

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**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 IV Всероссийской научно-практической конференции  
с международным участием  
(23-25 мая 2018 года)**

**г. Пермь, 2018**

УДК 614.283:615.035.3:615.07

ББК 52.8+58

П781

Проблемы злоупотребления лекарственными препаратами и новыми психоактивными веществами: Материалы IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (23-25 мая 2018 года). – Пермь, ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, 2018. – 129 с.

Сборник включает материалы исследований молодых ученых, аспирантов, студентов ведущих фармацевтических и медицинских вузов России и других стран, 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, совершенствования нормативно-правовой базы.

**Редакционная коллегия:**

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

© Пермская государственная  
фармацевтическая академия, 2018  
© Коллектив авторов

*Дорогие друзья и коллеги!*



*IV Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Проблемы злоупотребления лекарственными препаратами и новыми психоактивными веществами», проводимая в эти майские даты Пермской государственной фармацевтической академией, является уже традиционной. Конференции, проведенные в 2014, 2016, 2017 г.г. получили положительные отзывы со стороны участников и гостей, которыми внесено предложение о ежегодном проведении в Перми форума по вопросам противодействия распространению одурманивающих веществ на территории России и сопредельных государств, в том числе новых видов наркотических средств. В 2018 году конференция вновь была включена в план наиболее значимых мероприятий Министерства здравоохранения РФ.*

*С каждым годом растет число участников конференции, расширяется их география. Становятся разнообразными заседания и круглые столы. С 2016 года в рамках конференции проводятся мастер-классы для практических работников в сфере наркологии и судебно-химического анализа. По итогам конференций формируются сборники научных трудов. В издаваемый в этом году сборник будут включены материалы исследований преподавателей, практических работников экспертной службы, а также молодых ученых, аспирантов, магистрантов, студентов ведущих фармацевтических и медицинских вузов России и других стран. Участники конференции представляют экспертные учреждения и образовательные организации более чем 30 регионов РФ, а также ряда зарубежных государств (Таджикистана, Казахстана, Беларуси, Украины).*

*В рамках проведенной конференции запланировано обсуждение вопросов использования лекарственных средств в немедицинских целях, проблемы злоупотребления новыми психоактивными веществами, а также современные аспекты антинаркотической пропаганды и воспитательной работы в учебных заведениях. Будут рассмотрены основные направления судебно-химического и химико-токсикологического анализа биологических объектов и вещественных доказательств. Впервые планируется проведение круглого стола, посвященного формированию профессионального профиля специалиста в области химико-токсикологического анализа и судебно-химической экспертизы.*

*Желаю всем успешной работы в период конференции! Ждем Вас в 2019 году на V научно-практическую конференцию с международным участием «Проблемы злоупотребления лекарственными препаратами и новыми психоактивными веществами»!*

*Ректор, доцент*

*А.Ю. Турышев*

## СОДЕРЖАНИЕ

<i>Бехтерев В.Н., Гаврилова С.Н., Шипанов И.Н.</i> Перспективы применения экстракционного вымораживания в химико-токсикологических исследованиях.....	6
<i>Вергун О.М.</i> Острые отравления: проблема, причины, профилактика.....	9
<i>Воронин А.В.</i> Денситометрическое определение лекарственных веществ, имеющих токсикологическое значение.....	17
<i>Горбачева Т.В., Бычков В.А.</i> Интерпретация результатов определения лидокаина в биоматериале.....	22
<i>Желткова Л.А., Бурин А.А., Смирнов А.В.</i> О должностях специалистов, допускаемых к работе в КДЛ/ХТЛ медицинских организаций, имеющих высшее медицинское и немедицинское образование. Нормативно-правовая база.....	28
<i>Жуматаева Г.С.</i> К вопросу о диагностических возможностях судебно-медицинской экспертизы и обоснованности экспертных заключений. Случай из практики.....	37
<i>Калёкин Р.А., Павлова А.З., Орлова А.М.</i> Волосы как объект исследования прегабалина в организме человека.....	43
<i>Киблер Э.А., Хансевярова О.Ю., Гаврилова С.Н., Донская И.Д.</i> Применение ультразвукового воздействия в сочетании с жидкостной экстракцией хлористым метилом при проведении пробоподготовки биоматериала для судебно-химического исследования.....	47
<i>Лекомцев В.Т., Уваров И.А., Поздеев А.Р.</i> Клинический случай параноидного варианта простого алкогольного опьянения.....	53
<i>Лихачева Ю.В., Гордеева С.В., Карпец В.В.</i> Структура выявляемых психоактивных веществ в Оренбургской области по результатам химико-токсикологических исследований в 2011-2017 гг.....	58
<i>Люст Е.Н., Малкова Т.Л., Дворская О.Н., Карпенко Ю.Н., Тумилович Е.Ю., Мащенко П.С., Карпова Л.Н., Поспелова А.А., Петухова Н.Н., Булгакова Е.А., Сабирзянов Д.Р.</i> Развитие профессиональных компетенций провизора в сфере химико-токсикологического анализа на примере организации дисциплин по выбору, реализуемых кафедрой токсикологической химии.....	62
<i>Моров П.В., Позднякова О.Н.</i> Подготовка образцов крови к проведению анализа на токсикологически значимые вещества органической природы методом газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием.....	65

<i>Нафиков А.Р., Уваров И.А., Черенков А.А., Шелковая Н.С., Калашникова Е.С., Лекомцев В.Т., Кондратьев А.В.</i> Эпидемиологические и клиничко-социальные особенности больных с синдромом зависимости от синтетических катинонов.....	68
<i>Немихин В.В., Дукова О.А., Суворова Е.В., Слащенин Г.А.</i> Идентификация фентанила и его производных при проведении судебно-химических исследований.....	72
<i>Печников А.Л., Григорьев А.М., Мелентьев А.Б., Савчук С.А., Гофенберг М.А., Вагнер М.А.</i> Некоммерческая электронная библиотека масс-спектров электронной ионизации SUDMED MASS SPECTRA и новый сайт SUDMED MS.....	82
<i>Позднякова О.Н., Мороз П.В., Михайлов С.В. Голубева Н.В.</i> Динамика выявления каркотических и психотропных веществ в г.о. Тольятти, Жигулевск, Сызрань Самарской области.....	91
<i>Порсева Н.Ю., Дворская О.Н.</i> Риски использования сибутрамина.....	96
<i>Поспелова А.А., Сычева И.В.</i> Диагностика отравлений и опьянений в химико-токсикологической лаборатории Пермского наркологического диспансера.....	100
<i>Рыбальченко Л.Б., Щепина Е.А., Сырыгина О.Л.</i> Методика определения маркеров потребления этанола – карбогидрат-дефицитного трансферрина. Опыт применения в наркологической практике.....	104
<i>Стрелова О.Ю., Куклин В.Н., Слустовская Ю.В.</i> Одно из профессиональных направлений для специалистов фармацевтической отрасли (провизоров). Вопросы профессиональных компетенций в области химико-токсикологического анализа.....	107
<i>Гофенберг М.А.</i> К вопросу о специфике результатов химико-токсикологических исследований при проведении медицинского освидетельствования в Свердловской области.....	113
<i>Чувина Н.А., Слустовская Ю.В., Крысько М.В., Стрелова О.Ю., Куклин В.Н.</i> Ферментативный гидролиз как метод изолирования токсических веществ из биологических объектов (кровь, волосы) для целей химико-токсикологического исследования.....	120

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКСТРАКЦИОННОГО ВЫМОРАЖИВАНИЯ В ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ**

*Бехтерев В.Н.<sup>1,2</sup>, Гаврилова С.Н.<sup>2</sup>, Шипанов И.Н.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*ФГБОУ ВО Сочинский государственный университет,*

<sup>2</sup>*ГБУЗ Бюро судебно-медицинской экспертизы № 2 Министерства  
здравоохранения Краснодарского края*

Химико-токсикологический анализ (ХТА) в диагностике острых отравлений и наркомании, а также судебно-химической экспертизе, обычно, включает нескольких стадий. При этом разнохарактерность и многообразие биологических объектов предъявляют высокие требования к этапу предварительной подготовки проб перед физико-химическим исследованием. Практически всегда ситуация осложнена тем, что определяемый токсикант находится в следовых количествах в смеси с сопутствующими коэкстрактивными веществами, извлекающимися при его изолировании. Они оказывают негативное влияние на ход определения, а также на применяемое аналитическое оборудование.

Арсенал используемых методов выделения и концентрирования органических веществ из биологических сред, довольно широк [1]. Вместе с тем, есть ряд ограничений и недостатков, которые определяют **актуальность** разработки новых способов экстракции.

Так, существенно ограничивающими факторами применения газовой экстракции (анализ равновесного пара, Head-Space Analysis) являются: хорошая растворимость аналита в биожидкости и его малая летучесть, температурное воздействие на аналиты и исследуемый объект, заметные энергетические затраты, вредное воздействие летучих химических веществ на здоровье сотрудников и оборудование лаборатории.

Применение жидкостной экстракции, основанной на распределении целевого компонента между двумя несмешивающимися жидкими фазами, обычно осложнено:

- необходимостью предварительного фильтрования биопробы в случае дисперсности;
- многоэтапностью (приведение в контакт и диспергирование жидких фаз, расслаивание и разделение);
- образованием устойчивых эмульсий и потерей целевых компонентов при разъединении отдающей и принимающей фаз (граница раздела);
- потерей аналитов при фильтровании и осушке экстракта, манипуляциях с делительной воронкой;
- низкими коэффициентами распределения водорастворимых органических веществ (ионогенных, полярных);

- невозможностью использования водорастворимых экстрагентов и необходимостью «высаливания»;
- относительно большими объемами отдающей и принимающей фаз, сопутствующих реактивов;
- летучестью и токсичностью экстрагентов, непосредственным контактом оператора с объектами исследования.

Активно рекомендуемые в последнее время сорбция, твердофазная экстракция (ТФЭ, ТФМЭ, SPE, QuEChERS, vetexQ) также не лишены недостатков:

- невозможность использования в случае дисперсной биопробы (необходимо фильтровать, центрифугировать образец);
- многоэтапность (например, для ТФЭ/SPE требуется выполнить кондиционирование, инъекцию пробы, промывку и элюирование)
- потери аналитов при необратимой сорбции и последующих процедурах;
- мешающее влияние ионного фона;
- низкие коэффициенты распределения (сорбции) у водорастворимых органических веществ (ионогенных, полярных);
- непосредственный контакт оператора с экстрагентами и экстрактом.

На основании выше сказанного была сформулирована цель – поиск нового технологического решения для процедуры пробоподготовки биопроб в химико-токсикологическом анализе.

Развиваемый нами подход к предварительной подготовке биопроб для ХТА, а именно, метод экстракционного вымораживания в сочетании с центрифугированием (ЭВЦ) [2], обладает высокой эффективностью и, практически, лишен указанных выше недостатков. В указанном способе криоконцентрирования аналитов из воды и водосодержащих сред (биожидкость, гомогенизат биоткани, вытяжка и пр.) в исследуемый образец предварительно добавляют растворимую, например ацетонитрил, ацетон и т.п., или ограниченно растворимую органическую жидкость, например этоксиэтан, бутанол и т.д., с последующим охлаждением и замораживанием водной части пробы в условиях центрифугирования. В итоге, в выделяющийся отдельной жидкой фазой незамерзающий растворитель-экстрагент переходят извлекаемые органические вещества.

К настоящему времени созданы научные основы метода, учитывающие поведение аналита и природу экстрагента с позиции адсорбционно-десорбционного равновесия на границе раздела жидкость – твердая фаза [3,4]. Способ реализован созданием специального лабораторного устройства для экстракции широкого спектра органических веществ из водосодержащих сред в условиях действия поля центробежных сил [5]. Предусмотрено гибкое управление избирательностью за счет варьирования экстрагента и рН-среды. Установлено, что эффективность

извлечения органических соединений из воды и степень концентрирования превосходят традиционную жидкостную экстракцию.

Практика применения ЭВЦ в судебно-химическом анализе показала, что метод существенно сокращает время анализа и многостадийность. Нет этапов фильтрования и обезвоживания экстрактов, использования целого ряда расходных материалов и химреактивов (фильтров, осушающих веществ и т.п.). Получаемые экстракты, даже при использовании ацетонитрила, не содержат воды (менее 4%) и дисперсных частиц. Метод дает возможность применять гидрофильные, водорастворимые экстрагенты без дополнительной химической модификации пробы. Применение ЭВЦ вместо жидкостной и твердофазной экстракции позволяет также улучшить экономические показатели: значительно минимизировано количество экстрагента и химической посуды, поскольку не нужны делительные и фильтровальные воронки, сорбенты, осушители и прочее. Ацетонитрильные экстракты, получаемые при использовании ацетонитрила, совместимы с обращенно-фазным режимом ВЭЖХ. Метод ЭВЦ незаменим при исследовании термолабильных органических веществ, т.к. процедура экстракции осуществляется при низких температурах, а также благоприятен в целях улучшения условий труда и техники безопасности, поскольку значительно уменьшает летучесть токсичных органических растворителей и извлекаемых веществ.



Рис.1. Типичная схема анализа.



Созданные схемы анализа и методики определения ряда органических соединений в биологических объектах, пищевых продуктах, природных и сточных водах, существенно повышают экспрессность анализа, снижают материальные и трудовые затраты. На примере определения пировалерона [6] в моче ниже продемонстрирована типичная схема анализа (рис. 1).

**Выводы.** Таким образом, метод предварительной подготовки биопроб на основе экстракционного вымораживания в сочетании с центрифугированием обладает экспрессностью и целым рядом преимуществ над применяемыми в настоящее время газовой, жидкостной и твердофазной экстракцией. Это позволяет рассчитывать на перспективу его более широкого его внедрения в практику химико-токсикологического анализа.

**Список литературы:**

1. 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.
2. 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.
3. Bekhterev V.N. Extractive freezing-out in the analysis of organic compounds in the aqueous media // Mendeleev Communications. 2007. V.17. – P. 241-243.
4. Бехтерев В.Н. Выделение фенолов из воды экстракционным вымораживанием // Журнал аналитической химии. 2008. Т.63. №10. – С. 1045-1049.
5. Бехтерев В.Н. Устройство для экстракционного вымораживания органических веществ из жидких сред в условиях действия центробежных сил // Заявка на полезную модель б/н от 18.06.2017
6. Бехтерев В.Н., Гаврилова С.Н., Кошкарёва Е.В., Шипанов И.Н. Газохроматографическое определение пировалерона в моче методом экстракционного вымораживания в сочетании с центрифугированием // Судебно-медицинская экспертиза. 2017. Т. 60(3). – С. 27-31.

## **ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ: ПРОБЛЕМА, ПРИЧИНЫ, ПРОФИЛАКТИКА**

*Вергун О.М.*

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»,  
г. Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** Острые химические отравления, в том числе и лекарственными средствами, после отравлений наркотическими веществами, являются актуальной проблемой не только в странах мира, но и в Республике Беларусь. По данным Республиканского

токсикологического центра по лечению острых отравлений было установлено, что среди пациентов с химической травмой преобладают по половому признаку – мужчины, лица молодого возраста 20-40 лет, а также в группах риска находятся молодые люди до 20 лет (подростки) и лица пожилого возраста 65 и более лет. Основными причинами отравлений в группах риска становятся случайные бытовые (ошибочный приём, передозировки лекарственными средствами) и привычные – у лиц молодого возраста (токсикомании и наркомании), также велика доля суицидальных отравлений. Особое место в Беларуси занимают отравления барбитуратами вследствие неконтролируемого приема безрецептурных фенобарбиталсодержащих препаратов (корвалол, валокордин) и развитием барбитуровой зависимости. Число отравлений сердечно-сосудистыми, неопиоидными анальгетиками и жаропонижающими средствами снижается вследствие замещения сильнодействующих лекарственных средств более безопасными, а также и ограничением в республике отпуска некоторых лекарственных средств.

**Ключевые слова:** случайные отравления, преднамеренные отравления, злоупотребление, суицид, неопиоидные анальгетики, психотропные средства, седативно-снотворные средства, противосудорожные средства, сердечно-сосудистые средства.

Лекарственные отравления являются сравнительно новым видом патологии. Это обусловлено открытием большинства лекарственных средств в XX веке и последующим широким их применением в амбулаторном лечении больных. Особое место занимают отравления психотропными препаратами, так как они случаются наиболее часто. Отравления другими психотропными препаратами стали появляться в более позднее время. Так, первые случаи отравления фенотиазинами зафиксированы в 50-х годах, бензодиазепинами – в 60-х, производными имипрамина – в 70-х, лепонексом и клофелином – в 90-х годах прошлого столетия [2, 3].

Острые химические отравления, в том числе лекарственными средствами, представляют собой общемировую проблему. В последние десятилетия они стали основной причиной заболеваемости и преждевременной смертности во всём мире. Однако их структура сильно различается в различных регионах, особенно между развитыми и развивающимися странами, а также в городской и сельской местности. Распространенность и виды отравления варьируют в зависимости от социально-экономического статуса, культурных обычаев, промышленного и сельскохозяйственного развития в регионе [0, 4].

Смертность от отравлений варьируется между странами в зависимости от социально-экономического развития. В некоторых странах существует сильная законодательная и регулирующая практика для

контроля за доступностью и хранением токсичных веществ, в то время как в странах с переходной экономикой еще нет инфраструктуры для надзора, что позволяет производить и расширять доступность токсичных веществ. Например, в Соединенном Королевстве Великобритании доступность барбитуратов и аспирина сейчас менее широко распространена, а распределение наиболее токсичных пестицидов строго регламентировано. Полные преимущества такой практики регулирования еще предстоит реализовать во многих странах [4].

В последние десятилетия острые химические отравления стали основной причиной заболеваемости и преждевременной смертности трудоспособного населения во всем мире. Их количество продолжает расти, несмотря на улучшение благосостояния, повышение уровня жизни, развитие науки и улучшение культурного и санитарного просвещения. В связи с этим важной задачей является профилактика как случайных, так и преднамеренных отравлений лекарственными средствами, борьба с немедицинским использованием.

**Цель работы:** изучение токсикологической обстановки в г. Минске, в частности структуры отравлений лекарственными средствами за 2008-2017 гг. и разработка мер профилактики по их предупреждению.

**Материалы и методы исследования:**

Для осуществления цели работы были использованы данные Республиканского центра по лечению острых отравлений города Минска за 2008-2017 гг.

Для выявления групп риска был проведен анализ пострадавших в результате острых отравлений химической этиологии по половозрастному признаку.

Для выявления лекарственных средств, которые чаще становятся причинами отравлений в г. Минске, а также определения изменений тенденций отравления лекарственными средствами за 2009-2016 годы был проведен анализ структуры отравлений лекарственными средствами по нозологическим формам.

**Результаты и их обсуждение.** На рис. 1 представлена диаграмма об общем количестве отравлений по г. Минску с 2008 по 2017 гг. Динамика химических отравлений имеет волнообразный характер – наблюдается попеременное увеличение и снижение количества отравлений в течение 3-4 лет, но общее количество отравлений находится примерно на одном и том же уровне, поскольку в Беларуси за последние годы не было техногенных катастроф, военных действий и др. Пик отравлений в республике, как и в странах Европы, приходится на 2014-2015 гг. это связано с популярностью употребления в молодежной среде курительных смесей, но благодаря принятому на государственном уровне в 2015 г закону об уголовной ответственности за употребление и распространение курительных смесей, ситуация значительно улучшилась.

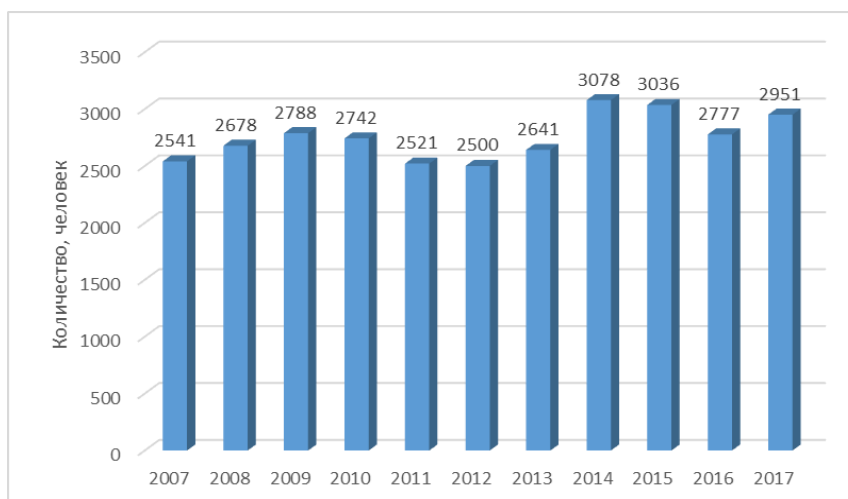


Рис. 1. Динамика отравлений (в абсолютных значениях) в г. Минске в 2007-2017 гг.

Лидирующую позицию по количеству случаев в структуре отравлений в 2017г заняла группа спиртов, органических растворителей и хлорированных углеводов (36%). На втором месте находятся отравления лекарственными средствами (27,9%), на третьем – наркотическими и психотропными веществами (21,5%). Отравления растениями, грибами и животными ядами, дымами и газами, разъедающими веществами и другими ядами встречались гораздо реже (14,6%) (рис. 2).

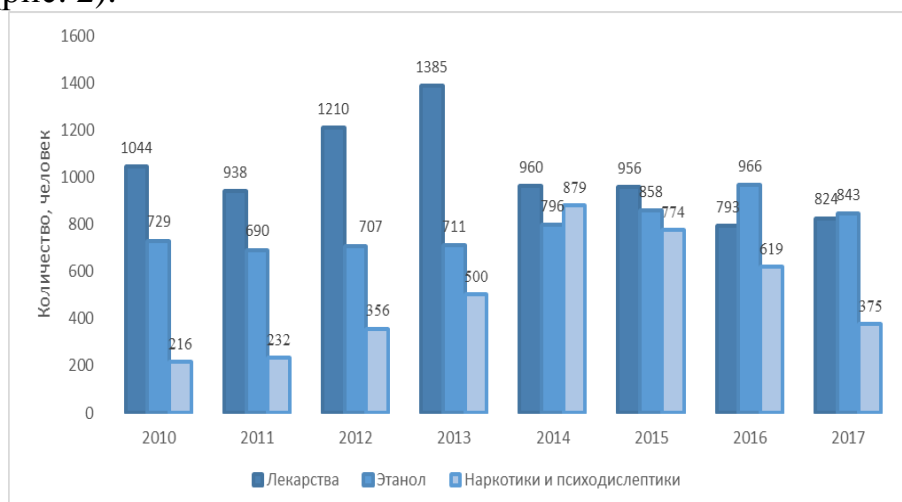


Рис. 2. Структура химических отравлений по основным нозологическим формам (в абсолютных значениях) г. Минске 2010-2017 г.

Нужно отметить, что число отравлений лекарственными средствами значительно уменьшилось за последние 4 года (в полтора раза). Долгое время именно лекарства лидировали по количеству отравлений, однако в 2016, 2017 годах уступили отравлениям алкоголем (рис. 3). Кроме того значительное снижение отравлений лекарственными средствами в 2014 году совпало с подъёмом отравлений наркотиками и психодислептиками.

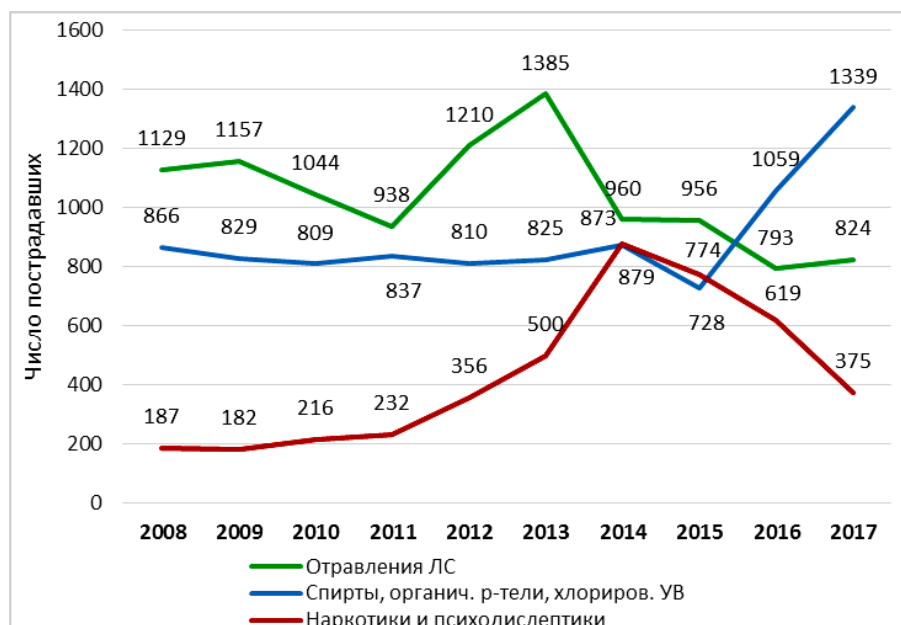


Рис. 3. Динамика отравлений лекарственными средствами, этанолом, наркотиками (в абсолютных значениях) в г. Минске 2008-2017 гг.

На рис. 4 представлены соотношения лиц женского и мужского пола среди пациентов с острыми отравлениями доставленными в республиканский токсикологический центр в 2008-2017 гг. Как видно из диаграммы, мужчины преобладали среди пострадавших во всём анализируемом периоде, наибольшая их доля наблюдалась в 2014 году.

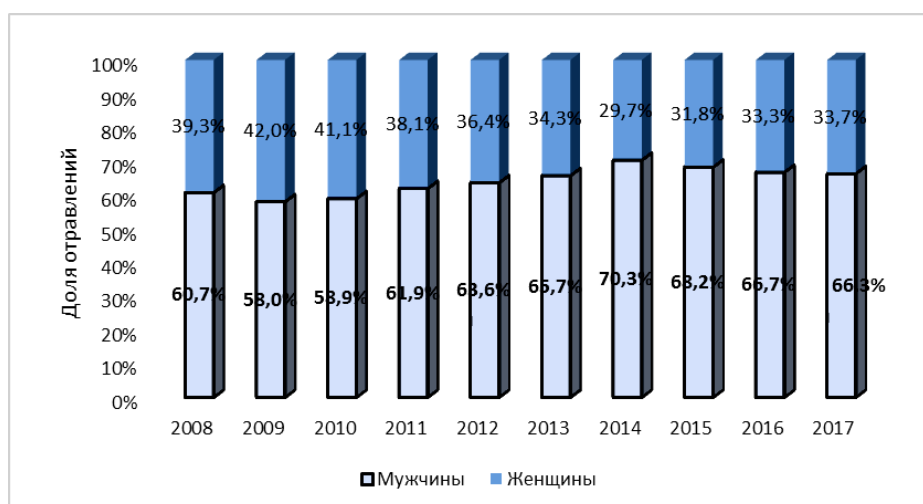


Рис. 4. Распределения отравлений по половому признаку в 2008-2017 гг.

С диагнозом химическая травма в 2017 году больше половины (54,5%) составляли люди в возрасте 21-40 лет (рис. 5). Количество пациентов более старшего возраста – уменьшается. Подростки и молодые люди в возрасте 15-20 лет составляли больше 10% пострадавших. Количество зафиксированных случаев отравления детей незначительно вследствие того, что они лечатся преимущественно в детских стационарах.

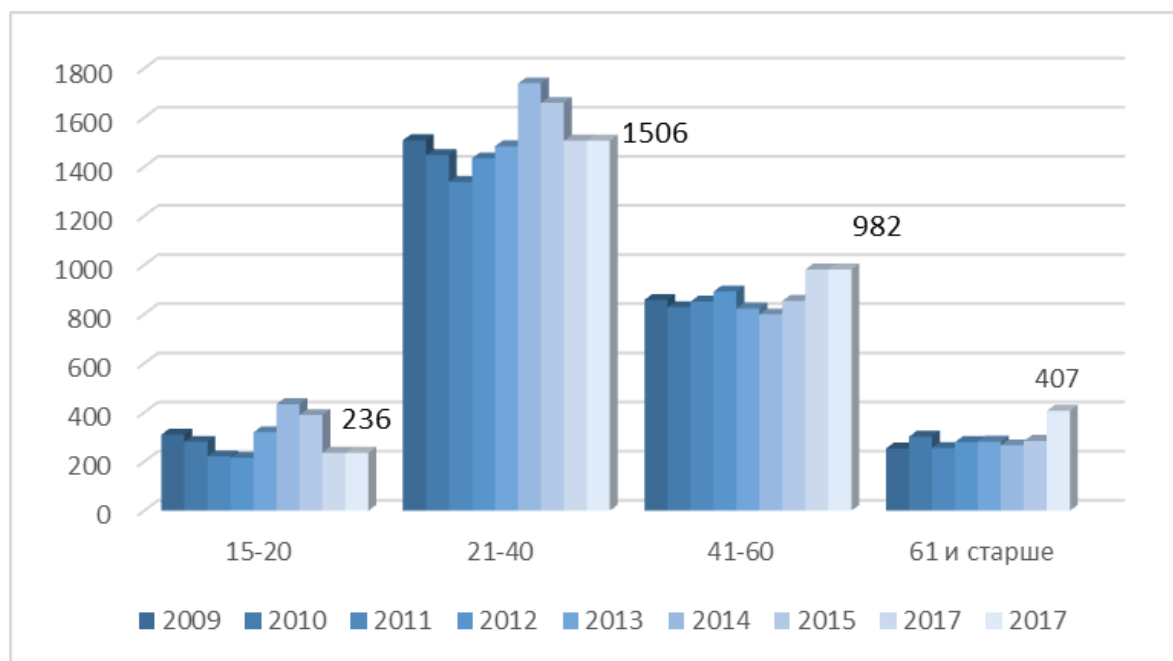


Рис. 5. Структура химических отравлений по возрасту в г. Минске в 2016г.

Этиология отравлений у пострадавших фиксировалась только для случаев суицидальных попыток, производственных химических травм и криминальных отравлений. В 2016 (2017) году производственные и криминальные отравления составляли около 1% числа всех отравлений в 2016г – 3 (2017 – 2) криминальных отравления и 24 (2017 – 25) – производственных). 7,3% (2017 – 8,1%) случаев отравлений были суицидальными попытками. Большинство случаев отравлений – 91, 7% (2017 – 91,3%) были случайными или привычными.

В структуре лекарственных отравлений по фармакотерапевтическим группам значительно преобладают лекарственные средства, влияющие на ЦНС (психотропные, седативные, снотворные, противосудорожные, противопаркинсонические). При отравлениях седативными, снотворными, психотропными, противосудорожными и противопаркинсоническими средствами в 2017 г. (рис. 6). Причинами отравлений чаще становятся барбитураты и клозапин – в 2017г. 23,3% и 18,0% соответственно. Большое количество отравлений барбитуратами связано с популярностью таких безрецептурных фенобарбиталсодержащих успокаивающих ЛС, как корвалол и валокордин, а также их злоупотреблением и развитием барбитуровой зависимости. Клозапин в настоящее время широко применяется в лечении психических заболеваний, также данный препарат используют при суицидальных и криминальных целях. Встречаются отравления бензодиазепинами, карбамазепином и амитриптилином. Большую долю составляют отравления другими ЛС данных фармакотерапевтических групп.

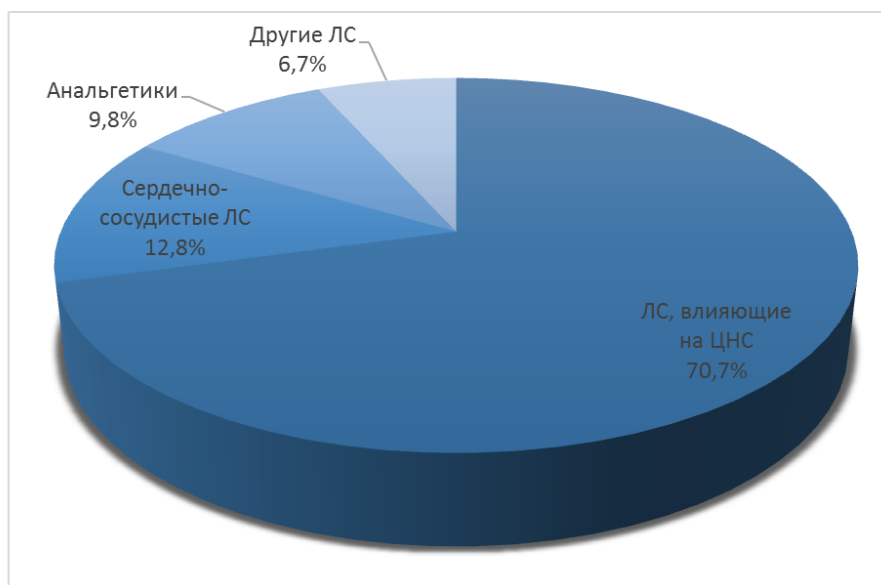


Рис. 6. Структура отравлений лекарственными средствами, действующими на ЦНС, в г. Минске в 2017 г.

Далее следуют отравления лекарственными средствами, действующими преимущественно на сердечно-сосудистую систему, анальгетическими, жаропонижающими и противоревматоидными средствами. Отравления другими лекарственными средствами составили всего 6,7% (рис. 7).

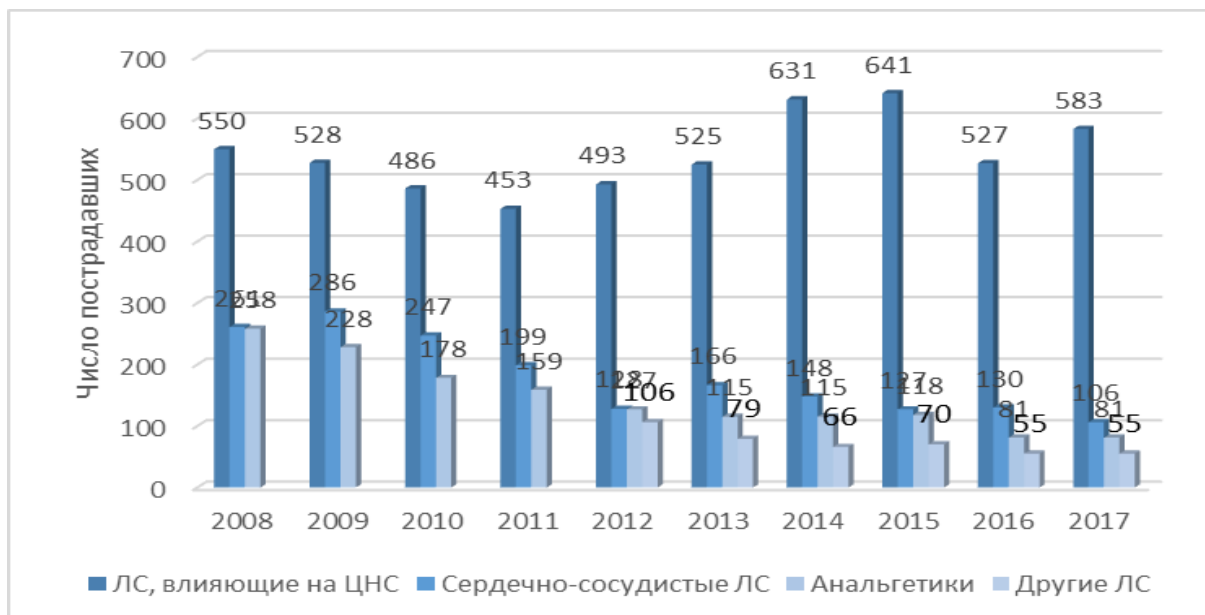


Рисунок 7. Динамика отравлений различными группами лекарственных средств (в абсолютных значениях) в г. Минске в 2009-2017 гг.

С целью эффективного снижения количества отравлений лекарственными средствами профилактика должна проводиться на различных уровнях: государственном, производственном, медицинском, на уровне общеобразовательных учреждений, в семье.

Для профилактики и более эффективного лечения отравлений рекомендуется открытие областных и городских токсикологических центров. Для профилактики суицидального поведения рекомендуется активная реклама службы «телефон доверия» и других психологических служб. На производственном уровне при изготовлении лекарств могут быть предприняты следующие меры: создание упаковок, недоступных для открывания детьми, чёткая, хорошо заметная маркировка, более частая маркировка на первичной упаковке лекарственных средств (так как в домашних аптечках может оставаться 1-2 таблетки ЛС, что создаёт опасность ошибочного применения), фасовка лекарств в безопасных дозировках и в небольшом количестве доз в упаковке и др. В медицинских учреждениях необходимо чётко разъяснять пациентам схему приёма лекарственных средств, подробно и доступно записывать схему на рецепте, а также отдельно (поскольку рецепты при приобретении лекарственных средств, остаются в аптеках), в особенности пожилым людям и при большом количестве принимаемых ЛС. Особое внимание необходимо уделять пациентам с психическими заболеваниями и депрессивными расстройствами. Также необходимо размещение в учреждениях здравоохранения информации об опасности злоупотреблений лекарственными средствами, а также вместе с алкогольными напитками.

**Заключение:** из проведенного анализа статистических данных можно сделать вывод, что острые химические отравления лекарственными средствами являются актуальной проблемой в Республике Беларусь, так же как и других странах мира. По данным Республиканского токсикологического центра по лечению химической травмы было установлено, что среди пациентов с химической травмой по половому признаку преобладают мужчины, по возрасту – лица 20-40 лет. В группах риска находятся молодые люди до 20 лет и лица пожилого возраста. Основными причинами отравлений являются случайные бытовые (ошибочный приём, передозировки ЛС) и привычные (токсикомании и наркомании). Также велика доля суицидальных отравлений, однако их число снизилось более чем в 3 раза к 2017 г. Основную часть отравлений лекарственными средствами составляют отравления ЛС, влияющими на ЦНС. Это связано со злоупотреблением ЛС данной группы с целью получения чувства эйфории, превышением доз у лиц, страдающих психическими заболеваниями, и при суицидальных попытках. Особое место занимают отравления барбитуратами вследствие злоупотребления безрецептурными средствами (корвалол, валокордин) и развитием барбитуровой зависимости. Число отравлений сердечно-сосудистыми, а также неопиоидными анальгетиками и жаропонижающими лекарственными средствами снижается вследствие замены сильнодействующих препаратов более безопасными и ограничением с помощью рецептурного отпуска некоторых.



### **Список литературы:**

1. Тагаев, Н.Н. Судебная медицина: учебник для слушателей вузов МВД Украины / Н.Н. Тагаев. – Харьков: Факт, 2003. – 1253 с.
2. Медицинская токсикология / под ред. Е.А. Лужников / Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2012. – 928 с.
3. Хоффман, Р. Экстренная медицинская помощь при отравлениях / Р. Хоффман, Л. Нельсон, М.-Э.Хауланд и др.; научный редактор К.В. Котенко: пер. с англ. – М.: «Практика», 2010. – 1440 с.
4. Элленхорн, М.Дж. Медицинская токсикология: диагностика и лечение отравлений у человека / М.Дж. Элленхорн. – М.: Медицина, 2003. – Т. 1. – 1029 с.

## **ДЕНСИТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ, ИМЕЮЩИХ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ**

*Воронин А.В.*

*ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»  
Минздрава России*

В практике судебно-химической экспертизы и химико-токсикологического анализа актуальной задачей является получение информации о наличии токсикологически важных веществ в биологических жидкостях на этапе скрининга. Метод тонкослойной хроматографии (ТСХ) является экспрессным, высокопроизводительным и достаточно селективным. Введение в процедуру ТСХ-анализа денситометрии дает аналитику возможности количественного определения и документирования результатов [1]. Также следует отметить преимущество ТСХ перед колоночными вариантами хроматографического анализа – высокая производительность и отсутствие ложноположительных результатов, связанных с переносом анализируемых веществ из одной пробы в другую в хроматографической системе [2].

Цель исследования – разработка методики количественного определения ряда лекарственных веществ в крови методом тонкослойной хроматографии с компьютерной денситометрией.

В работе использовали стандартные образцы следующих веществ: морфин (в форме сульфата), кодеин, верапамил (в форме гидрохлорида), баклофен, доксиламин (в форме сукцината), амитриптилин (в форме гидрохлорида) (LGC Standards).

Модельные образцы крови готовили путем добавления расчетного количества стандартных образцов вышеуказанных веществ (в виде метанольных растворов концентрации 10,0 мкг/мл в пересчете на соответствующее основание) к образцам крови, не содержащим наркотических средств, психотропных и лекарственных веществ. Диапазоны концентраций лекарственных веществ в пробах крови

составляли: морфин, кодеин, амитриптилин – 500,0-10000,0 нг/мл; верапамил, доксиламин – 100,0-5000,0 нг/мл; баклофен – 50,0-2000,0 нг/мл.

Пробоподготовку образцов крови осуществляли жидкость-жидкостной экстракцией. Объем пробы крови составлял 10 мл; условия экстракции: морфин, кодеин – смесь хлороформ-изопропанол (9:1) при рН 8-9; баклофен – хлороформ-н-бутанол (6:4) при рН 4; остальные лекарственные вещества – хлороформ при рН 9-11. Полученные экстракты упаривали до сухого остатка в токе теплого воздуха при температуре не более 400С. Сухой остаток растворяли в 50 мкл смеси хлороформ-этанол (1:1).

Условия хроматографического разделения: пробу объемом 50 мкл наносили микрошприцем на пластины для ТСХ «Сорбфил-ПТСХ-П-А-УФ» размером 10×15 см в виде полосы толщиной не более 1 мм и шириной не более 0,5 см, при нанесении зону первичной адсорбции высушивали теплым воздухом.

В качестве систем растворителей (подвижных фаз) использовали: для морфина, кодеина, верапамила, доксиламина, амитриптилина – этилацетат-метанол-аммиак 25% (17:2:1) (ЭМА), толуол-ацетон-этанол-аммиак 25% (45:45:7:3) (ТАЭА); для верапамила, баклофена – метанол-аммиак 25% (100:1,5) (МА); для баклофена – дихлорметан-этанол-аммиак 25% (67,5:30:2,5) (ДЭА). Насыщение камеры парами растворителей проводили в течение 30 мин.

Детектирование хроматограмм проводили реактивом Драгендорфа для морфина, кодеина, верапамила, доксиламина, амитриптилина, реактивом Марки для морфина, кодеина, раствором нингидрина в ацетоне 0,05%, а также в УФ-свете при длине волны 254 нм – для морфина, кодеина, верапамила, доксиламина, амитриптилина и при 365 нм – для доксиламина.

Полученные хроматограммы фиксировали путем сканирования с оптическим разрешением 900 dpi в True Color режиме на планшетном сканере, сохраняли в виде файлов с расширением jpeg и обрабатывали с использованием программы «ТСХ-менеджер 4.0» [3].

Определение пределов обнаружения и количественного определения, диапазона определяемых концентраций, интерференционных эффектов, правильности и прецизионности проводили в соответствии рекомендациями «Руководства по валидации аналитических методик, используемых в судебно-химическом и химико-токсикологическом анализе биологического материала» [4].

Табл. 1. Параметры методики идентификации лекарственных веществ в крови

Анализируемое вещество	Подвижная фаза	$R_f$	Детектирование	Предел обнаружения	
				C, нг/мл	m, мкг/проба
Морфин	ЭМА	0,31±0,07	Реактив Драгендорфа УФ-свет 254 нм	600,0	5,0*
	ТАЭА	0,28±0,05	Реактив Марки	1200,0	10,0
Кодеин	ЭМА	0,41±0,05	Реактив Драгендорфа УФ-свет 254 нм	600,0	5,0*
	ТАЭА	0,33±0,04	Реактив Марки	1200,0	10,0
Верапамил	ЭМА	0,73±0,04	Реактив Драгендорфа УФ-свет 254 нм	150,0	1,0*
	МА	0,75±0,03		150,0	1,0*
Баклофен	МА	0,70±0,04	Раствор нингидрина в ацетоне 0,05%	75,0	0,5
	ДЭА	0,30±0,03		75,0	0,5*
Доксиламин	ЭМА	0,69±0,05	Реактив Драгендорфа УФ-свет 254 нм	150,0	1,0*
	ТАЭА	0,60±0,03	Реактив Драгендорфа УФ-свет 365 нм	750,0	5,0
Амитриптилин	ЭМА	0,71±0,05	Реактив Драгендорфа УФ-свет 254 нм	600,0	5,0
	ТАЭА	0,60±0,04		600,0	5,0*

\* – варианты анализа, выбранные для количественного определения.

