622, с точностью определения масс 5 ppm), режим «auto-ms», 5 сканов/сек. Колонка «Zorbax Extend-C18 RRHT» (2.1 × 75 мм, 1.8 мкм). Температура термостата колонок 45 °С. Элюирование проводили двумя подвижными фазами (А, 0.1% раствор муравьиной кислоты в воде и В, ацетонитрил) в градиентном режиме. Поток 300 мкл/мин, объем вводимой пробы – 5 мкл [10].

ГХ-МС, ГХ-МС/МС:

Газовый хроматограф 7890А с трехквадрупольным детектором 7000В, капиллярная колонка HP-5ms (30 м × 0.25 мм × 0.25 мкм), *Agilent Technologies*, США. Температура испарителя 280 °С, программирование температуры колонки: 105 °С в течение 3 мин, подъём до 290 °С со скоростью 20 °С/мин, плато 290 °С в течение 15 мин. Условия работы детектора: температуры интерфейса, источника ионов и квадруполь были 290, 230 и 150 °С, соответственно; ионизация электронами (EI), 70 эВ; потоки газов в ячейку соударений: гелий 2.25 мл/мин, азот 1.5 мл/мин; энергия соударений 20 эВ; регистрация масс-спектров в режиме полного сканирования в интервале 40-600 а.е.м. Ввод пробы в режиме Splitless [11].

Результаты и обсуждение

Были получены ГХ-МС, и ГХ-МС/МС EI хроматограммы и спектры триметилсилильных и метильных дериватов двух соединений, найденных в гидролизатах мочи освидетельствуемых потребителей СК и предположительно идентифицированных как метаболиты или артефакты ТМСР-СНМ (далее – метаболиты), Рис. 1, 2. Анализ фрагментации позволил предположить что, эти соединения являются продуктами карбоксилирования (M1, 5-(1-(циклогексилметил)-1*H*-индол-3-ил)-3,3-диметил-2-метилтен-5-оксопентановая кислота) и дополнительного моногидроксилирования по циклогексильному остатку (M2).

Наличие гидроксила на циклогексильном остатке подтверждали расшифровкой масс-спектров после триметилсилилирования и метилирования (Рис. 3, 4).

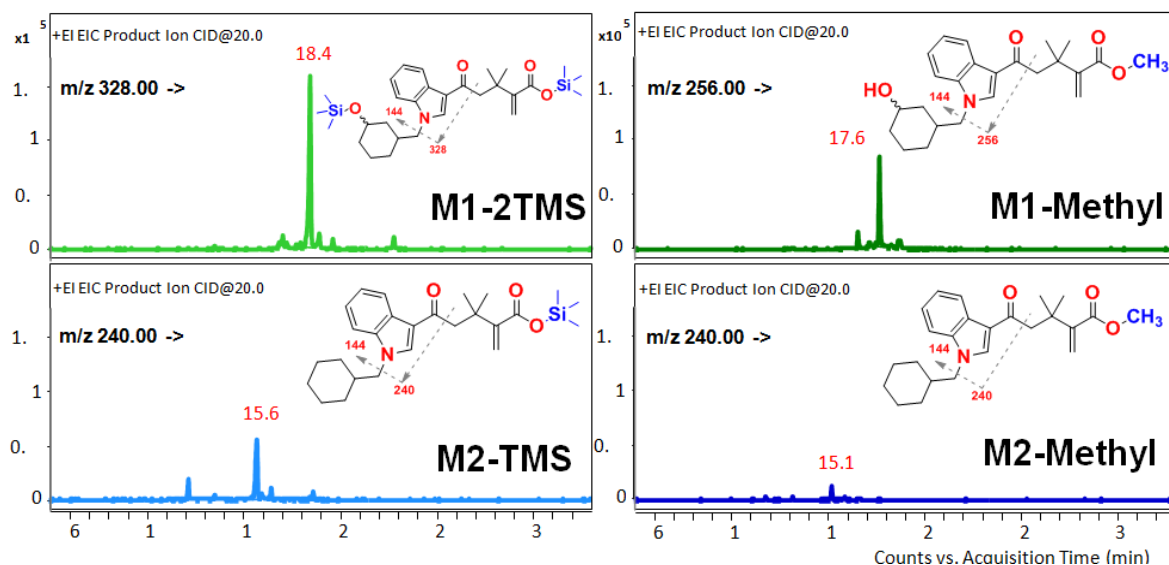


Рис. 1. Хроматограммы (ГХ-МС/МС, EI) экстрагированного ионного тока гидролизатов мочи. Переходы: M1 (TMS: 328→144 m/z и Methyl: 256→144 m/z), M2 (TMS и Methyl: 240-144 m/z). Положение гидроксильной группы – предположительное.

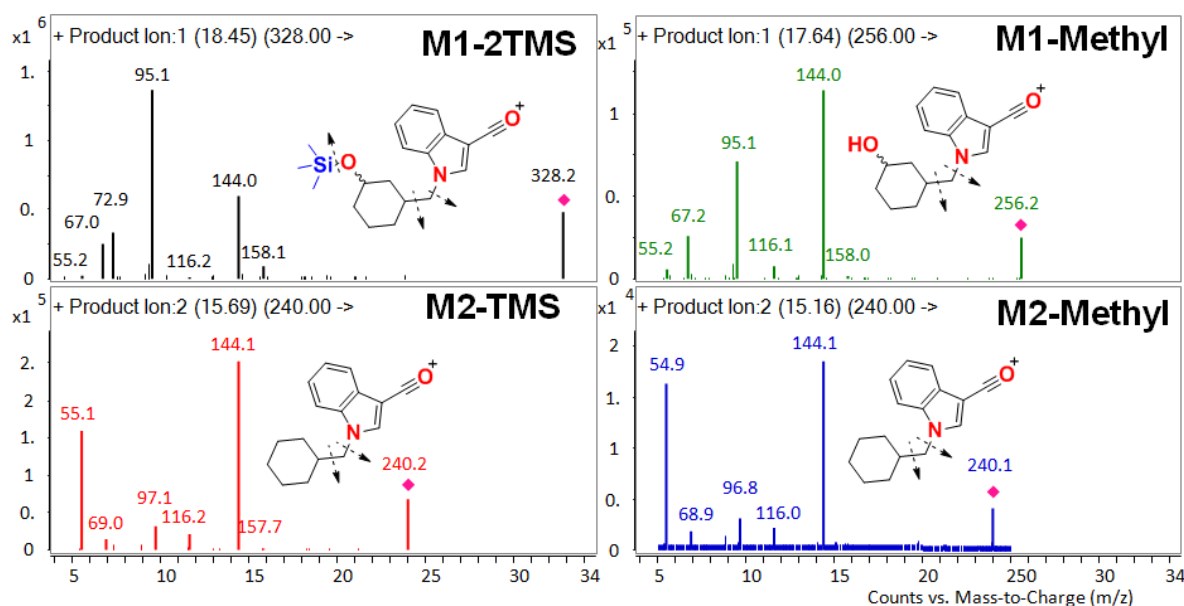


Рис. 2. Масс-спектры (ГХ-МС/МС, EI) ионов-продуктов из прекурсоров TMS- и Methyl-derivатов метаболитов M1 (256 Да и 328 Да) и M2 (240 Да). Положение гидроксильной группы – предположительное.

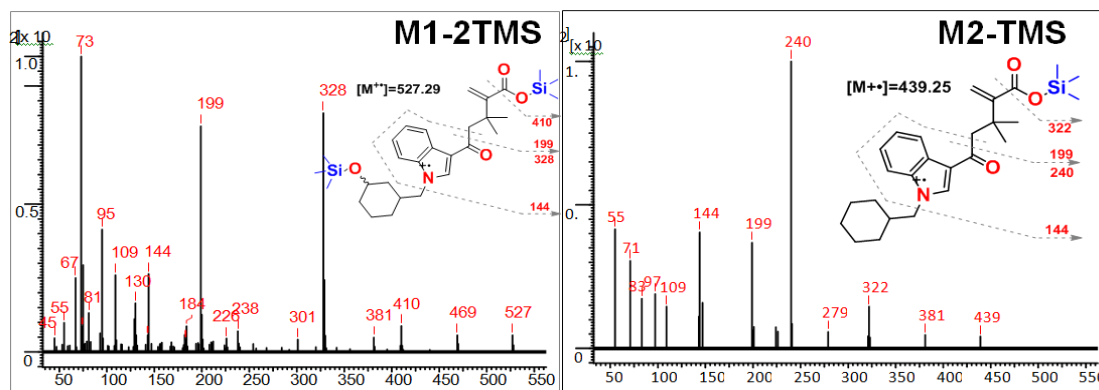


Рис. 3. Масс-спектры (ГХ-МС, EI) метаболитов M1 и M2, триметилсилилирование. Положение гидроксильной группы – предположительное.

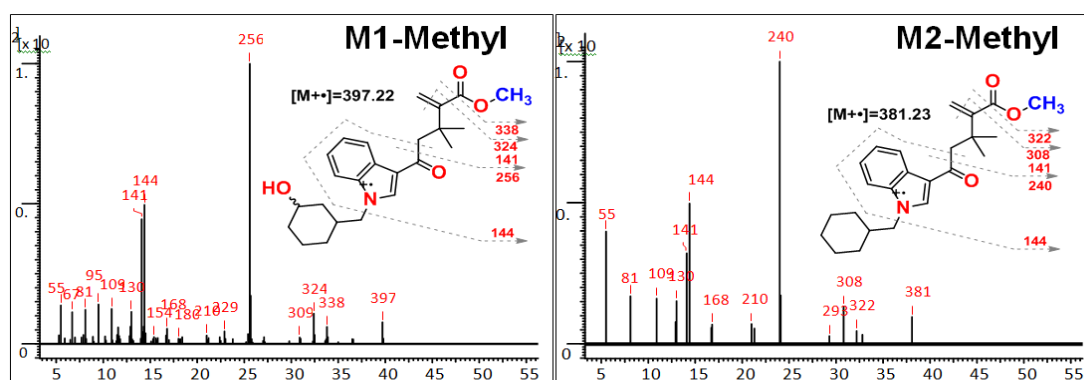


Рис. 4. Масс-спектры (ГХ-МС, EI) метаболитов M1 и M2, метилирование. Положение гидроксильной группы – предположительное.

Табл. 1. ВЭЖХ-МС/ВР характеристики метаболита M1, (-COOH).

Брутто-формула	Измеренная масса, Да	Рассчитанная масса, Да	Отклонение Δm [ppm]
C ₂₃ H ₃₀ NO ₃ ⁺	368.2191	368.2220	-2.9
C ₂₃ H ₂₈ NO ₂ ⁺	350.2091	350.2115	-2.4
C ₁₆ H ₁₈ NO ⁺	240.1376	240.1383	-0.7
C ₉ H ₆ NO ⁺	144.0446	144.0444	0.2

В целом основные пути фрагментации изучаемых соединений были сходны с таковыми у изученных ранее каннабимиметиков, однако они не соответствовали фрагментации предыдущих представителей ряда циклопропаноиндоллов с другими алифатическими заместителями в первом положении. Одной из характерных особенностей фрагментации триметилсилильных и метильных производных метаболитов ТМСР-СНМ явилось наличие в масс-спектрах интенсивных фрагментов с m/z 199 для триметилсилильных дериватов, и m/z 141 - для метильных, соответствующих дериватизированным остаткам 2-амино-3,3-

диметилбутановой кислоты. Структура фрагмента m/z 141 подтверждена методом ВЭЖХ-МСВР (Табл. 3).

Предложенная структура метаболитов М1 и М2 была подтверждена методами газовой хроматографии - тандемной масс-спектрометрии низкого разрешения (Рис.3) и жидкостной хроматографии - тандемной масс-спектрометрии высокого разрешения (Табл. 1, 2).

Табл. 2. ВЭЖХ-МСВР характеристики метаболита М2, (-ОН -СООН).

Брутто-формула	Измеренная масса, Да	Рассчитанная масса, Да	Отклонение Δm [ppm]
C23H30NO4+	384.2149	384.2169	-2
C23H28NO3+	366.2076	366.2064	1.2
C22H28NO+	322.2159	322.2165	-0.6
C16H18NO2+	256.1333	256.1332	0.1
C9H6NO+	144.0446	144.0444	0.2

Табл. 3. ВЭЖХ-МСВР характеристики метилового эфира М1, (-COOCH₃).

Брутто-формула	Измеренная масса, Да	Рассчитанная масса, Да	Отклонение Δm [ppm]
C24H32NO3+	382.2369	382.2377	-0.8
C23H28NO2+	350.2105	350.2115	-1
C16H18NO+	240.1376	240.1383	-0.7
C9H6NO+	144.0443	144.0444	0.2
C8H13O2+	141.0896	141.0910	-1.4

Выводы

1. Методами газовой хроматографии - тандемной масс-спектрометрии низкого разрешения и жидкостной хроматографии - тандемной масс-спектрометрии высокого разрешения выявлены два основных метаболита – маркера нового синтетического соединения ТМСР-СНМ и предложены их вероятные рабочие структуры;

2. Приведены газохроматографические и масс-спектрометрические характеристики триметилсилильных и метильных дериватов двух основных метаболитов - маркеров ТМСР-СНМ, получены масс-спектры электронной ионизации низкого разрешения этих метаболитов для формирования и обновления поисковых библиотек;

3. Показана возможность выявления основных метаболитов – маркеров нового синтетического соединения ТМСР-СНМ в рамках рутинного ГХ-МС скрининга мочи на наркотические и лекарственные вещества с применением методов жидкость-жидкостной экстракции и газовой хроматографии с моноквадрольным масс-спектрометрическим детектированием низкого разрешения.

Благодарности

Авторы статьи выражают глубокую благодарность Андрею Михайловичу Григорьеву (ГБУЗ «Бюро судебно-медицинской экспертизы Московской области», СХО, г. Москва.) за ценные советы, данные при выполнении представленной работы.

Список литературы:

1. Sobolevsky T., Prasolov I., Rodchenkov G. Detection of urinary metabolites of AM-2201 and UR-144, two novel synthetic cannabinoids // *Drug Testing and Analysis*. — 2012. — Vol. 4. — P. 745-753.
2. Grigoryev A., Kavanagh P., Melnik A., Savchuk S., Simonov A. Gas and liquid chromatography-mass spectrometry detection of the urinary metabolites of UR-144 and its major pyrolysis product // *J. Anal. Toxicol.* — 2013. — Vol. 37. — P. 265-276.
3. Kavanagh P., Grigoryev A., Savchuk S., Mikhura I., Formanovsky A. UR-144 in products sold via the Internet: Identification of related compounds and characterization of pyrolysis products // *Drug Testing and Analysis*. — 2013. — Vol. 5. — P. 683–692.
4. Shevyrin Vadim, Melkozerov Vladimir, Nevero Alexander, Eltsov Oleg, Morzherin Yuri, Shafran Yuri. Identification and analytical properties of new synthetic cannabimimetics bearing // *Forensic Science International*. — 2013. — Vol. 226, 1-3. — P. 62–73.
5. Grigoryev Andrej, Kavanagh Pierce, Pechnikov Alexandr Human urinary metabolite pattern of a new synthetic cannabimimetic, methyl 2-(1-(cyclohexylmethyl)-1H-indole-3-carboxamido)-3,3-dimethylbutanoate // *Forensic Toxicology*. — Springer, 2016. — First online: 23 April 2016.
6. Некоммерческая электронная библиотека SUDMED_2344_AMDISLIB_20170101 // sudmed.ru / Под ред. Печников А. Л.. — 2017. — <http://www.sudmed.ru/index.php?showtopic=6924>.
7. Савчук С.А., др. Обнаружение метаболитов синтетических каннабимиметиков в моче, волосах и сыворотке крови методом газовой хроматографии с масс-селективным детектированием // *Информационное письмо*. — Москва : ФГБУ ННЦ Наркологии Минздрава России, 2014. — С. 43.
8. Савчук С. А., др. Обнаружением синтетических каннабимиметиков, наркотических, психоактивных веществ и их метаболитов в моче, волосах и ногтях методами жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием // *Информационное письмо*. — Москва : ФГБУ ННЦ Наркологии Минздрава России, 2014. — С. 88.
9. Лабутин Андрей Валерьевич, Темердашев Азамат Зауалевич Нецелевой скрининг маркеров синтетических каннабиноидов в моче методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-

спектрометрическим детектированием // Масс-спектрометрия. — 2015. — Т. 12, 1. — С. L1-L9.

10. Лабутин А. В. Применение он-лайн твердофазной экстракции с помощью модуля Agilent 1290 Flex Cube с последующим ВЭЖХ-МС-МС анализом в химико-токсикологическом анализе образцов мочи в скрининговом анализе наркотических средств. // Agilent Technologies. Аналитические решения. Судмедэкспертиза и токсикология. — 2015. — <https://www.agilent.com/cs/library/applications/5991-5514RURU.pdf>.

11. Шитов Л.Н., Лабутин А.В., Катаев С.С., Печников А.Л., Колосова М.В., Шабров В.Н. Идентификация метаболитов каннабимиметика АМ(N)-2201 методом газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием // Бутлеровские сообщения. — Москва, 2014. — Т. 38, 4. — С. 94—108.

ОСНОВНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ИЗМЕНЕНИЯ НОМЕНКЛАТУРЫ НАРКОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ (по результатам медицинского освидетельствования в Свердловской области в 2012-2016 гг)

Лошкова Е.Н., Гофенберг М.А.

Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Областной наркологический диспансер», г.Екатеринбург

Химико-токсикологическая лаборатория в структуре клинко-диагностической лаборатории ГАУЗ СО «Областной наркологический диспансер» была организована в 2012 году. Это одна из двух лабораторий города Екатеринбурга, которая занимается проведением химико-токсикологических исследований с целью медицинского освидетельствования населения Свердловской области на состояние опьянения по направлениям правоохранительных органов.

Свердловская область находится внутри Евразийского континента на стыке двух частей света — Европы и Азии — и является важным транспортным узлом. Через неё проходят железнодорожные, автомобильные и воздушные трассы общероссийского значения, в том числе Транссибирская железнодорожная магистраль, соединяющая Москву с крупнейшими восточносибирскими и дальневосточными промышленными городами России. Именно подобное географическое расположение способствовало многообразию видов наркотических средств и психотропных веществ, получивших распространение на территории субъекта по сравнению с другими регионами Российской Федерации.

Цель данной работы: Провести ретроспективное исследование случаев обнаружения различных видов наркотических средств и психотропных веществ при проведении химико-токсикологических исследований в ГАУЗ СО ОНД.

Материалы и методы исследования.

Анализ статистических данных результатов химико-токсикологических исследований ГАУЗ СО ОНД за период 2012-2016 гг

Результаты и их обсуждение.

На первом месте по распространенности в 2012 году были наркотические средства группы опиатов, представленные морфином, кодеином, героином и их метаболитами, а также дезоморфином и побочными продуктами его синтеза (рис.1). Тропикамид, встречающийся главным образом в комбинации с опиатами, также занимал значительную долю среди общего количества выявленных соединений.

«Традиционные» наркотические средства – производные фенилэтиламина – амфетамин, метамфетамин и их метилendioксипроизводные также составляли значительный процент от общего количества проанализированных проб. Встречались единичные случаи употребления галогенсодержащих фенилэтиламинов, в том числе 4-фторамфетамина и 4-фторметамфетамина. Значительную долю обнаруженных соединений (около 19%) составляли синтетические катионы, среди которых преобладал 3,4-метилendioксипировалерон (MDPV) [1]. В то же время встречались состояния опьянения, обусловленные приемом 3,4-метилendioксипирролидинобутирофенона (MDPBP), 3,4-метилendioксипирролидинопропиофенона (MDPPP), 4-метил-N-этилкатинона (4-МЕС) и мефедрона.

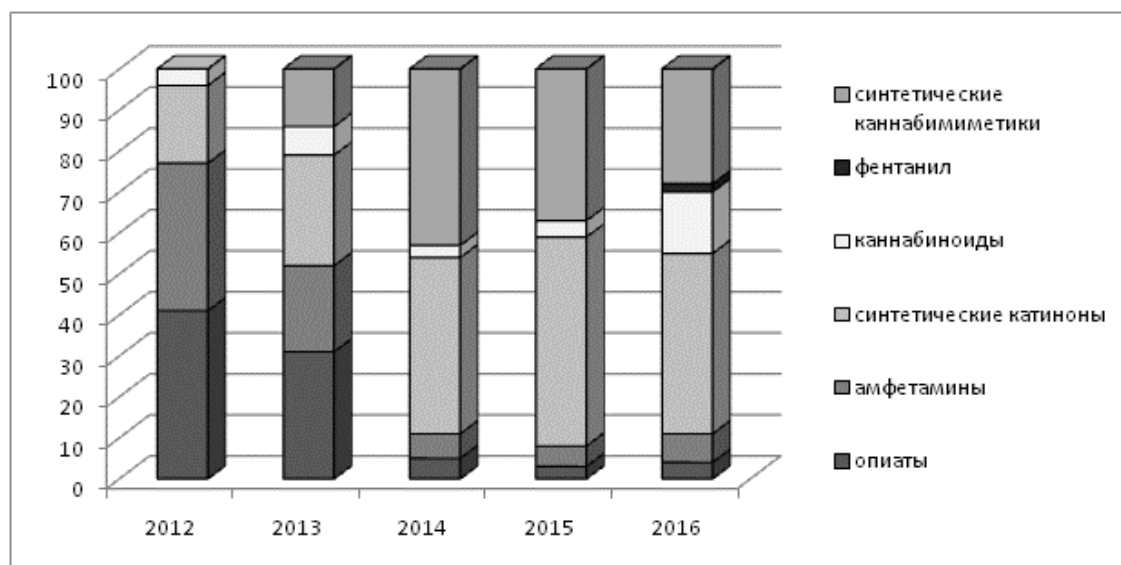


Рис. 1. Динамика выявления наркотических средств в биожидкостях освидетельствуемых лиц в 2012-2016 гг (в % от общего количества положительных результатов)

Мониторинг результатов химико-токсикологических исследований показал, что наименьшее распространение среди потребителей наркотических средств получили каннабиноиды растительного

происхождения. Несмотря на то, что в Свердловской области случаи обнаружения метаболитов агонистов каннабиноидных рецепторов в пробах освидетельствуемых лиц регистрируются с 2009 года, в 2012 году в химико-токсикологической лаборатории ГАУЗ СО ОНД не было выявлено ни одного положительного результата на синтетические каннабимиметики.

За исследуемый период абсолютное число случаев выявления опиатов в биологических жидкостях в 2013 году по сравнению с 2012 годом значительно уменьшилось. Вместе с тем, количество подтвержденных случаев употребления фенилэтиламинов оставалось стабильным. При этом существенный рост количества случаев обнаружения синтетических катинонов наблюдался на фоне снижения выявления других соединений амфетаминового ряда. Так, при медицинском освидетельствовании в равной степени встречались состояния опьянения, обусловленные употреблением α -пирролидиновалерофенона (α -PVP) и MDPV. Вместе с тем, как и в 2012 году, было зарегистрировано несколько единичных случаев употребления галогензамещенных производных амфетамина.

В 2013 году незначительно вырос процент выявления каннабиноидов растительного происхождения. В апреле 2013 года в ГАУЗ СО ОНД впервые с момента основания лаборатории были обнаружены и идентифицированы метаболиты синтетических каннабимиметиков – производных индол-3-карбоксилата – PB-22² и PB-22F³. Позднее обнаружены метаболиты производных индазол-3-карбоксамидов (AB-PINACA⁴, AB-PINACA-F⁵, AB-PINACA-CHM⁶, AB-FUBINACA⁷) и индол-3-карбоксилата (FUB-PB-22⁸), а также метаболиты производного циклоалканкарбонилиндола — TMCP-2201⁹ [2].

В течение 2013 года было зафиксировано несколько случаев обнаружения в биологических жидкостях освидетельствуемых лиц метаболитов производных 3-нафтоиндола – JWH-018¹⁰ и JWH-073¹¹. В декабре 2013 года впервые на территории РФ в химико-токсикологической лаборатории ГАУЗ СО ОНД были обнаружены и идентифицированы

² PB-22 (QCBL-018) – хинолин-8-ил 1-пентил-1H-индол-3-карбоксилат;

³ PB-22F (QCBL-2201) – хинолин-8-ил 1-(5-фторпентил)-1H-индол-3-карбоксилат;

⁴ AB-PINACA (MBA(N)-018) – N-(1-карбамоил-2-метилпропил)-1-пентил-1H-индазол-3-карбоксамид;

⁵ AB-PINACA-F (MBA(N)-2201) – N-(1-карбамоил-2-метилпропил)-1-(5-фторпентил)-1H-индазол-3-карбоксамид;

⁶ AB-PINACA-CHM (MBA(N)-CHM) – N-(1-карбамоил-2-метилпропил)-1-(циклогексилметил)-1H-индазол-3-карбоксамид;

⁷ AB-FUBINACA (MBA(N)-BZ-F) – N-(1-карбамоил-2-метилпропил)-1-(4-фторбензил)-1H-индазол-3-карбоксамид;

⁸ FUB-PB-22 (QCBL-BZ-F) – хинолин-8-ил 1-(4-фторбензил)-1H-индол-3-карбоксилат;

⁹ TMCP-2201 (XLR-11, 5F-UR144) – 1-(5-фторпентил)-3-(2,2,3,3-тетраметилциклопропанкарбонил)индол;

¹⁰ JWH-018 – 3-(1-нафтоил)-1-пентилиндол;

¹¹ JWH-073 – 1-бутил-3-(1-нафтоил)индол;

метаболиты синтетического каннабимиметика (AM(N)-2201¹²) – производного нафтоиндазола [3].

В 2014 году «традиционные» наркотические средства (опиаты, амфетамины, каннабиноиды природного происхождения) утратили свои лидирующие позиции, им на смену пришли новые психоактивные вещества синтетического происхождения. Спектр обнаруживаемых ранее синтетических каннабимиметиков пополнился новыми наркотическими средствами: MDMB(N)-CHMINACA¹³ и AM-2201¹⁴, а также MDMB(N)-BZ-F¹⁵, получившим широкое распространение в Свердловской области. В свою очередь пик популярности AM(N)-2201 среди потребителей наркотических средств пришелся всего лишь на первый квартал 2014 года. Вместе с тем, увеличилось количество случаев выявления в биологических жидкостях метаболитов ТМСР-2201.

По частоте встречаемости среди веществ психостимулирующего действия, с 2014 года началось постепенное вытеснение 3,4-метилendioксипировалерона α -пирролидиновалерофеноном.

Данные, полученные за 2015 год, свидетельствуют о том, что процентное соотношение по идентифицированным веществам, осталось на уровне 2014 года с небольшим увеличением доли обнаружения синтетических катинонов и незначительным снижением доли выявления синтетических каннабимиметиков. Список обнаруживаемых ранее катинонов пополнился α -пирролидиногексанофеноном (α -PHexP), α -пирролидиновалеротиофеноном (α -PVT), этилоном (bk-MDEA), бутилоном (bk-MBDB), пентедроном, N-этилкатиноном, однако широкого распространения эти соединения не получили. Наибольший удельный вес среди веществ психостимулирующего действия по-прежнему занимал α -PVP.

Среди синтетических каннабимиметиков по частоте употребления первое место занимали соединения группы индазол-3-карбоксамид. В 2015 году были зарегистрированы единичные случаи употребления QCBL(N)-2201¹⁶ и производного нафтоилбензимидазола BIM-2201¹⁷.

Согласно данным ГАУЗ СО ОНД 2016 года, на первом месте по количеству случаев выявления, равно как и в 2014-2015 годах, находились синтетические катиноны, среди которых лидирующие позиции занимал α -PVP.

¹² AM(N)-2201 (THJ-2201) – (нафталин-1-ил)[1-(5-фторпентил)-1H-индазол-3-ил]метанол

¹³ MDMB(N)-CHMINACA – метиловый эфир 2-[1-(циклогексилметил)-1H-индазол-3-карбоксамидо]-3,3-диметилбутановой кислоты;

¹⁴ AM-2201 – 1-(5-фторпентил)-3-(1-нафтоил)индол;

¹⁵ MDMB(N)-BZ-F – метиловый эфир 2-[1-(4-фторбензил)-1H-индазол-3-карбоксамидо]-3,3-диметилбутановой кислоты

¹⁶ QCBL(N) 2201 – хинолин-8-ил 1-(5-фторпентил)-1H-индазол-3-карбоксилат;

¹⁷ BIM-2201 – 1-(5-фторпентил)-1H-бензимидазол-2-ил](нафталин-1-ил)метанол;

Значительный процент положительных результатов, как и прежде, был обусловлен обнаружением в биологических пробах метаболитов синтетических каннабимиметиков. В 2016 году преимущественно встречались производные 3-карбонилиндазола — АВ-FUBINACA, MDMB(N)-BZ-F и MDMB(N)-2201¹⁸. Вместе с тем следует отметить значительный рост случаев обнаружения в пробах освидетельствуемых лиц тетрагидроканнабинола, в том числе в сочетании с синтетическими каннабимиметиками. По всей видимости, такая тенденция обусловлена распространенностью курительных смесей, в состав которых входили как синтетические, так и природные каннабиноиды. Кроме того, отмечено большое количество случаев сочетанного употребления α -пирролидиновалерофенона и синтетических каннабимиметиков.

В течение 2016 года были зарегистрированы единичные случаи употребления флэфедрона, пировалерона и производных бензофурана (6-APB¹⁹, 6-APDB²⁰, 6-МАРВ²¹). Соединения психостимулирующего действия тропанового ряда также не получили широкого распространения в Свердловской области. Так, в период с 2012 по 2016 гг было выявлено около 20 случаев употребления кокаина.

Начиная со второй половины 2016 года, перечень наркотических средств и психотропных веществ, обнаруживаемых в пробах освидетельствуемых лиц, был дополнен фентанилом и карфентанилом. При этом отмечался резкий рост доли опиоидов (около 2%) среди всех положительных результатов химико-токсикологических исследований (рис.1).

Согласно данным ГАУЗ СО ОНД, на протяжении рассматриваемого периода ситуация, связанная с немедицинским применением лекарственных препаратов, оставалась постоянной. Так, в течение ряда лет в Свердловской области общая динамика выявления барбитуратов и производных 1,4-бензодиазепаина в пробах освидетельствуемых лиц существенно не менялась. С 2012 по 2016 гг были установлены единичные случаи потребления метадона, трамадола, прегабалина, оксibuтирата, баклофена и других лекарственных средств.

Выводы.

1. Ретроспективное исследование результатов исследований ХТЛ ГАУЗ СО ОНД показало, что спектр психоактивных веществ, выявляемых при химико-токсикологическом исследовании биологических жидкостей потребителей наркотических средств, многообразен вследствие особенного географического положения Свердловской области.

¹⁸ MDMB(N)-2201 – метиловый эфир 2-[1-(5-фторпентил)-1H-индазол-3-карбоксамидо]-3,3-диметилбутановой кислоты

¹⁹ 6-APB – 6-(2-аминопропил)бензофуран;

²⁰ 6-APDB – 6-(2-аминопропил)-2,3-дигидробензофуран;

²¹ 6-МАРВ – 6-(2-метиламинопропил)бензофуран

2. Начиная с 2014 года, резко снизился процент выявления «традиционных» наркотических средств – опиатов, амфетаминов, каннабиноидов растительного происхождения, а на первое место по популярности среди потребителей наркотических средств вышли синтетические каннабимиметики и синтетические катиноны.

3. Среди лиц, проходящих медицинское освидетельствование на состояние опьянение, отмечен рост положительных результатов химико-токсикологических исследований, связанных с обнаружением фентанила и его аналогов.

4. Аналогичный спектр обнаруживаемых наркотических средств и психотропных веществ за исследуемый период был получен и в химико-токсикологической лаборатории ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая психиатрическая больница» при освидетельствовании водителей транспортных средств. Таким образом, выявленные тенденции изменения номенклатуры наркотических средств по результатам медицинского освидетельствования, проводимого в ГАУЗ СО ОНД, достаточно полно характеризуют наркологическую ситуацию в регионе.

Список литературы:

1. Уразаев Т.Х., Гофенберг М.А., Шевырин В.А. Определение производных фенилпирролидинилэтанона и их метаболитов методом газовой хроматографии-масс-спектрометрии / Роль токсикологических центров в обеспечении химической безопасности на региональном уровне: сборник тезисов научной конференции Уральского федерального округа (Екатеринбург, 13-15 октября 2011 г.). – Екатеринбург, 2011. – С.118.

2. Шевырин В.А. Синтетические каннабиноиды в качестве новых психоактивных соединений. Установление структур, аналитические характеристики, методы определения и идентификация в объектах анализа наркотических средств / В.А. Шевырин. – М.: Издательство «Перо», 2015. – 608 с.

3. 3-Нафтоиндазолы и 2-нафтоил-бензимидазолы – новые группы синтетических каннабиноидов: химическая структура, аналитические характеристики и идентификация первых представителей в составе курительных смесей, а также некоторых метаболитов в моче / В.А. Шевырин, М.А. Гофенберг, В.П. Мелкозеров, А.С. Неверо, О.С. Ельцов, О.В. Куприянова, Ю.Ю. Моржерин // Бутлеровские сообщения. – 2014. – Т.37. – №1. – С. 156–169.

**ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ
ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ЗАВИСИМОСТИ ОТ
ПСИХОСТИМУЛЯТОРОВ АМФЕТАМИНОВОГО РЯДА
(СИНТЕТИЧЕСКИХ КАТИНОНОВ)**

Нафиков А.Р.,¹ Уваров И.А.,² Черенков А.А.,¹ Иванов А.С.¹

*¹БУЗ «Республиканский наркологический диспансер Минздрава
Удмуртской Республики»*

*²ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия»
Минздрава России*

Значительное увеличение заболеваемости различными видами наркоманий и токсикоманий, наблюдаемое за последнее десятилетие в мире, имеет и ряд таких особенностей, как появление новых психоактивных веществ. Синтетические наркотики, включая новые психотропные вещества, являются активным и многогранным рынком в том числе и в Российской Федерации (РФ) [1]. Эта проблема коснулась и Удмуртской Республики (УР), где за последние 5 лет существенно выросло число потребителей синтетических катинонов (СК). Свое название группа катинонов получила в честь растения Кат, которое распространено в странах Аравийского полуострова и Африканского рога, и содержит катин (норпсевдоэфедрин). К группе СК относится мефедрон (ММС), пиролидиновалерофенон (PVP), метилдиоксипировалерон (MDPV) и другие их производные [3].

Нами были изучены распространенность и первичная заболеваемость зависимости от психостимуляторов амфетаминового ряда (ПАР) в РФ и УР за период 2011-2015 гг. Кроме того, методом случайной типологической выборки было обследовано 153 пациента с синдромом зависимости от СК, находившихся на стационарном лечении в республиканском наркологическом диспансере (РНД) г. Ижевска за период 2014-2016 гг.

В качестве основных методов исследования применялись: эпидемиологический, клинико-психопатологический, базировавшийся на использовании диагностических критериев и дефиниций Международной классификации болезней 10-го пересмотра (раздел «Психические и поведенческие расстройства вследствие употребления психоактивных веществ»), метод случайной типологической выборки.

Результаты исследования.

В РФ общий показатель распространенности наркоманий на 100.000 населения был выше за весь исследованный период, чем в Удмуртской Республике (УР). Так, в 2011 году этот показатель был выше на 27,0%, а в 2014 на 22,0% (диаграмма №1).

Следует отметить увеличение первичной заболеваемости синдромом зависимости от психостимуляторов как в РФ, так и в УР. Так, с 2011 по

2012 гг. этого показатель увеличился в РФ на 6,0%, в УР - на 7,1%, а с 2014 по 2015 гг. в РФ на 31,8%, в УР на 35,4% (диаграмма №2).

Первичная заболеваемость зависимостью от психостимуляторов с 2012 по 2013 гг. в РФ выросла на 80,0%, в УР на 70,0%, а с 2014 по 2015 гг. показатель в РФ увеличился на 14,0%, в УР - на 17,0%.

Диаграмма 1 – Распространенность наркоманий в РФ и УР на 100.000 населения

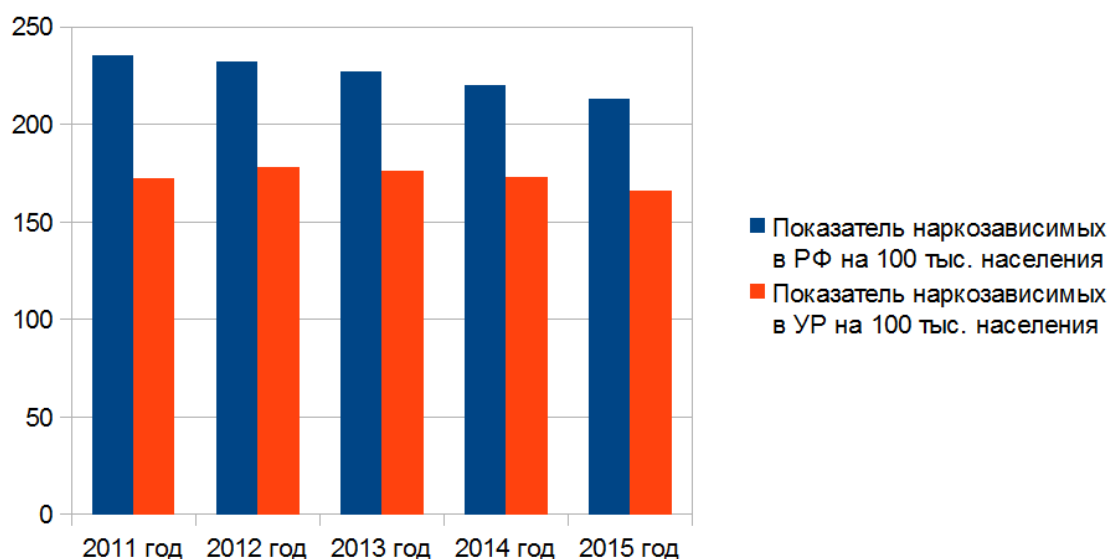
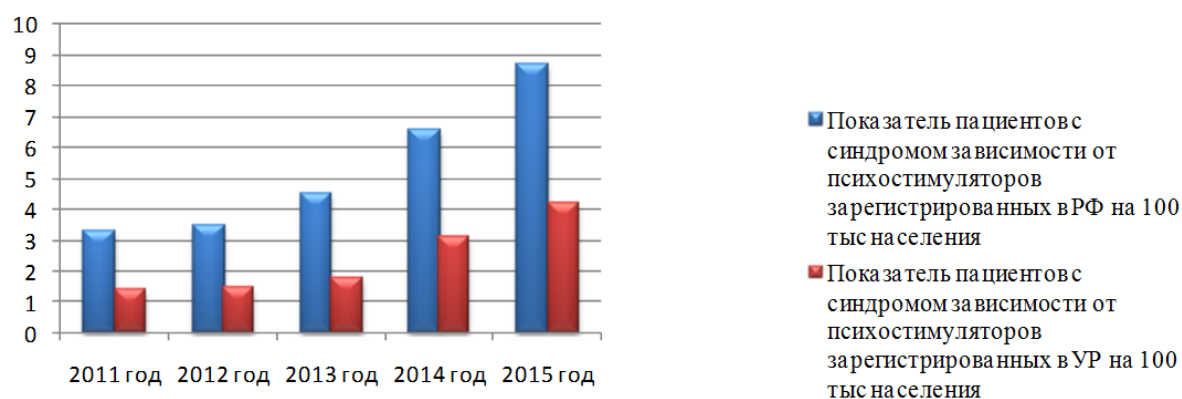


Диаграмма 2 – Первичная заболеваемость психическими и поведенческими расстройствами, связанными с употреблением психостимуляторов в РФ и УР на 100.000 населения в 2011-2015 г.г.



Анализируя диаграмму №3, видно, что в РФ показатель распространенности за весь исследуемый период был выше, чем в УР. По сравнению с 2011 г. в РФ показатель распространенности в 2015 г. увеличился в 2,6 раза, в УР за этот же период – в 3 раза.

Диаграмма 3 – Распространенность больных с синдромом зависимости от психостимуляторов в РФ и УР на 100.000 населения в 2011-2015 гг.



Деятельность химико-токсикологической лаборатории (ХТЛ) РНД является объективным показателем наркологической ситуации в регионе, таким образом, в таблице №2 мы видим, что за период 2016 г. число потребителей, у которых ХТЛ были обнаружены СК превышает число потребителей опиоидов и канабиноидов более чем в 2 раза.

Табл.1. Основные ПАВ, выявленные в химико-токсикологической лаборатории РНД за период 2011-2016 гг.

Название выявленного ПАВ	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Опиаты (в том числе дезоморфин)	792	629	298	360	350	229
Дельта 9 тетрагидроканабинол	136	314	361	211	233	226
АВ-Chminasa	-	-	-	40	56	69
Амфетамин	119	263	205	131	56	43
СК (PVP, MDPV, MeOPP)	9	11	125	297	421	489

Общие тенденции роста лиц употребляющих СК, и обратившихся за медицинской помощью в УР ниже, но учитывая данные годовых отчетов ХТЛ РНД (таблица №1) и анализа работы стационарных отделений по лечению наркозависимых (таблица №2) можно предположить, что первое место занимает группа больных с синдромом зависимости от синтетических катинонов (PVP, MDPV, MeOPP) [4].

Анализируя таблицу № 2, видно, что число больных опиоидной зависимостью, находившихся на лечении в РНД г. Ижевска за период 2011-2016 гг. снизилось в 3,7 раза, когда за этот же период число пациентов с зависимостью от психостимуляторов выросло почти в **30 раз (!)**.

Табл. 2. Количество больных наркоманиями, находившихся на стационарном лечении в РНД г. Ижевска с синдромом зависимости от опиоидов и психостимуляторов.

	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Общее количество больных наркоманиями	311	276	187	244	316	326
Количество больных с зависимостью от опиоидов (героин, дезоморфин)	290	170	127	65	67	78
Количество больных зависимостью от психостимуляторов (амфетамины, синтетические катиноны)	4	10	16	69	80	119

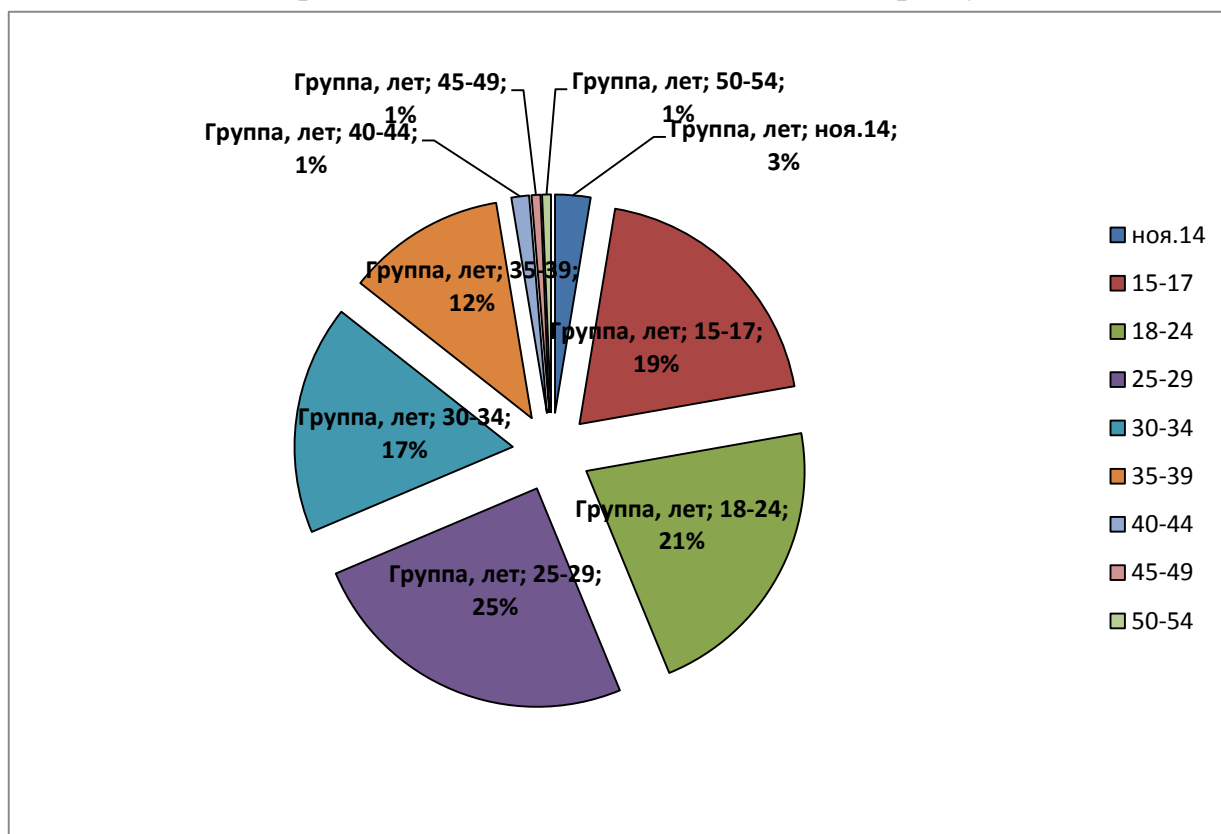
Исследуемая нами группа больных состояла из 100 пациентов мужского пола (65,0%) и 35 женского пола (35,0%) (диаграмма 4)

Диаграмма 4 – Разделение больных по полу



Все обследуемые были разделены по следующим возрастным группам (диаграмма 5).

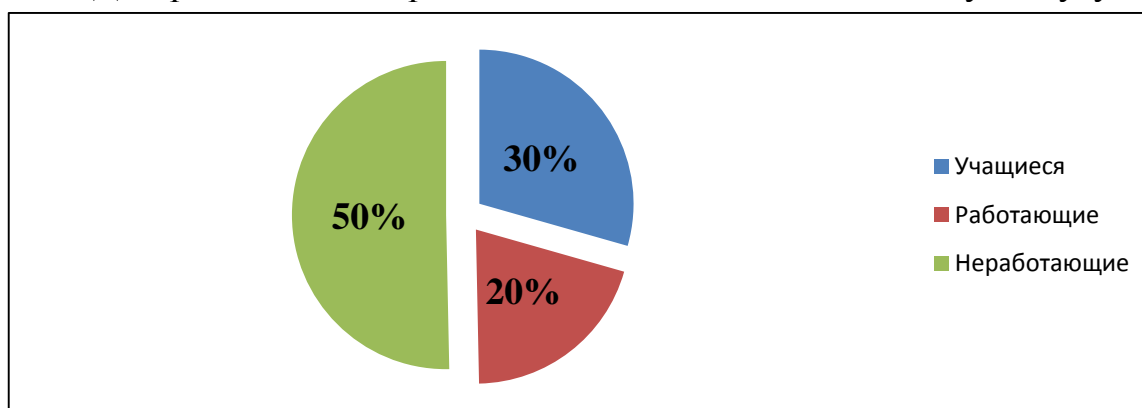
Диаграмма 5 – Разделение больных по возрасту



Анализируя диаграмму 5, мы видим, что 2/3 от всех больных составили пациенты возрастной группы 15-29 лет.

