



Association of laboratory
specialists and organizations
«Federation of Laboratory Medicine»

Ассоциация специалистов
и организаций лабораторной службы
«Федерация лабораторной медицины»

Методические указания

Диагностика потребления наркотических средств, психотропных и других токсических веществ методами иммунохроматографического анализа и высокоэффективной жидкостной хроматографии - тандемной масс-спектрометрии с линейной ионной ловушкой

Москва, 2016 г.

Тип: нормы и правила в сфере охраны здоровья

Главный внештатный специалист
по аналитической и судебно-
медицинской
токсикологии Минздрава России,
вице-президент Ассоциации ФЛМ,
д.х.н., профессор

Б.Н. Изотов

Главный внештатный специалист
по клинической лабораторной
диагностике
Минздрава России,
президент Ассоциации ФЛМ,
д.м.н., профессор

А.Г. Кочетов

Разработчики:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации и Федеральное государственное бюджетное учреждение Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П.Сербского Министерства здравоохранения Российской Федерации

Коллектив авторов: к.ф.н. Барсегян С.С., к.т.н. Носырев А.Е., д.х.н. Изотов Б.Н., Кирюшин А.Н., Ерощенко Н.Н.

Ключевые слова: диагностика, иммунохроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография, тандемная масс-спектрометрия, наркотические средства, психотропные вещества.

Разработанный метод диагностика потребления наркотических средств, психотропных и других токсических веществ методами иммунохроматографического анализа и высокоэффективной жидкостной хроматографии - тандемной масс-спектрометрии с линейной ионной ловушкой предназначен для химико-токсикологических лабораторий наркологических диспансеров, наркологических больниц, центров острых отравлений, а также для химико-токсикологических отделений Бюро судебно-медицинской экспертизы. Обнаружение запрещенных и контролируемых веществ проводится в образцах мочи, отобранных от обследуемых или контролируемых лиц. Диагностическое исследование выполняется в две стадии. На первой стадии проводятся предварительные исследования методом иммунохроматографического анализа. Данный метод позволяет проводить групповое обнаружение наиболее распространенных на территории РФ наркотических средств, психотропных веществ, включая новые синтетические продукты. Общая производительность метода - 400 образцов за восемь часов работы. Подтверждение полученных результатов осуществляется методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией. Для идентификации определяемых токсикантов разработана специализированная библиотека масс-спектров. Общий объем библиотеки: 4308 соединений. Производительность метода 96 образцов в сутки.

СОКРАЩЕНИЯ

1	AMP	Фенилалкиламины (амфетамин, метамфетамин, метилендиоксиамфетамин, метилендиоксиметамфетамин и др.).
2	APCI	Химическая ионизация при атмосферном давлении. (Atmospheric pressure chemical ionization).
3	BAR	Барбитураты (фенобарбитал, барбамил, этаминал натрия и др.).
4	CAD	Диссоциация, активируемая соударением (Collisionally activated dissociation).
5	CE	Энергия столкновения (Collision energy).
6	CES	Распределение энергии столкновения (Collision energy spread).
7	COC	Кокаин.
8	COT	Котинин.
9	CUR	Газ завесы (Curtain gas).
10	CXP	Потенциал выхода из камеры столкновений (Collision cell exit potential).
11	EP	Входной потенциал (Entrance potential).
12	EPI	Улучшенное сканирование ионов-продуктов (Enhanced product ion).
13	TEM	Температура (Temperature).
14	ETG	Этил глюкуронид.
15	GS1	Газ 1 (Газ распылителя)
16	GS2	Газ 2 (Газ турбонагревателя).
17	IDA	Информационно зависимый анализ (Information Dependent Acquisition).
18	Ihe	Нагреватель интерфейса (Interface heater).
19	IS	Напряжение на электрораспылителе (IonSpray voltage).
20	mAMP	Метамфетамин (метамфетамин, метилендиоксиамфетамин, метилендиоксиметамфетамин и др.).
21	MDMA	Метилендиоксиметамфетамин.
22	MRM	Мониторинг множественных реакций (Multiple reaction monitoring).
23	MTD	Метадон.
24	OPI	Опиаты (морфин, кодеин, 6-моноацетилморфин, дезоморфин и др.).
25	Q1	Первый квадрупольный фильтр масс (первый аналитический квадруполь).
26	Q3	Третий квадрупольный фильтр масс (второй аналитический квадруполь).

27	sMRM	Режим динамического формирования MRM в соответствии с временными интервалами (Scheduled MRM).
28	THC	11-нор- Δ^9 -тетрагидроканнабиоловая кислота.
29	BC	Внутренний стандарт.
30	ВЭЖХ-МС/МС	Высокоэффективная жидкостная хроматография с tandemной масс-спектрометрией.
31	ИХА	Иммунохроматографический анализ.
32	ХТЛ	Химико-токсикологическая лаборатория.

СОДЕРЖАНИЕ

1.	Введение		
1.1	Новизна метода		
1.2	Область применения		
2	Оборудование, реагенты и расходные материалы		
2.1	Оборудование для иммунохимического анализа		
2.2	Оборудование для анализа методом ВЭЖХ-МС/МС		
2.3	Вспомогательное лабораторное оборудование		
2.4	Реагенты и расходные материалы		
2.5	Стандарты		
2.6	Контрольные образцы биологического материала, не содержащие целевых аналитов		
3.	Общая схема анализа		
3.1	Этапы исследования		
3.2	Перечень медицинских услуг, оказываемых в процессе исследования		
4.	Выполнение исследования		
4.1	Выполнение иммунохимического анализа		
4.2	Выполнение анализа методом ВЭЖХ-МС/МС		
4.2.1	Приготовление внутреннего стандарта		
4.2.2	Приготовление растворов стандартных образцов		
4.2.3	Приготовление образцов мочи с известным содержанием стандартных веществ		
4.2.4	Приготовление подвижной фазы		
4.2.5	Подготовка проб исследуемых образцов мочи		
4.2.6	Режим хроматографического разделения		
4.2.7	Параметры работы масс-детектора		
4.2.8	Последовательность проведения анализа		
4.3.	Обработка результатов		
4.3.1	Основные параметры, оцениваемые в ходе исследования		
4.3.2	Оценка эффективности метода		
5.	Обучение операторов и консультационная поддержка		
	Приложение 1. Перечень расходных материалов		
	Приложение 2. Список идентифицируемых веществ (базовый метод)		
	Приложение 3. Масс-спектры веществ, регистрируемых при отрицательной ионизации		
	Приложение 4. Масс-спектры веществ, регистрируемых при положительной ионизации		
	Приложение 5. Масс-спектры новых синтетических психоактивных веществ		

1. ВВЕДЕНИЕ

Для обеспечения деятельности ХТЛ требуется научно обоснованный, апробированный в практике, надежный и высокопроизводительный метод исследования образцов биологического материала на наличие контролируемых соединений и их метаболитов для диагностики потребления наркотических средств, психотропных и других токсических веществ.

Разработанный метод обладает указанными свойствами и при этом имеет высокую селективность, позволяющую идентифицировать наркотические средства, психотропные вещества, новые синтетические психоактивные соединения и их метаболиты, включая метаболиты этилового спирта и никотина.

Разработанный метод основан на применении предварительных и подтверждающих исследований. Для получения предварительных результатов применяется иммунохимический анализ контролируемых и запрещенных веществ и их метаболитов. При проведении подтверждающих исследований используется высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией.

С помощью иммунохимического анализа выполняется основная часть диагностических исследований, что обуславливает необходимость применения наиболее дешевых и надежных тестов для группового обнаружения наркотических средств и психотропных веществ, распространенных на территории РФ. Регистрация иммунохимических реакций должна осуществляться средствами инструментального анализа с возможностью сохранения результата в документированной форме.

Хромато-масс-спектрометрия является основным методом в диагностике потребления контролируемых веществ в современном химико-токсикологическом анализе благодаря высокой специфичности, позволяющей идентифицировать по масс-спектрам наркотические средства, психотропные, сильнодействующие вещества, лекарственные препараты и другие органические соединения.

В настоящее время в ХТЛ и судебно-химических отделениях бюро судебно-медицинской экспертизы в качестве подтверждающего метода анализа применяется газовая хроматография с масс-селективным детектированием. Метод имеет относительно низкую чувствительность в определении целевых аналитов, что приводит к необходимости применения дорогостоящих технологий выделения и концентрирования веществ. Анализируемые соединения приходится подвергать предварительной химической модификации (derivatизации) для обеспечения возможности их анализа на газовом хроматографе. В отдельных случаях необходимо выполнять три вида химической модификации, из-за чего падает общая производительность метода. В среднем на одном газовом хроматографе с масс-селективным детектором за 24 часа можно исследовать не более 20 образцов биологического материала.