**Результаты и обсуждение.** В табл. 1 приведены параметры методики идентификации исследуемых лекарственных веществ в модельных образцах крови. Были использованы подвижные фазы и варианты детектирования анализируемых веществ, наиболее часто используемые в практике судебно-химической экспертизы.

Для определения предела обнаружения исследуемых веществ были проанализированы модельные образцы крови в следующих диапазонах концентраций: для морфина, кодеина, верапамила, доксиламина, амитриптилина – 100,0-5000,0 нг/мл; для баклофена – 50,0-2000,0 нг/мл.

Для пробоподготовки использовали образцы крови объемом 10 мл, а объем пробы, наносимой на хроматографическую пластину, составлял 50 мкл. При определении величины предела обнаружения использовали визуальную регистрацию обработанного изображения хроматограммы, для обработки изображения применяли программные средства «ТСХ-менеджер 4.0» – просмотр хроматограммы в негативе и увеличения контрастности. Наименьшие величины предела обнаружения обеспечивали детектирование в УФ-свете, проявление реактивом Драгендорфа и раствором нингидрина в ацетоне 0,05% (для баклофена).

Пределы обнаружения методом ТСХ с денситометрической регистрацией составили: для морфина, кодеина, амитриптилина 600,0 нг/мл (5,0 мкг в пробе), для верапамила, доксиламина – 150,0 нг/мл (1,0 мкг в пробе), для баклофена – 75,0 нг/мл (0,5 мкг в пробе).

Влияние балластных веществ крови на результаты анализа учитывали путем исследования «холостых» проб крови в условиях,

приведенных в табл. 1. При этом на пластинках в диапазоне значений Rf 0,3-0,8 хроматографических зон не детектировали.

Определение характера зависимости аналитического сигнала – площади хроматографической зоны от концентрации определяемых веществ показало, что при количестве морфина, амитриптилина свыше 10,0 мкг в пробе, верапамила, доксиламина свыше 5,0 мкг в пробе и баклофена свыше 1,5 мкг в пробе наблюдается отклонение от линейной зависимости.

Для изучаемых лекарственных веществ были определены градуировочные зависимости, которые описываются уравнениями полиномиальной (квадратичной) регрессии, а также диапазоны концентраций в крови, в которых возможно проводить количественное определение (рабочие диапазоны методики) методом денситометрии (табл. 2).

Табл. 2. Характеристики методики количественного определения лекарственных веществ в крови методом денситометрии

Анализируемое вещество	Уравнение градуировочной зависимости	Предел количественного определения, нг/мл	Диапазон определяемых концентраций, нг/мл
Морфин	$0,013 \cdot X^2 + 10,3 \cdot X - 730,5$	1200,0	1200,0-10000,0
Кодеин	$0,021 \cdot X^2 + 10,6 \cdot X - 23,8$	1400,0	1400,0-10000,0
Верапамил	$0,081 \cdot X^2 + 36,2 \cdot X - 501,3$	300,0	300,0-5000,0
Баклофен	$0,014 \cdot X^2 + 11,9 \cdot X + 37,6$	160,0	160,0-1000,0
Доксиламин	$0,010 \cdot X^2 + 30,5 \cdot X - 87,2$	300,0	300,0-5000,0
Амитриптилин	$0,011 \cdot X^2 + 10,5 \cdot X + 39,3$	1500,0	1500,0-10000,0

Диапазоны определяемых концентраций в крови для морфина, кодеина и амитриптилина соответствуют летальной концентрации, для верапамила и доксиламина – токсической и летальной концентрациям, для баклофена – терапевтической и токсической концентрациям. Это обуславливает возможность применения предложенной методики для решения задач судебно-химической экспертизы, а также клинического химико-токсикологического анализа.

Для оценки правильности и прецизионности (сходимости) методики анализировали образцы крови с известными количествами лекарственных веществ трех уровней концентраций в пределах рабочего диапазона методики. Определяли сходимость результатов измерений (относительное стандартное отклонение), полученных в 5 разных аналитических циклах – между сериями параллельных определений в разные дни (табл. 3).

Табл. 3. Результаты оценки правильности и прецизионности методики количественного денситометрического определения лекарственных веществ в крови

Анализируемое вещество	Уровни концентраций в образцах крови, нг/мл	Правильность, %	Сходимость между сериями параллельных определений, %
Морфин	Нижний 2000,0	16,8	17,1
	Средний 4000,0	14,3	7,4
	Высокий 8000,0	19,6	4,1
Кодеин	Нижний 2000,0	16,2	22,7
	Средний 4000,0	14,7	9,8
	Высокий 8000,0	16,5	5,4
Верапамил	Нижний 500,0	16,4	24,3
	Средний 2000,0	14,8	10,5
	Высокий 4000,0	20,2	5,8
Баклофен	Нижний 200,0	24,8	21,8
	Средний 400,0	20,6	9,4
	Высокий 800,0	22,3	5,2
Доксиламин	Нижний 500,0	19,8	22,6
	Средний 2000,0	18,0	9,9
	Высокий 4000,0	22,1	5,5
Амитриптилин	Нижний 2000,0	18,8	20,1
	Средний 4000,0	15,7	8,7
	Высокий 8000,0	20,4	4,8

Относительные погрешности определения морфина, кодеина, верапамила и амитриптилина в крови, используемые для оценки правильности методики, для всех уровней концентраций не превышали значения  $\pm 20,0\%$ . Для верхних уровней концентрации баклофена (800,0 нг/мл) и доксиламина (4000,0 нг/мл) погрешность составляет около  $\pm 22,0\%$ .

Максимальное значение относительной погрешности определения наблюдалось для баклофена на нижнем уровне концентрации 200,0 нг/мл и составило  $\pm 24,8\%$

Сходимость результатов определений всех анализируемых лекарственных веществ на нижнем уровне концентраций была в диапазоне 17,0-24,0%, на верхнем уровне концентраций – 4,0-6,0%.

**Заключение.** Разработана методика количественного определения лекарственных веществ – морфина, кодеина, верапамила, баклофена, доксиламина, амитриптилина в крови методом тонкослойной хроматографии с использованием компьютерной денситометрии. Сканирование хроматограмм и использование специальной программы позволило количественно оценить содержание лекарственных веществ в пробах крови.

Данная методика характеризуется показателями правильности и прецизионности, не превышающими значения  $\pm 25,0\%$ , и может быть рекомендована для применения в судебно-химической экспертизе и экспресс-диагностике острых отравлений.

### **Список литературы:**

1. Кормишин, В.А. Денситометрическое определение некоторых наркотических средств и психотропных веществ в химико-токсикологических исследованиях: автореф. дис. ... канд. фарм.наук. – Самара, 2014. – 24 с.
2. Обьедкова, Е.В. Разработка схемы определения стероидных гормонов и нестероидных противовоспалительных препаратов в биологических жидкостях методом ВЭТСХ: дис. ... канд. хим.наук. – СПб., 2014. – 180 с.
3. Ренкевич, А.Ю. Разработка и валидация методики количественного определения 4-аминобутановой кислоты в таблетках алендроната натрия методом мицеллярной тонкослойной хроматографии / А.Ю. Ренкевич, А.Ю. Куликов // Методы и объекты химического анализа. – 2013. – Т.8, №4. – С.199-206.
4. Методические рекомендации по валидации аналитических методик, используемых в судебно-химическом и химико-токсикологическом анализе биологического материала. – М., 2014. – 76 с.

## **ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛИДОКАИНА В БИОМАТЕРИАЛЕ**

*Горбачева Т.В., Бычков В.А.*

*Санкт-Петербургское ГБУЗ «Бюро судебно-медицинской экспертизы»*

Идентификация лидокаина и его основных метаболитов при исследовании биологического материала не представляет особых сложностей, но при интерпретация полученных результатов в ряде случаев возникают достаточно сложные вопросы. Цель данной статьи обсудить вопросы метаболизма лидокаина, имеющие значение, при оценке результатов судебно-химических и химико-токсикологических исследований.

**Лидокаин** (2-(диэтиламино)-N-(2,6-диметилфенил)ацетамид, CAS 137-58-6) – является лекарственным средством, относящимся к группе местных анестетиков и антиаритмических средств. Лидокаин один из наиболее широко применяемых местных анестетиков, характеризующийся быстрым началом действия, умеренной активностью и токсичностью, средней продолжительностью действия. Вызывает все виды местной анестезии: поверхностную, инфильтрационную, проводниковую, эпидуральную, спинальную. Наряду с местноанестезирующей активностью препарат обладает выраженными антиаритмическими свойствами, обусловленного главным образом его стабилизирующим влиянием на клеточные мембраны миокарда [1].

Лекарственные формы лидокаина (18 видов): раствор для инъекций, гель стоматологический (Лидент Бэби), крем, спрей для местного и наружного применения, вагинальные суппозитории, таблетки для

рассасывания, пластырь, капли глазные, капли ушные, суспензия для внутрисуставного и околоуставного введения, суппозитории ректальные, крем ректальный, мазь для местного и наружного применения, раствор для внутрикороарных перфузий, аэрозоль для местного применения, трансдермальная терапевтическая система [2].

Широта терапевтического применения лидокаина (местная анестезия, лечение болевых синдромов различного генеза, в том числе и у детей, купирование аритмий) и огромное разнообразие лекарственных форм (в отличие от других местных анестетиков – ропивакаина, артикаина, бупивакаина, имеющих только лекарственные формы для инъекционного введения) определяют высокую частоту определения лидокаина при скрининговых судебно-химических и химико-токсикологических исследованиях биоматериала.

По данным судебно-химического отделения СПб ГБУЗ «БСМЭ» число случаев определения лидокаина в постмортальном материале возросло за пять лет в четыре раза: с 21 случая в 2013 г. до 82 случаев в 2017 году.

Кроме терапевтического применения лидокаина необходимо отметить и его использование в качестве добавки к нелегально распространяемым наркотикам. В 2013-2017 гг. при анализе постмортального биоматериала совместно с лидокаином были определены запрещенные к обороту в РФ наркотические средства и психотропные вещества: кокаин, метадон, героин, амфетамин, метамфетамин, МДМА, МДА, героин, 2-пирролидиновалерофенон, мефедрон.

Фармакокинетические параметры лидокаина: при в/в введении  $C_{max}$  создается практически «на игле» (через 45–90 с), при в/м — через 5–15 мин. Достаточно быстро абсорбируется со слизистой оболочки верхних дыхательных путей или полости рта ( $C_{max}$  достигается через 10–20 мин). После приема внутрь биодоступность составляет 15–35%, так как 70% всосавшегося препарата подвергается биотрансформации при «первом прохождении» через печень. В плазме на 50–80% связывается с белками. Терапевтический эффект развивается при концентрации 1,5–5 мкг/мл [3]. Токсические эффекты лидокаина проявляются при концентрации 6 мг/л и выше. Смертельная концентрация – более 14 мг/л. Лидокаин относится к немногим лекарственным препаратам, для которого имеются данные по проявлению токсических эффектов в соответствии с концентрациями в крови (таб. 1).

Табл. 1. Токсические действие лидокаина [4].

Фаза проявления токсических реакций	Концентрация лидокаина в плазме, мкг/мл	Функциональные системы	
		ЦНС	ССС
Фаза возбуждения	3-6	Шум в ушах, спутанность сознания, дезориентация, ощущения покалывания вокруг рта, металлический привкус во рту, ощущение страха и неминуемой смерти	Гипертензия и тахикардия
Судорожная фаза	8-12	Тонико-клонические судороги	
Фаза депрессии	12-15	Угнетение ЦНС в виде сонливости и потери сознания	Снижение АД, сердечного выброса и ударного объема
Фаза глубокой депрессии	20-25	Угнетение дыхания с последующим апноэ	Сердечно-сосудистый коллапс

Идентификация и количественное определение лидокаина в биологическом материале особых сложностей не вызывает. Лидокаин изолируется из биоматериала различными методами, идентификация его возможна методами газовой хроматографии с масс-спектрометрией, высокоэффективной жидкостной хроматографией [5]. Методики количественного определения в литературе подробно описаны [6].

Основным вопросом при интерпретации результатов идентификации лидокаина в биоматериале является вопрос определения метаболитов лидокаина, как доказательство прижизненного приема (введения) лидокаина.

Как известно, метаболизм – общее понятие, отражающие химические изменения, которым подвергаются ксенобиотики в организме. Ключевым понятием, в данном случае является в организме, так как данные превращения должны происходить под действием соответствующих ферментов.

Лидокаин метаболизируется в печени, около 90 % введенной дозы подвергается N-деалкилированию с образованием моноэтилглициноксидида (MEGX) и глициноксидида (GX). Оба метаболита вносят вклад в терапевтические и токсические эффекты лидокаина (обладают 83% и 10% активности лидокаина, соответственно). Токсические эффекты MEGX и GX сопоставимы с таковыми лидокаина, но выражены слабее. Период полувыведения MEGX составляет 2 часа, GX обладает более длинным, чем лидокаин (2 часа), периодом полувыведения (около 10 часов) и может кумулировать при многократном введении. Минорными неактивными метаболитами лидокаина являются: продукт циклизации MEGX, 2,6-ксилидин и 4-гидрокси-2,6-ксилидин. 3-гидроксилидокаин и 4-гидрокси-2,6-ксилидин выводятся в виде глюкуранидов [7].



Лидокаин относится к ксенобиотикам с высоким печеночным клиренсом, для которых характерна высокая степень извлечения из крови, что обусловлено значительной активностью (емкостью) метаболизирующих их ферментных систем. Печеночный клиренс этой группы определяется величиной и скоростью кровотока. В частности, при пероральном приеме ЛС с высоким печеночным клиренсом через систему воротной вены попадают в печень, где подвергаются активному метаболизму (50-80%) до поступления в системное кровообращение. Это явление известно, как пресистемная элиминация, или эффект первого прохождения. Поэтому биодоступность данных ЛС низкая [8]. У лидокаина биодоступность при пероральном приеме 15-35% [3].

Высокая скорость метаболизма лидокаина лежит в основе теста для оценки активности ферментов печени по оценке активности СУР3А4 – изофермента цитохрома Р 450, отвечающего за метаболизм 60% известных ксенобиотиков, в том числе и лидокаина. Определение концентрации MEGX через 15 мин после введения определенной дозы лидокаина позволяет оценивать состояние донора при трансплантации печени, прогнозировать фармакокинетическое взаимодействие лекарств на уровне биотрансформации, через 30 мин – проводить дифференциальную диагностику между хроническим гепатитом и циррозом [9].

Таким образом, с большой долей вероятности можно утверждать, что метаболиты лидокаина должны быть определены в биологических объектах при прижизненном введении лидокаина. Особого внимания требуют случаи тяжелой патологии печени, в том числе терминальных стадий цирроза.

Идентификация метаболитов лидокаина не вызывает особых сложностей, так как масс-спектры метаболитов лидокаина (MEGX, GX, 2,6-ксилидин) присутствуют в библиотеках масс-спектров. Но при проведении судебно-химических и химико-токсикологических исследований необходимо учитывать образование веществ различной структуры в процессе проведения пробоподготовки.

Для оценки возможности образования веществ со структурой метаболитов лидокаина нами были проанализированы различные виды пробоподготовки при добавлении к образцам крови и биоткани лидокаина. В качестве пробоподготовки были использованы стандартные методики: жидкость-жидкостная экстракция (ЖЖЭ) хлороформом при pH=9-10; кислотный гидролиз в присутствии хлористоводородной кислоты при 100°C в течение 30 с последующей жидкость-жидкостной экстракцией при pH=9-10 хлороформом; щелочной гидролиз в присутствии гидроксида натрия при 60 °C в течение 20 мин, с последующей жидкость-жидкостной экстракцией при pH=9-10 хлороформом. Результаты представлены в табл. 2.

Табл. 2. Идентификация лидокаина в биообъектах при различных видах пробоподготовки

Вид пробоподготовки	Идентифицированные соединения
Жидкость-жидкостная экстракция при рН=9-10	Лидокаин
Кислотный гидролиз при 100 °С	Лидокаин, MEGX, GX, 2,6-ксилидин
Щелочной гидролиз при 60° С	Лидокаин

На основании данных, представленных в табл. 2 можно сделать вывод о том, что кислотный гидролиз при 100°С проб, содержащих лидокаин, приводит к образованию веществ, имеющих структуру метаболитов лидокаина. Для определения метаболитов лидокаина ЖЖЭ является оптимальным методом изолирования, позволяющим сделать вывод о присутствии в пробе именно продуктов метаболизма лидокаина, а не продуктов его гидролитического расщепления.

В ряде случаев возникает вопрос о возможности образования метаболитов лидокаина в биообъектах, изъятых для проведения исследований. Данный вопрос основывается на данных, приведенных в описании препарата лидокаин в ряде руководств, в частности на сайте [www.rlsnet.ru](http://www.rlsnet.ru) [3]: «Лидокаин быстро гидролизуется в слабощелочной среде тканей и после короткого латентного периода действует в течение 60–90 мин».

Для проверки данного положения был проведен следующий эксперимент. К постмортальным образцам крови, мочи и биотканей был добавлен лидокаин в концентрации в биообъектах 20 мг/л. Образцы были разделены на 2 группы. В образцах второй группы дополнительно был создан рН=8. Образцы хранились в холодильнике в течение 7 дней. Затем проводилась ЖЖЭ и идентификация лидокаина. Во всех образцах был обнаружен только лидокаин. Таким образом, можно сделать вывод о том, что амидный гидролиз является стадией метаболизма лидокаина, т.е. происходит в живом организме под действием изоферментов цитохрома Р 450 и при хранении биологических образцов образование метаболитов лидокаина не происходит. Объяснение процесса гидролиза лидокаина в биотканях заключается в следующем: поскольку рН местноанестезирующих растворов варьирует от 3,2 до 6,5, а рКа большинства из них составляет 7,7- 9,0, большая часть анестетика в растворе находится в ионизированной катионной форме (в лекарственных препарат лидокаин находится в виде лидокаина гидрохлорида\_ и менее 3% присутствует в виде неионизированного свободного основания, растворимого в жирах и проникающего через фосфолипидную мембрану нервного волокна. Лидокаин имеет рКа 7,7-7,9. Препарат быстро гидролизуется при слабощелочной рН тканей с образованием липофильного анестетика-основания, легко проникающего через мембраны тканей и создающего

высокую концентрацию на рецепторе. Таким образом, в данном случае имеется ввиду образование основания лидокаина, а не гидролиз с образованием его метаболитов. Именно необходимостью образования основания лидокаина для обеспечения фармакологического эффекта объясняется снижение активности лидокаина при воспалении, так как в данном случае рН тканей сдвигается в кислую сторону и образование основания лидокаина происходит в меньшей концентрации [10].

Интересной особенностью лидокаина является то, что один из основных его метаболитов 2,6-ксилидин является его прекурсором для промышленного синтеза и, естественно, содержится в готовых лекарственных формах [11]. Содержание 2,6-ксилидина в лекарственных формах определяется [12].

Для определения возможности идентификации 2,6-ксилидина, как прекурсора лидокаина, содержащегося в лекарственных формах в образцы крови был доавлен лидокаин в концентрации 30 мг/л, что значительно превышает смертельную концентрацию лидокаина. После проведения ЖЖЭ экстракции при рН 9-10 хлороформом, в пробах методом ГХ-МС был идентифицирован только лидокаин. Следовательно, наличие 2,6-ксилидина в лекарственных формах не приводит к его обнаружению при определении лидокаина в биологических объектах даже в концентрациях, превышающих летальную.

#### **Выводы:**

1. Лидокаин является достаточно сложным объектом судебно-химического или химико-токсикологического анализа, так как в процессе пробоподготовки возможно образование веществ, имеющих структуры его метаболитов.

2. При проведении пробоподготовки в виде кислотного гидролиза сделать однозначный вывод о присутствии метаболитов лидокаина не представляется возможным, так как продукты гидролитического расщепления будут иметь одинаковую структуру с метаболитами лидокаина.

3. Основными метаболитами, позволяющими сделать однозначный вывод о прижизненном введении лидокаина являются гидрокси-производные (3-гидроксилидокаин и 4-гидрокси-2,6-ксилидин), сложность идентификации которых заключается в отсутствии их масс-спектров в ряде библиотек.

#### **Список литературы:**

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: Новая волна, 2012. – 1216 с.
2. Государственный реестр лекарственных средств. <http://www.grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Ссылка активна на 23.04.2018 г.
3. Справочник лекарственных средств. [www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_843.htm](http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_843.htm). Ссылка активна на 23.04.2018 г.

4. Рациональная фармакоанестезиология: Рук. для практикующих врачей / А.А. Бунятян, В.М. Мизиков, Г.В. Бабалян, Е.О. Борисова и др.; Под общ. Ред. А.А. Бунятяна, В.М. Мизикува. – М.: Литера, 2006. – 800 с.
5. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material /A.C. Moffat, M.D. Osselton, B. Widdop. – London: Pharmaceutical Press, 2011. – 2736 p.
6. Шилова Е.А., Катаев С.С. Количественное определение лидокаина в крови методом газовой хроматографии масс-спектрометрии. Актуальные вопросы судебно-химических, химико-токсикологических исследований и фармацевтического анализа (Материалы Российской научно-практической конференции с международным участием (28 сентября – 3 октября 2009 года)), г. Пермь. – с. 70-73.
7. Randall C. Baselt, Ph.D. «Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man», 2017, p. 1906.
8. Клиническая фармакология: национальное руководство / под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепяхина, В.И. Петрова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 976 с.
9. Рогова Н.В., Кузнецов К.А., Смирнова Л.А., Озеров А.А. Количественное определение метаболита лидокаина – моноэтилглицилсидида в плазме методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с использованием диодно-матричного детектора / Вестник ВолГМУ, 2007. – 3. – 43-47.
10. Рабинович С.А., Анисимова Е.Н., Аксамит Л.А., Зорян Е.В., Бабич Т.Д., Цветкова А.А., Бутаева Н.Т. Средства и способы местного обезболивания в стоматологии. М., 2013. – 136 с.
11. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 613 с.
12. Фармакопейная статья Лидокаин от 19.05.2016 (взамен ФС 42-0251-07).

**О ДОЛЖНОСТЯХ СПЕЦИАЛИСТОВ, ДОПУСКАЕМЫХ К РАБОТЕ  
В КДЛ/ХТЛ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ, ИМЕЮЩИХ  
ВЫСШЕЕ МЕДИЦИНСКОЕ И НЕМЕДИЦИНСКОЕ  
ОБРАЗОВАНИЕ. НОРМАТИВНО-ПРАВОВАЯ БАЗА**

*Желткова Л.А.<sup>1</sup>, Бурин А.А.<sup>1</sup>, Смирнов А.В.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> ГУЗ «Тулский областной наркологический диспансер № 1»

<sup>2</sup> ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии ДЗМ»

В настоящее время возникает множество вопросов о статусе специалистов с немедицинским образованием в лабораториях: соответствие образования, наличие профессиональной подготовки, наличие сертификата специалиста, аттестации и квалификационных

категорий, прохождение аккредитации, обоснованность и возможность назначения этих специалистов на должность заведующих.

Мы постарались найти ответы на эти вопросы и представить вашему вниманию обзор нормативно-правовых документов и разъяснений Министерства здравоохранения Российской Федерации, касающихся статуса специалистов с высшим немедицинским образованием, работающих в клиничко-диагностических и химико-токсикологических лабораториях наркологической службы: врачах-лаборантах, биологах, химиках-экспертах.

### **Кто может работать в КДЛ/ХТЛ медицинской организации?**

В соответствии с пунктом 13 статьи 2 Федерального закона от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [1], который устанавливает, что **медицинский работник** - физическое лицо, которое имеет медицинское или иное образование, работает в медицинской организации и в трудовые (должностные) обязанности которого входит осуществление медицинской деятельности. Выполнение клиничко-диагностических лабораторных исследований является медицинской деятельностью, и все специалисты, занятые в исследовательском процессе, (в том числе биологи, врачи-лаборанты и химики-эксперты) относятся к медицинским работникам. Это положение также определяет их участие в выполнении целевых программ и диспансеризации населения в качестве медицинских работников.

Для медицинских работников **клиничко-диагностических лабораторий** приказом Минздрава России от 20.12.2012 г. № 1183н [2] утверждены следующие должности специалистов с высшим медицинским и немедицинским образованием:

- врач клинической лабораторной диагностики;
- биолог/врач-лаборант (наименование должности «врач-лаборант» сохраняется для специалистов, принятых на эту должность до 01.10.1999 г.);
- химик-эксперт медицинской организации.

Эти же должности приведены в Рекомендуемых штатных нормативах **химико-токсикологической лаборатории** наркологического диспансера (наркологической больницы) приказа Минздрава России от 30.12.2015 г. № 1034н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю "психиатрия-наркология"…» [3].

Уровни требуемого профессионального образования работников, их профессиональной подготовки (для вновь принимаемых на работу сотрудников) определены Приказами Минздрава России от 23.07.2010 г. №541н «Об утверждении единого квалификационного справочника должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел "Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения"» [4] и № 707н от 08.10.2015 г. «Квалификационные

требования к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием по направлению подготовки "Здравоохранение и медицинские науки"» [5].



\*Под термином «дополнительное профессиональное образование» для специалистов с немедицинским образованием подразумевается цикл общего усовершенствования (повышение квалификации продолжительностью обучения до 500 часов), предметно в соответствии с направлением профессиональной деятельности.

\*\*Сертификаты специалистам с высшим профессиональным (немедицинским) образованием в настоящее время не выдаются, поскольку это прямо противоречит положениям приказа Минздрава России от 24.12.2012 г. № 982н «Об утверждении условий и порядка выдачи сертификатов медицинским и фармацевтическим работникам, формы и технических требований сертификата специалиста» [6] (выдача сертификата возможна только специалистам с медицинским образованием по медицинским специальностям, см. также письмо Минздрава России от 17.04.2013 г. № 16-5-12/11 [7]). Отсутствие сертификата не может служить основанием для увольнения сотрудника или отказа в приёме на работу!

Вместе с тем лица, имеющие высшее фармацевтическое образование и непрерывный стаж практической работы свыше 5 лет, имеют право работать в должности врача клинической лабораторной диагностики, при условии прохождения обучения по программам ДПО с выдачей сертификата специалиста:

при стаже работы по специальности более 10 лет – в виде повышения квалификации в объеме от 100 до 500 часов;

при стаже работы по специальности от 5 до 10 лет – в виде профессиональной переподготовки в объеме более 500 часов.

Это разъясняется приказом Минздрава России от 03.08.2012 № 66н «Об утверждении Порядка и сроков совершенствования медицинскими работниками и фармацевтическими работниками профессиональных знаний и навыков путем обучения по дополнительным профессиональным образовательным программам в образовательных и научных организациях» [8], а также информационными письмами Минздрава России от 26.12.2012 г. № 16-2/10/2-5713 [9], от 24.11.2015 г. № 16-5/3095128-4734 [10], от 19.02.2016 г. № 16-5/3011922-827 [11].

Вновь принимаемые на работу в клиничко-диагностическую или химико-токсикологическую лабораторию лица с высшим фармацевтическим образованием, не имеющих стажа работы в должности врача клинической лабораторной диагностики, либо стаж в этой должности не превышает 5 лет, могут быть оформлены только на должность химика-эксперта либо биолога.

### **О повышении квалификации, аттестации и аккредитации специалистов с высшим немедицинским образованием**

Согласно ст. 72 323-ФЗ [1]: «Медицинские работники имеют право на основные гарантии, предусмотренные трудовым законодательством и иными нормативными правовыми актами Российской Федерации, в том числе на:

П.2 профессиональную подготовку, переподготовку и повышение квалификации за счет средств работодателя в соответствии с трудовым законодательством Российской Федерации...

П.4 прохождение аттестации для получения квалификационной категории в порядке и сроки, определяемые уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, а также на дифференциацию оплаты труда по результатам аттестации

П.5 стимулирование труда в соответствии с уровнем квалификации, со спецификой и сложностью работы, с объемом и качеством труда, а также конкретными результатами деятельности...»

Порядок прохождения повышения квалификации, аттестации для повышения квалификационной категории медицинских работников

регламентированы приказами Минздрава России №№ 66н [8] и 240н [12]. Согласно данным документам:

Повышение квалификации работников проводится не реже одного раза в 5 лет в течение всей их трудовой деятельности.

Аттестация специалистов, имеющих иное высшее профессиональное образование и осуществляющих медицинскую и фармацевтическую деятельность, проводится по должностям, предусмотренным действующей номенклатурой должностей медицинских и фармацевтических работников.

В данном приказе нет ограничений для лиц с немедицинским образованием, если они являются медицинскими работниками, но категория им присваивается не по специальности, а по должности («Биолог I категории» и т.п.). Вопрос об аккредитации специалистов с немедицинским образованием остаётся открытым, несмотря на действующие приказы Минздрава России №№ 334н [13] и 1043н [14] и разъяснения Департамента медицинского образования и кадровой политики в здравоохранении Минздрава России [17].

**Льготы и стимулирующие выплаты специалистов с высшим профессиональным (немедицинским) образованием, работающих в медицинской организации, и в трудовые (должностные) обязанности которого входит осуществление медицинской деятельности**

Согласно разъяснениям Главного внештатного специалиста Минздрава России по клинической лабораторной диагностике Кочетова А.Г. льготы медицинских работников доступны специалистам с высшим немедицинским образованием без дополнительного законодательного акта в соответствии с п.13 Федерального закона Российской Федерации от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», устанавливающим, что медицинским работником может являться лицо с немедицинским «иным» образованием, но занимающееся медицинской деятельностью.

Большинство стимулирующих доплат к должностным также регламентированы существующими документами, из которых следует, что подавляющий перечень доплат осуществляется за реализацию мероприятий, в которых участвуют не конкретные врачи или иные специалисты, а должности, которые предполагают наличие высшего или среднего образования и определённых функциональных обязанностей.

**К вопросу о том, может ли специалист с высшим профессиональным (немедицинским) образованием быть назначен заведующим лабораторией медицинской организации?**

В письме Минздрава России от 17.04.2013 г. № 16-5-12/11 [7], в материалах научно-практической конференции (Школа главного специалиста, май 2018 г., Республика Хакасия) [17], а также в Приказе



№541н [4] «Об утверждении единого квалификационного справочника должностей ...» даны разъяснения по данному вопросу:

«п.6. Лица, не имеющие соответствующего дополнительного профессионального образования или стажа работы, установленных квалификационными требованиями, но обладающие достаточным практическим опытом и выполняющие качественно и в полном объеме возложенные на них должностные обязанности, по рекомендации аттестационной комиссии медицинской организации, в порядке исключения, могут быть назначены на соответствующие должности так же как и лица, имеющие специальную подготовку и необходимый стаж работы.»

По данным Главного внештатного специалиста Минздрава России по клинической лабораторной диагностике Кочетова А.Г. [17] в 2017 г. при участии лабораторного сообщества подготовлен проект изменений в Приказ № 1183н о номенклатуре должностей медицинских и фармацевтических работников: специалист с немедицинским образованием как руководитель структурного подразделения (биолог, химик-эксперт как заведующий лабораторией). В данный момент этот проект размещён на федеральном портале общественного обсуждения (принятие ожидается в 2018 году).

### **О профессиональном стандарте**

#### **«Специалист в области клинической лабораторной диагностики»**

03.04.2018 г. вступил в силу Приказ Министерства труда и социальной защиты № 145н [16] «Об утверждении профессионального стандарта "Специалист в области клинической лабораторной диагностики"».

Профессиональный стандарт - это характеристика квалификации, необходимой работнику для осуществления определенного вида профессиональной деятельности.

В данном документе обобщены, систематизированы и структурированы требования, касающиеся деятельности специалистов в области клинической лабораторной диагностики.



К клиническим лабораторным исследованиям **третьей категории сложности\*** относят высокотехнологичные исследования с использованием новейших образцов оборудования, процессов и технологий, для выполнения которых требуется высококвалифицированный персонал.

Указанные исследования сопровождаются выдачей лабораторного заключения без предполагаемого диагноза и рекомендаций.

*Для справки: Справка о результатах ХТИ представляет собой лабораторное заключение без предполагаемого диагноза и рекомендаций. Специалисты биологи, химики-эксперты, врачи-лаборанты имеют право на выдачу данного вида Заключения.*

К клиническим лабораторным исследованиям **четвертой категории сложности\*\*** относят экспертные исследования, для выполнения которых требуется высококвалифицированный персонал.

Данные исследования сопровождаются выдачей клинико-лабораторного заключения с описанием выявленных патологических процессов с указанием их возможной причины, предполагаемого диагноза, рекомендаций с учетом анамнеза и клинической картины.

Прилагается сводная Таблица (табл. 1) соответствия должностей специалистов, работающих в КДЛ/ХТЛ медицинских организаций, имеющих высшее медицинское и немедицинское образование. В табл. 1 кратко отражены все основные выдержки из подготовленного материала.

Табл. 1. – Сводная таблица соответствия должностей специалистов, допускаемых к работе в КДЛ/ХТЛ медицинских организаций, имеющих высшее медицинское и немедицинское образование

Высшее профессиональное образование по диплому (медицинское/немедицинское)	Стаж работы в КДЛ/ХТЛ в указанной должности	ДПО для допуска к работе в должности – профессиональная подготовка/переподготовка, интернатура, ординатура	Повышение квалификации на циклах по КЛД/ХТИ	Сертификат специалиста	Категории специалиста <sup>(*)</sup>	Льготы и стимулирующие выплаты как мед. работнику <sup>(**)</sup>	Право подписи в заключении, справке о результатах	Возможность работать в должности зав. лаборатории
<b>Специалисты с высшим немедицинским образованием</b>								
<b>Биолог<sup>2)</sup></b>								
<sup>4,16)</sup> Биология, Биохимия, Биофизика, Генетика, Микробиология, Фармация	<sup>4)</sup> Любой, без ограничения	<sup>4)</sup> Цикл общего усовершенствования (до 500 часов)	<sup>4,8)</sup> 1 раз в 5 лет (без выдачи сертификата)	<sup>4)</sup> Не требуется	<sup>12)</sup> «Биолог I, II, высшей категории»	<sup>1)</sup> Да	<sup>16)</sup> Да (без интерпретации результатов)	<sup>4,7,8)</sup> Да
<b>Врач-лаборант<sup>2)</sup></b>								
<sup>4,16)</sup> Биология, Биохимия, Биофизика, Генетика, Микробиология, Фармация, Химия, Биохимия	<sup>2)</sup> При оформлении на должность врача-лаборанта до 1999 г.	Первичная специализация	<sup>4,8)</sup> 1 раз в 5 лет (без выдачи сертификата)	<sup>4)</sup> Не требуется	<sup>12)</sup> «Врач-лаборант I, II, высшей категории»	<sup>1)</sup> Да	<sup>16)</sup> Да	<sup>4,7,8)</sup> Да
<b>Химик-эксперт медицинской организации<sup>2)</sup></b>								
<sup>4,16)</sup> Химия, Биохимия, Фармация	<sup>4)</sup> Любой, без ограничения	<sup>4)</sup> Цикл общего усовершенствования (до 500 часов)	<sup>4,8)</sup> 1 раз в 5 лет (без выдачи сертификата)	<sup>4)</sup> Не требуется	<sup>12)</sup> «Химик-эксперт I, II, высшей категории»	<sup>1)</sup> Да	<sup>16)</sup> Да (без интерпретации результатов)	<sup>4,7,8)</sup> Да
<b>Специалисты с высшим медицинским образованием</b>								
<b>Врач клинической лабораторной диагностики<sup>2)</sup></b>								
<sup>4,16)</sup> Лечебное дело, Педиатрия, Стоматология, Мед.-проф. дело, Мед. биофизика, Мед. биохимия, Мед. кибернетика	<sup>4)</sup> Любой, без ограничения	<sup>4)</sup> Интернатура, или (и) ординатура, или профессиональная переподготовка по КЛД	<sup>4,8)</sup> 1 раз в 5 лет, сертификат	<sup>4)</sup> Требуется	<sup>12)</sup> «Врач КЛД I, II, высшей категории»	<sup>1)</sup> Да	<sup>16)</sup> Да	<sup>4,7,8,16)</sup> Да
<b>Специалисты с высшим медицинским и/или фармацевтическим образованием, не соответствующие квалификационным характеристикам и имеющим стаж работы в должности врача КЛД свыше 5 лет</b>								
<b>Врач клинической лабораторной диагностики<sup>8)</sup></b>								
<sup>16)</sup> Фармация (Провизор) и другие	<sup>8)</sup> Непрерывный стаж свыше 10 лет в должности врача КЛД <sup>8)</sup>	<sup>8)</sup> ДПО - повышение квалификации (от 100 до 500 часов)	<sup>8)</sup> 1 раз в 5 лет, сертификат (при наличии ранее выданного сертификата)	<sup>4)</sup> Требуется <sup>(8,9,10,11)</sup> сертификат должен выдаваться)	<sup>12)</sup> «Врач КЛД I, II, высшей категории»	<sup>1)</sup> Да	<sup>16)</sup> Да	<sup>4,7,8,16)</sup> Да
	<sup>8)</sup> Непрерывный стаж от 5 до 10 лет в должности врача КЛД <sup>8)</sup>	<sup>8)</sup> ДПО - профессиональная переподготовка по КЛД (свыше 500 часов)						

\*) - Категория специалиста присваивается после проведения соответствующей аттестации или аккредитации.

\*\*) - Льготы и стимулирующие выплаты для медицинских работников - медицинский стаж, дополнительный отпуск (после аттестации рабочего места), надбавка за вредность (после аттестации рабочего места).

Материалы IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием  
23-25 мая 2018 года

**Список литературы:**

1. Федеральный закон от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
2. Приказ Минздрава России от 20.12.2012 г. № 1183н «Об утверждении номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников».
3. Приказ Минздрава России от 30.12.2015 г. № 1034н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "психиатрия-наркология" и Порядка диспансерного наблюдения за лицами с психическими расстройствами и (или) с расстройствами поведения, связанными с употреблением психоактивных веществ».
4. Приказ Минздрава России от 23.07.2010 г. № 541н «Об утверждении единого квалификационного справочника должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел "Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения"».
5. Приказ Минздрава России от 08.10.2015 г. № 707н «Квалификационные требования к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием по направлению подготовки «Здравоохранение и медицинские науки».
6. Приказ Минздрава России от 29.11.2012 г. № 982н «Об утверждении условий и порядка выдачи сертификатов медицинским и фармацевтическим работникам, формы и технических требований сертификата специалиста».
7. Письмо Минздрава России от 17.04.2013 г. № 16-5-12/11 О биологах.
8. Приказ Минздрава России от 03.08.2012 г. № 66н «Об утверждении порядка и сроков совершенствования медицинскими работниками и фармацевтическими работниками профессиональных знаний путём обучения по дополнительным профессиональным образовательным программам в образовательных и научных организациях».
9. Письмо Минздрава России от 26.12.2012 г. № 16-2/10/2-5713.
10. Письмо Минздрава России от 24.11.2015 г. № 16-5/3095128-4734.
11. Письмо Минздрава России от 19.02.2016 г. № 16-5/3011922-827.
12. Приказ Минздрава России от 23.04.2013 г. № 240н «О порядке и сроках прохождения медицинскими работниками и фармацевтическими работниками аттестации для получения квалификационных категорий».
13. Приказ Минздрава России от 02.06.2016 г. № 334н «Об утверждении положения об аккредитации специалистов».
14. Приказ Минздрава России от 22.12.2017 г. № 1043н «Об утверждении сроков и этапов аккредитации специалистов, а также категорий лиц, имеющих медицинское, фармацевтическое или иное образование и подлежащих аккредитации специалистов».
15. Письмо Минздрава России от 29.06.2012 г. № 12-1/10/2-362 О медицинских работниках.

16. Приказ Министерства труда и социальной защиты от 14.03.2018 г. №145н «Об утверждении профессионального стандарта "Специалист в области клинической лабораторной диагностики"».

17. Материалы научно-практической конференции «Форум специалистов лабораторной медицины Республики Хакасия: современные подходы к организации лабораторной службы, актуальные аспекты исследований системы гемостаза в медицинской практике». Источник: fedlab.ru Школа главного специалиста: Нормативно-правовое обеспечение, подготовка кадров и организация лабораторной службы.

## **К ВОПРОСУ О ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ВОЗМОЖНОСТЯХ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ И ОБОСНОВАННОСТИ ЭКСПЕРТНЫХ ЗАКЛЮЧЕНИЙ. СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ.**

*Жуматаева Г.С.*

*НИИ СЭ РГКП Центр судебных экспертиз Министерства юстиции  
Республики Казахстан, г. Алматы*

*Ключевые слова:* Лекарственное взаимодействие, побочный эффект, токсичность, серотониновый эффект, границы определения, диагностические возможности

В большинстве случаев задачей химико-токсикологического исследования, в особенности в рамках судебно-медицинской экспертизы с целью установления причин смерти, является необходимость обнаружения неясно очерченного круга соединений в сложных и нестабильных биологических объектах. Круг искомых веществ включает большой перечень высокотоксичных веществ, при этом, как правило, отсутствуют какие-либо сведения о природе искомого вещества.

В химико-токсикологическом анализе такой тип называют ненаправленным, т. е. анализом на неизвестное вещество(а). При этом использование одного, даже самого информативного метода не дает оснований для вывода о полном отсутствии токсикантов в исследуемых биологических образцах.

В практике используется поэтапное обнаружение групповой принадлежности, а затем индивидуальное обнаружение и идентификация токсичных веществ. При этом не исключается получение ложноотрицательных результатов связанных с недостаточной чувствительностью выбранных методов анализа. В рутинном анализе большинство химико-токсикологических лабораторий республики в случаях смерти связанных с отравлением, в процессе химико-токсикологического исследования трупного материала, используют скрининговые схемы хроматографии в тонком слое сорбента, что связано с несовершенной материально-технической базой. В этой связи,

относительно не высокая чувствительность метода не исключает вероятность получения ложноотрицательных результатов. Установление же в биологических средах многих сильнодействующих лекарственных веществ, в особенности при их комбинированном приёме, даже в случае летального исхода, без использования соответствующего современного аналитического оборудования практически невозможно.

В данном сообщении приводится пример из практики комбинированного отравления несколькими сильнодействующими лекарственными веществами, принятыми в терапевтических дозах.

В рамках судебно-медицинской экспертизы трупа на химико-токсикологическое исследование направлен биологический материал с целью подтверждения предварительного диагноза «Отравление неизвестным веществом». Труп (женщины, 1972 года рождения) был обнаружен в доме, без признаков насильственной смерти.

По результатам предварительного иммунохроматографического теста образца мочи (Экспресс тест–панель «Наркотест-6Мульти-Экспресс»), проведенного в ходе аутопсии, получен положительный результат в зоне тестовой линии «K2 50».

На момент проведения химико-токсикологического исследования эксперт не имел возможности использовать соответствующее аналитическое оборудование. Для подготовки пробы мочи к исследованию, с целью установления наличия синтетических каннабимиметиков, был проведен щелочной гидролиз. К 3 мл мочи добавили 1 мл 5N раствора гидроксида натрия, экспонировали при 50°C в течение 30 минут. Экстракцию провели 3 мл смеси изооктан-этилацетат в соотношении 7:1, при pH 2. Для детектирования использовали реактив ван-Урка. (Приготовление: К 35 мл воды приливают при помешивании 65 мл концентрированной серной кислоты и еще в горячий раствор вносят 0,03 мл 10 % раствора железа окисного хлорида. После охлаждения раствора до 50°C прибавляют 0,2г п-диметиламинобензальдегида. Используется через 24 часа после приготовления). По итогам получен отрицательный результат.