Среди всех обследованных пациентов учащихся школ, средних профессиональных заведений и ВУЗов было 45 (29,4%), работающих в разных сферах - 31 (20,2%), нигде не работающих - 77 (50,4%) больных.

Диаграмма 6 – Распределение больных по социальному статусу



Среди всех больных ранее систематически употребляли другие ПАВ 94 пациента (61,4%).

Табл. 3. Распределение больных по ранее употребляемым ПАВ.

Виды ПАВ	Абсолютное число	%
Опиоиды	37	39,4
Алкоголь	34	36,2
Каннабиноиды	12	12,7
Сочетанное употребление ПАВ	11	11,7

Анализ причин поступления пациентов в РНД, показал, что наиболее часто диагностировалась острая интоксикация СК с нарушением восприятия (29,0% пациентов), сопровождавшаяся наличием слуховых и зрительных обманов восприятия и бреда преследования (больные ощущали за собой слежку, видели подозрительных людей, слышали угрозы в свой адрес, испытывали выраженный страх, беспокойство) [2].

Синдром отмены СК диагностировался у 20,0% и клинически проявлялся клиническими признаками субдепрессии, дисфории, гиперестезией по всему телу.

Неосложненная интоксикация СК (19,0% больных) характеризовалась маниакальным синдромом (повышенной говорливостью, неусидчивостью, переоценкой собственных возможностей, тахикардией, мидриазом.

Диаграмма 7 – Распределение больных по причинам поступления

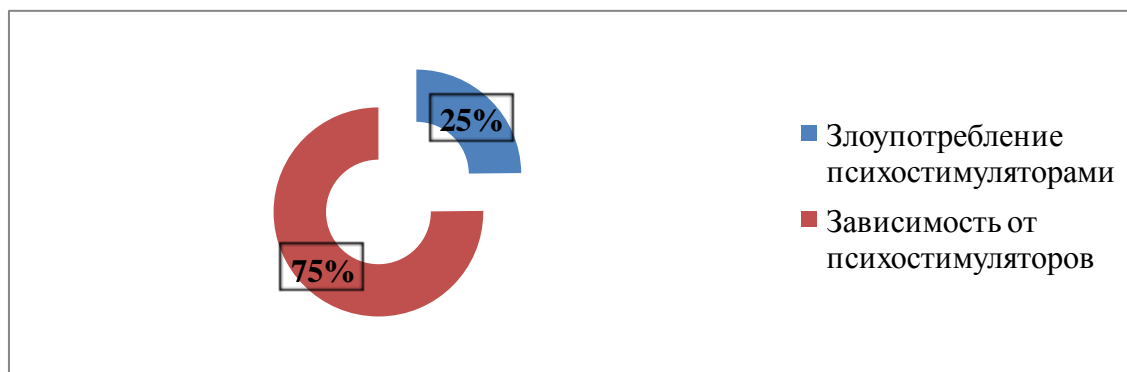


Больные с острой интоксикацией, сопровождавшейся сопорозно-коматозным состоянием составили 16,0%. В двух случаях наблюдались глубокие комы с продолжительностью до 2,5 суток.

Острая интоксикация с делирием (10,0% больных) характеризовалась помрачением сознания, страхом, психомоторным возбуждением, яркими зрительными и тактильными галлюцинациями – чаще ощущением инородного тела или ползущего насекомого под кожей.

И наконец, поступившие без признаков опьянения и абстиненции по направлению управления исполнения наказания для лечения синдрома зависимости от психостимуляторов составили 6,0% от всего количества больных.

Диаграмма 8 – Распределение больных с синдромом зависимости по стадиям заболевания



Из всего числа обследованных 38 пациентам (24,8%) выставлен диагноз: «Пагубное употребление психостимуляторов с вредными последствиями» (хотя все эти пациенты имели признаки сформировавшейся психической зависимости, что соответствует I стадии зависимости) и 115 (76,2%) – диагноз: «Синдром зависимости от психостимуляторов амфетаминового ряда II стадии» (диаграмма 8).

Таким образом, показатель первичной заболеваемости психическими и поведенческими расстройствами, связанными с употреблением психостимуляторов за период 2011-2015 гг. в УР увеличился в 5,5 раза или на 550%, в РФ аналогичный период – в 6,1 раза или более чем на 600%. Показатель распространенности больных с синдромом зависимости от психостимуляторов в 2015 г. по сравнению с 2011 г. в РФ увеличился в 2,6 раза, в УР за аналогичный период – в 3 раза.

Анализ исследуемой группы больных показал, что 65% ее составили больные мужского пола, 35% - женского, возрастная характеристика больных свидетельствует о том, что 2/3 всех больных составили пациенты 15-29 лет. Из всего числа больных 50,0% были неработающими, 30,0% - учащимися и 20,0% трудились по разным специальностям.

61,0% находившихся на лечении ранее злоупотребляли другими ПАВ, из которых преобладали опиоиды.

Среди причин поступления на первом месте стояла группа больных с острой интоксикацией с нарушением восприятия (29,0%).

Число больных зависимых от психостимуляторов с признаками II стадии заболевания превышало количество пациентов, злоупотребляющих психостимуляторами в 3 раза.

Список литературы:

1. Брагин Р.Б. Психиатрический и наркологический аспекты употребления листьев ката: Монография. - Харьков: Пегас, 2010. - 276 с.
2. Брусин К.М. Острые отравления новыми синтетическими наркотиками психостимулирующего действия Информационное письмо для врачей /К.М. Брусин, О.В. Новикова, О.В., Забродин, Т.Х. Уразаев, В.А. Ентус, И.Л. Чайковская// Екатеринбург, 2011. – 20 с.
3. Мелентьев А.Б. Дизайнерские наркотики. Метаболизм и подходы к анализу в биологических средах / А.Б. Мелентьев, С.С. Катаев, О.Н. Дворская . - М.: Перо, 2016. - 325 с.
4. Нафиков А.Р. Роль и место пациентов с зависимостью от катинонов в деятельности специализированного лечебного учреждения/А.Р. Нафиков, И.А. Уваров, А.А. Черенков // Всероссийская научно - практическая конференция «Проблемы наркологической токсикологии: от токсикологической реанимации до наркологической реабилитации Санкт-Петербурга, 31 мая - 1 июня 2016: СПб.: Альта Астра, 2016. - С. 62.

**МОРФОМЕТРИЧЕСКИЙ ПОКАЗАТЕЛЬ ПОРАЖЕНИЯ
ЭПИТЕЛИЯ КАНАЛЬЦЕВ ПОЧЕК ПРИ СМЕРТИ ОТ ОСТРОГО
ОТРАВЛЕНИЯ ЭТИЛОВЫМ АЛКОГОЛЕМ**

Осьминкин В.А.

*Бюджетное учреждение здравоохранения Удмуртской Республики «Бюро
судебно – медицинской экспертизы Министерства здравоохранения
Удмуртской Республики»*

Количество смертельных отравлений этиловым спиртом в России одно из самых высоких в мире. Результаты изучения литературы по диагностике алкогольной интоксикации и составленный обзор, включающий все существенные достижения в этой области, выявили неполноту и противоречивость данных по отдельным аспектам проблемы [1].

Цель работы: на практическом судебно-медицинском материале о смерти от острого отравления этиловым алкоголем, установить морфометрический показатель поражения эпителия канальцев почек.

Считаем целесообразным рассмотреть литературные источники, касающиеся этой темы.

В исследовании Наумовой Е.Ю. [2] предпринята попытка определения морфометрических показателей морфофункционального состояния почечной ткани при смерти от ООА. Одним из них является некротический индекс (НИ), характеризующий гистологические изменения нефротелия почек. Однако методы определения НИ в разных разделах работы противоречивы:

- в разделе характеристика материала исследования (стр. 9) некротический индекс (НИ) – «отношение относительной площади, занимаемой эпителием в состоянии некроза и некробиоза к относительной площади, занимаемой остальными эпителиоцитами»;

- на стр. 18 НИ – «отношение условной доли эпителиоцитов канальцев с дистрофическими и некротическими изменениями к гистологически не измененным эпителиоцитам»;

- в практических рекомендациях (стр. 21) НИ – «отношение относительного объема сохранных клеток нефротелия к объему дистрофичных и некротизированных».

В работе Наумовой Е.Ю. [2] нет унифицированного подхода в выборе параметров, используемых для установления НИ: площадь, условная доля или объем эпителиальных клеток были определены автором для оценки НИ? Автором также не приведены к единой системе гистоморфологические критерии поражения эпителия канальцев почек, а названия их морфофункционального состояния неудачны: «объем дистрофичных, доля гистологически неизмененных эпителиоцитов, относительная площадь остальных эпителиоцитов, оценка патологии канальцев, эпителий в состоянии некробиоза» и др. Нет единообразия и в оценке их сочетаний и соотношений. Очевидно, что реализация поставленной цели не может быть осуществлена только заявленными техническими средствами: микроскоп «Биолам-И» и окуляр-микромметр. Следовательно, обоснованное сомнение вызывает и полученный результат НИ при противоречивых методах его определения.

По мнению Наумовой Е.Ю. [2] наиболее информативными изменениями в почках при смерти от ООА является базальная инкрустация нефротелия зернами бурого пигмента: «он чаще имеет вид гранул, сконцентрирован в базальных отделах клеток и играет активную роль в развитии нефроза и некроза». Данное положение (активная роль пигмента в развитии нефроза и некроза) не подтверждено автором ходе выполненной работы. Следует признать, что эта часть исследования не имеет смысловой нагрузки и лишена причинно-следственных связей. И по другим разделам работы Наумовой Е.Ю. критические замечания представлены в фундаментальном издании коллектива авторов [1].

Базальная инкрустация нефротелия (БИН-синдром) обозначен как высокоинформативный признак ООА и в работе Наумова Э.С. [3].

Впервые Толстолицкий В. Ю., Витер В.И. [4], на одном примере смерти от ООА описали пылевидные и в виде зерен отложения пигмента в эпителии канальцев почек. Авторы характеризовали данный феномен «важнейшим признаком смерти от ООА» и назвали его БИН-симптом.

Пиголкин Ю. И. с соавт. [1] исследовали почки в 100 случаях смерти от ООА, базальной инкрустации нефротелия не установили и определили, что мнение авторов БИН-симптома об этиологии, патогенезе

морфологических изменений в почках при этом виде смерти нельзя считать верным.

Несмотря на обоснованные критические замечания неправильной трактовки этиологии, патогенеза морфологических изменений в почках при этом виде смерти и несостоятельность БИН-симптома, как диагностического показателя смерти от ООА [1], эти сведения вновь всплывают в руководстве для врачей под редакцией Витера В.И. с соавт. [5].

С другой стороны, ряд авторов на судебно-медицинском материале при насильственной и ненасильственной смерти находили пигмент в почках. Однако эти сведения они не рассматривали для подтверждения единого патогенетического механизма нарушения пигментного обмена [6].

Нами, на основании анализа фактических данных (обзора литературных источников и большого числа собственных исследований), с позиций организма как единого целого, сделано заключение: течение заболеваний, механических повреждений и патологических состояний сопровождается повреждением компонентов ГГБ, развитием несостоятельности органов детоксикации. Повреждение ГГБ в системе почки – печень – легкие и нарушение пигментного обмена имеют определенные формы морфологических изменений. Гистологические эквиваленты этих изменений – отложение пигментов в органах и тканях, острый канальцевый некроз, паренхиматозная дистрофия и др. Они не имеют нозологической специфичности, встречаются при насильственной и ненасильственной смерти, в том числе при ООА. Отражая диапазон возможных структурно-функциональных колебаний и их взаимосвязи, эти критерии могут быть определены за рамками одной медицинской дисциплины и приобретают наддисциплинарное значение. Подтверждением этому являются результаты наших судебно-гистологических исследований: при различных причинах смерти в 51 наблюдении (1%) в эпителии канальцев почек, в том числе и в базальной части, выявлен пигмент разного цвета. Он был пылевидным и мелкоглыбчатым, размером до 7 мкм. [6]. При смерти на госпитальном этапе от печеночной недостаточности (патологоанатомический материал) в просветах расширенных канальцев почек выявлены глыбки пигмента до 165x74 мкм [6].

Материал и методы исследования.

В Удмуртской Республике за 2003 – 2013 годы проведено исследование 5941 случая смерти от ООА лиц обоего пола, преимущественно работоспособного возраста. Каждое наблюдение сопровождалось микроскопическим исследованием органов и тканей. В почках установили десквамацию, дистрофические изменения эпителия, некроз с вовлечением разного числа канальцев и клеток и др. [6]. В 2014 – 2016 г.г. работа в этом направлении продолжена. Нами создана репрезентативная группа из 17 случаев смерти от ООА (11 мужчин, 6

женщин в возрасте от 26 до 40 лет). Давность смерти не превышала 1-2 суток. Окраска гистологических срезов гематоксилином и эозином. Концентрация этилового алкоголя в крови более 4,5‰. Оценка морфологических изменений почек проведена с учетом требований методических рекомендаций: «Алгоритм судебно-гистологических исследований» [7] и «Руководства по медицинской морфометрии» [8]. Определено процентное отношение эпителия канальцев в состоянии некроза к числу всех клеток, выявленных на протяжении гистологических срезов почек в пределах границ сетки К10х методом линейного детерминирования. При микроскопическом исследовании почек в эпителии проксимальных и дистальных извитых канальцев в случаях смерти от ООА установлен острый некроз. В отдельных полях зрения вакуолизация цитоплазмы эпителия прямых канальцев и собирательных трубочек с дезорганизацией ядер, что свидетельствует о тяжелом токсическом воздействии. Так как некроз эпителия установлен только в извитых канальцах нефрона, то и морфометрические показатели определены на уровне этого компонента тканей почек. Показатели подвергнуты стандартной статистической обработке. В результате установлено: при смерти от ООА в представленных примерах некроз эпителия извитых канальцев почек составил $24 \pm 3,1\%$. Базальная инкрустация нефротелия в этих примерах не встречалась.

Обсуждение.

Предложенные Наумовой Е.Ю. [2] способы определения некротического индекса для обоснования смерти от ООА, противоречивы. Поставленная автором цель не может быть осуществлена только заявленными техническими средствами. Следовательно, полученный показатель НИ не достоверен. В этой работе не удачными следует признать и названия, характеризующие морфофункциональное состояние эпителия канальцев почек.

Попытки ряда авторов [2-5] обосновать БИН-симптом, как важнейший признак смерти от ООА на судебно-медицинском материале не увенчались успехом. Сделанный вывод [2] о том, что наличие пигмента в эпителии канальцев почек играет активную роль развитии нефроза и некроза не подтвержден фактическим материалом и не имеет теоретических предпосылок.

В перечисленных и других работах ряда авторов при смерти от различных причин, в том числе и от ООА, был определен пигмент в эпителии канальцев почек. Однако этот признак не рассматривался ими во взаимосвязи с изменениями в других органах для подтверждения единого патогенетического механизма нарушения пигментного обмена и уточнения особенностей пато. - и танатогенеза [6].

В литературе не определены и унифицированные обозначения пигмента в эпителии канальцев почек. Используются различные названия:

пигментные включения, пропитывание нефротелия канальцев пигментом, отложение пигмента, БИН-симптом, диффузное прокрашивание и др. БИН-симптом, как сочетание терминов, заимствованных из различных областей знаний, с позиций этимологии выглядит некорректно. В связи с этим нами поднят принципиальный вопрос об отношении к различным терминам и их сочетаниям, используемым для характеристики морфологических изменений эпителия почечных канальцев [6].

Анализ данных литературы и результатов собственных исследований с позиций организма как единого целого позволил нам сделать заключение: течение заболеваний, механических повреждений и патологических состояний сопровождается повреждением компонентов ГГБ и развитием несостоятельности органов; нарушение пигментного обмена при этом имеет определенные формы морфологических изменений. Проявляются они отложением пигментов в органах и тканях, не имея нозологической специфичности [6].

Это положение подтверждается результатами наших исследований: в 1% исследований насильственной и ненасильственной смерти за 2013г., в том числе от ООА, в эпителии канальцев почек выявлен пигмент (черный, зеленый, желтый, коричневый и др.) различных оттенков. Он был пылевидным и мелкоглыбчатым, размером до 7 мкм. Установленные в наших примерах и такие гистологические изменения почек, как острый канальцевый некроз, паренхиматозная дистрофия, относятся к неспецифическим общепатологическим процессам [6].

Следовательно, объективные результаты морфологических исследований возможны при системном подходе, который учитывает не только комплекс признаков, но и их взаимосвязи. Важным является также унификация методов на всех этапах работы.

Вывод

При смерти от острого отравления этиловым алкоголем некроз эпителия извитых канальцев почек составил $24 \pm 3,1\%$.

Список литературы:

1. Пиголкин Ю.И., Богомоллова Н.И., Богомоллов Д.В., Морозов Ю.Е., Мамедов В.К., Букешов М.К. Судебно-медицинская диагностика отравлений спиртами. М: МИА 2006.
2. Наумова Е.Ю. Постмортальная микроморфология острого отравления алкоголем (для целей судебно - медицинской практики): Дис. канд. мед. наук. Ижевск 2001.
3. Наумов Э.С. Экспертная система диагностики острого алкогольного отравления (для целей судебно-медицинской практики): Дис. канд. мед. наук. М 2000.

4. Толстолуцкий В.Ю., Витер В.И. Проблема морфологической диагностики острого отравления алкоголем. В кн.: Актуальные аспекты судебной медицины. Ижевск 1993; 3: 25-32.
5. Витер В.И., Кунгурова В.В., Коротун В.Н. Судебно-медицинская гистология. Руководство для врачей. Ижевск-Пермь: Экспертиза 2011.
6. Осьминкин В.А. Некоторые гистологические критерии поражения почек и печени при смерти от острого отравления этиловым алкоголем. Суд-мед эксперт 2015; 1: 18-21.
7. Богомолов Д.В., Богомолова И.Н. «Алгоритм судебно-гистологических исследований» (Методические рекомендации). М: 2010.
8. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. Руководство. М: Медицина 1990.

**СТАТИСТИКА ВЫЯВЛЕНИЯ НАРКОТИЧЕСКИХ И
ПСИХОТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ ГОРОДАХ ТОЛЬЯТТИ,
ЖИГУЛЕВСК, СЫЗРАНЬ САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 2016г. И
ПЕРВЫЙ КВАРТАЛ 2017 г.**

*Позднякова О.Н., Мороз П.В., Михайлов С.В., Голубева Н.В.
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Самарской
области «Тольяттинский наркологический диспансер»*



Рис. 1. Структура выявленных токсикологически значимых групп веществ в 2016 году (I-III квартал).

Статистические данные представлены за 2 периода: 8 месяцев 2016 года (с февраля по сентябрь включительно) и второй период (6 месяцев) - с октября 2016 года по март (включительно) 2017 года (см. рис.1, рис.2)*

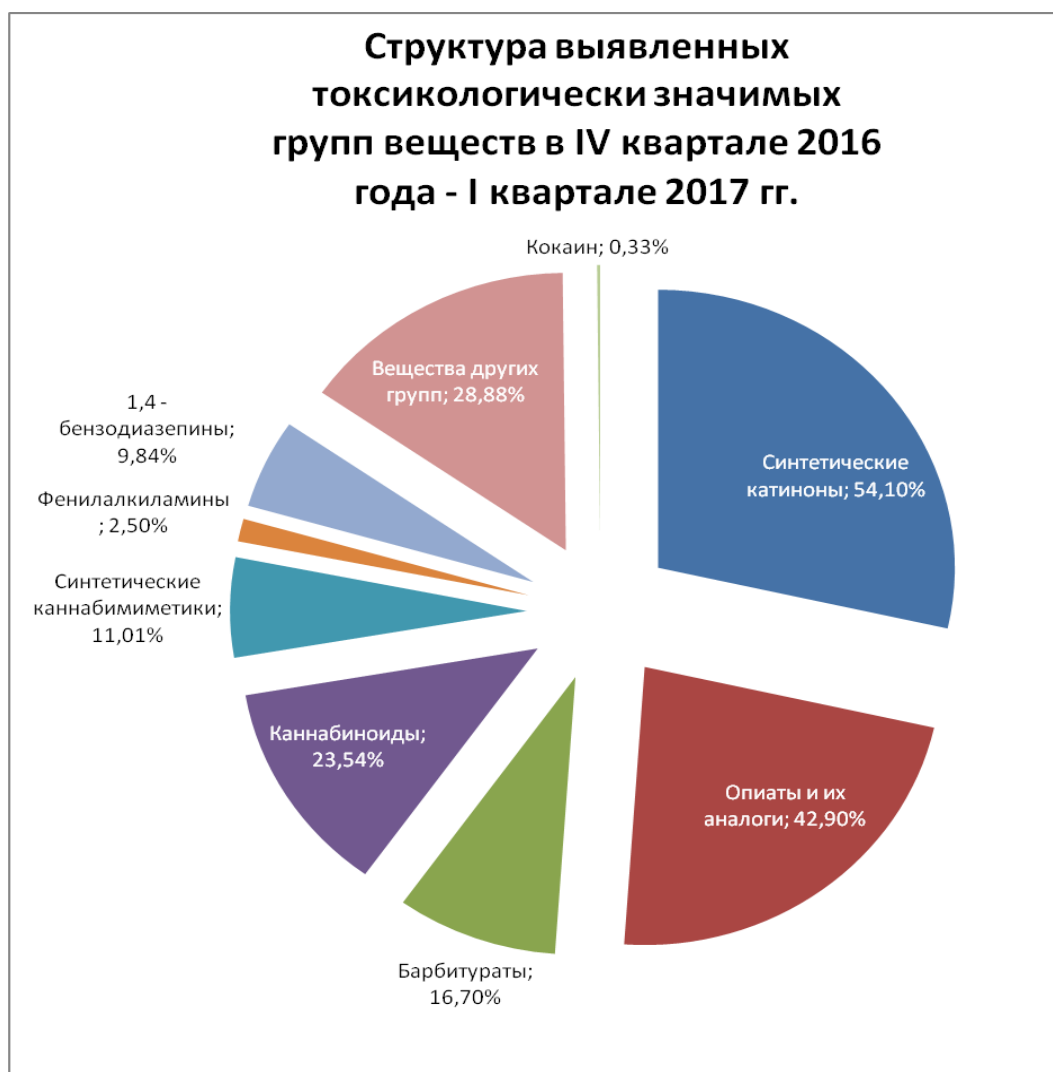


Рис. 2. Структура выявленных токсикологически значимых групп веществ в IV квартале 2016 года – I квартале 2017 года.

За первый период работы в ХТЛ Тольяттинского наркологического диспансера газового хроматографа с масспектрометром было подтверждено 627 положительных результатов анализов на токсикологически значимые соединения, за второй период – 600. Увеличение количества анализов (почти в 1,3 раза) связано с усиленными рейдами в феврале 2017 года отделов полиции Самарской области в результате проверок в структурах МВД.

* Суммарное значение выявленных веществ, в представленных диаграммах, больше 100% т.к. наблюдается комбинированное употребление ПАВ.

Наибольшую распространенность в Самарской области имеет группа синтетических катинонов (50,71 % - за первый период, 54,10%- за второй) (1,2). На втором месте, как в первом, так и во втором периоде, распространены опиаты и их аналоги (19,45% и 42,9% соответственно). Выросшее количество выявленных опиатов (в 2,2 раза) связано с тем, что с начала 2017 года изменилось соотношение обследуемых категорий граждан в кабинетах медицинского освидетельствования (по приказу МЗ РФ от 18.12.2015г. №933н п.5). На третьем месте в начале 2016 года по распространенности находились барбитураты (14,83%), а растительные каннабиноиды на четвертом (6,53%), в конце 2016 – начале 2017 года растительные каннабиноиды меняются с барбитуратами местами (23,54% и 16,7% соответственно). Затем располагаются синтетические каннабиноиды (спайсы) (5,74% и 11,01% соответственно), фенилалкиламины (2,23% и 2,5%), производные 1,4-бензодиазепина (1,59% и 9,84%). Вещества других групп распространены неоднородно, чаще в комбинациях с вышеперечисленными группами веществ (за первый период – 21,05%, за второй – 28,88%).

Табл. 1. Распространенность различных групп токсикологически значимых веществ

№ п/п	Группа веществ	I-III квартал 2016 года		IV квартал 2016г. – I квартал 2017 г.	
		Количество случаев	Количество случаев, %	Количество случаев	Количество случаев, %
1	Синтетические катиноны	318	50,71	324	54,10%
2	Опиаты	122	19,45	257	42,90%
3	Барбитураты	93	14,83	100	16,70%
4	Каннабиноиды	41	6,53	141	23,54%
5	Синтетические каннабимиметики	36	5,74	66	11,01%
6	Фенилалкиламины	14	2,23	15	2,50%
7	1,4 - бензодиазепины	10	1,59	59	9,84%
8	Кокаин	-	-	2	0,33%
9	Вещества других групп	132	21,05	173	28,88%

Среди синтетических катинонов наиболее распространен α -пирролидинвалерофенон (α -PVP), на втором месте располагается 3,4-метилендиокси-пировалерон (MDPV). Также зафиксированы единичные случаи употребления пировалерона, нафирона, мефедрона, α -пирролидинпентиофенона.

Табл. 2. Распространенность представителей группы синтетических катинонов

№ п/п	Вещество	I-III квартал 2016 года		IV квартал 2016г. – I квартал 2017 г.	
		Количество случаев	Количество случаев, %	Количество случаев	Количество случаев, %
1	α-пирролидинвалерофенон (α-PVP)	314	98,74	321	99,07
2	3,4-метилendioксипировалеро (MDPV)	23	7,23	5	1,54
3	Пировалерон	2	0,62	-	-
4	Нафирон	1	0,31	-	-
5	Мефедрон	-	-	1	0,31
6	α-пирролидинпентиотиофенон (α-PVT)	-	-	1	0,31
	ВСЕГО	340		328	

Среди опиатов и его аналогов лидером по частоте употребления является дезоморфин. Примерно поровну распределены кодеин, морфин, рацеметорфан и декстрометорфан. Зафиксирован единичный случай обнаружения 6-моноацетилморфина.

Табл. 3. Распространенность представителей группы опиатов

№ п/п	Вещество	I-III квартал 2016 года		IV квартал 2016г. – I квартал 2017 г.	
		Количество случаев	Количество случаев, %	Количество случаев	Количество случаев, %
1	Дезоморфин	92	75,40	87	34,8
2	Рацеметорфан	18	14,75	25	10,0
3	Кодеин	17	13,93	40	16,0
4	Декстрометорфан	16	13,11	36	14,4
5	Морфин	14	11,47	28	11,2
6	Героин (6-МAM)	1	0,81	-	-
7	3,6-дидезоксигидроморфин	-	-	12	4,8
8	3,6-дидезоксиморфин	-	-	10	4,0
9	6-дезоксиморфин	-	-	6	2,4
10	6-дезоксикодеин	-	-	3	1,2
12	6-дидезоксиморфин	-	-	1	0,4
12	Леворфанол	-	-	1	0,4
13	Меконин	-	-	1	0,4
	ВСЕГО	158		250	

Среди барбитуратов абсолютным лидером по частоте употребления является фенобарбитал. Отмечены случаи употребления этаминала, тиопентала, мефобарбитала.

Табл. 4. Распространенность представителей группы барбитуратов

№ п/п	Вещество	I-III квартал 2016 года		IV квартал 2016г. – I квартал 2017 г.	
		Количество случаев	Количество случаев, %	Количество случаев	Количество случаев, %
1	Фенобарбитал	92	98,92	90	90,0
2	Этаминал (пентобарбитал)	7	7,52	6	6,0
3	Тиопентал	2	2,15	3	3,0
4	Мефобарбитал	-	-	1	1,0
	ВСЕГО	99		100	

Среди синтетических каннабимиметиков лидером является АВ-FUBINACA (как в I, так и во II периоде). Однако, на втором месте в начале 2016 года были каннабимиметики ADB-CHMINACA, а в конце 2016-начале 2017 года – XLR-II. Употребление других спайсов носит единичный характер. Надо отметить, что на рынке появляются новые виды спайсов более токсичные, замещая более старые, такие как JWH, PB, АКВ.

Табл. 5. Распространенность представителей группы спайсов (синтетических каннабимиметиков)

№ п/п	Вещество	I-III квартал 2016 года		IV квартал 2016г. – I квартал 2017 г.	
		Количество случаев	Количество случаев, %	Количество случаев	Количество случаев, %
1	AB-FUBINACA	13	36,11	30	47,62
2	ADB-CHMINACA	11	30,55	2	3,33
3	AB-CHMINACA	4	11,11	3	5,0
4	ADB-FUBINACA	3	8,33	8	13,33
5	5-fluoro-AB-PINACA	1	2,77	-	-
6	AB-PINACA/ADB-PINACA	1	2,77	4	1,66
7	JWH-203	1	2,77	-	-
8	JWH-250	1	2,77	-	-
9	THJ-2201	1	2,77	-	-
10	ABCM-(N)-2201	1	2,77	-	-
11	AKB-48-F	1	2,77	-	-
12	RCS-4	1	2,77	-	-
13	XLR-11	1	2,77	12	18,74
14	PB-22	1	2,77	-	-
15	UR-144	1	2,77	-	-
16	PB-FUB	-	-	1	1,56
17	FUB-PB-22	-	-	2	3,13
18	MDMB-CHMINACA	-	-	2	3,13
19	ADB-PINACA	-	-	4	6,25
	ВСЕГО	42		68	

В группе фенилалкиламинов наиболее популярным является амфетамин. Случаи употребления других представителей группы единичны.

Табл. 6. Распространенность представителей группы фенилалкилминов.

№ п/п	Вещество	I-III квартал 2016 года		IV квартал 2016г. – I квартал 2017 г.	
		Количество случаев	Количество случаев, %	Количество случаев	Количество случаев, %
1	Амфетамин	12	85,71	12	80,0
2	МДМА (экстази)	1	7,14	-	-
3	Пара-метоксиметамфетамин (ПММА)	1	7,14	-	-
4	Эфедрин	-	-	1	6,66
5	Псевдоэфедрин	-	-	1	6,66
6	Пара-фторамфетамин	-	-	1	6,66
	ВСЕГО	14		15	

Среди производных 1,4 - бензодиазепина наиболее часто выявляются оксазепам / диазепам, за второй период – феназепам.

Табл. 7. Распространенность представителей группы 1,4-бензодиазепинов

№ п/п	Вещество	I-III квартал 2016 года		IV квартал 2016г. – I квартал 2017 г.	
		Количество случаев	Количество случаев, %	Количество случаев	Количество случаев, %
1	Оксазепам/диазепам	9	90,0	14	23,72
2	Феназепам	1	10,0	43	72,88
3	Элениум	-	-	2	3,39
	ВСЕГО	10		59	

Вещества, отнесенные к группе "другое" распределены неравномерно. Лидерами являются тропикамид, карбамазепин и препараты ГАМК/ГОМК.

Табл. 8. Распространенность представителей группы "другое".

№ п/п	Группа веществ	I-III квартал 2016 года		IV квартал 2016г. – I квартал 2017 г.	
		Количество случаев	Количество случаев, %	Количество случаев	Количество случаев, %
1	Тропикамид	47	35,61	60	43,47
2	Препараты ГАМК/ГОМК	23	17,42	11	7,97
3	Карбамазепин	22	16,70	21	15,22
4	Трамадол (грамал)	15	11,36	9	6,52
5	Димедрол	9	6,82	1	0,72
6	Амитриптилин	9	6,82	10	7,25
7	Метадон	2	1,51	-	-
8	Триган Д (дицикломин)	2	1,51	-	-
9	Промедол	2	1,51	2	1,45
10	Флуоксетин (прозак)	1	0,76	-	-

Таким образом, наиболее распространенной группой (более половины случаев) на территории г.о. Тольятти, Сызрани и Жигулевска

являются синтетические катиноны (3). Во втором периоде (с октября 2016 по март 2017 гг.) выросло количество выявленных случаев употребления опиатов (с 19% до 43%), растительных каннабиноидов (с 6,5% до 23,5%), синтетических каннабиноидов (с 5,7% до 11 %) (Рис.3). Существует также проблема употребления комбинаций указанных веществ, (до 6-7 веществ в одной пробе).

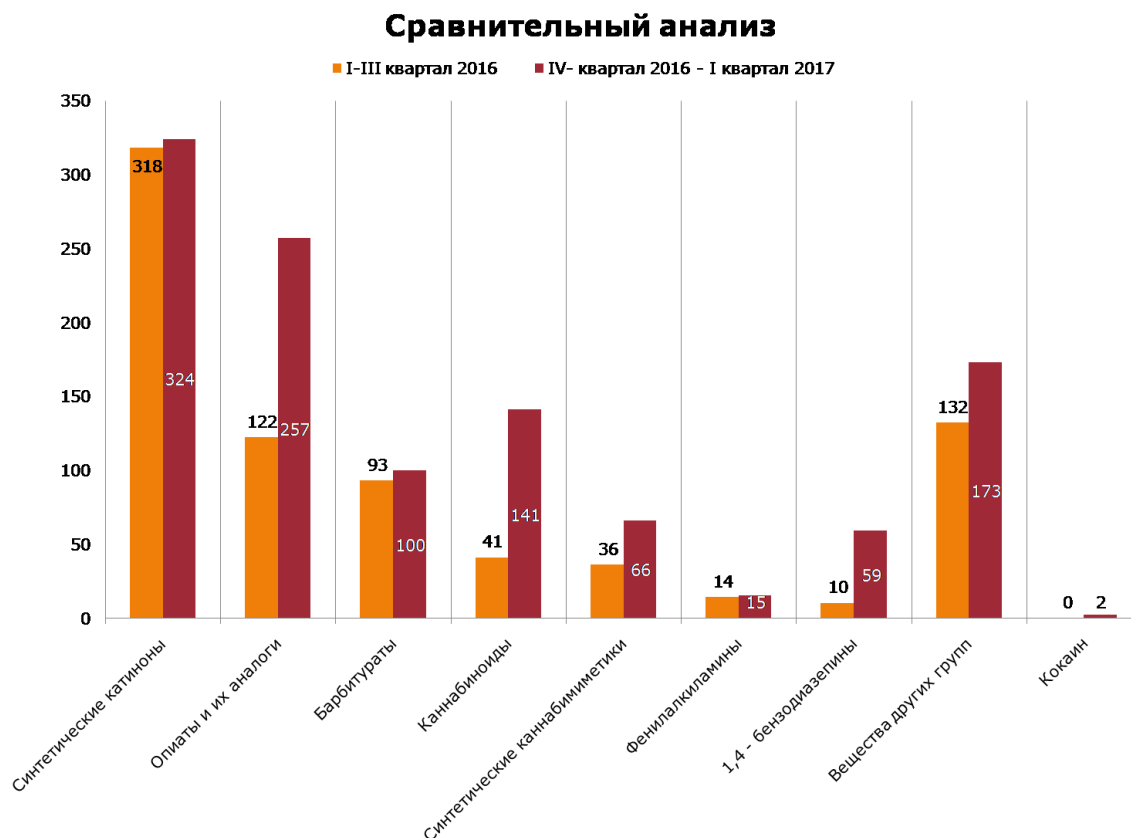


Рис. 3. Сравнительный анализ.

Комбинированное употребление подтверждено в 174 (за первый период) и в 222 случаях (за второй период) или в 27,75% и 37,06% соответственно.

Очевидно, что чаще всего встречаются комбинации с опиатами и с синтетическими катинонами (та. 9), что подтверждает структуру распределения токсикологически значимых веществ (рис.4,5).

Из всего вышесказанного можно сделать следующие выводы:

1). Рынок наркотических средств постоянно меняется: насыщается новыми синтетическими психоактивными веществами (таб. 5).

2). Структура выявленных токсикологически значимых ПАВ отличается у разных категорий обследуемых по приказу от 18.12.2015г. №933н МЗ РФ.

**Структура употребления ПАВ
(одного или в комбинациях) в I-III
кварталах 2016 года**

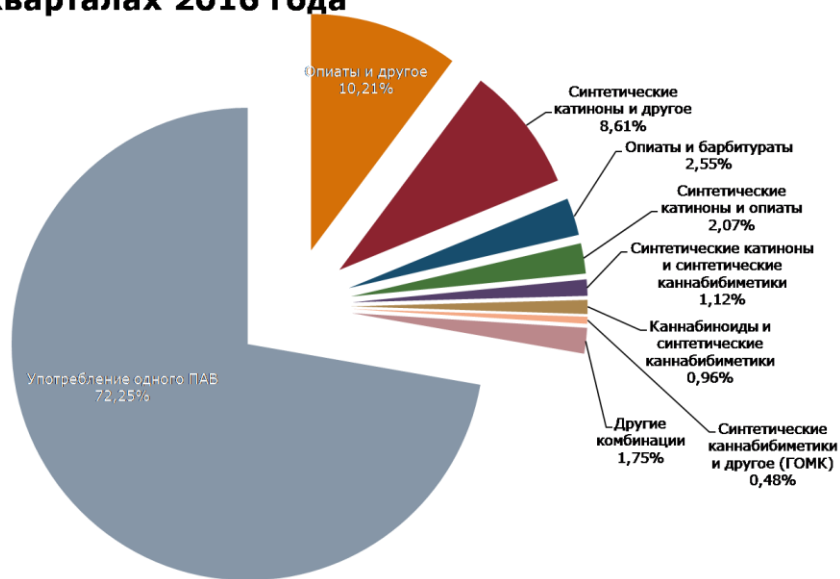


Рис. 4. Структура употребления ПАВ (одного или в комбинациях) в I-III кварталах 2016 года.

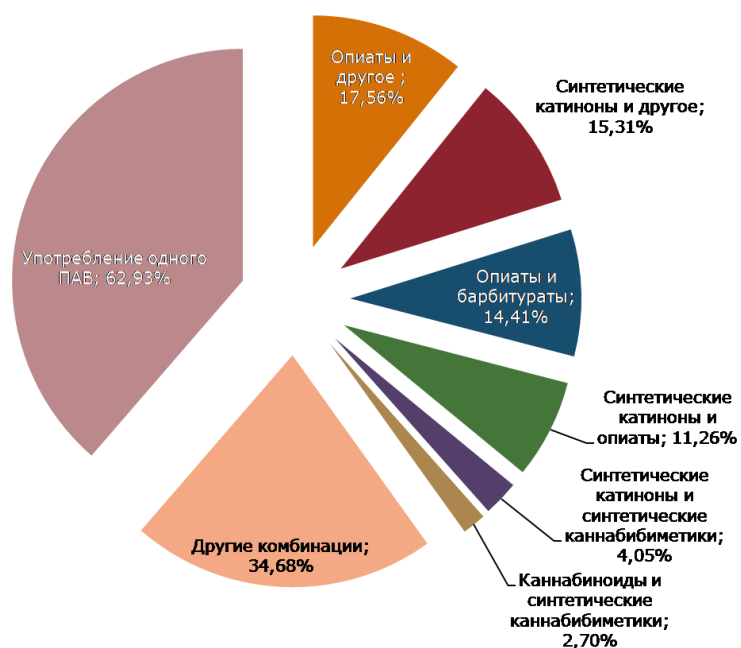


Рис.5. Структура употребления ПАВ (одного или в комбинациях) в IV квартале 2016 - I квартале 2017гг.

Табл. 9. Распространенность комбинированного употребления ПАВ.

№ п/п	Комбинация	I-III квартал 2016 года		IV квартал 2016г. – I квартал 2017 г.	
		Количество случаев	Количество случаев, %	Количество случаев	Количество случаев, %
1	Опиаты и другое (тропикамид, димедрол, прегабалин, карбамазепин)	64	10,21	39	17,56
2	Синтетические катиноны и другие (димедрол, баклофен, фенобарбитал, тропикамид, оксазепам, амфетамин, амитриптилин)	54	8,61	34	15,31
3	Опиаты и барбитураты	16	2,55	32	14,41
4	Синтетические катиноны и опиаты	13	2,07	25	11,26
5	Синтетические катиноны и синтетические каннабибиметики	7	1,12	9	4,05
6	Каннабиноиды и синтетические каннабибиметики	6	0,96	6	2,7
7	Синтетические каннабибиметики и другое (ГОМК)	3	0,48	-	-
8	Другие комбинации	11	1,75	77	34,68

Список литературы:

1. О.А. Степущенко, И.М. Фицев, В.К.Блохин. Дизайнерские наркотики и проблема их отнесения к аналогам наркотических веществ. Общество и право.2010; 5: 138-141.
2. Р.В.Гаврюшенко. Особенности распространения наркотиков синтетического происхождения. 2014; 12-1; 28-31.
3. С. Гланц. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. — М., Практика.1998, 459.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ УПОТРЕБЛЕНИЯ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ТЕРРИТОРИИ АМУРСКОЙ ОБЛАСТИ В ДИНАМИКЕ ЗА ПЯТЬ ЛЕТ (2012-2016 годы).

Рыбальченко Л.Б., Щетина Е.А., Сырыгина О.Л.

ГАУЗ АО «Амурский областной наркологический диспансер»

Особенности употребления психоактивных веществ в любом регионе зависят от многих факторов: структуры населения, благосостояния населения, территориальных особенностей, сложившихся традиций и многих других. Амурская область имеет следующие особенности: является приграничной территорией; имеет южные районы, где сосредоточена основная часть населения и большое количество дикорастущей конопли; денежные доходы населения невелики.

По результатам анализа федеральной статистической отчетности в Амурской области зарегистрировано 16151 человек, употребляющих различные психоактивные вещества, что составляет 2006,0 в расчете на 100 тыс. населения, или 2 % общей численности населения области.

Нозологическую картину иллюстрируют таблицы 1 и 2.

Табл. 1. Число потребителей наркотиков, зарегистрированных в 2014-2016 г.г. (абсолютные числа)

Нозология	2014	2015	2016
Наркологические заболевания, всего:	17675	16960	16151
Наркомания	2343	2327	2309
Каннабиноидная	1705	1698	1696
Опийная	406	405	404
Психостимуляторами	26	20	18
Другие и сочетанное употребление	206	204	191
Употребление наркотиков с вредными последствиями	1852	1992	1548

Доля потребителей наркотиков в общей структуре наркологической заболеваемости составляет 23,9 %.

По итогам 2016 года, в сравнении с предыдущим годом, вся первичная заболеваемость наркологическими расстройствами уменьшилась на 1,5 %, в том числе: первичная заболеваемость наркоманией в целом уменьшилась на 1,6%; первичная заболеваемость каннабиноидной формой уменьшилась на 0,9 %, первичная заболеваемость опийной формой на 3,4 %.

Первичное выявление потребителей наркотиков с вредными последствиями уменьшилось на 14,5 %.

Табл. 2. Показатели первичной заболеваемости наркоманией, зарегистрированными в 2014-2016 г.г.

Нозология	Показатели на 100 тыс. населения			Темп прироста, %		РФ 2015	ДФО 2015
	2014	2015	2016	2016/2014	2016/2015		
Наркологические заболевания, всего:	237,0	231,7	228,3	- 3,7	- 1,5	189,3	281,3
Наркомания	22,2	19,2	18,9	- 14,9	- 1,6	14,1	24,2
Каннабиноидная	11,6	11,4	11,3	- 2,6	- 0,9		
Опийная	8,4	5,8	5,6	- 33,3	- 3,4	6,1	6,0
Психостимуляторами	0,0	0,1	0				
Другие и сочетанное употребление	2,2	1,9	2,0	- 9,1	+5,3		
Употребление с вредными последствиями наркотиков	61,2	61,8	52,3	- 14,5	- 15,4	40,6	79,2

Цифры свидетельствуют о том, что показатель первичной заболеваемости наркоманией в Амурской области выше среднего по России на 34 %, но ниже среднего по ДФО на 21,9 %.

Среди зарегистрированных пациентов с синдромом зависимости от наркотиков на территории Амурской области подавляющее большинство закономерно составили лица с каннабиноидной зависимостью – 73,5 % (РФ – 9,0 %). Лица с опиоидной зависимостью в Амурской области составляют – 17,5 % (РФ – 74 %).

По данным химико-токсикологических исследований с 2014 года на территории области выявляются единичные случаи опьянения современными синтетическими наркотическими средствами.

Табл. 3. Количество и спектр химико-токсикологических исследований, выполненных с положительным результатом в химико-токсикологической лаборатории ГАУЗ АО «Амурский областной наркологический диспансер» в 2014-2016 г.г. (кроме исследований на наличие этанола)

	2014	2015	2016
Наркотические средства и психотропные вещества, всего	1970	1649	1376
В том числе – опиаты	647	483	286
Каннабиноиды	1276	1130	982
Другие ПАВ	30	23	97
Синтетические наркотические средства, в том числе каннабимиметики и синтетические катиноны	17	13	11



Рис. 1. Спектр положительных результатов на психоактивные вещества по данным химико-токсикологической лаборатории ГАУЗ АО «Амурский областной наркологический диспансер» в 2016 году.

Следует отметить, что количество положительных результатов при исследованиях на наличие этанола и наркотических веществ имеют практически равные доли.

В состав прочих психоактивных веществ вошли, в том числе, барбитураты, димедрол, тропикамид, производные 1,4 –бензодиазепина.

Таким образом, спектр выявленных положительных результатов на наркотики и другие психоактивные вещества в полной мере отражает эпидемиологическую ситуацию, сложившуюся на территории Амурской области по данным официальной медицинской статистики и коррелирует со спецификой региона.

Список литературы:

1. Статистический сборник «Основные показатели деятельности наркологической службы в РФ в 2014-2015 годах» по редакции Киржановой В.В., Григоровой Н.И. / М., НИИ наркологии – филиал ФБГУ «ФМИЦПН им. В.П. Себского» Минздрава России, 2016. – 177 с.

ПРОБЛЕМА ПОТРЕБЛЕНИЯ НАСВАЯ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Смирнов А.В.¹, Ершов М.Б.²

¹ ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва, РФ

² ГБУЗ Ярославской области «Ярославская областная клиническая наркологическая больница», г. Ярославль, РФ

В последнее десятилетие на территории Российской Федерации все чаще проявляется проблема потребления психоактивного средства насвай, особенно среди молодежи, в т.ч. учащихся школ и других учебных заведений. Для многих регионов проблема потребления насвая среди детей и подростков является весьма злободневной, вытесняя проблему потребления фабричных табачных изделий, наркотических средств и психоактивных лекарственных препаратов. Способствующие этому факторы – доступность и дешевизна.