Применение высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией значительно повышает чувствительность и производительность метода анализа, что обеспечивает высокую информативность результатов исследований и способствует снижению затрат на приготовление проб биологического материала при сохранении идентификационных параметров метода и возможности получения количественных результатов.

Разработанный метод диагностики является безопасным для пациентов, контролируемых или освидетельствуемых лиц, так как для выполнения анализа не применяются инвазивных методов отбора биологического материала. Отбор образцов физиологической жидкости (мочи) осуществляется в соответствии с приказом Минздравсоцразвития РФ от 27.01.2006 № 40 "Об организации проведения химико-токсикологических исследований при аналитической диагностике наличия в организме человека алкоголя, наркотических средств, психотропных и других токсических веществ".

1.1 Новизна метода

В разработанном методе впервые в отечественной практике используются иммунохроматографические тесты отечественного производства (ООО Евродиагностик, Россия). Все партии выпускаемой продукции проходят предварительный контроль в Центральной химико-токсикологической лаборатории НИИ Фармации ГБОУ ВПО Первый МГМУ им И.М.Сеченова. Для этого разработан специальный комплекс контроля, при выполнении которого проверяется селективность, пределы количественного обнаружения контролируемых соединений и кросс-реактивность.

Впервые в нашей стране разработана методика идентификации наркотических средств, психотропных и других токсических веществ, основанная на применении tandemного масс-спектрометра с линейной ионной ловушкой, позволяющей накапливать ионы-продукты, получать полный масс-спектр анализируемого вещества после предварительного разделения на жидкостном хроматографе. Разработанный метод позволяет прогнозировать структуру предполагаемого аналита и его продуктов превращения в организме, что повышает селективность метода и информативность диагностики потребления наркотических средств.

Для идентификации определяемых токсикантов разработана специализированная библиотека масс-спектров. Общий объем библиотеки масс-спектров – 4308 соединений.

1.2 Область применения

Разработанный метод диагностического исследования предназначен для идентификации широкого спектра органических соединений, включая наркотические средства, психотропные, сильнодействующие вещества, лекарственные препараты, другие токсические соединения, а также их метаболиты в биологическом материале (моче). Полный список

идентифицируемых соединений и их масс-спектры представлены в сети Интернет на сайте: <http://asmttox.ru>.

В базовом варианте метод применяется для идентификации наиболее распространенных в РФ наркотических средств, психотропных веществ, включая новые синтетические психоактивные соединения и их метаболиты в образцах мочи. Полный список веществ идентифицируемых в базовом методе представлен в Приложение 2.

Разработанный метод диагностического исследования рекомендуется для применения в ХТЛ наркологических диспансеров, наркологических больниц, центров острых отравлений, а также в судебно-химических отделениях бюро судебно-медицинской экспертизы.

Примечание: Библиотека масс-спектров постоянно пополняется новыми актуальными соединениями. Вся необходимая информация представлена на сайте <http://asmttox.ru>.

2. ОБОРУДОВАНИЕ, РЕАГЕНТЫ И РАСХОДУЕМЫЕ МАТЕРИАЛЫ

В разработанном методе многоцелевого скрининга для обнаружения и идентификации контролируемых веществ и их метаболитов применяется два самостоятельных вида анализа. Первый вид анализа основан на применении одностадийной, гетерогенной, иммунохроматографической технологии конкурентного обнаружения целевых аналитов без предварительного приготовления проб мочи. Во втором виде анализа применяется гибридный метод, сочетающий предварительное разделение веществ на колонке с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и тандемной масс-спектрометрии (МС/МС) с применением линейной ионной ловушки, созданной на основе квадрупольного масс-фильтра (Q3).

2.1 Оборудование для иммунохимического анализа

Для выполнения иммунохимического анализа применяется анализатор ИК 200609 для химико-токсикологических исследований, выпускаемый компанией T&D Innovationen GmbH (Германия). Регистрационный номер медицинского изделия ФСЗ 2010/07075 от 04 июня 2010 г (номер реестровой записи – о42095).

Комплектация анализатора для химико-токсикологических исследований ИК 200609 включает:

- 1) кейс для хранения и транспортировки анализатора и вспомогательных изделий;
- 2) анализатор для химико-токсикологических исследований ИК 200609;
- 3) USB-кабель для подключения анализатора к компьютеру;
- 4) сетевой кабель для анализатора;
- 5) кабель для электропитания анализатора в автомобиле;

- 6) аккумуляторные батареи (АА, 3 шт.) для электропитания анализатора при работе в автономном режиме;
- 7) устройство для печати результатов анализа (принтер, сетевой кабель);
- 8) аккумуляторный блок к устройству для печати;
- 9) бумага для печати (2 шт.);
- 10) руководство пользователя на русском языке.

Для выполнения иммунохимического анализа применяются наборы биосенсоров. Регистрационный номер медицинского изделия ФСЗ 2010/07074 от 4 июня 2010 г. (номер реестровой записи – о42094).

Каждый биосенсор предназначен для одновременного определения нескольких групп наркотических и психотропных веществ. Типы биосенсоров и определяемые ими вещества указаны в Таблице 1.

Таблица 1 – Типы биосенсоров и определяемые группы контролируемых веществ

Тип биосенсора	Группы, определяемые реагентом
1	Каннабиноиды, опиаты, амфетамины
2	Кокаин, метамфетамин, бензодиазепины
3	Барбитураты, «экстази», метадон
4	Синтетические каннабиноиды
5	Синтетические катионы
6	Котинин
7	Этилглюкуронид
8	Фенциклидин
9	Кокаин, барбитураты, метадон

Производительность ИХА - 400 образцов мочи за 8 часов работы.

2.2 Оборудование для анализа методом ВЭЖХ-МС/МС

Для идентификации определяемых веществ применяется tandemный жидкостной масс-спектрометр 3200MD QTRAP® SCIEX (Сингапур) для клинической диагностики и прикладных задач на базе тройного квадруполя/линейной ионной ловушки с диапазоном масс от 50 до 1700 m/z. Масс-спектрометр зарегистрирован в качестве изделия медицинского назначения и может применяться в химико-токсикологических лабораториях наркологических диспансеров, наркологических больниц, центрах острых отравлений, а также в судебно-химических отделениях бюро судебно-медицинской экспертизы. Регистрационный номер медицинского изделия - РЗН 2016/3693 от 15.02.2016 (номер реестровой записи – 11268). В базовой комплектации масс-спектрометра предусматривается наличие специальных устройств и пакета программного обеспечения:

- Интегрированный шприцевой насос и 10-портовый, двухпозиционный кран-переключатель.
- Источник (блок ионизации) Turbo V с зондами TurboIonSpray и APCI. Зонд TurboIonSpray - нагреваемый зонд для источника Turbo V.

Метод диагностики. Барсегян С.С., Носырев А.Е., Изотов Б.Н., Кирюшин А.Н., Ерощенко Н.Н. Версия 2.8 от 17.04.2016 г.

Поддерживает потоки от 5 до 3000 мкл/мин без деления. Зонд APCI - зонд химической ионизации при атмосферном давлении для источника Turbo V. Применяется для ионизации низкополярных и нейтральных молекул. Поддерживает потоки от 200 до 3000 мкл/мин.

- Программное обеспечение для масс-спектрометра: Analyst® MD для контроля, сбора и обработки данных масс-спектрометров SCIEX API и QTRAP®, Cliquant® MD - интерфейс оператора на русском языке, MasterView™, LibraryView™ для работы с библиотекой масс-спектров.
- Персональный компьютер Dell Optiplex 9010 Core i5-3550s процессор, 4 GB DDR3 1600 MHz SDRAM, жесткие диски 2×2TB, RAID 1 конфигурация, DVD RW (CD RW capable), 3 порта Ethernet, лазерная 6-кнопочная мышь и клавиатура. Встроенный DisplayPort Video (с адаптером), максимальное разрешение 1920×1200. Windows 7 Professional, драйверы, Microsoft Office PRO 2010.
- Монитор Dell UltraSharp U2312HM 23" Widescreen.

Примечание: Комплектация персонального компьютера и тип жидкокристаллического монитора может меняться.