Далее были проведены предварительные тестовые пробы с образцом мочи и скрининговые схемы хроматографии в тонком слое сорбента экстрактов из водных вытяжек (реакции среды (pH) 2,0-3,0;9,0-10,0;11,0-13,0) полученных из тканей органов настаиванием подкисленной водой, включая гидролизаты из органов, и из гидролизата крови. По итогам получен отрицательный результат.

Для полноты анализа, с целью исключения других токсических веществ, были проведены дополнительные методы исследования направленные на обнаружение технических растворителей, нитритов, нитратов, «металлических ядов» и некоторых ядохимикатов. По итогам также получен отрицательный результат.

В результате проведения целого комплекса исследований, какие либо токсические вещества в трупном материале не были обнаружены. По результатам оценки морфологической и микроскопической картины органов и тканей был выставлен судебно-медицинский диагноз «Острая сердечнососудистая недостаточность».

В феврале 2018 года при технической поддержке ООО «Bruker» г. Москва, (Российская Федерация) и ТОО «Micro Solutions», г. Караганда (Республика Казахстан), на основании договора на временную (безвозмездную) тестовую эксплуатацию в химико-токсикологическое отделение Института судебных экспертиз по г. Астана поставлен токсикологический анализатор, включающий: масс-спектрометр «AmaZon SPEED» (Bruker) с ионной ловушкой с системой «Toxtyper TM 2.0, в комплекте с высоко-эффективным жидкостным хроматографом.

В рамках вышеуказанного договора были проведены практические обучающие семинары для экспертов судебного химико-токсикологического и судебно-химического видов исследования территориальных подразделений РКП «Центра судебных экспертиз МЮ РК» с привлечением российского специалиста по применению масс-спектрометрического оборудования, к.х.н. Овчарова М.

Благодаря сочетанию высокопроизводительного жидкостного хромато-масс-спектрометра новейшего поколения amaZon speed с ионизацией электрораспылением и удобного программного обеспечения система Toxtyper обеспечивает отработанное, готовое к использованию решение, доступное для каждого пользователя, независимо от его опыта. Сбор и анализ данных полностью автоматизирован и основывается на оценке индивидуальных параметров аналитов и сравнении их со спектрами из специализированной масс-спектральной библиотеки [2].

Пользуясь возможностью использования современного высокочувствительного аналитического оборудования, было принято решение о проведении опытных исследований с использованием архивного материала. Основным критерием выборки материалов для опытных исследований являлись: случаи с предварительным судебно-медицинским диагнозом «отравление» (все случаи отравлений, где не было установлено наличие токсиканта или его наименования), случаи с положительными результатами иммунохроматографических тестов.

В соответствие нормативно-правовых актов регламентирующих судебно-экспертную деятельность республики Казахстан, одна треть трупного материала, исследованного в рамках производства судебно-медицинской экспертизы трупа, хранится в химико-токсикологических подразделениях органа судебных экспертиз в течение года, если иные сроки не были определены органом или лицом назначившим экспертизу.

В числе тестовых экспериментов был исследован также биоматериал по вышеописанному случаю.

Процедуры подготовки образцов исследования выполнялись по схемам, рекомендованным компанией «Bruker» которые были разработаны и проверены опытными учеными в тесном сотрудничестве с клиническими лабораториями. Учитывая отсутствие какой либо информации о предполагаемом токсиканте, а также не исключая возможность присутствия нескольких веществ, пробоподготовка должна была обеспечить поиск основных, нейтральных и кислотных веществ. Таким образом, использовалась комбинация нескольких особых, но относительно неспецифичных методов твердофазной экстракции (ТФЭ), осаждения белков (ОБ) и жидкость-жидкостной экстракции (ЖЖЭ). *Методы пробоподготовки подробно описаны в материалах предоставляемых производителем оборудования.* Для процедуры ТФЭ были использованы «Oasis HLB 1 cc Vac Cartridge». Картриджи «Oasis® HLB» (Hydrophyllic - Lipohyllic Balance) компании «Waters» рекомендованы к использованию для выделения из биологических сред слабокислых, нейтральных и щелочных веществ. Патентованный полимерный сорбент [poly(divinylbenzene-co-N-vinylpyrrolidone)], обладающий одновременно свойствами гидрофильности и липофильности обладает двумя важными уникальными свойствами: способность удерживать широкий спектр полярных и неполярных молекул и способностью оставаться увлажненным водой.

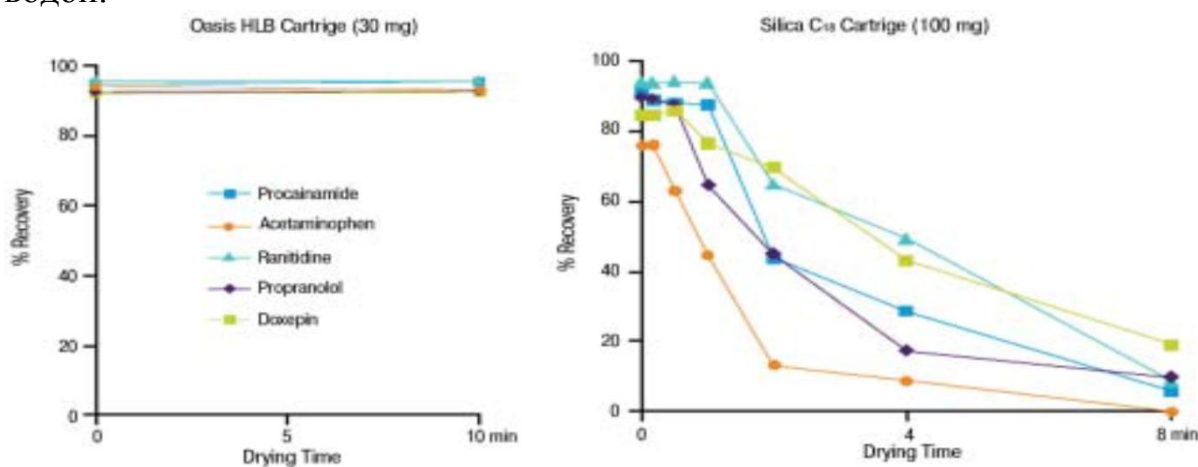


Рис.1. Зависимость выхода вещества от времени высыхания патрона [1].

Хроматографическое разделение и собственно масс-спектральное исследование проводилось в условиях рекомендованных производителем в базовой конфигурации. Стандартный метод исследования 11-минутный градиент, библиотека на 987соединений. В эксперименте использовали библиотеку «Toxtyper 2,0 Library\_Ru.mlb». Система содержит дополнительные библиотеки.

В результате опытных исследований в эксперименте с объектами вышеописанного случая было установлено наличие нескольких сильнодействующих лекарственных веществ, а именно amitriptilina,



нортриптилина, карбамазепина галоперидола, димедрола и кетопрофена. Все перечисленные вещества идентифицировано по (ID), спектры MS2 и MS3 совпали с библиотечными данными, с оценкой «высоконадежная идентификация» (рис. 2.). Учитывая многокомпонентность состава образца, масс-спектры обнаруженных веществ в данном материале не представлены.

Фото 1. Отчет системы в режиме «Compass Data Analysis»

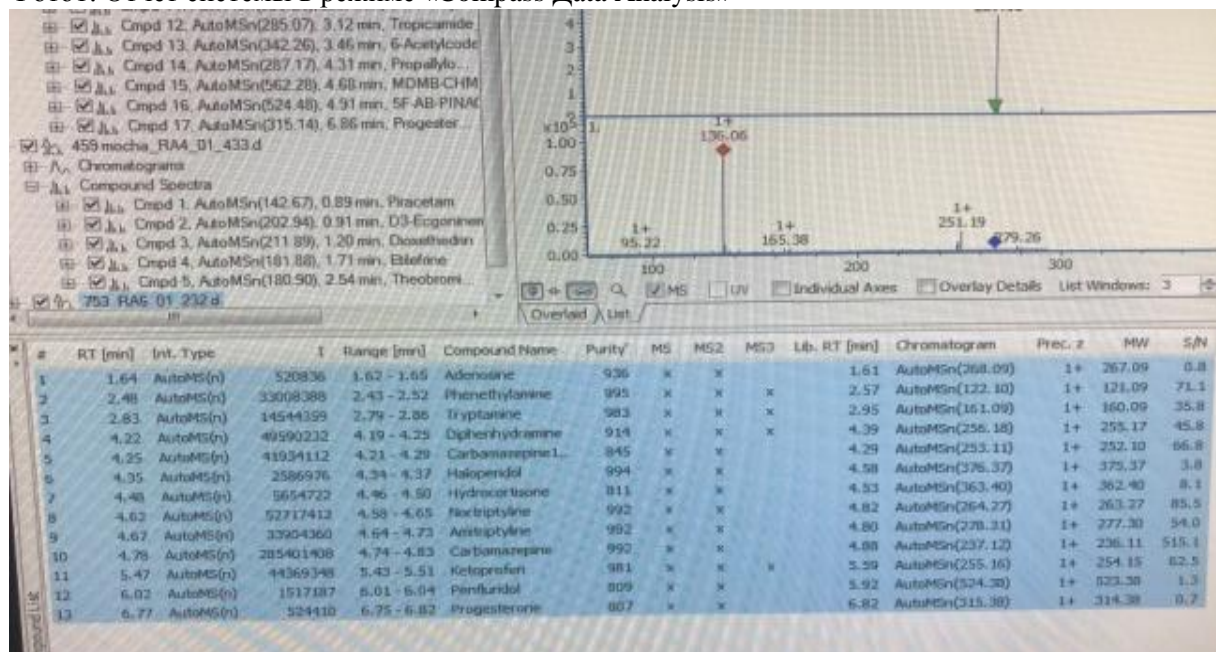


Фото 2. Отчет системы в рабочем режиме Toxturner

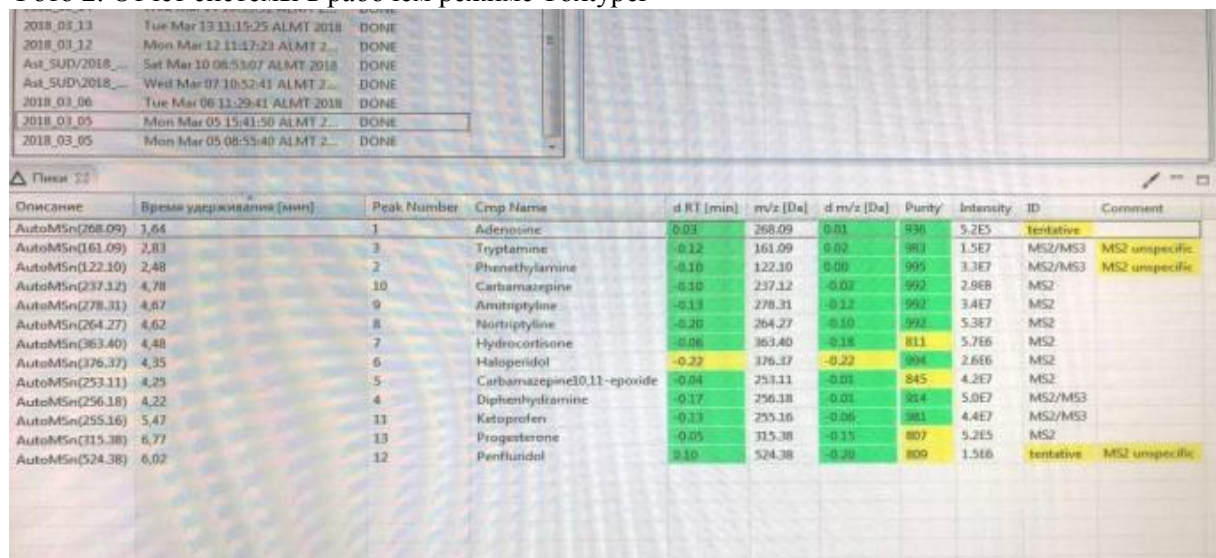


Рис. 2. Результаты исследования в формате фото изображения «рабочего стола» программного обеспечения.

Применение двух и более препаратов группы антидепрессантов приводит к особенно тяжёлым случаям серотонинового синдрома (серотониновая интоксикация), которая сопровождается острым

нарушением работы сердечнососудистой системы, не редко приводящей к летальному исходу [3]. При этом необходимо вновь отметить, что по результатам морфологического и гистологического исследования в описанном случае окончательной причиной смерти в судебно-медицинском диагнозе поставлена «острая сердечнососудистая недостаточность».

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)—фармакотерапевтическая группа антидепрессантов третьего поколения. Механизм антидепрессивного действия СИОЗС — блокирование обратного захвата (реаптейка) серотонина выделяющими его нейронами, что приводит к увеличению количества серотонина в синаптической щели. К числу СИОЗС относится amitriptyline (трициклический антидепрессант), обнаруженный в результате масс-спектрального исследования в биологическом материале по описанному случаю. Причиной серотонинового синдрома может стать даже единичная терапевтическая доза СИОЗС [5]. Кроме того, СИОЗС могут усиливать экстрапирамидные побочные эффекты типичных нейролептиков, вызывают повышение уровня типичных нейролептиков в крови и, соответственно, усиливают их побочные эффекты и токсичность. Концентрация в крови многих атипичных нейролептиков при приёме СИОЗС тоже повышается, в данном случае представителем атипичных нейролептиков является галоперидол. Таким образом, уменьшая метаболизм amitriptyline, галоперидол привел к повышению токсичности препарата.

Нежелательные эффекты, остальных лекарственных веществ, обнаруженных в результате масс-спектрального исследования, даже в лечебных дозах, в той или иной степени могли усугубить токсический эффект в результате их совместного употребления.

Отрицательный результат высокочувствительного масс-спектрального исследования, относительно лекарственных средств, традиционно используемых при различных формах нарушений сердечной деятельности организма, хотя и косвенно, в рамках данного сообщения, можно расценить как факт исключающий версию скоротечного развития хронического заболевания.

Обобщенный результат можно отразить следующими выводами.

1. В описанном случае причиной смерти стала острая сердечнососудистая недостаточность, вызванная развитием серотонинового эффекта, в результате комбинированного приёма лекарственных веществ.

2. Для получения надежных результатов химико-токсикологического исследования необходимо широкое, повсеместное внедрение в рутинный анализ современных высокочувствительных аналитических систем соответствующих общемировым нормам по нижней границе определения.

3. Новые технологические решения, обладающие высокой аналитической чувствительностью, специфичностью и высокой производительностью, позволяют идентифицировать в биообъектах минимальные количества токсикологически значимых веществ и минимизировать количество ложно-отрицательных результатов.

4. Использование современного аналитического оборудования значительно расширяет диагностические возможности судебно-медицинской экспертизы и позволяет повысить обоснованность экспертных заключений;

5. Повышение требований к надежности и достоверности экспертных заключений определяют необходимость дальнейшего развития служб аналитической диагностики и экспертизы, непрерывной подготовки кадров и совершенствования методов.

#### **Список литературы**

1. ООО «Агентство профессиональной информации» «Журнал «Промышленное обозрение Фармацевтическая отрасль», август №4 (15) 2009 стр.62. г. Киев, Украина, МСП 02660/
2. Руководство пользователя анализатора Toxtype<sup>TM</sup>2.0. ООО «Брукер», г. Москва, Россия.
3. Мосолов С. Н., Костюкова Е. Г., Сердитов О. В. Серотониновый синдром при лечении депрессии // Международный журнал медицинской практики. — МедиаСфера, 2000. — № 8.
4. Быков Ю. В., Беккер Р. А., Резников М. К. Резистентные депрессии. Практическое руководство. — Киев: Медкнига, 2013. — 400 с.
5. Волков В.П. Ятрогенные психонейросоматические синдромы. — Тверь: Триада, 2014. — 320 с.

### **ВОЛОСЫ КАК ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРЕГАБАЛИНА В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА**

*Калёкин Р.А., Павлова А.З., Орлова А.М.*

*ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Минздрава России, г. Москва*

Прегабалин относится к противосудорожным препаратам. Торговые названия в России «Лирика», «Габана», «Альгерика», «Неогабин». Действующим веществом является гамма-аминомасляная кислота ((S))-3-(аминометил-5метилгексановая кислота). Прегабалин применяется в неврологической, психиатрической, наркологической практике.

В связи с анальгезирующим эффектом прегабалина, существует предположение, что его действующее вещество может влиять на эндогенные опиоидные рецепторы: такой механизм действия лежит в основе использования прегабалина для облегчения абстинентного синдрома при отмене опиоидов.

Прегабалин быстро всасывается после приёма натощак. Смах в плазме крови достигается через 1 ч как при однократном, так и повторном применении. Биодоступность препарата при приёме внутрь составляет  $\geq 90\%$  и не зависит от дозы. Приём пищи снижает Смах примерно на 25-30%, а время достижения её увеличивается до 2.5 ч.

Средний  $T_{1/2}$  составляет 6,3 ч. Суточная доза препарата составляет 150- 600 мг (в зависимости от диагноза). При передозировки прегабалином наблюдаются аффективные расстройства, сонливость, спутанность сознания, депрессия, беспокойство (доза до 15 г). Прегабалин может вызывать лекарственную зависимость, что требует особенной осмотрительности при его назначении.

Достаточно часто встречались злоупотребления прегабалином и его немедицинское применение, поэтому в конце 2015 года в Российской Федерации данный препарат отнесён к медикаментам, подлежащим предметно-количественному учёту. Он включён в список психоактивных веществ с преимущественным действием на сферы аффекта и побуждений и прикреплён к группе седативных и снотворных веществ, хотя не является таковым, но обладающий сходным с ними действием. Прегабалин не входит в «Перечень НС и ПВ», однако требования к регулированию оборота подобных учётных препаратов изложены в письмах Минздрава России от 21.03.2013 г. №25-4/10/2-1971 и от 28.05.2013 г. №25-4/10/2-3714.

Исследование волос на сильнодействующие лекарственные вещества является быстро развивающимся направлением. Основными преимуществами исследования волос перед исследованием биожидкостей на присутствие наркотиков являются: возможность обнаруживать употребление наркотиков в организме человека спустя недели, месяцы или даже годы после окончания их приёма; возможность проследить во времени «историю» поступления наркотика в организм; возможность исследования широкого диапазона концентраций – от субтерапевтических до сублетальных; простота отбора и хранения проб. В случае исследования секционного материала, подвергнутого гнилоственному разложению, анализ волос имеет целый ряд преимуществ по сравнению с общепринятыми судебно-химическими биологическими объектами исследований [13].

Волосы – одна из высокоинформативных тканевых структур и обладает второй, после костного мозга, метаболической активностью. Поступившие в волос вещества обнаруживаются в луковице волос уже через 4 часа, не подвергаются метаболизму в тканевой структуре волос и, вещества единожды включившись в организм, не вступают с ним в обратную связь, откладываются в них, составляя как бы «архив» метаболизма организма [1]. Другие жидкости и выделения не обладают таким свойством. Вещества в них проходят как бы «транзитом».

В последнее время появились сообщения об использовании волос токсикологами, наркологами, судебными медиками для определения объекта (токсического вещества) прижизненно и посмертно.

Так, тандемной масс-спектрометрией в них выявлен кокаин, содержание которого в волосах периферического отдела составила  $0,7 \pm 0,03$  нг/мг, прикорневом –  $1,07 \pm 0,09$  нг/мг при  $n = 3$ . Опиаты были обнаружены спустя продолжительное время после прекращения приема [4, 5]. Методом ГХ/МС были определены морфин и кодеин в волосах. Исследования были проведены с надкожной частью волос (прикорневым, средним и периферическим отделами) [6].

Для представления о структуре волос и возможностях их применения для определения наркотических и других веществ мы представили свои наблюдения и результаты исследований других авторов [7, 8, 9]. Волос состоит из стержня (находится над кожей) и корня (луковицы, находится в коже). Иннервация, питание и связь с организмом волоса происходит через волосяной сосочек, в котором активно проходят метаболические процессы. Внутреннюю расширенную часть волосяного фолликула называют луковицей волоса, нижняя часть которой состоит из быстро делящихся клеток – матрица волоса. Дальнейшая пролиферация клеток матрикса, (нижней части фолликула), приводит к образованию конуса внутреннего корневого влагалища волоса. Мезенхимальные клетки окружающие снаружи луковицу образуют наружное эпителиальное влагалище на которой образуются три выроста: верхний образует сальную железу, средний - апокриновую железу, нижний - мышцу, поднимающую волос.

Волос до выпадения проходит циклические изменения, состоящий из трёх фаз: роста (анагена), регресса (катагена), покоя (анагена). Стадия роста (анагена), длится в среднем 1000 дней. В этой стадии клетки волосяного сосочка, к которой подходят нервные окончания и сосуды, активизируются; в них увеличивается синтез ДНК и РНК. Методом электрофоретического разделения были обнаружены ферменты: глиоксолаза, эстераза–Д, Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа [10]. В фазе роста волос имеет веретенообразную луковицу, окружен составными компонентами волоса – влагалищными оболочками и волосяной сумкой. При насильственном отделении она приобретает форму крючка, влагалищные оболочки окружают её беспорядочно, придавая корню волоса причудливые формы, богатые клеточными элементами.

К концу фазы анагена митотическая активность матрикса уменьшается, фолликул теряет связь с сосочком, она осуществляется только через базальную мембрану и волос вступает в фазу катагена, длительность которой составляет 100 дней. В этой фазе рост волоса прекращается, он кератинизируется и теряет связь с организмом. Отделяется при приложении незначительного усилия (при расчесывании), влагалищные оболочки окружают луковицу в виде «венчика».

Самостоятельно выпавший волос в стадии телогена имеет колбообразную луковицу, оболочки отсутствуют. В последних двух фазах волос не отражает информацию состояния обмена организма, но информация о состоянии организма в прошлом сохраняется. Новые волосы достигают поверхности кожи за три недели; скорость роста в среднем составляет 0,37 мм/сут. С учетом скорости роста волос можно рассчитать начало включения в организм, отравляющего вещества. И при этом следует учитывать возможность поступления вещества через стержень волоса. Если отравляющий объект обнаруживается в только в луковице волос жизнеспособного волоса, то с момента начала интоксикации прошло время не более месяца; если в периферической части жизнеспособного волоса (стадия анагена), то время начала приёма токсического вещества длительное во времени [11,12].

При исследовании волос следует учитывать фазы роста волос и уровень стержня волос от надкожной части. Наиболее простым методом изъятия волос является выдергивание волос примерно по три - четыре штуки одновременно, резким движением, так как при этом корни волос меньше подвергаются ломке. Общее количество волос необходимое для проведения исследования может быть различным, но не менее 50 волос.

Таким образом, волосы, как биологический объект судебно-химического исследования является оптимальным в ряду сопутствующих факторов при определении сильнодействующих веществ в организме человека, в том числе наиболее актуального в настоящее время лекарственного вещества - прегабалина.

В настоящее время не приведены систематические исследования и результаты, позволяющие эксперту-химику и судебно-медицинскому эксперту с большой долей вероятности сделать вывод об использовании прегабалина и последовавших при этом нарушениях здоровья человека, возможно приведшее к летальному исходу. Поэтому разработка систематизированной методики исследования волос на прегабалин является актуальной в данной области науки.

#### **Список литературы:**

1. Мжельская Т.М., Ларский Э.Г. Исследование содержания и ферментов в волосах как новый подход к изучению метаболизма на тканевом уровне //Лаб.дело. – 1982. –№ 1. – С. 3-10
2. Павлова А.З., Богомолов Д.В., Ларев З.В., Аманмурадов А.Х. Волосы как объект исследования при отравлениях солями тяжелых металлов // Судебно-медицинская экспертиза. – 2012. – Т. 55. – № 6. – С. 25-29;
3. Рук А., Даубер Р. Болезни волос и волосистой части головы. (Перевод с английского. Под ред. Ю.К. Скрипкина). – М.: Медицина. – 526 с.
4. Изотов Б.Н. Анализ наркотических веществ (под ред. Б.Н. Изотова) М.: Мысль, 1993. – 246-249;
5. Симонов Е.А., Изотов Б.Н. обнаружение кокаина в волосах

- наркоманов // Вопросы. наркологии. – 1994. – № 3. – 49-52;
6. Еремин С.К., Изотов Б.Н., Веселовский Н.В. Анализ наркотических средств. Руководство по химико-токсикологическому анализу наркотических и других одурманивающих средств (под ред. Б.Н. Изотова). – М.: Мысль, 1993. – С. 246-248;
7. Павлова А.З. Волосы человека. Учебное пособие. 1998. – Чебоксары: Изд-во Чуваш ун-та, 31 с.
8. Жеребцов Л.Д., Блинов Е.М., Омельяненко Н.П. Пространственная организация и пространственные взаимоотношения элементов волосяного фолликула у человека // Арх. патологии – 1983. – № 3. – С. 6-65;
9. Венчиков А.И., Эргешев И.Е., Балаев М.С. и др. Биологическая активность количества микроэлементов и физиологический барьер // Здравоохранение Туркменистана. – 1983. – № 1. – с. 41-42;
10. Гладких А.С., Гадакчан Д.Г., Харламов А.Г. О выявлении ферментных групп в луковице волос человека. Актуальные вопросы судебной медицины. Ростов на-Дону, 1985. – С.101-103;
11. Павлова А.З. Волосы человека (клинические, патогенетические, судебно-медицинские аспекты). Автореферат дис. ... д.м.н. М.: российский государственный медицинский университет им. Приорова, 1984. – 24 с.
12. Ноздрин В.И., Барашкова С.А., Семченко В.В. Кожа и её производные. Учебное пособие. Омск: изд-во Омск. гос. академии, 2005. 25 с.
13. Симонов Е.А., Изотов Б.Н., Фесенко А.В. Наркотики методы анализа на коже в её придатках и выделениях. М., 2000. – 128 с.

**ПРИМЕНЕНИЕ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ В  
СОЧЕТАНИИ С ЖИДКОСТНОЙ ЭКСТРАКЦИЕЙ ХЛОРИСТЫМ  
МЕТИЛЕНОМ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРОБОПОДГОТОВКИ  
БИОМАТЕРИАЛА ДЛЯ СУДЕБНО-ХИМИЧЕСКОГО  
ИССЛЕДОВАНИЯ**

*Киблер Э.А., Хансевярова О.Ю., Гаврилова С.Н., Донская И.Д.  
ГБУЗ «Бюро судебно-медицинской экспертизы» Министерства  
здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар  
ГБУЗ «Бюро судебно-медицинской экспертизы №2» Министерства  
здравоохранения Краснодарского края, г. Сочи*

Появление на нелегальном рынке наркотических средств новых психоактивных соединений и применение в современной экспертной практике судебно-химических отделений высокочувствительного аналитического оборудования (ГХ-МС, ВЭЖХ-МС и др.) требуют изменений в проведении этапа пробоподготовки. Необходимо не только увеличивать степень экстракции аналита, но и стараться максимально очистить извлечения от соэкстрактивных веществ (в нашем случае белковых соединений). Сложившаяся на сегодняшний день довольно



сложная экологическая обстановка диктует новые подходы к проведению химических исследований в целом и судебно-химических в частности. Одним из новых и перспективных методов пробоподготовки является использование ультразвукового воздействия в процессе экстракции. Применение ультразвуковых колебаний в химической технологии является весьма перспективным: во многих случаях оно обеспечивает исключительно высокую интенсивность технологического процесса, недостижимую с помощью таких распространенных методов как механическое перемешивание, применение высоких температур и давлений и т.п. Поэтому проблема применения ультразвука в процессах химической технологии, заслуживает серьезного внимания. Ультразвуком принято называть колебания, распространяющиеся в упругой среде со сверхзвуковой частотой, иначе говоря, с частотой, превышающей верхний порог слышимости человеческого уха – 20000Гц. Началом работ в этой области можно считать двадцатые годы прошлого столетия, когда Р.Вудом была показана возможность ультразвуковой интенсификации ряда физико-химических процессов.

В литературе описано использование ультразвука для изолирования БАДов из растительного и животного сырья. Однако в экспертной практике судебно-химических лабораторий этот метод используется редко. Мы предлагаем использовать метод УЗ-экстракции для изолирования наркотических и лекарственных веществ из крови и мочи.

Ультразвуковую экстракцию проводят в ультразвуковой ванне. Ультразвук ускоряет процесс экстракции и обеспечивает полное извлечение нужных веществ. На эффективность ультразвуковой экстракции влияют интенсивность и продолжительность ультразвукового облучения, температура, соотношение твердого вещества и растворителя. Оптимальной частотой является КГц, рекомендуемая плотность облучения – не более 2-2,2вт/см<sup>2</sup>, а концентрация твердой Фазы – не более 10% (соотношение (1:10)). В промежутках между ультразвуковой обработкой рекомендуется проводить перемешивание. Не следует слишком долго проводить ультразвуковую экстракцию веществ, поскольку большая продолжительность почти не повышает степень извлечения, но заметно влияет на их устойчивость.

Вещества, обладающие средней растворимостью в воде, извлекают бензолом, хлороформом, дихлорэтаном, хлористым метиленом, эфиром. При обработке подлежащего экстрагированию водного раствора некоторым объемом выбранного растворителя извлекаемое вещество распределяется между водой и растворителем в соотношении, зависящем от взаимной растворимости вещества в каждой из жидкостей. Для извлечения из раствора применяются растворители, не смешивающиеся с этим раствором, но в которых вещество растворяется лучше, чем в первом растворителе. Экстракция возможна потому, что распределение



растворенного вещества между двумя жидкими фазами определяется законом распределения Нернста (1890 г.):

$$C_A/C_B = K$$

В состоянии равновесия отношение концентраций ( $C$ ) вещества, которое растворено в двух несмешивающихся жидких фазах  $A$  и  $B$ , при определенной температуре является величиной постоянной и называется коэффициентом распределения  $K$ .

В приведенной форме закон Нернста применим только для небольших концентраций (идеальные условия) и в тех случаях, когда растворенное соединение имеет в обеих фазах одинаковую степень ассоциации. Следовательно, экстракция легко осуществима, если растворимость данного соединения в экстрагенте значительно выше, чем в фазе исходного растворителя, и коэффициент распределения ( $K$ ) значительно отличается от единицы.

Эффективность извлечения наркотических и лекарственных веществ, зависит от того, насколько удачно выбран растворитель, который должен удовлетворять следующим основным требованиям:

- избирательностью, т. е. максимально растворять лекарственные вещества, и минимально – балластные вещества;
- высокой смачивающей способностью, обеспечивающей хорошее проникновение его через поры материала и стенки клеток;
- способностью препятствовать развитию в вытяжке микрофлоры;
- летучестью, возможно низкой температурой кипения,
- легкой регенерируемостью;
- минимальной токсичностью и огнеопасностью;
- доступностью по стоимости.

Из двух равноценных экстрагентов выбирают менее огнеопасный, доступный по цене, фармакологически менее вредный и т. д. Если же экстрагент не удовлетворяет указанным требованиям, то применяют смеси, например, подкисленную воду, спирт с водой, эфир со спиртом и т. п.

Нами был выбран хлористый метилен, обладающий уникальным свойством растворять различные органические вещества, низкой токсичностью и легкой удаляемостью. Хлористый метилен ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) - бесцветная прозрачная жидкость с плотностью при  $20^\circ\text{C}$   $1,324 \text{ г/см}^3$ . Применяется для экстрагирования гидрофобных веществ (гликозидов, алкалоидов и др.). Ультразвуковая баня *Bandelin Sonorex netzspannung 230 V~50/60 Hz*.

*Методика изолирования.* Флакон с 3 мл мочи (крови) и 3мл хлористого метилена помещали в ультразвуковую баню на 15 минут. Центрифугировали при 5000 об/мин 20 минут. Органический слой отбирали пипеткой, фильтровали через бумажный фильтр с безводным

сульфатом натрия во флакон и высушивали досуха. Сухой остаток растворяли в 100мкл этилацетата. 1мкл раствора вводили в хроматограф ГХ-МС.

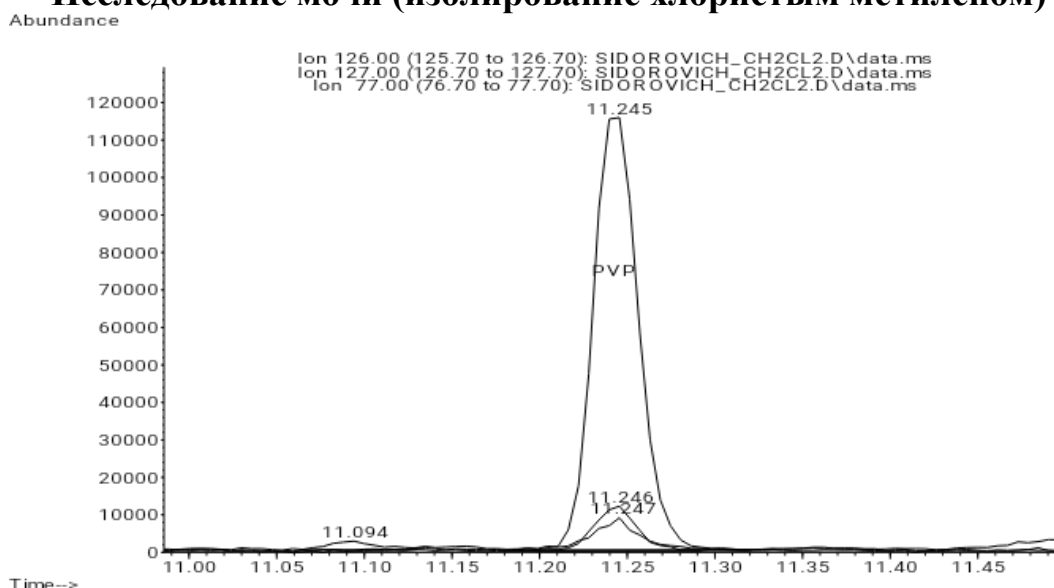
В результате исследования ряда объектов, мы пришли к выводу, что при обнаружении лекарственных и наркотических веществ кислого, основного и щелочного характера с использованием ультразвука и хлористого метилена в качестве экстрагента наблюдается более полное экстрагирование и обнаружение многих веществ, которые не были обнаружены традиционными методами (альфа-PVP, MDPV, кветиапин, карфедон, фенфурам и др.).

Также экстракция хлористым метиленом с применением ультразвука позволила заметно улучшить чистоту извлечений, что подтверждается результатами ГХ-МС.

Применение ультразвукового воздействия в сочетании с жидкостной экстракцией хлористым метиленом, позволяет повысить эффективность экстракции, исключить потерю аналита, связанную с многостадийностью процесса пробоподготовки и сократить время анализа. Мы предлагаем данный метод включить в этап исследования при скрининге лекарственных и наркотических веществ, наряду с традиционными методами исследования (щелочной и кислотный гидролиз, изолирование подкисленной водой и подкисленным спиртом, метод высаливания и т.д.).

Результаты газо-хроматографического исследования образцов мочи после двух видов пробоподготовки представлены ниже. Образцы исследовались на газовом хроматографе Agilent Technologies 6890A, МСД Agilent Technologies 5973. Колонка капиллярная HP-5MS, внутренний диаметр 0,2 мм, длина 30 мм, скорость 1,2 мл\мин. Температура инжектора и интерфейса 300,280°C. Температура колонки-градиент 70-290°C. Регитрация масс-спектров в режиме сканирования.

### Исследование мочи (изолирование хлористым метиленом)



Name:  $\alpha$ -PVP

Formula: C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO

MW: 231 Exact Mass: 231.162314 CAS#: 14530-33-7 ID#: 1131 DB:

sudmed\_2344\_nistlib\_20170101

Other DBs: None

Contributor: Provided by <http://rfdesdrug.ru/> (rf-des\_drug\_24.06.2014)

Comment: Time(JWH)=9.915 min /[J.Mass.Spectrom. 2009, 44, 952-964] /[1H NMR it is confirmed] /CAS#5485-65-4 (HCl)]

Salt: hydrochloride

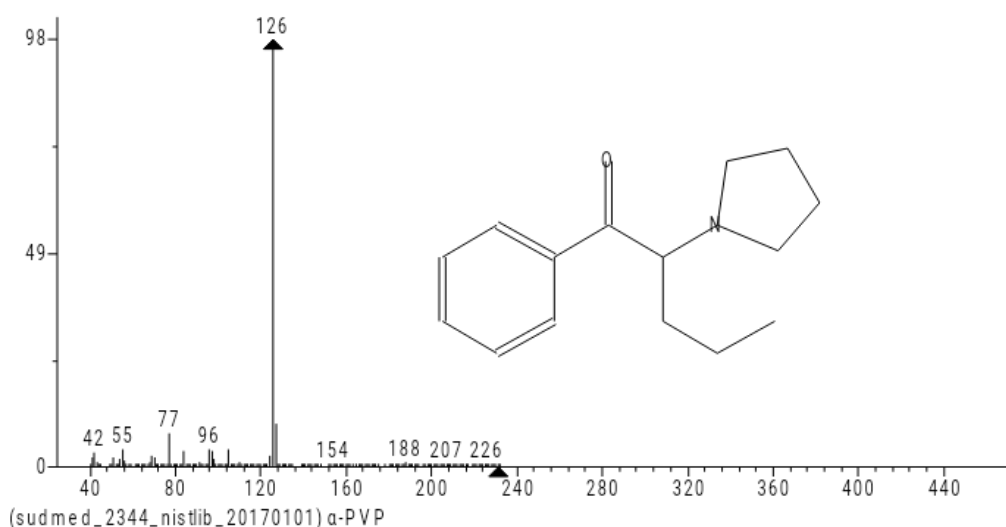
Salt/Mix CAS#: 5485-65-4

10 largest peaks:

126 999 | 127 100 | 77 76 | 55 40 | 96 39 |  
105 39 | 84 37 | 97 37 | 42 32 | 69 25 |

Synonyms:

- 1.a-Pyrrolidinopentiophenone
- 2.1-phenil-2-(1-pyrrolidiny)-1-pentanone
- 3.O-2387
- 4.alpha-Pyrrolidinopentiophenone
5. $\alpha$ -Pyrrolidinopentiophenone
- 6.a-PVP



Name .alpha.-PVP

CAS Number 014530-33-7

Entry Number 1131

Molecular Formula C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO

Misc Information Time(JWH)=9.915 min /[J.Mass.Spectrom. 2009, 44, 952-964] /[1H NMR it is confirmed] /CAS#5485-65-4 (HCl)] Contributor="Provided by <http://rfdesdrug.ru/> (rf-des\_drug\_24.06.2014)"

Match Quality 95

Company ID sudmed\_234

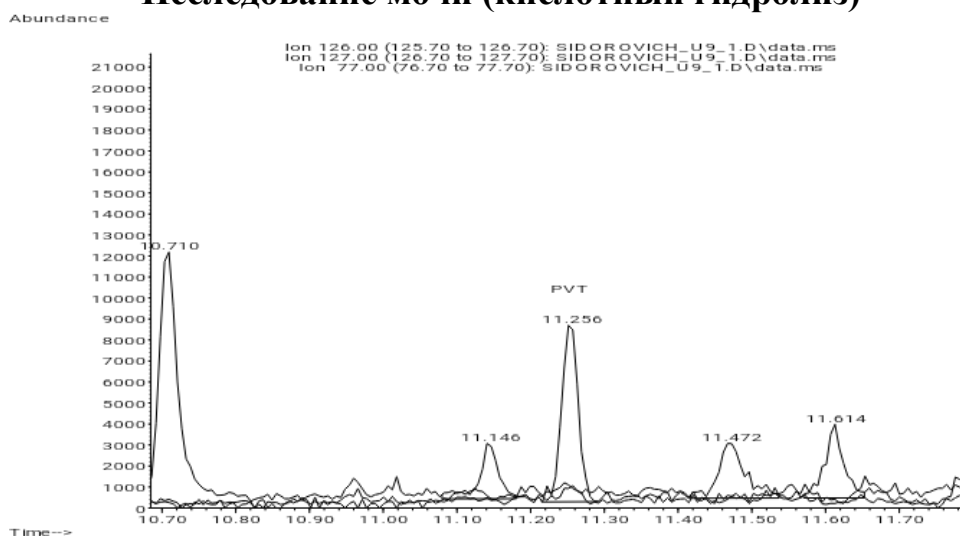
User Index 0

Melting Point

Boiling Point

Molecular Weight 231.00

## Исследование мочи (кислотный гидролиз)



Name: a-PVT

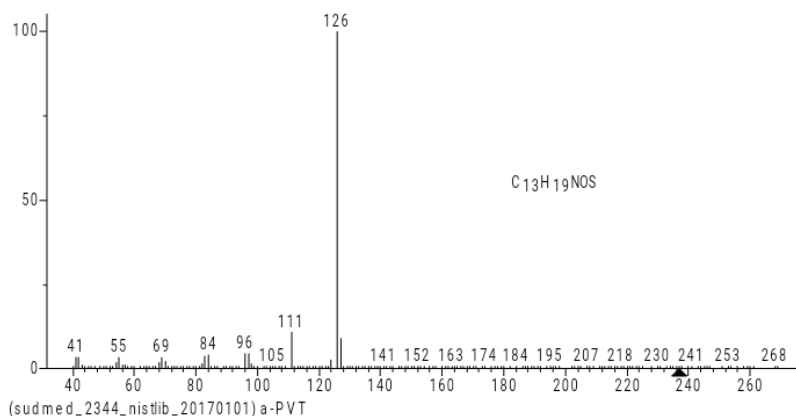
Formula: C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NOS

MW: 237 Exact Mass: 237.118735 ID#: 559 DB: sudmed\_2344\_nistlib\_20170101

Comment: Item #14182 Lot #0446933

10 largest peaks:

126 999 | 111 106 | 127 89 | 96 43 | 97 42 |  
84 40 | 83 34 | 69 32 | 42 31 | 55 31 |



Name PVP 10.567 doas

CAS Number 014530-33-7

Entry Number 1932

Molecular Formula C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO

Misc Information Contributor="Savchuk & sudmed.ru" Confirmed="GCMS" 10.5670 min

HAIR\_DO\_3

Match Quality 37

Company ID sudmed\_237

User Index 0

Melting Point

Boiling Point

Molecular Weight 231.00

### Список литературы:

1. Мелентьев А.Б., Катаев С.С., Дворская О.Н. Дизайнерские наркотики метаболизм и подход к анализу в биологических средах // Москва.2016 г.
2. Руденко Б.А., Коваленко А.С, Галузин К.А. Химико-аналитическое определение наркотических и допинговых средств // Москва 2007 г.

## **КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПАРАНОИДНОГО ВАРИАНТА ПРОСТОГО АЛКОГОЛЬНОГО ОПЬЯНЕНИЯ**

*Лекомцев В.Т., Уваров И.А., Поздеев А.Р.*

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

В клинической практике врача психиатра возникают трудности в дифференциальной диагностике измененных форм простого алкогольного опьянения (ПАО) и патологического опьянения (ПО), особенно в случаях параноидной формы опьянения и галлюцинаторно-бредового варианта ПО [3, 5].

В состоянии алкогольного опьянения нередко совершаются правонарушения и преступления, что определяет актуальность дифференциальной диагностики при решении вопросов невменяемости в судебно психиатрической практике ПАО. Клинические психопатологические, неврологические и соматические проявления, появляющиеся после приема алкоголя, лежат в основе диагноза. Понятие ПАО [5, 6] нашло широкое признание в судебно-психиатрической практике. При измененных формах ПАО, как правило, количество принятого алкоголя от 300 мл до 700 мл крепленого (40%) алкоголя и больше наблюдалось у 74,4% обследованных. При ПО в большинстве случаев наблюдался прием незначительных доз алкоголя [4, 1]. Наиболее выраженные формы ПАО чаще всего напоминают эпилептоидную или параноидную (галлюцинаторно-параноидную) формы ПО.