Насвай (насыбай, нас, бай, сабж, анасвай, асмай, атмай) изготавливается только в кустарных условиях, преимущественно в среднеазиатских республиках. Основными компонентами насвая традиционно являются мелко измельченные листья табака и гашеная известь, могут также добавляться различные компоненты растительного и органического происхождения, встречались случаи внесения в состав этого средства сильнодействующих, ядовитых, потенциально опасных иных веществ и растений, среди них - дурман, белена, полынь, жжёная кора дуба, зола различных растений, верблюжий кизяк, куриный помёт. В нелегальном обороте насвай встречается в основном в виде мелкодисперсной массы, а также в виде различных гранул, цвет зеленый или серо-зеленый, с вышперечисленными компонентами.

При химико-токсикологических исследованиях в образцах мочи потребителей насвая различного изготовления обнаруживается никотин и его метаболит котинин, встречались также случаи обнаружения атропина, скополамина, абсинтина, анабсинтина, и даже каннабиноидов, фенилалкиламинов, опиатов. При тестированиях учащихся на предварительном этапе исследований актуально использование иммунохроматографического теста на котинин, который имеет практически 100-процентную достоверность. По передовому опыту специалистов ХТЛ ЯОКНД положительный тест на котинин может являться также основным маркером потребления подростками других психоактивных и наркотических веществ, в т.ч. спайсов, что подтверждается результатами подтверждающих хромато-масс-спектрометрических исследований.

Способ применения насвая – закладывание в рот, при этом психотропный эффект развивается через несколько минут и подобен

действию опиатов (вначале – лёгкая слабость, затем сильнейшее расслабление), либо подобен действию стимуляторов (нервно-психическое и двигательное возбуждение). Прием сопровождается обильным слюновыделением, в результате чего потребители постоянно вынуждены сплёвывать слюну серовато-зелёного цвета.

На сегодняшний день, согласно действующим законам и другим нормативным правовым документам Российской Федерации употребление насвая, к сожалению, остается вполне легальным и не влечет за собой какой-либо юридической ответственности для потребителя. Под административную ответственность в виде денежных штрафов подпадает лишь розничная и оптовая продажи насвая.

Понятие насвай приводится в Федеральном законе РФ от 22 декабря 2008 года № 268-ФЗ «Технический регламент на табачную продукцию», где согласно п. 21 статьи 2 «Основные понятия» насвай определен как вид некурительного табачного изделия, предназначенного для сосания и изготовленного из табака, извести и другого нетабачного сырья. Официально насвай не является наркотическим средством и психотропным веществом, т.к. не включен в «Перечень наркотических средств и психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации» согласно Постановлению Правительства РФ от 30 июня 1998 г. № 681. Согласно пункта 8 статьи 19 «Ограничения торговли табачной продукцией и табачными изделиями» Федерального закона РФ «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака» от 23 февраля 2013 года № 15-ФЗ оптовая и розничная торговля насваем запрещена. На основании статьи 14.53 «Несоблюдение ограничений и нарушение запретов в сфере торговли табачной продукцией и табачными изделиями» Кодекса Российской Федерации об административных правонарушениях, которая введена Федеральным законом от 21 октября 2013 года № 274-ФЗ, за оптовую или розничную продажу насвая предусмотрено наложение административного штрафа для граждан в размере от 2 до 4 тысяч рублей, для юридических лиц от 40 до 60 тысяч рублей, кроме того, за реализацию несовершеннолетнему лицу табачных изделий административный штраф составляет для граждан в размере от 3 до 5 тысяч рублей, для юридических лиц от 100 до 150 тысяч рублей.

С недавних пор страны Таможенного союза запретили ввоз, оборот, производство и хранение некурительного табачного изделия насвай, однако на территорию Российской Федерации это изделие все еще продолжает поступать в значительных количествах, в основном из Узбекистана и Казахстана.

Мировое сообщество также крайне негативно относится к потреблению насвая. Еще в 2001 году 8-я статья директивы ЕвроСоюза №

2001/37 запретила производство и продажу любого табака, используемого орально, кроме классического жевательного.

По нашему убеждению, применение вышеуказанных административных правовых норм на территории Российской Федерации в качестве профилактических мер по предупреждению потребления и распространения насвая недостаточно. Необходимо введение уголовной ответственности за незаконный оборот и хранение насвая, внеся поправки в действующее законодательство.

В нынешней ситуации наиболее эффективной мерой по предупреждению потребления и распространения насвая среди детей и подростков является системная профилактическая работа, направленная на снижение спроса, которая проводится на уровне образовательных учреждений, семьи, с участием педагогов, медицинских специалистов, волонтеров, родителей, средств массовой информации и общественности.

По мнению специалистов – врачей психиатров-наркологов, потребление насвая оказывает опасное влияние на здоровье как детей, так и взрослых. Многие соматические заболевания у человека могут быть причиной употребления насвая. Механизм действия насвая на организм человека связан, прежде всего, с влиянием никотина (основной алкалоид растения табака) на центральную нервную систему и его способности вызывать зависимость, т.к. является психоактивным веществом. Гашеная известь изменяет кислотность и проницаемость среды, способствует быстрому всасыванию никотина в кровь через слизистую оболочку ротовой полости, в связи с чем эйфория наступает крайне быстро. Эффект на начальных этапах потребления будет схож с зависимостью от курения табака, привыкание происходит постепенно. Зависимость из психической постепенно перерастает в физическую, возникает постоянная тяга к веществу сродни наркотической зависимости.

По международному классификатору болезней (МКБ 10) проблема потребления табака, в т.ч. насвая отнесена к разделу F17 - Психические и поведенческие расстройства в результате употребления табака.

Согласно многочисленным медицинским данным регулярное употребление насвая может привести к непоправимым последствиям, угрожающим здоровью человека. Среди них основные: 1) поражение полости рта, десен и зубов, развитие пародонтоза, 2) нарушение работы пищеварительной системы, заболевание слизистой пищевода, 3) развитие кишечных инфекций и хронической стадии диареи, 4) подрыв иммунитета, в связи с чем повышается риск развития других заболеваний, в т.ч. вирусного характера, 5) развитие онкологических заболеваний, прежде всего полости рта, гортани, желудка, 6) нарушения психики и негативные изменения личности, потеря уравновешенности, проблемы с памятью, ощущение подавленной воли, 7) прочие вегетативные нарушения. В тяжелых случаях последствиями употребления также могут быть

абстинентный синдром и психическая зависимость. Кроме того, зачастую те, кто употребляет насвай, не останавливаются на достигнутом и переходят на более «тяжелые» наркотики, в связи с чем развиваются другие формы зависимостей.

Так как изготовление насвая полностью неконтролируемо, в его образцах не исключено обнаружение других опасных соединений (ядовитых и сильнодействующих веществ) неорганического и органического характера, от тяжелых металлов до пестицидов, а также наркотических веществ в качестве добавок.

При неоднократно проведенных судебных экспертизах в различных образцах насвая обнаруживались тяжелые металлы кадмий и свинец, а также мышьяк. Так, по результатам экспертных данных Российского Федерального центра судебной экспертизы при Минюсте России от 08.02.2017 в изъятом на территории Московской области образце насвая обнаружен кадмий в концентрации 0,19 мг/кг, свинец в концентрации 9,15 мг/кг, мышьяк в концентрации 1,53 мг/кг. Обнаруженные вещества могут привести к токсическому поражению почек и печени. Предельно допустимые концентрации (ПДК) этих и других веществ в насвае не могут быть установлены по причине невозможности сертифицирования этой запрещенной к обороту продукции, ПДК утверждаются учреждениями Роспотребнадзора только для промышленной продукции, разрешенной к применению в установленном порядке.

Выводы

Употребление некурительного табака насвай может оказывать на организм человека губительное воздействие, нанося существенный вред его здоровью. Последствия употребления насвая затрагивают многие медицинские, социальные, правовые аспекты по профилактике, лечению и противодействию потреблению психоактивных веществ на территории Российской Федерации, способствующие формированию здорового образа жизни населения, в том числе детей и подростков.

Список литературы:

1. Наркология / под ред. : Л. С. Фридмана и др.. 2-е изд., испр. - М. : БИНОМ ; СПб. : Нев. Диалект, 2000. - 319 с.
2. Шабанов П. Д. Наркология: Практическое руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. - 560 с.
3. Болотовский И. С. Наркомании. Токсикомании. - Казань: Издательство Казанского университета, 1989. — 96 с.
4. Доклад Комитета экспертов ВОЗ по борьбе с курением / ВОЗ. - Женева, 2000. 340 с.
5. Рекомендации по мониторингу табачной эпидемии и борьбе с ней: Пер. с англ. / ВОЗ. Женева. М.: Медицина, 1999. - 258 с.

6. Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие / под ред. проф. Н.И.Калетиной. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 1016 с.
7. <http://www.tks.ru/db/tnved/tree/c2403999009/print>.
8. http://www.narkotiki.ru/5_6316.htm
9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=naswar>.
10. Smokeless tobacco use among adult patients who visited family practice clinics in Karachi, Pakistan. Ali NS, Khuwaja AK, Ali T, Hameed R. J. Oral Pathol Med. 2009.-May; 38(5): 416-21.
11. Most smokeless tobacco use does not cause cigarette smoking: results from the 2000 National Household Survey on Drug Abuse. O'Connor RJ, Kozlowski LT, Flaherty BP, Edwards BQ. Addict Behav. 2005, Feb; 30(2): 325-36.
12. Availability and use of Naswar: an exploratory study. Basharat S, Kassim S, Croucher RE. J. Public Health (Oxf). 2011, Jun 14.
13. Smokeless tobacco: an emerging addiction. Ebbert JO, Carr AB, Dale LC. Med. Clin. North Am. 2004, Nov; 88(6): 1593-1605.

СИНДРОМАЛЬНАЯ ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ДИЗАЙНЕРСКИМИ НАРКОТИКАМИ

Черенков А.А.,¹ Уваров И.А.,² Нафиков А.Р.¹

*¹БУЗ «Республиканский наркологический диспансер Минздрава
Удмуртской Республики»*

*²ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия»
Минздрава России*

За последние несколько лет в нашей стране уменьшилось число лиц, злоупотребляющих «традиционными наркотиками» и вместе с тем, значительно увеличилось число потребителей т.н. «дизайнерских наркотиков» (ДН).

Особенно широкое распространение они получили в крупных городах, таких как Москва, Екатеринбург, Пермь, лидирующих в статистике острых отравлений [2, 3]. За последние годы отравления ДН составляют значимую долю в структуре больных наркологического профиля и в г. Ижевске.

Р.Dargan, D.Wood [2] предложена следующая классификация новых синтетических наркотических средств:

1. «Спайс» - синтетические агонисты каннабиноидных рецепторов.
2. Пиперазины – 1-бензилпиперазин и др.
3. Катиноны – мефедрон, метедрон, метилон, МДПВ и др.
4. Новые депрессанты – гамма-бутиролактон и др.
5. Новые амфетамины – 4-флюороамфетамин и др.
6. Синтетический кокаин.

Следует, конечно же, отметить, что данная классификация во многом умозрительная, поскольку тех же курительных смесей насчитывается несколько десятков видов [2]. Кроме того не учитывается действие субстрата, которым пропитывается «спайс». Не учитывается также вероятность *mixt*-отравления различными ДН, их сочетаний с алкоголем *et cet.*

Тем не менее, пациенты с отравлениями различного рода ДН составляют все более значимую часть в структуре наркологической патологии. Так, за последние 5 лет в общей структуре пациентов Республиканского наркологического диспансера МЗ Удмуртской Республики (РНД) они составили от 1,8% в 2011 г. до 12,8% в 2015 г. [5].

В структуре же urgentных поступлений больные с острой интоксикацией ДН составили в 2014 и 2015 гг. - 57,1% и 56,0% соответственно.

В 2016 г. произошло некоторое сокращение поступления больных с отравлениями ДН (до 44,9%), однако все равно их доля в структуре urgentных больных достаточно велика. Более 89,0% больных (666 из 745) поступили по линии СМП. Остальные больные были доставлены из МВД и родственниками.

По этиологическому фактору среди отравлений ДН на первом месте стоит отравление синтетическими каннабиноидами (56,0%), затем – острая интоксикация синтетическими катинонами (прежде всего соединения пировалерона - PVP) (37,0%). Остальная часть пациентов поступали, в основном, с *mixt*-отравлениями.

Следует отметить достаточно низкую частоту обнаружения ДН в биологических жидкостях. Так экспресс-метод обнаружил PVP лишь в 7,0% случаев. ГХ-МС и ВЭЖХ позволили обнаружить PVP в 27% случаев, однако результаты анализов были получены на 2-4 сутки, когда зачастую потеряли уже свою актуальность. Что же касается «СПАЙСов», то экспресс-диагностика их совершенно неэффективна и практически не обнаруживает их следов. Вероятнее всего это объясняется разнообразием собственно каннабомиметиков, которые по данным литературы [3] делятся как минимум на 5 основных групп:

1. Классические каннабиноиды (дибензопираны). Впервые были синтезированы в 60-80-е годы XX века в Hebrew University (Израиль), благодаря чему эти вещества приобрели маркировку «HU», в том числе: HU-210, HU-211, HU-331. Однако в курительных смесях дибензопираны (HU-210) обнаруживаются только с 2009 г.
2. Циклогексилфенолы. Вещества из серии CP (CP - cyclohexylphenol). В смесях встречаются CP-47,497, его изомеры и гомологи.
3. Аминоалкилиндолы, в том числе нафтоилиндолы - JWH-007, JWH-018, JWH-073, JWH-081, JWH-098, JWH-116, JWH-122, JWH-149, JWH-193, JWH-198, JWH-200; Нафтаилметилиндолы - JWH-175, JWH-184, JWH-185, JWH-192, JWH-194, JWH-195, JWH-196, JWH-197, JWH-199;

фенилацетилиндолы (бензоиндолы) JWH-250, JWH-167, JWH-203, JWH-251. Вещества из серии JWH-xxx были синтезированы в университете города Клемсона (Южная Каролина, США) под руководством профессора John W. Huffman с целью исследования функции CB1/CB2-рецепторов. К настоящему времени группой J.W.Huffman синтезированы и исследованы уже более 450 веществ, значительная часть из которых встречается в нелегальном обороте.

4. Нафтоилпирролы: JWH-030, JWH-147, JWH-307.

5. Нафтаилметилденды: JWH-176.

Кроме того, период полураспада ингаляционных каннабомиметиков чаще всего не превышает нескольких часов [1, 2, 3], и, как следствие, экспресс-методы просто не успевают уловить их в биологических жидкостях. Возможно, большего эффекта удалось бы добиться в конденсате выдыхаемого воздуха, однако технически сбор материала трудноосуществим, а в ургентной ситуации (например, при интубации трахеи и ИВЛ) и вовсе невозможен по этическим причинам.

В последние годы значительно увеличилось количество потребителей синтетических катинонов, прежде всего соединений пировалерона (PVP).

Катиноны, извлекаемые из растения кат (*Catha edulis*), человек использовал в рекреационных целях на протяжении многих веков. Жевание листьев и зеленых побегов этого растения вызывает эйфорический эффект, похожий на эффект от амфетаминов. В 2006 году в мире насчитывалось 10 млн. потребителей ката (хата) [1]. Существуют работы по прикладным аспектам проведения анестезиологического пособия у лиц, систематически принимающих психогенный стимулятор кат [2].

К группе синтетических катинонов и их прекурсоров относятся наркотические средства эфедрон (меткатинон), мефедрон, метилон, психотропное вещество пировалерон [2, 3].

Способы их употребления могут различаться, но чаще всего синтетические катиноны вдыхают через нос или принимают внутрь. Имеются также сообщения о ректальном их применении, гингивальном (через десны), в ингаляциях, а также внутримышечно и внутривенно. Большей частью синтетические катиноны выводятся с мочой и их уровень можно измерить в крови, моче и содержимом желудка с помощью методов газовой или жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии [2, 3, 4].

В нашем стационаре применение катинонов (т.н. «солей») было впервые зафиксировано в 2010 г. у больного с опиоидной наркоманией. В дальнейшем, за 2011-2016 гг., через отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии (ОАРИТ) прошло 319 больных с отравлениями катинонами (PVP). В отличие от литературных данных практически 100,0% наших пациентов применяли PVP инъекционным способом [9, 10].

Следует отметить, что пациенты, злоупотребляющие катинонами были более старшего возраста по сравнению с больными злоупотребляющими синтетическими каннабиоидами, где доля несовершеннолетних достигала 37,0%. Среди пациентов с острой интоксикацией PVP более трети составляли больные, имеющие в анамнезе большой стаж злоупотребления опиоидами. Вероятно, этим объяснялось, что у 27 (12,3%) больных был положительным экспресс-тест на ВИЧ-инфекцию [9].

Следует также отметить, что до настоящего времени не существует, по крайней мере, в широкой терапевтической практике, специфических антидотов ДН, подобных налоксону при острых отравлениях опиоидами. Таким образом, вся ургентная интенсивная терапия отравлений ДН сводится, по сути, к синдромальной терапии.

Нами было проанализировано 912 случаев отравления ДН, прошедших через приемное отделение РНД. В 878 (96,27%) случаях больные госпитализированы в ОАРИТ РНД.

Как уже отмечалось несколько больше половины больных составили больные с отравлениями различными «СПАЙСами», около трети - синтетическими катинонами.

Ведущими синдромами у наших больных было нарушение сознания в виде психотических реакций, коматозных состояний, а также поражений ЦНС в виде судорог и проявлений «вегетативного шторма». Проявления последнего синдрома встречались практически у 100,0% наших больных. Основными проявлениями были инсомния и галлюцинаторно-бредовая симптоматика.

Комы с различной степенью проявления зафиксированы примерно у 15,0% пациентов. Чаще всего кома наблюдалась у пациентов с mixed отравлениями (PVP с алкоголем, лекарственными средствами).

Наиболее грозными осложнениями, как по данным литературы [2, 7, 8] так и по собственным наблюдениям [9], являются судороги. Судороги наблюдались нами у 8 больных, из которых у 5 был обнаружен PVP.

Самыми частыми проявлениями «вегетативного шторма» являлся гипергидроз. Примерно у 35,0% больных нами наблюдалась гипертермия.

Также достаточно часто (8,6%) имела место выраженная дыхательная недостаточность как центрального генеза, так и как проявление пневмонии. 27 больным (в 3,0% случаев) потребовалась интубация трахеи и ИВЛ в различных режимах [10].

Практически у всех больных наблюдался лейкоцитоз до уровня $12-16 \times 10^9/\text{л}$. Вероятно, это объясняется как способом (чаще всего инъекционным) введения, зачастую далеким от стерильного, так и повреждающим действием самого вещества. Исключение составили больные из числа потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) с

большим стажем парентерального употребления опиоидов, страдающих ВИЧ-инфекцией, у которых имела место даже лейкопения.

Любопытными представляются результаты исследования уровня глюкозы крови. При отравлениях РVP вначале, при экспозиции менее 6-8 часов, наблюдается умеренная гипергликемия (7-16 ммоль/л), а при более длительной экспозиции наблюдается снижение уровня глюкозы, зачастую до критических значений (0,2-0,3 ммоль/л). В доступной литературе нам не встретилась интерпретация данного феномена. По видимому, изменение уровня глюкозы связано с биотрансформацией самого РVP и его воздействием на поджелудочную железу. Этот фактор необходимо учитывать при диагностике отравления и составлении инфузионной программы. Также достаточно значимо менялся азотистый обмен. Величины креатинина и мочевины у 18,0% наших больных были выше нормальных значений, в основном у больных *mixt*- отравлениями (катиноны+алкоголь, катиноны+синтетические каннабиноиды).

У 9 больных имела место острая почечная недостаточность – 4 из них потребовался гемодиализ.

По трехлетнему опыту работы с достаточно массовым поступлением больных с отравлениями дизайнерскими наркотиками авторы придерживаются мнения об обязательном осмотре поступившего больного анестезиологом-реаниматологом. Также как показывает практика, наиболее оптимальным является госпитализация больного в ОАРИТ. В условиях ОАРИТ легче обеспечить как динамическое наблюдение, так и лечебно-диагностические мероприятия.

Нами был выработан своего рода алгоритм действий при поступлении больного с отравлением ДН. Согласно этому алгоритму лечебно-диагностические мероприятия должны осуществляться в следующем порядке:

1. Осмотр пациента в условиях приемного отделения и определение показаний для госпитализации в ОАРИТ (показания должны быть расширенными и включать в себя выраженные психотические проявления).
2. При поступлении, мягкая фиксация больного. Данная процедура служит профилактике аутоагрессивных тенденций и позволяет провести все остальные лечебно-диагностические мероприятия.
3. Обеспечение сосудистого доступа. Параллельно взятие крови на клинический, биохимический и химико-токсикологический анализ. Как правило, данная процедура не вызывает сколь-либо серьезных затруднений, однако у ПИН с большим стажем, впоследствии начавших злоупотреблять катинонами, приходится иногда, в экстренном порядке, катетеризировать центральную вену. В этой связи целесообразно иметь несколько наборов, для катетеризации поскольку манипуляция может иметь технические сложности. Также

нужно быть готовым к переходу на альтернативные методики (катетеризации v. jugularis int, v. femoralis, v. jugularis ext.). Следует также учитывать, что пациенты из числа ПИН с большим стажем имеют зачастую т.н. «открытый пах», что препятствует катетеризации v. Femoralis [6].

4. Катетеризация мочевого пузыря, с параллельным взятием мочи на токсикологический анализ.
5. Купирование психотической реакции. Изначально целесообразно купировать ее бензодиазепиновыми производными. При отсутствии эффекта от бензодиазепинов следует перейти на введение барбитуратов (оксibuтирата натрия) через дозатор.
6. При гипертермии рекомендуется наружное охлаждение и купирование возбуждения.
7. Инфузионная терапия (1-2 мл/кг в час) показана при дегидратации - снижение выделения мочи до 1-2 мл/мин.
8. Обязательная профилактическая антибактериальная терапия антибиотиками широкого спектра действия.
9. Особое внимание следует уделить мониторингу гликемического профиля (целесообразен повтор анализов глюкозы каждые 2-3 часа).
10. Обеспечение мониторинга основных параметров (ЧСС, АД, sO₂).

Дальнейшая тактика должна избираться более индивидуально. Так при гипертермии рекомендуется наружное охлаждение и купирование возбуждения. Коматозное состояние с угнетением дыхания является показанием к немедленной интубации трахеи и (при необходимости) ИВЛ. При гипогликемии, вводно-электролитных нарушениях показана быстрая коррекция состояния.

За отчетный период практически удалось избежать летальных исходов, связанных с отравлениями дизайнерскими наркотиками (единственная умершая больная с выявленным PVP поступила в терминальном состоянии, с явлениями инфекционно-токсического шока вследствие пневмоцистной пневмонии на фоне последней стадии ВИЧ-инфекции).

Резюмируя полученные результаты следует отметить:

- Появление и широкое распространение дизайнерских наркотиков является новым вызовом как обществу в целом, так и медицине, в частности реаниматологии.
- У значительной части опиоидных наркоманов развилась новая форма зависимости – зависимость от катинонов.
- Угнетение сознания до уровня комы наиболее характерно при отравлениях катинонами. Для них же характерны нарушения углеводного и азотистого обмена.
- Важнейшая роль в лечебно-диагностическом процессе принадлежит клинической и токсикологической лабораторной диагностике. В этой связи

следует укрепить материально-техническую базу и кадровый состав лабораторной службы.

- Необходимо также улучшить взаимодействие между реанимационной и лечебно-диагностической службами в как в профильных учреждениях так и с другими ЛПУ города.

Список литературы:

1. Брагин Р.Б. Психиатрический и наркологический аспекты употребления листов кат: Монография. - Харьков: Пегас, 2010. - 276 с.
2. Брусин К.М. Острые отравления новыми синтетическими наркотиками психостимулирующего действия Информационное письмо для врачей /К.М. Брусин, О.В. Новикова, О.В., Забродин, Т.Х. Уразаев, В.А. Ентус, И.Л. Чайковская// Екатеринбург, 2011. - 20 с.
3. Веселовский Н.В. Наркотики. Свойства. Действие, Фармакокинетика, Метаболизм. Пособие для работников наркологических больниц, наркодиспансеров, химико-токсикологических и судебно-химических лабораторий/Н.В. Веселовский, А.Е. Коваленко, И.П. Папазов, К.А. Галузин, И.В. Москаль, Н. И. Шибанова// Издательский дом «Нарконет», М., 2002 - 232 с.
4. Вишневецкий М.К. Острые отравления метилendioксипировалероном /М.К. Вишневецкий, Г.А. Терёхин, С.С. Катаев, И.П. Крохин// в сб. Роль токсикологических центров в обеспечении химической безопасности на региональном уровне Тезисы научно-практической конференции Уральского федерального округа по клинической токсикологии 13-15 октября 2011 г., Екатеринбург. - С. 118 -119.
5. Нафиков А.Р. Роль и место пациентов с зависимостью от катинонов в деятельности специализированного лечебного учреждения/А.Р.Нафиков, И.А. Уваров, А.А. Черенков//Всероссийская научно-практическая конференция «Проблемы наркологической токсикологии: от токсикологической реанимации до наркологической реабилитации Санкт-Петербург, 31 мая - 1 июня 2016 [электронное издание]: тезисы/ под общей редакцией д.м.н. А.Н. Лодягина и проф. А.Г. Софронова/ СПб.: Альта Астра, 2016 С. 62.
6. Нузейли М Проблемы анестезии у лиц систематически принимающих психогенный стимулятор кат (обзор литературы) / М. Нузейли, Н.Е. Буров, В.Н. Маринчев, Я. Хурейди // Клиническая анестезиология и реаниматология, Т. 4, №1. 2007. - С. 1-13.
7. Уразаев Т.Х. //Т.Х. Уразаев, М.А. Гофенберг, В.А. Шевырин. Определение производных фенилпирролидинилэтанона и их метаболитов методом газовой хроматографии-масс-спектрометрии Клиническая анестезиология и реаниматология, Т. 4, №1. 2007. - С. 119-120.

8. Чайковская И.Л. //И.Л. Чайковская, Т.Х. Уразаев, К.М. Брусин Острые отравления каннабиномиметиками // Клиническая анестезиология и реаниматология. Т. 4, №1. 2007. – С. 120-121.
9. Черенков А.А. Некоторые особенности соматической патологии у больных наркологического профиля с позиции анестезиолога – реаниматолога/А.А.Черенков, Н.Г. Обухов// Сборник научных статей Актуальные проблемы психосоматики в общемедицинской практике, Санкт-Петербург, ноябрь, 2016 г. – Вып. XVI. / Под общей редакцией акад. РАН Мазурова В.И. – СПб.: изд-во «Альта Астра» – 2016. - С. 187-191.
10. Черенков А.А. Некоторые аспекты состояния органов дыхательной системы у больных с наркологической патологией /А.А. Черенков // Вопросы наркологии, 2016. № 11-12. - С.120-122.

ДИНАМИКА ВЫЯВЛЕНИЯ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ПРИ ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ В 2013-2016 г.г.

Шубина Г.В., Поспелова А.А.

ГБУЗ ПК «Пермский краевой клинический наркологический диспансер»

В качестве структурного подразделения Пермского краевого наркологического диспансера химико-токсикологическая лаборатория (ХТЛ) была организована в 1993 г. Потребность в создании ХТЛ была обусловлена необходимостью лабораторного подтверждения состояния лиц, направленных на медицинское освидетельствование. В настоящее время технические возможности лаборатории позволяют выявлять широкий круг психоактивных, лекарственных веществ и их метаболитов.

Целью данной работы является обобщение информации по выявлению психоактивных веществ в ходе проведения ХТИ за период 2013-2016 гг.

За последние несколько лет число новых соединений, находящихся в нелегальном обороте, значительно возросло. По этой причине от лабораторной службы требуются наиболее объективные подходы при идентификации данных соединений в биологических объектах лиц, находящихся в состоянии опьянения или интоксикации. Аналитическим методом, представленным в ХТЛ и позволяющим в большинстве случаев решать данные задачи, является газовая хроматография с масс-селективным детектированием. Кроме того, в лаборатории также проводятся исследования методами высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-детектированием, газожидкостной хроматографии с применением пламенно-ионизационного детектора.

За рассматриваемый период стоит отметить тенденцию к значительному изменению номенклатуры обнаруживаемых соединений, что позволяет в некоторой степени характеризовать общую картину наркопотребления в Пермском крае в разрезе проводимых ХТИ (табл. 1).

Табл. 1. Основные психоактивные вещества, обнаруженные при ХТИ в 2013-2016 гг

Наименования психоактивных веществ	2013 г	2014 г	2015 г	2016 г
	Количество биологических объектов			
	13 329	15 085	16 444	22 661
Морфин	1517	1126	462	345
Дезоморфин	776	133	25	29
Психостимуляторы	887	1172	1915	3047
Тропикамид	378	567	611	325
Производные 2,5-диметоксифенэтиламина	-	-	3	5
Каннабиноиды растительные	765	827	719	1319
Каннабиноиды синтетические	89	173	244	312

В первую очередь следует обратить внимание на значительное увеличение количества биологических объектов, поступивших для проведения ХТИ, с 13329 – в 2013 г. до 22661 – в 2016 г. Этот факт следует учитывать при оценке изменения наличия в пробах тех или иных веществ.

Со вступлением в силу ограничения отпуска кодеинсодержащих лекарственных препаратов [1] в 2015-2016 гг в незначительном количестве проб был обнаружен дезоморфин. Характерно также и сокращение проб, содержащих общий морфин – более чем в 4 раза. Обнаружение веществ данной группы проводится как при направленном исследовании, так и в ходе скрининга с предварительным кислотным или ферментативным гидролизом для разрушения конъюгатов. Изолирование веществ группы опия осуществляется путем проведения жидкость-жидкостной экстракции в органический слой при pH 9, либо твердо-фазной экстракции (элюат II) с применением картриджей «SampliQ Evidex», 3 мл/200 мг с последующей дериватизацией.

Наряду со снижением числа образцов, содержащих группу опия, количество образцов, содержащих психостимуляторы, за последние 4 года возросло более чем в 3 раза.

Изменилась также и структура выявленных соединений внутри группы психостимуляторов (табл. 2).

Преобладание доли амфетамина в 2013 г. сменилось на значительное увеличение доли синтетических катинонов в 2015-2016 гг. Среди представителей данной группы веществ в 2013 г. большая часть образцов содержала метилендиоксипировалерон (MDPV), в 2014-2016 гг. абсолютное большинство пришлось на пирролидиновалерофенон (PVP). В I полугодии 2015 г. в исследуемых образцах наркопотребителей было идентифицировано также соединение пирролидиногексанофенон (PHexP), которое в дальнейшем широкого распространения не получило.

Табл. 2. Психостимуляторы, выявленные при ХТИ в 2013-2016 гг

Наименования	2013 г	2014 г	2015 г	2016 г
Амфетамин (в т.ч. метамфетамин)	645	296	313	340
Фторамфетамин	-	-	-	6
6-АРВ (6-(2-аминопропил)бензофуран)	-	-	-	2
МДМА (метилендиоксиметамфетамин)	6	4	10	7
МДПВ (метилендиоксипировалерон)	197	270	13	2
PVP (пирролидиновалерофенон)	30	590	1546	2681
PHexP (пирролидиногексанофенон)	-	-	33	-
Мефедрон	4	6	-	4
Этилон	-	-	-	3
Кокаин	5	6	-	2

«Классические» наркотики (МДМА, кокаин, мефедрон, этилон) на протяжении рассматриваемого периода представлены единичными образцами.

Внесение тропикамида с 01 октября 2015 г. в перечень лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету [2], за последний год существенно снизило число образцов, содержащих данное лекарственное вещество (табл. 1).

При направленном исследовании на тропикамид и вещества группы психостимуляторов изолирование данных веществ из мочи проводится путем жидкость-жидкостной экстракции в органический слой при pH 9-10. Ввиду наличия в структуре данных веществ хромофорных групп и для возможности сократить поток проб для анализа методом газовой хроматографии с масс-селективным детектированием предварительно нами проводится исследование на высокоэффективном жидкостном хроматографе с УФ-детектором («Милихром А-02»). При получении положительного результата данные экстракты дополнительно проходят подтверждение на газовом хроматографе с масс-селективным детектором.

В 2015-2016 гг в единичных образцах были выявлены метаболиты производных 2,5-диметоксифенэтиламина – 2С-I, 2С-V (табл. 1). Данные вещества обладают галлюциногенными свойствами, их метаболиты были идентифицированы в кислых фракциях после щелочного гидролиза.

Рассматривая группу каннабиноидов растительного происхождения, следует обратить внимание, что число проб, содержащих данные вещества, возросло в 2016 г. пропорционально общему росту числа биологического материала, поступившего в ХТЛ. Обнаружение каннабиноидов предполагает выявление основного метаболита – 9-карбокси-11-нор- Δ^9 -тетрагидроканнабинола. Для освобождения от конъюгированных форм проводится щелочной или ферментативный гидролиз. Следующим этапом пробоподготовки является проведения жидкость-жидкостной экстракции в органический слой при pH 2, либо твердо-фазной экстракции (элюат I) с

применением картриджей «SampliQ Evidex», 3 мл/200 мг с последующей дериватизацией.

Распространение группы синтетических каннабиноидов, появившихся в Пермском крае в конце 2012 г, за последний год также практически совпадает с ростом числа биологических проб, поступивших для ХТИ. Вследствие высокого уровня конъюгации метаболитов первым этапом проведения пробоподготовки мочи является щелочной или ферментативный гидролиз с последующей жидкость-жидкостной экстракцией в органический слой при pH 2 или твердо-фазной экстракцией (элюат I) с последующей дериватизацией [3].

При проведении ХТИ частыми являются случаи обнаружения в биологических пробах комбинаций нескольких психоактивных веществ (наиболее часто встречающиеся из них в порядке убывания приведены в табл. 3).

Табл. 3. Наиболее часто встречающиеся комбинации психоактивных веществ, обнаруженные при ХТИ в 2013-2016 гг (не менее 10 случаев за год)

2013 г	2014 г	2015 г	2016 г
Морфин+ Дезоморфин	PVP+Тропикамид	PVP+Тропикамид	PVP+Тропикамид
Морфин+ Дезоморфин+ Тропикамид	Морфин+ Тропикамид	Морфин+ Тропикамид	PVP+Каннабиноиды растительные
Дезоморфин+ Тропикамид	Амфетамин+ Каннабиноиды растительные	Амфетамин+ Каннабиноиды растительные	PVP+Амфетамин
Морфин+ Тропикамид	MDPV+PVP	Морфин+ Каннабиноиды растительные	PVP+Амфетамин+ Каннабиноиды растительные
Амфетамин+ Тропикамид	MDPV+ Тропикамид	Синтетические каннабиноиды+PVP	Амфетамин+ Каннабиноиды растительные
Амфетамин+ Каннабиноиды растительные	Морфин+ Каннабиноиды растительные	PVP+PHexP+Тропикамид	PVP+Морфин
Морфин+ Амфетамин	MDPV+PVP+ Тропикамид	Морфин+ Амфетамин	PVP+Морфин+ Тропикамид
Амфетамин+ Морфин+ Тропикамид	Морфин+ Амфетамин	Морфин+PVP	Синтетические + растительные каннабиноиды
MDPV+ Тропикамид	Дезоморфин+ Тропикамид	Синтетические каннабиноиды+ Каннабиноиды растительные	Синтетические каннабиноиды+PVP
Морфин+ Каннабиноиды растительные	Морфин+PVP	PVP+ Каннабиноиды растительные	Морфин+ Каннабиноиды растительные
Морфин+MDPV	Морфин+PVP+ Тропикамид	PVP+Тропикамид Каннабиноиды растительные	PVP+Фенобарбитал

Комбинации веществ, актуальные в 2013 г., включающие морфин и дезоморфин, ожидаемы ввиду получения дезоморфина из кодеинсодержащих препаратов.

На протяжении всего рассматриваемого периода также стоит отметить значительное количество комбинаций, в составе которых присутствует тропикамид (с веществами группы опия – морфин, дезоморфин, а также психостимуляторы – PVP, амфетамин, MDPV). Тропикамид в качестве единственного компонента в моче наркопотребителей встречается крайне редко.

Морфин, помимо большого количества сочетаний с тропикамидом, был отмечен также в комбинациях с психостимуляторами (с амфетамином, MDPV, PVP), каннабиноидами природного происхождения. Большое количество комбинаций содержит каннабиноиды растительного происхождения и психостимуляторы (с амфетамином в 2013-2014 гг, с амфетамином и PVP – в 2016 г). Вещества в данных комбинациях по действию на организм существенно отличаются, тем не менее, частота их совместного обнаружения свидетельствует о распространенности подобного сочетания.

В 2015-2016 гг. актуальными также стали сочетания каннабиноидов растительного происхождения и синтетических каннабиноидов. Синтетические каннабиноиды были отмечены в сочетании с PVP.

Помимо наркотических средств и психотропных веществ, в значительно меньшей степени в ходе ХТИ выявляются также и лекарственные вещества. Как правило, лекарственные вещества идентифицируются в образцах лиц с интоксикациями. Наиболее распространенными наименованиями являются фенобарбитал, амитриптилин, карбамазепин, феназепам, азалептин, доксиламин, баклофен.

Предметом направленных ХТИ также являются исследования биологических жидкостей на алкоголь и летучие органические вещества, которые на протяжении всего рассматриваемого периода занимают не более 10% от общего числа выполняемых в ХТИ исследований. ХТИ выполняются методом газожидкостной хроматографии с применением пламенно-ионизационного детектора.

В целом, при характеристике номенклатуры соединений, выявленных за период с 2013 по 2016 гг., следует вывод о существенной динамике ее изменения, что еще раз подтверждает необходимость максимально объективной лабораторной диагностики отравлений и состояний опьянения.

Список литературы:

1. «Об утверждении Порядка отпуска физическим лицам лекарственных препаратов для медицинского применения, содержащих кроме малых количеств наркотических средств, психотропных веществ и

их прекурсоров другие фармакологические активные вещества» [Электронный ресурс] : Приказ Минздравсоцразвития России от 17.05.2012 № 562н (ред. от 10.09.2015). – Электрон. дан. // Официальный сайт компании «КонсультантПлюс». – Режим доступа : <http://www.consultant.ru>.

2. «О внесении изменений в некоторые приказы Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации и Министерства здравоохранения Российской Федерации» [Электронный ресурс] : Приказ Минздрава России от 10.09.2015 № 634н. – Электрон. дан. // Официальный сайт компании «КонсультантПлюс». – Режим доступа : <http://www.consultant.ru>.

3. Мелентьев А.Б. Дизайнерские наркотики. Метаболизм и подходы к анализу в биологических средах / А.Б. Мелентьев, С.С. Катаев, О.Н. Дворская. – М.: Перо, 2016. – 326 с.

ПРОБЛЕМЫ ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ, СОДЕРЖАЩИМИ ФЕНОБАРБИТАЛ

Щепина Е.А., Батрак Е.В.

ГБУЗ АО «Амурская областная психиатрическая больница».

В Амурской области в структуре общей заболеваемости наркоманией объяснимо преобладают потребители каннабиса (73,5 %). На долю потребителей опиатов приходится 17,5 %. Потребители других наркотических и прочих психоактивных веществ (кроме этанола) составляют 9 %.

Следует отметить, что общая заболеваемость наркологической патологией на территории Амурской области на 100 тыс. населения (2006,1) превышает показатель РФ (1812,8) на 10,7 %. В том числе общая заболеваемость наркоманией (286,8) в Амурской области выше, чем в РФ (213,2) на 34,5 %.

В связи с приведенными выше данными проблема употребления психоактивными веществами без назначения врача является актуальной и для нашего региона.

В связи с изменением законодательства, а именно, вышли в свет: Федеральный закон от 13.07.2015 N 230-ФЗ "О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации"; приказ Минздрава РФ от 30.06.2016 N 441н "О порядке проведения медицинского освидетельствования на наличие медицинских противопоказаний к владению оружием и химико-токсикологических исследований наличия в организме человека наркотических средств, психотропных веществ и их метаболитов"; приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 22.12.2016 г. № 988н "О Порядке выдачи справки об отсутствии у работников, которые в соответствии со своими трудовыми обязанностями должны иметь доступ к наркотическим средствам,

психотропным веществам, внесенным в список I и таблицу I списка IV перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации, прекурсоров или культивируемым наркосодержащим растениям, заболеваний наркоманией, токсикоманией, хроническим алкоголизмом" и расширением категорий лиц, для которых выполняются химико-токсикологические исследования в рамках наркологического медицинского осмотра, в результатах химико-токсикологических исследований регулярно появились положительные результаты на фенобарбитал.

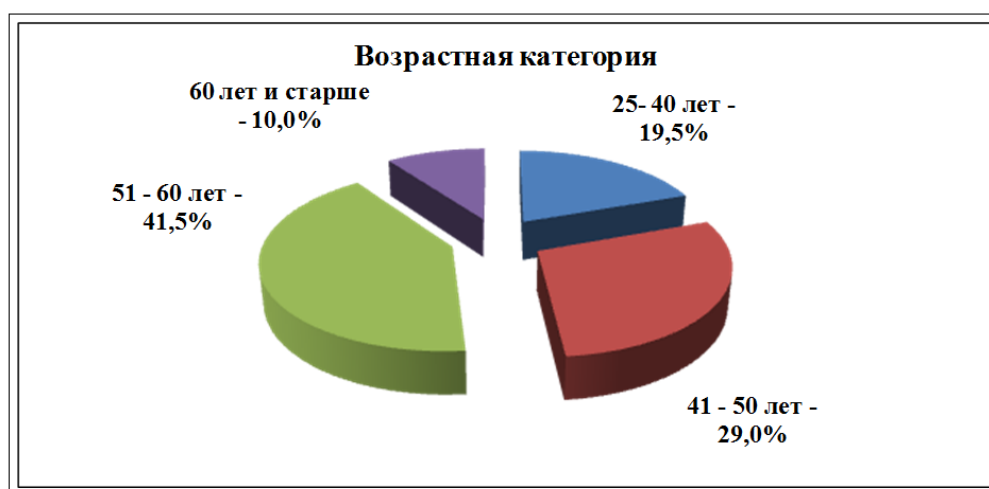


Рис. 1. Возрастная структура потребителей препаратов содержащих фенобарбитал из числа проходивших медицинский наркологический осмотр (включая химико-токсикологическое исследование) на право владения оружием.

В группе проходивших медицинский осмотр преобладают лица старшей возрастной группы (51-60 лет). По половому признаку женщины составили – 30,5 %, мужчины – 69,5 %. Анамнестические данные говорят о том, что лица принимают препараты, содержащие фенобарбитал, без назначения врача (по "совету знакомых или родственников", или "негласной" рекомендации врача).

Полученные данные коррелируют с количеством тревожных и депрессивных расстройств среди населения, особенно в возрастной группе 45-55 лет.

Распространенность всех видов аффективных расстройств среди популяции в доле 10 % исследователи считают реальной цифрой. Группа, представленная большой депрессией, биполярным аффективным расстройством и тревогой, занимает 3-е место среди всех психических расстройств после алкоголизма.

Еще больше распространены аффективные расстройства в выборочных группах, например, среди соматических больных, депрессии встречаются в 19 – 49 % случаев.

Доступность препаратов фенобарбиталового ряда позволяет лицам с тревожными расстройствами или нарушениями сна самостоятельно экспериментировать с ними. В то же время фенобарбитал входит в группу веществ, запрещенных к употреблению при определенных видах деятельности.

Другая категория лиц, в биологических средах которых при химико-токсикологических исследованиях обнаруживался фенобарбитал – это лица, доставленные на медицинское освидетельствование на состояние опьянения.

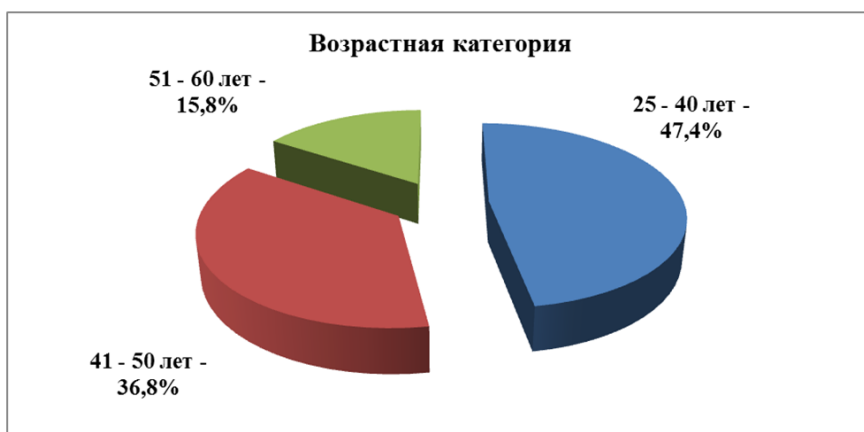


Рис. 2. Возрастная структура потребителей препаратов, содержащих фенобарбитал, из числа лиц, доставленных на медицинское освидетельствование на состояние опьянения.

Статистические данные свидетельствуют о том, что среди доставленных на медицинское освидетельствование преобладают лица молодого возраста (25 - 40 лет). По половому признаку женщины составили 21 %, мужчины – 79 %.

Следует отметить, что в данной категории в 47,4 % фенобарбитал обнаружен в сочетании с другими наркотическими средствами и психотропными веществами.

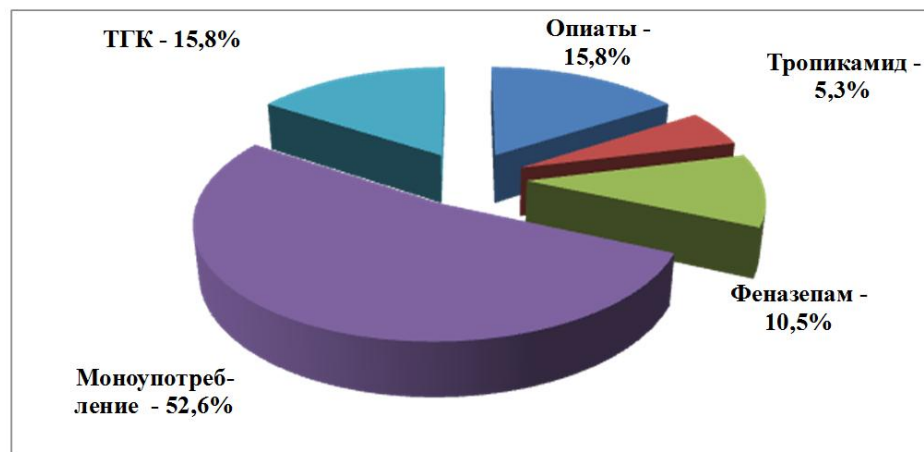


Рис. 3. Структура сочетанного употребления фенобарбитала и других наркотических средств и других психоактивных веществ (кроме этанола).