Хроматографическое разделение проводится на ВЭЖХ следующих моделей: Agilent 1260 (США), Agilent 1290 (США), Shimadzu LC – 20 XR (Япония). ВЭЖХ Shimadzu LC - 20 XR - основной хроматограф, рекомендованный компанией SCIEX.

Хроматографическое разделение проводится на колонках Kinetex C18 50×3 мм, 2,6 мкм, 100 Å (Phenomenex, США) и Synergi Hydro-RP 100×3 мм, 2,5 мкм, 100 Å (Phenomenex, США).

Идентификация наркотических средств и психотропных веществ осуществляется с помощью разработанной библиотеки масс-спектров с учетом времени выхода веществ из колонки хроматографа.

Производительность идентификационного анализа - 96 образцов за 24 часа.

2.3 Вспомогательное лабораторное оборудование

Вспомогательное оборудование применяется для предварительной очистки воды, используемой для приготовления растворов, взвешивания веществ, дозирования растворов, фильтрования, растворения реагентов, хранения биологического материала. Для выполнения диагностического исследования требуется следующее вспомогательное оборудование:

1. Фризер на минус 40°С емкостью 500 литров. Комплектация:
 - устройство контроля температурного режима (внешнее или встроенное в корпус фризера) для подключения к компьютеру, локальной компьютерной сети,
 - программное обеспечение для работы в локальной сети.

2. Холодильная камера на плюс 1-8°C емкостью 350 литров. Комплектация:
 - устройство контроля температурного режима (внешнее или встроенное в корпус холодильной камеры) для подключения к компьютеру, локальной компьютерной сети,
 - программное обеспечение для работы в локальной сети.
 3. Центрифуга с охлаждением роторов. Максимальное ускорение до 25 000g. В комплектации предусматриваются угловые и бакет-роторы.
 4. Весы электронные аналитические. Верхний предел взвешивания 100-120 г. Дискретность: 0,0001 г. Класс точности: I специальный (ГОСТ 24104-2001). Калибровка: внутренняя. Комплектация:
 - устройство (внешнее или встроенное в корпус весов) для подключения к компьютеру,
 - устройство (внешнее или встроенное в корпус весов) для подключения весов к принтеру,
 - принтер к аналитическим весам для распечатки результатов взвешивания,
 - программное обеспечение к аналитическим весам для хранения и обработки результатов взвешивания.
 5. Бидистиллятор стеклянный, включая емкость для хранения дистиллированной воды.
 6. Система для очистки воды методом обратного осмоса и деионизации для ВЭЖХ, включая емкость для хранения деионизованной воды.
 7. Баня лабораторная с ультразвуковым источником излучения.
 8. Устройство для фильтрования растворов, включая:
 - стеклянный держатель фильтров диаметром 47 мм,
 - приемная колба (колба Бунзена),
 - соединительные шланги,
 - мембранный насос.
 9. Шейкер ротационный типа «vortex».
 10. Ручные дозаторы с переменным объемом дозирования: до 10 мкл, до 50 мкл, 100 мкл, до 200 мкл, до 1000 мкл, до 10000 мкл.
 11. Штатив для ручных дозаторов.
 12. Штатив для пробирок.
 13. Шприцы стеклянные типа «гамельтон» (для ВЭЖХ) емкостью 1000 мкл.
 14. Инструменты лабораторные, включая шпатели, пинцеты, ножницы.
 15. Устройство для укупоривания виал (кримпер).
 16. Колбы мерные, 5 мл, 10 мл 25 мл. 50 мл, 100 мл (ГОСТ 1770-74).
 17. Стаканы, 50 мл, 100 мл, 250 мл, 500 мл, 1000 мл.
 18. Стеклянные пробирки, 10 мл.
 19. Мерные цилиндры, 10 мл, 250 мл, 500 мл, 1000 мл (ГОСТ 1770-74).
 20. Банки прозрачные для растворов, 100 мл, 250 мл, 500 мл, 1000 мл.
 21. Воронки диаметром 3 см, 6 см.
 22. Одноразовые средства индивидуальной защиты, включая халаты,
- Метод диагностики. Барсегян С.С., Носырев А.Е., Изотов Б.Н., Кирюшин А.Н., Ерощенко Н.Н. Версия 2.8 от 17.04.2016 г.

шапочки, перчатки, маски, очки.

2.4 Реагенты и расходные материалы

Перечень реагентов и расходных материалов, используемых при выполнении диагностического исследования, представлен в Приложении 1, а также на сайте <http://asmtox.ru>.

2.5 Стандарты

В качестве внутренних стандартов (ВС) применяются Фенспирид-D5 (Fenspiride-D5) - производитель Medical Isotopes, Inc (США) и этилглюкуронид-D5 (ethyl-beta-D-glucuronide-d5) - производитель Sigma-Aldrich (США).

Для оценки правильности работы аналитического комплекса ВЭЖХ-МС/МС предварительно исследуется стандартная смесь, в состав которой входят следующие вещества:

- хлорпротексен, производитель - Sigma-Aldrich (США),
- циталопрам, производитель - Sigma-Aldrich (США),
- клозапин, производитель - Sigma-Aldrich (США),
- дифенгидрамин, производитель - Sigma-Aldrich (США),
- доксиламин, производитель - Sigma-Aldrich (США),
- метопролол, производитель - Fluka Analytical (США),
- мидазолам, производитель - Sigma-Aldrich (США),
- папаверин, производитель - Sigma-Aldrich (США),
- хинин, производитель - Sigma-Aldrich (США),
- этилглюкуронид-D5, производитель - Sigma-Aldrich (США).

Концентрация каждого вещества в смеси - 10 нг/мл.

2.6 Контрольные образцы биологического материала, не содержащие целевых аналитов

В качестве биологической матрицы для приготовления стандартных образцов используется моча человека производства UTAK Laboratories Inc. (США), а так же образцы мочи человека, не содержащие исследуемых веществ и внутренних стандартов, кроме этилглюкуронида, кофеина, никотина и их метаболитов.

2.7 Хранение реагентов и биологического материала

Образцы биологического материала, отобранные от обследуемых лиц, хранить при комнатной температуре не более двух часов, в холодильнике при температуре 4°C – не более двух суток.

При необходимости длительного хранения (более двух суток) образцы мочи необходимо замораживать и хранить при температуре минус 40°C.

Растворы стандартов веществ хранить в холодильнике при температуре минус 20°C.

Рабочие растворы стандартов веществ хранить в холодильнике при температуре 4°C.

3. ОБЩАЯ СХЕМА АНАЛИЗА

Диагностическое исследование потребления наркотических средств, психотропных и других токсических веществ выполняется по отработанной и научно обоснованной схеме, широко применяемой в мировой практике. Схема предусматривает выполнение анализа токсикантов и их метаболитов в две стадии.

На первой стадии выполняется ИХА с использованием сенсоров, предназначенных для работы с анализатором ИК 200609. В процессе анализа выявляются следующие группы наркотических средств и психотропных веществ: каннабиноиды (THC) (11-нор- Δ^9 -тетрагидроканнабиоловая кислота) от 15 до 75 нг/мл и выше; фенилалкиламины (AMP) (амфетамин, метамфетамин, метилендиоксиамфетамин, метилендиоксиметамфетамин и др.) от 50 до 2000 нг/мл и выше; кокаин (COC) от 25 до 600 нг/мл и выше; барбитураты (BAR) (фенобарбитал, барбамил, этаминал натрия и др.) от 20 до 200 нг/мл и выше; опиаты (OPI) (морфин, кодеин, 6-моноацетилморфин, дезоморфин и др.) от 50 до 600 нг/мл и выше; котинин (COT) (метаболит никотина) от 20 до 200 нг/мл и выше; синтетические аналоги каннабиноидов (спайсы) (JWH и др.) от 5 до 100 нг/мл и выше; этилглюкуронид (ETG) (метаболит этанола) от 200 до 1000 нг/мл и выше; метилендиоксипировалерон (MDPV) (катиноны) от 20 до 1000 нг/мл и выше; метадон (MTD) от 50 до 450 нг/мл и выше; метамфетамин (mAMP) (метамфетамин, метилендиоксиамфетамин, метилендиоксиметамфетамин и др.) от 50 до 2000 нг/мл и выше; экстази (MDMA) от 50 до 2000 нг/мл и выше; бензодиазепины (BZO) (оксазепам, диазепам, нордиазепам, мидазолам, феназепам и др.) от 20 до 600 нг/мл и выше.