Клиническая картина эпилептоидного варианта ПАО в своем развитии проходит ряд этапов. Обычно на фоне определенной степени оглушенности сознания, выражающегося в неполной ориентировке в месте, окружающем, некоторой спутанности сознания, чаще всего под влиянием какого-либо незначительного внешнего повода или без видимой причины возникает острое, быстро наступающее психомоторное возбуждение. Оно сопровождается сильным аффективным напряжением, агрессивными действиями, которые носят характер насильственных актов, возникающих по мере того, как опьяневший сталкивается все с новыми внешними раздражающими факторами. Двигательное возбуждение обычно колеблется в своей интенсивности в зависимости от неприятных событий, иногда оно доступно внешнему воздействию.

Клиническая картина параноидного варианта ПАО обычно начинает проявляться у опьяневших людей на определенном этапе двигательного и аффективного возбуждения. При формально сохранной форме ориентировки в окружающей действительности обращает на себя внимание наличие неадекватных реальной обстановке действий, не связанные высказывания опьяневших. В отличие от бредовой формы ПО двигательному возбуждению в этих случаях, как правило, предшествуют

явления психомоторной расторможенности, гневливости. Обычно оно обусловлено внешними мотивами, нарастает постепенно, не носит острого тяжелого характера, лишено неожиданных, внезапных моторных разрядов, сопровождающихся чрезвычайно напряженным аффектом ужаса, растерянностью, страхом с определенными высказываниями. Чаще всего, психогенно обусловленные агрессивные действия, появляющиеся на фоне двигательного возбуждения, возникают в обстановке, травмирующей психику опьяневшего, после ссор, конфликтов, в результате воспоминаний неприятных прошлых событий [7]. Клинический анализ всей картины опьянения в целом вскрывает явное отличие этих высказываний от бредовых переживаний, характерных для ПО. В высказываниях конкретного больного преобладают преимущественно названия предметов, явлений, событий. Действия опьяневших людей целенаправленны, учитывают невыгодную для них ситуацию. До некоторой степени они понимают характер совершаемых действий.

ПО представляет собой не только результат алкогольной интоксикации, сколько выражение своеобразной идиосинкразии к алкоголю, которая может возникнуть при определенном сочетании ряда факторов (переутомление, вынужденная бессонница, психогении, органическая церебральная недостаточность). ПО и внешне мало напоминает ПАО, поскольку отсутствуют нарушения статики и координации движений, также пантомимические особенности, характерные для облика опьяневшего человека [6].

Клиническая картина ПО с наличием страха, тревоги, иногда безотчетного ужаса, сопровождающихся с необычайно ловкими, сложными и быстрыми движениями, автоматизмом действий, во многом напоминает состояние острой реакции на стресс. Большинство больных людей, по мнению свидетелей, как правило, производят впечатление не пьяных, а «расстроенных», «ненормальных», «сумасшедших». Заканчивается ПО чаще внезапно, так же как и начинается, внезапно происходит переход в сон. После сна наблюдается полная амнезия или смутное представление о пережитом в состоянии сумеречного помрачения сознания [7].

Существенное значение в диагностике ПО имеет характер поведения пациента после совершения общественно опасных действий. Как правило, лица, находившиеся в состоянии измененной формы ПАО, при задержании оказывают сопротивление, вступают в конфликт с работниками правоохранительных органов.

Анализ литературных данных подчеркивает роль патологической почвы в возникновении ПО, а именно, о бесспорном значении органического поражения головного мозга [5]. В то же время для измененных форм ПАО также бывает характерно наличие органического фона даже на донологическом этапе алкогольной зависимости [6].

Психические нарушения, возникающие под влиянием алкоголя при ПАО, не включают в себе тех симптомов, которые давали бы право говорить о наличии признаков психоза, хотя бы и временного характера [1].

В качестве приводим случай клинического наблюдения измененной формы ПАО по типу параноидного варианта.

Д-ов П.А., 1992 г. р. Из анамнеза известно, мать злоупотребляет алкоголем, воспитывался без отца. Беременность у матери протекала с гестозом первой половины беременности, в 18 недель беременности находилась на сохранении в связи с угрозой прерывания беременности. Роды с вторичной родовой слабостью в 42 недели. Родился весом 3700 г, длиной 53 см. Оценка по Апгар 6-7 баллов. Сразу после родов наблюдался мелкокоразмашистый тремор и физиологическая желтуха. Проводилось лечение фенobarбиталом, витамином «Е». Выписан домой с диагнозом переносимость I ст, группа риска на внутриутробное инфицирование, перинатальная энцефалопатия. В течение года после рождения перенес анемию I ст., экссудативный диатез. ОРВИ, катаральный отит в 10 месяцев, железодефицитную анемию. В дошкольные годы многократно болел простудными заболеваниями, лечился стационарно по поводу герпетической инфекции с ложным крупом.

В возрасте 4 лет больной осмотрен логопедом, диагностирована дислалия, короткая уздечка языка. Тогда же проведено рассечение уздечки языка. До 12 лет страдал ночным энурезом, В возрасте 12 лет обследовался у эндокринолога в связи с низким ростом, диагностирована конституциональная задержка физического развития. В 14 лет стационарно лечился по поводу гематогенного остеомиелита левой нижнеберцовой кости, через год произведено иссечение участка остеомиелита, был признан инвалидом с детства. В 15-летнем возрасте педиатром был установлен диагноз ВСД по ваготоническому типу, конституциональная задержка роста. С 16 лет состоит на учете у неврологов по поводу резидуально-органического поражения ЦНС с церебрастеническим синдромом, постоперационной невралгии нижнеберцового нерва.

Анамнез заболевания: со слов пациента за день до поступления в психиатрическую клинику он поссорился с девушкой, сильно переживал по этому поводу. В дальнейшем бесцельно бродил по городу, покупая в киосках пиво, чтобы «снять напряжение». В общей сложности выпил около 7-8 бутылок светлого пива «Балтика». Затем остановил такси, т.к. был на значительном расстоянии от дома. Таксист соглашается довезти его до дома, несмотря на то, у пациента с собой было всего 50 рублей. Как сел в такси помнит. Ночью проснулся недалеко от дома. Как выходил из такси не помнит. Когда заходил в подъезд своего дома обратил внимание, что руки его были в крови. Мать, увидев на его лице следы крови, стала плакать, причитать, чем, со слов пациента «сильно драматизировала ситуацию». В этот момент в голову сразу пришла мысль, что убил

таксиста. Несмотря на холодную погоду, выбежал из дома раздетый, позвонил в полицию и сообщил о якобы совершенном им правонарушении. После этого ожидая полицейский наряд, совершил пробежку по улице, так как «было холодно» (около 22-25 градусов ниже нуля). Поведение пациента привлекло внимание проезжающих мимо сотрудников ДПС. При предложении проехать в полицию оказал сопротивление, бранился. Был доставлен в ОП №1 г. Ижевска. В отделении давал противоречивые показания, говорил, что «потерял память». Требовал показать ему «труп», «если труп не найден, то отпустите меня домой». Тогда уже появилась уверенность, что преступления не совершил. Была вызвана бригада СМП и пациент был доставлен в Республиканскую клиническую психиатрическую больницу г. Ижевска.

Психический статус при поступлении: сознание ясное, ориентирован всесторонне. Вначале беседы больной неприязненно настроен к окружающим, груб, не сдержан. Тревожно-агрессивно воспринимает расспросы о заявлении, написанным им в полиции. В последующем заметно успокаивается, понимая, что врач к нему относится сочувственно, пытаюсь разобраться в ситуации. Жалуется на головные боли, чаще по утрам, периодически отмечает тревогу. Уверяет, что никакого правонарушения не совершал, на глазах выступают слезы, на лицо другие вегетативные проявления в виде ладонного гипергидроза, гиперемии лица. Наличие обманов восприятия отрицает. Мышление последовательное, хотя имеется легковесность в суждениях, незрелые, поверхностные суждения о жизни.

На следующий день после поступления спокоен. Жалоб не предъявляет. Галлюцинаторно-бредовой симптоматики не выявляет. По-прежнему утверждает, что не совершал никаких противоправных действий. Настроение несколько снижено в рамках ситуации, депримирован госпитализацией и случившимся накануне.

На 4-5 сутки пребывания в больнице психическое состояние значительно стабилизировалось. Жалоб не предъявляет, обманов восприятия, бредовой и суицидной настроенности не обнаруживает.

Неврологическое состояние: движения глазных яблок в полном объеме, зрачки равновелики, реакции зрачков на свет живые. Посттравматическое искривление носа. Асимметрии лица, языка нет. Рефлексы с верхних и нижних конечностей живые, S=D. Брюшные и подошвенные рефлексы S=D. Заключение: последствия раннего органического поражения ЦНС с церебральным синдромом. Энурез и сногворение в анамнезе. Постооперационная невралгия нижнеберцового нерва.

Соматическое состояние: хронический гепатит токсической этиологии I степени. Конституциональная задержка роста.



Консультация логопеда - мономорфная дислалия (ротацизм).

Консультация психолога: умеренно-выраженный органический радикал в виде слабости памяти и внимания. Наряду с интеллектуальной нормой выявляются признаки эмоциональной - волевой неустойчивости в рамках акцентуации характера.

ЭЭГ: легко выраженные общемозговые изменения. Признаки раздражения подкорковых мозговых структур. Эпиактивности, очаговых нарушений не выявлено.

При анализе данного клинического случая необходимо отметить, что пациент, страдающий резидуально-органическим поражением ЦНС после приема значительного количества алкоголя, психогении (ссора с девушкой) сохранял достаточную ориентировку в месте, времени, собственной личности. Был период алкогольного палимпсеста. При задержании оказывал сопротивление, конфликтовал с работниками правоохранительных органов. Его действия были целенаправленны, он учитывал невыгодную для себя ситуацию. ЭЭГ у больного не соответствовала результатам ЭЭГ при ПО. Сама картина измененного ПАО соответствовала типу «реакции измененной почвы» по С.Г. Жислину. Вышеизложенное позволяет исключить у Д-ва П.А. патологическое опьянение.

Представленный клинический случай параноидной формы ПАО имеет теоретический и практический интерес для врачей психиатров, психиатров-наркологов и судебно-психиатрических экспертов.

#### **Список литературы:**

1. Волков, В.Н. Судебная психиатрия: Курс лекций.- М.: Юристъ, 1998. - 408 с.
2. Жислин, С.Г. Очерки клинической психиатрии.- М.: Медгиз, 1965. - 320 с.
3. Качаев, А.К. Клиника, дифференциальная диагностика и судебно-психиатрическая оценка сложных форм простого алкогольного опьянения. Автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук. М., 1963. - 19 с.
4. Клиническая психиатрия /под ред. Г. Груле, Р. Юнга, В. Маер-Гросса. М.: Медицина, 1967. - С. 172-174.
5. Морозов, Г.В. Дифференциальная диагностика простого и патологического опьянения / Г.В. Морозов, А.К. Качаев, Г.Я. Лукачер. - М.: Медицина, 1973. - 87 с.
6. Наркология: национальное руководство/Под ред. Н.Н. Иванца. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 202-203.
7. Руководство по судебной психиатрии/Под ред. Т.Б. Дмитриевой, Б.В. Шостаковича Б.В., Ткаченко А.А.- М.: Медицина, 2004. - 592 с.

## **СТРУКТУРА ВЫЯВЛЯЕМЫХ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В ОРЕНБУРГСКОЙ ОБЛАСТИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ХИМИКО- ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В 2011-2017 гг.**

*Лихачева Ю.В.<sup>1</sup>, Гордеева С.В.<sup>2</sup>, Карпец В.В.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> ГАУЗ «Областной оренбургский клинический наркологический диспансер»

<sup>2</sup> ФГАУЗ «ООКНД» – филиал «Орский наркологический диспансер»

Население Оренбургской области на январь 2018 составляет 1 977 720 человек. Протяженность границы с Казахстаном составляет 1872 километра. Каждый двадцатый житель области состоит на миграционном учете.

В 2017 году было изъято 109 кг запрещенных психоактивных веществ, из них – 52 кг наркотических средств, в том числе 50 кг – синтетического происхождения. В ГАУЗ «ООКНД» зарегистрировано 3982 потребителя наркотиков и 635 наркопотребителей в системе ФСИН России.

К основным тенденциям изменения наркосцены относятся:

- Постоянное изменение структуры рынка незаконного оборота наркотиков
- Опийная группа замещается на синтетическую
- Многие наркотики переходят через границу транзитом
- Появляются новые синтетические наркотики, для идентификации которых необходимо новое оборудование

Химико-токсикологическая лаборатория ГАУЗ «ООКНД» создана в 2000 году. Имеет в своем штате: заведующую лабораторией, врача клинической лабораторной диагностики – 1; химиков-экспертов – 6; врачей клинической лабораторной диагностики – 4; фельдшеров-лаборантов клинико-диагностической лаборатории – 7, которые руководствуются в работе приказами:

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

- Приказ Минздравсоцразвития РФ от 27.01.2006 г. № 40 «Об организации проведения химико-токсикологических исследований при аналитической диагностике наличия в организме человека алкоголя, наркотических средств, психотропных и других токсических веществ».

Химико-токсикологическая лаборатория ГАУЗ «ООКНД» в 2017 выполнила свыше 550 000 исследований, из них 360 000 - химико-токсикологических.

Химико-токсикологические исследования проводятся в Орском, Новотроицком, Бузулукском, Бугурусланском филиалах ООКНД. Токсикологический отдел лаборатории принимает биологический материал, направляемый из районов Оренбургской области, и в рамках супервизии

сотрудничает с химико – токсикологическими лабораториями близлежащих областей и лабораториями правоохранительных органов, лабораторией бюро судебно-медицинской экспертизы, принимает участие в программе межлабораторных сличительных соревнований «МежтоксЛаб». Качество работы химико – токсикологической лаборатории ежегодно рассматривается на медицинских советах ГАУЗ «ООНД».

**Цель исследования:** ретроспективное обобщение случаев обнаружения различных видов наркотических и других психоактивных веществ в ходе проведения химико-токсикологических исследований в ГАУЗ «Оренбургский областной клинический наркологический диспансер» за 2011-2017 гг.

**Материалы и методы исследования.**

Статистический анализ результатов химико-токсикологических исследований ГАУЗ «ООНД» за период 2011-2017 гг.

**Результаты и их обсуждение.**

За рассматриваемый период наблюдается рост количества медицинских освидетельствований как у взрослых (табл. 1), так и у детей и подростков (табл. 2).

Табл. 1. Статистические данные химико-токсикологической лаборатории ГАУЗ «ООНД» по количеству освидетельствованных с ХТ (взрослое население)

Год	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Число освидетельствованных всего	10881	16481	17859	14818	15622	33935	36473
В т.ч. алкоголь	3371	3361	4677	3492	2744	3338	3722
На наркотические средства и психотропные вещества	7510	13120	13182	11326	12878	30597	32751

Наблюдаемый рост освидетельствованных в 2016 году по сравнению с 2015 связан с обновлением законодательной базы и выходом новых приказов, требующих химико – токсикологического подтверждения. В 2017 году эта тенденция сохранилась.

Табл. 2. Статистические данные химико-токсикологической лаборатории ГАУЗ «ООНД» по количеству освидетельствованных с ХТИ (дети и подростки)

Год	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Число освидетельствованных всего	513	439	459	533	450	475	1401
В т.ч. алкоголь	252	213	232	187	91	151	338
На наркотические средства и психотропные вещества	261	226	227	346	359	324	1063

Увеличение освидетельствованных детей и подростков связано с обязательными химико-токсикологическим обследованием при поступлении в военные учебные заведения или на службу по контракту.

Табл. 3. Структура выявляемости токсикологически значимых наркотических веществ в 2011-2017 г. по Оренбургской области

Вещества	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Опиаты	1824	533	390	284	243	157	89
Каннабиноиды всего	776	863	991	701	659	312	493
Амфетамины/метамфетамин	77	45	58	52	18	14	13
Барбитураты	32	241	477	560	338	333	568
Бензодиазепины	-	-	-	-	-	-	50
Кокаин	-	-	-	-	1	-	1
Синтетические каннабимиметики	-	-	-	135	56	15	63
Синтетические катиноны ( $\alpha$ – PVP)*	-	-	308	1104	783	453	669
Комбинации	133	80	79	102	104	33	113

\*  $\alpha$ -пирролидиновалерофенон

Как видно из табл. 3, изменение структуры выявляемых веществ в Оренбургской области с 2011 по 2017 года заключалось в уменьшении опиатов и амфетаминов, увеличения количества выявленных барбитуратов, синтетических каннабимиметиков и синтетических катинонов, в основном  $\alpha$ -PVP. Уровень выявляемых комбинаций остался примерно таким же.

Табл. 4. Количество положительных результатов на этанол и наркотические психотропные вещества, выявленные в 2011–2017 гг.

Год	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Общее количество положительных результатов	4314	3708	4374	4514	3449	2549	6046
В т.ч. алкоголь	1310	1403	1809	1363	1181	1139	1204
На наркотические средства и психотропные вещества	3004	2305	2565	3151	2268	1410	2391

Сравнивая данные по выявлению наркотических и психотропных веществ в период 2011–2017 гг., можно отметить (см. табл.4), что увеличение положительных результатов связано с увеличением общего количества

медицинских освидетельствований. Аналогичные данные получены по отношению к детям и подросткам. Однако выявляемость положительных результатов химико – токсикологических исследований на этанол у детей и подростков в 2017 снизилась на 3,6% по сравнению с 2016 г.

#### **Выводы.**

1. Ретроспективное изучение результатов химико-токсикологических исследований за рассматриваемый период выявило значительные изменения структуры психоактивных веществ и появления новых, ранее неизвестных препаратов, что указывает на постоянное изменение наркосцены в Оренбургской области.

2. Начиная с 2012 года и до настоящего времени, отмечается резкое снижение выявления «традиционных» наркотиков (группе особого опия), что соответствует другим данным о снижении интереса к ним со стороны наркопотребителя.

3. За исследуемый период количество положительных результатов лабораторных данных о наличии барбитуратов возросло в 17,7 раз. Это соответствует статистическим данным об увеличении группы потребителей барбитуратов, как в чистом виде, так и в комбинациях с другими веществами.

4. В период 2012-2013 гг. на территории Оренбургской области отмечалось появление новых «дизайнерских» наркотиков - синтетических каннабимиметиков «СПАЙС» и синтетических катинонов, в основном  $\alpha$ -PVP, что тоже свидетельствует об изменении наркосцены на тот период.

#### **Список литературы:**

1. Доклад о наркоситуации в Оренбургской области 2017 года, утвержденный на заседании антинаркотической комиссии оренбургской области от 4 апреля 2018 г., стр. 6.
2. Алексеева А.П. Правовые основы участия несовершеннолетних в процедурах по раннему выявлению незаконного потребления наркотиков // Вестник Волгоградского государственного университета. Серия 5: Юриспруденция. – 2014; № 3: – С. 126–131.
3. Брюн Е.А., Габрильянц О.А., Мягкова М.А. Тестирование на наркотики лиц молодого возраста как этап раннего профилактического вмешательства в наркологии // Вопросы наркологии. – 2012; № 6: – С. 70–81.
4. 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.
5. 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.

6. Гаврюшенко. Р.В. Особенности распространения наркотиков синтетического происхождения // Актуальные проблемы борьбы с преступлениями и иными правонарушениями. – 2014; № 12–1: – С. 28–31.
7. Степущенко О.А. Дизайнерские наркотики и проблема их отнесения к аналогам наркотических веществ. Степущенко О.А., Фицев И.М., Блохин В.К. Общество и право. – 2010; № 5: – С.138–141.

**РАЗВИТИЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ КОМПЕТЕНЦИЙ  
ПРОВИЗОРА В СФЕРЕ ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО  
АНАЛИЗА НА ПРИМЕРЕ ОРГАНИЗАЦИИ  
ДИСЦИПЛИН ПО ВЫБОРУ, РЕАЛИЗУЕМЫХ КАФЕДРОЙ  
ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ**

*Лют Е.Н., Малкова Т.Л., Дворская О.Н., Карпенко Ю.Н.,  
Тумилович Е.Ю., Мащенко П.С., Карпова Л.Н., Поспелова А.А.,  
Петухова Н.Н., Булгакова Е.А., Сабирзянов Д.Р.*

*ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая  
академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации*

Дисциплина «Токсикологическая химия» относится к базовой части профессионального цикла по направлению подготовки обучающихся специальности 33.05.01. Фармация (уровень специалитета), занимает область между медицинскими дисциплинами, биологическими и химическими дисциплинами. Дисциплина преподается на старших курсах ВУЗа и для ее изучения предполагается, что обучающиеся владеют соответствующими знаниями и навыками, сформированными на предшествующих дисциплинах, и являющимися базовыми также для дисциплины «Токсикологическая химия».

В комплексе фармацевтических наук токсикологической химии принадлежит определенная общеобразовательная и воспитательная роль, так как данная дисциплина дает представление о практическом приложении её знаний, приучает студента к научному методу исследования, к постановке и тщательному проведению опыта в точно определенных условиях, построению логически правильных выводов, вытекающих из полученных данных, обучает документальному оформлению результатов проведенного исследования (экспертизы).

Цель освоения дисциплины состоит в обеспечении обучающегося необходимой информацией для овладения методологией химико-токсикологического анализа, подготовке специалистов в области химического исследования различных объектов биологического и небιологического происхождения на наличие токсикологически значимых веществ.

Преподавание токсикологической химии в ПГФА не ограничивается подготовкой будущего провизора к проведению только химико-

токсикологических исследований и их оценке. Овладение теоретическими и практическими основами также будут необходимы для последующей специализации в области судебно-химической экспертизы, клинической токсикологии, наркологии, криминалистики, клинической фармации, экологии и санитарной химии.

Задачами изучения дисциплины «Токсикологическая химия» являются:

✓ приобретение знаний по разделу «Общие вопросы токсикологической химии», изучение правовых и организационных основ проведения судебно-химической экспертизы и аналитической диагностики состояний одурманивания в РФ;

✓ приобретение знаний, умений, навыков по разделу «Биохимическая токсикология», в частности, формирование понимания механизмов токсического действия веществ на организм, токсикокинетики и токсикодинамики;

✓ приобретение знаний, умений, навыков по разделу «Аналитическая токсикология» с учетом специфики токсикантов в соответствии с классификацией ядов и отравлений, рассмотрение вопросов, связанных с подготовкой проб, включающей выделение (изолирование), очистку и концентрирование токсических соединений из разнообразных биологических объектов, а также правильное использование возможностей различных методов анализа, их рациональное сочетание и умение интерпретировать полученные результаты;

✓ приобретение знаний, умений, навыков по разделу «Аналитическая диагностика средств, вызывающих одурманивание (наркотических средств, психотропных веществ) в связи с актуальностью проблемы наркомании, токсикомании, алкоголизма на современном этапе: вопросы идентификации отдельных групп наркотических веществ, включая подготовку проб, выбор методов анализа и особенности интерпретации результатов.

Изучение данной учебной дисциплины направлено на формирование у обучающихся следующих компетенций:

– **универсальные:** способен осуществлять критический анализ проблемных ситуаций на основе системного подхода, вырабатывать стратегию действий, управлять проектом на всех этапах его жизненного цикла, организовать и руководить работой команды, вырабатывая командную стратегию для достижения поставленной цели, применять современные коммуникативные технологии и др.

– **общепрофессиональные:** способен осуществлять профессиональную деятельность с учетом экономических, экологических, социальных и других ограничений на всех этапах работы провизора, осуществлять профессиональную деятельность согласно требований этического кодекса фармацевтического работника России, проводить экспериментальные исследования, измерения, организовать проведение

научного исследования, представлять и аргументировано защищать полученные результаты и др.

– **профессиональные:** способен к проведению экспертизы лекарственных средств с помощью химических, биологических, физико-химических и иных методов, к участию в организации функционирования аналитической лаборатории, к проведению химико-токсикологических исследований с целью диагностики острых отравлений, наркотических и алкогольных опьянений.

Таким образом, основная задача курса токсикологической химии состоит в том, чтобы студенты не только приобрели теоретические основы специальных знаний, но и хорошую практическую подготовку к будущей специальности.

Для более успешной реализации данной задачи и более успешному формированию компетенций у обучающихся на кафедре токсикологической химии ПГФА также организовано четыре Дисциплины по выбору, каждая из которых также способствует эффективному усвоению базовых знаний студентов, получаемых при изучении основной программы, а также приобретению ряда знаний и навыков более узкой компетенции и направленности. Организации и проведению данных Дисциплины по выбору способствовали: высокий уровень подготовки преподавателей кафедры, возможности кафедры в части приобретения обучающимися практических навыков работы на аналитическом оборудовании, а также сотрудничество с экспертными учреждениями системы здравоохранения г. Перми для обеспечения возможности студентам практически (на месте) освоить методы и процедуры проведения анализа в соответствии со спецификой деятельности этих учреждений (отделение наркологической экспертизы и химико-токсикологическая лаборатория ГБУЗ «Пермский краевой наркологический диспансер»).

Дисциплины по выбору относятся к вариативной части цикла профессиональных дисциплин, и обучение согласно учебному плану организовано для студентов 5 курса:

- Методы инструментальной хроматографии в анализе лекарственных и наркотических средств
- Аналитическая диагностика наркотических и психотропных средств
- Экспертиза алкогольного и наркотического опьянения
- Безопасность лекарственных средств и пищевых продуктов

Данные вариативные курсы дают возможность расширения и углубления знаний, умений и навыков, определяемых содержанием базовых (обязательных) дисциплин и дисциплин специализаций, что в дальнейшем может способствовать более успешной сдаче итогового государственного экзамена обучающимися. Полученные навыки также будут необходимы для дальнейшего продолжения обучения по образовательным программам



послевузовского профессионального образования (ординатура, аспирантура), для успешной профессиональной деятельности.

**Список литературы:**

1. Федеральный государственный образовательный стандарт высшего образования по специальности 33.05.01 Фармация (уровень специалитета). - Утв. приказом Министерства образования и науки Российской Федерации 11.08.2016 №1037.
2. Научно-исследовательская деятельность как способ формирования профессиональных компетенций у студентов фармацевтического вуза при изучении дисциплины «токсикологическая химия» / Е.Н. Люст, О.Н. Дворская, Н.Н. Петухова, Е.Ю. Тумилович, П.С. Мащенко, Ю.Н. Карпенко, Т.Л. Малкова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4; URL: <http://www.science-education.ru/127-20475>.

**ПОДГОТОВКА ОБРАЗЦОВ КРОВИ К ПРОВЕДЕНИЮ АНАЛИЗА  
НА ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ ВЕЩЕСТВА  
ОРГАНИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ МЕТОДОМ ГАЗОВОЙ  
ХРОМАТОГРАФИИ С МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКИМ  
ДЕТЕКТИРОВАНИЕМ.**

*Моров П.В.<sup>1,2</sup>, Позднякова О.Н.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ГБУЗ Самарской области «Тольяттинский наркологический диспансер»

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

*Ключевые слова:* кровь, подготовка образцов, хроматомасс-спектрометрия, газовая хроматография, токсикология, наркотические и психотропные вещества, приказ 933н.

Вступивший в силу с 01.06.2016 года приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 18.12.2015 г. №933н «О порядке проведения медицинского освидетельствования на состояние опьянения (алкогольного, наркотического или иного токсического)» обязал все химико-токсикологические лаборатории проводить анализ образцов крови на содержание в них наркотических и психотропных веществ (НС и ПВ). В то же время, далеко не все лаборатории страны оснащены наиболее подходящим для этих целей оборудованием, а именно системой высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометром, выполненным по схеме тройного квадруполя. В связи с этим, появилась необходимость разработки методик определения НС и ПВ в крови методом газовой хроматографии с масс-детектированием (ГХ-МС), что является нетривиальной и весьма трудоемкой задачей ввиду низких концентраций указанных веществ в плазме крови, а так же большого влияния на пробу матрицы, в особенности липидов.

Главной проблемой, как уже было указано, является влияние матрицы на пробу, а именно белковых компонентов крови, с которыми целевые аналиты способны образовывать либо химические связи, либо адсорбироваться на них. Значительной проблемой матрицы является также высокое содержание липидов.

Большинство источников, посвященных проблеме пробоподготовки образцов крови к анализу методом ГХ/МС во-первых, не решают проблему экстракции липидов из плазмы, и, во-вторых, не учитывают, что некоторые соединения в плазме крови представлены, в том числе, в виде конъюгатов, в особенности это касается опиатов.

На первом этапе для избавления от влияния белковых фракций целесообразно проводить кислотный гидролиз образца плазмы. Это способствует достижению сразу двух целей: осаждению белка и разрушению конъюгатов в плазме крови.

На втором этапе необходимо, по возможности, проводить очистку образца от липидов. Возможны два подхода к решению этой задачи.

В первом случае липиды сразу после гидролиза при рН около 2 экстрагируют гексаном и органический слой отбрасывают. Это влечет нежелательные последствия в виде практически полных потерь неполярных целевых аналитов кислотного характера, например, барбитуратов, каннабиноидов и их синтетических аналогов.

Во втором случае липиды из пробы устраняют методом твердофазной экстракции. Могут использоваться как специализированные сорбенты, так и сорбенты катионитной природы, позволяющие химически связать липиды из пробы.

Второй вариант решения проблемы значительно более дорог, хотя и обеспечивает гораздо лучшие результаты.

В итоге, в ХТЛ Тольяттинского наркологического диспансера была апробирована и используется следующая методика подготовки образцов крови к химико-токсикологическим исследованиям:

Образец крови центрифугируют при 3000 оборотов в течение 5 минут. Отбирают во флакон 2 мл плазмы, прибавляют 2 мл насыщенного раствора натрия хлорида и 0,5 мл концентрированной соляной кислоты. Помещают на водяную баню и проводят гидролиз в течение 40 минут при 80°C. После гидролиза флакон охлаждают, добавляют 50 мкл стандартного раствора дифениламина, доводят рН до нейтрального по универсальной индикаторной бумаге аммонийным буфером. Затем подготавливают систему твердофазной экстракции. Патрон для ТФЭ Chromabond Drug II промывают последовательно 2 мл гексана, 2 мл воды, после чего проводят очистку пробы при скорости потока около 1 мл/мин. Затем патрон промывают 1 мл воды и 1 мл аммонийного буфера с рН 9, после чего смывают аналиты. Первую фракцию смывают 2 мл смеси этилацетат:диэтиловый эфир 1:1. Затем парон промывают ацетатным

буфером с рН 4. Вторую фракцию смывают 2 мл гексана. Полученные фракции упаривают в токе воздуха, после чего реконструируют 100 мкл этилацетата и гексана соответственно и проводят дериватизацию силилирующими агентами, например, MSTFA, 50 мкл в течение 20 минут при 80°C. Анализируют 1-3 мкл пробы.

Исследуют пробы на газовом хроматографе Agilent 7820A с масс-детектором МАЭСТРО 5977.

Параметры хроматографирования: скорость потока газа носителя 1,2 мл/мин, температура канала ввода 270°C, сопряжения хроматографа и детектора 310°C. Начальная температура термостата хроматографа 70°C, выдержка 1 минута, увеличение температуры на 30°C в минуту в течение трех минут до 150°C, без выдержки увеличение температуры на 10°C в минуту, время выдержки 7 минут.

Параметры детектора: температура источника масс-спектрометра 230°C, квадрупольного фильтра масс (КФМ) 150°C. Время задержки растворителя 3,80 минут, начальная масса 25 M/Z, конечная масса 650 M/Z, тип сбора данных - Скан, Скорость сканирования - N=2, размер шага M/Z - 0,1.

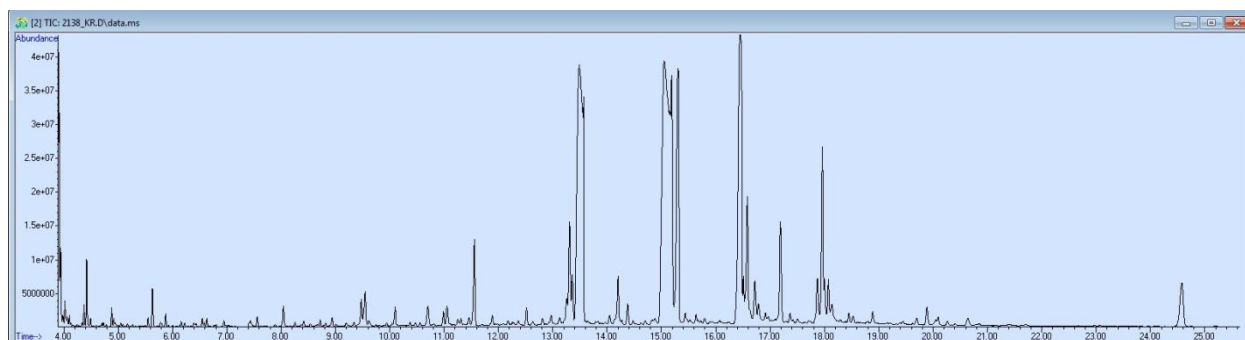


Рис. 1. Хроматограмма образца крови методом жидкость-жидкостной экстракции без отделения липидов гексаном.

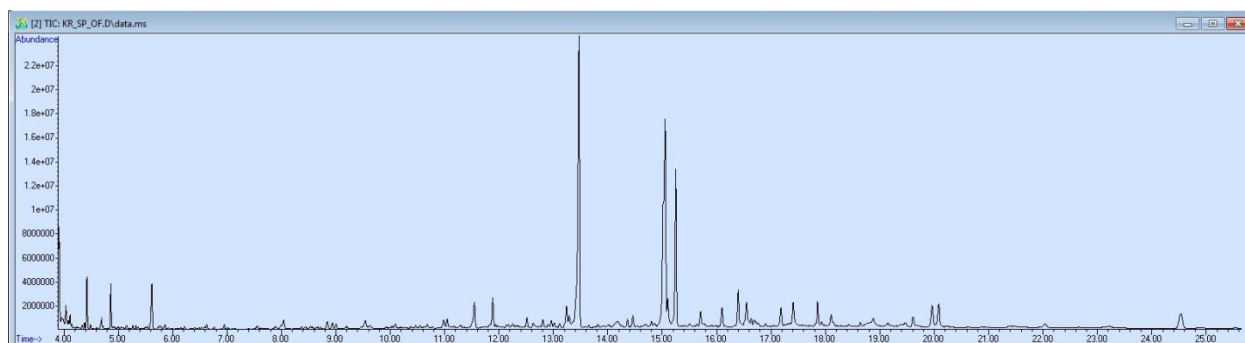


Рис. 2. Хроматограмма образца крови методом твердофазной экстракции.

Предложенная методика позволяет достаточно точно определять в плазме крови катионы и их метаболиты, опиаты, барбитураты, каннабиноиды.

**Список литературы:**

1. Валидация методики количественного определения золпидема в цельной крови методом газовой хроматомасс-спектрометрии / Е.А. Крылова, С.С. Катаев, Ю.А. Хомов, О.Н. Дворская // Химико-фармацевтический журнал. 2015. Т.49. №8. С.49-54.
2. Analysis of Phencyclidine in Urine to U.S. SAMHSA Guidelines with LC/MS/MS and GC/MS. (Анализ фенциклидина в моче методами ВЭЖХ-МС-МС и ГХ-МС в соответствии с указаниями Управления по контролю за злоупотреблением наркотическими веществами и психическим здоровьем США) Application note, Agilent Technologies, Inc. Publication number 5991-4575EN (2014)
3. Чувина Наталья Александровна, Стрелова Ольга Юрьевна, Куклин Владимир Николаевич. Изолирование лекарственных веществ из плазмы крови методом твердофазной экстракции. Казань. Бултеровские сообщения. 2013. Т.33. № 1.
4. Н.А. Алексеев, А.М. Дробышевский, Д.А. Рождественский. Твердофазная экстракция и определение нимесулида и его активного метаболита в сыворотке крови методом ВЭЖХ. Химико-фармацевтический журнал. Том 44. №12. 2010.
5. Вергейчик Т.Х. Токсикологическая химия: учебник / Т.Х. Вергейчик; под ред. проф. Е.Н. Вергейчика. – М.: МЕДпресс-информ, 2009, 400с.: ил.
6. Еремин С.К., Изотов Б.Н., Веселовская Н.В. Анализ наркотических средств — М.: Мысль, 1993. — 259 с
7. Наркотики. Свойства, действие, фармакокинетика, метаболизм. Пособие для работников наркологических больниц, наркодиспансеров, химико-токсикологических и судебно-химических лабораторий. / Н.В. Веселовская, А.Е. Коваленко, И.П. Папазов и др. – М.: Нарконет, 2002, 232 с.
8. Сычев К.С. Практическое руководство по жидкостной хроматографии. М.: Техносфера, 2010. - 272 с.
9. Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 18.12.2015 г. №933н «О порядке проведения медицинского освидетельствования на состояние опьянения (алкогольного, наркотического или иного токсического)».

**ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ  
ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ЗАВИСИМОСТИ ОТ  
СИНТЕТИЧЕСКИХ КАТИНОНОВ**

*Нафиков А.Р., Уваров И.А., Черенков А.А., Шелковая Н.С.,  
Калашникова Е.С., Лекомцев В.Т., Кондратьев А.В.*

*БУЗ УР «Республиканский наркологический диспансер МЗ УР», г. Ижевск*

Значительное увеличение заболеваемости различными видами наркоманий и токсикоманий, наблюдаемое за последнее десятилетие в

мире, имеет и ряд таких особенностей, как стагнацию или снижение показателей употребления героина и амфетамина. При этом вызывает беспокойство появление новых психоактивных веществ (НПАВ). Синтетические наркотики, включая новые психотропные вещества, являются активным и многогранным рынком (Кошкина Е.А., 2014). Вновь синтезированные вещества, такие как замещенные или синтетические катиноны, более известные в узких кругах как «соли» или «легальные наркотики», принадлежат к группе b-кетонов амфетамина, созданных на основе катинона, являющегося активным психостимулятором, содержащимся в растении кат (*Catha edulis*) [1].

Синтетические катиноны (СК) производятся в нелегальных лабораториях и распространяются чаще всего посредством интернета без непосредственного контакта покупателя и продавца так называемым методом «закладок». Широкую известность среди наркопотребителей в России СК получили с 2010-2011 гг. как вещества, имитирующие психоактивные эффекты таких наркотиков, как амфетамин, кокаин. С целью избегания преследования со стороны правоохранительных органов за производство, хранение, сбыт и потребление СК, постоянно в нелегальных лабораториях производятся новые психоактивные вещества с вышеуказанным эффектом, среди СК наиболее известные это пиролидиновалерофенон (PVP) 3,4-метилендиоксипировалерон (MDPV), мефедрон (4-methylmetcainone) [2, 3].

За последние годы в Удмуртской Республике (УР) отмечается значительное увеличение числа лиц, в биологических средах которых при проведении химико-токсикологического исследования обнаружены СК (рис. 1).

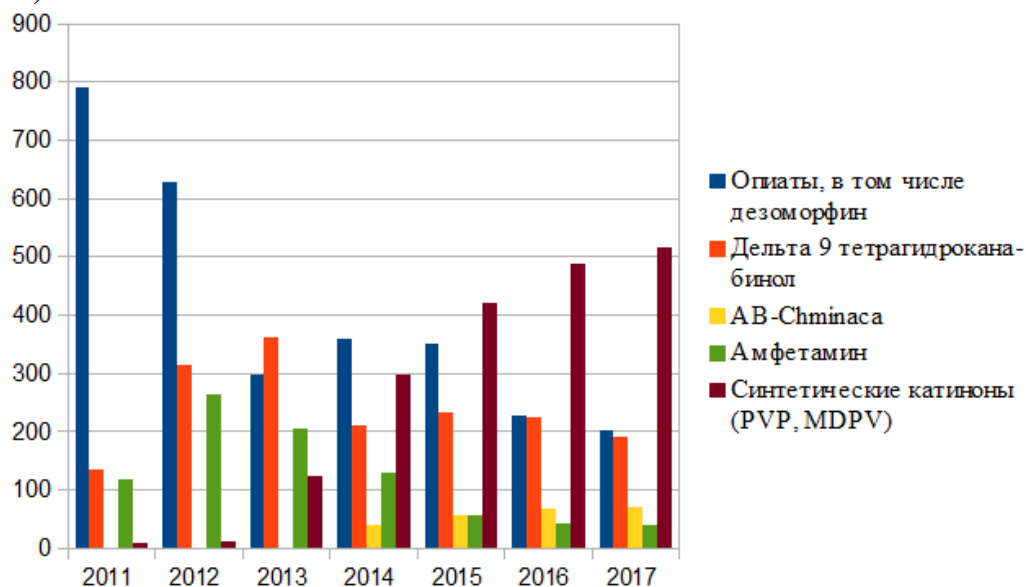


Рис. 1. Основные ПАВ, выявленные в химико-токсикологической лаборатории БУЗ УР «РНД МЗ УР» за период 2011-2017 гг.

Среди пациентов, обращающиеся за помощью к наркологу, стало мало больных, злоупотребляющих т.н. «традиционными» психостимуляторами (амфетамин, метамфетамин). Специалисты отмечают, что заболевание связанное с употреблением СК, имеет более тяжелый характер течения. Проявляется это в виде быстрого формирования зависимости, более частого проявления психопатологических расстройств, очень низкого уровня реабилитационного потенциала. Развитие психопатологических расстройств, связанных с употреблением психостимуляторов, объясняют блокированием обратного захвата дофамина. Эпидемиологические сведения о потреблении СК на сегодняшний день являются фрагментарными и ограниченными.

Целью исследования было изучение эпидемиологических и клинико-социальных особенностей лиц, употребляющих психостимуляторы амфетаминового ряда.

Работа проводилась на базе Республиканского наркологического диспансера (РНД) г. Ижевска. В исследование были включены все пациенты с диагнозом «Синдром зависимости от психостимуляторов амфетаминового ряда» и «Неоднократное употребление психостимуляторов амфетаминового ряда с вредными последствиями», обратившихся в РНД за период 2007-2017 гг. включительно. Методом случайной типологической выборки было обследовано 153 пациента с синдромом зависимости от психостимуляторов амфетаминового ряда (СК), которые проходили стационарное лечение в РНД г. Ижевска за период 2014-2016 гг.

Анализ полученных данных свидетельствует, что показатель распространенности заболевания увеличился с 0,2 (2007 год) до 0,65 (2017 год), рост составил 325%, особенно хочется отметить резкое увеличение данного критерия в 2010 году по сравнению с 2009 годом (2009-0,19 ; 2010-0,3 — рост 157,9%). Показатель первичной заболеваемости имеет схожую картину роста с показателем распространенности заболевания с 0,04 (2007 год) до 0,13 (2017), увеличение так же 325%. Хотя пик роста первичной заболеваемости отмечается с 2011 на 2012 годы (2010- 0,06 ; 2011- 0,1 — рост 166,7%). Изменилось соотношение мужчин и женщин: так в 2007 г. их было 56,8% и 43,2%, в 2010 г. - 79,0% и 21,0%, а в 2017 г. - 74,7% и 25,3% соответственно. Большая часть потребителей психостимуляторов находилась возрастной группе 20-39 лет (2007 год- 70,45%, 2011- 88,8%, 2017- 76,84%). По сравнению с 2007 г. в 2017 г. отмечается снижение числа больных в возрастной группе 40-59 лет с 26,3% до 17,0%, увеличение в группах 15-17 и 18-19 лет с 0,3% до 2,6% и с 2,3% до 3,1% соответственно. Впервые в 2017 г появились пациенты в возрастной группе 11-14 лет (0,2%) – 2 пациента [4].

В 2017 г. по сравнению с 2007 г. среди лиц, злоупотребляющих психостимуляторами, стало меньше количество неработающих (48,0% и

59,0% соответственно), что характеризует выраженное вовлечение в наркопотребление более социально защищенных граждан. Увеличилось количество больных, прошедших курс стационарного лечения синдрома отмены психостимуляторов более чем в 18 раз. Так наименьшее число таких было в 2011 г. (2,0%), наибольшее - в 2015 г. (36,5%). С появлением СК в 2011 году, психотические расстройства, связанные с употреблением психостимуляторов, заметно увеличились и в основном проявляются в виде острого параноидного синдрома и наркотического делирия, особенно хочется отметить, что у 60% больных, поступивших в стационар, состояние квалифицировалось как ургентное, что требовало незамедлительной неотложной терапии, при этом у 15% больных диагностировалась «Острая интоксикация СК с комой», что требовало проведение реанимационных мероприятий. [5]. Данные показатели свидетельствуют об утяжелении течения заболевания.