Полученные данные определенно свидетельствуют о применении препаратов фенобарбиталового ряда с целью изменения состояния, качества и продолжительности опьянения.

Таким образом, выявление в биологических средах в ходе химико-токсикологического исследования в рамках наркологического медицинского осмотра и медицинского освидетельствования на состояние опьянения положительных результатов на содержание фенобарбитала, на наш взгляд, может свидетельствовать: об имеющейся проблеме самолечения тревожных и депрессивных расстройств (F41.0 - F41.9) и их незарегистрированного роста в популяции; о сочетанном употреблении с другими психоактивными веществами, с целью усиления состояния опьянения и развитию более тяжелых медицинских и социальных последствий.

Полинаркомания стала распространенной ввиду нечетких границ между незаконными веществами, психотропными веществами, лекарствами.

Список литературы:

1. Статистический сборник «Основные показатели деятельности наркологической службы в Российской Федерации в 2014-2015 годах» по редакции Киржановой В.В., Григоровой Н.И. / М., НИИ наркологии – филиал ФБГУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, 2016. – 177 с.
2. Смулевич А.Б. «Психические расстройства в клинической практике». / М.: МЕДпресс-информ, 2011.
3. Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б., Дробижев М.Ю., Шальнова С.А., Погосова Г.В. «Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общемедицинской практике»./М Результаты программы КОМПАС Кардиология 2004.

Статьи сотрудников и студентов ВУЗов

**ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРЕПАРАТА
«ВЕНЛАФАКСИН» В ВЕЩЕСТВЕННЫХ ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ И
БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ**

Апраксин В.Ф., Куклин В.Н., Сервие К.И.

*ФГБОУ ВП Санкт-Петербургская государственная химико-
фармацевтическая академия*

По статистике, за период 2011 – 2015 гг. в Российской Федерации 30,5 % всех острых отравлений приходится на отравления лекарственными препаратами, среди них наибольшую долю представляют лекарственные препараты психотропного действия, в частности антидепрессанты [1]. По данным французского Центра лечения отравлений и Центра токсикологического контроля, за 10 лет произошло 176 отравлений препаратом из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина – венлафаксином, при чем отравления этим препаратом были наиболее тяжелыми [2]. В России, как отмечают Бюро судебно-медицинской экспертизы и наркодиспансеры, также наметился рост числа отравлений данным лекарственным препаратом при передозировке и использовании его в немедицинских целях.

Целью нашего исследования стала разработка методик определения венлафаксина основания в вещественных доказательствах и биологических жидкостях при судебно – химическом и химико– токсикологическом анализе.

Экспериментальная часть

Объектами нашего исследования являются вещественные доказательства – таблетки венгерской компании EGIS – «Венлаксин» и биологические жидкости (кровь и моча, предоставленные Бюро судебно – медицинской экспертизы и лабораторных животных). С целью создания рабочего стандартного образца (СО) для исследования, таблетки Венлаксона измельчали в ступке, остаток растворяли в воде очищенной (растворимость венлафаксина гидрохлорида в воде составляет 572 г/л), фильтровали от вспомогательных веществ. К фильтрату, содержащему венлафаксина гидрохлорид, добавляли натрия гидроксида 10% раствор до рН среды 12, упаривали на роторном испарителе при 40-50⁰С. Сухой остаток перекристаллизовывали из этилацета до постоянного значения оптической плотности при длинах волн 224 и 273. Подлинность и чистота стандартного образца были подтверждены химическими и физико – химическими методами, такими как ВЭЖХ, ГХ/МС, ТСХ, УФ - спектрофотометрия, ИК - спектроскопия.

Изолирование венлафаксина основания из водных растворов проводилось разными растворителями (хлороформ, этилацетат, н-гексан,

хлороформ - пропанол 9:1) при значениях рН=8-10 среды. Для установления рН среды использовали боратный буферный раствор (рН=9,5 среды), аммония гидроксида 25% раствор, 10% раствор натрия гидроксида. Было установлено, что наибольший процент извлечения основания наблюдается при рН=10 среды, установленной натрия гидроксидом, хлороформом.

Табл. 1. Процент извлечения венлафаксина основания из водного раствора лекарственной формы венлафаксина гидрохлорида

рН среды	хлороформ	хлороформ - пропанол 9:1	н - гексан	этилацетат
8	55,87%	32,54%	29,97%	21,17%
10	89,01%	66,98%	40,13%	38,25%
12	76,13%	47,60%	34,67%	29,86%

Методика изолирования: три таблетки венлафаксина гидрохлорида истирали в ступке, к полученному порошку таблеток добавляли 4 мл воды очищенной и доводили рН среды натрия гидроксида 10% раствором до значения 9 - 10. Полученную суспензию переносили в делительную воронку и экстрагировали хлороформом трижды порциями по 5 мл в течение 5 мин.

Для идентификации и определения чистоты выделенного венлафаксина основания нами был использован метод ТСХ на пластинках «Сорбфил ПТСХ-П-А-УФ» в разных системах растворителей. Детекция вещества на хроматограммах осуществлялась реактивом Драгендорфа [3]. В результате статистической обработки полученных данных установлено, что наилучшей системой растворителей при определении хроматографической подвижности венлафаксина основания является система этилацетат – этанол – аммиака раствор концентрированный 25% (17:2:1).

Табл. 2. Хроматографическая подвижность венлафаксина основания

Система растворителей	Фактор удерживания (Rf)
Этанол - аммиака раствор концентрированный 25% (100:1,5)	0,83
Этилацетат – этанол – аммиака раствор, концентрированный 25% (17:2:1)	0,58
Этанол – ацетон – хлороформ – аммиака раствор концентрированный 25% (30:30:5:2)	0,80
Хлороформ – этанол (9:1)	0,48
Гексан – ацетон – аммиака раствор концентрированный 25% (20:20:1)	0,90
Гексан – ацетон (1:1)	0,40

Были подобраны условия для цветных и осадочных реакций с использованием реактивов Вагнера, Марки, Драгендорфа и концентрированной серной кислоты.

Табл. 3. Эффекты реакций взаимодействия венлафаксина основания с некоторыми реактивами, используемыми в химико-токсикологическом анализе

Реактив	Эффект реакции	Предел обнаружения
Реактив Драгендорфа	Оранжевое окрашивание	1 мкг
Реактив Марки	Красно – бурое окрашивание после нагревания	1 мкг
Серная кислота концентрированная	Оранжевое окрашивание, переходящее в бурое при нагревании	5 мкг
Реактив Вагнера	Оранжево – бурое окрашивание	10 мкг

Для качественного определения, извлеченного из водных растворов венлафаксина основания, были использованы такие методы, как УФ - спектрофотометрия, ИК спектроскопия, газовая хроматография (с фотоионизационным и масс – селективным детектированием), высокоэффективная газовая хроматография.

Было установлено, что по всем физико – химическим характеристикам выделенный образец соответствует венлафаксина основанию. Полученные ультрафиолетовый, инфракрасный и масс – спектры соответствовали литературным данным [4]. Установлено время удерживания вещества методом газовой хроматографии (41,2 мин) и ВЭЖХ (1,04 мин).

Для количественного определения венлафаксина основания, выделенного из водных растворов, был использован метод УФ - спектрофотометрии, для этого нами был построен градуировочный график зависимости оптической плотности от концентрации исследуемого вещества [5]. Диапазон линейности составляет 10 – 275 мкг/мл.

Для установления процента извлечения венлафаксина основания из биологических жидкостей (кровь, моча) были получены модельные смеси. К биологическим жидкостям добавляли определенное количество рабочего стандартного раствора с концентрацией 250 мкг/мл до получения концентраций венлафаксина основания в них от 25 до 200 мкг/мл.

Для извлечения венлафаксина основания из крови 5 мл полученного модельного комплекса разводили водой очищенной в 2 раза, затем добавляли 5 мл натрия вольфрамата 10% раствора и серной кислоты 10% раствор до рН – 2 среды. Полученный раствор переносили в центрифужную пробирку и центрифугировали в течение 5 мин со

скоростью 3000 об/мин. Центрифугат переносили в делительную воронку, рН среды довели до 10, используя натрия гидроксида 10% раствор и экстрагировали хлороформом по 5 мл три раза [6]. Хлороформные извлечения объединяли, центрифугировали и пропускали через слой безводного натрия сульфата в фарфоровые чашки, испаряли до сухого остатка и определяли количественное содержание венлафаксина основания в модельных комплексах методом УФ - спектрофотометрии в хлористоводородной кислоте разведенной.

Табл. 4. Процент извлечения венлафаксина основания из крови

№ п/п	Исходная концентрация, мкг/мл	Процент извлечения, %
1.	50	37
2.	100	42
3.	150	30
4.	200	35

Данный метод является пригодным для выделения лекарственного вещества из крови, в связи с умеренной степенью его связывания с белками.

Для изолирования венлафаксина основания из мочи были использованы два метода: прямая жидкость - жидкостная экстракция и экстракция после кислотного гидролиза.

а. 5 мл модельного раствора мочи вносили в пенициллиновый флакон, содержащий 0,3 мл хлористоводородной кислоты концентрированной. Флакон закрывали резиновой пробкой и помещали в металлический контейнер. Его 30 мин выдерживали в кипящей водяной бане и охлаждали. Содержимое флакона центрифугировали при 3000 об/мин. Для центрифугата проводили жидкость – жидкостную экстракцию по методике, описанной для крови.

б. 5 мл модельного раствора мочи помещали в делительную воронку, устанавливали рН - 10 среды натрия гидроксидом 10% раствором и экстрагировали хлороформом по 5 мл три раза, хлороформные извлечения объединяли и пропускали через слой безводного натрия сульфата в фарфоровые чашки, испаряли до сухого остатка и анализировали.

Табл. 5. Процент извлечения венлафаксина основания из мочи

№ п/п	Исходная концентрация, мкг/мл	Процент извлечения после проведения кислотного гидролиза, %	Процент извлечения без кислотного гидролиза, %
1.	150	93	87
2.	100	85	78
3.	50	90	88

Разработанные методики изолирования, идентификации и количественного определения были апробированы на животных – крысах мужского пола массой 180-220 г. Лабораторные крысы были выбраны нами в качестве объекта эксперимента, т.к. они являются наиболее распространенным видом экспериментальных животных для разработки моделей последствий острых и хронических интоксикации. Изучение биологической активности осуществлялось в соответствии с требованиями Фармакологического комитета, изложенных в «Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (Москва, 2013).

Подопытным животным вводили суспензию лекарственного препарата в воде очищенной перорально через зонд в дозе 8 мг на одну особь. Забор крови из десны проводили через 1,2,3 и 4 ч после введения препарата, а также осуществляли сбор мочи на протяжении первых и вторых суток у одной и той же группы экспериментальных животных. Забор биологических жидкостей также производили у контрольных животных. Из полученных проб крови и мочи венлафаксина основание изолировали по представленным ранее методикам.

Для определения в извлечениях из биологических жидкостей венлафаксина основания использовали метод ТСХ в системе растворителей этилацетат – этанол – аммиака раствор, концентрированный 25% (17:2:1). Для подтверждения наличия в извлечениях исследуемого вещества с сухим остатком были проведены качественные реакции и использованы физико-химические методы анализа (УФ - спектрофотометрия, газовая хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография).

Для количественного определения венлафаксина основания в пробах биологических жидкостей (кровь, моча) лабораторных животных методом ГХ и ВЭЖХ использовался стандартный образец (СО), по растворам которого были построены градуировочные графики. В методе газовой хроматографии в качестве внутреннего стандарта использовали нафталин (табл. 6).

Табл. 6. Количественное содержание венлафаксина основания в крови, определенное методом ГХ

№ п/п	Время, спустя которое был осуществлен забор крови	Концентрация, мкг/мл
1.	1 ч	0,629
2.	2 ч	1,164
3.	3 ч	0,372
4.	4 ч	0,356

Табл. 7. Количественное содержание венлафаксина основания в моче, определенное методом ГХ

№ п/п	Время сбора мочи	Концентрация, мкг/мл
1.	24 ч	0,473
2.	48 ч	0,306
3.	24 ч (кислотный гидролиз)	1,107
4.	48 ч (кислотный гидролиз)	0,817

Проанализировав полученные данные, можно сделать вывод, что максимальная концентрация лекарственного препарата в крови наблюдается через 2 ч после его приема, а методика кислотного гидролиза более эффективна для извлечения венлафаксина основания из мочи.

Нами были разработаны схемы химико – токсикологического анализа препарата венлафаксин в вещественных доказательствах и биологических жидкостях (кровь, моча).



Рис. 1. Схема химико – токсикологического исследования вещественных доказательств на присутствие венлафаксина основания.

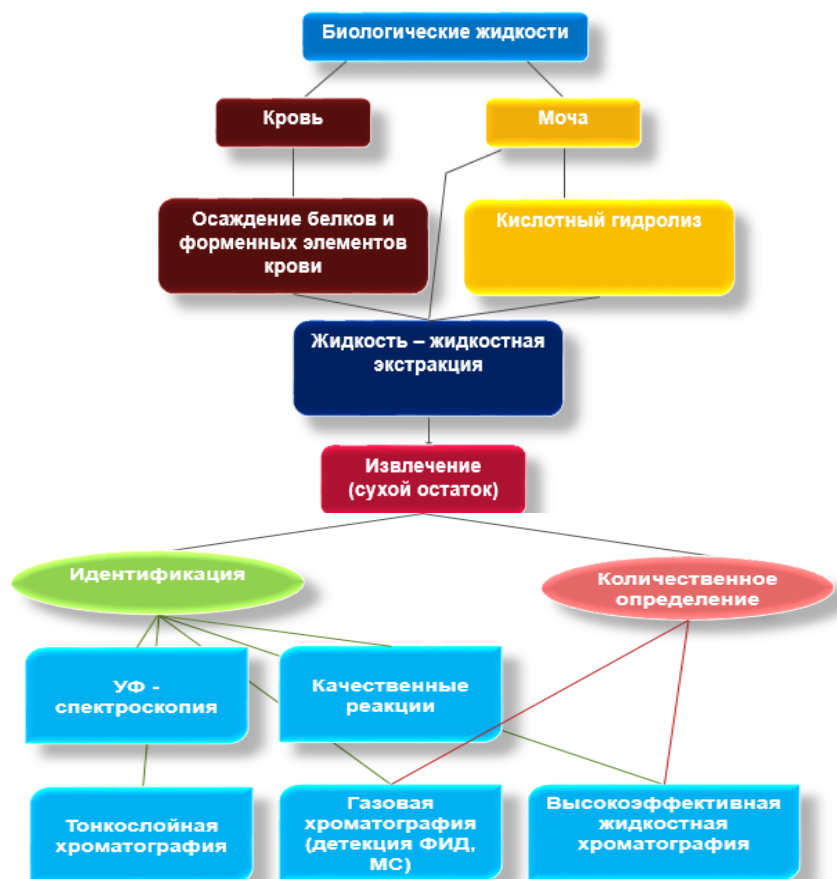


Рис. 2. Схема химико – токсикологического исследования биологических жидкостей на присутствие венлафаксина основания.

Таким образом, нами была разработана методика определения венлафаксина при судебно – химической и химико – токсикологической экспертизе в вещественных доказательствах и биологических жидкостях (кровь, моча).

Список литературы:

1. Литвинова О.С., Калиновская М.В. Токсикологический мониторинг причин острых отравлений химической этиологии в Российской Федерации / О.С. Литвинова, М.В. Калиновская // Токсикологический вестник. – 2017. - №1 (142). – С. 5 – 9.
2. Зобнин Ю.В., Колмансон М.Л., Брусин К.М. Этиологическая структура острых отравлений по данным трех токсикологических центров / Ю.В. Зобнин, М.Л. Колмансон, К.М. Брусин // Сибирский медицинский журнал. – 2007. - №8 том 75. – С. 74-77.
3. Ваталев А.А. Химико-токсикологическое исследование некоторых нестероидных противовоспалительных средств / А.А. Ваталев, А.В. Киреева, В.Н. Куклин // Бутлеровские сообщения, 2014. - Т. 39. - №7. - С. 108-116.
4. Moffat Anthony C., Osselton M. David, Widdop Brian Clarke's Analysis Of Drugs And Poisons 4th ed. — Pharmaceutical Press. - 2011. — 2473 с.

5. Баюрка С.В., Карпушина С.А., Степаненко В.И., Полуян С.М., Томаровська Т.О. Аналіз венлафаксину в крові методами тонкошарової хроматографії та УФ – спектрофотометрії / С.В. Баюрка // Украинский биофармацевтический журнал, 2015. - № 6 (41). – С. 40 – 44.
6. Федоров Д.Б., Киреева А.В., Чихватова Ю.К., Куклин В.Н. Химико – токсикологическое исследование препарата цикломед / Д.Б. Федоров, А.В. Киреева, Ю.К. Чихватова, В.Н. Куклин // Судебно – медицинская экспертиза, 2015. - №5, т. 58. – С. 30 – 35.

ПРОФИЛАКТИКА ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЯ ПСИХОТРОПНЫМИ, НАРКОТИЧЕСКИМИ СРЕДСТВАМИ

Вергун О.М., Яранцева Н.Д.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

В современном обществе возросли эмоциональные и физические нагрузки на человека, в связи с этим увеличилось немедицинское, неконтролируемое потребление психоактивных и наркотических веществ. Системный токсикологический мониторинг в Республике Беларусь осуществляется посредством практического внедрения формы Ведомственной отчетности с 2000 года. Сведения представляются 147 организациями здравоохранения. Упорядочена система сбора информации по нозологическим формам отравлений, их причинам, полу и возрасту пациентов. Токсикологический мониторинг (рис. 1, 2, 3) позволил анализировать реализацию Государственной программы национальных действий по предупреждению и преодолению пьянства и алкоголизма на 2011-2015 годы, Государственной программы комплексных мер противодействия наркомании, незаконному обороту наркотиков и связанных с ними правонарушений в Республике Беларусь, что привело к снижению количества отравлений в последние годы.



Рис. 1. Динамика острых отравлений в Республики Беларусь 2014-2016 г.г.

Распределение по нозологиям год от года значительно не меняются, лидирующую позицию удерживают за собой отравления этанолом, психотропными и снотворно-седативными препаратами. Среди отравлений психотропными препаратами лидирующую позицию уже многие годы занимают отравления фенобарбиталом и фенобарбиталсодержащими препаратами, такими как корвалол, валокордин и др. Отмечается устойчивая тенденция к постоянству в данной группе отравлений, что представляет собой довольно значимую социальную и медицинскую проблему, так как в основном пациенты с отравлениями фенобарбиталом, барбиталсодержащими и другими психотропными препаратами страдают лекарственной зависимостью от вышеуказанных препаратов и алкоголя. Отравления наркотиками стабильно занимают третью позицию уже несколько лет, меняется лишь структура наркотических средств от опийных алкалоидов к курительным смесям (рис. 2).

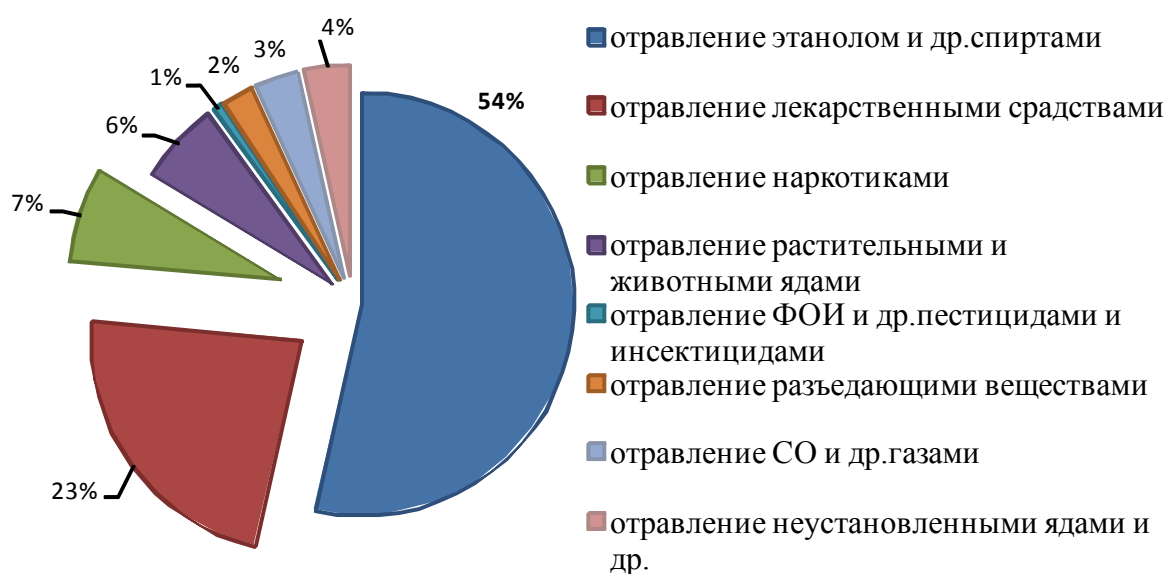


Рис. 2. Структура острых отравлений химической этиологии в 2016 году в Республике Беларусь.

В современных условиях химико-токсикологические исследования являются важным элементом дифференциальной диагностики химических, лекарственных или наркотических отравлений, инструментом для оценки тяжести состояния пациента, эффективности проводимого лечения, оценки алкогольного, наркотического или токсического опьянения. Учитывая статистические данные по распространенности острых отравлений по регионам Беларуси (рис. 3), приняты меры по исполнению государственной программы профилактики злоупотреблению и немедицинскому использованию психотропных и наркотических веществ.

Республиканским токсикологическим центром еженедельно информируется Главное управление по наркоконтролю о пациентах,

доставленных для оказания специализированной медицинской помощи в состоянии, вызванном потреблением наркотических средств и психоактивных веществ. Служба клинической токсикологии в интеграционном пространстве межсекторального взаимодействия различных ведомств и служб занимает важное место по реализации Декрета Президента Республики Беларусь от 28.12.2014 года №6 «О неотложных мерах по противодействию незаконному обороту наркотиков».

Количество пациентов, госпитализированных с острыми отравлениями по регионам Республики Беларусь

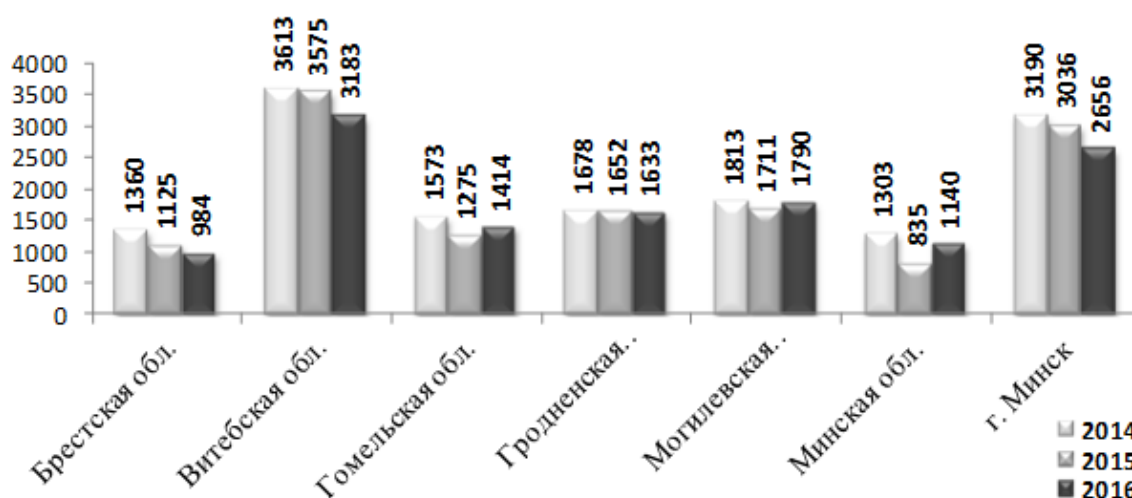


Рис. 3. Количество выявленных отравлений в Республике Беларусь за 2014-2016 г.г.

Высокая выявляемость острых отравлений в Витебской области и Минске может быть обусловлена высоким уровнем оснащения химико-токсикологических лабораторий, что позволяет правильно выставлять диагнозы отравления. В связи с отсутствием возможности современного оснащения в других областях республики и химико-токсикологического подтверждения врачами-клиницистами диагноз мог формулироваться не как отравления наркотиками и психодислептиками Т40 (МКБ-10 Международная классификация болезней), а Т43.9 - отравления психотропными средствами, не классифицированными в других рубриках.

По половому составу среди пациентов с отравлениями преобладают мужчины. По возрастному составу: на возраст 21-30 и 31-40 лет приходится $\approx 50-52\%$ пациентов, на возраст 41-50 и 51-60 $\approx 25-27\%$, до 17 лет $\approx 5-6\%$.

По причинам отравления классифицируются как бытовые и производственные ($\approx 10-15\%$), бытовые как случайные и преднамеренные, преднамеренные подразделяются как отравления с суицидальной целью ($\approx 19-20\%$), с целью опьянения ($\approx 60\%$) и криминальные (1-2%). Самоубийство, как причина смерти занимает четвертое место после

сердечно-сосудистых заболеваний, новообразований и несчастных случаев в результате дорожно-транспортных происшествий. Большой моральный ущерб обществу наносят и покушения на самоубийства (парасуициды). Суицидальных же попыток совершается, как правило, в 8-10 раз больше, чем самоубийств. На первом месте среди методов совершения парасуицидов стоят отравления.

Многие мероприятия в Республике позволили добиться положительных результатов. Снижение немедицинского потребления наркотических и психотропных веществ зависит от каждого человека и совместных действий людей ведущих здоровый образ жизни. Если человек сталкивается с наркоманией и токсикоманией нужно понимать, что психическая зависимость от наркотиков формируется через очень короткое время после начала приема. Психически зависимому наркотики нужны для хорошего самочувствия, а их отсутствие вызывает депрессию. Постепенно происходят необратимые изменения в коре головного мозга наркомана. Психическая зависимость склоняет к постоянному употреблению наркотических веществ. Физическая зависимость характеризуется тем, что недостаток наркотика вызывает перебои в жизнедеятельности организма: сильную усталость, плохое самочувствие, озноб, боли, расстройство желудка, «гриппозное» состояние и другие недомогания, выражается в неодолимом стремлении к употреблению наркотика. Абстинентный синдром (или "ломка") является показателем сформировавшейся физической зависимости от наркотика и именно в этот период близкие наркозависимого узнают об этом. Если выяснилось, что человек употребляет наркотики, необходимо идти к специалисту, поскольку наркотическая зависимость лечится тяжело и длительно.

Как вести себя родным и близким во время и после лечения наркозависимого (рекомендации психиатров-наркологов):

- Необходимо постараться жить без упреков и напоминаний о наркотиках, при этом выработать систему контроля за наркозависимым (согласовав её с лечащим врачом) и придерживаться её еще год после лечения.
- Выбирая лечение в частной или государственной клинике, необходимо искать врача, а не условия пребывания. Важнее чтобы у доктора и пациента сложились доверительные отношения. Но нужно иметь в виду, что в наркологических отделениях пациенты знакомятся и обзаводятся новыми связями и знаниями. Необходимо учесть, что в стремлении вылечить наркозависимого родные, абсолютно не разбирающиеся в медицине, платят хорошие деньги, поэтому могут стать жертвой мошенников.
- Не рекомендуется проводить лечение наркомана на дому. Это создаёт у наркомана потребительское отношение к лечению. И к тому же домашнее лечение практически никогда не бывает высококвалифицированным. Врачи на дому чаще всего используют не те лекарства, которые необходимы, а те,

которые могут добыть, при этом пациенту проще достать и употребить припрятанный где-нибудь в квартире наркотик.

- Если лечение проходит в государственной клинике, у пациента встанет вопрос о постановке его на наркологический учет, это произойдет автоматически, если не обговорить этот вопрос заранее. Пациент при этом обязан являться на прием к врачу-наркологу диспансера через определенный интервал времени. Нужно учесть, что состоящие на наркологическом учете люди не имеют права выполнять работу, связанную с материальной ответственностью, не могут заниматься деятельностью, связанной с пребыванием на высоте, с точными движениями, не могут водить машину и т.д. После лечения пациент состоит на наркологическом учете еще три года. Но, наркологический учет можно использовать как один из полезных инструментов в руках как врача, так родственников: контроль и профилактика. Конечно, во всех государственных больницах и наркологических диспансерах есть кабинеты анонимного лечения.

В период депрессии будет лучше, если пролечившийся человек на какое-то время сменит место своего обитания, но без наблюдения врача и специальных условий реабилитации вряд ли имеет смысл. Все психологические проблемы, которые привели его к наркотикам, останутся неразрешенными. Имеет смысл только такая форма перемены места жительства, работы, учебы, которая связана с психологической занятостью, осмысленностью самого отъезда. Причем в этом случае нужно понимать, что врач должен назначить не только лекарства, но и целую систему физических и психологических упражнений. Это может быть тематическое чтение, программа прослушивания музыки – все то, что интересно пациенту. Можно обратиться в церковь, может там зависимый человек найдет свои духовные интересы, при этом нужно опасаться обращения в любые другие непонятные религиозные объединения.

Необходимо решать вопросы конструктивно, подбирая возможности возврата человека в социальную среду. Вылечить наркоманию можно только при совместных усилиях пациента, родных, специалистов – врачей и психологов.

В целях антинаркотической пропаганды в образовательный процесс студентов фармацевтического факультета внедрены ознакомительные беседы, приглашаются психиатры и наркологи, поскольку в дальнейшей профессиональной деятельности провизора могут встречаться как потребители психоактивных веществ, так и их родственники с просьбой помочь.

Формирование правил поведения у студентов, ориентирование на профилактику немедицинского потребления лекарственных и наркотических средств будет достигнута задача по подготовке высококвалифицированного специалиста медицинского ВУЗа.

ИССЛЕДОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТРУПНОЙ КРОВИ ПРИ ОТРАВЛЕНИЯХ НАРКОТИЧЕСКИМИ СРЕДСТВАМИ ГРУППЫ ОПИАТОВ

Воронин А.В.¹, Голенкова Н.Г.², Воронина Т.В.², Сынбулатов И.В.¹

¹ ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

² ГБУЗ «СОБСМЭ»

В настоящее время в судебно-медицинской экспертизе отравлений токсикологически важными веществами различных химических групп в недостаточном объеме используются биохимические исследования. Особое значение вышеуказанные исследования приобретают при установлении причин смерти в случаях, когда морфологические проявления в исследуемых объектах отсутствуют, концентрация токсикологически важных веществ не соответствует диапазонам токсической и летальной, либо информация по диапазонам этих концентрации недоступна для судебно-медицинского эксперта. При этом в большинстве случаев изменения метаболизма позволяют установить характер функциональных нарушений.

В ряде работ показана высокая эффективность биохимических методов исследования в решении экспертных задач, для ряда причин смерти, в том числе отравлений этиловым спиртом, разработаны объективные критерии, позволяющие по биохимическим показателям трупного материала (крови, тканей) подтвердить причину смерти [1-3, 5].

Целью исследования – обоснование использования в судебно-медицинской экспертизе ряда биохимических показателей, определяемых при летальных отравлениях наркотическими средствами группы опиатов.

Объектом исследования были образцы трупной крови из бедренной вены. Установленные причины смерти – отравление наркотическими средствами группы опиатов (морфин, кодеин, героин, дезоморфин) (1-я группа), отравление этанолом и его суррогатами (2-я группа), цирроз печени (3-я группа), механическая травма (4-я группа). Возраст умерших в исследуемой выборке составлял от 17 до 60 лет, половое распределение – 75,7% мужчин, 24,3% женщин. Сбор данных производили в течение 24 месяцев в судебно-биохимическом отделении Самарского областного бюро судебно-медицинской экспертизы (ГБУЗ «СОБСМЭ»).

В отобранных образцах крови определяли следующие биохимические показатели: в цельной крови – концентрации глюкозы (ферментативный фотометрический метод), мочевины (фотометрический метод, основанный на взаимодействии с диацетилмонооксимом), креатинина (фотометрический метод, основанный на взаимодействии с пикриновой кислотой в щелочной среде), активность холинэстеразы (метод Хестрина в модификации Б.Ф. Коровкина); в сыворотке крови – концентрация общего белка (биуретовый метод), уровень молекул средней

молекулярной массы («средних молекул») – простых и сложных пептидов, гликопептидов, нуклеопептидов, являющихся вторичными эндогенными токсинами (метод УФ-спектрофотометрии) [3]. Аналитические характеристики методик определения вышеуказанных показателей и их референтные значения указаны в инструкциях, прилагаемых к соответствующим наборам реактивов.

Для статистического анализа полученных данных использовали процедуру однофакторного дисперсионного анализа, достоверность различий показателей в группах устанавливали с помощью параметрических и непараметрических критериев.

Табл. 1. Значения биохимических показателей крови в исследуемых группах

Показатель	1 группа (n=24)	2 группа (n=15)	3 группа (n=21)	4 группа (n=14)
Концентрация глюкозы, ммоль/л	5,0	3,1	3,7	4,9
Концентрация мочевины, ммоль/л	12,38	18,55	16,06	23,71
Концентрация креатинина, ммоль/л	0,27	0,35	0,28	0,52
Активность холинэстеразы, ммоль/л	2,6	2,4	2,0	2,5
Концентрация общего белка, г/л	72,5	64,1	54,9	58,1
«Средние молекулы»	1,13	1,41	1,34	1,59

Величину уровня значимости p (приемлемую границу статистической значимости) устанавливали равной 0,05.

Статистический анализ проводили с применением программы Statistica 6.0 (Statsoft Inc., USA) [4].

Биохимические показатели крови в исследуемых группах представлены в таблице 1. Показатель активность холинэстеразы находился в диапазоне референтных значений для трупной крови – 1,9-2,6 ммоль/л; концентрация общего белка соответствовала норме в 1-й группе, в остальных группах была пониженной; значения других биохимических показателей в различной степени превышали референтные значения.

Полученный массив данных подвергали однофакторному дисперсионному анализу с целью проверки статистической значимости различия между средними значениями изучаемых биохимических показателей в группах лиц, умерших от отравления опиатами, и группами лиц, умерших от отравлений этанолом и его суррогатами, цирроза печени; в качестве контрольной группы использовали биохимические показатели крови лиц, умерших от механической травмы.

Табл. 2. Результаты дисперсионного анализа биохимических показателей крови в исследуемых группах

Показатель	Дисперсия эффекта <i>MS</i>	Дисперсия ошибки <i>MS</i>	<i>F</i> -критерий	Уровень значимости <i>p</i>
Концентрация глюкозы, моль/л	15,29	47,33	0,323	0,809
Концентрация мочевины, моль/л	397,76	184,72	2,153	0,101
Концентрация креатинина, моль/л	0,219	0,080	2,736	0,0499
Активность холинэстеразы, ммоль/л	1,30	0,44	2,938	0,0391
Концентрация общего белка, г/л	1298,27	366,40	3,543	0,0189
«Средние молекулы»	0,677	0,382	1,769	0,161

Из таблицы 2 видно, что для исследуемых образцов крови необходимо отвергнуть гипотезу о равенстве средних значений следующих биохимических показателей: концентрация креатинина, активность холинэстеразы, а также концентрация общего белка – наблюдаемый уровень значимости *p* менее 0,05. Так как для расчета компонентов дисперсии был использован массив данных, образованный всеми четырьмя группами, то из вышеуказанной таблицы не очевидно, какие группы вызвали значительное расхождение средних.

Для детального изучения вклада отдельных групп в расхождение средних значений изучаемых биохимических показателей применяли апостериорный критерий – критерий наименьшей значимости (по Фишеру), позволяющий выполнять сравнение средних при отсутствии априорной гипотезы относительно характера их распределения; определение вышеуказанного критерия выполняли для каждого из биохимических показателей.

Табл. 3. Значения вероятности критерия наименьшей значимости для биохимических показателей крови в исследуемых группах

	Концентрация глюкозы, моль/л				Концентрация мочевины, моль/л			
	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
1 группа		0,399	0,526	0,957		0,173	0,368	0,0157
2 группа	0,399		0,794	0,486	0,173		0,590	0,310
3 группа	0,526	0,794		0,620	0,368	0,590		0,108
4 группа	0,957	0,486	0,620		0,0157	0,310	0,108	
	Концентрация креатинина, моль/л				Активность холинэстеразы, ммоль/л			
	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
1 группа		0,349	0,824	0,00913		0,323	0,00534	0,603
2 группа	0,349		0,474	0,116	0,323		0,121	0,684
3 группа	0,824	0,474		0,0181	0,00534	0,121		0,0516
4 группа	0,00913	0,116	0,0181		0,603	0,684	0,0516	
	Концентрация общего белка, г/л				«Средние молекулы»			
	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
1 группа		0,191	0,00302	0,0282		0,161	0,253	0,0299
2 группа	0,191		0,157	0,394	0,161		0,720	0,456
3 группа	0,00302	0,157		0,635	0,253	0,720		0,249
4 группа	0,0282	0,394	0,635		0,0299	0,456	0,249	

По данным таблицы 3 концентрация глюкозы в трупной крови значимо не отличалась во всех исследуемых группах и находилась на относительно невысоком уровне (от 3,0 до 5,0 ммоль/л), что согласуется с литературными данными о быстрой утилизации глюкозы в крови после смерти. Необходимо учитывать, в случаях смерти углеводы на поддержание энергетических затрат расходуются быстро и неравномерно в органах и различных отделах кровеносного русла [3].

В случаях отравления опиатами (1-я группа) по сравнению с группой лиц, умерших от механической травмы (4-я группа) отмечено статистически значимое различие средних значений ряда биохимических показателей: концентрация мочевины была ниже на 47,7%, концентрация креатинина – на 48,0%, уровень «средних молекул» – на 28,9%; при этом концентрация общего белка превышала аналогичный показатель в случаях смерти от механической травмы на 24,8%.

В группе лиц, умерших от отравления этанолом и его суррогатами (2-я группа), не было выявлено значимого различия исследуемых биохимических показателей по сравнению с другими группами. Однако в некоторых литературных источниках отмечается, что одним из маркеров отравления суррогатами этанола является значительное увеличение активности сывороточной холинэстеразы и концентрации креатинина в крови из бедренной вены.

Таким образом, был выполнен статистический анализ биохимических показателей трупной крови, в результате которого установлен характер их изменений при летальных отравлениях наркотическими средствами группы опиатов. Комплекс показателей трупной крови – концентрация мочевины, креатинина, общего белка, уровень «средних молекул» могут быть использованы в качестве биохимического маркера вышеуказанного вида отравления в комплексе с данными судебно-химического анализа.

Показано, что при отравлениях этанолом и его суррогатами результаты биохимических исследований в рамках предложенного перечня показателей не позволяют дифференцировать данный вид отравлений. Возможно, увеличение объема исследуемой выборки, также применение более широкого круга биохимических показателей позволит провести более детальное изучение закономерностей изменения биохимической картины трупной крови в случаях отравления опиатами.

Список литературы:

1. Габадзе, Г.Д. Биохимические методы исследования наличия наркотиков в трупной крови: Автореф. дис... канд. мед. наук / Г.Д. Габадзе. – Москва, 2007. – 20 с.
2. Качина, Н.Н. Исследование глюкозы и гликозилированного гемоглобина при экспертной оценке гликемического статуса потерпевших

в случае насильственной смерти: Автореф. дис... канд. мед. наук / Г.Д. Габадзе. – Москва, 1993. – 19 с.

3. Климова, О.Ю. Биохимические критерии диагностики некоторых причин смерти / О.Ю. Климова // Суд.-мед. эксперт. – 2007. – №4. – С. 19-20.

4. Халафян, А.А. Статистический анализ данных. Statistica 6.0.: Учеб. пособие / А.А. Халафян – Краснодар: КубГУ, 2005. – 307 с.

Шигеев, С.В. Судебно-медицинская экспертиза интоксикаций опиатами: Автореф. дис... д. мед. наук / С.В. Шигеев. – Москва, 2007. – 46 с.

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРЕГАБАЛИНА МЕТОДОМ ГАЗОЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Голубев Р.С., Люст Е.Н., Петухова Н.Н.,

Ендальцева О.С., Горкунова А.В.

*ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая
академия» Минздрава России*

В последние годы во многих странах, в том числе и в Российской Федерации, стала отчетливо проявляться тенденция к злоупотреблению аптечными препаратами. Об этом свидетельствуют данные, представленные в докладе Международного комитета по контролю за наркотиками за 2012 год. Особое место среди них занимает противоэпилептический препарат – прегабалин (лирика).

Препарат прегабалин («Лирика») был зарегистрирован в России в 2006 году. В настоящее время широко используется в неврологии и психиатрии. Лирика входит в список жизненно важных лекарственных препаратов и включен в стандарты РФ по оказанию медицинской помощи. Отмечается появление информации о применении препарата не только для медицинских целей. В связи с этим, возникает необходимость разработки методики определения прегабалина в биологических жидкостях с помощью универсального, экспрессного, чувствительного и точного метода анализа – газожидкостной хроматографии [1, 2].

Исследования по установлению оптимальных условий газохроматографического определения прегабалина на хроматографе «Кристалл 5000» сводились к выбору типа колонки (неподвижная жидкая фаза) и режима программирования температуры анализа.

Для определения оптимальных условий хроматографирования использовали рабочий стандартный раствор прегабалина с концентрацией 1,5 мг/мл. В качестве внутреннего стандарта был выбран дифениламин, поскольку он имеет близкие к определяемому веществу хроматографические свойства и летучесть (для уменьшения ошибок, вызванных фракционированием пробы при вводе), хорошую растворимость в анализируемой смеси, инертность к другим компонентам пробы, а также стабильность полученных результатов [3].

В ходе экспериментов были предложены следующие условия хроматографирования прегабалина: колонка НР-5, длина 30 м; скорость потока газа-носителя (азот) – 17,7 мл/мин; температура термостата колонки начальная – 170 °С, скорость нагрева до температуры 220 °С – 20 °С/мин, температура детектора – 250 °С, температура испарителя – 230 °С, ввод пробы с делением потока 1/30, объем вводимой пробы – 1 мкл.

В данных условиях время анализа составило 15 мин, время удерживания в данных условиях прегабалина – 5,52 мин, дифениламина – 10,15 мин.

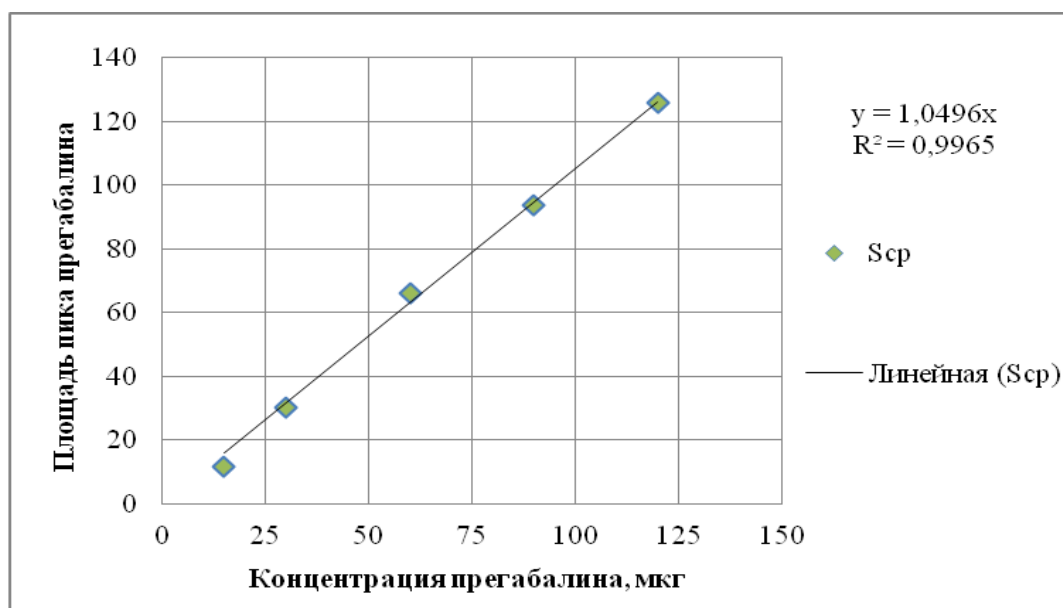


Рис. 1. Градуировочный график определения прегабалина методом абсолютной калибровки (модельные смеси мочи)

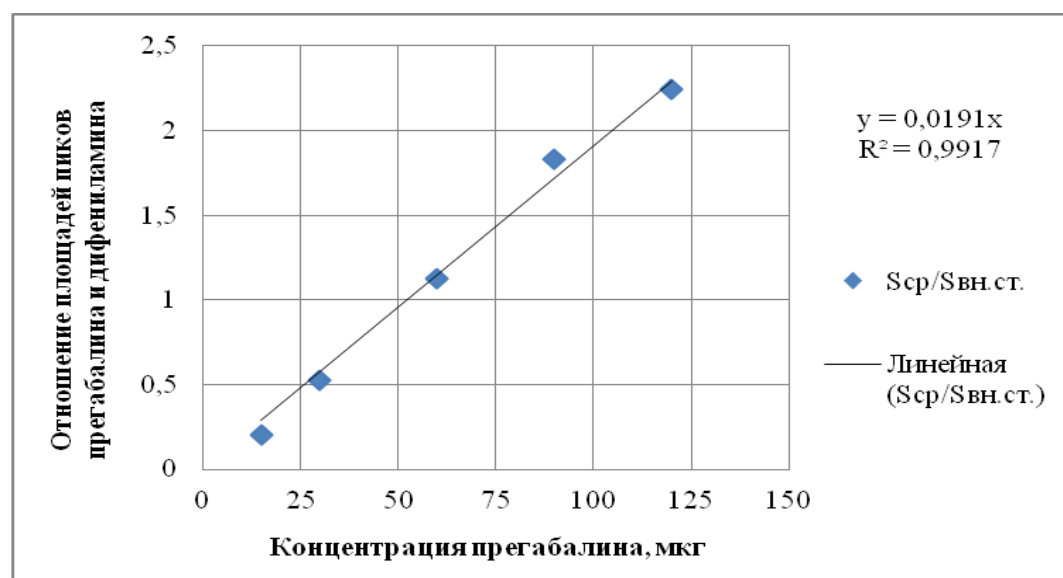


Рис. 2. Градуировочный график определения прегабалина методом внутреннего стандарта (модельные смеси мочи)

В разработанных условиях анализа хроматографировали растворы прегабалина с концентрацией 15, 30, 60, 90, 120 мкг в пробе (модельные смеси), по полученным данным строили градуировочные графики с целью количественного определения исследуемого вещества, в том числе в биологических жидкостях (рис. 1 и рис. 2). К модельным смесям мочи, содержащим прегабалин в определенной концентрации, добавляли внутренний стандарт – дифениламин. Экстракцию проводили дважды смесью н-бутанол:этилацетат (1:1). Полученные органические вытяжки отделяли и удаляли экстрагенты в токе воздуха, сухие остатки растворяли в этаноле 96 %.