Для иммунохимического анализа доказательное значение имеет результат, при котором отсутствуют контролируемые соединения в пробе. Отрицательный результат, получаемый на первой стадии, имеет важное значение в тактике диагностического исследования, т.к. дальнейшие анализы не выполняются и дается заключение об отсутствии контролируемых веществ в пробе, что свидетельствует об отсутствии факта потребления наркотического средства, психотропного или другого токсического вещества.

Однако необходимо отметить, при наличии клинической картины опьянения у обследуемого лица и отрицательном результате ИХА исследования продолжают.

На второй стадии выполняются подтверждающие анализы методом ВЭЖХ-МС/МС. При выполнении этого исследования учитываются следующие параметры: время выхода вещества из колонки, MRM переход (выделение исходного иона на первом аналитическом квадруполе Q1 и регистрация иона продукта на втором аналитическом квадруполе Q3), полный масс-спектр ионов

продуктов. Работа масс-спектрометра в режиме MRM перехода обеспечивает максимальную чувствительность прибора при проведении направленного анализа.

Для выполнения направленного скрининга применяется информационно-зависимый, селективный sMRM анализ, при котором учитывается время выхода вещества из колонки хроматографа. В случае обнаружении искомого иона-продукта, при установленном значении sMRM, прибор автоматически переключается на накопление всех ионов-продуктов соответствующего аналита в линейной ионной ловушке, после чего осуществляется регистрация полного масс-спектра (режим sMRM-IDA-EPI).

Представленный sMRM анализ является основным методом для идентификации токсикантов в биологическом материале. При использовании масс-спектрометра 3200 MD данный режим позволяет в одном хроматографическом разделении идентифицировать до 600 веществ.

Детектирование контролируемых маркеров потребления наркотических средств, психотропных и других токсических веществ осуществляется при регистрации положительных и отрицательных ионов.

Общий объем разработанной библиотеки масс-спектров – 4308 соединений. Данная библиотека используется при проведении расширенного диагностического исследования токсикантов. В базовом варианте осуществляется идентификация 600 соединений, включая новые синтетические психоактивные продукты. Соединения, включенные в базовый вариант исследования, обнаруживались в пробах мочи при разработке и эксплуатации метода диагностики. Список идентифицируемых веществ в базовом варианте анализа представлен в Приложении 2. В Приложение 3 представлены масс-спектры веществ, регистрируемые при отрицательной ионизации. В Приложение 4 – масс-спектры веществ, регистрируемые при положительной ионизации. В Приложение 5 – масс-спектры новых синтетических психоактивных веществ.

3.1 Этапы исследования

Этап 1. Отбор биологического материала. Данная процедура осуществляется в соответствии с приказом Минздравсоцразвития РФ от 27.01.2006 № 40 "Об организации проведения химико-токсикологических исследований при аналитической диагностике наличия в организме человека алкоголя, наркотических средств, психотропных и других токсических веществ".

Этап 2. Выполнение ИХА. Определение группы наркотических средств, психотропных веществ, включая синтетические психоактивные вещества, обнаружение этилглюкуронида, обнаружение котинина. При получении отрицательного результата на наличие контролируемых соединений в пробе дальнейшие исследования не проводятся. При наличии клинической картины опьянения у обследуемого лица исследования продолжают и при отрицательном результате ИХА.

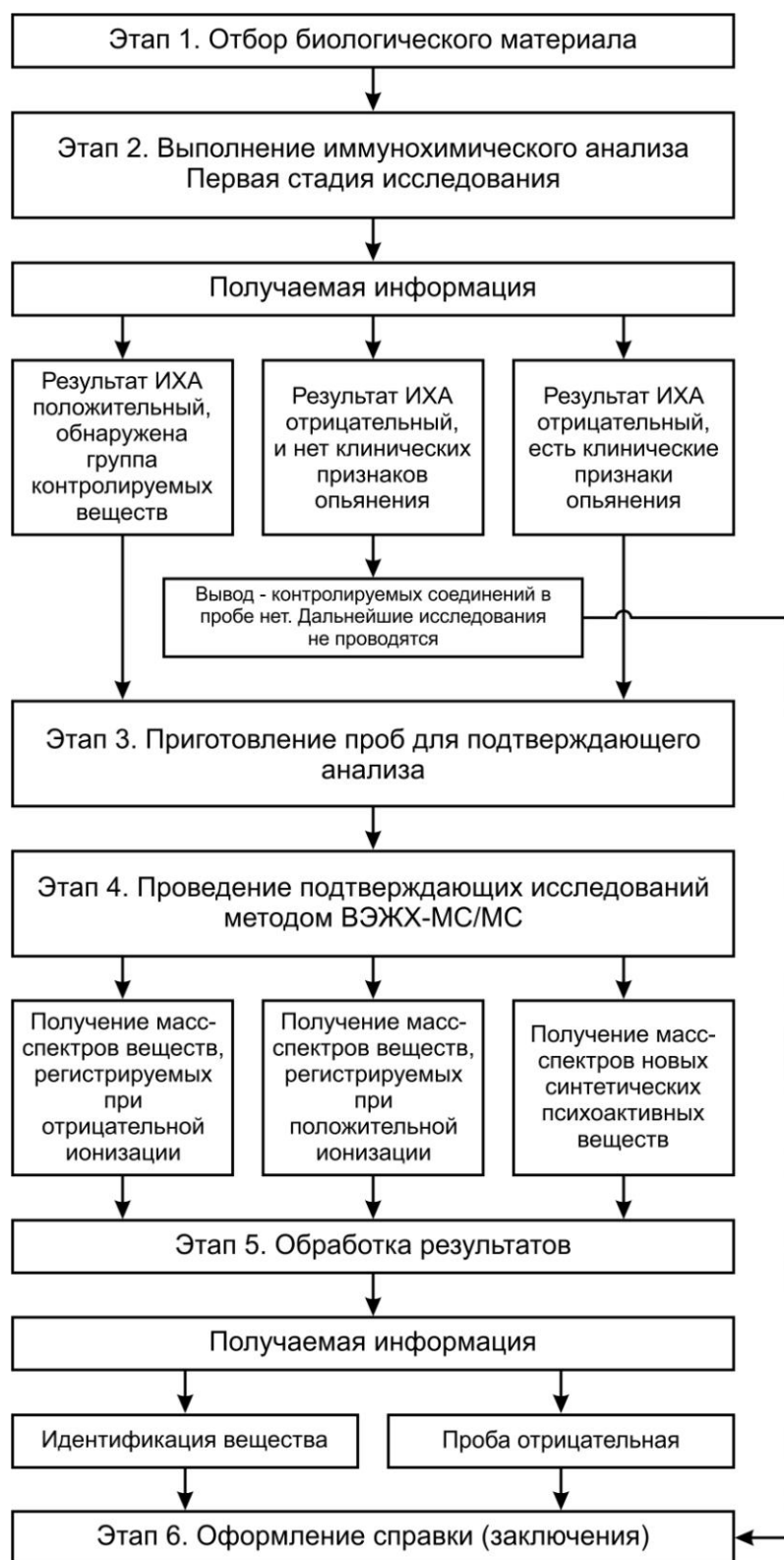


Рисунок 1. Общая схема исследования

Этап 3. Приготовление проб для подтверждающего анализа методом ВЭЖХ-МС/МС.

Этап 4. Проведение подтверждающего исследования методом ВЭЖХ-МС/МС. Получение масс-спектров веществ, регистрируемых при отрицательной ионизации. Получение масс-спектров веществ, регистрируемых при положительной ионизации. Получение масс-спектров новых синтетических психоактивных веществ. Метод диагностики. Барсегян С.С., Носырев А.Е., Изотов Б.Н., Кирюшин А.Н., Ерощенко Н.Н. Версия 2.8 от 17.04.2016 г.

положительной ионизации. Получение масс-спектров новых синтетических психоактивных веществ.

Этап 5. Обработка результатов. Идентификация наркотического средства, психотропного или другого токсического вещества, а также их метаболитов. Получение отрицательного результата на наличие в пробе целевых аналитов.

Этап 6. Оформление справки (оформления заключения).

3.2 Перечень медицинских услуг, оказываемых в процессе исследования

В соответствии с Приказом Минздравсоцразвития России от 27.12.2011 №1664н "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг" в процессе выполнения диагностического исследования оказываются следующие виды медицинских услуг (Таблица 2).