Таким образом, за период 2007-2017 гг. в УР отмечается рост показателей первичной заболеваемости и распространенности зависимости от СК, увеличение больных мужского пола и работающих, омоложение лиц, злоупотребляющих СК, утяжеление течения наркомании. Особую обеспокоенность вызывает увеличение психотических расстройств, связанных с употреблением СК. Все вышеизложенное говорит о необходимости совершенствования мер профилактики, диагностики и лечения больных с зависимостью от СК.

#### **Список литературы:**

1. Асадуллин А.Р., Анцыборов А.В. Синтетические катиноны: эпидемиология, экспериментальная фармакология, токсикология, клинические аспекты. Вопросы наркологии, 2017; (8). С. 58-71.
2. Мохначев С. О., Рохлина М. Л., Саунова М. С. Клиника сравнительного анализа синдрома отмены психостимуляторов амфетаминового ряда с учетом возраста больных. Наркология, 2015; (12). С. 12-17.
3. Нафиков А.Р., Уваров И.А. Карлова Т.Б., Пушин Д.В., Шишкина Н.А., Черенков А.А., Иванов А.С. Эпидемиология зависимости от психостимуляторов амфетаминового ряда в Удмуртской Республике. Актуальные вопросы общей и судебной психиатрии: материалы научно-практической конференции, посвященной 85-летию психиатрической службы Удмуртии и 80-летию кафедры психиатрии Ижевской государственной медицинской академии (Ижевск, 17 октября 2017 года). Ижевск, 2017. С. 101-104.
4. Хайруллина Ф.Ф., Черенков А.А., Обухов Н.Г. Динамика наркологической заболеваемости несовершеннолетних больных в Удмуртской республике. Клинико-биологические, психологические и социальные аспекты психических расстройств у детей и подростков:

сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (Москва, 16.02.2018 г.). М., 2018. С. 183-184.

5. Черенков А.А., Уваров И.А., Нафиков А.Р., Лекомцев В.Т. Клиника и лечение острой интоксикации психостимуляторами амфетаминового ряда (синтетическими катинонами). Актуальные вопросы общей и судебной психиатрии: материалы научно-практической конференции, посвященной 85-летию психиатрической службы Удмуртии и 80-летию кафедры психиатрии Ижевской государственной медицинской академии (Ижевск, 17 октября 2017 года). Ижевск, 2017. С. 110-113

## **ИДЕНТИФИКАЦИЯ ФЕНТАНИЛА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ СУДЕБНО-ХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

*Немихин В.В., Дукова О.А., Суворова Е.В., Слащенин Г.А.*

*КГБУЗ «Красноярское краевое бюро судебно-медицинской экспертизы»*

Начиная с середины 2016 года, происходят серьезные изменения в структуре отравлений наркотическими средствами на территории Красноярского края. Наряду с «дизайнерскими» наркотиками – «солями» (производные пировалерона) и «спайсами» (различные синтетические каннабимиметики, входящие в состав курительных смесей) в нелегальном обороте появились еще более опасные соединения – фентанил и его производные.

Фентанил и его производные представляют собой класс высокоэффективных синтетических наркотических анальгетиков, действующих, прежде всего, на  $\mu$ -опиоидные рецепторы [1]. В качестве лекарственного средства фентанил применяется как анальгетик в анестезиологии [2]. В нелегальном же обороте фентанил и его производные используются как заменители героина. Биологическое действие фентанила и его производных подобно действию опиатов, однако по анальгетической активности они в сотни и тысячи раз сильнее.

Фентанил и некоторые его производные (карфентанил, суфентанил, ремифентанил) входят как наркотические средства в Список II Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации. Ряд его производных ( $\alpha$ -метилфентанил, ацетилфентанил, 3-метилфентанил, фуранилфентанил) внесены в Список I наркотических средств, оборот которых в Российской Федерации запрещен [3].

В практике работы судебно-химического отделения Красноярского краевого бюро судебно-медицинской экспертизы (ККБСМЭ) отмечены случаи обнаружения в трупном биологическом материале фентанила и некоторых его производных, в частности фуранилфентанила и пентаноилфентанила. Структурные формулы данных веществ приведены на рис. 1.



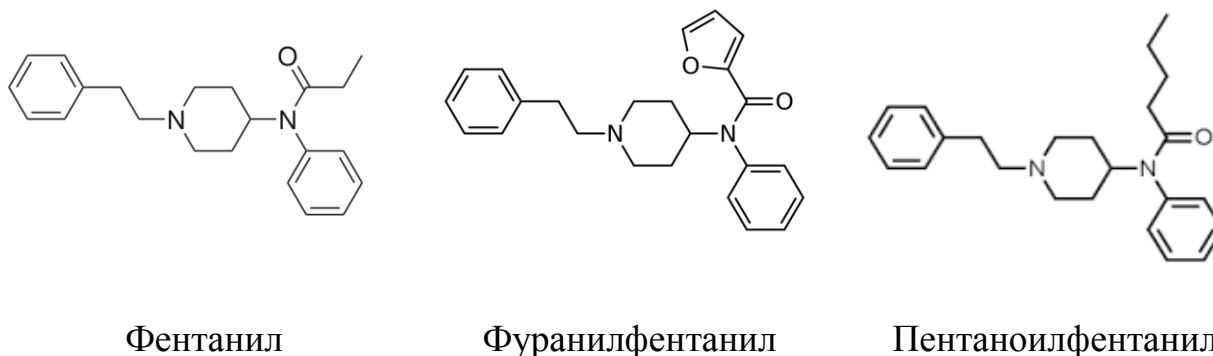


Рис. 1. Структурные формулы фентанила, фуранилфентанила, пентаноилфентанила.

Согласно имеющимся в настоящее время критериям отнесения к производным наркотических и психотропных веществ, пентаноилфентанил рассматривается как производное ацетилфентанила (Список I). Фуранилфентанил включен в Список I перечня в качестве самостоятельной позиции.

В доступной литературе сведения о биотрансформации в организме человека данных производных фентанила отсутствуют, а низкие эффективные дозы затрудняют их обнаружение и идентификацию в биологических средах организма.

Целью работы являлось обнаружение и идентификация фентанила и некоторых его производных в образцах вещественных доказательств и биологических объектах в условиях судебно-химического отделения Красноярского краевого бюро судебно-медицинской экспертизы с использованием методов газовой хроматографии с масс-селективным детектированием (ГХ/МС) и высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-детектированием (ВЭЖХ/УФ).

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В качестве объектов исследования взяты образцы крови, мочи потребителей фентанила и его производных из экспертного материала ККБСМЭ, образцы вещественных доказательств, изъятых с мест происхождения (смывы с внутренней поверхности шприцов).

Газохроматографическое исследование проводили на газовом хроматографе Agilent 7890, оснащенный масс-селективным детектором 5977А и капиллярной колонкой HP-5MS (длина 30 м, внутренний диаметр 0,25 мм, толщина пленки 0,25 мкм). Для исследования методом ВЭЖХ применяли жидкостной микроколоночный хроматограф «Милихром А-02» (ЗАО Институт хроматографии «ЭкоНова», г. Новосибирск), снабженным УФ-спектрофотометрическим детектором и термостатируемой металлической колонкой (75 мм × 2 мм), наполненной обращено-фазовым сорбентом Prontosil 120-5-C18 (5 мкм).

Из используемых в судебно-химическом отделении ККБСМЭ способов пробоподготовки биологических жидкостей были выбраны способы, обеспечивающие извлечение фентанила и его производных в наибольшем количестве.

**Подготовка образцов крови, мочи для систематического токсикологического анализа (ГХ/МС-скрининг).** Стандартная процедура скрининга крови, мочи на наличие наркотических и психотропных веществ состояла из подготовки проб и анализа методом газовой хроматографии с масс-селективным детектором.

*Пробоподготовка крови, мочи* заключалась в проведении кислотного гидролиза с концентрированной хлористоводородной кислотой на кипящей водяной бане, осаждении белков трихлоруксусной кислотой, очистке гидролизата гексаном, последующей экстракции смесью хлороформ-бутанол (9:1) при рН 8-9. В качестве внутреннего стандарта использовали этилморфин [4].

*Дериватизация (получение АС-производных).* К сухим остаткам экстрактов крови, мочи во флаконе добавляли по 0,2 мл смеси уксусного ангидрида и пиридина (3:2), флаконы закрывали, встряхивали в течение 30 с и помещали в термостат при 70<sup>0</sup>С на 30 мин. По окончании реакции жидкость выпаривали досуха в токе воздуха при температуре не выше 50<sup>0</sup>С.

**Подготовка образцов крови, мочи для подтверждающего токсикологического анализа.** Подтверждающий анализ заключался в пробоподготовке образцов крови, мочи, обнаружении и идентификации нативных соединений методами газовой хроматографии с масс-селективным детектором и высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-детектором.

*Пробоподготовка крови.* 2 мл крови помещали в стеклянный флакон объемом 15 мл, добавляли 20 мкл внутреннего стандарта анекаина (концентрация 0,1 мг/мл), 2 г хлорида натрия, 1 мл дистиллированной воды, 1 мл карбонатного буфера до рН 9-10 по универсальному индикатору. Экстрагировали 2 мл смеси изопропанол - гептан - метиленхлорид - дихлорэтан (4:18:17:17). Органический слой испаряли досуха.

*Пробоподготовка мочи.* 3 мл мочи помещали в стеклянный флакон объемом 15 мл, добавляли 20 мкл внутреннего стандарта анекаина (концентрация 0,1 мг/мл), 2 г хлорида натрия, 1 мл карбонатного буфера до рН 9-10 по универсальному индикатору. Экстрагировали 2 мл смеси изопропанол - гептан - метиленхлорид - дихлорэтан (4:18:17:17). Органический слой испаряли досуха.

**Условия ГХ/МС анализа.** Сухие остатки экстрактов растворяли в 200 мкл безводного этилацетата. Температурный режим колонки: начальная температура термостата колонки 80<sup>0</sup>С, экспозиция при

начальной температуре 1 минута. Температура колонки изменялась со скоростью 40<sup>0</sup>С/мин до 200<sup>0</sup>С, далее со скоростью 12,5<sup>0</sup>С/мин до 300<sup>0</sup>С, экспозиция при конечной температуре 10 минут. Газ носитель – гелий, скорость потока – 1,2 мл/мин. Температура инжектора 250<sup>0</sup>С. Тип ионизации: электронный удар (70эВ). Время задержки растворителя 3,5 мин, ввод пробы без деления потока (Splitless). Ввод пробы с помощью автосамплера, объем пробы 1 мкл. Режим сканирования по полному ионному току (scan) в диапазоне 30-650 а.е.м. Идентификацию проводили в режиме параметрического поиска по характерным ионам с помощью программного обеспечения ChemStation, полученные масс-спектры сравнивали с библиотечными данными NIST, MPWTOX, SUDMED\_ACSLIB (используя последние доступные обновления указанных библиотек). Поиск целевых исследуемых веществ проводили с помощью приложения AMDIS (система автоматической масс-спектральной деконволюции и идентификации) по библиотекам NIST, MPWTOX, SUDMED\_AMDIS (используя последние доступные обновления указанных библиотек).

**Условиях ВЭЖХ/УФ анализа.** Сухие остатки экстрактов растворяли в 100 мкл 0,1 н раствора хлористоводородной кислоты. Температура термостата колонки 40<sup>0</sup>С. Условия УФ-детектирования: многоволновое УФ-детектирование, рабочие длины волн детектора – 220, 230, 240, 250, 260, 280, 300 нм, базовая длина волны – 210 нм. Элюент А: [4,1 М LiClO<sub>4</sub> в 0,1 М HClO<sub>4</sub>] : H<sub>2</sub>O = (5:95). Элюент Б: ацетонитрил. Градиентное элюирование от 5 до 100% элюента Б. Скорость потока 100 мкл/мин. Объем вводимой пробы: 10 мкл. Идентификацию пиков проводили по абсолютным объемам удерживания (отклонение ±100 мкл в зависимости от степени изношенности колонки) и спектральным отношениям (отклонение ±10%) с использованием базы данных «БД-500» к программе «МультиХром» и дополнениям к ней.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**Исследование методом ГХ/МС.** При ГХ/МС-исследовании образцов вещественных доказательств, изъятых с мест происшествия (смывах с внутренней поверхности шприцов обнаружены фентанил, пентаноилфентанил и фуранилфентанил в различных соотношениях (рис. 2). Масс-спектры данных веществ приведены на рис. 3-5.

При ГХ/МС-скрининге образцов крови и мочи после проведения кислотного гидролиза надежно идентифицированы фентанил и один из его метаболитов — дезпропионилфентанил [5]. При проведении подтверждающего исследования методом ГХ/МС в ряде случаев наряду с фентанилом обнаружены пентаноилфентанил и фуранилфентанил. Однако, ввиду малых количеств пентаноилфентанила и фуранилфентанила в биологических жидкостях чувствительности метода ГХ/МС не всегда

хватает для их обнаружения. Хроматограммы экспертных образцов приведены на рис. 6 и 7.

Хроматографические (абсолютные времена  $t_R$  и индексы удерживания RI) и масс-спектрометрические (ионы  $m/z$ ) характеристики данных веществ представлены в табл. 1.

Табл. 1. ГХ/МС-параметры фентанила и его производных

Название	Абсолютное время удерживания $t_R$ , мин	Ионы $m/z$	RI
Фентанил	11,30-11,50	245, 146, 189	2701
Фуранилфентанил	12,90-13,70	283, 240, 95	3062
Пентаноилфентанил	12,25-12,45	273, 189, 146	2938
Дезпропионилфентанил	9,40-9,95	146, 189, 280	2530

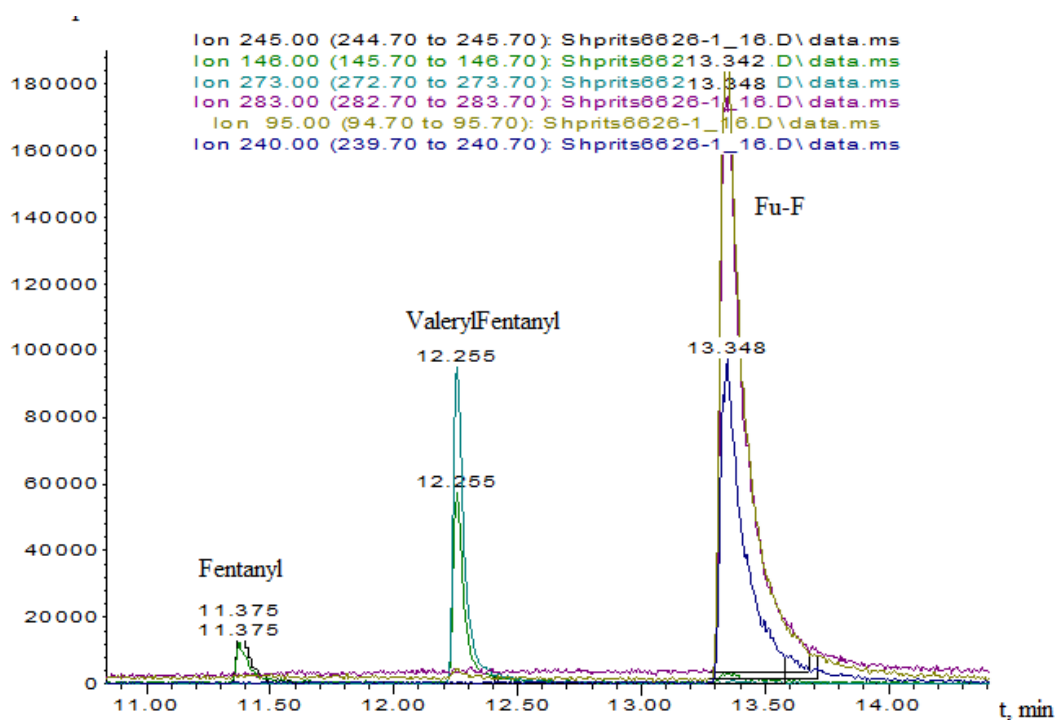


Рис. 2. ГХ/МС-хроматограмма образца вещественного доказательства: Fu-F – фуранилфентанил, ValerylFentanyl – пентаноилфентанил.

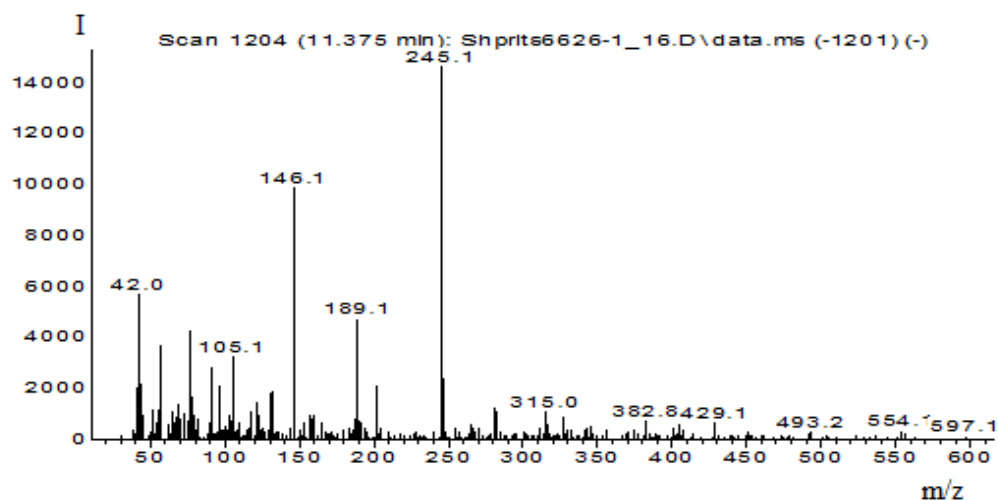


Рис. 3. Масс-спектр фентанила.

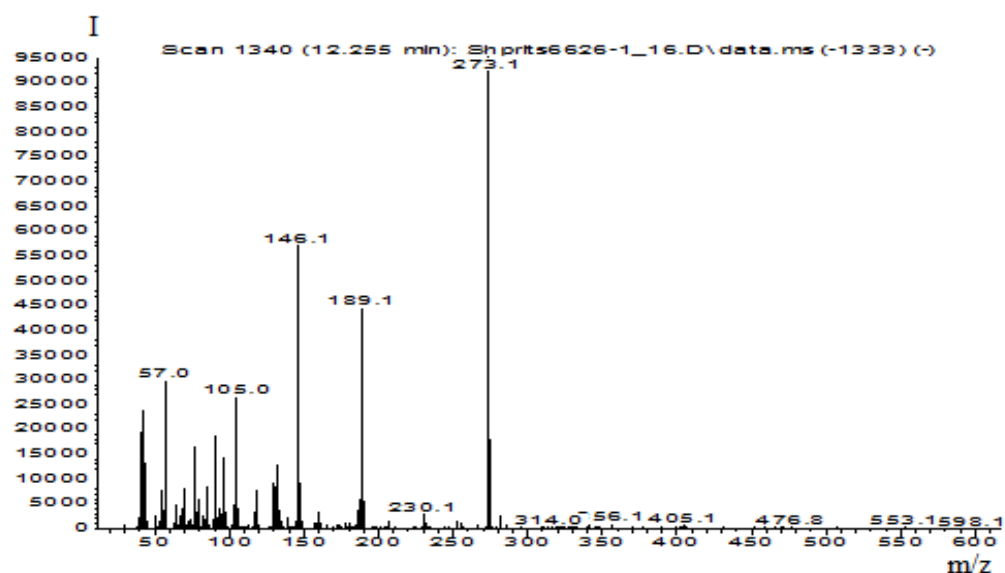


Рис. 4. Масс-спектр пентаноилфентанила.

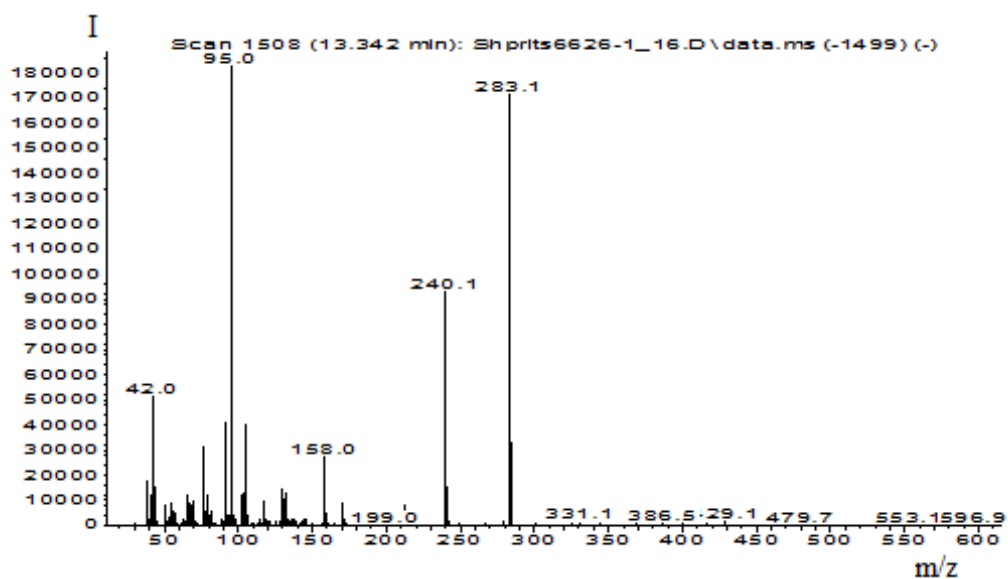


Рис. 5 Масс-спектр фуранилфентанила.

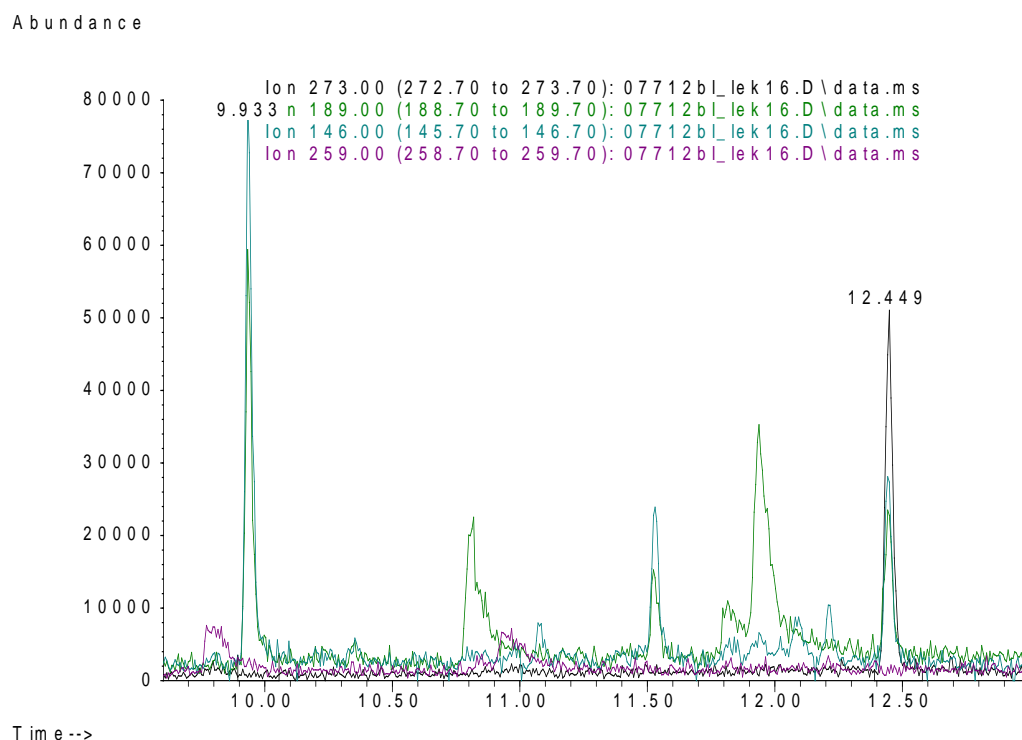


Рис. 6. ГХ/МС-хроматограмма экспертного образца крови, содержащего дезпропионилфентанил ( $t_R=9,93$  мин) и пентаноилфентанил ( $t_R=12,45$  мин).

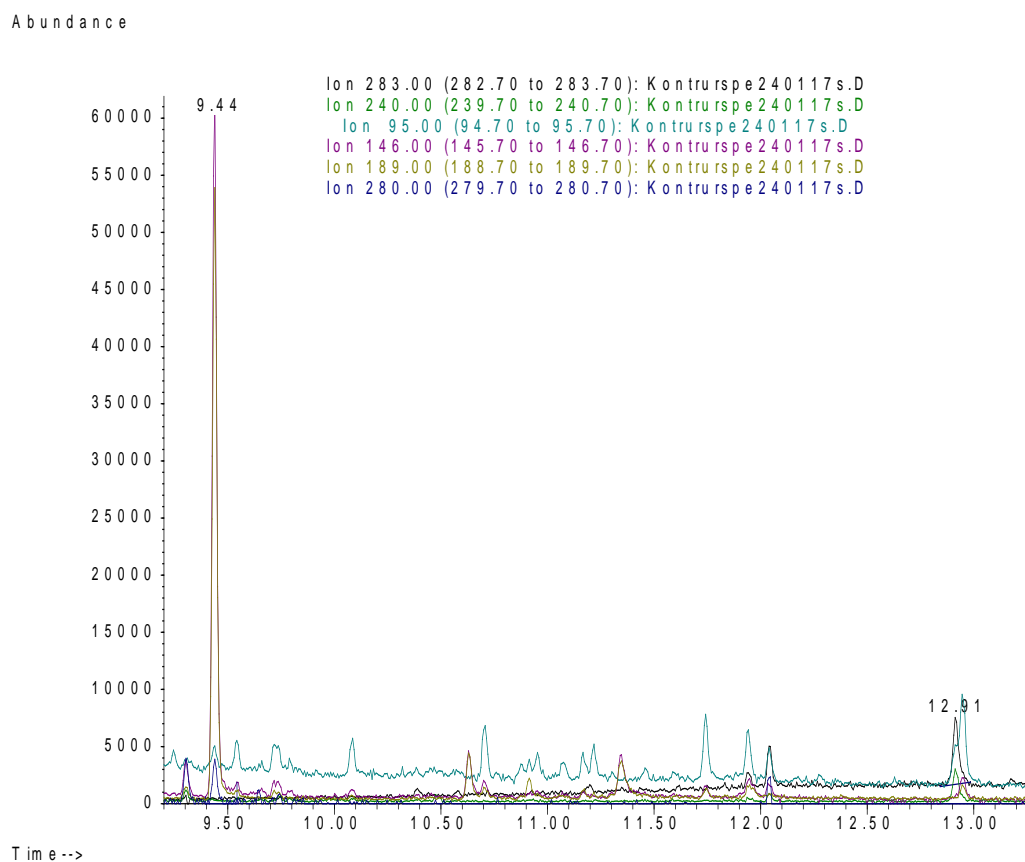


Рис. 7. ГХ/МС-хроматограмма экспертного образца мочи, содержащего дезпропионилфентанил ( $t_R=9,44$  мин) и фуранилфентанил ( $t_R=12,91$  мин).

**Исследование методом ВЭЖХ/УФ.** В результате ВЭЖХ/УФ-анализа образцов вещественных доказательств, изъятых с мест происшествия, были установлены абсолютные объемы удерживания и спектральные отношения фентанила, фуранилфентанила и пентаноилфентанила (табл. 2).

Табл. 2. ВЭЖХ/УФ-параметры фентанила и его производных

Вещество	Абсолютное время удерживания $V_R$ , мкл	Спектральные отношения ( $S_\lambda/S_{210}$ )						
		$\lambda=220$	$\lambda=230$	$\lambda=240$	$\lambda=250$	$\lambda=260$	$\lambda=280$	$\lambda=300$
Фентанил	2026	0,30	0,13	0,04	0,02	0,02	0,00	0,00
Фуранил фентанил	2055	0,49	0,44	0,51	0,64	0,72	0,32	0,02
Пентаноил фентанил	2332	0,37	0,26	0,11	0,03	0,02	0,01	0,02

В условиях судебно-химического отделения ККБСМЭ разделение фентанила и фуранилфентанила методом ВЭЖХ при совместном присутствии в пробах затруднено в связи с близостью абсолютных объемов удерживания данных веществ (рис. 8).

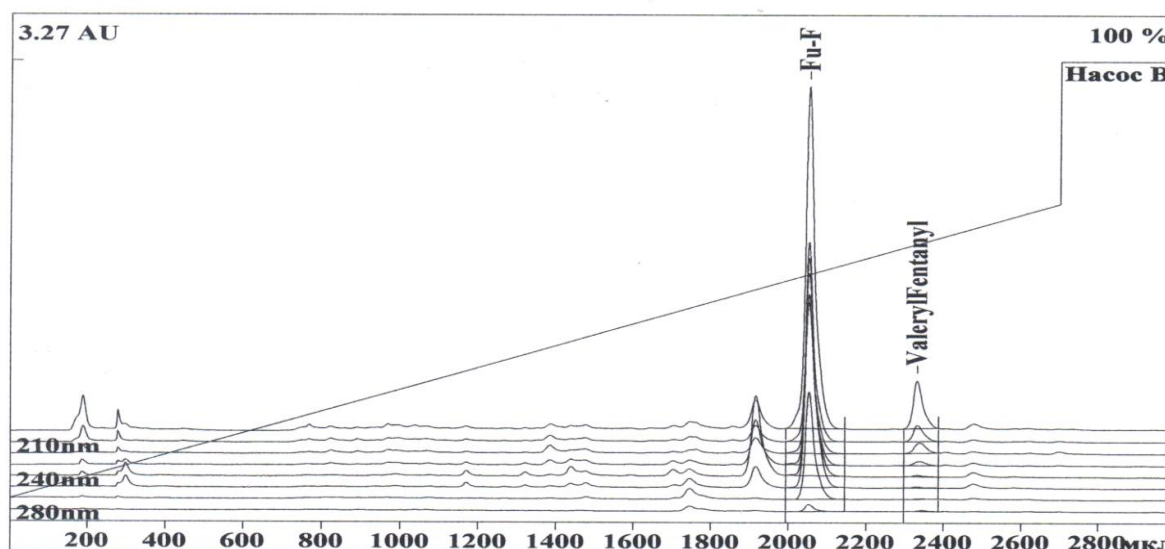


Рис. 8. ВЭЖХ-хроматограмма образца вещественного доказательства: Fu-F – фуранилфентанил, ValerylFentanyl – пентаноилфентанил.

В режиме «остановки потока» были получены спектры УФ-поглощения данных веществ (рис. 9). УФ-спектры фентанила и пентаноилфентанила характерных максимумов поглощения не имеют. УФ-спектр фуранилфентанила имеет максимум поглощения при длине волны 260 нм, обусловленный наличием в его молекуле фуранового цикла.



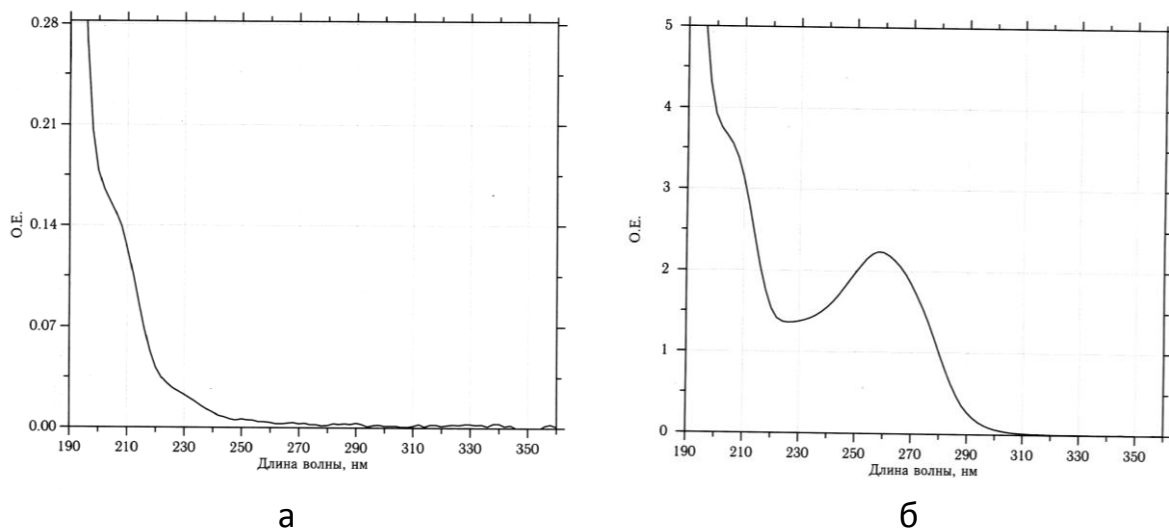


Рис. 9. УФ-спектры поглощения пентаноилфентанила (а) и фуранилфентанила (б)

На рис. 10 и 11 приведены хроматограммы экспертных образцов мочи, полученных в результате подтверждающего ВЭЖХ/УФ-исследования.

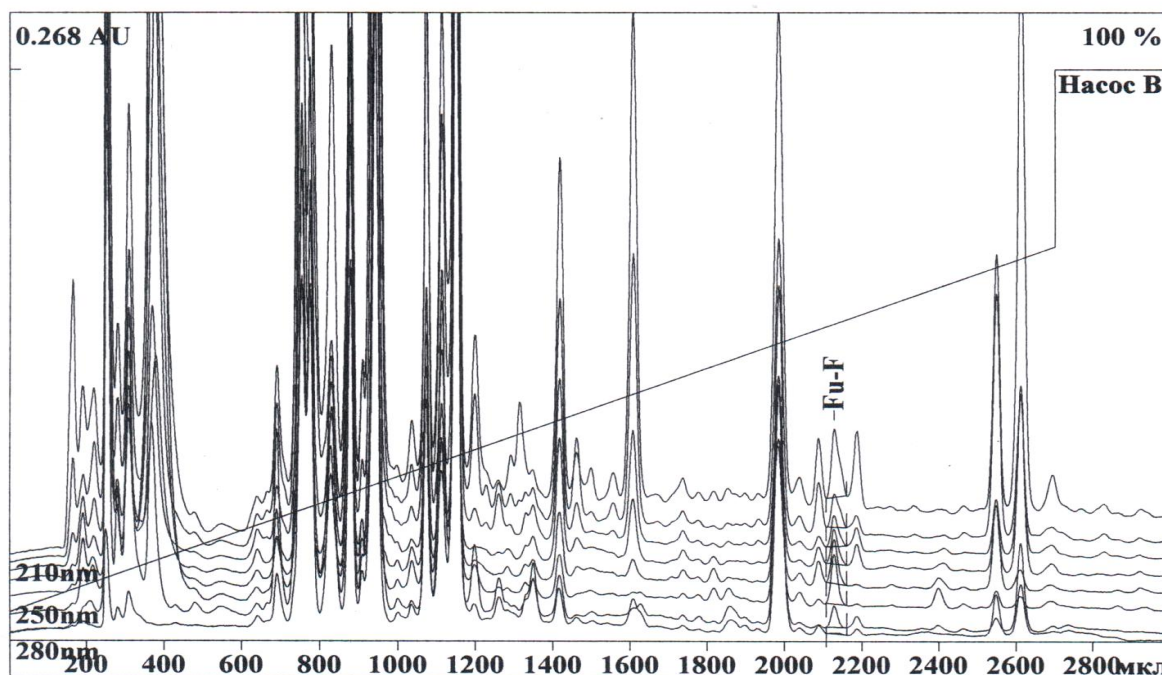


Рис. 10. Хроматограмма экспертного образца мочи, содержащего фуранилфентанил ( $V_R=2129$  мкл, угловая разность 1,45 при норме до 2,40).



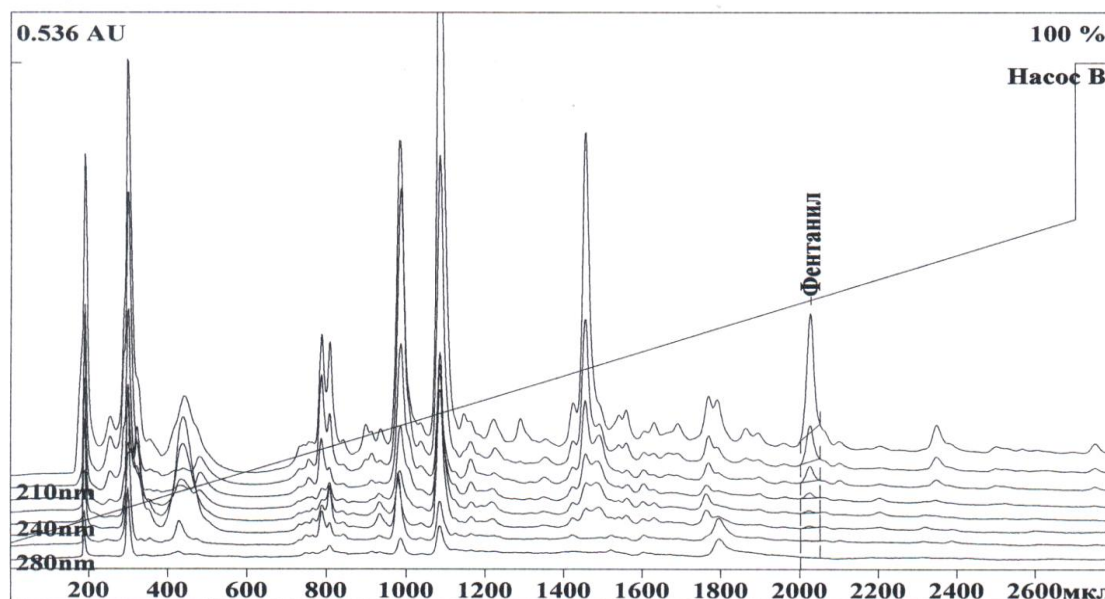


Рис. 11. Хроматограмма экспертного образца мочи, содержащего фентанил ( $V_R=2026$  мкл, угловая разность 0,54 при норме до 2,40).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования случаев отравления фентанилом и его производными, а также исследования вещественных доказательств (смывов с внутренних поверхностей шприцов) были определены хроматографические (времена и объемы удерживания) и спектральные (масс-спектры и УФ-спектры) параметры производных фентанила – пентаноилфентанила и фуранилфентанила, появившихся в нелегальном обороте г. Красноярска в 2016 г. Экспериментальным путем были выбраны способы пробоподготовки крови и мочи для наиболее полного извлечения фентанила, пентаноилфентанила и фуранилфентанила из биологических жидкостей. Однако ввиду малых количеств пентаноилфентанила и фуранилфентанила в биологических жидкостях чувствительности используемых аналитических методов не всегда хватает для их обнаружения. В таких случаях целесообразно применять приемы концентрирования целевых соединений из большего объема биологических жидкостей.

Несмотря на то, что некоторые аналоги фентанила можно идентифицировать при скрининге методом ГХ/МС, концентрация большинства нелегальных аналогов и их метаболитов в биологических жидкостях слишком мала, чтобы гарантировать их обнаружение данным методом.

Наиболее надежна схема, использующая подтверждение методом ВЭЖХ с тандемной масс-спектрометрией [6]. Такой подход обеспечивает высокую надежность и требуемую чувствительность для обнаружения всех известных аналогов фентанила, а также обеспечивает юридическое доказательство фактов их нелегального употребления [1].

**Список литературы:**

1. 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.
2. Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. М.: Новая волна, 2012. – 1216 с.
3. Постановление Правительства РФ от 30 июня 1998 г. №681 «Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации».
4. Мелентьев, А. Б. Практическое руководство по скринингу лекарственных, наркотических веществ и их метаболитов методом газовой хроматографии с масс-селективным детектором для целей судебной токсикологии. Ч. 1 / А. Б. Мелентьев. – Челябинск: Челябинское областное бюро СМЭ, 2001. – 62 с.
5. 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: The Pharmaceutical Press, 2011. – 2480 p.
6. Mohr, A.L.A. Analysis of novel synthetic opioids U-47700, U-50488 and Furanyl Fentanyl by LC-MS/MS in postmortem casework / A.L.A. Mohr, M. Friscia, D. Papsun, S.L. Kacinko, D. Buzby, B.K. Logan // J. of Analytical Toxicology. – 2016. – P.1-9.

**НЕКОММЕРЧЕСКАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ БИБЛИОТЕКА  
МАСС-СПЕКТРОВ ЭЛЕКТРОННОЙ ИОНИЗАЦИИ  
SUDMED MASS SPECTRA И НОВЫЙ САЙТ SUDMED MS**

*Печников А.Л.<sup>1</sup>, Григорьев А.М.<sup>2</sup>, Мелентьев А.Б.<sup>3</sup>, Савчук С.А.<sup>4</sup>,  
Гофенберг М.А.<sup>5</sup>, Вагнер М.А.<sup>6</sup>*

<sup>1</sup>*ДНВОС: Сайт SUDMED-MS, Форум судебных медиков (ФСМ), г. Салехард*

<sup>2</sup>*ГБУЗ «Бюро судебно-медицинской экспертизы Московской области»*

<sup>3</sup>*ГБУЗ «Челябинское областное Бюро судебно-медицинской экспертизы»*

<sup>4</sup>*ФГБУ РЦСМЭ МЗ, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва*

<sup>5</sup>*ГАУЗ СО «Областная наркологическая больница», г. Екатеринбург*

<sup>6</sup>*ГКУЗ «Бюро судебно-медицинской экспертизы ЯНАО», г. Салехард*

В начале столетия в нашу жизнь прочно вошли новые способы общения и свободного распространения информации: Free software<sup>i</sup> и Open Source<sup>ii</sup> – в сфере компьютерных программ, Open Access<sup>iii</sup> – в сфере обмена новыми научными знаниями, социальные сети – в сфере межличностного и профессионального общения. Информация и новые научные знания стали ближе и доступнее; интернет и дистанционные технологии сделали возможным профессиональное общение в реальном времени и независимо от расстояний. Разумеется, наше профессиональное сообщество

специалистов в области судебно-химического и химико-токсикологического анализа не осталось в стороне от этих новаций.

Первой интернет-площадкой, на которой собрались профессионалы со всей страны, стал «Форум судебных медиков» (ФСМ, sudmed.ru), в рамках которого с середины 2000-х годов был создан раздел «Аналитическая и судебная токсикология». Он стал центром общения и коллаборации формировавшегося профессионального сообщества.

В 2008 году пользователем Alexlr был открыт раздел «Библиотеки масс спектров» для свободного обмена мини-библиотеками и отдельными спектрами новых психоактивных соединений, их метаболитов, артефактов и прочих производных (как в свободном состоянии, так и в виде газохроматографических дериватов). Новый раздел стал быстро наполняться спектрами, присылаемыми коллегами со всех концов страны и ближнего зарубежья. За 5 лет на форуме накопилось несколько сотен таких спектров, входящих во множество мини-библиотек.

В октябре 2013 года основателем раздела эти спектры были всесторонне проанализированы и систематизированы. Из 720 масс-спектров, которые профессиональное сообщество представляло для общего свободного использования на форуме ФСМ с 2008 года, была создана первая сборка сводной экспертной электронной библиотеки масс-спектров электронной ионизации **SUDMED\_720\_AMDISLIB\_20131016**.

Новая некоммерческая библиотека быстро завоевала заслуженную популярность в среде специалистов. Она применялась для предварительной и подтверждающей идентификации в первую очередь метаболитов синтетических каннабимиметиков, дизайнерских наркотиков, а также и других, традиционных, наркотических средств, психотропных и сильнодействующих веществ в биологических объектах, анализируемых в судебно-химических и химико-токсикологических лабораториях.