Коэффициенты корреляции, полученные по методу внутреннего стандарта и абсолютной калибровки, имеют приемлемые значения, что свидетельствует о линейной зависимости площади хроматографического пика от концентрации прегабалина.

Для оценки правильности и прецизионности методики проводили анализ 3 растворов прегабалина с концентрациями 30, 60 и 90 мкг. Каждый раствор хроматографировали в трех повторностях. Полученные данные подвергли статистической обработке, в ходе которой рассчитывали: s^2 – дисперсию; s – стандартное отклонение; $s_{\bar{x}}$, % - относительное стандартное отклонение среднего результата (коэффициент вариации) и $\bar{\varepsilon}$, ε – относительные ошибки соответственно результата отдельного определения и среднего результата [4, 5].

Табл. 1. Результаты эксперимента по валидированию методики ГЖХ-определения прегабалина

Уровни определения, мкг/мл	s^2	s	$s_{\bar{x}}$, %	$\bar{\varepsilon}$, %
30	9,526	3,086	0,043	9,10
60	6,458	2,541	0,017	4,39
90	9,301	4,930	0,022	5,68

Разработанная методика определения прегабалина методом газожидкостной хроматографии с пламенно-ионизационным детектором обладает необходимой линейностью, правильностью и прецизионностью (в условиях повторяемости).

Список литературы:

1. Солдаткин В.А. Применение прегабалина без назначения врача / В.А. Солдаткин, Д.А. Любченко, Е.В. Светличная, Е. А. Рябкина // Медиа-Сфера. – 2014. – № 2. – С. 37–39.

2. Тетенова Е.Ю. Злоупотребление прегабалином: предварительная информация и обзор свидетельств / Е.Ю. Тетенова, А. В. Надеждин, А.Ю. Колгашкин // Наркология. – 2012. – №7. – С. 79-82.
3. Токсикологическая химия: учебник / Т.Х. Вергейчик. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 400с.
4. Государственная фармакопея РФ XIII изд. – том 1. – М: Медицина, 2015.– С. 222-264, режим доступа: <http://www.femb.ru/feml>.
5. Методические рекомендации по валидации аналитических методик, используемых в судебно-химическом и химико-токсикологическом анализе биологического материала. – М.: ЭСПЭХа. – 2014. – 73 с.

**БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ
ПСИХОТРОПНОЙ ЗАВИСИМОСТИ У ЧЕЛОВЕКА, ЕЁ
ПРОФИЛАКТИКА В УГОЛОВНО-ИСПОЛНИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЕ
И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ БОРЬБЫ С НЕЙ**

*Данчук М.С., Собко А.А., Чернобровкина А.П., Шляпников С.М.
Пермский институт ФСИН России*

Известно, что в настоящее время среди осужденных и лиц, содержащихся в СИЗО, более 60 тыс. больных наркоманией (около 8%) и свыше 25 тыс. (3%) – алкоголизмом, медицинское обслуживание которых обеспечивается 9-тью лечебно-исправительными учреждениями. Следует отметить, что к данной форме зависимости относится также курение табачных изделий, широко распространенное, в том числе и среди сотрудников УИС. Борьбе с этой зависимостью руководством страны уделяется особое внимание. Вышесказанное свидетельствует о масштабах и важности этой проблемы в ФСИН России, необходимости её изучения и поиске путей решения. Однако любая сформированная зависимость является лишь следствием, а для её устранения необходимо установить причины. Поэтому прежде, чем начинать поиск путей преодоления такой зависимости, необходимо рассмотреть биологические механизмы её формирования в организме человека.[1]

Наличие в организме множества рецепторов, способных взаимодействовать с определенными химическими веществами, является одной из предпосылок для возможности возникновения зависимости от поступления последних. У человека среди предпосылок формирования зависимости можно также отметить сформировавшиеся в результате эволюционного отбора механизмы памяти и систему эмоционального регулирования поведения, которую можно разделить на позитивную и негативную. Соответственно позитивная регуляция осуществляется за счет выделения веществ, вызывающих положительные эмоции или ощущение удовольствия, а негативная посредством выхода веществ, формирующих отрицательные эмоции или передающих ощущение боли. Закрепление

пережитого опыта обеспечивается запоминанием действий и полученного результата [10, 11].

Таким образом, есть ряд биологических предпосылок для социально негативных явлений – возникновению зависимости от психотропных веществ.

Установлено, что в организме взаимодействие между клетками, обеспечивается синтезом и выделением различных веществ – медиаторов и модуляторов оказывающих влияние на обмен веществ, его высшую нервную деятельность, а, следовательно, и поведение. К таким веществам относятся нейромедиаторы, гормоны и гормоноподобные вещества, которые взаимодействуют с определенной клеткой-мишенью, с помощью соответствующего рецептора и могут участвовать как в гуморальной, так и в нервной регуляции. Именно в процессах переработки сигналов из окружающего мира и хранения последствий их воздействия на органы чувств ключевую роль играют взаимосвязи совокупностей нейронов центральной нервной системы – нейронных сетей, необходимых для врожденных и приобретенных форм сложных поведенческих реакций. В свою очередь ВНД обуславливается особенностями центральной нервной системы организма, включающей как готовые рефлекторные дуги врожденных, так и формирующей их для приобретенных рефлексов, подвергающихся влиянию модуляторов. Условия, обеспечивающие реализацию жизненных функций, воздействуя на органы чувств, приводят к возбуждению готовых рефлекторных дуг и незадействованных нейронов, устанавливая между ними соответствие, что служит основой процессов памяти [10, 11].

Под действием медиаторов или модуляторов изменяется обмен веществ либо за счет регуляции процесса поступления метаболитов в клетку, либо путем трансформации работы фермента или их образования [2].

Чем больше нервных клеток в организме в целом, особенно в головном мозге, и чем более развита нервная система, тем больше веществ требуется для процессов регуляции и тем сложнее взаимодействия, происходящие между ними. При этом возрастает вероятность нарушения процессов синтеза тех или иных медиаторов (модуляторов), а, следовательно, регуляции соответствующих функций. Подробнее о биологических предпосылках к возникновению психотропной зависимости было изложено ранее [3]. Согласно современным представлениям нейроны специализируются на выполнении определенных функций, при осуществлении которых они снабжаются необходимыми им веществами. При этом каждый нейрон, будучи «эгоистом», для обеспечения собственного существования, готов пойти на сотрудничество с соседними, образуя нейронные сети для достижения результата. Чем крупнее будут их сети, тем большее число нейронов смогут обеспечить свою

жизнедеятельность. Поэтому любые обширные возбуждения и активная деятельность, способствующие улучшению питания нейронов, могут быть предпосылками формирования какой-либо психической зависимости, т. к. при этом задействуются уже сложившиеся сети нейронов, запомнившие состояние наилучшего снабжения. Такие группы нейронов и являются основой возникновения различных навязчивых состояний (в т. ч. маний), хотя участвуют и в обычных психических процессах [10, 11].

Установлено, что именно положительный результат приводит нейроны в состояние нормы. Поэтому общая активность нервных клеток будет возрастать до момента достижения цели, после чего резко снизится. Возможно, что зависимость образуется по принципу доминирования, когда возбужденные нейроны формируют доминантный центр, подчиняющий себе деятельность других нервных клеток и повышающий их активность.

Подобная картина наблюдается при различных формах зависимости.

1) Психическая зависимость, по-видимому, является следствием возникновения рефлекторной дуги между центрами позитивной регуляции и ассоциациями исполнительных нейронов, вызывающих при выполнении необходимых действий положительные эмоции и, главное, обеспечивающих их участников нужными веществами. 2) В случае физической зависимости, в отличие от вышеуказанной, для нормальной жизнедеятельности «зависимых» нейронов по причине перестройки их структуры и обмена веществ требуется вещество, образованное вне самого организма.

При возникновении физической психотропной зависимости для нормальной жизнедеятельности «зависимых» нейронов требуются экзогенные вещества, которые изменяют деятельность ЦНС, а через последнюю или благодаря своему прямому влиянию на разные клеточные мишени, регулируют также и состояние разных органов и тканей. Вещества эндогенного происхождения, в отличие от большинства экзогенных веществ, достаточно быстро разрушаются в организме, а их уровень регулируется по принципу отрицательной обратной связи. В связи с этим препараты, опосредующие свое действие через регуляторы внутреннего происхождения требуют более многократного приема для появления значительной привязанности к ним, а также большего времени привыкания к первоначальной дозе. Однако средства, реализующие свои эффекты через рецепторы к эндогенным регуляторам, будут вызывать более быструю и сильную зависимость, т. к. по механизму отрицательной обратной связи они вызовут снижение образования эндогенного регулятора, а также количество рецепторов к нему. Последнее будет проявляться как адаптация. Адаптация к химическим сигналам достигается разными способами. Она может быть результатом снижения числа поверхностных рецепторов или же их инактивации, в других случаях это следствие изменения белков, участвующих в передаче сигнала. Таким

образом, клетки-мишени либо прекращают регулироваться из-за сниженного уровня регулирующих веществ внутреннего происхождения, либо не реагируют на физиологический уровень эндогенных регуляторов из-за снижения количества рецепторов к ним или инактивации проведения сигнала [4].

Рассмотрим непосредственно эндогенные медиаторы и модуляторы позитивной регуляции поведения, а также их экзогенные лиганды. Предполагают, что эндорфины и окситоцин могут служить медиаторами или модуляторами в нейронных системах, опосредующих удовлетворение, т. е. положительное эмоциональное состояние, эндорфины и энкефалины оказывают также обезболивающий эффект. Кроме того, за позитивную стимуляцию в нервной системе отвечают многие моноамины (дофамин, серотонин, фенилэтиламин, норэпинефрин, норадреналин, ацетилхолин). «Точки» мозга, в которых можно вызвать самораздражение, связаны с дофаминэргическими и норадренэргическими системами, снижение их активности подавляет самораздражение «зон награды». Возможно, также, что положительное эмоциональное возбуждение определяется норадреналином, тогда как дофамин лишь активирует систему побуждения к самораздражению. По другим предположениям подкрепляющая функция эмоций зависит от дофамин- и серотонинэргических систем, а мотивационные реакции – от норадренэргической. Поэтому вещества, способные вызвать психотропную зависимость относятся к одной из групп: 1) влияющих через рецепторы эндогенных опиоидов и влияющих на их уровень в организме; 2) оказывающих влияние через рецепторы моноаминов и влияющих на их уровень в организме; 3) опосредующих влияние путем связывания с рецепторами окситоцина или повышающих его продукцию. Во всех случаях они должны вызывать формирование как психологической, так и физической зависимости. Отличия будут заключаться в скорости формирования привязанности и степени ее выраженности, которые зависят от толерантности организма по отношению к конкретному веществу. Из-за наследственно обусловленных особенностей организма, разного времени утилизации и степени изменений, вызываемых поступающими психотропными веществами, толерантность к ним различается, а физическая зависимость возникает с разной скоростью. По мере привыкания к стимулятору толерантность возрастает, что требует повышения дозы, а его отсутствие приводит к сильному психическому и физиологическому расстройству – абстинентному синдрому с проявлениями неврозов, похмелья, «ломки».

Перейдем к веществам 1 группы. В связи с тем, что эндогенные опиоиды (риморфин, β -эндорфин, мет-энкефалин, лей-энкефалин и др.) – это пептиды, то они взаимодействуют с клетками-мишенями по мембранно-внутриклеточному механизму через поверхностные рецепторы клеток. Опиатные рецепторы – это белки, обладающие высоким

сродством, насыщенностью, стереоспецифическими участками связывания со специфическими лигандами (мет- и лей-энкефалинами, морфином и его производными, налоксаном и др.). Постулируется наличие в клетках мозга по крайней мере двух подтипов опиатных рецепторов: морфиновых (μ) и энкефалиновых (δ), но выделяют также κ - и σ -рецепторы. По-видимому, в ЦНС μ -рецепторы в основном опосредуют анальгетические эффекты, а δ -рецепторы участвуют в регуляции эмоционального поведения и в проявлениях висцерального действия опиоидов. Для блокирования эффектов, связанных с активацией δ -рецепторов, нужны в 10 раз более высокие дозы налоксона, чем для μ -рецепторов. κ -рецептор – структура менее чувствительная к налоксону по сравнению с другими рецепторами, агонистами его служат кетоциклазин и диноρφин. Предположительным агонистом σ -рецепторов является N-аллилнорметазоцин. Для σ -агонистов характерна некоторая галлюциногенная активность. Энкефалины подавляют активность аденилатциклазы и снижают концентрацию внутриклеточного цАМФ, параллельно нарастает содержание цГМФ. Экспериментально показано, что введение крысам в желудочек мозга цАМФ вызывает симптом «отмены» опиатов (феномен квазиабстиненции). Эндогенные опиоиды могут выполнять как функцию медиаторов, так и модуляторов. Наличие тирозина в молекулах энкефалинов дает им возможность связывания с опиатными рецепторами. Общим для морфина, энкефалинов и налоксана является наличие тираминовой группировки. В морфине эта группировка прямо взаимодействует с рецептором. В энкефалинах то же самое осуществляет тирозиновый остаток, содержащий такую же группировку. Кроме того, оба соединения имеют сходную пространственную структуру, обусловленную наличием фенантренового кольца в морфине и β -спирали в энкефалинах. Налоксан также имеет тираминовую группировку, благодаря чему связывается с опиатными рецепторами, блокируя тем самым биологические эффекты опиатов и опиоидных пептидов, но сам обладает низкой анальгезирующей активностью. Локализация и количество опиоидных рецепторов определяют их эффекты в организме. Эндогенные опиоиды являются индукторами ощущений удовольствия, приятного настроения, состояния эйфории. В связи с тем, что морфин и его производные действуют через рецепторы эндогенных опиоидов, то они будут оказывать сходные с последними эффекты, а различия будут определяться подтипом рецептора, скоростью инактивации и утилизации вещества, дозой, площадью, а значит интенсивностью воздействия на мозг, в котором они будут изменять процессы обмена веществ, синтеза рецепторов, установления синаптических связей и т.д. [6].

За счет стабильности β -эндорфин вызывает, по сравнению с мет-энкефалином, более длительные поведенческие и антиноцицептивные эффекты. В частности, это проявляется в способности β -эндорфина даже

при внутривенном введении снижать чувство боли и подавлять у наркоманов абстинентный синдром. Следует отметить, что эндорфины вырабатываются в больших количествах при наличии привязанности к определенному человеку. Соответственно утрата близкого приводит к страданиям, которые напоминают «ломку». Помимо вышесказанного следует упомянуть, что акупунктура и массаж активируют глубинные мышечные рецепторы, побуждая сенсорную систему высвобождать эндорфины из гипофиза или среднего мозга. К наркотическим средствам, действующим через опиоидные рецепторы относятся: морфин и его производные, включая кодеин, среди них наибольшую опасность представляет героин, проникающий, в отличие от других опиатов, в головной мозг через гематоэнцефалический барьер, а значит приводящий в нем к глубоким изменениям, которые, по-видимому, практически необратимы без устранения «зависимых» нейронов [7].

Моноамины из 2 группы – это эндогенные вещества-психостимуляторы. Оказывают биологические эффекты через поверхностные рецепторы к ним, вызывая повышение внутриклеточного уровня цАМФ. Наиболее известны никотиновые N- и мускариновые M-холинорецепторы. Поэтому через моноаминовые рецепторы или повышение выброса моноаминов нейронами действуют средства, оказывающие на нервную систему активирующее влияние. Среди них наиболее сильное эйфорическое действие имеют кокаин, первитин, эфедрин, кофеин, которые усиливают выделение медиаторов в местах синаптической передачи. В результате после их употребления в зоне межклеточного контакта оказывается гораздо больше нейромедиаторов, чем нужно для нормального функционирования нервной клетки. Активность нервных клеток в тех областях мозга, которые чувствительны к моноаминовым нейромедиаторам, резко увеличивается. Однако вскоре происходит перестройка работы синапсов на прием повышенных количеств нейромедиаторов, который возможен только при поступлении стимулирующего препарата. К тому же подключается память, заставляющая организм пытаться воспроизвести первоначальный эффект эйфории. У никотина работает сходный с наркотиками опийной группы механизм, когда из-за снижения собственного медиатора – ацетилхолина возникает необходимость в постоянном поступлении экзогенного лиганда [8].

Представитель 3 группы окситоцин – пептидный нейрогормон задней доли гипофиза. Вызывает сокращение гладкой мускулатуры, в том числе при оргазме, обостряет чувствительность нервов. Установлено также, что при массаже в результате раздражения механорецепторов нервные импульсы поступают в кору больших полушарий, оттуда сигналы идут в гипоталамус, стимулирующий выделение окситоцина и ряда других гормонов, включая эндорфин, что сопровождается рядом физиологических реакций, предохраняющих от стресса.

Таким образом, формирование зависимости от психотропных веществ может происходить различными путями, когда человек привносит соответствующий аналог извне, нарушая сбалансированную природой регуляцию [9]. В условиях исправительных учреждений практически исключается доступ к алкоголю, наркотическим и другим психотропным средствам, что способствует преодолению наркотической и других видов психотропной зависимости у осуждённых, но ограничены другие возможности, содействующие этому. В конечном итоге необходимо перенастроить организм больного так, чтобы процессы обмена веществ начали протекать иначе, чем при поступлении психотропных веществ и заменить исключённые из регуляции нервных процессов психотропные вещества на другие способы позитивного стимулирования, в том числе способствующие последующей ресоциализации. К таким способам можно отнести: изменение жизненных целевых установок, моделирование ситуации успеха в какой-либо позитивной деятельности.

Следовательно, проведение научно-популярной пропаганды, как среди сотрудников, так и среди осуждённых, а также всех граждан страны; психологическая разгрузка и положительная мотивация будут способствовать профилактике и борьбе с наркотической и другими видами психотропной зависимости. При этом можно рекомендовать доведение до них механизмов и опасности формирования наркотической и других видов психотропной зависимости.

Список литературы:

1. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 14.10.2010 №1772-Р «Об утверждении Концепции развития уголовно-исполнительной системы Российской Федерации до 2020 года».
2. Данилин А.Г. Кокаин, первитин и другие психостимуляторы: советы врачей для педагогов и их родителей. – М.: Центрполиграф, 2000. – 288 с.
3. Молекулярные основы действия психотропных средств: [Сборник трудов] Научный Совет по фармакологии и фармации Президиума АМН СССР, НИИ фармакологии АМН СССР; под ред. академика АМН СССР Д.В. Вальдмана. – Москва, 1986. – 163 с.
4. Молекулярный механизм действия психотропных веществ: [Труды по медицине] [Отв. ред. А. Алликметс]. – Тарту: ТГУ, 1987. – 167 с.
5. Наркотики: социальные, медицинские и правовые аспекты: справочник / авт.-сост. И.Н. Кузнецов, С.К. Купрейчик. – Минск: Новое знание, 2001. – 400 с.
6. Опиоидные пептиды и их рецепторы // Фармакология. Химиотерапевтические средства / под ред. И.П. Ашмарина. – М.: ВИНТИ, 1982. – Т. 13. – 203 с.
7. Сердюкова Н.Б. Наркотики и наркомания: для врачей, педагогов и родителей / Ростов н/Д: Феникс, 2000. – 256 с.

8. Теппермен Джей, Теппермен Хелен М. / Физиология обмена веществ и эндокринной системы: Вводный курс / под ред. Я.И. Ажипы. – М.: Мир, 1989. – 653 с.
9. Шляпников С.М., Голдырев А.А. Механизмы формирования наркотической и других видов психотропной зависимости и возможные пути ее преодоления у осуждённых // Вестник Пермского института ФСИН России. – 2012. – № 1(5). – С.67-69.
10. Ноздрачев А.Д. и др. Начала физиологии /Под ред. А.Д. Ноздрачева. – СПб.: Издательство «Лань», 2004. – 1088 с.
11. Стерки П. и др. Основы физиологии /Под ред. П. Стерки. Пер. с англ. Н.Ю. Алексеенко. М.: Мир, 1984. – 556 с.

КОМБИНИРОВАННЫЕ ЛП, СОДЕРЖАЩИЕ МАЛЫЕ КОЛИЧЕСТВА НАРКОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ, ПСИХОТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ И ИХ ПРЕКУРСОРОВ: ЭФЕДРИН, ПСЕВДОЭФЕДРИН

Порсева Н.Ю., Дворская О.Н., Копытов К.А.

*ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия»
Минздрава России*

В РФ существуют группы комбинированных лекарственных препаратов (ЛП), содержащие в составе контролируемые вещества - наркотические средства, психотропные вещества и их прекурсоры, оборот которых регламентирован действующим законодательством. К таким контролируемым веществам относятся: **кодеин, декстрометорфан, фенobarбитал, хлордиазепоксид, эфедрин, псевдоэфедрин, эрготамин**. Они входят в состав комбинированных ЛП, обладающих противокашлевым, анальгетическим, противосудорожным, седативным, снотворным и спазмолитическим действием, и достаточно широко используются в медицинской практике [1].

Согласно постановлению Правительства РФ от 30.06.1998 г. №681 «Об утверждении Списков наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в РФ»: кодеин – наркотическое средство Списка II, декстрометорфан, фенobarбитал, хлордиазепоксид – психотропные вещества Списка III, эфедрин, псевдоэфедрин, эрготамин – прекурсоры таблицы I Списка IV.

Необходимость контроля за ЛП, содержащими в составе наркотические средства, психотропные вещества и их прекурсоры, связана с существующей проблемой злоупотребления этими препаратами как в РФ, так и в других странах.

МККН в своем докладе за 2013 год отмечает, что в Африке увеличился незаконный оборот прекурсоров, особенно эфедрина, и сообщения об их изъятиях и, Демократической Республики Конго, Зимбабве, Кот-д'Ивуара, Намибии и Нигерии. Увеличение незаконного

оборота эфедрина может свидетельствовать о создании в Африке новых лабораторий для подпольного изготовления стимуляторов амфетаминового ряда.

В 2012 году большое количество химических веществ было изъято в Гватемале. Эта страна остается важным транзитным пунктом для партий псевдоэфедрина, поставляемого из Бангладеш, в виде фармацевтических препаратов, а из Индии – в насыпной форме. Гондурас также проинформировал об изъятии и уничтожении более 22 тонн псевдоэфедрина неизвестного происхождения.

Индия неоднократно упоминается как страна – источник эфедрина и псевдоэфедрина, ввозимых контрабандой в Мьянму. Эфедрин часто нелегально вывозится из Индии в Мьянму, где это вещество используется при незаконном изготовлении “яба”. В 2012 году в Индии было изъято 4,4 тонны эфедрина, что ниже показателя за 2011 год, составившего 7,2 тонны.

Наркаторговцы в Южной Азии извлекают эфедрин и псевдоэфедрин из фармацевтических препаратов и изготавливают эфедрин из 1-фенил-1-пропанона (P-1-P). Азия продолжает оставаться объектом устремлений организованных преступных групп в качестве источника прекурсоров для незаконного изготовления стимуляторов амфетаминового ряда, в частности эфедрина и псевдоэфедрина.

По данным МККН в Шри-Ланке технический консультационный комитет по косметическим средствам, приборам и лекарственным препаратам 18 апреля 2013 года принял решение о том, что все таблетки и сиропы, содержащие эфедрин или псевдоэфедрин, должны быть удалены с рынка страны. Комитет также решил не допускать регистрации средств от кашля и простуды, которые содержат, среди прочего, анальгетики или кофеин в сочетании с эфедрином и/или псевдоэфедрином. Сами по себе эфедрин и псевдоэфедрин обладают довольно слабым психоактивным действием, однако они служат важным сырьём для нелегального кустарного производства наркотиков, содержащих метамфетамин и эфедрон. По этой причине оборот эфедрина, псевдоэфедрина и препаратов, их содержащих, во многих странах ограничен. Например, органы власти Китая, страны, являющейся одним из крупнейших торговцев различными формами эфедрина, ежегодно отмечают значительную утечку этих веществ. По оценкам правительства, 55 процентов прекурсоров, применявшихся для незаконного производства метамфетамина в стране, были получены из фармацевтических препаратов.

Комитет отмечает, что в связи с контрабандным ввозом эфедрина и псевдоэфедрина в нерасфасованном виде и в виде фармацевтических препаратов в Океании продолжается незаконное изготовление значительных объемов метамфетамина. Импорт псевдоэфедрина из Китая в виде фармацевтического препарата по-прежнему создает значительные

проблемы для компетентных национальных органов в регионе, в частности в Австралии и Новой Зеландии [2].

Эфедрин (лат. *Ephedrinum* — от названия основного содержащего растения лат. *Ephedra*) — психоактивный алкалоид, содержащийся (наряду с псевдоэфедрином) в различных видах эфедры (лат. *Ephedra* L.), в том числе в эфедре хвощевой (лат. *Ephedra equisetina*), растущих в горных районах Средней Азии и Западной Сибири, и лат. *Ephedra monosperma*, растущей в Забайкалье.

По фармакологическому действию — **симпатомиметик**, стимулирует альфа- и бета-адренорецепторы, способствует выделению норадреналина в синаптическую щель. Кроме того, оказывает слабое стимулирующее влияние непосредственно на адренорецепторы. Вызывает вазоконстрикторное, **бронходилатирующее** и психостимулирующее действие [9].

Эфедрин входит в состав комбинированных противокашлевых лекарственных препаратов, использующихся для лечения сухого кашля.

В Государственный реестр лекарственных средств за 2017 год включены комбинированные ЛП, содержащие эфедрин - 5 торговых наименований и комбинированные ЛП, содержащие псевдоэфедрин – 2 торговых наименования.

Комбинированные ЛП, содержащие эфедрин, имеют ряд побочных действий и противопоказаний к применению.

Побочные эффекты: тахикардия, экстрасистолия, повышение АД, тремор, возбуждение, бессонница, головокружение, у детей – сонливость, нарушение зрения, тошнота, рвота, анорексия, запор, затруднение мочеиспускания, сыпь, усиление потоотделения, тахифилаксия.

Противопоказания к применению: артериальная гипертензия, ИБС, тяжелые органические заболевания сердца, сердечная недостаточность, феохромоцитома, тиреотоксикоз, бессонница, закрытоугольная глаукома, гиперплазия предстательной железы с клиническими проявлениями, I триместр беременности, период лактации (грудного вскармливания), детский возраст до 3 лет, повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Для *Бронхолитина* есть особое указание - с осторожностью следует назначать *Бронхолитин* пациентам со склонностью к развитию лекарственной зависимости. Из-за содержания в составе этанола следует соблюдать осторожность при назначении препарата в детском возрасте, пациентам с заболеваниями печени, хроническим алкоголизмом, эпилепсией, заболеваниями головного мозга, при беременности [1].

С первым случаем злоупотребления эфедринотом отечественные наркологи столкнулись в 1977 г. Подросток 14 лет, возвращенный домой из специальной школы-интерната для трудновоспитуемых, выпаривал из

капель от насморка эфедрин и регулярно вводил себе полученную жидкость внутривенно.

В Англии злоупотребление эфедрином было отмечено подростками, лечившимися им от бронхиальной астмы.

Картина острой интоксикации эфедрином описана Р. Boyd, И. Т. Станкушевым, И. Н. Пятницкой и соавт., Г. Я. Лукачером, А. Г. Врублевским и соавт., Н. Г. Найденовой. Ее проявления несколько отличаются при пероральном употреблении (более редком) и при внутривенных вливаниях.

Кустарная обработка эфедрина превращает его в особое вещество — эфедрон, который оказывает возбуждающее действие на центральную нервную систему (ЦНС). В конце 70-х-начале 80-х годов XX века этот наркотик был наиболее популярен и распространен среди подростков. Окисленный эфедрин, или эфедрон, как стимулирующее средство известен среди наркоманов под жаргонным названием "джеф", "мулька" и др. [3].

Первоначальные приемы эфедрина происходят в группе, имеющей навык его приготовления и употребления. В компании все веселы, подвижны, благодушны, доброжелательны друг к другу, «блещут остроумием», как бы заражая друг друга хорошим настроением.

Опьянение стимуляторами сопровождается ослаблением чувства голода, жажды, исчезновением сонливости, если наркотизация происходит в вечернее или ночное время. Кроме того, в состоянии интоксикации в первые 3-5 мес. злоупотребления повышается сексуальная возбудимость, что приводит к беспорядочным половым связям, в том числе гомосексуальным. Опьяневшим свойственно восприятие ускорения времени, часы кажутся минутами. По наблюдениям в экспериментальных условиях, длительность опьянения эфедрином 4-5 ч.

При эфедриновых психозах, которые возникают, как правило, через 8-9 мес. злоупотребления больные становятся тревожными, настороженными. Все окружающее вызывает страх, беспокойство, угрозу. Опасаясь нападения, перестают выходить из дома, но и там ощущают вкус «отравы в пище». В ряде случаев в структуру психоза входят нарушение схемы тела (удлинение или укорочение конечностей, изменение лица), висцеральные галлюцинации и бред физического воздействия.

Злоупотребление эфедрином меняет весь образ жизни больного, который полностью подчиняется одной цели — наркотизации. Больные с крайней легкостью перестают работать, учиться, так как это невозможно из-за возникающих периодов многодневного употребления эфедрина [8].

Правила отпуска комбинированных ЛП, содержащих в составе эфедрин и псевдоэфедрин (прекурсоры таблицы I списка IV [4]) утверждены приказом МЗ и СР РФ от 17.05.2012 №562н «Об утверждении Порядка отпуска физическим лицам лекарственных препаратов для медицинского применения, содержащих кроме малых количеств

наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров другие фармакологические активные вещества».

Согласно требованиям данного приказа - отпуску по рецептам, выписанным на рецептурных бланках формы N148-1/у-88, подлежат комбинированные лекарственные препараты, содержащие:

- эфедрина гидрохлорид в количестве, превышающем 100 мг, и до 300 мг включительно (на 100 мл или 100 г жидкой лекарственной формы для внутреннего применения);
- эфедрина гидрохлорид в количестве до 50 мг включительно (на 1 дозу твердой лекарственной формы);
- фенобарбитал в количестве до 20 мг включительно в сочетании с эфедрином гидрохлоридом независимо от количества (на 1 дозу твердой лекарственной формы) - **Теофедрин Н** [5].

ЛП отпускается с учетом предельно допустимого количества для выписывания на один рецепт - норма отпуска Теофедрин Н составляет 30 таблеток [7], рецепт формы 148-1/у-88 после отпуска препаратов хранится в аптечной организации в течение 3-х лет [5], а сам ЛП подлежит предметно-количественному учету [6].

Отпуску по рецептам, выписанным на рецептурных бланках формы N107-1/у, подлежат комбинированные лекарственные препараты, содержащие:

- эфедрина гидрохлорид в количестве до 100 мг включительно (на 100 мл или 100 г жидкой лекарственной формы для внутреннего применения) - **Бронхолитин, Бронхоцин, Бронхотон, Бронхитуссин врамед**;
- псевдоэфедрина гидрохлорид в количестве, не превышающем 30 мг, в сочетании с декстрометорфаном гидробромидом в количестве, превышающем 10 мг, и до 30 мг включительно (на 1 дозу твердой лекарственной формы) – **Гринпекс, Каффетин Колд** [5].

При отпуске рецепты формы 107-1/у погашаются штампом аптечной организации «Лекарственный препарат отпущен» и возвращаются на руки пациенту [5], сами ЛП не подлежат предметно-количественному учету [6].

Список литературы:

1. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (Дата обращения: 01.04.2017).
2. Доклад за 2013 год// Международный комитет по контролю за оборотом наркотиков [Электронный ресурс]. URL: http://www.incb.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2013/Russian/AR_2013_R.pdf (Дата обращения: 25.03.2017).
3. Личко А.Е. Подростковая наркология: руководство для врачей. / А. Е. Личко, В. С. Битенский – Л.: ОАО «Медицина», 1991.– 304с.
4. Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных

веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации// Постановление Правительства РФ 30.07.1998 г. №681. ред. от 10.07.2013 [Электронный ресурс]. URL: Доступ в справочно-правовой системе “Консультант Плюс” (Дата обращения: 01.04.2017).

5. Об утверждении порядка отпуска физическим лицам лекарственных препаратов для медицинского применения, содержащих кроме малых количеств наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров другие фармакологические активные вещества// Приказ Минздравсоцразвити РФ №562н от 17.05.2012 [Электронный ресурс]. URL: справочно-аналитическая система “Консультант Плюс” (Дата обращения: 01.04.2014).

6. Об утверждении перечня лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету// Приказ Министерства Здравоохранения РФ от 22 апреля 2014 года № 183н [Электронный ресурс]. URL: Справочно-правовая система «Консультант Плюс».

7. Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения// Приказ Министерства Здравоохранения РФ от 20 декабря 2012 года N 1175н [Электронный ресурс]. URL: справочно-аналитическая система “Консультант Плюс” (Дата обращения: 01.04.2017).

8. Пятницкая И.Н.Общая и частная наркология. Руководство для врачей / И. Н. Пятницкая – М.: “Медицина”, ОАО, 2008.– 640с.

9. Эфедрин// Сайт Wikipedia.ru [Электронный ресурс]. URL: <https://ru.wikipedia.org/wiki/Эфедрин> (Дата обращения: 01.04.2017).

ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ ПСИХОТРОПНЫХ И СНОТВОРНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Карташов В.А, Чернова Л.В., Чепурная Г.П.

*ФГБОУ ВО «Майкопский государственный технологический
университет»*

Психотропные препараты – это препараты способные влиять на психические функции человека (память, поведение, эмоции) и поэтому их используют при нарушениях психической деятельности, при невротических и неврозоподобных расстройствах, состояниях внутреннего напряжения, страха, тревоги, беспокойства. В последние годы широкое распространение для лечения психических заболеваний получили лекарственные препараты, относящиеся к группе атипичных нейролептиков (атипичных антипсихотиков). К числу таких лекарственных веществ относятся кветиапин, оланзапин, рисперидон, палиперидон, зипрасидон, и др. Несмотря на ряд преимуществ перед типичными

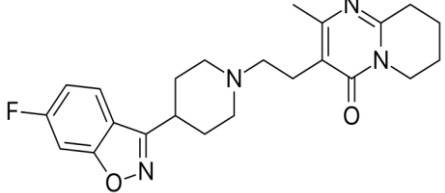
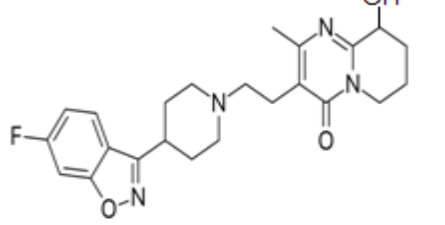
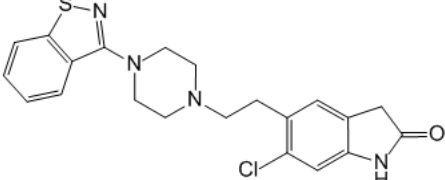
нейролептиками, например, отсутствие или меньшая вероятность возникновения экстрапирамидных расстройств, названные препараты обладают токсичностью. Описаны случаи смертельных и не смертельных интоксикаций указанными нейролептиками.

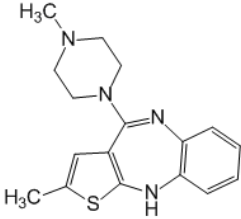
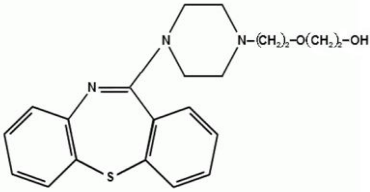
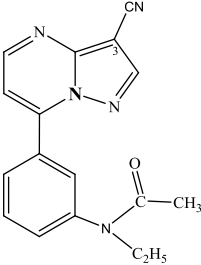
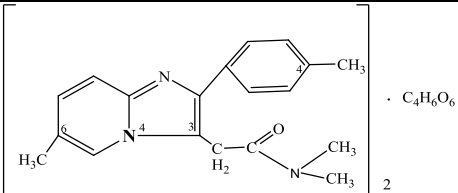
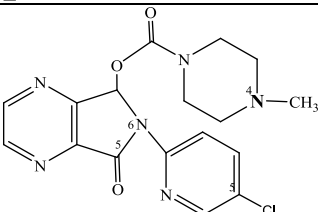
Снотворные препараты третьего поколения – Z-препараты: залеплон (анданте), золпидем (ивадал) и зопиклон (имован) – широко применяются в медицине для лечения инсомний. По сравнению с производными барбитуровой кислоты и 1,4-бензодиазепина, названные вещества обладают меньшей токсичностью, однако встречаются случаи отравлений исследуемыми снотворными, в том числе со смертельным исходом.

Для диагностики интоксикаций указанными психотропными и снотворными лекарственными средствами в подавляющем большинстве случаев необходимо определение их в биологических жидкостях или в трупном материале, т.е. проведение химико-токсикологического (судебно-химического) анализа. Исследования в этом направлении проводятся, в том числе и в нашей стране, однако общие методы изолирования из биологических объектов, очистки, идентификации и количественного определения перечисленных препаратов, разработаны недостаточно.

Целью настоящей работы является показать возможность применения разработанной нами общей методики для определения в биологическом материале некоторых антипсихотических и снотворных средств (табл.1).

Табл. 1. Химическое строение и некоторые параметры исследуемых веществ

	<p>Рисперидон (Risperidone) <i>Рисполепт, Сперидан</i> 3-[2-[4-(фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)пиперидино]-этил]-2-метил-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-1-он <i>Log P 3,48, pKa1 3,1, pKa2 8,1</i></p>
	<p>Палиперидон (Paliperidone) <i>9-гидроксирисперидон, Инвега, Ксеплион</i> (±) 3-[2-[4-(фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)пиперидино]-этил]-6,7,8,9-тетрагидро-9-гидрокси-2-метил-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-1-он <i>Log P 2,32, pKa1 2,6, pKa2 8,2</i></p>
	<p>Зипрасидон (Ziprasidone) 5-[2-[4-(1,2-Бензизотиазол-3-ил)-1-пиперазинил]этил]-6-хлор-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он (в виде гидрохлорида) pKa 8,24</p>

	<p>Оланзапин (Olanzapine) <i>Зипрекса</i> 2-Метил-4-(4-метил-1-пиперазинил)-10Н-тиено[2,3-<i>b</i>][1,5]бензодиазепин</p>
	<p>Кветиапин (Quetiapine) <i>Сероквель (Seroquel)</i> бис[2-(2-[4-(дибензо[<i>b,f</i>][1,4]-тиапин-11-ил]пиперазин-1-ил]этокс)этанол]фумарат</p>
	<p>Залеплон (Zaleplonum) <i>Анданте (Andante)</i> (N-[3-(цианопиразоло[1,5-<i>a</i>] пириимидин-7-ил) фенил] – N-этилацетамид) Log P 1,23</p>
	<p>Золпидем (Zolpidem) <i>N,N,6 -триметил-2-(4-метилфенол) имидазо[1,2-<i>a</i>]пиридин-3-ацетамид (тарпрат)</i> Log P 3,85, pK_a 6,2</p>
	<p>Зопиклон (Zopiclone) 6-(5-хлор-2-пиридил)-[(4-метилпиперазин-1-ил) - карбонилокси]-5,6-дегидропирроло[3,4-<i>b</i>]пиразин-5-он Log P 1,54 pK_a 7,11</p>

Представленные препараты являются азотсодержащими веществами основного характера, обладают гидрофобностью, т.к. содержат в своих структурах сложноэфирные группы, атомы галогенов, циклы и др. гидрофобные фрагменты.

1. Изолирование исследуемых веществ из тканей внутренних органов, трупной крови и мочи

1.1. Часть ткани биологических объектов (печени, почек, легких, кишечника, желудка) тщательно измельчают на аппарате для диспергирования любой марки до пастообразного состояния. По 5,0 г измельченных тканей внутренних органов или 5,0 мл крови, помещают в пенициллиновые флаконы вместимостью 20 мл. В каждый флакон добавляют 10,0 мл ацетона, экстрагируют в течение 10 минут на аппарате для встряхивания, центрифугируют 5 мин при 3000 об/мин (I степень экстрагирования). Экстракт отделяют и процедуру экстрагирования

повторяют ещё раз с использованием 5,0 мл ацетона (II степень экстрагирования). Ацетоновые экстракты, полученные на каждой ступени, объединяют, процеживают через небольшой ватный тампон в сухой пенициллиновый флакон и выпаривают при 40° С на водяной бане под слабым током воздуха до полного удаления ацетона. Содержимое флакона смешивают с 5,0 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты (рН 2,0), добавляют 5,0 мл *n*-гексана и экстрагируют в течение 5 мин. Фазы разделяют путем центрифугирования в выше описанных условиях, *n*-гексановый экстракт отделяют с помощью делительной воронки и не исследуют. Водную фазу подщелачивают 25 % раствором аммония гидроксида до рН 9,0 и экстрагируют дважды 5,0 мл хлороформа в течение 5 мин. Хлороформные экстракты отделяют, как описано выше, фильтруют в пенициллиновый флакон через сухой бумажный фильтр в присутствии безводного сульфата натрия, фильтр промывают 1,0-1,5 мл хлороформа и полученный фильтрат выпаривают досуха при 40°С на водяной бане под слабым током воздуха. Последовательность экстракционного выделения исследуемых веществ представлена на рис. 1 [1,2,3,4,5].

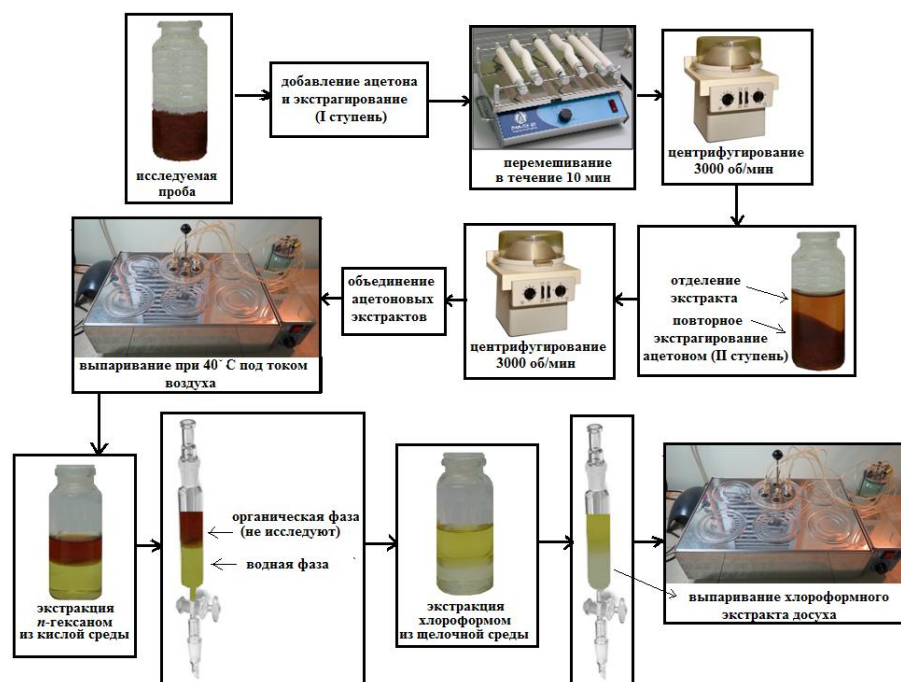


Рис.1. Последовательность изолирования исследуемых веществ из биологических объектов.

1.2. 5,0 мл мочи помещают в пенициллиновый флакон вместимостью 20 мл. Пробу подкисляют концентрированной соляной кислотой до рН 2,0, экстрагируют 5,0 мл *n*-гексана и далее исследуют, как описано выше в п. 1.1 [6,7,8].

2. Обнаружение и определение исследуемых веществ

Полученный сухой остаток с помощью нескольких капель хлороформа количественно наносят микрокапилляром в виде полосы на стартовую линию пластины «Sorbfil» 100x150 мм с флюоресцирующей добавкой. Слева и справа от исследуемой полосы наносят в виде точки смесь метчиков (стандартных веществ) – хлороформный раствор, содержащий по 1 мг/мл оснований кодеина (К), дикаина (Д), новокаина (Н), амидопирин (А) и сибазона (С). В случае направленного ХТА с одной из сторон наносят стандартный раствор исследуемого вещества.

Хроматографирование проводят в системе ацетон без предварительного насыщения камеры парами растворителя при температуре 19-21 °С. Для детектирования зон локализации исследуемых веществ и метчиков хроматограмму облучают УФ-светом (наблюдают флюоресценцию или гашение флюоресценции), затем обрабатывают реактивом Драгендорфа (наблюдают полосы желто-оранжевого цвета исследуемых веществ и пятна метчиков). Разделившиеся стандартные вещества образуют на хроматограмме несколько зон – хроматографических групп, в которые попадают исследуемые вещества. Некоторые исследуемые вещества разделяются, но попадают в одну и ту же группу, поэтому для дополнительной идентификации веществ рассчитывают их индексы удерживания ($I_{уд}$) по формуле:

$$I_{уд} = l_1 / l_2 + N, \text{ где}$$

l_1 и l_2 - величины миграции веществ и растворителя в соответствующей группе;

N – номер хроматографической группы.

Индекс удерживания показывает номер хроматографической группы и величину миграции вещества в данной группе (табл.2) [9].

Табл. 2. Индексы удерживания исследуемых веществ

Исследуемые вещества	Индексы удерживания ($I_{уд}$)	Исследуемые вещества	Индексы удерживания ($I_{уд}$)
Рisperидон	2,03 ±0,09	Залеплон	5,78 ±0,06
Палиперидон	2,27 ±0,06	Золпидем	5,19 ±0,09
Зипрасидон	5,10 ±0,02	Зопиклон	3,04 ±0,08
Оланзапин	2,33 ±0,06	Кветиапин	4,08 ±0,06

Для примера на рис. 2 приведены хроматограммы некоторых исследуемых веществ.