Таблица 2 – Перечень медицинских услуг оказываемых в процессе исследования

Код	Наименование медицинской услуги	Кратность применения
A11.28.014	Сбор мочи для лабораторного исследования	1
A09.28.050	Визуальное исследование мочи	1
A09.28.055.001	Определение наличия психоактивных веществ в моче с помощью тест-полоски	8
A09.28.056	Исследование уровня психоактивных веществ в моче	8
B01.070.001	Медицинское освидетельствование на состояние опьянения (алкогольного, наркотического или иного токсического)	1

4. ВЫПОЛНЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для выполнения диагностических исследований используются образцы мочи, отбираемые у пациентов клиник, освидетельствуемых или контролируемых лиц. Инвазивные методы отбора биологического материала в процессе исследования не применяются. Контакт пациентов, освидетельствуемых или контролируемых лиц с диагностическим оборудованием в процессе исследования не происходит. Рисков применения разработанного метода диагностики для здоровья обследуемого контингента нет.

4.1 Выполнение иммунохимического анализа

Иммунохимический анализ отобранных образцов мочи осуществляется при использовании анализатора ИК 200609 и комплекта биосенсоров.

Для начала работы туба с биосенсорами вставляется в подставку, расположенную на левой стороне прибора анализатора. На дисплее

Метод диагностики. Барсегян С.С., Носырев А.Е., Изотов Б.Н., Кирюшин А.Н., Ерощенко Н.Н. Версия 2.8 от 17.04.2016 г.

отображается информация: перечень веществ, определяемых биосенсором; количество биосенсоров в тубе.

0,5 мл исследуемого образца мочи помещают в полимерную пробирку объемом 1,5 мл, биосенсор извлекается из тубы и погружается в исследуемый образец мочи, при этом уровень жидкости не должен подниматься выше контрольной линии. После того как исследуемый образец поднялся на 1/3 тестовой зоны биосенсора, его нужно положить на чистую и ровную поверхность и дождаться окончания реакции. Время реакции – 12 минут.

Регистрация результатов реакции биосенсора осуществляется на анализаторе ИК 200609. Анализ инициируется нажатием центральной кнопки на пульте управления, после считывания магнитного чипа прибор запрашивает биосенсор. Биосенсор вкладывается в выдвижной лоток и плотно зажимается фиксатором, после закрытия лотка прибор автоматически начинает сканирование, время сканирования - 5 секунд. Результаты анализа выводятся на экран и могут быть напечатаны на принтере.

Количественный анализ целевых аналитов, содержащихся в образцах мочи, основан на фотометрической регистрации изменений интенсивности окрашивания зон детекции биосенсора. Интенсивность сигнала, измеряемая в милливольтках, сравнивается с данными калибровочной кривой, полученной при анализе сертифицированного международного стандарта. Калибровка выполняется изготовителем биосенсоров и записывается на магнитном чипе, наклеенном на тубе.

Проведение ИХА невозможно при закислении, защелачивании, наличии повреждающих агентов в исследуемом образце, препятствующих образованию иммунных комплексов. Для подтверждения обоснованности полученных результатов на всех биосенсорах имеется специальный контрольный участок, расположенный в зоне детекции биосенсора (зона контроля). Отсутствие окрашивания в зоне контроля свидетельствует о том, что иммунохимическая реакция прошла в условиях препятствующих образованию иммунного комплекса и полученные результаты являются не представительными. Анализатор ИК 200609 осуществляет регистрацию сигнала в зоне контроля и сообщает о получении не представительных результатов.

4.2 Выполнение анализа методом ВЭЖХ-МС/МС

Идентификация контролируемых соединений в пробах биологического материала (мочи) осуществляется на tandemном жидкостном масс-спектрометре 3200MD после предварительного разделения веществ на колонке жидкостного хроматографа. Модели хроматографов указаны в разделе 2.2. Для контроля, сбора и обработки данных масс-спектрометра в процессе анализа применяются программы Analyst® MD, Cliquid® MD, MasterView™, LibraryView™. Cliquid® MD - интерфейс оператора на русском языке.

4.2.1 Приготовление внутреннего стандарта

В качестве ВС для анализа наркотических средств и психотропных веществ применяется Фенспирид-D5 с первоначальной концентрацией 1 мг/мл в метаноле. Для приготовления раствора 1 мг Фенспирид-D5 поместить в стеклянную виалу объемом 1,5 мл, добавить 1 мл метанола. Полученный раствор с концентрацией 1 мг/мл (Раствор-A-St) хорошо перемешать на встряхивателе. Хранить в холодильнике при температуре минус 20°C.

Для приготовления разбавленного раствора ВС 10 мкл раствора Фенспирида-D5 с концентрацией 1 мг/мл (Раствор-A-St) поместить в виалу емкостью 1,5 мл, добавить 990 мкл метанола. Полученный таким образом разбавленный раствор ВС имеет концентрацию 10 мкг/мл (Раствор-B-St). Раствор хорошо перемешать на встряхивателе. Хранить в холодильнике при температуре минус 20°C.

Для получения рабочего раствора Фенспирида-D5 100 мкл Раствора-B-St поместить во флакон емкостью 10 мл и добавить 0,5% раствор муравьиной кислоты до 10 мл. Раствор хорошо перемешать на встряхивателе. Полученный рабочий раствор (Раствор-C-St) с концентрацией 100 нг/мл хранить в холодильнике при температуре 4°C не более 30 дней.

В качестве ВС для анализа этилглюкуронида и котинина применяется этилглюкуронид-D5 с первоначальной концентрацией 1 мг/мл в метаноле. Раствор этилглюкуронида-D5 с концентрацией 1 мг/мл в метаноле не требует приготовления, так как выпускается в готовой форме. Запаянную ампулу с раствором этилглюкуронида-D5 с концентрацией 1 мг/мл в метаноле вскрыть, весь объем раствора поместить в виалу емкостью 1,5 мл. Раствор с концентрацией 1 мг/мл (Раствор-A-St-ETG) хранить в холодильнике при температуре минус 20°C.

Для приготовления разбавленного раствора ВС 100 мкл раствора этилглюкуронид-D5 с концентрацией 1 мг/мл (Раствор-A-St-ETG) поместить в виалу емкостью 1,5 мл, добавить 900 мкл метанола. Полученный таким образом разбавленный раствор ВС имеет концентрацию 100 мкг/мл (Раствор-B-St-ETG). Раствор хорошо перемешать на встряхивателе. Хранить в холодильнике при температуре минус 20°C.

Для получения рабочего раствора этилглюкуронид-D5 100 мкл Раствора-B-St-ETG поместить во флакон емкостью 10 мл и добавить 0,5% раствор муравьиной кислоты до 10 мл. Раствор хорошо перемешать на встряхивателе. Полученный рабочий раствор (Раствор-C-St-ETG) с концентрацией 1000 нг/мл хранить в холодильнике при температуре 4°C не более 10 дней.

4.2.2 Приготовление растворов стандартных образцов

Для оценки правильности работы аналитического комплекса ВЭЖХ-МС/МС предварительно исследуются стандартная смесь следующих веществ: хлорпротексен, циталопрам, клозапин, дифенгидрамин, доксиламин, метопролол, мидазолам, папаверин, хинин, этилглюкуронид-D5 с концентрацией 10 нг/мл. Объем вводимой пробы в хроматограф - 30 мкл.

Для приготовления стандартных растворов 1 мг каждого стандартного образца поместить в отдельные стеклянные вials объемом 1,5 мл, добавить по 1 мл метанола. Полученные растворы с концентрацией 1 мг/мл (Растворы-А) хорошо перемешать на встряхивателе. Хранить в холодильнике при температуре минус 20°C.

Для приготовления смеси стандартных растворов в вiale объемом 1,5 мл поместить по 10 мкл каждого раствора веществ (Растворы-А) с концентрацией 1 мг/мл и добавить 900 мкл метанола. Полученный раствор с концентрацией 10 мкг/мл (Раствор-В) хорошо перемешать на встряхивателе. Хранить в холодильнике при температуре минус 20°C.

Для приготовления первого рабочего раствора смеси стандартных веществ в вiale объемом 10 мл поместить 100 мкл Раствора-В и объем довести водой для ВЭЖХ до 10 мл. Полученный раствор с концентрацией 100 нг/мл (Раствор-С) хорошо перемешать на встряхивателе и хранить в холодильнике при температуре 4°C в течение месяца.

Приготовление второго рабочего раствора смеси стандартных веществ (Раствор-Д). Для приготовления рабочего раствора в вiale объемом 10 мл поместить 10 мкл Раствора-В и объем довести водой для ВЭЖХ до 10 мл. Полученный раствор с концентрацией 10 нг/мл (Раствор-Д) хорошо перемешать на встряхивателе и хранить в холодильнике при температуре 4°C в течение месяца.