---

<sup>i</sup> **Свободное программное обеспечение (СПО)**, англ. *free software*, также *software libre* или *libre software*), **свободный софт** — программное обеспечение, пользователи которого имеют права («свободы») на его неограниченную установку, запуск, свободное использование, изучение, распространение и изменение (совершенствование), а также распространение копий и результатов изменения. Если на программное обеспечение есть исключительные права, то свободы объявляются при помощи свободных лицензий.

<sup>ii</sup> **Открытое программное обеспечение** (англ. *open-source software*) — программное обеспечение с открытым исходным кодом. Исходный код таких программ доступен для просмотра, изучения и изменения, что позволяет убедиться в отсутствии уязвимостей и неприемлемого для пользователя функционала (к примеру, скрытого слежения за пользователем программы), принять участие в доработке самой *открытой программы*, использовать код для создания новых программ и исправления в них ошибок — через заимствование исходного кода, если это позволяет совместимость лицензий, или через изучение использованных алгоритмов, структур данных, технологий, методик и интерфейсов (поскольку исходный код может существенно дополнять документацию, а при отсутствии таковой сам служит документацией).

<sup>iii</sup> (англ. *Open access (OA)*) — бесплатный, быстрый, постоянный, полнотекстовый доступ в режиме реального времени к научным и учебным материалам, реализуемый для любого пользователя в глобальной информационной сети без каких-либо ограничений как по инструментам доступа, так и по дальнейшему использованию (например, лицензионных).

Осенью 2014 г. оперативное включение в библиотеку спектров дериватов метаболитов нового синтетического каннабимиметика MDMB(N)-Bz-F (метилового эфира 2-(1-(4-фторфенилметил) – 1H-индазол – 3-карбоксамидо) – 3,3 – диметилбутановой кислоты, синонимы: MDMB(N)-FUB, MDMB-FUBINACA) и немедленная публикация новой сборки библиотеки позволила лабораториям по всей стране идентифицировать это опасное и токсичное новое психоактивное вещество, что сыграло важную роль в ликвидации последствий надвигающейся «эпидемии» интоксикаций [1].

Библиотека SUDMED MS содержит масс-спектры электронной ионизации низкого разрешения метаболитов контролируемых веществ синтетического и природного происхождения, в том числе новых психоактивных соединений (NPS), некоторых сопутствующих соединений, преимущественно в виде триметилсилильных и метильных и, в меньшей степени, пентафторпропионильных, трифторацетильных и ацетильных дериватов, а также их газохроматографические индексы удерживания. Кроме того, в сводную библиотеку включены спектры, взятые из открытых источников: библиотек SWGDrug, Rf-Des\_drug, Pub\_cann, интернет-порталов Sauman Chemical и sudmed.ru, а также ряда научных публикаций.

Химические структуры метаболитов ранее не встречавшихся новых психоактивных соединений расшифровываются на основании анализа фрагментации молекул, параметров хроматографического удерживания, химических свойств и, в дальнейшем, подтверждаются методами масс-спектрометрии высокого разрешения.

Масс-спектры, собранные в библиотеке, зарегистрированы с помощью квадрупольных масс-детекторов после хроматографического разделения на капиллярных колонках в режиме полного сканирования (энергия ионизирующих электронов 70 эВ).

Масс-спектры электронной библиотеки SUDMED MS представлены в форматах, совместимых с пакетами программ Agilent ChemStation, Mass Hunter и с поисковыми системами AMDIS, NIST MS Search. В библиотеку включена информация об основных синонимах, химических наименованиях, структурных формулах соединений, а также об их линейно-логарифмических алкановых индексах удерживания.

Библиотека SUDMED MS в 2014 году стала электронным приложением к информационным письмам ФГБУ НИЦ НАРКОЛОГИИ (переименован в Национальный научный центр наркологии - филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России) и методическим письмам ФГБУ «РЦСМЭ» Минздрава России. К настоящему времени этот пакет библиотек был загружен уже более трех тысяч раз.

С 2013 года до момента написания статьи было создано 82 сборки библиотеки, число спектров увеличилось в 3,4 раза и достигло 2428 в текущей официальной сборке **SUDMED\_2428\_LIB\_20180501** [2].

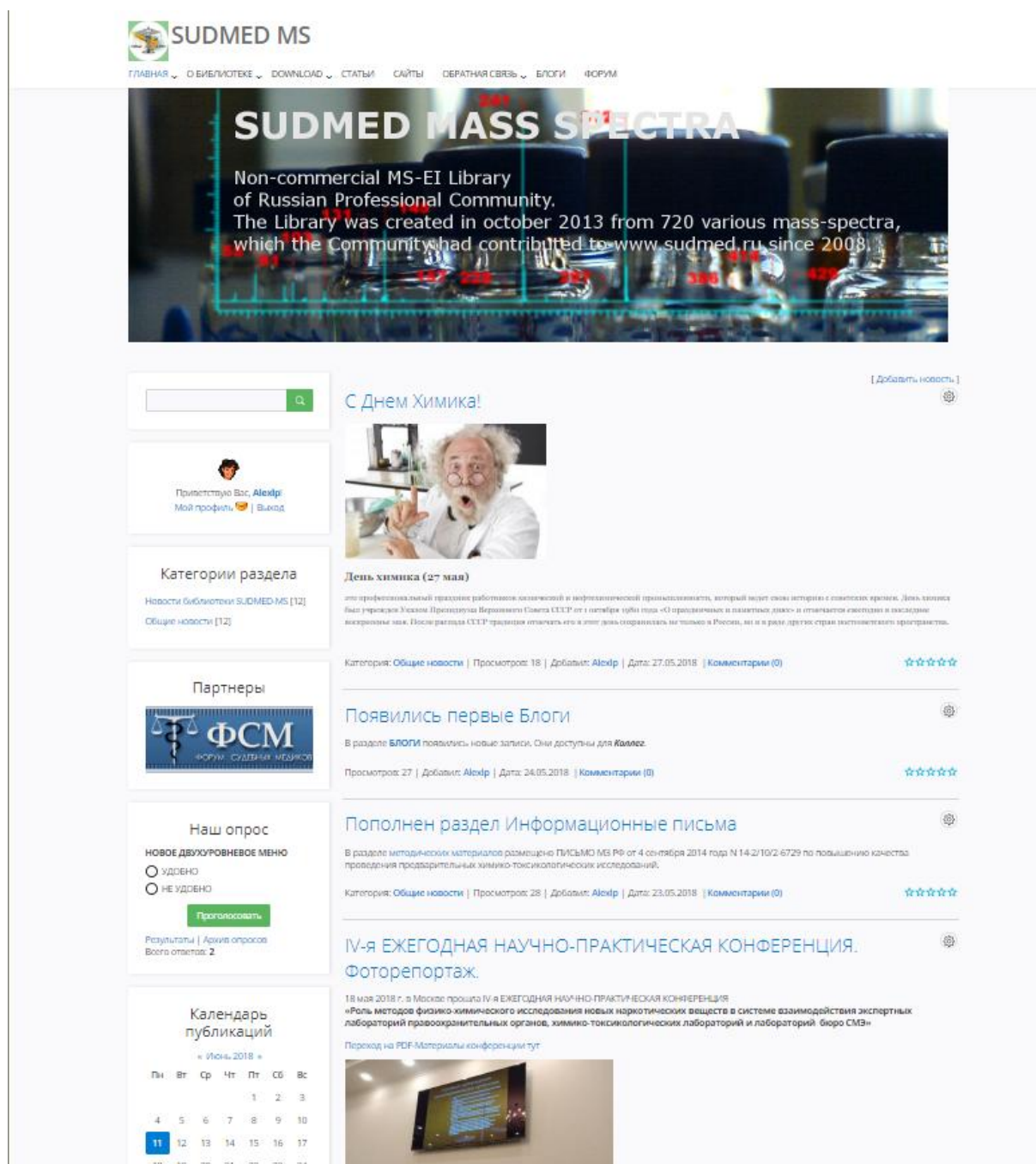


Рис. 1. Главная страница нового сайта SUDMED-MS.MY1.RU.

К концу 2017 года стало очевидно, что проект SUDMED MASS SPECTRA перерос формат раздела в боковой ветке «Форума судебных медиков», и поэтому 12 декабря 2017 года был создан новый, самостоятельный сайт: SUDMED-MS.MY1.RU (рис.1).

Новый сайт имеет удобный, интуитивно понятный интерфейс.



Доступ к содержимому сайта дифференцирован посредством введения различных уровней доступа: *Гости, Пользователи, Партнеры, Коллеги, Ведущие Коллеги*. Последние три группы имеют расширенные права. Чтобы стать их участником, необходимо не только зарегистрироваться на сайте через одну из соцсетей, но также и подтвердить свою профессиональную принадлежность. Это позволяет избежать бесконтрольного распространения специфичной профессиональной информации и обезопасить участников обсуждений.

The screenshot displays the SUDMED website interface. On the left, there is a navigation sidebar with sections: 'Категории раздела' (News, SUDMED-MS, General News), 'Партнеры' (with a logo for ФСМ - Forum of Court Medics), and 'Наш опрос' (Survey about site content). The main content area features a search bar, a user greeting for 'Alexlp', and a prominent blue header for 'Инструкция по установке библиотек SUDMED MS'. Below this, text explains that downloaded archives contain libraries in four formats: NIST Search, AMDIS, Agilent ChemStation, and Agilent MassHunter. It provides instructions for using Windows tools or 7zip/WinRAR. A file explorer window shows the contents of a downloaded archive. Further down, it instructs users to unpack the main archive and copy the AMDIS library to specific folders (C:\NIST11\AMDIS32\LIB or C:\Database). The final part shows the AMDIS software interface with the 'Settings...' option highlighted in the 'Analyze' menu.

Рис. 2. Инструкция по установке библиотеки.

Раздел «Библиотеки» включает подробное описание, список включенных спектров, условия использования, инструкцию по установке библиотеки (рис.2), и собственно библиотеку в четырех разных форматах.

Содержимое сайта можно разделить на четыре раздела.

- Библиотека SUDMED-MS.
- Статьи, ссылки на другие сайты.
- Блоги.
- Форумы.

Кроме официальной сборки, а также пакета библиотек версии 1.1, прилагаемого к информационным письмам ФГБУ ННЦ НАРКОЛОГИИ и доступных для скачивания всем группам пользователей, на сайте представлены черновые сборки. Они представляют собой рабочие, промежуточные варианты, которые доступны для скачивания только группой «Коллеги» и выше.

Мы делаем все возможное, чтобы собрать библиотеку высокого качества. Тем не менее, не существует баз данных, лишенных каких-либо ошибок или неточностей. Разумеется, мы не можем полностью предотвратить возникновение подобных случаев, но делаем все возможное для скорейшего исправления ошибок. Открытый, свободный формат библиотеки позволяет профессиональному сообществу контролировать качество ее содержимого. Все спектры проходят различные уровни верификации, а публикация черновых (предварительных) сборок библиотек позволяет оперативно выявлять и исправлять неточности.

Раздел статей и сайтов также структурирован и включает следующие категории:

- ✓ Хромато-масс-спектрометрия.
- ✓ Методические материалы (Информационные и методические письма, ГОСТЫ, МВИ).
- ✓ Судебная химическая медицинская экспертиза.
- ✓ Химико-токсикологический анализ.
- ✓ Сайт

Содержимое этих разделов тщательно подбирается и рассчитано на широкий круг профессионалов с различным уровнем подготовки.

Не так давно на сайте появился новый раздел Блоги (рис.3), в котором наши *Ведущие Коллеги* имеют возможность делиться опытом, высказывать свое мнение по актуальным профессиональным вопросам, а *Пользователи* и *Коллеги* имеют возможность вести дискуссию через систему комментариев.

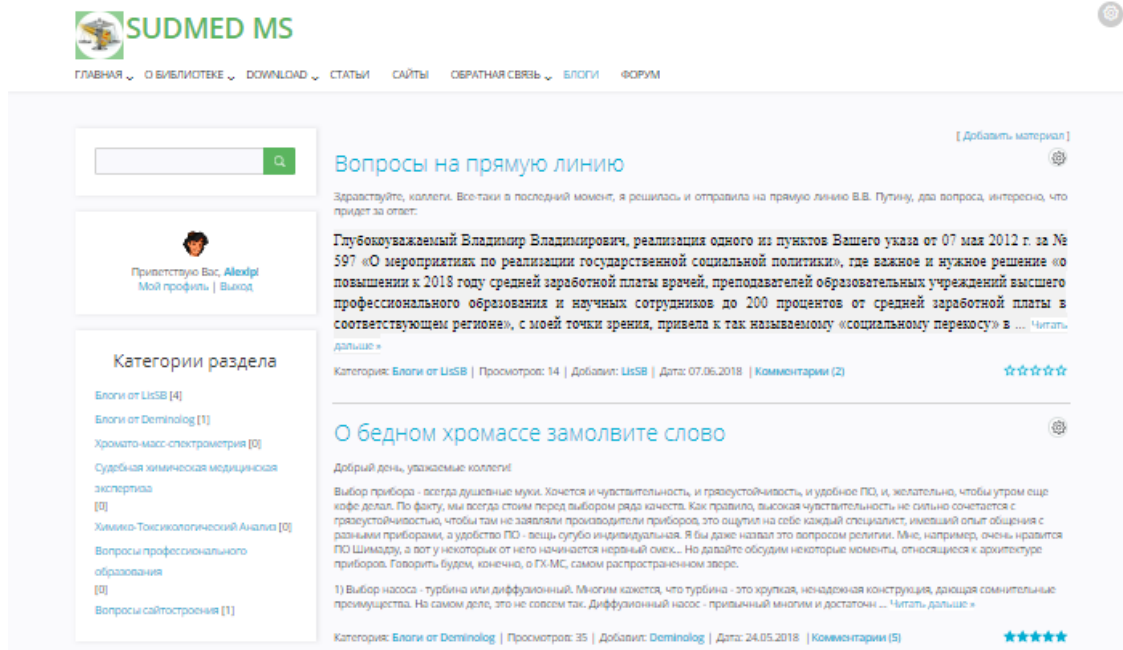


Рис.3. Блоги.

## И, наконец, – SUDMED MS FORUM (рис.4)

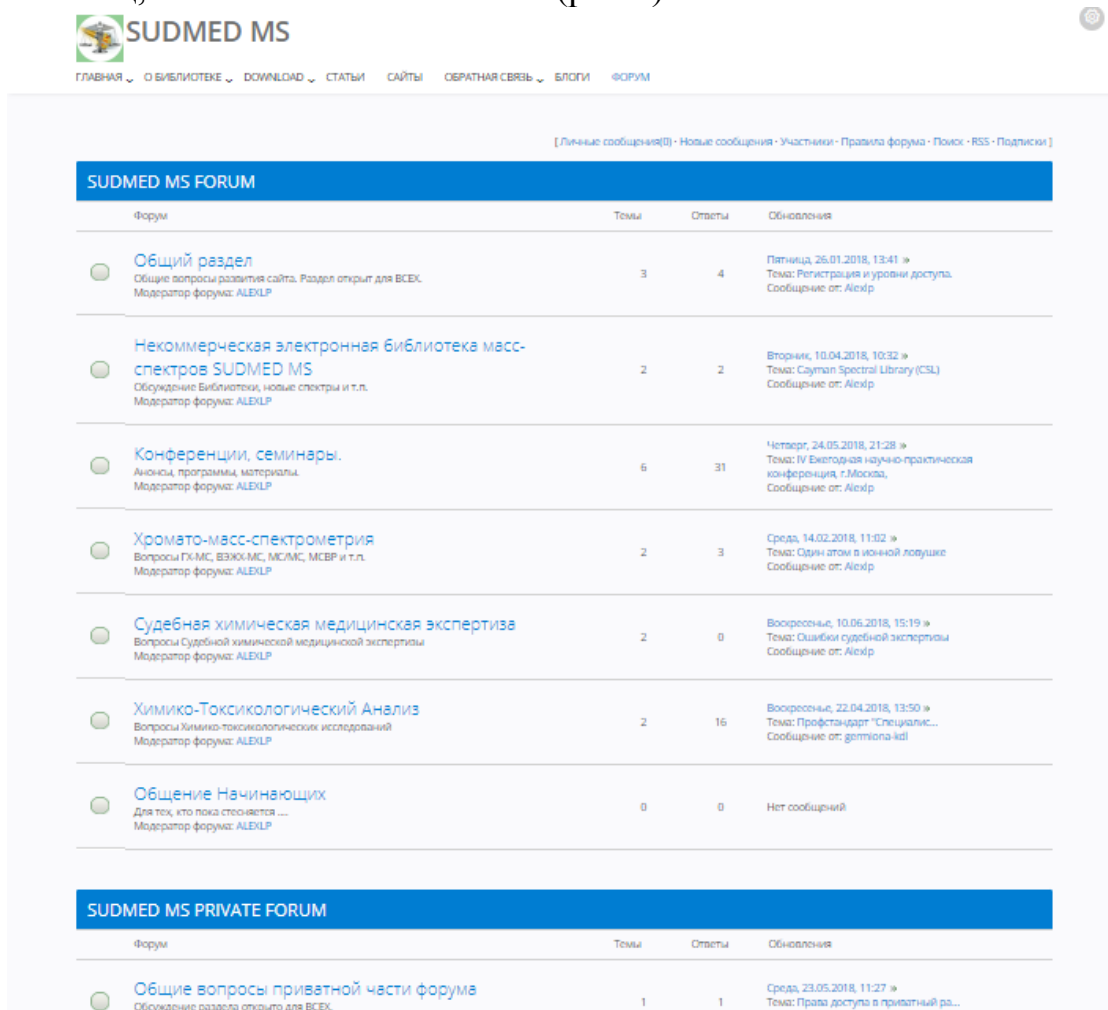


Рис. 4. Форум.



Форум разделен на общедоступную и приватную часть.

Раздел PRIVATE FORUM создан для обсуждения узкопрофессиональных вопросов, для защиты информации и самих участников и имеет ограничения доступа к нему. Для участия в обсуждении в этом разделе необходимо представить дополнительную информацию о своих целях и профессиональной принадлежности администратору сайта, после чего вы можете получить доступ в этот раздел.

Список тем форума охватывает весь спектр вопросов, интересующих профессиональное сообщество и может служить удобной площадкой для плодотворного общения.

Следует особо отметить такую тему форума, как «Конференции, семинары», в которой не только публикуются анонсы предстоящих встреч, но и максимально оперативно выкладываются материалы только что закончившихся научно-практических форумов (рис.5).

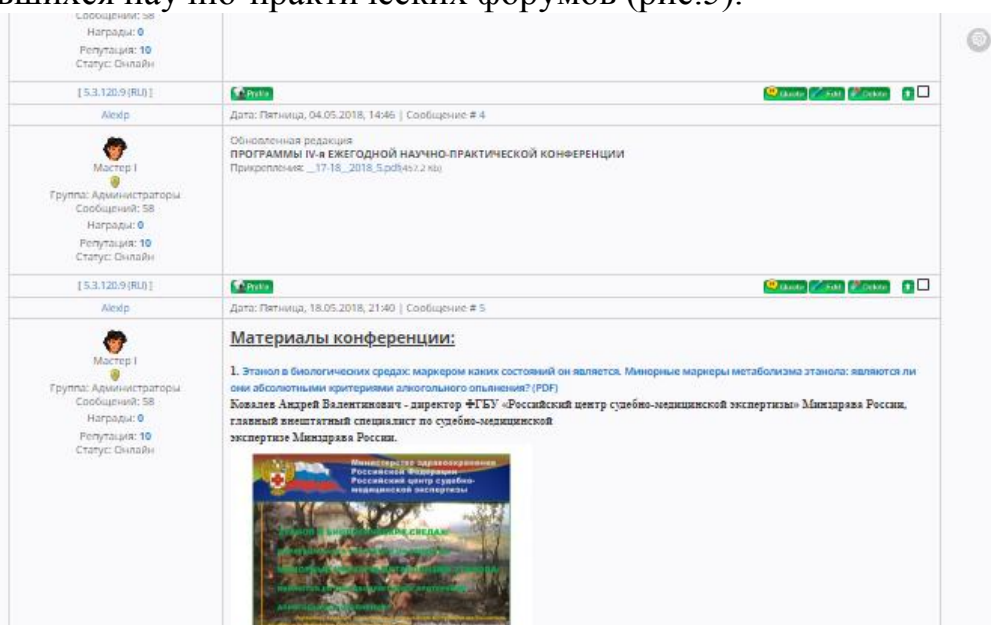


Рис. 5. Материалы конференций.

На сайте реализована служба «Личные сообщения», посредством которой пользователи могут общаться между собой, а также система оповещений о размещении новых материалов и новых комментариев.

## РЕЗЮМЕ

Консолированными усилиями членов профессионального сообщества создана и постоянно пополняется уникальная некоммерческая электронная библиотека масс-спектров электронной ионизации метаболитов новых синтетических психоактивных соединений, других наркотических средств и психотропных веществ для проведения предварительной и подтверждающей идентификации в биологических жидкостях и тканях при судебно-химическом и химико-токсикологическом анализе.

С целью оперативной публикации обновлений библиотеки и свободного доступа к ней создан сайт SUDMED-MS, дополнительной функцией которого является консолидация профессионального сообщества, создание площадки для свободного обмена научной информацией и обсуждения актуальных вопросов теории и практики судебно-химического и химико-токсикологического анализа. Он ориентирован на широкий круг специалистов с различным уровнем подготовки, позволяющий вывести профессиональное сообщество на новый уровень общения и сотрудничества.

### **Благодарности**

Авторы статьи выражают глубокую благодарность авторам-контрибьюторам<sup>iv</sup> включенных в библиотеку SUDMED-MS масс-спектров:

1. Васильев Андрей Борисович (Чебоксары, РНД),
2. Лабутин Андрей Валерьевич (Томск, КДЛ),
3. Шитов Леонид Николаевич (Ярославль, ХТЛ),
4. Снятков Александр Валерьевич (Владимир, СХО),
5. Колосова Мария Викторовна (Красноярск, КДЛ),
6. Самышкина Наталья Васильевна (Новый Уренгой, КДЛ),
7. Малышкина Анна Павловна (Ноябрьск, КДЛ),
8. Ризванова Лилия Нажиповна (Нижевартовск, КДЛ),
9. Подоленко Елена Викторовна (Сургут, КДЛ),
10. Джурко Юрий Александрович (г.Ярославль, СХО).

Отдельную благодарность авторы выражают Сергею Сергеевичу Катаеву (Пермь, СХО) - автору-контрибьютору многих масс-спектров и модератору раздела «Аналитическая и судебная токсикология» за его вклад в развитие проекта.

### **Список литературы:**

1. Васильев А. Б., Ризванова Л. Н., Булыгина И. Е., и др. Опыт определения MDMA(N)-Bz-F в моче методом газовой хроматографии с моноквадрупольным масс-селективным детектированием и высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-селективным детектированием в случае массовых отравлений // Наркология. — Москва, 2014. — 12. — С. 49—55.
2. Некоммерческая электронная библиотека SUDMED\_2428\_AMDISLIB\_20180501 // sudmed-ms.my1.ru / Под ред. Печников А. Л. — 2018. — [http://sudmed-ms.my1.ru/load/oficialnye\\_sborki\\_biblioteki/2](http://sudmed-ms.my1.ru/load/oficialnye_sborki_biblioteki/2).

<sup>iv</sup>Контрибьютор - человек или организация, которые вносят свой вклад в развитие того или иного проекта.

## **ДИНАМИКА ВЫЯВЛЕНИЯ НАРКОТИЧЕСКИХ И ПСИХОТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ В Г.О. ТОЛЬЯТТИ, ЖИГУЛЕВСК, СЫЗРАНЬ САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ**

*Позднякова О.Н.<sup>1</sup>, Мороз П.В.<sup>1,2</sup>, Михайлов С.В.<sup>1</sup> Голубева Н.В.<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>ГБУЗ Самарской области «Тольяттинский наркологический диспансер»*

*<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации*

**Ключевые слова:** синтетические катиноны ( $\alpha$ -пирролидинвалерофенон ( $\alpha$ -PVP), 3,4-метилendioкси-пировалерон (MDPV),  $\alpha$ -пирролидин-пентиотиофенон ( $\alpha$ -PVT), синтетические каннабиметики (спайсы или синтетические каннабиноиды), фенилалкиламины, опиаты и их аналоги (кодеин, морфин, рацеметорфан, декстрометорфан, дезоморфин, 6-моноацетилморфин), токсикологически значимые вещества, массспектрометр,

За 2016 год в ХТЛ Тольяттинского наркологического диспансера методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией (ГХ-МС) было подтверждено 1393 положительных результата исследований на токсикологически значимые соединения, за 2017 год – 2587.

В групповой структуре веществ в 2016 году большая часть случаев представлена синтетическими катинонами (195 случаев или 31,4% в первом полугодии и 260 случаев или 33,68% во втором).

Второй по количеству положительных случаев является группа условно названная «Другие лекарственные препараты», то есть лекарственные вещества, не относящиеся к спискам НС и ПВ Постановления Правительства РФ №681 от 30.06.1998 г., в том числе тропикамид, производные ГАМК, карбамазепин и другие. Она занимает 23,19% (144 случая) и 18,13% (140 случаев) соответственно.

Третьей группой являются опиаты и их синтетические аналоги (22,22% или 138 случаев и 14,38% или 111 случаев), которые представлены, в основном, дезоморфином.

Четвертое и пятое место по итогам 2016 года делят между собой барбитураты и растительные каннабиноиды. Первые представлены в первом полугодии в количестве 11,92% (74 случая), во втором – 8,42% (65 случаев). Каннабиноиды в 2016 году имели, в течение года, явную тенденцию к росту: 3,86% (24 случая) в первом полугодии и 14,9% (115 случаев) во втором полугодии.

Шестую строчку занимают синтетические аналоги каннабиноидов («Спайсы»). Они также имели тенденцию к росту: 3,86% (24 случая) в первом полугодии и 7,38% (57 случаев) во втором полугодии.

Седьмое и восьмое места делят фенилалкиламины и бензодиазепины. Фенилалкиламины в первом полугодии были представлены в количестве 2,1% (13) случаев, а во втором – 1,3% (10 случаев). Бензодиазепины также имеют тенденцию к росту: 1,45% (9 случаев) в первом полугодии, 1,81% (14 случаев) во втором. В 2016 году из производных бензодиазепина были идентифицированы в основном диазепам и оксазепам и только в единичном случае – феназепам.

Группа	I полугодие 2016			II полугодие 2016			2016 год		
	Случаев	%	МЕСТО	Случаев	%	МЕСТО	Случаев	%	МЕСТО
Катиноны	195	31,40	1	260	33,68	1	455	32,66	1
Опиаты и аналоги	138	22,22	3	111	14,38	4	249	17,88	3
Фенилалкиламины (афметамин, эфедрин, МДМА и т.д.)	13	2,10	7	10	1,30	8	23	1,65	7-8
Барбитураты	74	11,92	4	65	8,42	5	139	9,98	4-5
Бензодиазепины	9	1,45	8	14	1,81	7	23	1,65	7-8
Кокаин	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Каннабиноиды растительные	24	3,86	5-6	115	14,90	3	139	9,98	4-5
Каннабиноиды синтетические («Спайсы»)	24	3,86	5-6	57	7,38	6	81	5,81	6
Другие лекарственные препараты (тропикамид, карбамазепин, производные ГАМК)	144	23,19	2	140	18,13	2	284	20,39	2

Комбинация	I полугодие 2016			II полугодие 2016			2016 год		
	Случаев	%	Место	Случаев	%	Место	Случаев	%	Место
Катиноны и другое	24	24	1	33	28,95	1	57	26,64	1
Опиаты и катиноны	16	16	3	13	11,40	3	29	13,56	4
Опиаты и другое	20	20	2	21	18,42	2	41	19,16	2
Опиаты и барбитураты	24	24	1	12	10,53	4	36	16,82	3
Другие	6	6	4	10	8,77	5	16	7,48	5
Катиноны и каннабиноиды	-	-	-	6	5,26	7	6	2,80	8
Катиноны и синтетические каннабиноиды	3	3	5	7	6,14	6	10	4,67	6
Катиноны и амфетамины	2	2	6	3	2,63	8	5	2,34	9
Синтетические каннабиноиды и другое	1	1	7	-	-	-	1	0,47	11
Растительные каннабиноиды и синтетические каннабиноиды	2	2	6	6	5,26	7	8	3,74	7
Опиаты и каннабиноиды	-	-	-	1	0,88	10	1	0,47	11
Каннабиноиды и амфетамины	1	1	7	2	1,76	9	2	0,94	10
Опиаты и амфетамины	1	1	7	-	-	-	1	0,47	11

Основные комбинации в первом полугодии 2016 года представлены следующими группами: катиноны и «другое» - 24% (столько же случаев);

Материалы IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием 23-25 мая 2018 года

опиаты и барбитураты -24%; опиаты и «другое» - 20%; опиаты и катиноны - 16%. Остальные комбинации практически единичны. Во втором полугодии это: катиноны и «другое» – 28,95% (33 случая); опиаты и «другое» - 18,42% (21); опиаты и катиноны - 11,4% (13); опиаты и барбитураты - 10,53% (12).

В 2017 году катиноны продолжают удерживать 1 место в таблице. В первом полугодии это 33,95% (365 случаев), во втором - 45,77% (692 случая).

На второе место поднимаются опиаты и их синтетические аналоги: 22,2% (228 случаев) в первом полугодии и 14,29 % во втором (216 случаев).

На третье место поднимаются растительные каннабиноиды: 11,81% (127 случаев) в первом полугодии, 10,78% (163) - во втором.

На четвертое место опускается категория «Другие», она представлена 8,1% случаев (87) в первом полугодии, 12,09% (183) во втором.

На 5 месте, как и в 2016 году, находятся барбитураты, 10,33% случаев (111) в 1 полугодии, 8,27 (125) во втором.

Сразу на две строчки поднимаются бензодиазепины, занимающие 6 место. Это единственная группа, имеющая тенденцию к постоянному росту в течение двух лет. В первом полугодии их количество составило 6,88% (74), во втором 7,28% (110). Отмечено резкое увеличение потребления феназепам. Более 70 % из выявленных производных бензодиазепинов приходится на этот препарат.

На седьмом месте располагаются синтетические аналоги каннабиноидов («Спайсы»). Они практически исчезли из употребления во втором полугодии 2017 года: в первом полугодии их количество составляло 5,4% (58 случаев), во втором - только 0,4% (6 случаев).

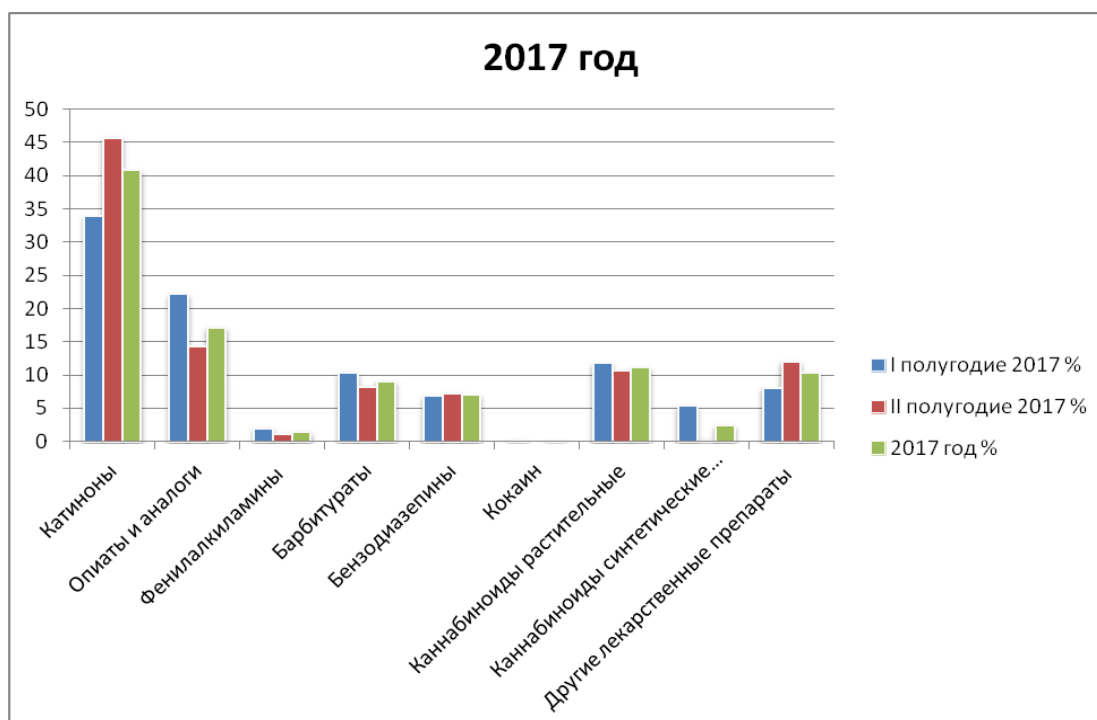
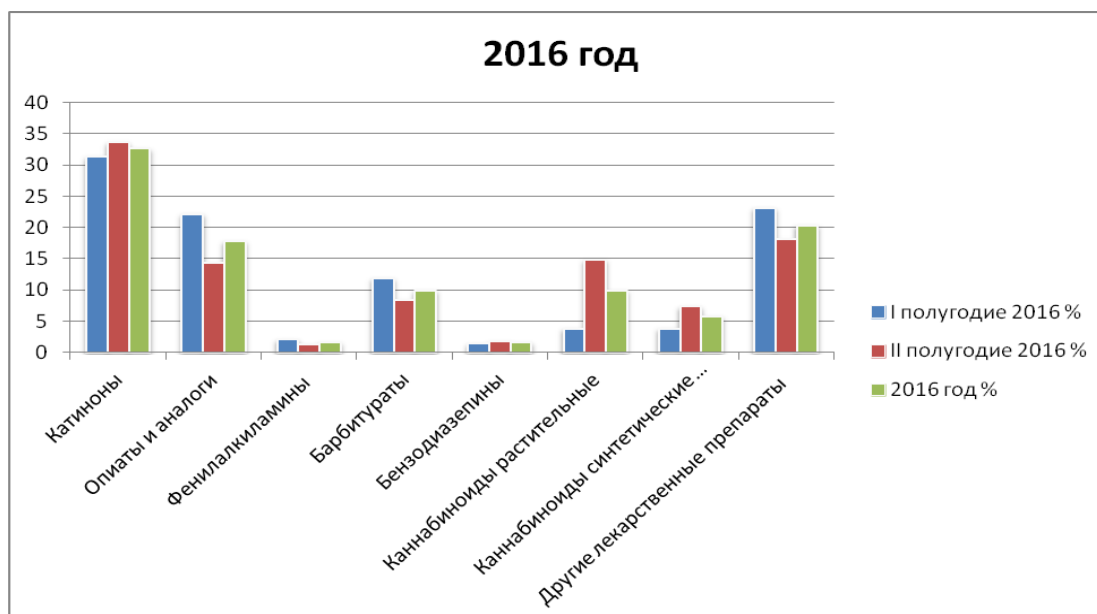
Группа	I полугодие 2017			II полугодие 2017			2017 год		
	Случаев	%	МЕСТО	Случаев	%	МЕСТО	Случаев	%	МЕСТО
Катиноны	365	33,95	1	692	45,77	1	1057	40,86	1
Опиаты и аналоги	228	22,20	2	216	14,29	2	444	17,16	2
Фенилалкиламины (афметамин, эфедрин, МДМА и т.д.)	22	2,05	8	17	1,12	7	39	1,51	8
Барбитураты	111	10,33	4	125	8,27	5	236	9,12	5
Бензодиазепины	74	6,88	6	110	7,28	6	184	7,11	6
Кокаин	3	0,28	9	-	-	-	3	0,12	9
Каннабиноиды растительные	127	11,81	3	163	10,78	4	290	11,21	3
Каннабиноиды синтетические («Спайсы»)	58	5,40	7	6	0,4	8	64	2,47	7
Другие лекарственные препараты (тропикамид, карбамазепин, производные ГАМК)	87	8,10	5	183	12,09	3	270	10,44	4

Комбинация	I полугодие 2017			II полугодие 2017			2017 год		
	Случаев	%	Место	Случаев	%	Место	Случаев	%	Место
Катиноны и другое	55	30,10	1	20	8,26	6	149	35,06	1
Опиаты и катиноны	23	12,56	4	37	15,29	2	60	14,11	2
Опиаты и другое	37	20,22	2	94	38,84	1	57	13,41	3
Опиаты и барбитураты	24	13,11	3	30	12,40	4	54	12,71	4
Другие	19	10,38	5	33	13,64	3	52	12,24	5
Катиноны и каннабиноиды	6	3,28	7	24	9,92	5	30	7,06	6
Катиноны и синтетические каннабиноиды	8	4,37	6	1	0,41	8	9	2,12	7
Катиноны и амфетамины	4	2,19	8	2	0,83	7	6	1,41	8
Синтетические каннабиноиды и другое	4	2,19	8	-	-	-	4	0,94	9
Растительные каннабиноиды и синтетические каннабиноиды	3	1,64	9	-	-	-	3	0,70	10
Опиаты и каннабиноиды	-	-	-	1	0,41	8	1	0,24	11

Не изменилась позиция фенилалкиламинов, они так же располагаются на 8 месте, 2,05% (22) в первом полугодии, 1,12% (17) во втором.

Кроме того, в первом полугодии было выявлено три случая употребления кокаина, все три в первом полугодии, что составило 0,28% от выявленных в первом полугодии средств.

Комбинированное употребление препаратов по полугодиям значительно различается. Если в первом полугодии первое место со значительным отрывом занимала группа катиноны и «другое» 30,1% (55), то во втором значительно выросла и заняла первое место с огромным отрывом группа опиаты и «другое», 38,84% (94). Остальные группы практически не изменили своего положения в таблице относительно 2016 года.



Таким образом, динамика выявления НС и ПВ в г.о. Тольятти, Жигулевск, Сызрань, несмотря на достаточную стабильность, все же изменяется. Во втором полугодии 2017 года, по сравнению с 2016 годом, практически не встречаются синтетические аналоги каннабиноидов («Спайсы»). Кроме того, постоянно растет количество выявляемых случаев употребления производных 1,4-бензодиазепина, особенно феназепама. Данное явление осложняется тем, что именно феназепам не включен в список психотропных веществ Постановления Правительства РФ №681 от 30.06.1998 года.

## РИСКИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СИБУТРАМИНА

Порсева Н.Ю., Дворская О.Н.

ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия»  
Минздрава России

В настоящее время проблема избыточного веса и ожирения граждан является чрезвычайно острой во всем мире и, в частности, в Российской Федерации (РФ). По результатам статистики Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) с 2008 г. количество людей с избыточным весом увеличилось; ВОЗ прогнозирует, что к 2022 г. число людей с ожирением превысит число с умеренно или значительно пониженной массой тела, если данная ситуация сохранится.

Ожирение и избыточный вес являются не только эстетической проблемой, накопление жировой массы в организме является фактором риска развития многих серьезных заболеваний сердечно-сосудистой системы, метаболического синдрома, сахарного диабета 2 степени, дислипидемии, атеросклероза и т.д. [1]. Исходя из данных проведенных исследований продолжительность жизни больных с ожирением на 10-12 лет короче, чем у лиц с нормальной массой тела.

Для лечения ожирения используются лекарственные препараты, содержащие сибутрамин. По своей химической структуре сибутрамин представлен в виде β-фенэтиламина, за счет чего обладает амфетаминоподобным действием. Сибутрамин при введении в дозах 5–15 мг/сут и в сочетании с изменением образа жизни (снижение калорийности диеты, физические нагрузки и изменение пищевого поведения) может вызывать умеренное, но значительное снижение 5–10% массы тела (4–8 кг) у большинства пациентов с ожирением и избыточным весом [1].

Сибутрамин уменьшает аппетит и количество потребляемой пищи (усиливает чувство насыщения), увеличивает термогенез, применяется в комплексной поддерживающей терапии больных с избыточной массой тела при алиментарном ожирении, а также при заболеваниях с избыточной массой тела, таких как сахарный диабет 2 типа и дислипидемия [7].

В настоящее время в РФ зарегистрировано 6 торговых наименований лекарственных препаратов, содержащих сибутрамин: *Голдлайн®*, *Слимия*, *Линдакса*, *Голдлайн® ПЛЮС*, *Редуксин®*, *Редуксин® Мет*. При этом *Голдлайн®*, *Слимия*, *Линдакса* содержат в составе сибутрамин в качестве активного компонента (монопрепараты), а *Голдлайн® ПЛЮС*, *Редуксин®*, *Редуксин® Мет* содержат сибутрамин в сочетании с другими фармакологическими активными компонентами (комбинированные препараты) [6].

В случае применения сибутрамина необходимо учитывать побочные эффекты - *общие*: головные боли, боль в пояснице, синдром гриппа, астению, боль в животе, боль в груди и боль в шее; *со стороны нервной*



*системы*: сухость во рту, бессонница, головокружение, нервозность, тревожность, депрессия, парестезия, сонливость, возбуждение, амнезия, аномальные сны, гнев, нарушение концентрации внимания, изменение настроения, кошмары, кратковременная потеря памяти, расстройство речи, транзиторная ишемическая атака, тремор и др.; *со стороны сердечно – сосудистой системы*: тахикардия, вазодилатация (гиперемия кожи с ощущением тепла), мигрень, неконтролируемая артериальная гипогипертензия, аритмия, ишемическая болезнь сердца (инфаркт миокарда, стенокардия), хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, цереброваскулярные заболевания (инсульт, транзиторные нарушения мозгового кровообращения; *прочие*: закрытоугольная глаукома, тиреотоксикоз, тяжелые нарушения функции печени или почек, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, феохромоцитома, установленная фармакологическая, наркотическая и алкогольная зависимость, беременность и период грудного вскармливания, возраст до 18 и старше 65 лет [6].

Сибутрамин может вызвать остановку сердца даже у пациентов без ранее существовавшего сердечно-сосудистого заболевания в сочетании с лекарственными препаратами, которые увеличивают интервал QT [2]. К таким ЛП можно отнести H1-гистаминовые блокаторы (астемизол, терфенадин), антиаритмические лекарственные препараты (амиодорон, хинидин, флекаинид, мексилетин, пропafenон, соталол), трициклические антидепрессанты и др. [6].

Следует учитывать, что одновременное с Сибутрамином применение некоторых препаратов, повышающих содержание серотонина в крови, может привести к развитию серьезного осложнения — «серотонинового синдрома». К числу таких препаратов относятся селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, некоторые препараты для лечения мигрени, сильнодействующие анальгетики и некоторые противокашлевые препараты. Также необходимо учитывать возникновение нежелательных эффектов при одновременном применении Сибутрамина с препаратами, повышающими артериальное давление, декстрометорфаном, эфедрином, глюкокортикоидами [7].

Особое внимание следует обращать на появление у больных таких симптомов как прогрессирующее диспноэ (нарушение дыхания), боль в грудной клетке и отеки на ногах. Эти симптомы могут быть признаками легочной гипертензии. Необходимо учитывать увеличение склонности к кровотечениям при одновременном приеме Сибутрамина с препаратами, снижающими свертываемость крови. Длительность приема Сибутрамина не должна превышать 2 лет [6].

В связи с этим существуют озвученные риски при использовании сибутрамина. Так, Европейским агентством по лекарственным препаратам в январе 2010 года было сообщено, что при приеме сибутрамина пациенты

оказывались в большей зоне риска инфаркта миокарда и инсульта, что имело неблагоприятное соотношение риск/польза при снижении веса. В США было проведено рандомизированное плацебо - контролируемое исследование *SCOUT*, целью которого было углубленное изучение влияния сибутрамина на сердечно - сосудистую систему и возможное расширение спектра побочных эффектов сибутрамина. Исследование *SCOUT* включило 10744 человек с избыточным весом или ожирением, средний возраст пациентов составил 63 года (55 лет и старше), пациенты на момент исследования имели сердечно – сосудистые заболевания (ССЗ), сахарный диабет типа 2, или обе этих нозологии. В программе по снижению веса пациенты, в анамнезе которых были ССЗ, получали лекарственный препарат, содержащий сибутрамин, под торговым названием Меридиа.