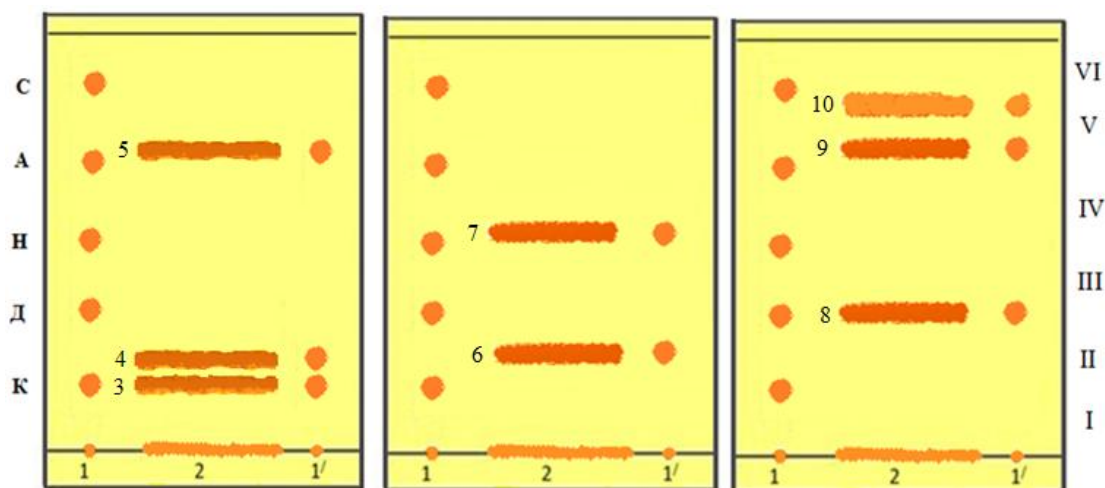


Рис. 2. Хроматограммы после обработки реактивом Драгендорфа: 1 – точка нанесения смеси метчиков, 1' – точка нанесения стандартов исследуемых веществ, 2 – полоса нанесения экстракта, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 – обнаруженные полосы рисперидона, палиперидона, зипрасидона, оланзапина, кветиапина, залеплона, золпидема и зопиклона, соответственно; I-VI – хромотографические группы.

В случае положительного результата окрашенные полосы счищают в пенициллиновые флаконы, в каждый из которых добавляют 5,0 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида, 5,0 мл хлороформа и экстрагируют в течение 5 мин. Хлороформные экстракты отделяют путем центрифугирования, фильтруют через сухой бумажный фильтр в присутствии безводного натрия сульфата и выпаривают досуха при 40° С на водяной бане под слабым током воздуха. Сухие остатки растворяют в 5,0 мл этанола и полученные растворы спектрофотометрируют в диапазоне 200-400 нм по сравнению с этиловым спиртом, измеряя величины оптических плотностей в максимумах поглощения. Количественное определение анализируемых веществ проводят по стандартному веществу или калибровочному графику (табл. 3).

Табл. 3. Параметры УФ-спектрофотометрического анализа исследуемых веществ

Исследуемое вещество	С (мкг/мл)	λ_{\max} (нм)	D
Рисперидон	17,3	278	0,511
Палиперидон	17,08	278	0,337
Зипрасидон	56	318	0,574
Оланзапин	10	271	0,630
Кветиапин	18,25	260	0,510
Залеплон	10	232	1,004
Золпидем	10	243	0,996
Зопиклон	15	305	0,588

Для примера приводим спектры абсорбции рисперидона и залеплона, выделенных из мочи и образцов трупной печени, соответственно (рис. 3,4), из которых следует, что, экстрагированные из биологических объектов по описанной методике вещества, имеют те же параметры абсорбции, как и стандартные растворы.

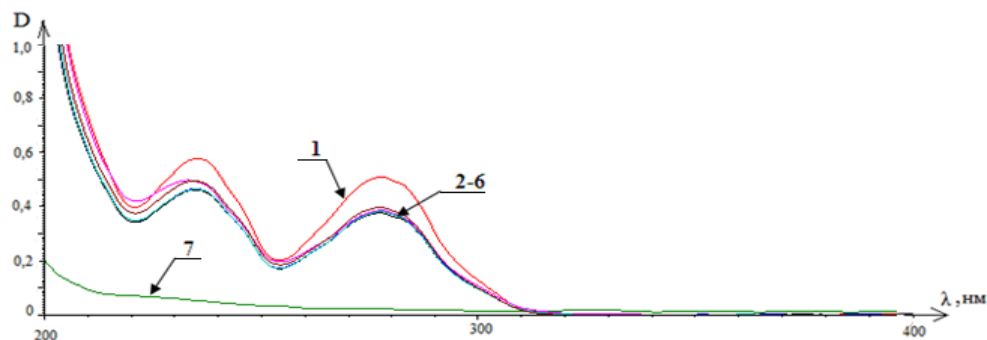


Рис. 3. Спектры абсорбции стандартного раствора рисперидона (1), рисперидона, выделенного из мочи (2-6) и холостая проба (7).

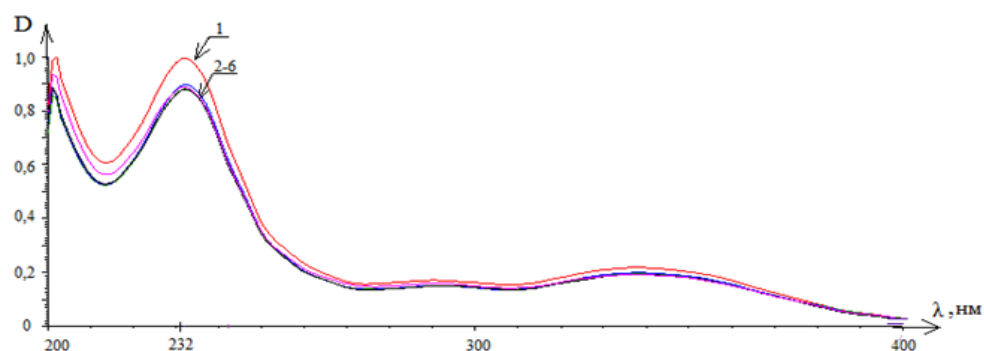


Рис. 4. Спектры абсорбции стандартного раствора залеплона (1) и залеплона, выделенного из ткани печени (2-6).

Результаты определения исследуемых веществ в ткани печени, трупной крови и мочи представлены в табл. 4.

Табл. 4. Выход исследуемых веществ (%), при исследовании биологических объектов (n=5, P=95%)

Вещество	Печень	Трупная кровь	Моча
Рисперидон	64,57±1,96	–	72,49±1,88
Палиперидон	40,89±2,67	–	64,26±3,10
Зипрасидон	–	–	67,42±4,20
Оланзапин	–	55,54±3,33	–
Кветиапин	–	–	46,20±1,51
Залеплон	45,31±3,69	54,45±2,17	67,38±2,35
Золпидем	75,98±4,14	58,96±1,15	87,63±5,38
Зопиклон	48,45±2,14	48,29±1,41	52,95±2,06

Как видно из приведенных данных выход исследуемых веществ из биологических объектов достаточно высок и лежит в пределах 46-87%.

3. Идентификация исследуемых препаратов методом ВЭЖХ

Для дополнительного подтверждающего теста проводят анализ исследуемых веществ методом ВЭЖХ. Для этого используют спиртовые растворы анализируемых препаратов после проведения УФ-спектрофотометрического метода. Условия ВЭЖХ анализа: хроматограф Agilent 1100, скорость потока 0,9 мл/мин, детектор диодная матрица, объем вводимой пробы 5 мкл, температура термостата колонки 35°C, продолжительность анализа – 25 мин., подвижная фаза А: вода + трифторуксусный ангидрид, подвижная фаза Б: ацетонитрил. Для сравнения одновременно анализируют стандартные образцы рисперидона, палиперидона, зипрасидона, оланзапина, кветиапина, залеплона, золпидема, зопиклона и их смеси. В табл. 5 приведены результаты исследования методом ВЭЖХ стандартных растворов исследуемых веществ и на рис. 5 приведены хроматограммы веществ, выделенных из ткани печени [10].

Табл. 5. Параметры удерживания исследуемых веществ (время удерживания, t_R)

Вещество	Время удерживания стандартных растворов	Время удерживания веществ, выделенных из биологических объектов
Рисперидон	13,22	13,16
Палиперидон	12,35 и 12,50	12,50
Зипрасидон	15,27	15,18
Залеплон	19,27	19,27
Золпидем	14,62	14,51
Зопиклон	12,88	12,81

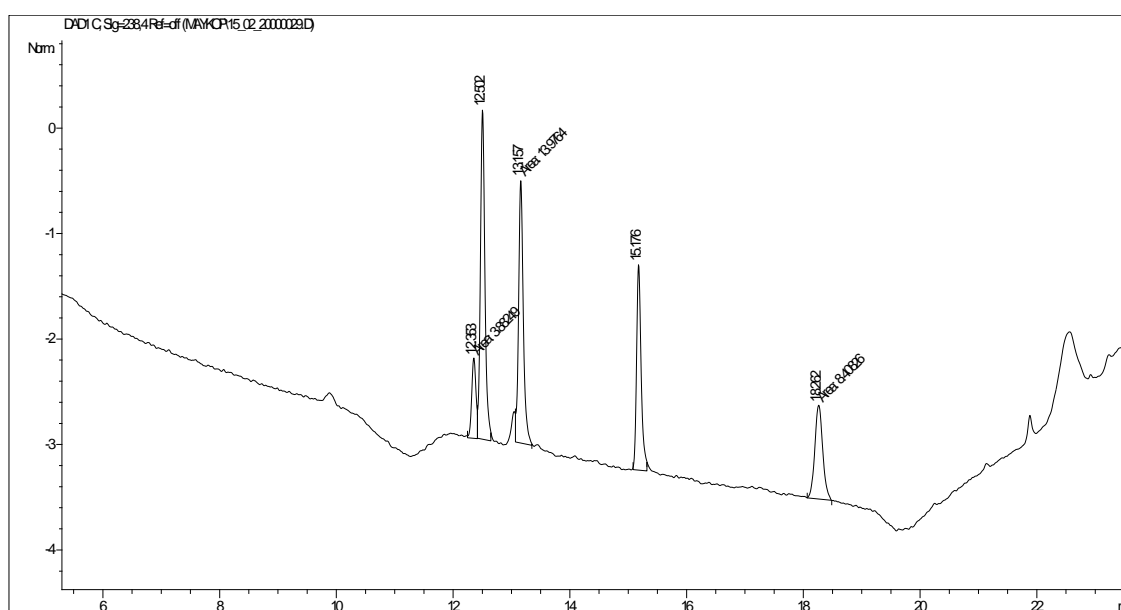


Рис.5. ВЭЖХ- хроматограммы палиперидона, рисперидона, зипрасидона.

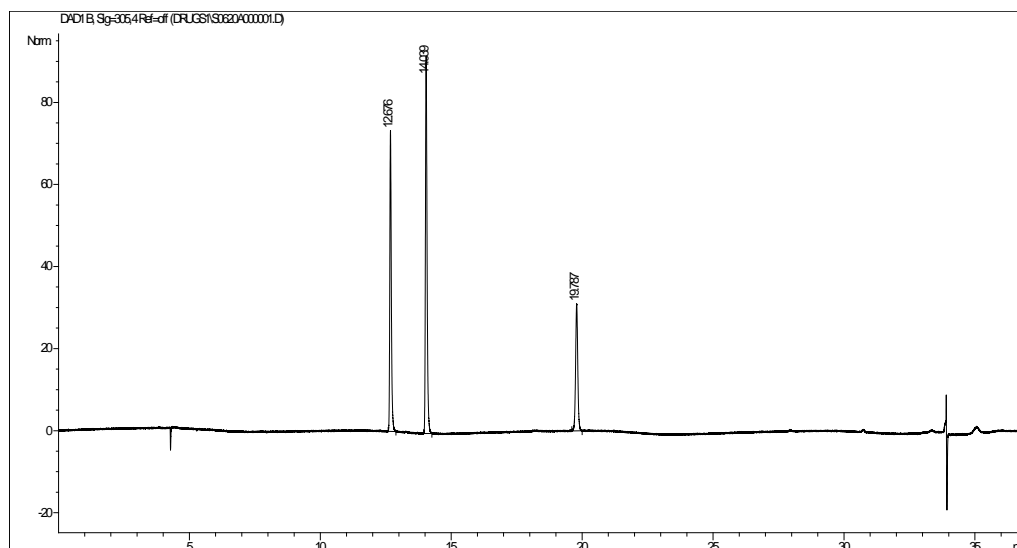


Рис.6. ВЭЖХ- хроматограммы залеплона, золпидема, зопиклона.

Для некоторых из анализируемых веществ (оланзапин, залеплон, золпидема, зопиклон) методика была апробирована в экспериментах на лабораторных животных (крысах). Во всех случаях в тканях отравленных животных вещества были идентифицированы и количественно определены.

Необходимо отметить, что описанная методика была успешно применена для определения в биологических объектах других токсических веществ основного характера, относящихся к разным химическим и фармакологическим группам (но-шпа, верапамил, аминазин, мелипрамин, amitriptilin, хлорпротиксен и др.).

Вывод. Таким образом, в работе показана возможность применения разработанной методики для химико-токсикологического анализа ряда психотропных и снотворных токсических соединений. Методика является эффективной, экспрессной, включает применение последовательного сочетания нескольких физико-химических методов анализа, является «безаликвотной», предполагает использование небольших навесок биологического материала, малый расход органических растворителей и может быть применена для определения в биологических объектах других токсических веществ основного характера.

Список литературы:

1. Карташов В.А., Чернова Л.В. Химико-токсикологический анализ. Ч. 1: Выделение токсических веществ из биологических объектов. Майкоп: Качество, 2008. 188 с.
2. Карташов В.А. Определение рисперидона, палиперидона и зипрасидона в биологических объектах /В.А. Карташов, Л.В. Чернова, Л.Г. Сидельникова // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2014. - № 4 (9). – С. 176 – 186 с.

3. Карташов В.А., Чернова Л.В. Определение кветиапина и оланзапина в биологических объектах / В.А. Карташов, Л.В. Чернова // Судебно-медицинская экспертиза. – 2014. - № 5. – С. 47-52.
4. Чепурная Г.П. Определение зопиклона, золпидема и залеплона в ткани печени / Г.П. Чепурная, В.А. Карташов, Л.В. Чернова // Фармацевтический кластер как интеграция науки, образования и производства: сб. материалов 5-й междунар. науч.-практ. телеконф. – Белгород, 2015. – С. 187-191.
5. Чепурная Г.П. Изолирование и определение Z-препаратов в трупной ткани желудка и кишечника / Г.П. Чепурная, В.А. Карташов, Л.В. Чернова // Инновационные технологии в фармации: сб. науч. тр. – Иркутск, 2016. – Вып. 3. – С. 174 – 180.
6. Чепурная Г.П. Изолирование и определение золпидема, залеплона и зопиклона при исследовании мочи / Г.П. Чепурная, В.А. Карташов, Л.В. Чернова // Современные проблемы гуманитарных и естественных наук: материалы XX междунар. науч.-практ. конф. – М., 2014. – С. 297 – 302.
7. Карташов В.А. Определение зипрасидона в моче / В.А. Карташов, Л.В. Чернова, Л.Г. Сидельникова // Фармацевтический кластер как интеграция науки, образования и производства»: сб. материалов 5-й междунар. науч.-практ. телеконф. – Белгород, 2015. – С. 182-186.
8. Карташов В.А. Определение rispеридона и палиперидона в моче / В.А. Карташов, Л.В. Чернова, Л.Г. Сидельникова // The Fifth European Conference on Biology and Medical Sciences: proceedings of the 5th European Conference on Biology and Medical Sciences. – Vienna, 2015. – P. 213-220.
9. Карташов В.А., Чернова Л.В. Химико-токсикологический анализ. Ч. 2: Методы исследования. Тонкослойная хроматография. – Майкоп: Качество, 2011. – 93 с
10. Применение метода ВЭЖХ для анализа некоторых антипсихотических и снотворных лекарственных средств, выделенных из биологических объектов/ Г.П. Чепурная, В.А. Карташов, Л.В. Чернова [и др.] // Актуальные проблемы управления здоровьем населения: сб. науч. тр. – Нижний Новгород, 2015. – Вып. VIII. – С. 178-182.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ИОНОМЕТРИЧЕСКОГО АНАЛИЗА КАНАМИЦИНА СУЛЬФАТА

Кизим Е.Г., Петухова И.Ю., Попов Ю.М.

Национальный Фармацевтический Университет, г.Харьков, Украина.

Гентамицин является антибиотиком группы аминогликозидов с широким спектром действия и применяется при тяжелых инфекционных заболеваниях, в случае устойчивости бактерий к менее токсичным антибиотикам. Механизм его действия связан с ингибированием рибосомальных субъединиц 30S, что обуславливает его легкую абсорбцию

и способствует быстрому достижению терапевтической дозы в крови, а также равномерному распределению во всех тканях организма. Однако его длительное применение или передозировка приводит к побочным эффектам различной степени тяжести. В некоторых случаях применение гентамицина сульфата вызывает ототоксичность, которая проявляется в снижении остроты слуха и поражении вестибулярного аппарата. Также наблюдается нефротоксичность в виде олигурии и азотемии. Реже возникают такие побочные эффекты как тошнота, рвота, гипербилирубинемия и различные аллергические реакции: сыпь, зуд, отек Квинке.[1].

В связи с этим возникает необходимость разработки экспрессных и простых методик анализа гентамицина сульфата как в лекарственных формах так и в биологических жидкостях, таких как слюна, кровь, моча.

Обзор литературных данных показал, что для идентификации гентамицина сульфата применяют реакцию с нингидрином, метод ТСХ, УФ- и ИК-спектрофотометрию, поляриметрию. Для количественного определения гентамицина сульфата применяют спектроскопические методы анализа: УФ- спектрофотометрию и фотоэлектроколориметрию. Фотоколориметрические методы анализа основаны на образовании окрашенных комплексов гентамицина с катионами меди (II) в щелочной среде или нингидриновым реактивом. Также для количественного анализа применяют турбидиметрию, поляриметрию и ВЭЖХ.[2]. Эти методы используют для определения гентамицина в лекарственных формах и биологических жидкостях (кровь и моча). Однако в фармацевтическом и медицинском анализе чаще всего применяют микробиологический метод. Но он не является специфическим, характеризуется низкой чувствительностью и длительной продолжительностью анализа. Следовательно, описанные в литературе методы анализа гентамицина сульфата малочувствительны, трудоемки и длительны, в некоторых из них аналитический контроль гентамицина проводят не по биологически активной части молекулы. Такой подход в настоящее время малопримем. В свете изложенного наиболее перспективным является потенциометрический метод с использованием ионселективных электродов (ионометрия), позволяющий проводить анализ по биологической активной части молекулы. Также этот метод не требует применения дорогостоящего оборудования, дополнительных реактивов и реагентов, характеризуется достаточной чувствительностью и экспрессностью.[3].

В литературе описаны ионселективные электроды (ИСЭ) на гентамицин с пластифицированными мембранами на основе ионных ассоциатов гентамицина с тетрафенилборатом и кислотным хром черным .[4,5]. Однако предложенные электроды характеризуются узким диапазоном определяемых концентраций ($1 \cdot 10^{-3}$ – $4 \cdot 10^{-5}$), низкой

специфичностью мембраны $K_{A/B}^{пот} \approx 1$ в присутствии органических веществ, что затрудняет анализ канамицина в сложных лекарственных формах. Вероятно это обусловлено свойствами электродоселективного вещества мембраны вышеуказанных электродов. Однако в литературе имеются данные об использовании в качестве электроактивных веществ ассоциатов органических катионов с гетерополианионами структуры Кеггина ($XMe_{12}O_{10}$; где X(P, Si); Me(Mo(V); W(VI); V(V)) [6]. Эти соединения являются труднорастворимыми в воде, но легко растворимыми в органических растворителях, что позволяет использовать их в пластифицированных мембранах ИСЭ. В связи с этим представляет интерес использовать в качестве электроактивных веществ ассоциаты гетерополианионов структуры Кеггина с гентамицином для получения ИСЭ на гентамицин сульфат.

Целью исследования является изучение реакций гентамицина сульфата с различными гетерополикислотами для выбора электроактивного вещества для получения ИСЭ на гентамицин.

Для исследований использовали гентамицина сульфат фармакопейной чистоты, гетерополикислоты: фосфорномолибденовая, фосфорновольфрамовая, кремниймолибденовая и кремнийвольфрамовая квалификации ч.д.а. Для выполнения реакций гентамицина сульфата с гетерополикислотами готовили 0,1 М водные растворы гентамицина сульфата и вышеуказанных гетерополикислот. Растворы гентамицина готовили последовательным разведением его 0,1 М раствором до величины, при которой не наблюдался аналитический эффект реакции.

В результате проведения реакции были получены соответствующие ионные ассоциаты гентамицина сульфата с вышеуказанными гетерополикислотами, которые представляют малорастворимые в воде соединения желтого или белого цвета. Также были рассчитаны параметры чувствительности реакций: предельная концентрация (C_{lim}) и предельное разбавление (V_{lim}). Результаты исследований кривизны в таблице 1.

Табл. 1. Характеристики чувствительности реакций гентамицина сульфата с гетерополикислотами

Гетерополи-кислоты	$H_3[PMo_{12}O_{40}]$	$H_3[PW_{12}O_{40}]$	$H_4[SiMo_{12}O_{40}]$	$H_4[SiW_{12}O_{40}]$
цвет осадка	желтый	белый	желтый	белый
параметры чувствительности реакций				
C_{lim} (г/см ³)	$(3,6 \pm 0,1) \cdot 10^{-4}$	$(1,2 \pm 0,2) \cdot 10^{-4}$	$(1,0 \pm 0,1) \cdot 10^{-4}$	$(3,2 \pm 0,1) \cdot 10^{-5}$
V_{lim} (см ³ /г)	$(1,7 \pm 0,1) \cdot 10^3$	$(5,3 \pm 0,1) \cdot 10^3$	$(6,7 \pm 0,1) \cdot 10^3$	$(3,1 \pm 0,2) \cdot 10^4$

Как видно из приведенных данных, все реакции характеризуются достаточной чувствительностью: $C_{\text{lim}} = 10^{-4} - 10^{-5} \text{ г/см}^3$, $V_{\text{lim}} = 10^3 - 10^4 \text{ см}^3/\text{г}$, что соответствует требованиям предъявляемым к реакциям определения. Наиболее чувствительной является реакция гентамицина сульфата с кремнийвольфрамовой кислотой: $C_{\text{lim}} = (3,2 \pm 0,1) \cdot 10^{-5} \text{ г/см}^3$, $V_{\text{lim}} = (3,1 \pm 0,2) \cdot 10^4 \text{ см}^3/\text{г}$. Следовательно в качестве электродоактивного вещества для ИСЭ на гентамицин необходимо использовать ионный ассоциат гентамицина сульфата с кремнийвольфрамовой кислотой.

Список литературы:

1. Машковский М.Л. Лекарственные средства. Часть 2.. – М.: Медицина, 1984.–224 с.
2. Державна Фармакопея України/ Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. 2-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2015, – 556 с.
3. Морф В. Принципы работы ионселективных электродов и мембранный транспорт/Пер. с англ. – М.:Мир,1985–280 с.
4. Кулагина Е.Г. Экспрессное ионометрическое определение аминоклиоксидных антибиотиков в лекарственных формах и биологических жидкостях/ Е.Г. Кулагина, В.В . Барагузна , О.И. Кулагина //Журн. аналит. химии. 2005.Т.60. №6. С.592-597.
5. Кулагина Е.Г. Ионселективные электроды для определения антибиотиков пенициллинового ряда в биологических жидкостях и лекарственных формах. / Е.Г. Кулагина , В.В.Барагузна , Кулагина О.И. //Журн. аналит. химии. 2004.Т.38.№9.С.48-51.
6. Ткач В.І. Гетерополіаніони як аналітичні реагенти на азотовмісні органічні речовини: Монографія.– Дніпропетровськ:Вид-во ДДУ, 1995. – 196 с.

РАЗРАБОТКА ЭЛЕКТРОННОГО РЕСУРСА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ О ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ С ЦЕЛЮ ЗЛУПОТРЕБЛЕНИЯ

*Копытов К.А., Порсева Н.Ю., Дворская О.Н.
ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая
академия» Минздрава России*

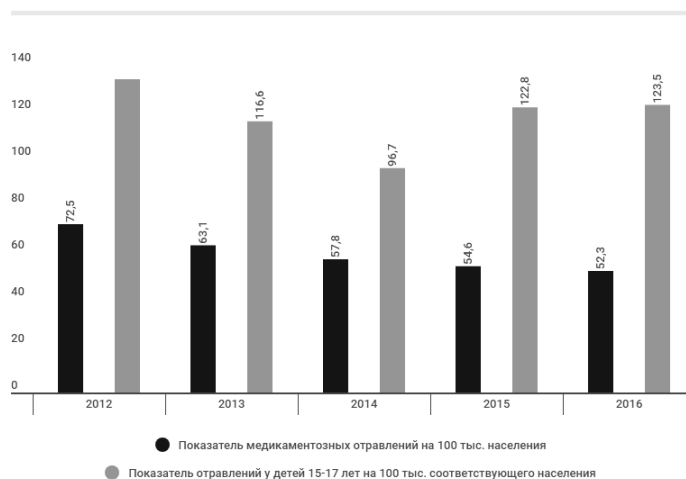
Современная ситуация по злоупотреблению лекарственными препаратами, обладающими психоактивным действием, является достаточно острой. Анализируя доклады Международного Комитета по Контролю за оборотом Наркотиков (МККН) за последние 4 года, можно констатировать факт, что вне зависимости от экономического и социального благополучия страны случаи злоупотребления лекарственными препаратами не уменьшаются, а наоборот только

увеличиваются. Так, например, количество людей, которые злоупотребляют препаратами, содержащие опиаты и опиоиды, по разным подсчетам составляет около 33 млн. человек. При этом острая ситуация злоупотребления складывается в Центральной Азии (Бутан, Бангладеш, Индия и Непал). Препаратами, содержащими барбитураты, злоупотребляют в странах США, Японии, Бразилии, Новой Зеландии, Маврикии и странах Центральной Америки. О частых случаях злоупотребления бензодиазепинами сообщалось из стран Скандинавского полуострова, Франции, Центральной Азии и Армении [3–6].

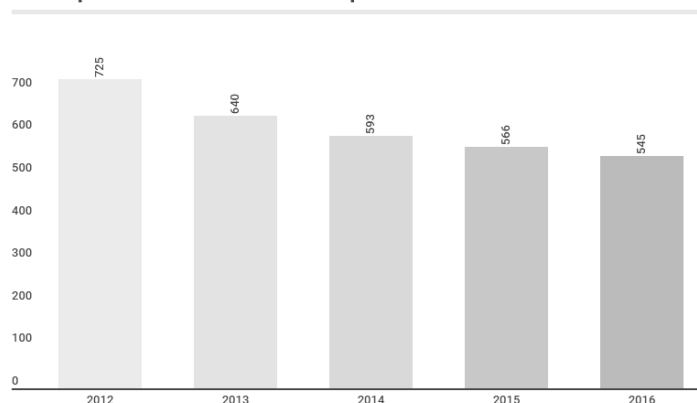
Ситуация в Российской Федерации несколько отличается от мировой сцены, но при этом остается актуальной и острой. Наравне с вышеуказанными группами препаратов, о фактах злоупотребления такими группами препаратов, как миорелаксанты, морфиноподобные вещества (декстрометорфан), Z-препараты и симпатомиметики (эфедрин), сообщаются из разных субъектов Российской Федерации, в том числе и в Пермском Крае [2, 7–9].

Отмечается некоторое улучшение ситуации по Пермскому Краю за последние пять лет. По данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор), число зафиксированных случаев отравления лекарственными препаратами в городе Перми уменьшилось в период с 2012 по 2016 год с 725 до 545 случаев, а в первом квартале 2017 года число зафиксированных случаев меньше среднестатистического значения прошлого периода, а именно – 125 случаев в 2017 году по сравнению с 135 случаями в 2016 году. Однако стоит отметить стабильно высокое количество людей, входящих в группу риска по отравлению лекарственными препаратами среди подростков 15-17 лет (более 120 человек на 100 тыс. соответствующего населения), и среди молодежи 18-20 лет (около 100 человек на 100 тыс. населения) [1].

Количество медикаментозных отравлений в г. Пермь за 2012-2016 гг. на 100 тыс. населения



Количество медикаментозных отравлений в г. Пермь за 2012-2016 гг.



Данные статистики по отравлениям лекарственными препаратами, как правило, являются вершиной айсберга и отражают зафиксированные медицинскими службами случаи отравлений. Большинство случаев отравлений остаются за гранью учетных данных, особенно это затрагивает случаи злоупотреблений лекарственными препаратами, естественно, что больные пытаются не афишировать факты немедицинского приема лекарств.

Ситуация со злоупотреблениями усугубляется также тем, что аптечные организации нарушают порядок отпуска лекарственных препаратов, отпуская их без рецепта врача. Учитывая социальную значимость проблемы злоупотребления лекарственными препаратами необходимо ужесточение мер контроля за порядком их отпуска из аптек.

Ещё одной причиной злоупотреблений лекарственными препаратами является отсутствие специальных знаний у специалистов фармацевтического профиля о наличии психоактивного действия у разных лекарственных препаратов, в соответствии с этим фармацевтические работники не могут дать потребителям грамотной консультации по применению ЛП и не способны предотвратить потенциально немедицинское использование препаратов. Кроме того, в системе фармацевтического образования уделяется недостаточно внимания данной теме, что обуславливает необходимость возобновления пробелов в этой области за счет повышения мотивации работников к самообразованию, осознания ими ответственности за здоровье людей и проведения дополнительного обучения по данной тематике.

Ситуация усугубляется еще тем, что те, кто получают соответствующий рецепт на лекарственный препарат у врача в медицинском учреждении зачастую не могут его выкупить в аптечной организации по причине неправильно оформленных рецептов. По собранным данным в аптечных организациях, в среднем 1 из 10 рецептов является неправильно оформленным, а в некоторых аптеках этот показатель может достигать 20%.

Для частичного решения обозначенных выше проблем, на кафедрах управления и экономики фармации и токсикологической химии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России авторами разработано учебно-методическое пособие по лекарственным препаратам, применяемым в немедицинских целях в формате электронного ресурса.

Ресурс представляет собой электронную базу данных, содержащую в себе подробную и систематизированную информацию о лекарственных препаратах, обладающих психоактивным действием с указанием их побочного действия при курсовом приеме и при злоупотреблении. В программу включены Международные непатентованные наименования (МНН) лекарственных препаратов, которые могут потенциально оказывать психоактивное действие, с указанием всех зарегистрированных на данный момент торговых наименований (ТН), лекарственных форм этих препаратов на территории Российской Федерации. В программе также отображаются правила выписывания (для медицинских организаций) и отпуска (для фармацевтических организаций) всех упомянутых в программе лекарственных препаратов с примерами оформления рецептурных бланков. Инструментарий программы высок: поиск препаратов по МНН, торговым наименованиям, фармако-терапевтическим группам, возможность выгрузки информации в отдельный файл, печать информации, группировка поиска, дистанционное обновление программы, всплывающие ссылки на действующую нормативную правовую документацию, образцы заполнения рецептурных бланков для рецептурных препаратов, включенных в базу данных ресурса.

Разработаны предложения по использованию данного учебно-методического пособия при организации обучения фармацевтических работников по проблеме немедицинского использования лекарственных препаратов:

- обучение фармацевтических специалистов, осуществляющих отпуск лекарственных препаратов, позволит повысить их профессиональный уровень и улучшить фармацевтическое обслуживание населения в процессе отпуска лекарственных препаратов
- формирование у специалистов целостного представления о роли фармацевтического работника при отпуске лекарственных препаратов, используемых в целях злоупотребления.

Далее планируется разработка программы повышения квалификации для фармацевтических работников в системе непрерывного медицинского и фармацевтического образования по тематике, связанной со злоупотреблением лекарственными препаратами с использованием в рамках обучения данного электронного ресурса.

Кроме того, планируется внедрение данного электронного ресурса в медицинские организации. В рамках внедрения в медицинские организации электронный ресурс будет представлен в Министерстве

Здравоохранения Пермского Края для дальнейшего внедрения в отделы амбулаторного лечения пациентов, при этом основной акцент будет направлен на ассортимент лекарственных препаратов, используемых с целью злоупотребления, а также правила выписывания и особенности оформления рецептов на лекарственные препараты медицинскими работниками.

Возможно внедрение данного электронного ресурса за пределами города Перми и Пермского Края, т.к. нормативная база регулирования оборота наркотических средств и психотропных веществ, а также других контролируемых групп лекарственных препаратов во всех субъектах одинаковая, а структурная организация медицинских и фармацевтических организаций мало отличается от местных организаций.

Следует отметить, что данный электронный ресурс не подразумевает изменения нормативной документации о правилах выписывания и отпуска лекарственных препаратов, обладающих психоактивным действием и используемых в немедицинских целях. Это лишь информационная база, призывающая всех медицинских и фармацевтических работников быть бдительными при отпуске данных групп потенциально опасных для здоровья препаратов. Использование данного ресурса основывается на этических началах и добрых побуждениях, направленных на уменьшение уровня токсикомании и на повышение уровня благополучия и здоровья населения.

Список литературы:

1. Аналитические обзоры “О заболеваемости наркологическими расстройствами и отравлениях химической этиологии г. Перми в 2012-2016 годах”// Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Пермскому краю [Электронный ресурс]. URL: <http://59.rospotrebnadzor.ru> (Дата обращения: 01.05.2017).
2. Дворская О.Н. О проблеме немедицинского использования лекарственного препарата тропикамид в Пермском крае / О. Н. Дворская, Е. Ю. Карпенко, Ю. Н. Тумилович // Медицинская экспертиза и право. – 2012. – N 1 – С.17-19.
3. Доклад за 2013 год// Международный комитет по контролю за оборотом наркотиков [Электронный ресурс]. URL: http://www.incb.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2013/Russian/AR_2013_R.pdf (Дата обращения: 25.03.2017).
4. Доклад за 2014 год// Международный комитет по контролю за оборотом наркотиков [Электронный ресурс]. URL: <http://www.incb.org/incb/en/publications/annual-reports/annual-report-2014.html> (Дата обращения: 25.03.2017).
5. Доклад за 2015 год// Международный комитет по контролю за

оборотом наркотиков [Электронный ресурс]. URL: http://www.incb.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2015/Russian/AR_2015_R.pdf (Дата обращения: 25.03.2017).

6. Доклад за 2016 год// Международный комитет по контролю над наркотиками [Электронный ресурс]. URL: http://www.incb.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2016/Russian/AR2016_R_ebook.pdf (Дата обращения: 25.03.2017).

7. Лин А.А. Фармацевтический рынок: коммерческий розничный спрос / А. А. Лин, С. В. Соколова, М. Е. Терехов // Проблемы современной экономики – 2013. – Vol.47. – N 3. – стр.378-382.

8. Малахова Н. Задержания наркотических средств / Н. Малахова // Таможенная политика России на Дальнем Востоке – 2007. – Vol.38. – N 1. – стр.99.

9. Морозова Н.И. Анализ криминологической ситуации, связанной с незаконным оборотом наркотиков в Кемеровской области / Н. И. Морозова // Вестник Томского Государственного Университета – 2008. – N 311. – с.30-34.

УПОТРЕБЛЕНИЕ ФЛУОКСЕТИНА БЕЗ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Лекомцев В.Т. Поздеев А.Р.

Флуоксетин, являясь антидепрессантом, представляет группу селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), при этом его антидепрессивное действие сочетается со стимулирующим [1]. Несмотря на то, что Флуоксетин был зарегистрирован еще в 1974 году и на фармацевтическом рынке появилось множество антидепрессантов СИОЗС он продолжает выписываться в больших количествах. Так, в США в 2010 году было выписано свыше 24,4 миллионов рецептов на Флуоксетин, что сделало его третьим по популярности выписанным антидепрессантом после Сертралина и Циталопрама [2].

Показаниями к назначению служат депрессии различного генеза, булимический невроз. Препарат применяют строго по назначению врача, т.к. противопоказаниями является суицидальная настроенность. Особенности фармакокинетики флуоксетина объясняется тот факт, что его побочные эффекты могут сохраняться более длительное время, чем у других препаратов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Поскольку фармакокинетика флуоксетина носит нелинейный характер, повышение его дозы приводит к непропорциональному повышению уровня препарата в крови, соответственно к непропорционально выраженному клиническому действию и таким же непропорционально выраженным проявлениям побочных эффектов. Период полувыведения ($T_{1/2}$) флуоксетин составляет 1-3 сут. после однократного приёма и 4-6 сут. при длительном введении. При приеме норфлуоксетина

$T_{1/2}$ составляет 4-16 сут., что вызывает значительную кумуляцию веществ и длительное присутствие в организме после отмены. При нарушении функции почек выведение флуоксетина и его метаболитов замедляется. Особенно опасен для здоровья данный препарат при совместном употреблении с алкоголем и другими психоактивными веществами [3,4].

В РФ несмотря на то что Флуоксетин приобретается по рецепту врача, препарат широко «разрекламирован» с социальных сетей среди молодежи, особенно молодых девушек как средство для похудения, что приводит к его немедицинскому потреблению. Приобрести Флуоксетин можно свободно через интернет-аптеки, сделать заказ через социальные сети.

Нами приводится случай употребление Флуоксетина без медицинского назначения. При изучении подлинной истории болезни № 6...1 и освидетельствовании А. 16 лет, из анамнеза известно, что родилась в полной многодетной семье. Беременность у матери протекала без осложнений, в раннем развитии без особенностей. В детском возрасте перенесла детские инфекции без мозговых осложнений. В школу пошла с 7 лет. Училась на «4» и «5». В школе был контакт с асоциальными учениками. Из школьной характеристики в материалах уголовного дела: «В данном лице А. умеет преодолевать затруднения в учебе, стремится выполнять требования учителей. А. обладает определенным уровнем сформированных навыков учебно-познавательной деятельности, хорошими способностями к обучению: умеет излагать главное и наиболее существенное, делать выводы и обобщения. А. углубленно изучает предметы естественного цикла: химию и биологию. По результатам четверти у А. в основном оценка «хорошо». Могла бы учиться гораздо успешнее, если бы не многочисленные пропуски уроков по болезни. В свободное время А. занимается спортом, увлекается стрельбой из лука, входит в состав команды по лыжам и лёгкой атлетике. Девушка имеет широкий кругозор, умеет видеть и понимать прекрасное в искусстве и окружающей жизни. А. обладает музыкальными способностями, хорошо поёт, танцует, читает стихи. А. - отзывчивый человек, доброжелательно относится к людям, обладает организаторскими способностями и креативным мышлением. Одноклассники уважают А., отношения ровные и дружеские. Принимала участие в образовательной программе «Город в подарок» (г. Санкт-Петербург)».

В 2016 году у А. было ЧМТ с потерей сознания. Была осмотрена неврологом, сделана ЭЭГ, некоторое время после этою наблюдалась астения. Познакомилась с молодым человеком старше её возраста, периодически участвовала в вечеринках, имели место пробы алкоголя. С этого же времени изменилась в поведении, появилась неустойчивость настроения. Неоднократно в достояния «депрессии» наносила множественные порезы в области левой локтевой вены. Во время госпитализации в БУЗ и СПЭ УР РКПБ МЗ УР выяснилось, что как только

познакомилась с молодым человеком «по совету» старшей подруги стала принимать Флуоксетин. Судьба старшей подруги также вызвала у А. сильную психическую травму: перед совершением суицида, та пригласила ее зафиксировать на видео ее уход из жизни (несмотря на то, что А. не присутствовала при этом).

Повторная госпитализация через 3 месяца после выписки (связана с неоднократными уходами из дома в компании асоциальных подростков). В последний раз после ухода из дома в отношении А. были совершены противоправные деяния, и с ее согласия она была направлена на лечение в отделение РКПБ. Сложности диагностики поведенческих нарушений несовершеннолетней А. потребовали консультации психотерапевтов, и получение реабилитационных программ НИИ ПНИ им. В.М.Бехтерева в г. Санкт-Петербурге».

У личности А. по неустойчивому типу с конверсионными включениями после ряда психогенных моментов (была обсуждена за внешний вид классным руководителем в присутствии всего класса и конфликта с молодым человеком) появилась неустойчивость настроения, свое состояние А. оценивала как депрессивное. «По рекомендации» молодого человека стала принимать Флуоксетин. На этом фоне стала конфликтной с родителями, в школе с учителями, настроение оставалось неустойчивым (дополнительно вне дома периодически принимала алкоголь). После начала приема Флуоксетина заметно похудела, и стало проявляться анорексигенное действие данного препарата.

Таким образом, клиническое наблюдение дает основание говорить о необходимости тщательного наблюдения за больными с суицидальными намерениями, особенно у детей и подростков в состоянии депрессии. Наиболее велик риск суицида у больных ранее принимавших другие антидепрессанты, т.к. на фоне приема Флуоксетина отмечается двигательное беспокойство и чрезмерное утомление. Кроме того, у больных с низкой массой тела следует учитывать, что прием Флуоксетина может вызвать анорексигенное действие которое и представлено в нашем клиническом случае. При назначении Флуоксетина в медицинских целях врачам следует учитывать его фармакологическое взаимодействие с другими лекарственными препаратами. Описанный случай свидетельствует о недостаточном контроле за оборотом психотропных препаратов. Клинический случай указывает на необходимость запрета продажи и реализации психофармакологических препаратов (в частности, Флуоксетина) через интернет-аптеки.

Список литературы:

1. Данилов Д.С. Антидепрессанты - селективные ингибиторы обратного нейронального захвата серотонина: 40-летняя история // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика, 2015. – №1. – Т. 7. – С. 66- 74.

2. Флуоксетин. - <https://ru.wikipedia.org/wiki/Флуоксетин#>. – Дата обращения 23.05.2017 г.
3. Ушкалова Е. А., Ушкалова А. В. Фармакотерапия депрессии у кардиологических больных // Трудный пациент. — 2006. — № 1. – С. 50-60.
4. Яничак Ф. Дж., Дэвис Дж. М., Прескорн Ш. Х., Айд Ф. Дж. мл. Принципы и практика психофармакотерапии. — 3-е. — М., 1999. — 728 с.

ЭКСТРАКЦИОННОЕ ВЫМОРАЖИВАНИЕ В АНАЛИЗЕ ПРЕГАБАЛИНА

*Кирсанова Л.С., Люст Е.Н., Коркодинова Л.М., Голубев Р.С.
ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия»
Минздрава России*

В последние несколько лет зафиксирован рост числа случаев злоупотребления прегабалином [5,6,7], применяемого для терапии нейропатических болей различного происхождения, фибромиалгий, генерализованного тревожного расстройства и в комплексном лечении эпилепсии [2]. Данный лекарственный препарат, воздействуя на центральную нервную систему человека, в больших дозах оказывает эйфоризирующее действие с вероятным последующим формированием зависимости [4]. Повышенный интерес к прегабалину для использования в немедицинских целях вызывает необходимость более тщательного и подробного изучения методов его выделения из образцов биологического происхождения с целью последующей идентификации.

В настоящее время в практической деятельности применяются несколько методов экстрагирования исследуемых веществ из биологических жидкостей: прямая экстракция, твердофазная экстракция, осаждение электролитами и др. В литературных источниках также встречается информация об экстракционном вымораживании – метод выделения анализируемых веществ, сочетающий в себе их экстракцию ограниченно растворимой или растворимой органической жидкостью и кристаллизацию водной части биологической пробы, где происходит процесс межфазного распределения вещества. Данный метод изучен к целому ряду соединений: кофеин, антигистаминные средства, азалептин, опиаты (кодеин, этилморфин), опиоиды (тримеперидин, трамадол) [1,3].

Данный метод нами применен для выделения прегабалина, имеющего токсикологическое значение. По отношению к прегабалину изучался ряд экстрагентов: этилацетат; этилацетат, насыщенный водой; эфир диэтиловый; эфир диэтиловый, насыщенный водой; этилацетат: эфир диэтиловый (1:1), этилацетат: эфир диэтиловый (1:1) с добавлением ацетонитрила, ацетонитрил, н-бутанол, этилацетат: н-бутанол (1:1). Исследования проводили с водными растворами анализируемого вещества, с модельными смесями биологических жидкостей (моча, плазма крови) по условиям, показавшим наилучшие результаты в опытах с водными растворами.

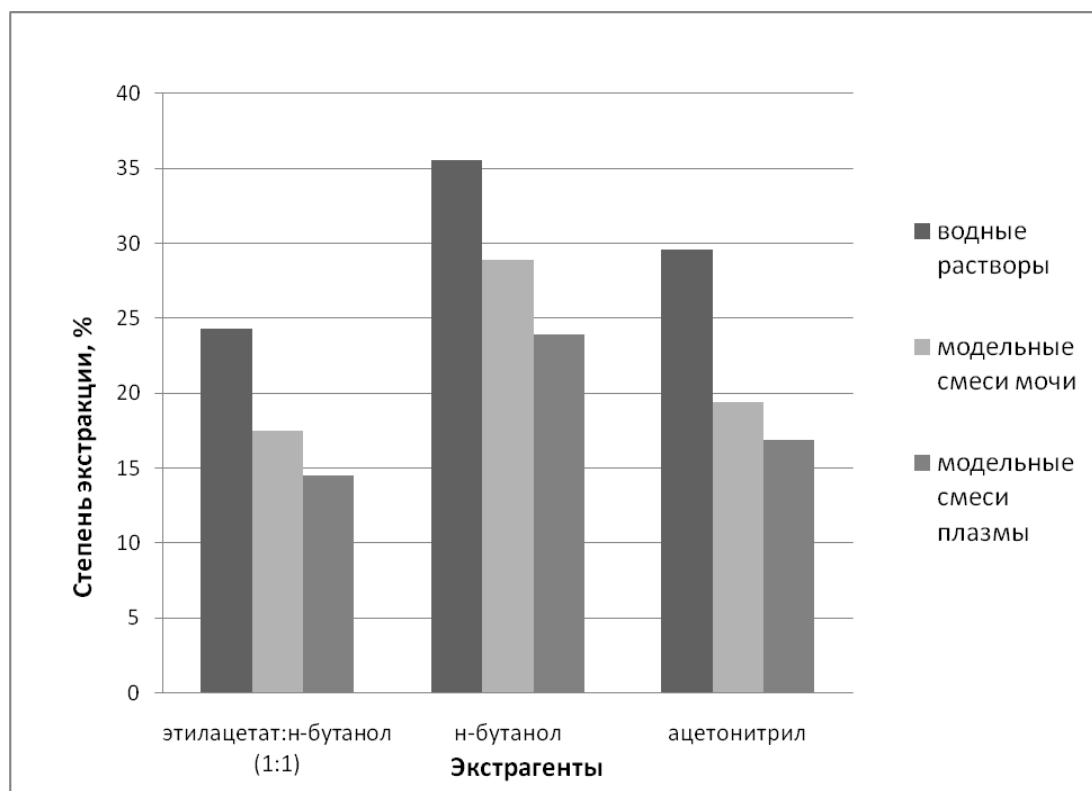


Рис. 1. Зависимость степени экстракции прегабалина в методе экстракционного вымораживания от типа растворителя.