4.2.3 Приготовление образцов мочи с известным содержанием стандартных веществ

90 мкл мочи поместить в полипропиленовую центрифужную пробирку (типа Эппендорф) объемом 1,5 мл, добавить 10 мкл рабочего раствора смеси стандартных образцов (Раствор-С) с концентрацией 100 нг/мл. Полученный образец мочи с концентрацией аналитов 10 нг/мл хорошо перемешать на встряхивателе и добавить 100 мкл рабочего раствора ВС (Раствор-С-St). Полученный раствор хорошо перемешать на встряхивателе и центрифугировать при 14 000 оборотов в минуту (10 000g) в течение 10 минут. 150 мкл супернатанта поместить во вставку вials для хроматографирования емкостью 1,5 мл. Объем вводимой пробы на колонку хроматографа - 10 мкл.

4.2.4 Подготовка подвижной фазы

Фаза А - 10 мМ водный раствор формиата аммония. К 6,3 г формиата аммония добавить воды для ВЭЖХ до 100 мл. К 10 мл полученного 1 М раствора формиата аммония добавить 990 мл воды для ВЭЖХ, перемешать, фильтровать через мембранный фильтр с диаметром пор 5 мкм с помощью устройства для фильтрования растворов.

Фаза В. К 500 мл метанола марки ВЭЖХ добавить 500 мл ацетонитрила марки ВЭЖХ, перемешать путем встряхивания, фильтровать через мембранный фильтр с диаметром пор 5 мкм с помощью устройства для фильтрования растворов. При необходимости провести дегазацию растворов.

4.2.5 Подготовка проб исследуемых образцов мочи

100 мкл мочи поместить в полимерную центрифужную пробирку (типа Эппендорф) объемом 1,5 мл, добавить 100 мкл рабочего раствора ВС (Раствор-С-St, и Раствор-С-St-ETG для анализа этилглюкуронида и котинина). Полученный раствор хорошо перемешать на встряхивателе и центрифугировать при 14 000 оборотов в минуту (10 000g) в течение 10 минут. 150 мкл центрифугата поместить во вставку виалы для хроматографирования емкостью 1,5 мл. Объем вводимой пробы на колонку хроматографа - 10 мкл.

4.2.6 Режим хроматографического разделения

Хроматографическое разделение проводится в градиентном режиме (Таблица 3) на хроматографической колонке Kinetex C18 50×3 мм, 2,6 мкм, 100 Å, скорость потока элюента 0,4 мл/мин, температура колонки 40°C, объем вводимой пробы 10 мкл.

Таблица 3 – Режим хроматографического разделения

Время (мин)	Скорость потока (мкл/мин)	Фаза А – 10 мМ раствор формиата аммония	Фаза В (%) метанол-ацетонитрил 50:50
0	400	98	2
1,0	400	98	2
10,0	400	2	98
12,0	400	2	98
12,1	400	98	2
15,5	400	98	2

Хроматографическое разделение этилглюкуронида и котинина проводится в градиентном режиме (Таблица 4) на хроматографической колонке Synergi 2,5 µm Hydro-RP 100 Å, LC Column 100×3 mm, скорость потока элюента 0,4 мл/мин, температура колонки 40°C, объем вводимой пробы 30 мкл.

Таблица 4 – Режим хроматографического разделения

Время (мин.)	Скорость потока (мкл/мин)	Фаза А – 10 мМ раствор формиата аммония	Фаза В (%) метанол-ацетонитрил 50:50
0	500	100	0
4,0	500	20	80
4,1	500	100	0
7,0	500	100	0

4.2.7 Параметры работы масс-детектора

Масс-спектрометр: SCIEX 3200MD QTRAP® LC/MS/MS system

Источник ионизации -Turbo V™ source.

- Полярность – положительная (или отрицательная)
- CUR: 30 psi
- IS: 4000 V
- TEM: 500°C

- GS1: 40 psi
- GS2: 70 psi
- Ihe: On
- CAD: High

Режимы работы масс-детектора: sMRM, IDA, EPI.

sMRM (Scheduled Multiple Reaction Monitoring)- параметры:

- EP: 10 V
- CXP: 4 V
- Target scan time: 1 sec
- MRM detection window: 120 sec
- Q1 Resolution: UNIT
- Q3 Resolution: UNIT

sMRM переходы анализируемых веществ представлены в приложениях №3,4,5.

IDA (Information Dependent Acquisition) критерии переключения на EPI:

- Select 1 to 2 most intense peaks
- Which exceeds: 250 (cps)
- Exclude former target ions: never

EPI (Enhanced Product Ion Scan) параметры:

- CE 35 eV with CES (Collision Energy Spread) 15 eV are set as follows:
- The mass range for each experiment is 50 to 700 Da
- Number of scans to sum: 1
- Scan rate: 4000 Da/s
- Dynamic fill time is selected

Проводится два EPI эксперимента.

Необходимо отметить, что указанные параметры работы масс-детектора 3200MD для регистрации целевых аналитов необходимы для ускорения адаптации метода к проведению типового анализа и имеют рекомендательный характер. Приведенные параметры должны использоваться оператором в качестве предварительной информации. При точном соблюдении указанных характеристик не гарантируется получение максимально возможных результатов в связи с наличием многочисленных переменных параметров, влияющих на работу прибора, включая рабочие характеристики измерительного оборудования, настройку и техническое обслуживание, нестабильность химических веществ, колебание состава матрицы, колебания условий окружающей среды. Оператор должен самостоятельно или с помощью специалистов консультационного центра внести необходимых изменения с учётом незначительных отличий аналитического оборудования и реагентов, применяемых в разных лабораториях. Следует учесть, что для этого может

потребуется практический навык работы с программным обеспечением Analyst®.

4.2.8 Последовательность проведения анализа

Перед началом работы колонку уравнивать начальной концентрацией подвижной фазы: фаза А 98% и фаза В 2%, в течение 10 минут. Далее необходимо провести серию предварительных экспериментов:

а) хроматографировать 10 мкл 0,5% раствора муравьиной кислоты – результат: не должны обнаруживаться соединения из списка идентифицируемых веществ;

б) исследовать смесь стандартных образцов хлорпротексен, циталограм, клозапин, дифенгидрамин, доксиламин, метопролол, мидазолам, папаверин, хинин, этилглюкуронид-D5 (Раствор-D) с концентрацией 10 нг/мл - результат: масс-спектры компонентов смеси Раствора-D должны быть надежно идентифицированы;

в) хроматографировать образец мочи, не содержащий исследуемых веществ и внутреннего стандарта - результат: не должны обнаруживаться соединения из списка идентифицируемых веществ, кроме этилглюкуронида, кофеина, никотина и их метаболитов;

г) хроматографировать образец мочи, не содержащий исследуемых веществ, но содержащий внутренний стандарт - результат: не должны обнаруживаться соединения из списка идентифицируемых веществ, кроме этилглюкуронида, кофеина, никотина, их метаболитов и внутреннего стандарта. Масс-спектр внутреннего стандарта должен быть надежно идентифицирован;

д) хроматографировать образец мочи, содержащий смесь стандартных образцов с концентрацией 10 нг/мл - результат: масс-спектры хлорпротексен, циталограм, клозапин, дифенгидрамин, доксиламин, метопролол, мидазолам, папаверин, хинин, этилглюкуронид-D5 в моче должны быть надежно идентифицированы.

Далее проводится исследование образцов мочи пациентов. Через каждые 20 экспериментов и после экспериментов, где в образцах обнаруживаются значительные концентрации токсикантов, проводить анализ 10 мкл 0,5% раствора муравьиной кислоты, при этом не должны обнаруживаться соединения из списка идентифицируемых веществ.

При выполнении исследований методом ВЭЖХ-МС/МС для исключения возможности переноса аналита (аналитов) из предыдущего анализа в последующие, необходимо учитывать концентрацию исследуемых веществ в биологическом материале. Для этого при обнаружении каннабиноидов, фенилалкиламинов, метилendiокси-производных метамфетаминов, кокаина, барбитуратов, опиатов, синтетических аналогов каннабиноидов, метилendiоксипировалерона (катинонов), бензодиазепинов больше 1000 нг в 1 мл мочи предварительным иммунохимическим методом, образец мочи необходимо разбавить в 10 и более раз. Для разбавления образца в 10 раз 100 мкл нативной мочи поместить в полимерную центрифужную пробирку

(типа Эппендорф) объемом 1,5 мл, добавить 900 мкл 0,5 % раствора муравьиной кислоты, перемешать. Далее выполняются процедуры, описанные в разделе 4.2.5.