Во время первого, вводного периода, который длился 6-недель, все участники получили препарат сибутрамин и приняли участие в программе по снижению веса. Пациенты, в анамнезе которых были ССЗ, получали Меридиа в течение шести недель. Около 940 из испытуемых были выведены из исследования. Впоследствии остальные пациенты (9804 чел.) были рандомизированы на получение сибутрамина (N = 4906) или плацебо (N = 4898), со средней продолжительностью лечения до 3 - 4 лет. Главным критерием в исследовании было время от рандомизации до первого появления неблагоприятных кардиоваскулярных эффектов, определяемых как инфаркт миокарда, инсульт, реанимация после остановки сердца. В начале исследования средняя потеря веса составляла 2,6 кг за месяц. После рандомизации участников, получавших сибутрамин, достигалось и поддерживалось снижение веса в среднем 1,7 кг за месяц [3].

Уже в 2011 после шестилетнего исследования *SCOUT* компания «Abbot Laboratory inc.» по требованию управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) добровольно отозвала с рынка свой лекарственный препарат Меридиа [5,8].

По требованию департамента FDA необходимо было продолжить мониторинг безопасности сибутрамина, обратить внимание врачей и пациентов на условия применения препарата (группы риска больных, сопутствующие заболевания др.) и изменить программу управления рисками для этого препарата. Большое внимание уделялось предоставлению соответствующей информации врачам, назначающим сибутрамин [1].

В 2016 году было обнаружено, что сибутрамин провоцирует апоптоз эндотелиальных клеток аорты путем изменения производства реакционноспособных видов кислорода и азота. Ранее было известно, что передозировка сибутрамина вызывает серьезные побочные эффекты, включая гипертонию, патологический механизм которой остается неясным [4].

Международный опыт применения сибутрамина в качестве средства для лечения ожирения свидетельствует о том, что, несмотря на доказанную

в целом ряде исследований эффективность, применение препарата требует проведения дальнейших наблюдений с целью выявления всего спектра возможных осложнений, оценки частоты их развития, разработки профилактических мер.

Кроме того, существует проблема бесконтрольного применения лекарственных препаратов, снижающих вес, в основном, среди женщин, не страдающих ожирением, но имеющих объективно избыточный вес, а зачастую, кажущийся им избыточный вес. Это связано с возможностью приобретения без рецепта рецептурных ЛП через сеть интернет, при этом пациенты могут не получить всю информацию о возможных побочных эффектах и взаимодействиях, вследствие чего могут развиваться тяжелые побочные реакции.

ЛП, содержащие сибутрамин, являются рецептурными, в связи с этим должна использоваться правильная тактика лечения и применения препарата по назначению врача, необходимо наблюдение за пациентами, их достаточная информированность о возможных рисках, связанных с бесконтрольным применением препаратов с сибутрамином.

#### **Список литературы:**

1. Астахова, А.В. Сибутрамин: возможные побочные эффекты и рекомендации по их профилактике/ А.В. Астахова, К.В. Лепяхин, А.П. Переверзев //Безопасность лекарств и фармаконадзор.-2011.- №1
2. Bunya, N. Cardiac arrest caused by sibutramine obtained over the Internet: a case of a young woman without pre-existing cardiovascular disease successfully resuscitated using extracorporeal membrane oxygenation./ N. Buna, K. Sawamoto, S. Uemura and others // Acute Medicine & Surgery. - 2017. -№4. P.334-337.
3. Hayes, J. F. The effect of sibutramine prescribing in routine clinical practice on cardiovascular outcomes: a cohort study in the United Kingdom./ J. F. Hayes, K. Bhaskaran, R. Batterham, and others //International Journal of Obesity. -2015. - № 39. P. 1359-1364.
4. Morikawa, Y. Sibutramine provokes apoptosis of aortic endothelial cells through altered production of reactive oxygen and nitrogen species./ Y. Morikawa, A. Shibata, N.Okumura and others // Toxicology and Applied Pharmacology.- 2017.- Vol.314. P.1-11.
5. Abbott отзывает с рынка Meridia. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.apteka.ua/article/57711>. – Заглавие с экрана.
6. Государственный реестр лекарственных средств. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>.– Заглавие с экрана.
7. Сибутрамин.[Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_3006.htm](https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_3006.htm). – Заглавие с экрана.
8. FDA Drug Safety Communication : FDA Recommends Against the Continued Use of Meridia (sibutramine). [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm228746.htm>.– Заглавие с экрана.

## **ДИАГНОСТИКА ОТРАВЛЕНИЙ И ОПЬЯНЕНИЙ В ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ ПЕРМСКОГО НАРКОЛОГИЧЕСКОГО ДИСПАНСЕРА**

*Поспелова А.А., Сычева И.В.*

*ГБУЗ ПК «Пермский краевой клинический наркологический диспансер»*

Необходимость лабораторного подтверждения состояния опьянения лиц, направленных на проведение медицинского освидетельствования, привела к созданию в 1993 году структурного подразделения при наркологическом диспансере – химико-токсикологической лаборатории (ХТЛ).

Первыми исследованиями, которые выполнялись в лаборатории, были исследования для определения в биологических жидкостях человека алкоголя методом газожидкостной хроматографии.

Появление среди наркопотребителей определенного спектра наркотических и психотропных веществ, а также необходимость диагностики состояний острых отравлений, привело к необходимости внедрения в лабораторную практику дополнительных методов исследований.

На предварительном этапе химико-токсикологических исследований (ХТИ) для ряда наиболее распространенных наркотических веществ стал широко применяться иммунохроматографический метод с использованием тест-полос, а также иммуноферментный анализ. Иммуноферментный анализ был актуален до момента прекращения выпуска реактивов для анализатора производства фирмы Abbott, который, в свою очередь, был поставлен в лабораторию, как и во многие другие лаборатории нашей страны, в рамках государственной программы.

При проведении скрининговых и подтверждающих исследований стал востребованным метод тонкослойной хроматографии (ТСХ). Метод имеет безусловные преимущества, такие как достаточно высокая чувствительность, простота выполнения, экономичность. Значительное количество исследований проводилось с использованием этого метода.

Кроме того, с появлением в лаборатории высокоэффективного жидкостного хроматографа с УФ-детектором, часть ХТИ стали проводиться на основе метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ-УФ). Широко использовали сочетания методов ТСХ и ВЭЖХ, например, при идентификации веществ амфетаминового ряда. Ограничением ВЭЖХ-УФ является возможность определения только тех веществ, которые способны поглощать в УФ-свете, что не позволяет охватить весь перечень токсикологически значимых соединений.

С момента вступления в силу приказа МЗ РФ от 18 декабря 2015 г. № 933н «О порядке проведения медицинского освидетельствования на состояние опьянения (алкогольного, наркотического или иного

токсического)», где отражены Правила проведения химико-токсикологических исследований при медицинском освидетельствовании (Приложение 3), значимость методов ТСХ и ВЭЖХ-УФ была утрачена [2]. Это связано с тем, что единственными подтверждающими методами стали методы газовой или высокоэффективной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием.

На сегодняшний день в лаборатории Пермского наркологического диспансера подтверждающие исследования проводятся на газовом хроматографе с масс-селективным детектором производства компании Agilent.

Приказ №933н также определил необходимость проведения предварительных испытаний с применением анализаторов с исключением визуальной оценки результата. Для этих целей используется анализатор ИК200609. Несмотря на неоднозначную оценку тестирования на группу синтетических каннабиноидов, группа синтетических катинонов с применением данного анализатора определяется достаточно хорошо с небольшим количеством ложноположительных (не более 6 %) и ложноотрицательных (менее 1 %) результатов. Этот аспект является чрезвычайно важным, так как в настоящее время группа синтетических катинонов является наиболее актуальной, на ее долю приходится около половины обнаруживаемых соединений.

Проведение ХТИ обеспечивают, в основном, специалисты с высшим фармацевтическим и химическим образованием, занимающие должности химиков-экспертов. При этом очевидно, что химики-эксперты с высшим фармацевтическим образованием являются наиболее подготовленными для выполнения ХТИ, так как в ходе их образования уделяется большое внимание ключевым аспектам токсикокинетики, токсикодинамики основных экзотоксикантов, а также аналитическим подходам для выявления токсикологически значимых веществ в биологическом материале.

Наличие в штатном расписании должностей химиков-экспертов регламентировано приказом Министерства здравоохранения РФ от 30 декабря 2015 г. № 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» (Приложение № 29) [5].

Кроме того, поскольку деятельность ХТЛ осуществляется на основании лицензии на выполнение медицинских услуг по клинической лабораторной диагностике, целесообразно также ориентироваться на Профессиональный стандарт «Специалист в области клинической лабораторной диагностики», утвержденный приказом Министерства труда и социальной защиты РФ от 14 марта 2018 г. № 145н «Об утверждении

профессионального стандарта «Специалист в области клинической лабораторной диагностики» [6]. Данный документ также определяет в структуре клинической лабораторной диагностики наличие должности химика-эксперта при базовом образовании, в частности, «Фармация», «Химия».

В настоящее время ХТИ проводятся для всех государственных бюджетных медицинских организаций здравоохранения города Перми, а также государственных бюджетных медицинских организаций Пермского края наркологического и психиатрического профиля. При этом, как правило, краевые медицинские организации направляют образцы для проведения подтверждающих исследований. Их доля составляет 11 % от общего числа исследований. Медицинские организации города Перми направляют биологические объекты лиц, находящихся в состояниях острых отравлений, либо после травмирования в результате дорожно-транспортных происшествий. Но основная масса исследований проводится для подразделений наркологического диспансера (до 75 %), из них порядка 60 % приходится на медицинское освидетельствование, остальные – для лиц, находящихся на амбулаторном наблюдении, а также пациентов стационарного звена.

Кроме того, отдельно следует выделить ХТИ биосред обучающихся в образовательных организациях (в основном, учащиеся 9-11 классов). Исследования проводятся в рамках федеральных и региональных приказов Министерства здравоохранения в целях раннего выявления незаконного потребления наркотических средств и психотропных веществ [1, 3, 4]. Поскольку сдача биоматериала является добровольной, то выводы при интерпретации полученных результатов также следует соотносить с полученными отказами от обучающихся. Так, за последние два года были выявлены растительные каннабиноиды в двух образцах, но при этом общее число исследованных проб составило около 2000.

Как уже было отмечено, определенная часть ХТИ приходится на исследования биологических объектов лиц, находящихся на диспансерном наблюдении. При этом около 20 % исследований приходится на определение карбогидрат-дефицитного трансферрина (CDT) методом капиллярного электрофореза. Данные исследования стали обязательными при диспансерном наблюдении пациентов в соответствии с приказом МЗ РФ от 30 декабря 2015 г. № 1034н. CDT является маркером хронического злоупотребления алкоголем, повышенное его значение может свидетельствовать о злоупотреблении. При этом следует обращать внимание на редкие исключения, связанные в первую очередь с генетическими заболеваниями на уровне ферментных систем, а также серьезными заболеваниями печени, при которых у человека может оказаться повышенное значение CDT. Поэтому только комплексный

подход со стороны врача-нарколога позволит объективно сделать вывод о состоянии пациента.

В заключение данной публикации необходимо еще раз выделить аспект существенной значимости ХТИ при диагностике состояний опьянения и отравлений, а также при диспансерном наблюдении пациентов. Для получения объективных результатов требуется как современное оснащение лаборатории, так и квалифицированный персонал.

**Список литературы:**

1. «О порядке направления обучающегося в специализированную медицинскую организацию или ее структурное подразделение, оказывающее наркологическую помощь, в случае выявления незаконного потребления обучающимся наркотических средств и психотропных веществ в результате социально-психологического тестирования и (или) профилактического медицинского осмотра» [Электронный ресурс] : Приказ Минздрава России от 14.07.2015 № 443н. – Электрон. Дан. // Официальный сайт компании «КонсультантПлюс». – Режим доступа : [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_184223/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_184223/).
2. «О порядке проведения медицинского освидетельствования на состояние опьянения (алкогольного, наркотического или иного токсического)» [Электронный ресурс] : Приказ Минздрава России от 18.12.2015 № 933н. – Электрон. Дан. // Официальный сайт компании «КонсультантПлюс». – Режим доступа : [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_195274/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_195274/).
3. «О порядке проведения профилактических медицинских осмотров обучающихся в общеобразовательных организациях и профессиональных образовательных организациях, а также образовательных организациях высшего образования в целях раннего выявления незаконного потребления наркотических средств и психотропных веществ» [Электронный ресурс] : Приказ Минздрава России от 06.10.2014 № 581н. – Электрон. Дан. // Официальный сайт компании «КонсультантПлюс». – Режим доступа : [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_129815/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_129815/).
4. «О проведении медицинскими организациями Пермского края профилактических медицинских осмотров обучающихся в образовательных организациях и профессиональных образовательных организациях, а также образовательных организациях высшего образования» [Электронный ресурс] : Приказ Минздрава Пермского края от 19.04.2016 № СЭД-34-01-06-240. – Электрон. дан. – Режим доступа : <http://docs.cntd.ru/document/438876001>.
5. «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» [Электронный ресурс] : Приказ Минздрава России от 30.12.2015 № 1034н. –

Электрон. дан. // Официальный сайт компании «КонсультантПлюс». – Режим доступа : [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_195937/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_195937/).

б. «Об утверждении профессионального стандарта «Специалист в области клинической лабораторной диагностики» [Электронный ресурс] : Приказ Минздрава России от 14.03.2018 № 145н. – Электрон. Дан. // Официальный сайт компании «КонсультантПлюс». – Режим доступа : [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_295161/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_295161/).

## **МЕТОДИКА ОПРЕДЕЛЕНИЯ МАРКЕРОВ ПОТРЕБЛЕНИЯ ЭТАНОЛА – КАРБОГИДРАТ-ДЕФИЦИТНОГО ТРАНСФЕРРИНА. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ В НАРКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ.**

*Рыбальченко Л.Б., Щепина Е.А., Сырыгина О.Л.*

*ГАУЗ Амурской области «Амурский областной наркологический диспансер»*

Трансферрин – это гликопротеин, который участвует в транспорте железа в организме человека и имеет несколько изоформ.

Состав углеводных цепей трансферрина различный, количество присоединенных остатков сиаловых кислот может достигать до 8 остатков. Из них в определяемых количествах существуют в основном пента-, тетра-, три- и ди- сиалотрансферрины.

При нормальных состояниях преобладает тетрасиалотрансферрин.

Хроническое употребление больших доз алкоголя приводит к нарушению гликозилирования трансферрина, остатки сиаловых кислот не прикрепляются. Возрастает содержание изоформ со сниженным количеством остатков сиаловых кислот.

Таким образом карбогидрат-дефицитный трансферрин (сиалодефицитный трансферрин) - это непрямой маркер хронического злоупотребления алкоголем. Данный маркер обладает количественными критериями.

В июле 2016 года ГАУЗ АО «Амурский областной наркологический диспансер» за счет средств областного бюджета приобрел прибор Minicar для определения карбогидрат-дефицитного трансферрина методом капиллярного электрофореза.

Применение данной методики регламентировано рядом нормативно-правовых актов (Порядок № 1034н от 12.12.2015г.; Приказ № 344н от 15.06.2015г.; Приказ № 441н от 30.06.2016 г.; Приказ № 988н от 22.12.2016г.).

В ГАУЗ АО «Амурский областной наркологический диспансер» данная методика активно внедрена в практику и используется в следующих направлениях:

- для диагностики хронического употребления высоких доз алкоголя;
- для оценки эффективности лечения алкоголизма;



- для мониторинга абстиненции в целях выявления рецидивов алкоголизма;
- для дифференциальной диагностики причин нарушений функций печени, изменений поведения.

Эффективность методики определяется быстротой и автоматизацией процесса определения, высокой специфичностью.

Повышение карбогидрат-дефицитного трансферрина наблюдается у лиц, потребляющих не менее 60 г алкоголя в течение не менее 7-10 дней, что позволяет устанавливать факт хронического злоупотребления лабораторным путем. Период обнаружения – до 4 недель в сыворотке крови.

Данное исследование применяется у следующих категорий граждан:

- больных хроническим алкоголизмом, состоящих на диспансерном наблюдении для подтверждения ремиссии;
- при проведении медицинского осмотра водителям, лишенным водительских прав за управление автотранспортом в состоянии алкогольного опьянения;
- при проведении медицинского осмотра лицам, претендующим на виды работ, связанные с оборотом наркотических средств и психотропных веществ
- в случае наличия признаков хронического употребления алкоголя в ходе проведения медицинского осмотра.

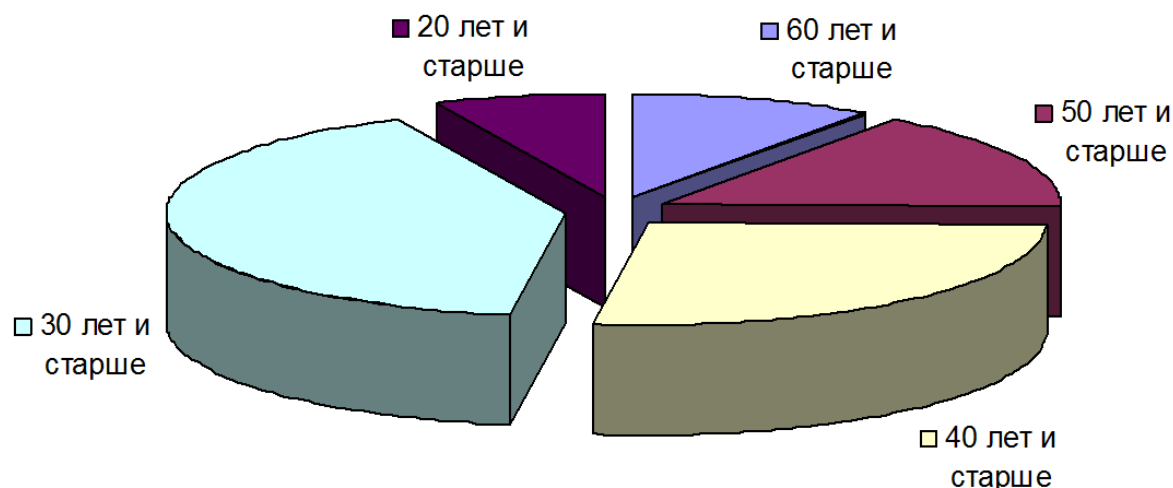
В период с 04.07.2016 года по 01.06.2018 года проведено 1693 вышеуказанных обследования. В том числе, обследовано 1439 мужчин (85 % от всех обследованных) и 254 женщины (15 % от всех обследованных). Из них выявлено превышение содержания сиало-дефицитного трансферрина в 161 случае, что составило 9,5 % от всех обследованных.

По полу положительные результаты распределились следующим образом:

- 144 мужчины (89,4 % от всех положительных результатов)
- 17 женщин (10,6 % от всех положительных результатов).

По возрастному признаку превышающий норму результат зафиксирован для лиц:

- 60 лет и старше – в 16 случаях (9,9 %);
- 50 лет и старше – в 25 случаях (15,5 %);
- 40 лет и старше – в 43 случаях (26,7 %);
- 30 лет и старше – в 66 случаях (40,9 %);
- 20 лет и старше – в 11 случаях (6,8 %).



Таким образом, самая большая доля лиц, хронически употребляющих алкоголь, приходится на молодой и работоспособный возраст.

В этой связи методика приобретает особенную актуальность в части выявления скрытых форм употребления алкоголя с вредными последствиями для здоровья среди различных социальных и профессиональных групп населения. Возможно определение данного маркера сотрудникам предприятий и организаций, пациентам с подозрением на соматическую патологию алкогольного генеза.

#### **Список литературы:**

1. Инструкция пользователя к набору реагентов «Белковые фракции CDT КАПИЛЛЯРИС (CAPILLARYS CDT)», Sebia
2. Инструкция пользователя к набору реагентов N Latex CDT Kit
3. Инструкция пользователя к набору реагентов Белковые фракции «Белковые фракции CDT МИНИКАП (MINICAP CDT)», Sebia
4. Инструкция пользователя к системе капиллярного электрофореза модельного ряда Capillarys, Sebia
5. Инструкция пользователя к системе капиллярного электрофореза модельного ряда Minicap, Sebia
6. Информационная брошюра ANALIS s.a.: CEofix Application Note 040605 ANALYSIS OF CARBOHYDRATE DEFICIENT TRANSFERRIN using CEofix™ CDT for Beckman Coulter P/ACET™ MDQ
7. Информационная брошюра Beckman Coulter: Системы капиллярного электрофореза P/ACE™ MDQ
8. Информационная брошюра Dade Behring: N Latex CDT Assay. Highly Specific CDT Testing: The Convenient Way

**ОДНО ИЗ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ НАПРАВЛЕНИЙ ДЛЯ  
СПЕЦИАЛИСТОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ  
(ПРОВИЗОРОВ). ВОПРОСЫ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ  
КОМПЕТЕНЦИЙ В ОБЛАСТИ ХИМИКО-  
ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА**

*Стрелова О.Ю., Куклин В.Н., Слустовская Ю.В.*

*ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный химико-  
фармацевтический университет*

Работа в области аналитической токсикологии по определению в биологическом материале наличия наркотических, психотропных средств и других веществ, явившихся причиной отравления и/или смерти, требует специальных знаний в различных областях науки. Эти знания охватывают, прежде всего, комплекс медицинских наук: физиология, биология, фармакология, биохимия, дающих представление о действии того или иного вещества на организм, распределение его по органам и тканям, особенностях метаболических процессов ксенобиотиков, связывания с эндогенными структурами организма и т.д., а также комплекс химических наук: общая, неорганическая, органическая, аналитическая, физическая, коллоидная и фармацевтическая химии, позволяющий иметь представление об особенностях химической структуры вещества, его физико-химических свойств и реакционной способности, возможности применения различных приемов и методов анализа.

Токсикологическая (судебная) химия или, как принято называть это сейчас, аналитическая токсикология обобщает сведения по медицинским и химическим дисциплинам, преломляет их в плане анализа токсических веществ в биологических объектах, дает знания по токсикокинетике, токсикодинамике и токсическим эффектам химических веществ различного строения и происхождения, и позволяет осознанно и квалифицированно проводить исследования методами на высоком техническом уровне и давать интерпретацию полученных результатов. Все чаще объектами исследования на наличие наркотических и психотропных веществ становятся растения. Арсенал средств растительного происхождения, которые могут быть использованы с целью наркотического опьянения, постоянно увеличивается. Для идентификации представленного объекта требуются специальные знания в области ботаники и фармакогнозии.

Применение в практике работы судебно-химических отделений Бюро судебно-медицинской экспертизы и химико-токсикологических лабораторий сложнейшего аналитического оборудования (высокоэффективные жидкостные хроматографы, газовые хроматографы с масс-селективными детекторами, приборы иммуноферментного анализа, различные виды спектрометров) требуют от специалистов высокого

уровня подготовки в области аналитической, физической и фармацевтической химий. В свою очередь использование высокочувствительного оборудования позволяет определить терапевтические дозы некоторых веществ и/или их метаболитов. Интерпретация полученных результатов требует от специалиста понимания тонкостей биохимических процессов в организме человека и знания клинической фармакологии.

Такой комплекс знаний и навыков работы дает только высшее фармацевтическое образование и квалификация провизора. Специалисты именно данной квалификации наиболее полно овладевают общими профессиональными (ОПК) и профессиональными (ПК) компетенциями, отвечающими задачам, которые необходимо решать при проведении судебно-химических и химико-токсикологических исследований.

Подписание Приказа Минтруда России от 14.03.2018 г. № 145н «Об утверждении профессионального стандарта «Специалист в области клинической лабораторной диагностики» (Зарегистрировано в Минюсте России 03.04.2018 г. № 50603) позволяет восстановить историческую справедливость и вернуть провизоров в область аналитической токсикологии. В соответствии с данным нормативным актом лица с высшим фармацевтическим образованием получили право занимать должности химика-эксперта медицинской организации и «выполнять организацию и аналитическое обеспечение клинических лабораторных исследований третьей категории сложности» (общая трудовая функция, уровень квалификации 7) [1].

Выход данного профессионального стандарта является очень своевременным, так как 16.04.2018 года был зарегистрирован ФГОС 3++ (33.05.01) Фармация. Как нам известно, данный стандарт определяет только обязательные требования при реализации основных профессиональных программ высшего образования [2]. В настоящее время ведущие фармацевтические вузы страны активно работают над проектом примерной основной образовательной программой, которая в конечном итоге и определит, каких специалистов мы будем выпускать.

Специалистами кафедры фармацевтической химии ФГОУ ВО СПХФУ, занимающимися вопросам преподавания токсикологической химии и токсикологии, были внесены предложения по формированию профиля выпускника фармацевтического вуза в направлении клинической лабораторной диагностики. Нами были разработаны следующие предложения по данному направлению:

1. Изложить ОПК-1 в редакции «Способен использовать основные биологические, физико-химические, химические, математические методы для разработки, исследований и экспертизы лекарственных средств и биологических объектов, изготовления

лекарственных препаратов», дополнив её словами «биологические объекты».

Соответственно для данной компетенции предложить следующие индикаторы:

- ОПК-1.2. «Применяет основные физико-химические и химические методы анализа для разработки, исследований и экспертизы лекарственных средств, лекарственного растительного сырья и биологических объектов» (дополнено «биологических объектов»);

- ОПК-1.4. «Применяет математические методы и осуществляет математическую обработку данных, полученных в ходе разработки лекарственных средств, а также исследований и экспертизы лекарственных средств, лекарственного растительного сырья и биологических объектов» (так же дополнено «биологических объектов»).

2. Включить компетенцию ОПК-2 «Способен применять знания о морфофункциональных особенностях, физиологических состояниях и патологических процессах в организме человека для решения профессиональных задач» и индикатор:

- ОПК-2.1. «Анализирует фармакокинетику и фармакодинамику лекарственного средства на основе знаний о морфофункциональных особенностях, физиологических состояниях и патологических процессах в организме человека».

3. Включить компетенцию ОПК-6. «Способен использовать современные информационные технологии при решении задач профессиональной деятельности, соблюдая требования информационной безопасности» и индикаторы:

- ОПК-6.2. Осуществляет эффективный поиск информации, необходимой для решения задач профессиональной деятельности, с использованием правовых справочных систем и профессиональных фармацевтических баз данных;

- ОПК-6.3. Применяет специализированное программное обеспечение для математической обработки данных наблюдений и экспериментов при решении задач профессиональной деятельности;

- ОПК-6.4. Применяет автоматизированные информационные системы во внутренних процессах медицинской и (или) фармацевтической организации, а также для взаимодействий с клиентами и поставщиками.

4. Изложить ПКО-5 в следующей редакции в соответствии с трудовой функцией, изложенной в профстандарте: «Способен выполнять клинические лабораторные исследования третьей категории сложности, в том числе на основе внедрения новых методов и методик исследования», и предлагаются индикаторы:

- ПКО-5.1. Проводить анализ токсических веществ, используя комплекс современных высокотехнологичных физико-химических, биологических и химических методов анализа; или в интерпретации

ГММУ им. И.М. Сеченова ПКО-5.3. Проводит химико-токсикологические исследования;

- ПКО-5.2 Интерпретирует результаты судебно-химической и химико-токсикологической экспертизы с учетом процессов биотрансформации токсических веществ и возможностей аналитических методов исследования в соответствии с действующей нормативной документацией, или в интерпретации ГММУ им.И.М.Сеченова ПКО-5.2. Интерпретирует и оценивает результаты качества клинических лабораторных исследований третьей категории сложности;

ПКО-5.4. Составляет отчеты о проведенных клинических лабораторных исследованиях

5. Предложить профессиональные компетенции рекомендуемые (ПКР) в области *научно-исследовательской деятельности*:

- ПКР-15 Способен проводить исследования в области разработки методик для целей химико-токсикологического анализа;

в области *экспертно аналитической деятельности*:

- ПКР-20а. Способен проводить контроль качества клинических лабораторных исследований третьей категории сложности на различных этапах химико-токсикологических исследований;

и индикаторы:

- ПКР-20а.1. Применяет и разрабатывает СОП по химико-токсикологическим исследованиям третьей категории сложности

- ПКР-20а.2. Выполняет валидацию методик химико-токсикологических исследований третьей категории сложности;

в области *организационно-управленческой деятельности*:

- ПКР-21а. Способен организовывать контроль качества химико-токсикологических исследований третьей категории сложности

- ПКР-20б. Способен организовывать работу персонала химико-токсикологической лаборатории и вести делопроизводство

На кафедре фармацевтической химии СПХФУ с 2010 года преподается дисциплина «Токсикология и медицинская защита», как модуль учебной дисциплины «Безопасность жизнедеятельности. Медицина катастроф». Этот опыт позволил нам внести предложения по формированию компетенции и ее индикаторов достижений для данной дисциплины:

1. Универсальная компетенция – УК-8 «Способен создавать и поддерживать безопасные условия жизнедеятельности, в том числе при возникновении чрезвычайных ситуаций», и индикаторы к ней:

- УК-8.1. Анализирует факторы вредного влияния на жизнедеятельность элементов среды обитания (технических средств, технологических процессов, материалов, аварийно-опасных химических веществ, зданий и сооружений, природных и социальных явлений), дополнив словами «аварийно-опасных химических веществах»;

- УК-8.2. Идентифицирует опасные и вредные факторы в рамках осуществляемой деятельности, в том числе отравляющие и высокотоксичные вещества, биологические средства и радиоактивные вещества, дополнив словами «в том числе отравляющие и высокотоксичные вещества, биологические средства и радиоактивные вещества»;

- УК-8.3. Выявляет и устраняет проблемы, связанные с нарушениями техники безопасности на рабочем месте; участвует в мероприятиях по предотвращению чрезвычайных ситуаций;

- УК-8.4. Соблюдает и разъясняет правила поведения при возникновении чрезвычайных ситуаций природного и техногенного происхождения; оказывает первую помощь, участвует в восстановительных мероприятиях;

2. ОПК-5 «Способен оказывать первую помощь на территории фармацевтической организации при неотложных состояниях у посетителей до приезда бригады скорой помощи» и индикаторы к ней:

- ОПК-5.1. Устанавливает факт возникновения неотложного состояния у посетителя аптечной организации, при котором необходимо оказание первой помощи, в том числе при воздействии агентов химического терроризма и аварийно-опасных химических веществ, дополнив словами об агентах химического терроризма и аварийно-опасных химических веществах;

- ОПК-5.3. Использует медицинские средства защиты, профилактики, оказания медицинской помощи и лечения поражений токсическими веществами различной природы, радиоактивными веществами и биологическими средствами.

В соответствии с ФЗ-273 «Об образовании в Российской Федерации» (часть 3 статьи 108) и ФЗ-323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (часть 4.1 статьи 100) для более узкой специализации выпускников, предусмотрена ординатура. В соответствии с профстандартом это ординатура по направлению «Клиническая лабораторная диагностика», однако, вероятно, выпускников-провизоров в данную ординатуру на базе медицинских вузов принимать не будут. Открытие такого направления для фармацевтических вузов остается под вопросом.

Предложением СПХФУ для второго этапа (второй год) подготовки в ординатуре по направлению 33.08.03 – фармацевтическая химия и фармакогнозия [3] является освоение следующих компетенций:

1. ПК-8 «Способен руководить работой контрольно-аналитической и химико-токсикологической лабораторий»;

2. ПК-2Х «Способен проводить исследования по фармако- и токсикокинетике, включая определение лекарственных веществ и их метаболитов в биологических объектах» и его индикатор:

– ПК-2Х.1. Применять высокотехнологичное аналитическое оборудование при проведении фармако-, токсикокинетических и химико-токсикологических исследований.

3. ПК-2ХХ «Способен обеспечивать функционирование и мониторинг системы обеспечения качества химико-токсикологических исследований».

Предлагается данное направление подготовки назвать «Клиническая лабораторная диагностика. Химико-токсикологический анализ».

Перечень организаций, в которых могут работать выпускники фармацевтических вузов, постоянно расширяется. Теперь это не только аптеки, контрольно-аналитические или химико-токсикологические лаборатории, но и предприятия химической, биотехнологической, фармацевтической, пищевой, косметической промышленности, организации и лаборатории, занимающиеся проблемами экологии и профилактической медицины.

Знания, полученные студентами-фармацевтами при изучении токсикологии, помогут им стать всесторонне грамотными специалистами, а став руководителями – с большей ответственностью относиться к вопросам соблюдения правил техники безопасности, охраны окружающей среды, защиты персонала и населения в случае возникновения химических аварий и катастроф [4]. Хорошая базовая подготовка выпускников фармацевтических вузов, в том числе и по токсикологической химии, позволит им применить свои знания в структурах Министерства по чрезвычайным ситуациям и Министерства обороны, занимающихся вопросами химической и радиационной разведки.

Таким образом, предлагаемый профиль формирования специалиста в области токсикологической химии и токсикологии перспективен и отвечает современному уровню развития фармации, а специалисты, прошедшие данную подготовку, будут востребованы.

#### **Список литературы:**

1. Приказ Минтруда России от 14.03.2018 г. № 145н «Об утверждении профессионального стандарта "Специалист в области клинической лабораторной диагностики» (Зарегистрировано в Минюсте России 03.04.2018 г. № 50603) <https://minjust.consultant.ru/documents/38993>
2. Приказ Министерства образования и науки РФ от 27.03.2018 г. № 219 «Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта высшего образования – специалитет по специальности 33.05.01 Фармация» Зарегистрировано в Минюсте России 16.04.2018 г. № 50789) <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71826114/>
3. Приказ № 1144 Министерства образования и науки РФ от 27.08.2014 г. «Об утверждении Федерального государственного образовательного стандарта высшего образования по специальности 33.08.03



Фармацевтическая химия и фармакогнозия (уровень подготовки кадров высшей квалификационной категории)»

<http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71592980/#0>

4. Стрелова, О.Ю. Вопросы токсикологии в додипломной подготовке специалистов фармацевтического профиля / О.Ю. Стрелова, Е.Н. Степанова, А.Н. Гребенюк // Токсикологический вестник. - 2017. - № 6(147). - С.8-16.

## **К ВОПРОСУ О СПЕЦИФИКЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ МЕДИЦИНСКОГО ОСВИДЕТЕЛЬСТВОВАНИЯ В СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ**

*Гофенберг М.А.*

*ГАУЗ Свердловской области «Областная наркологическая больница»,  
ГБУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая  
психиатрическая больница», г. Екатеринбург*

В Свердловской области функционирует пять химико-токсикологических лабораторий (ХТЛ), выполняющих химико-токсикологические исследования в рамках медицинского освидетельствования на состояние опьянения. В городе Екатеринбурге расположены ХТЛ ГАУЗ СО «Областная наркологическая больница» и ХТЛ головной территории ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая психиатрическая больница». Лаборатории, осуществляющие химико-токсикологические исследования в северном и южном управленческих округах области, находятся в филиалах ГАУЗ СО «СОКПБ» в городах Серов и Каменск-Уральский. В городе Нижнем Тагиле ХТЛ функционирует на базе ГБУЗ СО «Психиатрическая больница №7».

В целях реализации приказа Министерства здравоохранения РФ от 18 декабря 2015 года №933н «О порядке проведения медицинского освидетельствования на состояние опьянения (алкогольного, наркотического или иного токсического)» [1], для указанных ХТЛ Министерством здравоохранения Свердловской области ежегодно утверждаются объемы подтверждающих химико-токсикологических исследований, выполняемых для больниц области, а также перечень закрепленных за ними медицинских организаций [2, 3, 4].

Химико-токсикологическая лаборатория в структуре клинко-диагностической лаборатории ГАУЗ СО «Областная наркологическая больница» выполняет подтверждающие химико-токсикологических исследований с целью медицинского освидетельствования населения Свердловской области на состояние опьянения по направлениям правоохранительных органов. Химико-токсикологическая лаборатория ГБУЗ СО «СОКПБ» проводит химико-токсикологические исследования проб

водителей транспортных средств. На долю двух ХТЛ г.Екатеринбурга приходится свыше 80% всех проводимых подтверждающих исследований.

Спектр наркотических средств и психотропных веществ, обнаруживаемых в ХТЛ ГАУЗ СО «ОНБ» и в ХТЛ ГБУЗ СО «СОКПБ» в пробах освидетельствуемых лиц, чрезвычайно разнообразен, что обусловлено особенностями географического расположения региона. Вместе с тем, спектр выявляемых веществ имеет свои особенности в зависимости от категории обследуемых лиц.

**Цель данной работы:** провести сравнительный анализ структуры выявляемых наркотических средств и психотропных веществ в ХТЛ Свердловской области при проведении медицинского освидетельствования на состояние опьянения.

**Материалы и методы исследования.**

Ретроспективный анализ результатов подтверждающих химико-токсикологических исследований, проводимых в рамках медицинского освидетельствования в ГАУЗ СО «ОНБ» и ГБУЗ СО «СОКПБ» за 2016-2017 гг.

**Результаты и их обсуждение.**

В 2017 году во всех ХТЛ Свердловской области количество положительных результатов составило свыше 40% от общего количества подтверждающих химико-токсикологических исследований. Так, количество случаев обнаружения наркотических средств и психотропных веществ (без учета иных, вызывающих состояние опьянения токсических веществ) в биологических жидкостях лиц, управляющих транспортными средствами, составило 41,1%. Выявляемость среди потребителей наркотических средств и психотропных веществ, направленных на медицинское освидетельствование правоохранительными органами, составила 50,0%. Вероятно, меньшее количество положительных результатов среди водителей транспортных средств обусловлено Порядком проведения медицинского освидетельствования, регламентирующим обязательное проведение химико-токсикологических исследований вне зависимости от результатов исследований выдыхаемого воздуха на наличие алкоголя.

Несмотря на различный контингент освидетельствуемых, в возрастной структуре лиц, в биологических пробах которых были обнаружены наркотические и/или психотропные вещества, в 2017 году значительных отличий не наблюдалось (рис.1). Так, основную массу потребителей наркотических средств составляли лица от 18 до 45 лет.

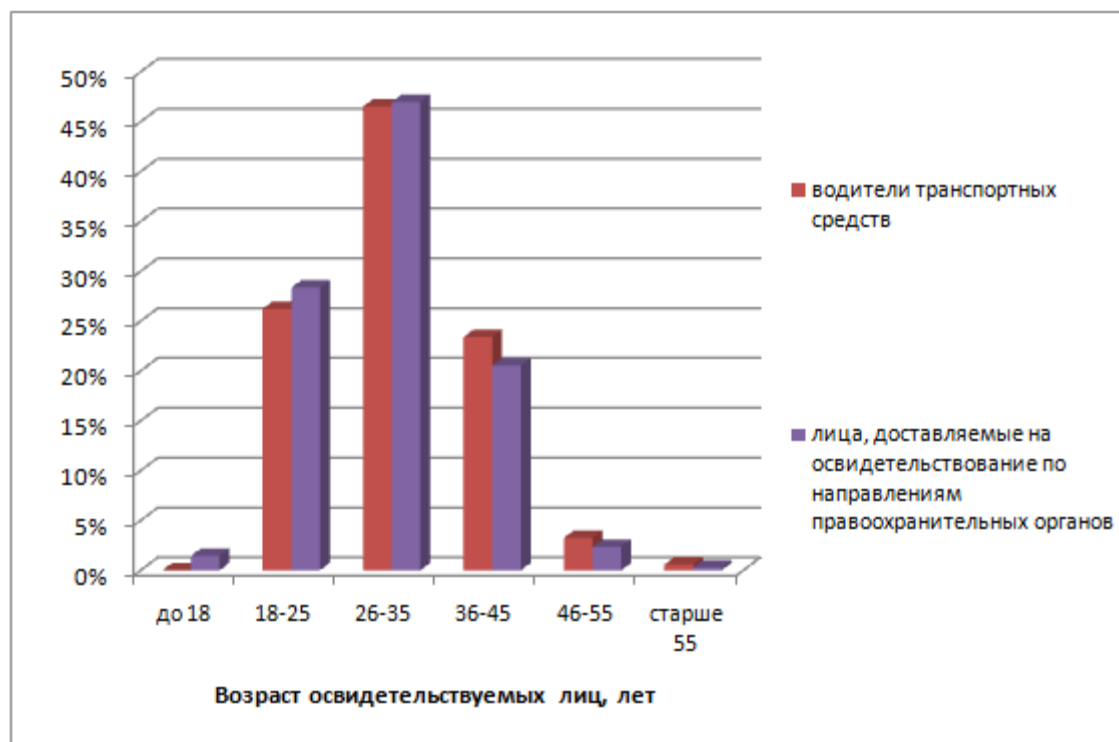


Рис. 1. Возрастная структура освидетельствуемых лиц, в биологическом материале которых были обнаружены наркотические и/или психотропные вещества.

Вместе с тем, отмечено различие в спектре потребляемых веществ лицами старшей возрастной категории. В пробах освидетельствуемых лиц старше 55 лет среди водителей транспортных средств наиболее часто обнаруживались психотропные вещества – производные барбитуровой кислоты и производные 1,4-бензодиазепина, в то время как среди лиц того же возраста, доставленных правоохранительными органами, – катиноны и каннабиноиды.

Мониторинг данных ХТЛ ГАУЗ СО «ОНБ» и ГБУЗ СО «СОКПБ» за 2016-17 гг показал, что наибольшее распространение среди потребителей наркотических средств получили новые психоактивные вещества синтетического происхождения, в то время как количество случаев острых отравлений «традиционными» препаратами – опиатами, амфетаминами, каннабиноидами – значительно меньше (рис. 2, 3).

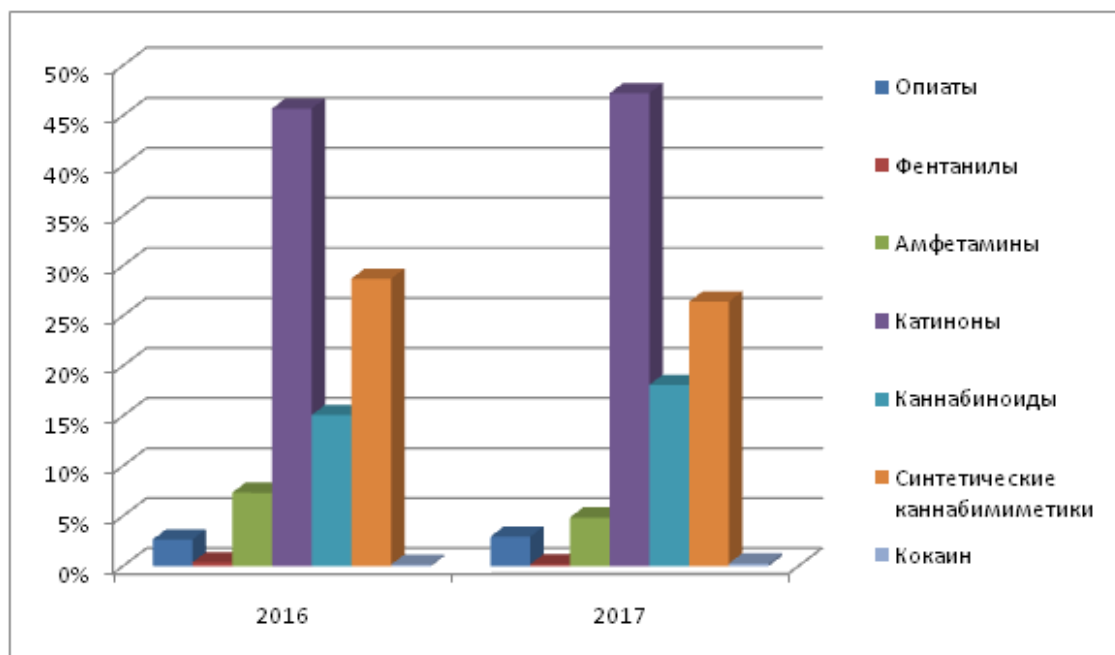


Рис. 2. Динамика выявления наркотических средств в биожидкостях освидетельствуемых лиц в 2016-2017гг по данным ХТЛ ГАУЗ СО «ОНБ» (в % от общего количества положительных результатов).