Табл. 1. Статистическая обработка результатов экстракционного вымораживания прегабалина (n=6, P= 95%, t(P,f)= 2,57)

	Этилацетат: н-бутанол (1:1)	Н-бутанол	Ацетонитрил
Водные растворы	$\bar{x}=0,367$ $S=0,0108$ $S\delta, \%= 1,20$ $\Delta \bar{x}=0,011$ $\bar{\varepsilon}, \%=2,99$	$\bar{x}=0,530$ $S=0,0500$ $S\delta, \%=3,85$ $\Delta \bar{x}=0,052$ $\bar{\varepsilon}, \%=9,90$	$\bar{x}=0,445$ $S=0,0197$ $S\delta, \%= 1,81$ $\Delta \bar{x}=0,021$ $\bar{\varepsilon}, \%=4,70$
Модельная смесь мочи	$\bar{x}=0,260$ $S=0,0473$ $S\delta, \%= 7,43$ $\Delta \bar{x}=0,050$ $\bar{\varepsilon}, \%=9,10$	$\bar{x}=0,430$ $S=0,0427$ $S\delta, \%=4,05$ $\Delta \bar{x}=0,045$ $\bar{\varepsilon}, \%=8,40$	$\bar{x}=0,297$ $S=0,0054$ $S\delta, \%= 0,74$ $\Delta \bar{x}=0,006$ $\bar{\varepsilon}, \%=1,90$
Модельная смесь плазмы	$\bar{x}=0,218$ $S=0,0165$ $S\delta, \%= 3,08$ $\Delta \bar{x}=0,017$ $\bar{\varepsilon}, \%=7,80$	$\bar{x}=0,358$ $S=0,0224$ $S\delta, \%=2,56$ $\Delta \bar{x}=0,023$ $\bar{\varepsilon}, \%=6,57$	$\bar{x}=0,25$ $S=0,0482$ $S\delta, \%= 7,86$ $\Delta \bar{x}=0,051$ $\bar{\varepsilon}, \%=9,45$

Следует отметить, что выделения прегабалина в органический слой при охлаждении смесей не наблюдали или наблюдали незначительный

выход для целого ряда экстрагентов. Результаты экспериментов представлены на диаграмме 1 и таблице 1. Выделение прегабалина наблюдали при использовании экстрагентов н-бутанол, ацетонитрил, смесь этилацетат: н-бутанол (1:1), что вероятно можно связать с более высокой полярностью растворителей.

Список литературы:

1. Бехтерев В.Н. Применение экстракционного вымораживания на этапе пробоподготовки при определении лекарственных препаратов в биологических пробах / Бехтерев В.Н., Гаврилова С.Н. // Актуальные проблемы диагностики, профилактики и лечения профессионально обусловленных заболеваний: сб. материалов II всерос. науч.-практич. конф. – Сочи, 2014. – 310-315.
2. Данилов А.Б. Нейропатическая боль: монография / А.Б. Данилов, О.С. Давыдов. – М: Боргес, 2007. – 190 с.
3. Поспелова А.А. Экстракционное вымораживание и твердофазная экстракция в судебном-химическом исследовании ряда антигистаминных средств, нейролептиков, транквилизаторов, опиатов, опиоидов, местных анестетиков/ А.А. Поспелова, Т.Л. Малкова, Л.Н. Карпова // Токсикология. – 2012. – 1 февраля. - Т. 13. – 94-101. Режим доступа: WWW.MEDLINE.RU.
4. Пискунов М.В. Зависимость от прегабалина («лирика»): обзор литературы и собственные клинические наблюдения/ М.В. Пискунов, А.Н. Кривенков, Н.В. Рейхель// Наркология. – 2013. - №4. – 52-55.
5. Рохлина М.Л. Злоупотребление производными лекарственных препаратов/ М.Л. Рохлина, Д.Д. Богинская, Н.Н. Усманова// Журнал неврологии и психиатрии. – 2013. - №7. – 55-59.
6. Солдаткин В.А. Применение прегабалина без назначения врача/ В.А. Солдаткин, Д.А. Любченко, Е.В. Светличная, Е.А. Рябкина// Журнал неврологии и психиатрии. – 2014. - №11(2).- 37-39.
7. Grosshans M., Pregabalin abuse, dependence and with-drawal: a case report/ M.Grosshans, J. Mutschler, D. Hermann et al. // The American Journal of psychiatry. – 2010. – №167. – 868-869.
8. Методические рекомендации по валидации аналитических методик, используемых в судебном-химическом и химико-токсикологическом анализе биологического материала. – М.: ЭСПЭХа. – 2014. – 73 с.

К ВОПРОСУ О ПРОБЛЕМЕ НЕКОНТРОЛИРУЕМОГО ОБОРОТА НАСВАЯ В РОССИИ

*Мащенко П.С., Булгакова Е.А., Ульянова Я.И., Адылшина Е.В.
ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия»
Минздрава России*

В последнее время актуальной для некоторых слоев населения является проблема злоупотребления насваем. Причинами высокой распространенности употребления насвая являются: низкая цена, легкая доступность, малая информированность населения, отсутствие должного государственного контроля за оборотом насвая. Также не малую роль играет тот факт, что Россия граничит со странами СНГ, в которых насвай - своего рода элемент культуры [1].

Насвая – вид некурительного табачного изделия. Основным активным компонентом насвая является никотин из махорки или табака. Кроме того в насвае содержится гашеная известь или другой щелочной агент для быстрого всасывания никотина в ротовой полости. В частности с этой целью используется зола и даже птичий помет [2].

Основной проблемой регулирования распространения насвая является то, что в настоящее время в Российской Федерации нет четкого официального определения насвая, методик его идентификации. Этот факт затрудняет контроль за продажей данного продукта и возможные меры ответственности. Все эти трудности напрямую связаны с тем, что состав насвая может варьироваться, т.к. насвай производится кустарным образом.

Естественным образом всплывает проблема о малой информированности населения о его возможном побочном действии. Насвай не проходит никаких клинических испытаний и не имеет никаких сертификатов, в отличие от табачной продукции, которая сертифицируется в обязательном порядке.

Основными потребителями насвая являются школьники, студенты средних проф. учреждений. Потребление насвая для них является очень экономичным по сравнению с табакокурением. Упаковка насвая стоит примерно 20 рублей, в то время как пачка сигарет – около 100 рублей. Но наряду с экономичностью стоит и высокая вредность, о которой не думают потребители насвая. Проблема эта серьезная, социальная и требует решения с участием государственных ведомств. Сейчас в ПГФА начато исследование насвая с целью доказательства его небезопасности и определения возможности усиления контроля за его оборотом. Для исследования на Центральном рынке г. Перми были свободно приобретены образцы насвая в виде порошка и гранул.

Методами газовой хроматографии с масс-селективной детекцией и ВЭЖХ с диодноматричным детектором был исследован состав приобретенных образцов насвая. Никакие контролируемые вещества не

были обнаружены. В составе всех образцов был найден лишь никотин. Тем не менее, приобретенные в одном месте образцы в разных формах (порошок и гранулы) показали, что количество никотина в них значительно отличается.

Для исследования ульцерогенного действия насвая в опыте использовались 24 животных (группы по 6 крыс). Двум группам вводили раствор насвая: одной группе – из порошкообразного насвая, второй – из насвая в виде гранул. Животным группы сравнения вводили ацетилсалициловую кислоту [3]. Интактной группе вводили воду очищенную. Вещества вводили в дозе 40 мг/кг (1/5 LD₅₀ ацетилсалициловой кислоты). Группе крыс, которой вводили насвай в виде порошка, доза была уменьшена в два раза, чтобы предотвратить смертность в ходе эксперимента (вероятно, связано с повышенной концентрацией никотина).

Соизмеримое с ацетилсалициловой кислотой ульцерогенное действие было выявлено у насвая в виде гранул. Вероятно в связи с разбавлением – ульцерогенное действие насвая в виде порошка не было обнаружено. Однако видится необходимость продолжения исследований насвая на живом организме, включающих более длительные исследования.

В связи с низкой информированностью населения о насвае, и с тяжелыми последствиями, которые может вызывать длительный прием насвая, видится необходимость его изучения, введение более жесткого контроля за его оборотом.

Список литературы:

1. Детям подсовывают легальную «дурь» // [Электронный ресурс] режим доступа: URL: <http://mironov.ru/arhiv/mn834/mn/06-1.php>.
2. Насвай: зачем нашим детям потреблять куриный помет? // [Электронный ресурс] режим доступа: URL http://www.narkotiki.ru/5_6316.htm.
3. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств, Часть 1/ Под редакцией А.Н. Миронова. - Гриф и К. – М.- 2012. -944 с.

НЕЗАКОННОЕ ИЗГОТОВЛЕНИЕ, ПРИОБРЕТЕНИЕ, ХРАНЕНИЕ, ПЕРЕВОЗКА, ПЕРЕСЫЛКА ЛИБО СБЫТ НАРКОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ИЛИ ПСИХОТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ. СОСТАВ И ВИДЫ ЭТОГО ПРЕСТУПЛЕНИЯ.

Мухаметдинова А. Н.

ФГБОУ ВО «Россиская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», Пермский филиал

Наркотические средства и психотропные вещества имеют двойственную природу: с одной стороны, в силу лечебных свойств они являются неотъемлемым элементом системы здравоохранения, с другой - их неконтролируемый оборот приводит к серьезнейшим социальным издержкам, сопряженным, в частности, с наркоманией и немедицинским потреблением.

В настоящее время злоупотребление наркотическими средствами и психотропными веществами является одной из острейших социальных проблем современности. Современное состояние уровня и структуры преступности свидетельствует о неизменном росте числа преступлений, связанных с незаконным оборотом наркотических средств, психотропных веществ и их аналогов. Достаточно распространена наркопреступность и в Пермском крае. Дело в том, что выгодное экономико-географическое положение Пермского края, высокое развитие системы транспорта создают благоприятные условия для осуществления через Пермский край разнохарактерных транспортных связей западных регионов России с Сибирью и Дальним Востоком, что активно используют наркокурьеры для транзита наркотиков в западные регионы России и европейские страны.

Злоупотребление наркотиками и их незаконной оборот продолжают оказывать все более разрушительное воздействие на развитие мирового сообщества, безвременно прерывая жизни и калеча здоровье людей, стимулируя рост преступности, насилия и коррупции.

Безусловно, уровень преступности в сфере наркооборота находится в тесной зависимости от причин, по которым те или иные лица употребляют наркотики. Следует выделить следующие факторы риска развития наркозависимости подростка: внутрисемейные; социальные; личностные. Среди причин, способствующих развитию наркомании, главенствующее место занимают психологические. Особую роль при первом употреблении наркотиков играет любопытство, мода, подражание сверстникам. В результате употребления наркотических средств возникает зависимость как психологическая, так и физиологическая, которые ведут к необратимым последствиям.

В настоящее время в целях предупреждения наркозависимости и преступлений в сфере оборота наркотических средств и психотропных веществ необходимо:

- формировать у населения антинаркотическую позицию, что предполагает широкую разъяснительную работу об опасности для жизни и здоровья злоупотребления наркотиками и последствиях такого поведения;
- создавать культ семьи, ребенка; включать семью (особенно родителей) в движение против наркотиков;
- развивать систему социального контроля в сфере наркотизма, при этом важное значение в данном процессе имеет правильная организация внеучебной и досуговой деятельности подростков (спортивные организации, клубы по интересам и пр.).

При этом особое внимание следует уделять правовым аспектам предупреждения преступлений, связанных с незаконным оборотом наркотических средств.

Важнейшим условием эффективной борьбы с незаконным оборотом наркотических средств и психотропных веществ является качественное уголовное законодательство – в РФ, это, прежде всего, ст.ст. 228, 228.1 УК РФ.

Данные составы входят в группу преступлений, объектом которых выступает безопасность здоровья населения от негативного воздействия наркотических средств, которая является общим объектом для всех рассматриваемых преступлений. Если же говорить об иных частях ст. 228.1 УК РФ, то совершение преступлений, предусмотренных п. «в» ч. 3 ст. 228.1 УК РФ посягает, в том числе, на процесс нормального развития и воспитания несовершеннолетних граждан. При совершении преступлений в сфере незаконного оборота наркотических средств с использованием служебного положения, в том числе при незаконной выдаче рецепта на получение наркотических средств, а также лицами, в обязанности которых входит соблюдение правил оборота наркотических средств (п. «б» ч. 3 ст. 228.1 УК РФ) дополнительным объектом посягательства выступает также нормальное функционирование органов государственной власти, организаций, учреждений, поскольку преступник подрывает их авторитет.

Согласно ранее действовавшей редакции УК РФ, предметом данного преступления являлись наркотические средства, психотропные вещества, а также их аналоги. В настоящее время предметом данного преступления являются наркотические средства, психотропные вещества, растения, содержание наркотические средства или психотропные вещества, либо их части, содержащие наркотические средства или психотропные вещества.

С 01.01.2013 г. двухзвенная (крупный и особо крупный размеры) система дифференциации уголовной ответственности за незаконные действия с наркотическими средствами и психотропными веществами заменена трехзвенной (значительный, крупный и особо крупный размеры). При этом значительный, крупный и особо крупный размеры утверждены постановлением Правительства РФ от 01.10.2012 г. № 1002.

Объективная сторона данного преступления может быть выражена незаконным производством, сбытом либо пересылкой предмета данного

преступления. Следует отметить, что при установлении признаков объективной стороны анализируемого преступления на практике допускается значительное количество ошибок. Так, например, на практике продолжают встречаться случаи неверного разграничения таких понятий как производство и изготовление.

Также в следственно-судебной практике актуальным является вопрос о квалификации действий лица, сбывающего партию наркотического средства в несколько приемов. При квалификации указанных действий следует исходить из того, что когда лицо, имея умысел на сбыт наркотических средств, психотропных веществ или их аналогов в крупном или особо крупном размере, совершило такие действия в несколько приемов, реализовав лишь часть имеющихся у него указанных средств или веществ, не образующую крупного или особо крупного размера, все содеянное им подлежит квалификации по ч. 3 ст. 30 УК РФ и соответствующей части ст. 228.1 УК РФ.

Субъектом преступления, предусмотренного ст. 228.1 УК РФ, является физическое, вменяемое лицо, достигшее шестнадцатилетнего возраста. Среди лиц, являющихся субъектом преступления, предусмотренного ст. 228.1 УК РФ, наблюдается значительное количество наркозависимых лиц. Преимущественно субъектами указанного преступления являются лица мужского пола, не имеющие постоянного места работы.

Субъективная сторона преступления предполагает прямой умысел. Преступление признается совершенным с прямым умыслом, если лицо осознавало общественную опасность своего деяния, предвидело возможность или неизбежность наступления общественно опасных последствий и желало их наступления.

Считаю, что законодательство, регламентирующее вопросы привлечения к уголовной ответственности за незаконный оборот наркотических средств, нуждается в совершенствовании.

В частности, действующее уголовное законодательство должно быть дополнено нормой следующего содержания: «Потребление наркотических средств без назначения врача. Потребление наркотических средств или психотропных средств без назначения врача, если это деяние совершено: в следственном изоляторе; исправительном учреждении; административном здании или сооружении административного назначения; образовательном учреждении; на объектах спорта; объектах железнодорожного, воздушного, морского, внутреннего водного транспорта или метрополитена либо в общественном транспорте; в помещениях, используемых для развлечений или досуга; на улицах, в скверах, парках и других общественных местах; в присутствии несовершеннолетнего; неоднократно — наказывается ограничением свободы на срок до трех лет, либо арестом на срок до шести месяцев, либо лишением свободы на срок до трех лет.

Примечание. Лицо, в установленном порядке признанное больным наркоманией, может быть с его согласия направлено на медицинское и социальное восстановление в лечебно-профилактическое учреждение и в связи с этим освобождается от уголовной ответственности за данное преступление».

Серьезное внимание должно быть уделено пресечению случаев появления в печати или в других средствах массовой информации сведений, возбуждающих желание приобрести и употреблять наркотические средства, а равно торговли книжными изданиями, содержащими подобные сведения.

В этих целях в УК РФ целесообразно ввести статью следующего содержания: «Пропаганда наркотических средств или психотропных веществ:

1. Пропаганда либо незаконная реклама наркотических средств или психотропных веществ — наказываются штрафом в размере до двухсот тысяч рублей или в размере заработной платы или иного дохода осужденного за период до восемнадцати месяцев, либо ограничением свободы на срок до трех лет, либо принудительными работами на срок до трех лет, либо лишением свободы на тот же срок.

2. Деяния, предусмотренные частью первой настоящей статьи, совершенные: а) в отношении несовершеннолетнего; б) группой лиц по предварительному сговору или организованной группой; в) с использованием средств массовой информации, в том числе информационно-телекоммуникационных сетей, включая сеть Интернет, — наказываются лишением свободы на срок от трех до восьми лет с лишением права занимать определенные должности или заниматься определенной деятельностью на срок до пятнадцати лет либо без такового».

Внесение указанных дополнений в УК РФ позволит повысить эффективность борьбы с наркопреступностью и будет способствовать профилактике незаконного изготовления (производства), распространения и потребления наркотиков.

Список литературы:

1. Единая конвенция о наркотических средствах 1961 года с поправками, внесенными в нее в соответствии с Протоколом 1972 года о поправках к Единой конвенции о наркотических средствах: заключена в г. Нью-Йорке 30.03.1961 г. // Собр. законодательства РФ. - 2000. - №22. - Ст. 2269.
2. Конвенция о психотропных веществах: заключена в Вене 21.02.1971 г. // Сборник действующих договоров, соглашений и конвенций, заключенных СССР с иностранными государствами, Вып. XXXV. - М., 1981. - С. 416 – 434.
3. Конвенция о борьбе против незаконного оборота наркотических средств и психотропных веществ: заключена в Вене 20.12.1988 г. // Сборник международных договоров СССР и Российской Федерации, Вып. XLVII. - М., 1994. - С. 133 – 157.

4. Конституция Российской Федерации: принята всенародным голосованием 12.12.1993 г. (ред. от 21.07.2014 г.) // Российская газета. - 1993. - №237. - 25 декабря.
5. Об оперативно-розыскной деятельности: федер. закон от 12.08.1995 г. №144-ФЗ (ред. от 06.07.2016 г.) // Собр. законодательства РФ. - 1995. - №33. - Ст. 3349.
6. Уголовный кодекс Российской Федерации: федер. закон от 13.06.1996 г. №63-ФЗ (ред. от 07.04.2017 г.) // Собр. законодательства РФ. - 1996. - №25. - Ст. 2954.
7. О наркотических средствах и психотропных веществах: федер. закон от 08.01.1998 г. №3-ФЗ (ред. от 01.01.2017 г.) // Собр. законодательства РФ. - 1998. - №2. - Ст. 219.
8. О полиции: федер. закон от 07.02.2011 г. №3-ФЗ (ред. от 03.07.2016 г.) // Собр. законодательства РФ. - 2011. - №7. - Ст. 900.
9. О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации: федер. закон от 01.03.2012 г. №18-ФЗ (ред. от 03.07.2016 г.) // Собр. законодательства РФ. - 2012. - №10. - Ст. 1166.
10. Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации: Постановление Правительства РФ от 30.06.1998 г. №681 (ред. от 21.02.2017 г.) // Собр. законодательства РФ. - 1998. - №27. - Ст. 3198.
11. Об утверждении значительного, крупного и особо крупного
12. О судебной практике по делам о преступлениях, связанных с наркотическими средствами, психотропными, сильнодействующими и ядовитыми веществами: Постановление Пленума Верховного Суда РФ от 15.06.2006 г. № 14 (ред. от 30.06.2015 г.) // Российская газета. - 2006. - №137.
13. Обзор судебной практики по уголовным делам о преступлениях, связанных с незаконным оборотом наркотических средств, психотропных, сильнодействующих и ядовитых веществ от 27.06.2012 г. // Бюллетень Верховного Суда РФ. - 2012. - № 10.
14. Буркина, О.А. Особенности установления субъективных признаков состава преступления, предусмотренного статьей 228.1 УК РФ / О.А. Буркина // Уголовно-исполнительная система на современном этапе: взаимодействие науки и практики: материалы Международной научно-практической межведомственной конференции. / Под общей ред. А.А. Вотинова. – Самара: Самарский юридический институт Федеральной службы исполнения наказаний, 2016. - С. 106-108.
15. Гасанов, Э.Г. Борьба с наркотической преступностью: международный и сравнительно-правовой аспекты / Э.Р. Гасанов. - М.: ЮрИнфоР, 2012. – 209 с.
16. Данилов, В.В. История и нормативно-правовое регулирование оборота наркотических средств и наркопреступности в СССР и России в XX веке / В.В. Данилов // Мир науки и образования. - 2015. - № 3. - С. 5-10.

17. Идрисов, Н.Т. Периоды развития правовой регламентации наркотических преступлений в отечественном уголовном законодательстве / Н.Т. Идрисов // Вопросы современной юриспруденции. - 2016. - № 7 (58). - С. 62-70.
18. Каримова, Г.Г. Наркомания: исторические и социальные аспекты / Г.Г. Каримова // Наркоконтроль. - 2007. - № 1. - С. 31-34.
19. Хоршева, В.С. Эволюция уголовного преследования за преступления, связанные с незаконным оборотом наркотических средств / В.С. Хоршева // Вестник ТГУ. – 2009. - №12 (80). – С. 412-415.
20. Щербаков, А.Д. Состояние наркопреступности в Российской Федерации / А.Д. Щербаков // Социально-экономические явления и процессы. - 2015. - Т. 10. - № 9. - С. 212-216.

КОМБИНИРОВАННЫЕ ЛП, СОДЕРЖАЩИЕ МАЛЫЕ КОЛИЧЕСТВА НАРКОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ, ПСИХОТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ И ИХ ПРЕКУРСОРОВ: ФЕНОБАРБИТАЛ

Порсева Н.Ю., Дворская О.Н., Копытов К.А.

*ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия»
Минздрава России*

В РФ существуют группы комбинированных лекарственных препаратов (ЛП), содержащие в составе контролируемые вещества - наркотические средства, психотропные вещества и их прекурсоры, оборот которых регламентирован действующим законодательством. К таким контролируемым веществам относятся: **кодеин, декстрометорфан, фенобарбитал, хлордиазепоксид, эфедрин, псевдоэфедрин, эрготамин**. Они входят в состав комбинированных ЛП, обладающих противокашлевым, анальгетическим, противосудорожным, седативным, снотворным и спазмолитическим действием, и достаточно широко используются в медицинской практике [1].

Согласно постановлению Правительства РФ от 30.06.1998 г. №681 «Об утверждении Списков наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в РФ»: кодеин – наркотическое средство Списка II, декстрометорфан, **фенобарбитал**, хлордиазепоксид – **психотропные вещества Списка III**, эфедрин, псевдоэфедрин, эрготамин – прекурсоры таблицы I Списка IV.

Необходимость контроля за ЛП, содержащими в составе наркотические средства, психотропные вещества и их прекурсоры, связана с существующей проблемой злоупотребления этими препаратами как в РФ, так и в других странах.

На 2017 год в Государственном Реестре Лекарственных средств зарегистрирован 21 комбинированный лекарственный препарат, в состав которых входят производные барбитуровой кислоты (**фенобарбитал**):

Материалы III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием
24-26 мая 2017 года

- Как анальгезирующие средства: **Пентабуфен, Пентанов-Н (Пенталгин-Н), Сантопералгин, Седалгин-Нео, Седал-М, Пенталгин плюс, Пентанов – ICN, Тетралгин, Андипал, Андипал Авексима, Тетралгин-Н, Триалгин**
- Как бронхорасширяющие средства: **Теофедрин-Н**
- Как седативные средства: **Валокордин, Валосердин, Корвалдин, Корвалол, Беллатаминал**
- Как противоэпилептические средства: **Паглюферал 1,2,3**

Барбитураты в составе лекарственных препаратов в комбинациях с другими активными веществами используются при различных заболеваниях: сердечно-сосудистые, заболевания дыхательных путей, центральной нервной системы (эпилептические припадки) и бессонницы.

Известны факты немедицинского применения комбинированных лекарственных препаратов, содержащих фенобарбитал и кодеин: Седал-М, Седалгин-Нео, Пенталгин-Н и др. Данные препараты использовались как источник кодеина наркопотребителями, особенно с опиатной зависимостью, для снятия абстинентного синдрома между приемами героина. При этом лекарственные препараты применялись индивидуально с превышением терапевтической дозировки, а действие препаратов успешно заменяло героиновую интоксикацию, т.е. речь идет о заместительном наркотизме [12].

Кроме того, из этих лекарственных препаратов путем несложных химических реакций наркопотребители незаконно изготавливали наркотическое средство дезоморфин. Авторы в работе [2] отмечали, что в период с 2005 по 2011 годы в Пермском регионе наблюдался экспоненциальный рост случаев обнаружения дезоморфина.

С целью снижения роста злоупотреблений комбинированными ЛП, используемыми в немедицинских целях в РФ были приняты меры, ужесточающие порядок их отпуска в аптечных организациях [6, 8].

Для части из перечисленных препаратов установлены меры контроля, однако злоупотребление этими группами препаратов имеет место. Ограничение злоупотребления этими средствами затруднено тем, что они входят в состав большого числа патентованных успокоительных средств, отпускаемых без рецепта врача. Незначительное содержание в этих препаратах другого активного компонента не мешает наркоманам, увеличивая количество таблеток или капель на прием, поддерживать состояние зависимости. Это приводит к осложнениям за счет других ингредиентов препарата [11].

Попытки отнести препараты, содержащие малые дозы фенобарбитала, такие как валокордин и корвалол, к рецептурным препаратам, были. Несколько лет назад Правительство Российской Федерации предполагало установить контроль над реализацией

комбинированных лекарственных препаратов, содержащих фенobarбитал, в том числе корвалол и валокордина [3]. Однако эти лекарственные препараты остались в статусе безрецептурного отпуска, но введены нормы отпуска потребителю [7].

По составу оба препарата очень близки и содержат седативные средства: фенobarбитал и производные α -бромизовалериановой кислоты, мятное и хмелевое масла. Валокордин был запатентован в Германии еще до Второй мировой войны, а потом производился в ГДР и был реплицирован советскими фармацевтами под названием Корвалол. В некоторые европейские страны их нельзя ввозить из-за фенobarбитала, входящего в их состав. Европейский рынок безрецептурных седативных средств крайне мал и представлен в основном растительными субстанциями и вытяжками из них. Боярышник, валериана, омела, медуница обладают гипотензивным и успокоительным эффектами. Но, разумеется, в отличие от валокордина и корвалола, они не могут служить средством к быстрому снятию вызванной стрессом тахикардии, панической атаки или приступа бессонницы [10].

Также к препаратам, содержащим фенobarбитал, относят и теофедрин-Н, в состав которого также входит эфедрин. По данным авторов [4, 5], данный препарат чаще используется, как источник эфедрина, чем фенobarбитала.

Правила отпуска комбинированных ЛП, содержащих в составе фенobarбитал (психотропное вещество списка III) утверждены приказом МЗ и СР РФ от 17.05.2012 №562н «Об утверждении Порядка отпуска физическим лицам лекарственных препаратов для медицинского применения, содержащих кроме малых количеств наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров другие фармакологические активные вещества».

Согласно требованиям данного приказа - отпуску по рецептам, выписанным на рецептурных бланках формы N148-1/у-88, подлежат комбинированные лекарственные препараты, содержащие:

- фенobarбитал в количестве до 15 мг включительно в сочетании с кодеином (или его солями) независимо от количества (на 1 дозу твердой лекарственной формы) – ***Пентабуфен, Пентанов-Н (Пенталгин-Н), Пентанов-ICN, Сантопералгин, Седальгин-Нео, Седал-М, Пенталгин плюс, Тетралгин***
- фенobarбитал в количестве до 20 мг включительно в сочетании с эфедрином гидрохлоридом независимо от количества (на 1 дозу твердой лекарственной формы) – ***Теофедрин Н*** [6].

ЛП отпускаются с учетом предельно допустимого количества для выписывания на один рецепт. Норма отпуска для выписывания на один рецепт для комбинированных ЛП, содержащих фенobarбитал и кодеин составляет не более 0,2г в пересчете на кодеин основание, норма отпуска

Теофедрин Н составляет 30 таблеток [9], рецепты формы N 148-1/у-88 после отпуска препаратов хранятся в аптечной организации в течение 3-х лет [6], а сами ЛП подлежат предметно-количественному учету [8].

Отпуску по рецептам, выписанным на рецептурных бланках формы N 107-1/у, подлежат комбинированные ЛП, содержащие:

- фенobarбитал в количестве, превышающем 20 мг, и до 50 мг включительно (на 1 дозу твердой лекарственной формы) – **Паглюферал – 1,2,3.**
- фенobarбитал в количестве до 20 мг включительно в сочетании с эрготамином гидротартратом независимо от количества (на 1 дозу твердой лекарственной формы) – **Беллатаминал** [6].

При отпуске рецепты формы N 107-1/у погашаются штампом аптеки (аптечного пункта) «Лекарственный препарат отпущен» и возвращаются на руки пациенту [6], сами ЛП не подлежат предметно-количественному учету [8].

Комбинированные ЛП, содержащие фенobarбитал в количестве, не превышающем 20 мг, отпускаются без рецепта врача - **Валокордин, Валосердин, Корвалдин, Корвалол, Андипал, Андипал Авексима, Тетралгин-Н, Триалгин.** При этом работники аптечных организаций должны соблюдать установленную норму отпуска - не более 2-х упаковок потребителю [7].

Список литературы:

1. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (Дата обращения: 01.04.2017).
2. Дворская О.Н. О проблеме дезоморфиновой наркомании в Пермском крае / О. Н. Дворская, Н. Ю. Порсева, С. С. Катаев // Медицинская экспертиза и право – 2012. – N 4 – с.17-21.
3. Лин А.А. Фармацевтический рынок: коммерческий розничный спрос / А. А. Лин, С. В. Соколова, М. Е. Терехов // Проблемы современной экономики – 2013. – Vol.47 – N 3 – стр.378-382.
4. Малахова Н. Задержания наркотических средств / Н. Малахова // Таможенная политика России на Дальнем Востоке–2007.–Vol.38 – N1 – стр.99.
5. Морозова Н.И. Анализ криминологической ситуации, связанной с незаконным оборотом наркотиков в Кемеровской области / Н. И. Морозова // Вестник Томского Государственного Университета – 2008. – N 311 – с.30-34.
6. Об утверждении порядка отпуска физическим лицам лекарственных препаратов для медицинского применения, содержащих кроме малых количеств наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров другие фармакологические активные вещества // Приказ Минздравсоцразвити РФ №562н от 17.05.2012 [Электронный ресурс]. URL: справочно-аналитическая система “Консультант Плюс” (Дата обращения: 01.04.2014).

7. О порядке отпуска лекарственных средств.// Приказ Минздравсоцразвития от 14 декабря 2015 года №785 [Электронный ресурс]. URL: Справочно-аналитическая система “Консультант Плюс” (Дата обращения: 01.04.2017).
8. Об утверждении перечня лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету// Приказ Министерства Здравоохранения РФ от 22 апреля 2014 года № 183н [Электронный ресурс]. URL: Справочно-правовая система «Консультант Плюс».
9. Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения// Приказ Министерства Здравоохранения РФ от 20 декабря 2012 года N 1175н [Электронный ресурс]. URL: справочно-аналитическая система “Консультант Плюс” (Дата обращения: 01.04.2017).
10. Павлова Е. Лекарства, которых нет на западе / Е. Павлова // Медицинские новости – 2014. – Vol.238 – N 7 – стр.69.
11. Пятницкая И.Н.Общая и частная наркология. Руководство для врачей / И. Н. Пятницкая – М.: “Медицина”, ОАО, 2008.– 640с.
12. Шевцова Ю.Б. Синдром зависимости от кодеинсодержащих лекарственных средств / Ю. Б. Шевцова // Наркология – 2007. – N 6 – с.68-70.

**ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ РАБОТА ПО АНТИНАРКОТИЧЕСКОЙ
ПРОПАГАНДЕ НА КАФЕДРЕ СУДЕБНОЙ МЕДИЦИНЫ С
КУРСОМ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ ФГБОУ ВО СибГМУ
МИНЗДРАВА РОССИИ**

*Прибыткова Л.Н., Алябьев Ф.В.
ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России*

В последнее десятилетие в России употребление молодежью алкоголя, наркотических и других психотропных веществ превратилось в проблему, которая представляет серьезную угрозу здоровью населению, экономике страны, социальной сфере и правопорядку. Из анализа большинства социологических исследований и научных публикаций следует, что в нашей стране порядка 8 % молодежи периодически употребляют наркотики. Среди студенчества наркоманией охвачено в той или иной мере 30-40 %, а по отдельным регионам эта цифра значительно выше. В связи с этим, одной из важных проблем нашего общества является организация профилактики злоупотребления психотропными веществами в образовательной среде. Так как запретить или уничтожить наркотики практически невозможно, но развить в каждом человеке, в том числе и у студента, систему личного противостояния им – реальная и вполне выполнимая задача.

В Сибирском государственном медицинском университете при подготовке провизоров и врачей в период изучения предметов токсикологическая химия и судебная медицина проводится воспитательная работа по формированию навыков здорового образа жизни и профилактике наркотической, алкогольной и иных видов зависимостей, табакокурения инфекционных заболеваний, в том числе и ВИЧ. Особое внимание уделяется вопросам правового просвещения и правового воспитания студентов при рассмотрении следующих нормативных документов: Конвенция ООН о борьбе против незаконного оборота наркотических средств и психотропных веществ от 20.12.98; Уголовный кодекс Российской Федерации; Федеральный закон от 08.01.98 N 3-ФЗ "О наркотических средствах и психотропных веществах"; ФЗ от 10 июля 2001 г. «Об ограничении курения табака»; Указ Президента РФ от 9 июня 2010 г. N 690 "Об утверждении Стратегии государственной антинаркотической политики Российской Федерации до 2020 года" (с изменениями от 28 сентября 2011 г.); Письмо Минобрнауки РФ, МВД РФ, ФСКН РФ от 21.09.2005 N ВФ-1376/06 "Об организации работы по предупреждению и пресечению правонарушений, связанных с незаконным оборотом наркотиков, в образовательных учреждениях) и др.

Дисциплины токсикологическая химия и судебная медицина включают интерактивные методы обучения: дискуссия, круглый стол, анализ конкретных ситуаций, где особое внимание уделяется отравлениям алкоголем и его суррогатами, изложению и обсуждению со студентами последствий, к которым приводит употребление наркотиков: нарушение психики, глубокие изменения интеллекта, личности, вплоть до распада её, соматические нарушения, сокращение продолжительности жизни. Особо отмечается, что у курящих матерей, употребляющих наркотические средства, дети могут рождаться с тяжелыми заболеваниями и серьезными умственными и физическими недостатками.

На кафедре работают два научных студенческих кружка: по судебной медицине (руководитель докт. мед. наук, профессор Алябьев Ф.В.) и токсикологической химии (руководитель докт. хим. наук Прибыткова Л.Н.). Заседания кружков проводятся ежемесячно, членами кружков являются студенты лечебного, педиатрического, фармацевтического и медико-биологического факультетов. На тематических заседаниях кружков уделяется большое внимание формированию у студентов системы личного противостояния наркотикам, алкоголю, пропаганде преимущества полноценного здорового образа жизни. На междисциплинарных заседаниях совместно с кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии, помимо теоретического разбора тем, студенты имеют возможность увидеть пациентов с различным стажем

зависимости и задать им вопросы. В рамках учебного процесса студенты имеют возможность посетить музей кафедры, где собрано более 600 экспонатов, некоторые из них связаны с употреблением алкоголя, наркотиков, табака, и представляют собой измененные внутренние органы. Студенты могут увидеть, что их ждет в будущем при определенном сценарии поведения. Эти многокомпонентные варианты информационного воздействия на подрастающее поколение, по нашему мнению, помогают сформировать у обучающихся стойкое негативное отношение к таким явлениям как наркомания, алкоголизм, табакокурение.

Список литературы:

1. Макарова О.Ю. Проблемы противодействия наркомании в студенческой среде (на основе опыта США) // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 4 (часть 3). – С. 688-691.
2. Шуякова Е.Н., Попова Н.А. Антинаркотическая культура как интегральная характеристика личности. – М.: ООО «Издательство «Перо». - 2011 – 200 с.

СУДЕБНО-ХИМИЧЕСКИЙ И ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТОВ И ВЕЩЕСТВЕННЫХ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ НА НЕКОТОРЫЕ АТИПИЧНЫЕ НЕЙРОЛЕПТИКИ

Ремезова И.П.

*Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО
«Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава
России*

Данные токсикологических центров России, Европы, США и Австралии за последние годы свидетельствуют о случаях отравления вплоть до смертельного исхода атипичными нейрорептиками. Наиболее высокая смертность описана для возрастной группы в 30-49 лет. Характерно, что показатели смертности у мужчин значительно выше, чем у женщин. В диагнозах отравлений наблюдаются не только сами атипичные нейрорептиками, но и их сочетания с типичными нейрорептиками, бензодиазепинами, опиоидами, спиртом.

Для точной постановки диагноза отравлений необходим методологический подход к химико-токсикологическому анализу атипичных нейрорептиков при острых отравлениях, а также их комбинаций с другими психотропными веществами [1]. Таким образом, становится очевидным, что актуальной проблемой является разработка методологического подхода к совокупной диагностике острых отравлений, вызванных клозапином, рисперидоном, сертиндолом, оланзапином и арипипразолом.

Значительную помощь в постановке диагноза отравления атипичными нейролептиками оказывает анализ «вещественных доказательств», найденных на месте преступления. Такие «вещественные доказательства» могут быть найдены рядом с погибшим, в карманах одежды, в пище и т.д. Характерной особенностью таких объектов исследования является то, что они не находятся в упаковках и не маркированы. Кроме того, в желудке и его содержимом могут встречаться не растворившиеся таблетки, которые анализируют отдельно от биологического материала.

Нами разработаны обобщенные методики скрининга, идентификации и количественного определения клозапина, рисперидона, сертиндола, оланзапина и арипипразола в «вещественных доказательствах» небиологического происхождения физико-химическими методами [2, 3, 4, 9].

Осуществлен теоретический прогноз выбора оптимальных извлекателей и экстрагентов для проведения изолирования клозапина, рисперидона, оланзапина, сертиндола, арипипразола на основе их растворимости. Рассчитана степень извлечения изучаемых веществ с использованием констант ионизации и предположены оптимальные значения рН среды для максимального их извлечения из водных растворов. Теоретически рассчитана константа распределения и кратность экстракции изучаемых веществ из водных растворов. Экспериментально доказано, что хлороформ является оптимальным растворителем, который экстрагирует клозапин из растворов при рН=2 и 10 в максимальном количестве, рисперидон – при рН=4 и 10, сертиндол - при рН=6 и 10, оланзапин - при рН=2 и 12 и арипипразол- при рН=4 и 10. Установлено, что раствор натрия карбоната 10% обладает высаливающим действием для клозапина и рисперидона, раствор натрия карбоната насыщенный – для сертиндола, раствор натрия сульфата насыщенный – для оланзапина, раствор натрия хлорида 20% - для арипипразола. Экспериментально обоснованы время и кратность экстракции для оптимального изолирования клозапина, рисперидона, сертиндола, оланзапина, арипипразола.

Данные литературы содержат сведения о том, что при остром отравлении наблюдается большее содержание исходного вещества в биологическом объекте по сравнению с метаболитом, так как метаболические центры насыщаются и концентрация в крови нативного вещества остается высокой. Поэтому при разработке схемы химико-токсикологического анализа атипичных нейролептиков нами не обнаруживались и не определялись метаболиты этих веществ. Нами были разработаны методики изолирования, обнаружения и количественного определения клозапина, рисперидона, сертиндола, оланзапина и арипипразола на модельных пробах печени и почек. Эти органы отбираются в обязательном порядке при любых отравлениях лекарственными веществами независимо от их распределения. Для

разработки оптимальной методики изолирования изучаемых атипичных нейролептиков нами было проведено изолирование из модельных образцов внутренних органов трупа общими и частными методами: Стаса-Отто, А.А. Васильевой, В.Ф. Крамаренко.

Из всех используемых классических методов наибольший процент извлечения атипичных нейролептиков наблюдается при использовании метода А.А. Васильевой. Его мы взяли за основу при разработке оптимальной методики изолирования всех атипичных нейролептиков из внутренних органов [5, 6, 8, 9,10].

Нами предлагается следующая схема изолирования атипичных нейролептиков, представленная на рис. 1.

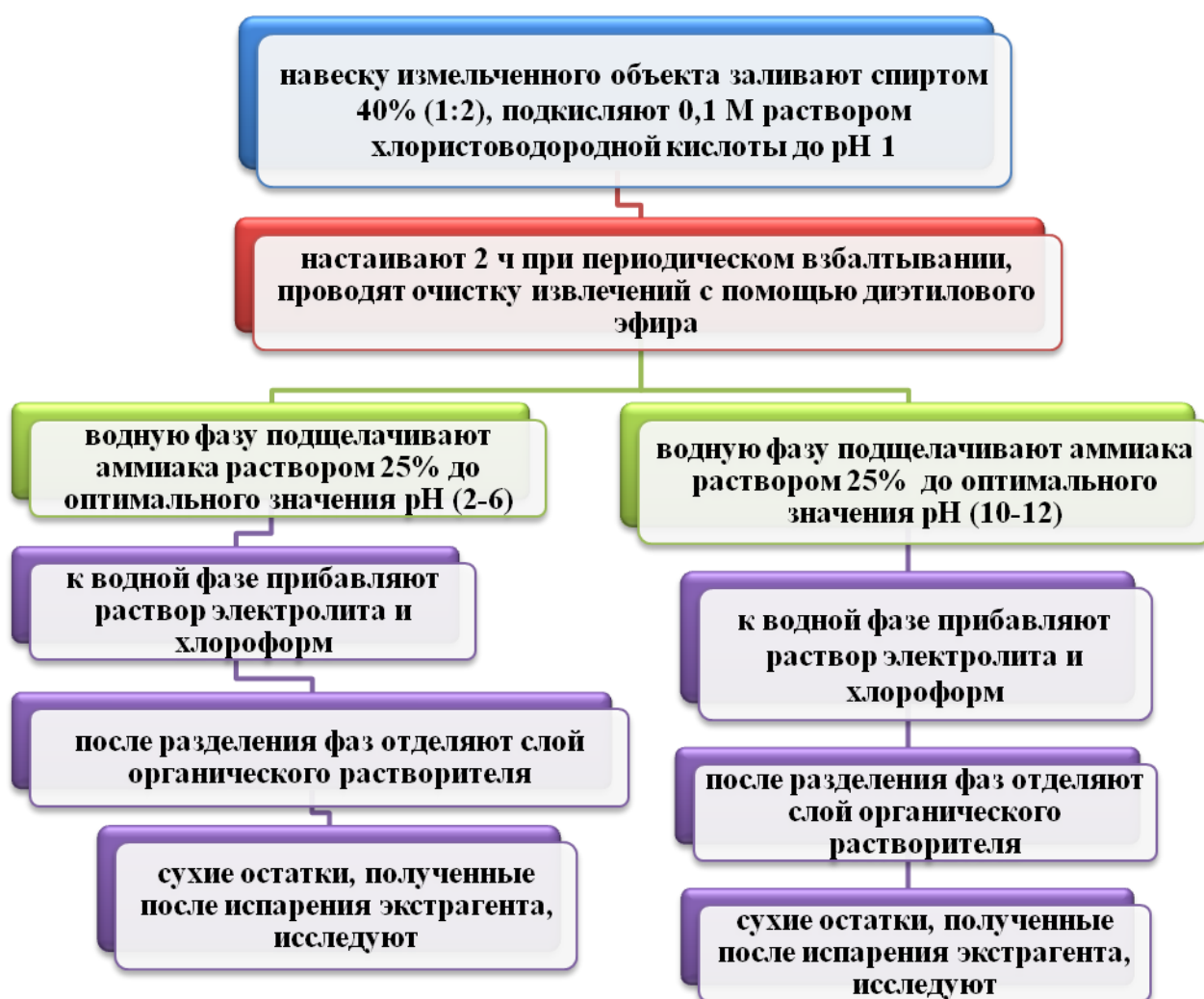


Рис. 1. Общая схема изолирования изучаемых атипичных нейролептиков.

Разработанные методики количественного определения клозапина, рисперидона, сертиндола, оланзапина и арипипразола из печени и почек методом ВЭЖХ валидированы по показателям: специфичность, прецизионность и правильность на уровне intra-day и inter-day.

Нами была осуществлена рекомендация по выбору внутренних органов после создания модели острого отравления на белых мышах обоего пола [11]. При выборе внутреннего органа руководствовались содержанием клозапина, рисперидона, сертиндола, оланзапина и арипипразола в печени, почках, желудке с содержимым, кишечнике с содержимым, головном мозге и сердце.

Разработанные нами методики изолирования, обнаружения и количественного определения клозапина, рисперидона, сертиндола, оланзапина и арипипразола были апробированы на лабораторных животных (белых мышах обоего пола) [5, 7, 8, 10]. На модели острого отравления белых мышей с последующим анализом экспериментальных данных нами рекомендуется в качестве оптимального биологического объекта при исследовании внутренних органов на клозапин использовать почки (2,38%) и мозг (1,14%), на рисперидон - почки (4,76%) и мозг (8,43%), на сертиндол - печень (12,43%) и мозг (14,84 %), на оланзапин - мозг (12,68 %), на арипипразол - почки (20,49 %) и мозг (16,79 %).

При разработке методик изолирования клозапина, рисперидона, сертиндола, оланзапина и арипипразола из модельных смесей мочи, слюны и плазмы было учтено влияние различных факторов на их изолирование. Обнаружение и количественное определение изучаемых веществ проводилось методом ВЭЖХ. Полученные данные представлены на рис. 2.