4.3 Обработка результатов

Разработанная методика позволяет идентифицировать большую часть соединений при концентрации от 1 нг/мл (и выше). Для обработки результатов применяются следующие программы: LibraryView™, MasterView™ и Cliquid® MD. Обработка результатов анализа проводится путем сравнения времени выхода и масс-спектра определяемого вещества с библиотечными данными.

4.3.1 Основные параметры, оцениваемые в ходе исследования

1. Клинические признаки опьянения (или их отсутствие) у пациентов.
2. Результаты иммунохимического анализа (определение группы наркотических средств и психотропных веществ, обнаружение этилглюкуронида и котинина).
3. Время удерживания целевых аналитов на хроматограмме.
4. Масс-спектры наркотических средств, психотропных, других токсических веществ и их метаболитов, включая этилглюкуронид и котинин, регистрируемые после предварительного разделения компонентов смеси на хроматографе.

Для идентификации веществ используется программа LibraryView™, MasterView™ и Cliquid® MD. Идентификация веществ выполняется программами в автоматическом режиме. При этом оператору предлагается провести визуальное сравнение масс-спектра обнаруженного вещества с библиотечным масс-спектром. Основным параметром идентификации спектров является значение «Purity», которое должно быть не менее 70%.

4.3.2 Оценка эффективности метода

Для оценки эффективности метода диагностики необходимо провести серию предварительных экспериментов. Основными критериями оценки эффективности являются:

- а) отсутствие соединений из списка идентифицируемых веществ в 0,5% растворе муравьиной кислоты;
- б) отсутствие соединений из списка идентифицируемых веществ, кроме этилглюкуронида, кофеина, никотина, их метаболитов и внутреннего стандарта, в бланковых образцах мочи;
- в) отсутствие соединений из списка идентифицируемых веществ в рабочих растворах внутреннего стандарта, а вещество внутреннего стандарта должно быть надежно идентифицировано;
- г) вещества, входящие в смеси стандартных растворов с концентрацией 10 нг/мл и растворы внутренних стандартов должны быть надежно идентифицированы;

д) образец мочи, содержащий смесь стандартных образцов с концентрацией 10 нг/мл, должен быть надежно идентифицирован.

Подобранные параметры работы масс-спектрометра позволяют в режиме направленного скрининга осуществлять идентификацию исследуемых веществ, если их концентрация в пробе находится в пределах от 1 до 100 нг/мл. При более низких значениях концентраций контролируемые соединения не будут обнаруживаться. Большая часть веществ идентифицируется при концентрации 1 нг/мл. Нижний предел обнаружения зависит от индивидуальных физико-химических свойств соединений.

При необходимости подтверждения веществ в пробе при более низких значениях концентрации требуется оптимизация режимов работы масс-спектрометра для обнаружения конкретного соединения или группы веществ, имеющих близкие физико-химические свойства, путем разработки частных методов анализа. Данный подход может существенно (в несколько раз) повысить чувствительность и информативность работы прибора, тем самым подтвердить наличие или отсутствие конкретных веществ в образцах мочи.

При подозрении на употребление определенных наркотических средств, психотропных и других токсических веществ, кроме разработанного метода направленного скрининга, позволяющего идентифицировать большое количество соединений при выполнении одного анализа, можно применить специализированные методики пробоподготовки, с применением стандартных методов гидролиза и концентрирования. Индивидуальные (частные) методики определения токсикантов будут представлены на сайте <http://asmtox.ru>.

5. Обучение операторов и консультационная поддержка

Обучение специалистов и консультационная поддержка применения метода осуществляется сотрудниками кафедры аналитической токсикологии фармацевтической химии и фармакогнозии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, а также сотрудниками Агентства Химэксперт.

Приложение 1

ПЕРЕЧЕНЬ РАСХОДУЕМЫХ МАТЕРИАЛОВ

№	Товары (работы, услуги)	Производитель, страна происхождения, веб-сайт	Единица измерения	Кол-во*
Расходуемые материалы для ИХА				
1	Биосенсор: Каннабиноиды (THC) (11-нор-Δ ⁹ -тетрагидроканнабиноловая кислота) от 15 до 75 нг/мл и выше.	ООО ЕВРОДИАГНОСТИК, Россия.	Шт.	1000
2	Биосенсор: Фенилалкиламины (AMP) (амфетамин, метамфетамин, метилendiоксиамфетамин, метилendiоксиметамфетамин и др.) от 50 до 2000 нг/мл и выше.	ООО ЕВРОДИАГНОСТИК, Россия.	Шт.	1000
3	Биосенсор: Кокаин (COC) от 25 до 600 нг/мл и выше.	ООО ЕВРОДИАГНОСТИК, Россия.	Шт.	1000
4	Биосенсор: Барбитураты (BAR) (фенобарбитал, барбитамил, этаминал натрия и др.) от 20 до 200 нг/мл и выше.	ООО ЕВРОДИАГНОСТИК, Россия.	Шт.	1000
5	Биосенсор: Опиаты (OPi) (морфин, кодеин, 6-моноацетилморфин, дезоморфин и др.) от 50 до 600 нг/мл и выше.	ООО ЕВРОДИАГНОСТИК, Россия.	Шт.	1000
6	Биосенсор: Котинин (COT) от 20 до 200 нг/мл и выше.	ООО ЕВРОДИАГНОСТИК, Россия.	Шт.	1000
7	Биосенсор: Синтетические аналоги каннабиноидов (Спайсы) (JWH, AM, MN, O, URB, CP, HU, HC, A, АКВ, JTW, PTS, STS, PN, адамантан и др.) от 5 до 100 нг/мл и выше.	ООО ЕВРОДИАГНОСТИК, Россия.	Шт.	1000
8	Биосенсор: Этилглюкуронид (ETG) (Метаболит этанола) от 200 до 1000 нг/мл и выше.	ООО ЕВРОДИАГНОСТИК, Россия.	Шт.	1000
9	Биосенсор: Метилendiоксипировалерон (MDPV) (катиноны) от 20 до 1000 нг/мл и выше.	ООО ЕВРОДИАГНОСТИК, Россия.	Шт.	1000
10	Биосенсор: Метадон (MTD) от 50 до 450 нг/мл и выше.	ООО ЕВРОДИАГНОСТИК, Россия.	Шт.	1000
11	Биосенсор: Метамфетамин (mAMP) (метамфетамин, метилendiоксиамфетамин, метилendiоксиметамфетамин и др.) от 50 до 2000 нг/мл и выше.	ООО ЕВРОДИАГНОСТИК, Россия.	Шт.	1000
12	Биосенсор: Экстази (MDMA)	ООО	Шт.	1000

Метод диагностики. Барсегян С.С., Носырев А.Е., Изотов Б.Н., Кирюшин А.Н., Ерощенко Н.Н. Версия 2.8 от 17.04.2016 г.

	от 50 до 2000 нг/мл и выше.	ЕВРОДИАГНОСТИК, Россия.		
13	Биосенсор: Бензодиазепины (BZO) (оксазепам, диазепам, нордизепам, мидазолем, феназепамидр.) от 20 до 600 нг/мл и выше.	ООО ЕВРОДИАГНОСТИК, Россия.	Шт.	1000
14	Наконечники до 1000 мкл (от 100 мкл), 5x200 шт./пакет, Gilson Кат.# F161671 http://www.dia-m.ru	GILSON Inc., США.	Уп.	1
15	Пробирки 2 мл, типа Эппендорф, с замком Safe-Lock, PCR clean, бесцветные, 1000 шт./уп., Eppendorf Кат.# 0030123344. http://www.dia-m.ru	GILSON Inc., США.	Уп.	10
16	Контейнер для сбора биологической жидкости 60,0 мл (высота 65 мм, внутренний диаметр 36 мм, цена деления 5 мм).	ООО АМС-Мед, Россия.	Шт.	1000
Расходуемые материалы для метода ВЭЖХ-МС/МС				
1	Перчатки диагностические (смотровые) из натурального латекса, размер L.	Топ глав СДН БХД, Малазия.	Уп.	8
2	Комплект вкл. виалы деактивированные из темного стекла на 2 мл, с резьбой 9-425, крышки синие с центральным отверстием, трехслойные септы, 1000 шт./уп. ILVDAC-200-1000.	ООО ИНТЕРЛАБ, Россия.	Уп.	3
3	Стеклянные деактивированные конические вставки объемом 250 мкл, для виал 2 мл, 100 шт/уп. ILIGD-250-100.	ООО ИНТЕРЛАБ, Россия.	Уп.	30
4	Наконечники до 1000 мкл (от 100 мкл), 10x1000 шт., Gilson. Кат.# F161670. http://www.dia-m.ru	GILSON Inc., США.	Уп.	1
5	Наконечники до 300 мкл (от 20 мкл), 10x1000 шт., Gilson. Кат.# F161730. http://www.dia-m.ru	GILSON Inc., США.	Уп.	1
6	Пробирки 2 мл, типа Эппендорф, с замком Safe-Lock, PCR clean, бесцветные, 1000 шт./уп., Eppendorf. Кат.# 0030123344. http://www.dia-m.ru	Eppendorf, Германия.	Уп.	3
7	Капилляр пластиковый SUPELCO PEEK Tubing O.D. × I.D. 1/16 in. × 0.005 in., red, limit 8000 max. pressure (всего 15 метров капилляра).	Supelco, США.	Шт.	2
8	Электрод Т (ELECTRODE T).	SCIEX, Сингапур.	Шт.	2