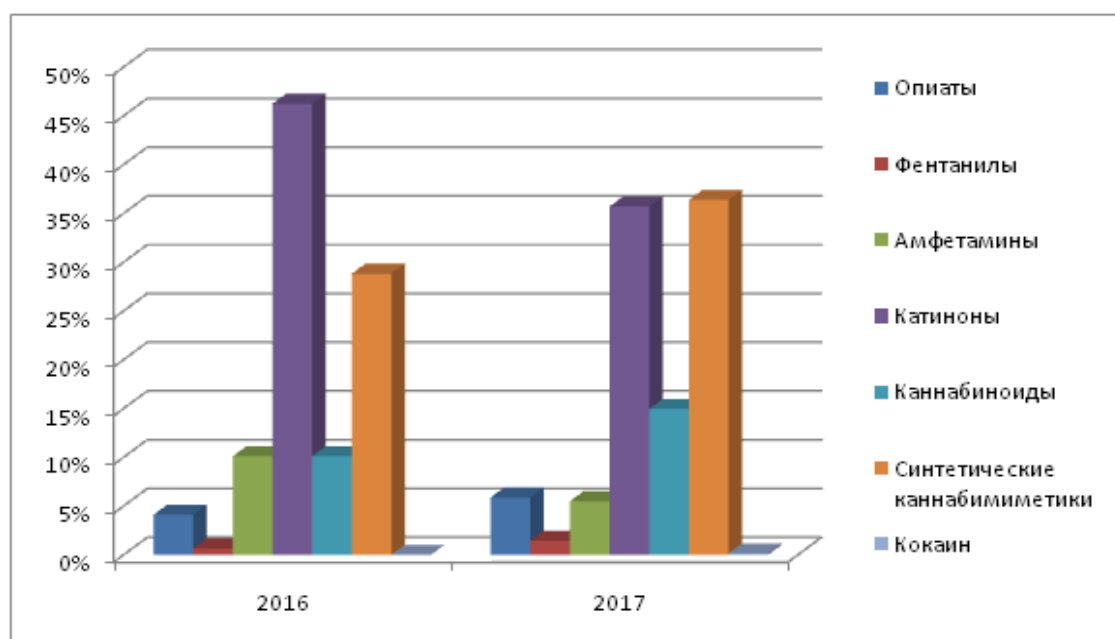


Рис. 3. Динамика выявления наркотических средств в биожидкостях освидетельствуемых лиц в 2016-2017гг по данным ХТЛ ГБУЗ СО «СОКПБ» (в % от общего количества положительных результатов).

Однако несмотря на общие тенденции в структуре выявляемых веществ, обусловленных распространенностью новых психоактивных соединений, видны определенные различия в спектре выявляемых веществ, обусловленные разным контингентом освидетельствуемых лиц (рис.4).

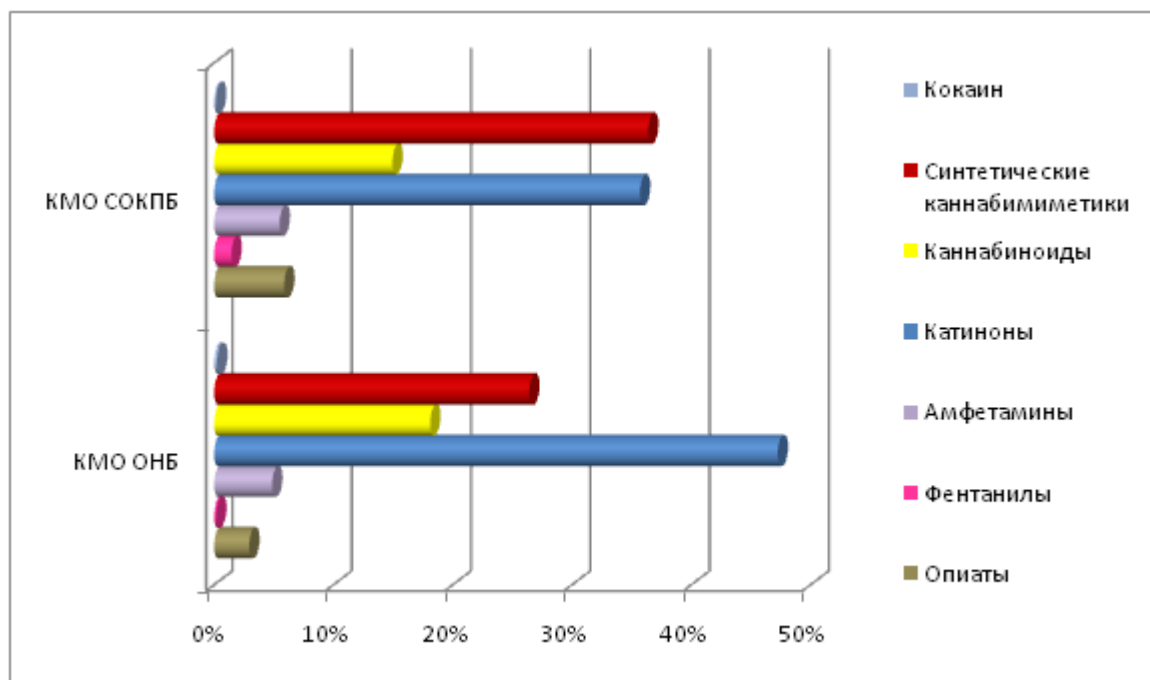


Рис. 4. Структура выявляемых веществ (в процентах от общего количества положительных результатов за 2017 год) по данным ХТЛ ГАУЗ СО «ОНБ» и ГБУЗ СО «СОКПБ».

Как видно из данных, представленных на рис. 3, 4 особую популярность среди водителей транспортных средств приобрели наркотические средства, употребляемые ингаляционно, – каннабиноиды и синтетические каннабимиметики (38,9% от общего количества положительных результатов в 2016 году и 51,3% от общего количества положительных результатов в 2017 году). Так, в 2016 году было зарегистрировано 268 случаев употребления синтетических каннабимиметиков, в 2017 году этот показатель составил 477 случаев. Однако, несмотря на высокую распространенность «дизайнерских» наркотических средств, обращает на себя внимание спад употребления синтетических каннабимиметиков по сравнению с периодом 2013-2015 гг. Так, по данным ХТЛ ГБУЗ СО «СОКПБ», в 2014 году в г.Екатеринбурге было выявлено 711 водителей транспортных средств, употребляющих синтетические каннабимиметики [5]. Доля лиц, злоупотребляющих катинонами, составила вторую по численности группу освидетельствуемых водителей транспортных средств (46,2% в 2016 году и 35,7% в 2017 году).

Среди лиц, доставленных в кабинет медицинского освидетельствования ГАУЗ СО «ОНБ» правоохрательными органами, наибольший процент положительных результатов был обусловлен употреблением катинонов ( $\alpha$ -пирролидиновалерофенон, мефедрон, этилон, бутилон, пентедрон, флэфедрон и др.) (рис. 2, 4). Значительный процент положительных результатов обусловлен сочетанным употреблением

катинонов и наркотических средств других классов (опиаты, амфетамины, синтетические каннабимиметики).

Интерпретация полученных результатов подтверждающих химико-токсикологических исследований также имеет свои особенности. Так, при обнаружении в биологических жидкостях водителей транспортных средств психотропных веществ (фенобарбитал), а также других лекарственных веществ, способных вызывать нарушение физических и психических функций, которые могут повлечь неблагоприятные последствия при деятельности, связанной с источником повышенной опасности, выносится заключение «установлено состояние опьянения».

В пробах водителей транспортных средств часто встречаются лекарственные вещества, не относящиеся к наркотическим или психотропным, но в инструкции к которым указано, что в период лечения рекомендовано воздерживаться от управления автомобилем, занятий потенциально опасными видами деятельности или управления механизмами, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Так, по данным лаборатории ГБУЗ СО «СОКПБ», при химико-токсикологических исследованиях часто обнаруживаются вещества, обладающие антигистаминной активностью, доксиламин, флуконазол, в инструкциях к лекарственным препаратам которых указаны данные ограничения.

При медицинском освидетельствовании водителей транспортных средств возникает сложности с интерпретацией результатов при обнаружении в биологических пробах фентанила и его метаболитов, поскольку при химико-токсикологическом исследовании невозможно дифференцировать, обусловлено ли появление фентанила введением лекарственного препарата при травме в результате дорожно-транспортного происшествия сотрудниками бригады скорой медицинской помощи, либо немедицинским приемом данного вещества. Обнаружение фентанила у лиц, доставленных на освидетельствование правоохрнительными органами, однозначно интерпретируется как немедицинское употребление вещества, вследствие чего выносится положительное заключение о состоянии опьянения.

#### **Выводы:**

1. Сравнительный анализ данных результатов химико-токсикологических исследований ХТЛ ГАУЗ СО «ОНБ» и ГБУЗ СО «СОКПБ», проводимых при медицинском освидетельствовании, показал, что структура выявляемых веществ в целом сходна по всему региону, однако отмечены особенности, обусловленные различными категориями освидетельствуемых лиц – водителей транспортных средств и лиц, обследуемых по направлению правоохрнительных органов.

2. По данным ХТЛ ГБУЗ СО «СОКПБ», отмечена тенденция к увеличению злоупотребления каннабиноидами и синтетическими каннабимиметиками среди водителей транспортных средств.

3. Согласно данным ХТЛ ГАУЗ СО «ОНБ», среди лиц, проходящих медицинское освидетельствование на состояние опьянение, наибольший процент положительных результатов химико-токсикологических исследований обусловлен обнаружением в биологических пробах синтетических катинонов.

4. Отмечены особенности интерпретации результатов химико-токсикологического исследования при обнаружении лекарственных веществ в пробах освидетельствуемых лиц.

#### **Список литературы:**

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрав России) «О порядке проведения медицинского освидетельствования на состояние опьянения (алкогольного, наркотического или иного токсического)» от 18.12.15 г. № 933н.
2. Приказ Министерства здравоохранения Свердловской области «О распределении объемов химико-токсикологических исследований биологических жидкостей человека на выявление наркотических средств и психотропных веществ в учреждениях здравоохранения Свердловской области на 2016 год» от 05.05.17г № 671-п.
3. Приказ Министерства здравоохранения Свердловской области «О распределении объемов химико-токсикологических исследований биологических жидкостей человека на выявление наркотических средств и психотропных веществ в учреждениях здравоохранения Свердловской области на 2017 год» от 15.02.17г № 253-п.
4. Приказ Министерства здравоохранения Свердловской области «О распределении объемов химико-токсикологических исследований биологических жидкостей человека на выявление наркотических средств и психотропных веществ в учреждениях здравоохранения Свердловской области на 2018 год» от 29.01.18г № 113-п.
5. Шевырин В.А. Синтетические каннабиноиды в качестве новых психоактивных соединений. Установление структур, аналитические характеристики, методы определения и идентификация в объектах анализа наркотических средств. – М.: Издательство «Перо», 2015. – 607 с.

## **ФЕРМЕНТАТИВНЫЙ ГИДРОЛИЗ КАК МЕТОД ИЗОЛИРОВАНИЯ ТОКСИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ ИЗ БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТОВ (КРОВЬ, ВОЛОСЫ) ДЛЯ ЦЕЛЕЙ ХИМИКО– ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

*Чувина Н.А., Слустовская Ю.В., Крысько М.В., Стрелова О.Ю., Куклин В.Н.  
ФГБОУ ВО Санкт-Петербургская государственная химико-  
фармацевтическая академия,  
Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городская наркологическая больница»*

Проведение лабораторного исследования включает четыре основных этапа: изолирование токсических веществ из биологического объекта, очистку и концентрирование полученного извлечения, идентификацию веществ и их количественное определение.

Основным и наиболее важным этапом в анализе токсических веществ является процесс изолирования ксенобиотиков из биологического объекта. На этом этапе можно частично или полностью потерять токсикант и впоследствии не обнаружить его даже при использовании современного и высокочувствительного аналитического оборудования.

Попадая в организм человека токсические вещества не только подвергаются биотрансформации, образуя конъюгаты, например, с глюкуроновой кислотой, но и могут взаимодействовать с белками крови, тканей, а также с белками и липидами волос, встраиваясь в волосяной стержень и сохраняясь в структуре волос в течении длительного времени. Данные пути поведения токсикантов в организме необходимо учитывать при проведении пробоподготовки биологических объектов, таких как кровь, моча, волосы [1,2,3].

В настоящее время наиболее часто в практике химико–токсикологических и судебно–химических лабораторий применяют методы кислотного и щелочного гидролиза для разрушения связи между белком или глюкуроновой кислотой и токсикантом с целью последующего его изолирования и анализа извлечений.

Некоторые авторы для исследования основных классов наркотических, психотропных и других токсических веществ предлагают метод мягкого энзиматического (ферментативного) гидролиза биообъектов. Условия проведения их подбирают таким образом, чтобы фермент проявлял свою максимальную активность и при этом лабильные вещества не подвергались гидролизу. В настоящее время в литературе приведены методики ферментативного гидролиза с использованием таких ферментов, как  $\beta$ -глюкуронидаза, арилсульфатаза, протеиназа К, протеазы Е, протеазы VIII и биопураза [3,4,5,6].

На базе ФГБОУ ВО СПХФУ начиная с 2009 года проводятся исследования по разработке методик ферментативного гидролиза биообъектов: плазма крови (результаты исследований опубликованы в



работе Чувиной Н. А. [7]), волосы (шерсть) (результаты исследований опубликованы в работе Слустовской Ю. В. [8]) с применением протеолитических ферментов: трипсин, химотрипсин, химопсин, пепсин и папаин.

Данные научные исследования начались с разработки методик гидролиза трипсином, химотрипсином, химопсином и пепсином для изолирования токсикантов из модельного комплекса «плазма крови – раствор анализируемого вещества». Использовали модельный комплекс «плазма крови – раствор анализируемого вещества», приготовление которого приведено в литературе Чёгёром С. И. [9]. В качестве модельных лекарственных веществ выбрали кофеин, фенобарбитал, барбитал, димедрол, цецекоксиб, папаверин, хлоропирамина гидрохлорид, клемастин. Разработку методик ферментативного гидролиза начали с подбора оптимальных условий: рН буферного раствора подбирали на основании анализа данных литературы, соотношение фермент : субстрат, температура и время инкубации [10]. Результаты проведенного Чувиной Н. А. исследования применения ферментативного гидролиза комплекса «раствор альбумина – раствор вещества» протеолитическими ферментами доказали, что на процесс гидролиза ферментами плазмы крови влияют свойства самого фермента, значение рН, температура и время инкубации [7]. По результатам исследований Чувиной Н. А. также было показано, что изолирование исследуемых веществ после гидролиза трипсином и химопсином приводит к увеличению степени экстракции их в 1,5 – 2 раза по сравнению с методом прямой жидкость–жидкостной экстракцией и сопоставимые результаты с методом твердофазной экстракцией. Применение химотрипсина и пепсина не привело к существенному росту экстракции по сравнению с жидкость–жидкостной по причине меньшей специфичности химотрипсина и пепсина к аминокислотам в последовательности белков плазмы (альбумина) (табл. 1) [7].

Для методик гидролиза белков плазмы крови трипсином и химопсином были определены валидационные характеристики: сходимость, внутрилабораторная воспроизводимость, робастность. Для более широкого внедрения в практику лабораторий данных методик изолирования в настоящее время на базе СПХФУ идет апробация их на цельной крови.

Проведенные Чувиной Н.А. исследования [7] показали и доказали перспективность применения методик гидролиза перечисленными выше протеолитическими ферментами для изолирования ряда лекарственных веществ из плазмы крови, что позволило продолжить исследования по разработке методик энзимного гидролиза, используя в качестве объектов волосы.

Табл. 1. Результаты исследования по степени экстракции (%) веществ из модельного комплекса после прямой ЖЖЭ и гидролиза пепсином, трипсином, химотрипсином, химопсином (P=90%,n=6)

Анализируемое вещество	Прямая ЖЖЭ*	Гидролиз			
		пепсином	трипсином	химотрипсином	химопсином
	$\bar{X} \pm \Delta x, \%$				
кофеин	45,4±1,0	46,9±1,0	59,3±0,9	70,4±3,9	77,2±1,7
фенобарбитал	29,4±2,1	37,5±1,8	62,1±3,0	52,5±2,4	58,8 ± 2,1
барбамил (кислотная форма)	22,1±1,8	28,5±1,2	75,1±3,8	37,5±1,4	38,9±1,8
целекоксиб	18,7±0,8	23,4±2,0	37,7±1,8	51,1±2,4	52,6±0,9
хлоропирамин	16,5±1,3	21,1±0,6	26,8±1,7	35,6±1,9	36,4±1,3
дифенгидрамин	8,9±0,7	14,4±0,6	16,3±0,6	19,9±1,4	22,5±1,6
клемастин	3,2±0,3	4,5±0,1	6,9±0,2	13,6±0,7	11,9±0,3
папаверин	11,2±0,4	15,1±0,3	17,7±0,9	22,5±0,7	22,9±0,8

В проводимом нами эксперименте использовали шерсть морских свинок черного и белого природного окраса, протеолитические ферменты: трипсин, химотрипсин, химопсин и папаин, которые выбирали, основываясь на аминокислотном составе белков шерсти (волос). В качестве модельных лекарственных веществ (МЛВ) были выбраны фенобарбитал и димедрол: вещества различающиеся по кислотно-основным свойствам, химическому строению и встречающиеся в настоящее время в практике химико-токсикологических и судебно-химических лабораторий.

Для разработки модели длительного употребления лекарственных средств использовали белых и черных морских свинок, которым ежедневно вводили перорально 0,1 % раствор МЛВ. Шерсть срезали по истечении каждых 28 дней хирургическими ножницами как можно ближе к коже животных. Затем шерсть отмывали водой очищенной, метанолом, сушили и измельчали на вибрационной мельнице.

Опираясь на результаты предыдущего исследования [7], ферментативный гидролиз начинали с подбора условий проведения гидролиза: рН выбирали на основании данных литературы [10], выбор температуры инкубации осуществляли на основании результатов исследований Чувиной Н. А. [7] и данных литературы [10]. При определении оптимального соотношения фермент : субстрат равное 1:50 или 1:100 полученные результаты показали, что данные количественного содержания модельных лекарственных веществ в экстрактах сопоставимы,

что позволило нам также в целях оптимизации расхода фермента использовать в дальнейшем соотношение фермент : субстрат равное 1:100. Исследование по определению оптимального времени инкубации показало, что минимальное время гидролиза – 3 ч, максимальное – 6 ч (рис. 1). Для сравнения эффективности работы методик ферментативного гидролиза белков шерсти (волос) использовали методики кислотного и щелочного гидролиза, как наиболее часто используемые в практике химико-токсикологических лабораторий и судебно-химических отделений [3,11].

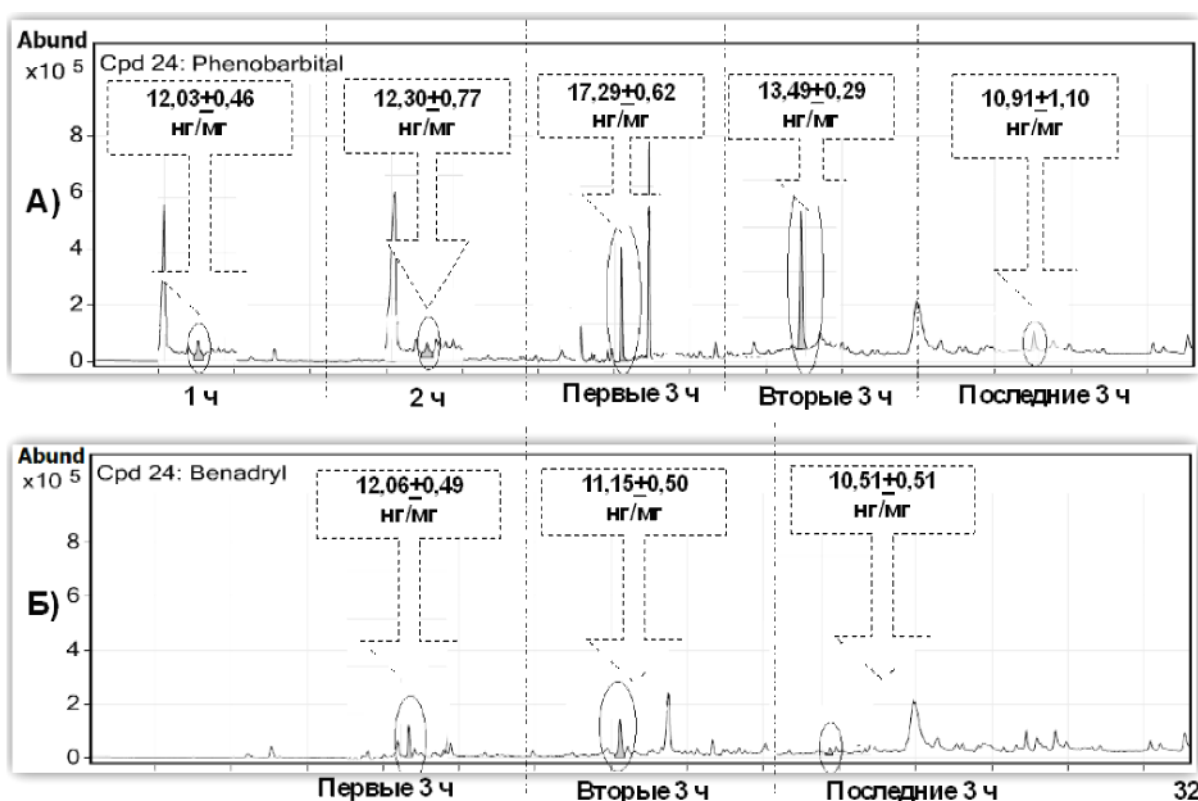


Рис.1. Количественное содержание фенобарбитала (А) и дифенгидрамина (Б) в экстрактах из образцов шерсти после ферментативного гидролиза

Результаты исследования показали, что наибольшее количественное содержание МЛВ было получено в экстрактах после гидролиза папаином, химотрипсином и химопсином (табл. 2), что объясняется не только низкой специфичностью данных ферментов, но и сродством к аминокислотам в последовательностях белков волос (шерсти).

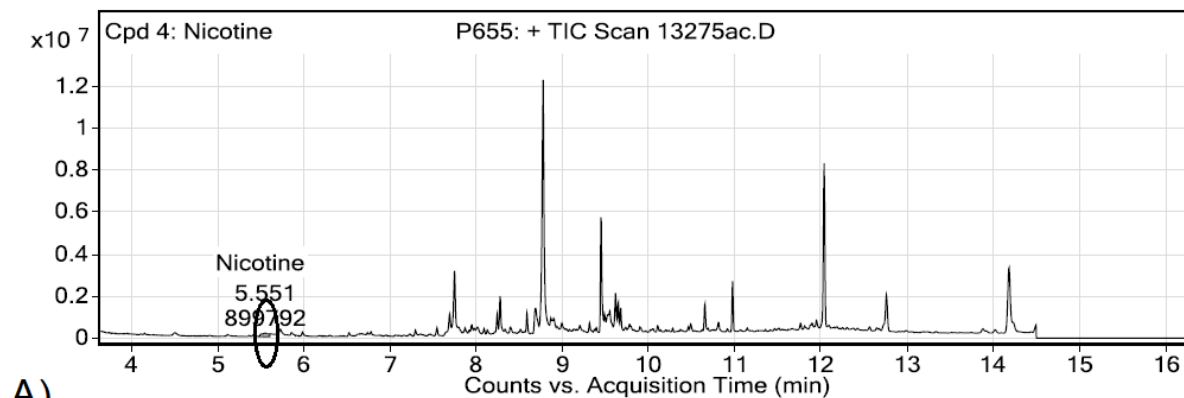
Табл. 2. Количественное содержание МЛВ в образцах белой и черной шерсти после кислотного/щелочного и ферментативного гидролиза (6 ч)

		Протеолитические ферменты				
МЛВ	Пробы шерсти	Кислотный/ щелочной гидролиз	ХИМОТРИПСИН	ТРИПСИН	ХИМОПСИН	ПАПАИН
Фенобарбитал	белая	29,86±1,31 $\epsilon = 4,39\%$ CV = 1,71%	30,78±0,91 $\epsilon = 2,94\%$ CV = 1,15%	25,48±0,80 $\epsilon = 3,15\%$ CV = 1,23%	29,26±0,65 $\epsilon = 2,23\%$ CV = 0,87%	29,13±0,43 $\epsilon = 1,48\%$ CV = 0,57%
	черная	19,32±1,88 $\epsilon = 9,74\%$ CV = 3,79%	29,07±1,19 $\epsilon = 4,11\%$ CV = 1,60%	25,27±0,65 $\epsilon = 2,58\%$ CV = 1,00%	26,34±0,88 $\epsilon = 3,35\%$ CV = 1,30%	28,43±1,02 $\epsilon = 3,58\%$ CV = 1,39%
Дифенгидрамин	белая	12,98±0,96 $\epsilon = 7,42\%$ CV = 2,89%	23,20±0,95 $\epsilon = 4,11\%$ CV = 1,60%	21,94±0,58 $\epsilon = 2,64\%$ CV = 1,03%	23,07±0,92 $\epsilon = 3,98\%$ CV = 1,55%	25,47±0,75 $\epsilon = 2,96\%$ CV = 1,15%
	черная	11,65±0,18 $\epsilon = 1,51\%$ CV = 0,59%	22,34±0,86 $\epsilon = 3,84\%$ CV = 1,50%	22,22±1,20 $\epsilon = 5,40\%$ CV = 2,10%	22,41±0,79 $\epsilon = 3,52\%$ CV = 1,37%	25,81±0,86 $\epsilon = 3,34\%$ CV = 1,30%

Для разработанных методик ферментативного гидролиза был определен валидационный параметр в двух вариантах: сходимость и внутрилабораторная воспроизводимость [6].

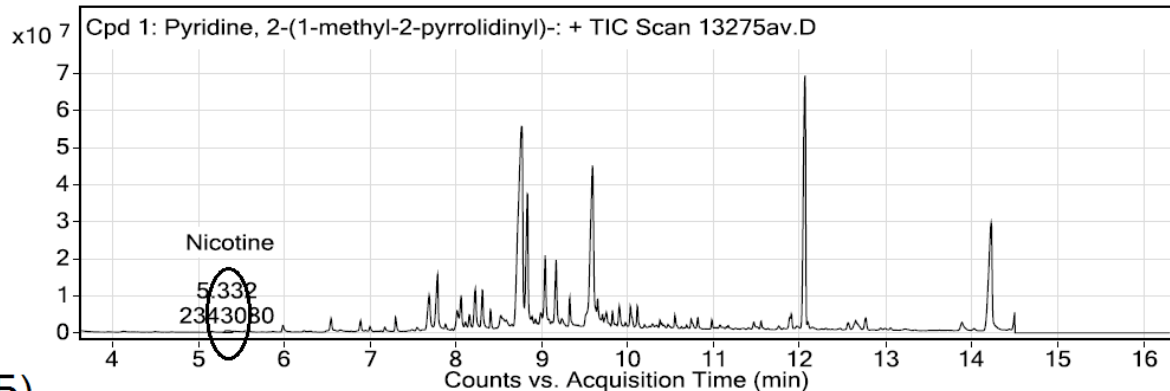
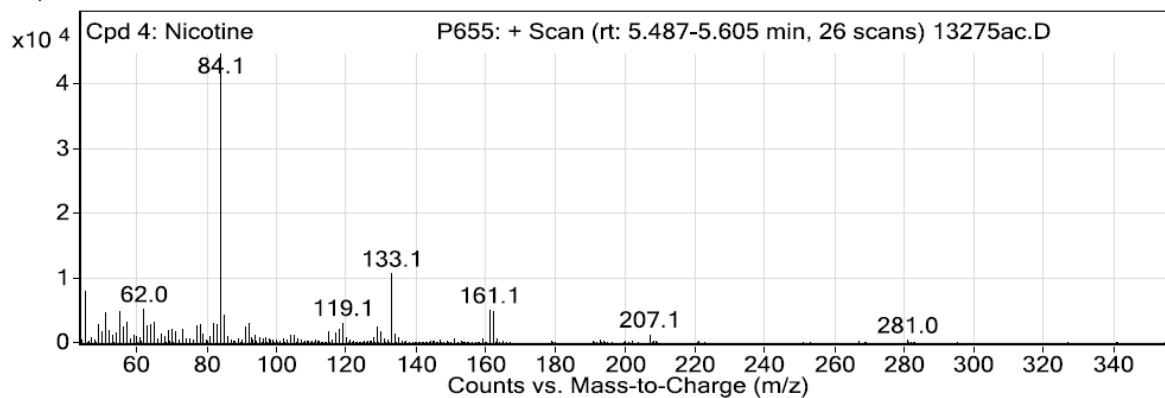
Далее разработанные методики были апробированы на образцах волос освидетельствуемых лиц, собранные согласно рекомендациям Приказа МЗ РФ от 27.01.2006 года № 40. Хотелось бы отметить, что, если масса образцов волос была 300 мг и более проводили параллельно кислотный, щелочной и ферментативный гидролиз. При наличии массы образцов волос не более 100 мг проводили только ферментативный гидролиз.

При проведении апробации были получены следующие результаты исследований: у пациента «А» был произведен отбор волос в количестве достаточном для проведения параллельно кислотного, щелочного и ферментативного гидролиза (рис. 2).



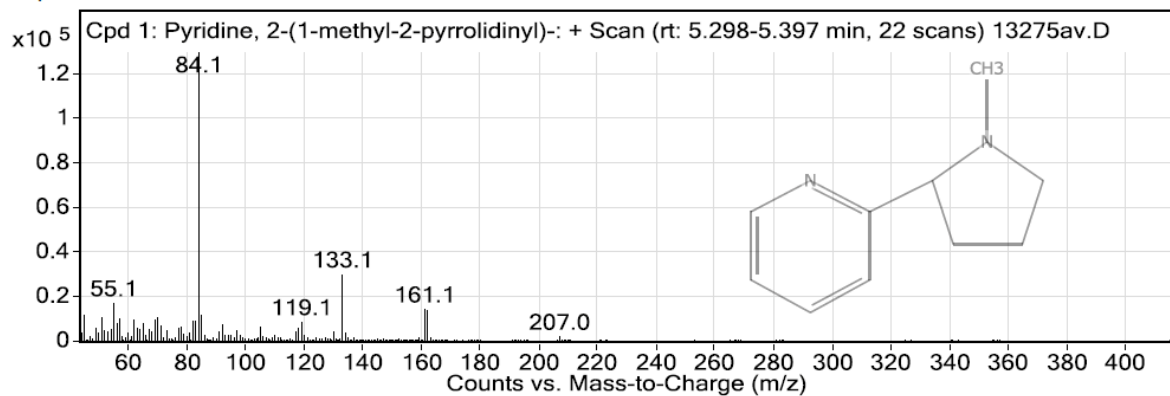
A)

MS Spectrum



Б)

MS Spectrum



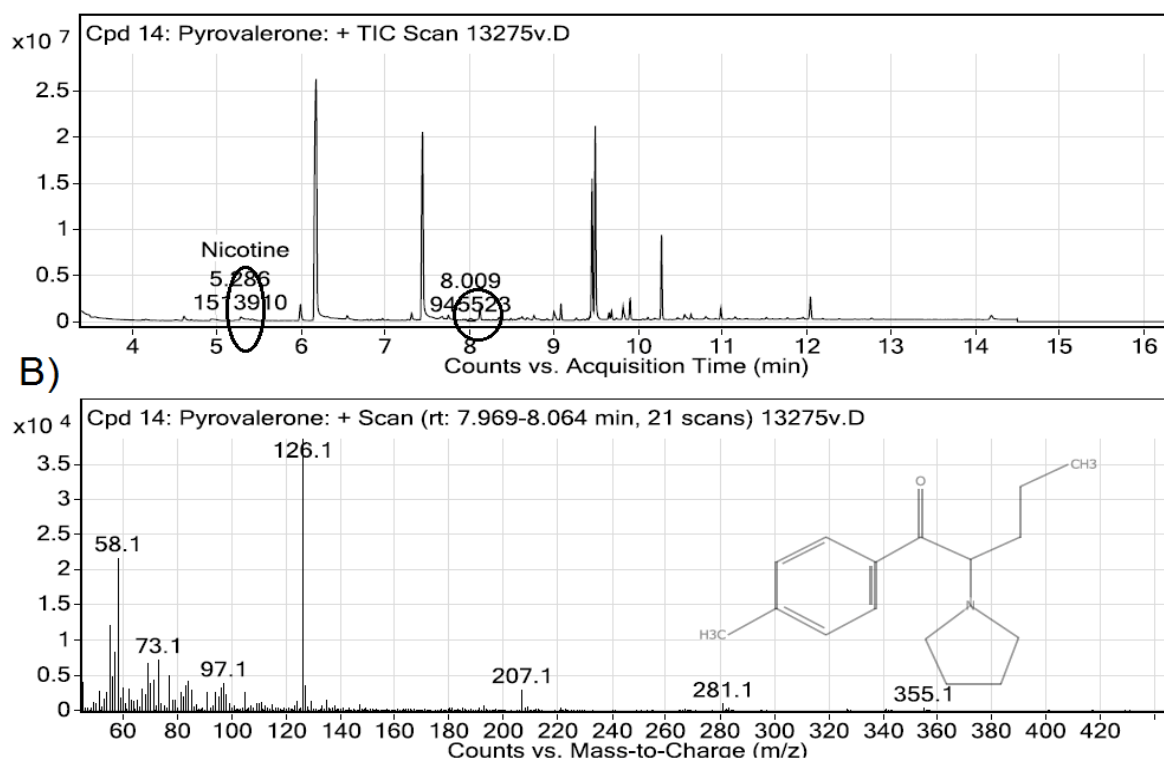


Рис. 2. Хроматограммы и масс-спектры экстрактов после кислотного (А), щелочного (Б) и ферментативного гидролиза папаином (В) образцов волос «пациента А».

На хроматограммах после кислотного (А) и щелочного гидролиза (Б) кроме пиков эндогенных веществ (олеиновая, пальмитиновая, гексадекановая кислоты, холестерол) был обнаружен пик со временем удерживания около 5 мин и характерным масс-спектром, что согласно библиотечным данным соответствует никотину. На хроматограмме после гидролиза папаином (В) кроме пиков эндогенных веществ и пика никотина, также был идентифицирован пик со временем удерживания около 8 мин и характерным масс-спектром, что согласно библиотеке соответствует пировалерону. Данное психотропное вещество (пировалерон) не было обнаружено в пробах волос после проведения кислотного и щелочного гидролиза даже на уровне базовой линии (на уровне шума).

Полученные результаты показали достоинства и возможности методики ферментативного гидролиза папаином с целью проведения скринингового исследования проб волос.

В некоторых случаях (согласно направлению на химико-токсикологическое исследование) забор биоматериала (волос) осуществляли параллельно отбору другого биообъекта – моча. Дополнительно забор волос проводили с целью доказательства наличия и отсутствия факта употребления наркотических, психотропных и иных токсических веществ или для подтверждения продолжительной ремиссии у пациентов, так как обнаружение большинства токсических веществ в моче возможно лишь в

сроки до 7 дней с момента последнего употребления. При проведении параллельного исследования проб мочи и волос от «пациента Б» и «пациента В», направленных для подтверждения ремиссии, были получены следующие результаты: в моче «пациента Б» обнаружен метадон и его основной метаболит (2,3–этилен–1,5–диметил–3,3–дифенилпирролидин (ЭДДП)), в образцах волос после проведения гидролиза папаином был обнаружен метадон. Метаболит метадона – ЭДДП обнаружен не был, что согласуется с данными литературы: накопление веществ в волосах уменьшается с увеличением их гидрофильности.

В моче «пациента В» обнаружили только никотин и его метаболиты: котинин и гидроксикотинин. В образцах волос «пациента В» помимо никотина был обнаружен амфетамин, что является доказательством факта употребления пациентом психотропного вещества [эпизодическое употребление без выраженной клинической картины и психического расстройства] и данный результат исследования является основанием для продолжения диспансерного наблюдения пациента и повторного направления на химико–токсикологическое исследование. Всего за время исследования было проанализировано 118 проб волос, из 14 образцов показали положительный анализ на наличие наркотических, психотропных и других токсических веществ, таких как метамфетамин, метилэксгонин, кокаин, амфетамин, форметорекс, пировалерон, метадон, тетрагидроканнабинол, фенобарбитал, тропикамид, димедрол, сальбутамол, никотин, флюконазол.

По результатам проведенного исследования был предложен алгоритм проведения изолирования токсикантов из структуры волос с применением ферментативного гидролиза (рис. 3).

В настоящее время продолжают исследования применения методик ферментативного гидролиза на шерсти лабораторных животных белой, черной и рыжей природной окраски, волосяной покров которых подвергли химическому воздействию: окрашиванию (обесцвечению). В данном исследовании изучается влияние искусственного окрашивания на процесс изолирования токсикантов с применением гидролиза химотрипсином, химопсином и папаином. Результаты исследования Крысько М.В. [12] показали, что в извлечении из обесцвеченной шерсти содержание МЛВ больше, чем в извлечениях из черной.

Также был проведен отбор проб мочи после последнего приема растворов МЛВ в течении последующих 7 дней, а по истечении 28 дней от последнего дня кормления животных провели отбор образцов шерсти. Полученные результаты показали, что в моче димедрол был обнаружен в первые четверо суток, далее данное модельное лекарственное вещество обнаружено не было. При исследовании проб шерсти черной природной окраски были получены следующие результаты количественного содержания димедрола, которое составило от  $6,04 \pm 3,86$  нг/мг до  $6,30 \pm 2,16$  нг/мг.

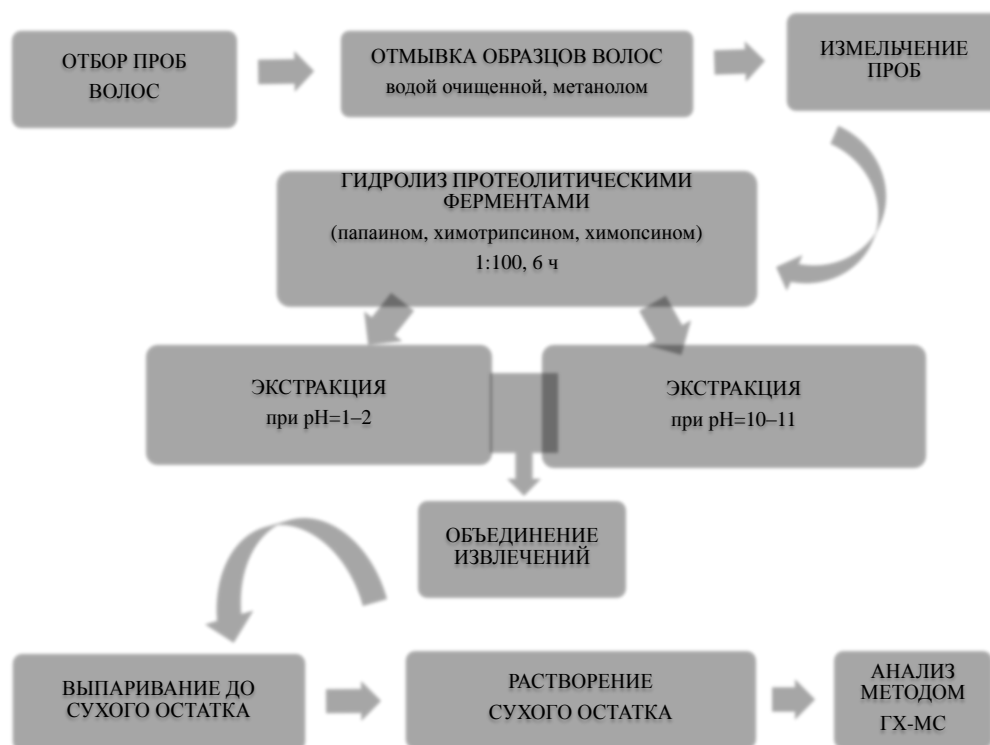


Рис. 3. Алгоритм изолирования токсикантов из структуры волос с применением ферментативного гидролиза

По результатам проведенных научно–исследовательских работ Чувиной Н.А., Слустовской Ю.В., можно сделать следующие выводы:

1. Ферментативный гидролиз является перспективным методом гидролиза в виду «мягких» условий проведения разрушения комплекса «белок – токсикант» для изолирования ксенбиотиков, особенно нестабильных в условиях кислотного или щелочного гидролиза
2. Для гидролиза плазмы крови рекомендовано применение ферментов трипсин и химопсин, показавших наилучшие результаты ввиду большей специфичности к аминокислотам в последовательности белка альбумина.
3. Для гидролиза белков шерсти (волос) рекомендовано использование ферментов папаин, химотрипсин и химопсин. Разработанные методики показали сопоставимую эффективность работы при изолировании веществ кислой и основной природы как на образцах белой, так и черной шерсти животных, что позволяет рекомендовать их для проведения гидролиза волос светлой и темной природной окраски.
4. Результаты апробации на экспертном материале (волосы) показали, что разработанные методики можно рекомендовать для внедрения в практику химико-токсикологических лабораторий и судебно-химических отделений с целью обнаружения лекарственных средств, (в том числе наркотических средств и психотропных веществ) обладающих разным химическим строением, кислотно-основными свойствами и способных к



разрушению или нестабильных в условиях кислотного или щелочного гидролиза.

5. Предварительные результаты в работе Крысько М. В. показали, что данные методики эффективны для изолирования веществ также из искусственно обесцвеченных волос и применимы для ретроспективного анализа.

**Список литературы:**

1. Каркищенко, Н. Н. Фармакокинетика / Н. Н. Каркищенко, В. В. Хоронько, С. А. Сергеева, В. Н. Каркищенко. – М. : Феникс, 2001. – 384 с.
2. Мирошниченко, И.И. Основы фармакокинетики / И.И. Мирошниченко. – М.: ГОЭТАР–Медиа, 2002. – 192 с.
3. 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.
4. Kintz, P. Analytical and practical aspects of drug testing in hair / ed. by P. Kintz. – New York : Taylor & Francis Group, 2007. – 382 p.
5. Míguez-Framil, M. Enzymatic hydrolysis of human hair for illicit drug determination by gas chromatography mass-spectrometry / M. Míguez–Framil [and etc.] // Analytical Chemistry. – 2007. – № 79(22). – P. 8564–8570.
6. Moffat, A. C. Clarke's analysis of drug and poisons / A. C. Moffat, M. D. Osselton, B. Widdop, J. Watts. – 4<sup>th</sup> edition. - London : The Pharmaceutical press, 2011. – 615 p.
7. Чувина, Н. А. Изолирование лекарственных средств из плазмы крови с применением протеолитических ферментов : дис. ... канд. фарм. наук: 14.04.02 : защищена 17.09.2013 / Н. А. Чувина. – СПб, 2013. – 140 с.
8. Слустовская, Ю.В. Изолирование лекарственных средств из волос с применением протеолитических ферментов для химико–токсикологических исследований : автореф. дис. ... канд. фарм. наук / Ю. В. Слустовская. – СПб., 2018. – 24 с.
9. Чёгёр, С.И. Транспортная функция сывороточного альбумина (пер. с рум.) / С.И. Чёгёр. – Бухарест, 1975. – 185 с.
10. 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.
11. Савчук, С. А. Идентификация наркотических и психоактивных веществ в биологических жидкостях и волосах методом газовой хроматографии с масс-селективным детектированием: информационное письмо / С. А. Савчук, Б. Н. Изотов. – М. : ФБГУ ННЦ Наркологии, 2014. – 42 с.
12. Крысько, М.В. Применение методики ферментативного гидролиза для изолирования димедрола из природно окрашенной и обесцвеченной шерсти для целей химико–токсикологического анализа / М.В. Крысько, М.А. Спивакова // Сборник материалов конференции «Молодая фармация – потенциал будущего». – СПб., 2018. – С. 399–402.