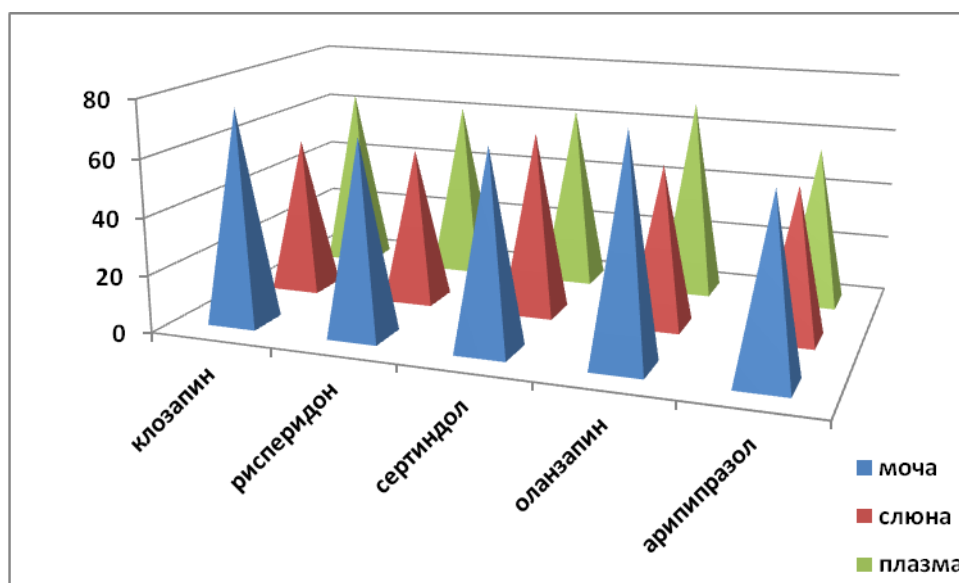


Рис. 2. Степень извлечения атипичных нейролептиков из модельных смесей биологических жидкостей

Методики количественного определения клозапина, рисперидона, сертиндола, оланзапина и арипипразола из мочи, слюны и плазмы валидировали по показателям: прецизионность и правильность на уровне intra-day и inter-day. Полученные данные свидетельствовали о том, что относительное стандартное отклонение и относительная ошибка не

превышает 20% для минимальной концентрации и 15% - для остальных концентраций. Разработанные методики обнаружения и количественного определения изучаемых атипичных нейролептиков в модельных смесях биологических жидкостей соответствуют критериям приемлемости и могут использоваться для химико-токсикологического анализа. Эти методики могут также использоваться и для рутинных анализов при ТЛМ и для экспресс диагностики острых отравлений. Ограничением использования разработанной методики является ПКО.

Клозапин, рисперидон, сертиндол, оланзапин и арипипразол имеют высокую степень связывания с белками плазмы. Поэтому в плазме изучаемые препараты могут находиться в виде двух форм: в виде связанной с белками и свободной. Именно свободная форма вещества способна оказывать фармакологический эффект, так как в неионизированном виде проникает через гематоэнцефалический барьер. Количественной характеристикой уровня несвязанной с белками плазмы крови формы вещества является концентрация вещества в слюне. Слюна обеспечивает неинвазивный метод отбора проб и может осуществляться даже неподготовленным персоналом. Установлено, что неионизированные формы токсического вещества, находящиеся в водном растворе плазмы, пассивно диффундируют в слюну, так что существует прямая зависимость между концентрацией анализируемого вещества в слюне и его концентрацией в плазме.

В разных условиях химико-токсикологического анализа атипичных нейролептиков (пол, возраст, время отбора проб, влияние метаболизма, патологий и т.д.) существует постоянная разница между концентрацией вещества в слюне и плазме. При этом необходимо учитывать поправку на различное содержание воды в слюне и крови ($0,83/0,99=0,84$). Кроме того, полученные данные по степени извлечения клозапина, рисперидона, сертиндола, оланзапина и арипипразола и правильности результатов определения в биологических жидкостях были обобщены нами в табл. 1.

Табл. 1 – Результаты степени извлечения и правильности при анализе клозапина, рисперидона, сертиндола, оланзапина и арипипразола в биологических жидкостях

Название биологической жидкости	Степень извлечения изучаемых веществ, %	Правильность, %
Моча	62,68-76,91	3,83-6,43
Слюна	52,52-64,23	11,24-16,11
Плазма	55,55-69,87	8,61-16,41

Как следует из представленных данных наибольшая степень извлечения и наименьшее значение правильности изучаемых атипичных

нейролептиков наблюдается из мочи. Для слюны и плазмы степень извлечения изучаемых веществ меньше, правильность больше. Кроме того, значения степени извлечения клозапина, рисперидона, сертиндола, оланзапина и арипипразола из плазмы и слюны, а также верхний предел значения правильности (степень влияния биологической матрицы и характера пробоподготовки на результаты анализа) близки между собой, что дает предпосылки к замене плазмы как биологического объекта анализа на слюну. Поэтому, с целью разработки неинвазивного подхода к химико-токсикологическому анализу изучаемых атипичных нейролептиков нами была проведена корреляция определяемой концентрации клозапина, рисперидона, сертиндола, оланзапина и арипипразола в плазме с определяемой концентрацией веществ в слюне. Для этого нами были рассчитаны коэффициенты корреляции, представленные в табл. 2.

Таблица 2 – Значение коэффициентов корреляции клозапина, рисперидона, сертиндола, оланзапина и арипипразола

Название вещества	Линейность	Содержание в плазме, %	Содержание в слюне, %	К _{плазма / слюна}
Клозапин	$y = (0,025 \pm 0,0001)x$ $r = 1,0$	63,72	54,14	1,17
Рисперидон	$y = (0,025 \pm 0,0001)x - (0,075 \pm 0,0001)$ $r = 1,0$	63,13	54,79	1,15
Сертиндол	$y = (0,057 \pm 0,036)x + (0,403 \pm 0,269)$ $r = 0,992$	63,66	54,18	1,17
Оланзапин	$y = (0,4113 \pm 0,0194)x + (0,179 \pm 0,029)$ $r = 0,999$	69,35	56,32	1,23
Арипипразол	$y = (0,8721 \pm 0,0699)x + (0,1445 \pm 0,014)$ $r = 0,998$	56,15	53,11	1,06

Полученные данные свидетельствуют, что при определении клозапина, рисперидона, сертиндола, оланзапина и арипипразола в слюне как альтернативе плазмы необходимо учитывать увеличение содержания изучаемых веществ.

Таким образом, при замене плазмы крови на слюну как альтернативный объект нами предлагается следующая формула пересчета концентраций:

$$X = C_{\text{слюна}} \times K_{\text{плазма/слюна}} \times 0,84,$$

где X- содержание вещества в плазме, мкг/мл;

$C_{\text{слюна}}$ – определенная концентрация вещества в слюне по калибровочному графику, мкг/мл;

$K_{\text{плазма/слюна}}$ – рассчитанный коэффициент, учитывающий влияние эндогенных веществ объекта на результаты анализа;

0,84 – поправочный коэффициент, учитывающий содержание воды в слюне и плазме.

Таким образом, при дальнейших фармакокинетических исследованиях при изучении зависимости концентрации токсического вещества в слюне и плазме можно использовать предложенную формулу.

Разработанные нами методики изолирования, обнаружения и количественного определения клозапина, рисперидона, оланзапина, сертиндола и арипипразола в моче и плазме были апробированы на лабораторных животных после создания модели острого отравления [11]. Одновременно нами была проведена корректировка методик изолирования с учетом влияния биологических факторов. Полученные данные свидетельствуют о том, что максимальная степень экстракции клозапина по истечении 24 часов наблюдалась из мочи ($1,89 \pm 0,23\%$). Рисперидон в неизменном виде обнаруживается только в плазме крови. Максимальная степень извлечения сертиндола по истечении 24 часов наблюдалась из плазмы крови ($25,25 \pm 1,77\%$). В моче сертиндол в неизменном виде обнаруживался в концентрации $3,11 \pm 0,46\%$. Оланзапин в неизменном виде в максимальном количестве обнаруживался в плазме крови ($14,52 \pm 1,39\%$). В моче оланзапин в неизменном виде обнаруживался в концентрации $1,61 \pm 0,21\%$. Максимальная степень экстракции арипипразола по истечении 24 часов наблюдалась из плазмы крови ($42,80 \pm 1,51\%$). В моче арипипразол в неизменном виде обнаруживался в концентрации $6,13 \pm 0,70\%$. Таким образом, по-прежнему суткам для клозапина большое диагностическое значение имеет анализ мочи, а для всех остальных веществ – плазмы [5, 7, 8, 10].

На основании проведенных исследований предложена схема анализа «вещественных доказательств» небиологического происхождения, содержащих клозапин, рисперидон, сертиндол, оланзапин, арипипразол. Разработана схема химико-токсикологического анализа при проведении ненаправленного и направленного анализа на клозапин, рисперидон, сертиндол, оланзапин, арипипразол. Обоснован методологический подход к аналитической диагностике острых отравлений некоторыми атипичными нейрорептиками, включающий применение комплекса физико-химических методов при анализе.

Список литературы:

1. Ремезова, И.П. Обоснование методологии химико-токсикологического анализа некоторых атипичных нейрорептиков/ И.П. Ремезова// Вопросы современной науки: коллект. науч. монография; [под ред. Н.Р. Красовской].- М.: Интернаука, 2016. Т.4.- С. 158-174.
2. Лазарян, Д.С. Использование хроматографических и спектрофотометрических методов в химико-токсикологическом анализе вещественных доказательств небиологического происхождения, содержащих рисперидон, клозапин, сертиндол/ И.П. Ремезова, Д.С. Лазарян// Вопр. биологич., мед. и фармац. химии.-2013.-№3.- С. 31-36.

3. Обнаружение клозапина, рисперидона, сертиндола, оланзапина, арипипразола с помощью метода тонкослойной хроматографии/ И.П. Ремезова [и др.] // Научное обозрение.-2014.-№12, Ч.1.- С. 207-210.
4. Разработка методик обнаружения рисперидона, оланзапина, сертиндола, абилифая и галоперидола в смеси [Электронный ресурс]/ С.П. Сенченко, Ю.В. Демченко, И.П. Ремезова [и др.]// Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 1. - Режим доступа: www.science-education.ru/125-19987.
5. Изолирование, обнаружение и количественное определение оланзапина в биологических объектах / И.П. Ремезова [и др.]// Фундаментальные исследования. – 2015. – № 2 -24 – С. 5416-5420.
6. Ремезова, И.П. Изолирование оланзапина из модельных проб внутренних органов [Электронный ресурс] / И.П. Ремезова, М.В. Сварыч // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2 (2). – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22974>.
7. Изучение распределения арипипразола во внутренних органах и биологических жидкостях лабораторных животных при острых отравлениях/ А.В. Воронков, И.П. Ремезова [и др.] // Судебно-медицинская экспертиза -2015.- Т.58, №6.- С. 34-36.
8. Химико-токсикологический анализ сертиндола/ И.П. Ремезова [и др.]// Судебно-медицинская экспертиза -2016.- Т.59, №1.- С. 35-39.
9. Использование метода ГХ/МС для обнаружения клозапина и оланзапина в вещественных доказательствах / И.П. Ремезова [и др.] // Вестн. Волгоград. гос. мед. ун-та. – 2016. - № 1 (57). – С. 52-55.
10. Выбор оптимальных условий судебно-химического анализа рисперидона/ И.П. Ремезова [и др.] // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация.-2016.-№5(226), вып. 33.- С. 180-189.
11. Разработка методик идентификации и количественного определения некоторых атипичных нейролептиков в биологических объектах / И.П. Ремезова [и др.] // Современная химико-токсикологическая экспертиза: материалы II Междунар. науч.-практ. конф.- М.: АСТЕ, 2015.- С.31-32.

ФЕРМЕНТАТИВНЫЙ ГИДРОЛИЗ КАК МЕТОД ИЗОЛИРОВАНИЯ ТОКСИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ВОЛОС

Слустовская Ю.В., Стрелова О.Ю.

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия»

Расширение списка биологических объектов химико-токсикологического анализа, который можно взять на анализ от живого лица является актуальной задачей научных исследований в области аналитической токсикологии. Одним из таких объектов являются волосы. Анализ волос расширяет возможности химико-токсикологических

лабораторий по обнаружению наркотических средств, психотропных и других лекарственных веществ в организме человека. В нашей предыдущей работе [6,7] было показано, что волосы как объект химико-токсикологического исследования имеют ряд неоспоримых преимуществ, одними из которых являются доступность объекта для забора на анализ, стабильность при хранении и возможность ретроспективной диагностики поступления в организм различных групп токсических веществ.

Главной трудностью исследования волос является правильный подбор условий пробоподготовки для более полного извлечения токсикантов из внутренней части волоса. В соответствии со строением и спецификой образцов волос большинство исследователей выделяют несколько стадий пробоподготовки: отмывка (деконтаминация), извлечение веществ из образцов волос, очистка полученных гидролизатов. Все описываемые в литературе методы изолирования токсикантов можно разделить на несколько групп: экстракция органическим растворителем; экстракция органическими растворителями при пониженных температурах; термическое разложение объектов; щелочной гидролиз или кислотный гидролиз, с последующей жидкость-жидкостной экстракцией смесью растворителей; извлечение метанолом или подкисленным метанолом в ультразвуковой бане; ферментный гидролиз. Опыт работы с описанными в литературе методиками показал их неудовлетворительную воспроизводимость. Для исследования основных классов наркотических, психотропных и других токсических веществ некоторые авторы предлагают методики мягкого ферментативного разрушения волос с помощью таких ферментов как β -глюкуронидаза, арилсульфатазы (glusulase), протеиназы К, протеазы Е, протеазы VIII и биопураза [3,4,5,9,10,11,12,13,14].

Ферменты обладают определенной специфичностью, что позволяет использовать различные подходы к расщеплению полипептидных цепей с целью получения заданных наборов пептидов. Поиск новых ферментов, обладающих высокой специфичностью, ведется и в настоящее время [3,4]. Ранее была показана высокая эффективность применения ферментативного гидролиза для изолирования некоторых лекарственных веществ из крови [8].

Целью исследования является разработка методики изолирования токсических веществ из группы лекарственных из волос как объекта химико-токсикологического анализа на примере обнаружения производных барбитуровой кислоты и димедрола с помощью ферментативного гидролиза и валидация разработанной методики.

Поскольку точное место локализации токсического вещества на белковой молекуле чаще всего неизвестно, для проведения ферментативного гидролиза волос на основе литературных данных нами были выбраны ферменты животного происхождения – трипсин,

химотрипсин, химопсин и растительного происхождения – папаин, как протеазы с низкой специфичностью. Они разрывают неограниченное число пептидных связей, чем можно добиться полноты извлечения токсиканта из объекта исследования [2].

Для проведения эксперимента было взято 10 морских свинок самцов белого окраса и 10 морских свинок черного природного окраса. В течение 4 месяцев животные ежедневно получали внутривенно через зонд раствор фенобарбитала в количестве 7 мг/кг массы животного, что в перерасчете соответствует суточной дозе для человека. Контрольные животные получали ежедневно воду в объеме 3 мл.

Для моделирования ситуации длительного употребления димедрола нами были использованы по 8 белых и черных беспородных морских свинок самцов. Животные ежедневно перорально получали димедрол в количестве 13 мг/кг массы тела животного в виде водного раствора, что в перерасчете соответствует суточной дозе для человека.

Отбор шерсти у подопытных животных производили каждые 28 дней со спины, с правого и левого боков хирургическими ножницами максимально близко в коже. Полученные навески шерсти промывали от внешних загрязнений водой очищенной, затем метанолом в объеме 9 мл, до покрытия частиц биообъекта, однократно. Высушенные при комнатной температуре навески сначала измельчали ножницами до размера 3-5 мм длиной, затем в шаровой мельнице до порошкообразной массы. Режим измельчения в шаровой мельнице: 15 мин при 23 ГГц. Затем на аналитических весах отвешивали точную навеску со средней массой 0,3000 – 0,3500 г.

Метанол, полученный после промывки образца шерсти был проанализирован в описанных ниже условиях. В смывах фенобарбитал и димедрол обнаружены не были.

В начале исследования проводили кислотный гидролиз с использованием 6М раствора кислоты хлористоводородной для фенобарбитала и щелочной с использованием 2М раствора калия гидроксида для димедрола по методикам, описанным в литературе [2,5].

Количественное определение фенобарбитала и дифенгидрамина в извлечениях проводили методом газовой хроматографии с масс-селективным детектированием, расчет вели по градуировочному графику, построенному по стандартным растворам субстанции фенобарбитала (табл. 1 и табл. 2).

Табл. 1. Результаты статистической обработки данных по степени экстракции фенобарбитала методом жидкость-жидкостной экстракции хлороформом из шерсти белого и черного природного окраса после кислотного гидролиза хлористоводородной кислоты раствором 6 М 12 часов [1]

Количественное содержание фенобарбитала	Метрологические характеристики										
	n	f	X_{cp}	S^2	S	S_x	ΔX	$\varepsilon \%$	$\overline{\Delta X}$	$\overline{\varepsilon \%}$	
Шерсть белых морских свинок беспородных											
30,17; 30,05; 29,01; 29,47; 30,21; 30,27	6	5	29,86	0,34	0,51	0,21	1,31	4,39	0,53	1,79	
Шерсть черных морских свинок беспородных											
18,64; 18,41; 18,64; 18,89; 20,36; 20,36	6	5	19,21	3,25	0,90	0,37	2,31	4,67	0,94	4,91	

Табл. 2. Результаты статистической обработки данных по степени экстракции дифенгидрамина методом жидкость-жидкостной экстракции хлороформом из шерсти белой и черной природной окраски после щелочного гидролиза калия гидроксида раствором 2 М 12 ч [1]

Количественное содержание дифенгидрамина	Метрологические характеристики										
	n	f	X_{cp}	S^2	S	S_x	ΔX	$\varepsilon \%$	$\overline{\Delta X}$	$\overline{\varepsilon \%}$	
Шерсть белых морских свинок беспородных											
12,45; 12,36; 12,04; 12,10; 12,46; 12,54	6	5	12,33	0,01	0,21	0,08	0,53	4,28	0,22	1,75	
Шерсть черных морских свинок беспородных											
11,57; 11,60; 11,61; 11,65; 11,71; 11,75	6	5	11,65	0,0001	0,07	0,03	0,18	1,51	0,07	0,62	

Ферментативный гидролиз химопсином, трипсином и химотрипсином выполняли в следующих условиях: раствор фермента готовили в соотношении фермент:субстрат 1:100. Навеску фермента растворяли в фосфатном буфере с рН 7,4 среды, затем термостатировали при 37 °С 3 ч. Полученные пробы центрифугировали при 4600 об/мин 10 мин. Затем отбирали центрифугат. К осадку добавляли вторую порцию раствора фермента в равном объеме, перемешивали и термостатировали следующие 3 ч в аналогичных условиях. После чего данную операцию повторяли с третьей порцией фермента химопсин. Общее время гидролиза составило 9 ч. Из полученных центрифугатов проводили жидкость жидкостную экстракцию фенобарбитала при рН 2-3 среды, основание димедрола (дифенгидрамин) при рН 9-10 среды 3 мл хлороформа по 3 раза. Полученные вытяжки выпаривали досуха. Сухой остаток растворяли в 500 мкл комплексного растворителя (дихлорметан: дихлорэтан: гептан:

изопропиловый спирт – 1:1:1:0,5) и исследовали полученный раствор методом газовой хроматографии с масс-селективным детектированием.

Ферментативный гидролиз папаином выполняли в следующих условиях: готовили раствор фермента в соотношении фермент : субстрат 1:100. Навеску фермента растворяли в ацетатном буфере с pH 4,7 средой, содержащим 0,1% раствор трилона Б и 0,1% раствор цистеина. Затем термостатировали при 37 °С 3 ч. Полученные пробы центрифугировали при 4600 об/мин в течение 10 мин. Затем отбирали центрифугат. К осадку добавляли вторую порцию раствора фермента в равном объеме, перемешивали и термостатировали следующие 3 ч в аналогичных условиях. После чего данную операцию повторяли с третьей порцией фермента папаин. Общее время гидролиза составило 9 ч. Экстракцию фенобарбитала и дифенгидрамина из гидролизатов проводили по методике, описанной выше. Сухой остаток растворяли в 500 мкл комплексного растворителя и исследовали методом газовой хроматографии с масс-селективным детектированием.

Условия анализа: газ-носитель гелий, скорость потока через колонку 0,8 мл/мин, температура испарителя 280⁰С, температура интерфейса МС детектора 290⁰С, температура колонки программируемая: начальная - 80⁰С в течение 0,4 мин, нагревание со скоростью 50⁰С/мин до 100⁰С, далее 30⁰С/мин до 300⁰С с выдержкой при конечной температуре 5 мин. Режим сканирования: по полному ионному току (SCAN) в диапазоне масс m/z 40-500 а.е.м. В газовый хроматограф автоматически с помощью автосамплера вводили 1 мкл исследуемого раствора в комплексном растворителе.

На хроматограмме (рис. 1) наблюдается пик фенобарбитала со временем удерживания около 8,97 мин; на масс-спектрах присутствует пик молекулярного иона m/z 232 и ионы с m/z 204, 117, 161, 118, что совпадает с базой данных прибора и соответствует фенобарбиталу. Кроме этого на хроматограмме наблюдаются пики эндогенных веществ, таких как фенилаланин, лимонная кислота, тридекановая кислота, L-тирозин и др. На хроматограмме не были обнаружены пики метаболитов фенобарбитала.

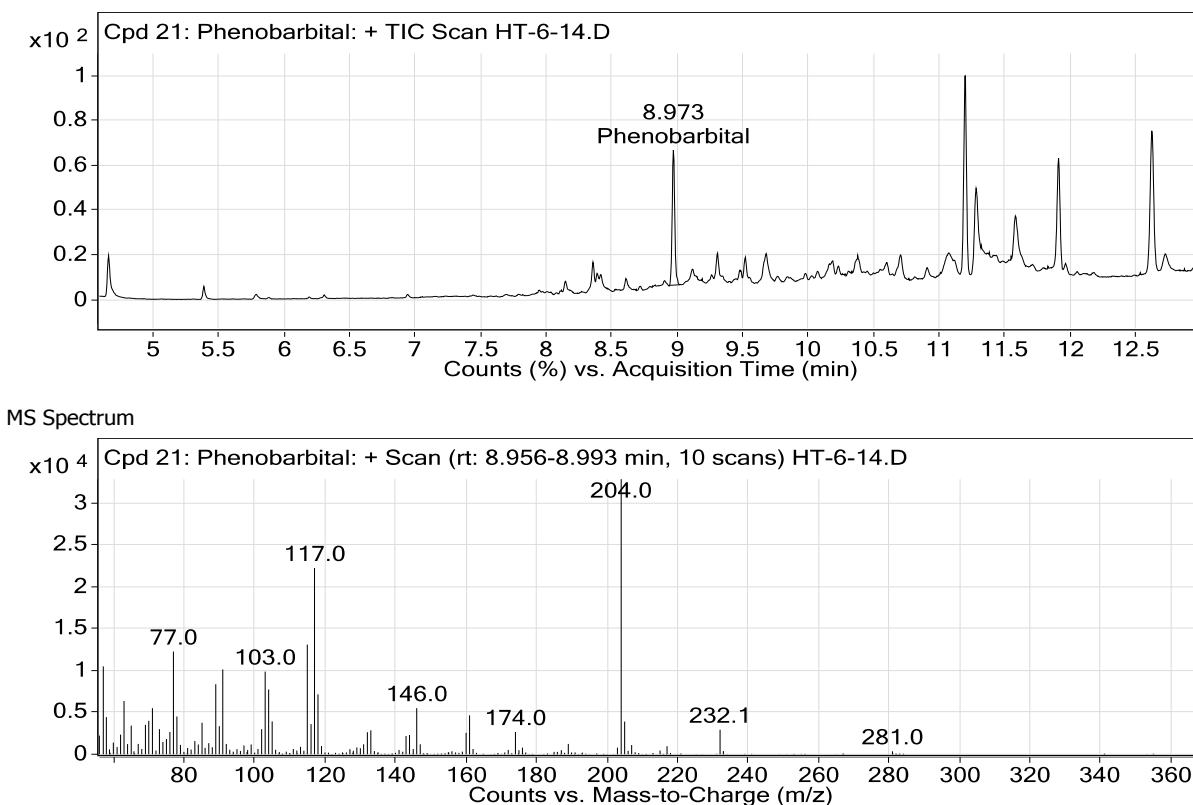


Рис. 1. Хроматограмма и масс-спектр извлечения из шерсти лабораторного животного, содержащего фенобарбитал, после ферментативного гидролиза.

На хроматограмме (рис. 2) извлечений из исследуемых образцов шерсти после ферментативного гидролиза наблюдались пики дифенгидрамина со временем удерживания 8,05 мин. На масс-спектре отмечался пик молекулярного иона 255, базовые и осколочные пики 58, 73, 165, что совпадает с библиотечными спектрами и соответствует основанию димедрола - дифенгидрамину. На хроматограмме имеются пики эндогенных веществ, указанных выше, не наблюдаются пики метаболитов дифенгидрамина.

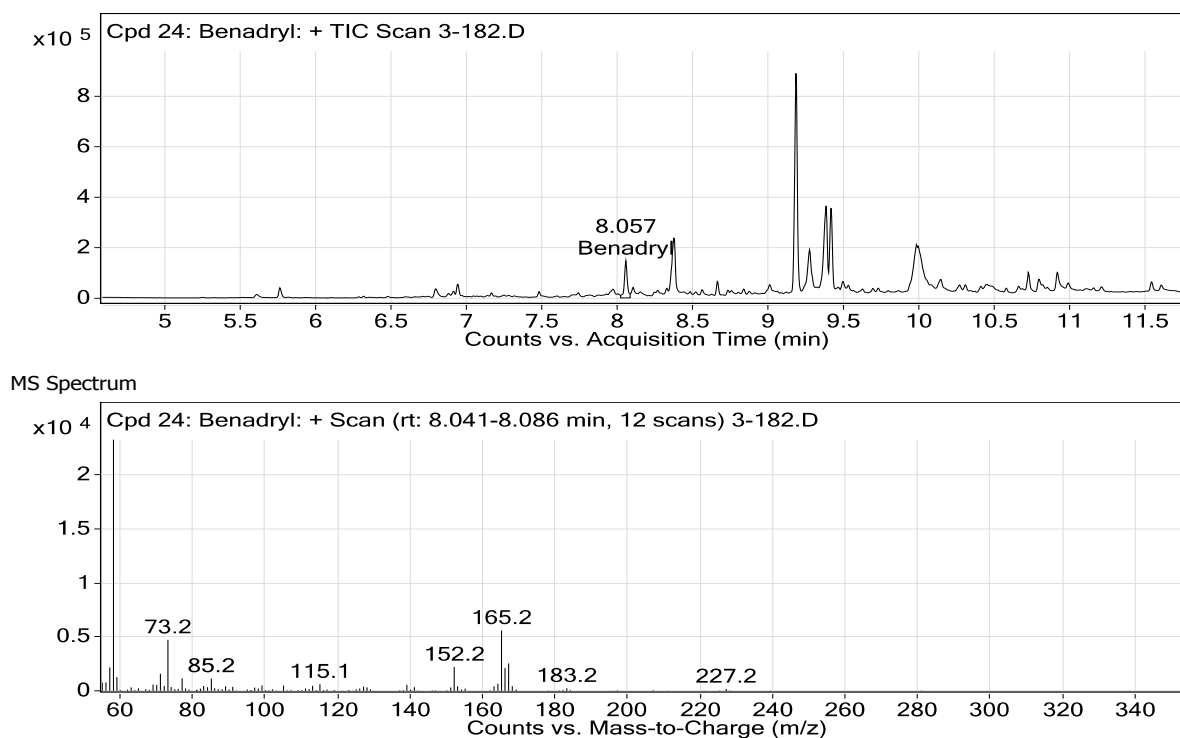


Рис. 2. Хроматограмма и масс-спектр извлечения из шерсти лабораторного животного, содержащего дифенгидрамин, после ферментативного гидролиза.

Количественное определение фенобарбитала и основания димедрола в извлечениях проводили методом газовой хроматографии с масс-селективным детектированием, расчет вели по градуировочному графику. Результаты статистической обработки полученных данных представлены в табл. № 3 и 4.

Табл. 3. Результаты статистической обработки данных по степени экстракции фенобарбитала после кислотного и ферментного гидролизом [1]

	Кислотный гидролиз	Трипсин	Химотрипсин	Химопсин	Папаин
	Метрологические характеристики				
Белая шерсть	$\bar{X} \pm \Delta X = 29,86 \pm 1,31$ $S = 0,72$ $\varepsilon = 4,63\%$	$\bar{X} \pm \Delta X = 36,06 \pm 0,70$ $S = 0,38$ $\varepsilon = 1,94\%$	$\bar{X} \pm \Delta X = 41,5 \pm 0,90$ $S = 0,52$ $\varepsilon = 2,33\%$	$\bar{X} \pm \Delta X = 38,51 \pm 0,49$ $S = 0,26$ $\varepsilon = 1,26\%$	$X \pm \Delta X = 40,94 \pm 1,63$ $S = 0,88$ $\varepsilon = 3,99\%$
Черная шерсть	$\bar{X} \pm \Delta X = 19,21 \pm 2,31$ $S = 0,90$ $\varepsilon = 4,67$	$\bar{X} \pm \Delta X = 29,68 \pm 0,90$ $S = 0,35$ $\varepsilon = 3,04\%$	$\bar{X} \pm \Delta X = 37,20 \pm 1,76$ $S = 0,68$ $\varepsilon = 4,72\%$	$\bar{X} \pm \Delta X = 32,55 \pm 0,53$ $S = 0,21$ $\varepsilon = 1,65\%$	$X \pm \Delta X = 38,67 \pm 1,09$ $S = 0,43$ $\varepsilon = 2,83\%$

Табл. 4. Результаты статистической обработки данных по степени экстракции дифенгидрамина после щелочного и ферментного гидролизом [1]

	Щелочной гидролиз	Трипсин	Химотрипсин	Химопсин	Папаин
	Метрологические характеристики				
Белая шерсть	$\bar{X} \pm \Delta X = 12,33 \pm 0,53$ $S = 0,21$ $\varepsilon = 4,28 \%$	$\bar{X} \pm \Delta X = 34,35 \pm 1,55$ $S = 0,60$ $\varepsilon = 4,53 \%$	$\bar{X} \pm \Delta X = 35,20 \pm 1,31$ $S = 0,51$ $\varepsilon = 3,72 \%$	$\bar{X} \pm \Delta X = 34,36 \pm 1,37$ $S = 0,53$ $\varepsilon = 3,98 \%$	$X \pm \Delta X = 35,91 \pm 1,43$ $S = 0,56$ $\varepsilon = 3,99$
Черная шерсть	$\bar{X} \pm \Delta X = 11,65 \pm 0,18$ $S = 0,07$ $\varepsilon = 1,51 \%$	$\bar{X} \pm \Delta X = 31,44 \pm 1,19$ $S = 0,15$ $\varepsilon = 1,19 \%$	$\bar{X} \pm \Delta X = 32,51 \pm 1,55$ $S = 0,60$ $\varepsilon = 4,78 \%$	$\bar{X} \pm \Delta X = 32,71 \pm 1,30$ $S = 0,50$ $\varepsilon = 3,97 \%$	$X \pm \Delta X = 34,80 \pm 1,40$ $S = 0,54$ $\varepsilon = 4,01 \%$

Для разработанной методики ферментативного гидролиза протеолитическими ферментами определены некоторые валидационные характеристики (табл. №5).

Табл.5. Валидационные характеристики методики ферментативного гидролиза протеолитическими ферментами [1]

Валидационные характеристики	Результаты эксперимента	
	Фенобарбитал	Димедрол
Линейность	0,990	0,997
Сходимость (RSD, %)	$\leq 3 \%$	$\leq 1 \%$
Внутрилабораторная воспроизводимость (RSD, %)	$\leq 4 \%$	$\leq 2 \%$
Робастность (устойчивость)	Буферный раствор с определенным значением pH среды, соотношение фермент : субстрат, температура и продолжительность инкубации	

По результатам проведенного исследования можно сделать следующее заключение:

1. Разработанная методика ферментативного гидролиза протеолитическими ферментами может быть использована для разрушения связи токсических веществ различной химической природы с белками волос черного и белого природного окраса;
2. Ферментативный гидролиз является более эффективным по сравнению с кислотным и щелочным гидролизами;
3. Ферментативный гидролиз проходит в более «мягких» условиях по сравнению с кислотным и щелочным гидролизами, что может быть использовано для изолирования легкогидролизуемых веществ;

4. Ферментативный гидролиз занимает меньше времени по сравнению с кислотным и щелочным гидролизами;

5. Для разработанной методики были определены некоторые валидационные характеристики в соответствии с требованиями ГФ XIII: линейность, устойчивость, сходимость, внутрилабораторная прецизионность.

Список литературы:

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII издание. Том I. – М.: ФЭМБ, 2015. – 1470 с.
2. Дарбре, А. Практическая химия белка (пер. с англ. Н.А. Алдановой, И.В. Назимова, П.Д. Решетова) / под ред. А. Дарбре. – М.: «Мир», 1989. – 623 с
3. Савчук, С.А. Идентификация наркотических и психоактивных веществ в биологических жидкостях и волосах методом газовой хроматографии с масс-селективным детектированием / С.А. Савчук, Б.Н. Изотов // Информационное письмо. - М., 2014. - 42 с.
4. Савчук, С.А. Идентификация синтетических каннабимиметиков, наркотических, психоактивных веществ и их метаболитов в моче, в волосах и ногтях методом жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием / С.А. Савчук, Б.Н. Изотов // Информационное письмо. - М., 2014. - 147 с.
5. Симонов, Е.А. Наркотики: методы анализа на коже, в её придатках и выделениях / Е.А.Симонов, Б.Н. Изотов, А.В. Фесенко. - М.: «Анахарсис», 2000.—130 с.
6. Слустовская, Ю.В. Волосы как объект химико-токсикологического анализа / Ю.В. Слустовская, О.Ю. Стрелова // Токсикологический вестник. – 2015. – №5(134). – С.13-19.
7. Слустовская, Ю.В. Волосы как объект химико-токсикологического анализа. Определение производных барбитуровой кислоты / Ю.В. Слустовская, Д.А. Галанова, О.Ю. Стрелова // Сборник публикаций VII Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора «Современные проблемы эпидемиологии и гигиены». - 2015. – С.86.
8. Чувина, Н.А. Изолирование лекарственных средств из плазмы крови с применением протеолитических ферментов: дис.канд. фарм. наук: 14.04.02: защищена 17.09.2013: утв. / Чувина Наталия Александровна. – Санкт-Петербург, 2013. – 140 с.
9. Baumgartner W.A. Hair analysis method. Patent US, N 6949344; 2005 (in USA).
10. Baumgartner W.A. Detection of marijuana intake in humans; obtain hair sample, digest, incubate with binding agent, filter protease and impurities, evaluate for marijuana use. Patent US, N 6582924; 2003 (in USA).

11. Eser H.P. Influence of sample preparation on analytical results: drug analysis (GC/MS) on hair snippets versus hair powder using various extraction methods / H.P. Eser // *Journal of Forensic Science International*. – 1997. - № 84. – P. 271-279.
12. Harrison, R.A. Review of methodology for testing hair for cocaine / R.A. Harrison, S. Fu // *Journal of Forensic Investigation*. – 2017. - № 2(1). – P. 1-7.
13. Moeller, M.R. Cocaine and its metabolites, benzoylecgonine and ecgonine methyl ester, in hair / M.R. Moeller // *Journal of Analytical Toxicology*. – 1992. -№ 16& - P. 291 – 296.
14. Yegles M. Detection of benzodiazepines and other psychotropic drugs in human hair by GCMS / M. Yegles // *Journal of Forensic Science International*. – 1997. - № 84. – P. 211-218.

СКАЖИ НАРКОТИКАМ: «НЕТ!»

Таще Д.Г.

РАНХ и ГС при Президенте РФ

Незаконное потребление наркотиков оценивается обществом не только как болезнь, но и как «социальное зло». Криминология признает злоупотребление наркотиками девиантным (отклоняющимся) поведением.

Значительная часть наркотиков, поступающих в незаконный оборот, регулярно потребляется в притонах. Притон представляет собой жилое или нежилое помещение, систематически предоставляемое для потребления наркотических средств или психотропных веществ.

Организация либо содержание притонов или систематическое предоставление помещений для потребления наркотических средств, психотропных веществ или их аналогов является уголовно – наказуемым деянием, наказывается лишением свободы на срок до семи лет.

Общественная опасность наркопритонов заключается в том, что: \

- в употребление наркотиков вовлекаются новые лица;
- неоднократно судимые лица продолжают закреплять установки на ведение антиобщественного образа жизни;
- серьезно увеличивается риск заболевания ВИЧ-инфекцией, гепатитом из-за использования зараженных шприцов и других инструментов для употребления наркотических средств;
- высока вероятность причинения вреда жизни или здоровью лицам, находящимся или проживающим непосредственно в наркопритоне или рядом с ним из-за неадекватного поведения наркоманов.

Город Пермь, как краевой центр, занимает одно из первых ранговых мест по показателю впервые взятых под наблюдение лиц с употреблением наркотических веществ.

По данным Министерства здравоохранения Пермского края число лиц, состоящих на учете в наркологических учреждениях с диагнозом

наркомания в 2016 г. составило 7376 человек, в 2015 году число лиц составило 7821 человек.

Согласно данным Управления Федеральной службы по контролю за оборотом наркотиков России по Пермскому краю (ныне Управление по контролю за оборотом наркотиков ГУ МВД России по Пермскому краю), за 2015 год на территории региона закрыто 32 наркопритона. Больше всего значных мест было обнаружено в Перми – 12 наркопритонов, Березниках - 5, Кизеле - 3. Сотрудники наркополицей отметили, что в 10 случаях из 32 посетители подобных заведений собирались для совместного употребления дезоморфина.

Правоохранительной системой из оптового оборота (актива оргпреступности) изъято 26,5 тонны наркотиков. Только силами ФСКН России предотвращен экономический ущерб на сумму 114 млрд. рублей, не допустив попадания наркотического опта для розничной реализации в обществе. Служба являлась важнейшим инструментом сдерживания смертоносного трафика опиатов в Россию из Афганистана. Только в 2015 году силами ФСКН России изъято 1,4 тонны героина.

Наращение наркоугрозы на территории г. Перми требует принятия мер реагирования, направленных как на борьбу с наркопреступностью, так и на профилактику наркомании.

С этой целью на каждой территории края созданы антинаркотические штабы (комиссии). Штаб представляет собой форму постоянного взаимодействия руководителей правоохранительных органов, исполнительных органов государственной власти и местного самоуправления, организаций по вопросам противодействия незаконному обороту наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, профилактики наркомании, координирует антинаркотическую деятельность.

Заседания штаба проводятся в виде совместных оперативных совещаний еженедельно.

В прокуратуре края действует межведомственная рабочая группа по противодействию незаконному обороту наркотических средств, в состав которой входят представители правоохранительных органов края, органов государственной власти.

Стратегия государственной антинаркотической политики до 2020 года в вопросах профилактики немедицинского потребления наркотиков, наркологической помощи, реабилитации больных наркоманией указала следующие цели:

- 1) формирование негативного отношения в обществе к немедицинскому потреблению наркотиков путем активной антинаркотической пропаганды, проведения грамотной информационной политики в СМИ;

2) создание условий для формирования мотивации к ведению здорового образа жизни;

3) организация и проведение профилактических мероприятий с группами риска немедицинского потребления наркотиков;

4) недопущение применения в РФ заместительных методов лечения наркомании с применением наркотических средств и психотропных веществ;

5) обеспечение подготовки специалистов: врачей, социальных педагогов, социальных работников в области психотерапии, психологического консультирования и психологической коррекции для эффективной работы в реабилитационных центрах и центрах социальной, психологической и медицинской поддержки и т.д.

Реализация эффективной наркополитики в государстве возможна только благодаря совместным, хорошо скоординированным взаимодействиям многих людей, организаций и структур – государственных и общественных, правоохранительных и законодательных, лечебных и профилактических, объединяющих свои усилия для создания максимально безопасной социальной среды, сохранения здоровья настоящих и будущих поколений.

ЭЛЕКТРОННЫЙ УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС ПО ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ: ОСОБЕННОСТИ, ВОЗМОЖНОСТИ, ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ

Яранцева Н.Д., Вергун О.М.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

Токсикологическая химия - учебная дисциплина, содержащая систематизированные научные знания о свойствах и методах изолирования, обнаружения и количественного определения токсических веществ и их метаболитов в биологическом материале и объектах окружающей среды.

В Республике Беларусь студенты фармацевтических факультетов медицинских университетов получают по токсикологической химии общую подготовку, в то время как специальную подготовку по судебной медицинской химической экспертизе провизоры получают в интернатуре на курсах повышения квалификации на базе Государственного учреждения образования «Институт повышения квалификации и переподготовки кадров Государственного комитета судебных экспертиз Республики Беларусь». Но изучение токсикологической химии не ограничивается только целью подготовки медицинского судебного эксперта-химика, поскольку будущий специалист фармацевтической отрасли должен получить необходимые представления о потенциальной опасности

лекарственных веществ в случае их неправильного применения, передозировки и злоупотреблений, а также знания в области анализа ядовитых веществ.

Всего на изучение учебной дисциплины отводится 232 академических часа, из них аудиторных – 154 часа (40 часов лекций, 114 часов лабораторных занятий). В 8 семестре студенты 4 курса сдают зачет, а в 9-м - экзамен.

Внеаудиторная работа со студентами фармацевтического факультета на кафедре фармацевтической химии УО «Белорусский государственный медицинский университет» ведется с использованием системы управления обучением (LMS) Moodle. Дистанционный курс «токсикологическая химия», размещенный на сайте университета bsmu.by, включает нормативные документы дисциплины, теоретический и практический разделы, блок контроля знаний, справочные и вспомогательные материалы.

В разделе «нормативные документы дисциплины» представлены типовая и учебная программы, расписания, календарно-тематические планы лекций и занятий, графики отработок и консультаций, проведения итоговых контрольных работ. Для упрощения навигации по курсу в календарно-тематических планах и расписаниях имеется перенаправление на соответствующий блок конкретного учебного модуля с использованием инструментов «гиперссылка» или «якорь».

Курс «Токсикологическая химия» состоит из трех модулей: «Общие вопросы токсикологической химии», «Основы биохимической токсикологии», «Аналитическая токсикология основных групп ксенобиотиков». Каждый модуль разбит на подразделы (от 4 до 8) и включает теоретический, практический разделы и блок контроля знаний.

Теоретический раздел представлен электронной версией лекций, оформленных в виде прикрепленных pdf-файлов или видеороликов, содержащих слайды лекций, читаемых на кафедре, а также в виде фильма, комбинирующего видеоряд лектора и его информационного материала. Некоторая часть теоретического материала по темам, выносимым на углубленное изучение, предлагается студентам в виде элемента «Лекция», при этом учебный материал выдается по частям, а в завершении каждой части студенту задаются вопросы и по итогам прохождения лекции студенту выставляется отметка в электронный журнал.

Практический раздел включает в себя методические указания к лабораторным занятиям и контрольным работам, а также лабораторный практикум в виде веб-страниц или прикрепленного файла для распечатки. Аналитическая часть практического раздела модуля включает видеозаписи методик проведения химических реакций, сопровождающиеся комментариями преподавателя по методике и особенностям проведения реакций, благодаря чему студенты имеют возможность наблюдать

реакции, которые невозможно провести на занятии, с особо ядовитыми, труднодоступными или дорогостоящими реактивами.

Блок контроля знаний включает контрольные тесты к каждому занятию, а также итоговые тесты по завершению изучения модуля. Выполнение контрольных тестов носит вид входного контроля. Студенты проходят тестирование в компьютерном классе под контролем преподавателя. Результаты, полученные студентами, учитываются при расчёте рейтинга. Оценка итогового теста за модуль, как и оценка за письменную контрольную работу, является составной частью итоговой оценки за модуль. Банк тестовых вопросов по токсикологической химии в основном представлен категориями «все или ничего», «множественный выбор», «короткий ответ», реже используются «вопрос на соответствие», «вложенный ответ», «вычисляемый вопрос», «перетаскивание текста или маркеров». Интерактивный тест создается из электронной базы вопросов по тематике модуля или его подраздела. Алгоритм выбора вопросов рандомизирован, что практически исключает возможность повторения вариантов.

Большое внимание уделяется процессу обратной связи, которая должна быть регулярной, своевременной, доступной, направленной. Поэтому контроль знаний при самостоятельной работе студентов при изучении токсикологической химии осуществляется также с использованием элементов курса «Задание» и «Семинар». Преподаватель предлагает к решению задачу, которая требует от студента подготовить ответ в электронном виде в любом формате и загрузить его на сервер. Модуль позволяет преподавателю ставить оценки за полученные ответы, а также давать комментарии и указывать студенту на неточности в решении. На кафедре фармацевтической химии разработан блок ситуационных задач по токсикологической химии, основанных на реальных событиях. В блоке контроля знаний приводятся примеры решения типовых задач. Если используется элемент «Задание», каждый студент получает индивидуальную ситуационную задачу. При работе с элементом «Семинар» возможна командная работа над решением сложной, проблемной, практико-ориентированной задачи. Студенческие работы оцениваются с использованием нескольких критериев формы оценки, заданной преподавателем. Студентам предоставляется возможность оценить одно или несколько представлений своих сокурсников. Представляемые работы и рецензии могут быть анонимными. Студенты получают две оценки за семинар - оценку за свою работу и баллы за свою оценку работ своих сокурсников. Оба типа записываются в электронный журнал оценок и могут учитываться в рейтинге.

Ведется активная работа над созданием тренажеров - программных комплексов, в процессе работы которых студенту предлагаются поэтапно различные задания, требующие активных действий. На каждое действие

студента тренажер выдает определенную реакцию в виде оценки действий, подсказок, советов и рекомендаций. Качество выполнения заданий на каждом этапе анализируется и при не соблюдении определенных критериев студенту предлагается аналогичное задание – до тех пор, пока результат тренировки не будет достигнут. Особое внимание уделяется тренажерам по вопросам оказания первой и доврачебной помощи пострадавшим. Данные знания необходимы для полноценного формирования специалиста с высшим фармацевтическим образованием, который должен уметь при необходимости оказать первую помощь населению в критических ситуациях, связанных с химическими авариями и техногенными катастрофами.

Блок «Справочные и вспомогательные материалы» содержит список рекомендуемой основной и дополнительной литературы по изучаемой дисциплине, список литературы, имеющейся в библиотеке, ссылки на веб-сайты, которые содержат справочную информацию по токсикологической химии.

Электронный учебно-методический комплекс «Токсикологическая химия» востребован студентами, вызывает у них живой интерес. Использование дистанционной формы в учебном процессе способствует формированию умения самостоятельно приобретать знания, совершенствовать навыки самостоятельной работы по сбору, обработке, анализу учебной и научной информации. Высокий методический уровень организации обучения определяет дальнейший интерес у студентов к профессии провизора и медицинского судебного эксперта-химика, способствует усвоению новых знаний, структурирует эти знания в виде новых понятий, категорий, гипотез, мотивирует профессиональную ориентацию и интерес студентов к учебной дисциплине.