9	Турбо нагреватель. Turbo heater (для источника Turbo V API 3200).	SCIEX, Сингапур.	Шт.	1
10	Зонд для источника Turbo V TIS PROBE FOR TURBO V SOURCE, SPARE (P/N 1017167).	SCIEX, Сингапур.	Шт.	1
11	Колонка аналитическая Kinetex C18 50x3 мм, 2.6 мкм, 100 Å 00B-4462-Y0	Phenomenex, США.	Шт.	2
12	Колонка Synergi 2.5 µm Hydro-RP 100 Å, LC Column 100 x 3 mm, Ea 00D-4387-Y0.	Phenomenex, США.	шт	1
13	Комплект картриджей Phenomenex SecurityGuard ULTRA Cartridges AJ0-8775.	Phenomenex, США.	Шт.	3
14	Держатель для картриджей Phenomenex SecurityGuard ULTRA AJ0-9000.	Phenomenex, США.	Шт.	2
15	Ацетонитрил, сорт 0 осч, в упаковке 1 канистра по 1л.	НПК Криохром, Россия.	Уп.	20
16	Метанол для ВЭЖХ (градиентный), в упаковке 1 канистра по 2,5 л.	J.T.Baker, США	Уп.	8
17	Муравьиная кислота. 100 мл. Formic acid 98-100% for analysis 100 ml EMSURE CAS # : 64-18-6 EC Number : 200-579-1 Molar Mass :46.03 g/mol.	Merck Millipore, Германия.	Уп.	1
18	Формиат аммония. 50 г. Ammonium formate for HPLC, ≥99.0%, Fluka 50g.	Sigma-Aldrich, США.	Уп.	1

*Количество указано на 1000 исследований.

Приложение 2

СПИСОК ИДЕНТИФИЦИРУЕМЫХ ВЕЩЕСТВ (БАЗОВЫЙ МЕТОД)

№	Вещество	№	Вещество
1	11 nor- Δ^9 -carboxy-tetrahydrocannabinol	302	Ethylamphetamine
2	11 nor- Δ^9 -carboxy-tetrahydrocannabinol glucuronide	303	Ethylone
3	2,5-DMA	304	Ethylphenidate
4	2,5-DMA	305	Eutylone
5	25B-NBF	306	FAB-144
6	25B-NBOMe	307	Famotidine
7	25C-NBOMe	308	FDU-PB-22
8	25D-NBOMe	309	Fendiline
9	25E-NBOMe	310	Fenfluramine
10	25G-NBOMe	311	Fenspiride
11	25H-NBOMe	312	Fenspiride-D5
12	25I-NBF	313	Fentanyl
13	25I-NBMD	314	Flephedrone
14	25I-NBOH	315	Flunitrazepam
15	25I-NBOMe	316	Fluoxetine
16	25N-NBOMe	317	Fluphenazine
17	25P-NBOMe	318	Flupirtine
18	25T2-NBOMe	319	Flurazepam
19	25T4-NBOMe	320	FUB-144
20	25T7-NBOMe	321	FUB-AKB-48
21	2-AI	322	FUB-AMB
22	2-Amino-5-chlorobenzophenone	323	FUBIMINA
23	2-Amino-5-nitrobenzophenone	324	FUB-PB-22
24	2C-B	325	Gabapentin
25	2C-C	326	Galantamine
26	2C-D	327	Gamma-hydroxybutyric acid
27	2C-E	328	Glimepiride
28	2C-H	329	Haloperidol
29	2C-I	330	Heroin
30	2C-N	331	HU210
31	2C-P	332	HU-210
32	2C-T-2	333	Hydrocodone
33	2C-T-4	334	Hydromorphone
34	2C-T-7	335	Hydrox-alpha-PVP
35	2-FMA	336	Hydroxy phenobarbital
36	2-FMC	337	Hydroxy-alpha-PVP glucuronide
37	2-МАРВ	338	Hydroxyzine
38	2-MeO-Ketamine	339	Ibuprofen glucuronide
39	2-Oxo-alpha-PVP	340	Ibuprofen hydroxy glucuronide
40	3,4,5-TMA	341	Imipramine

Метод диагностики. Барсегян С.С., Носырев А.Е., Изотов Б.Н., Кирюшин А.Н.,
Ерошенко Н.Н. Версия 2.8 от 17.04.2016 г.

41	3,4-CTMP	342	Isopentendrone
42	3,4-DMA	343	JWH 250 - N 5-hydroxypentyl metabolite
43	3,4-DMA	344	JWH-007
44	3,4-DMMC	345	JWH-015
45	3,4-EDMC	346	JWH-018
46	3,4-Methylenedioxyamphetamine	347	JWH-018 4-OH-indole metabolite
47	3,4-Methylenedioxymethamphetamine	348	JWH-018- N-pentanoic acid metabolite
48	3-CAF	349	JWH-019
49	3C-B-Fly	350	JWH-019 5/6-hydroxyindole metabolite
50	3-FA	351	JWH-020
51	3-FMC	352	JWH-022
52	3-Hydrox phenazepam	353	JWH-030
53	3-MeMABP	354	JWH-072
54	3-MMC	355	JWH-072 propanoic acid metabolite
55	4-Acetylaminofenazone (Metamizol metabolite 4)	356	JWH-073
56	4-Aminofenazone (Metamizol metabolite 3)	357	JWH-073 3/4-hydroxybutyl metabolite
57	4-APDB	358	JWH-073 N-butanoic acid metabolite
58	4Br-Methcathinone	359	JWH-080
59	4-CAB	360	JWH-081
60	4-EMC	361	JWH-081 4-OH-naphthyl metabolite
61	4F-alpha-PBP	362	JWH-081 5/4-hydroxypentyl metabolite
62	4F-alpha-PVP	363	JWH-081 pentanoic acid metabolite
63	4F-Buphedrone	364	JWH-098
64	4F-Ephedrine	365	JWH-122
65	4-Formylaminofenazone (Metamizol metabolite 2)	366	JWH-122 5/4-hydroxypentyl metabolite
66	4F-PV8	367	JWH-122 pentanoic acid metabolite
67	4F-PV9	368	JWH-147
68	4-HO-MET	369	JWH-180
69	4-HTMPIPO	370	JWH-182
70	4-hydroxy diclofenac	371	JWH-200
71	4-hydroxydiclofenac acyl glucuronide	372	JWH-200 5-hydroxyindole metabolite
72	4-Hydroxymidazolam	373	JWH-201
73	4-MEC	374	JWH-203
74	4-MeMABP	375	JWH-203 4-OH-pentyl metabolite
75	4-MeO-PV9	376	JWH-203 pentanoic acid metabolite
76	4-MePPP	377	JWH-210
77	4-Methyl-N-ethylpentendrone	378	JWH-210 5-hydroxyindole metabolite
78	4-methyloaminofenazone (Metamizol metabolite 1)	379	JWH-210 N-5-carboxypentyl metabolite
79	4-MTA	380	JWH-213
80	5-APB	381	JWH-250
81	5-APDB	382	JWH-250 - N 5-carboxypentyl metabolite

82	5-APDI	383	JWH-251
83	5Cl-AB- Pinaca	384	JWH-302
84	5Cl-NNEI	385	JWH-307
85	5Cl-UR-144	386	JWH-368
86	5EAPB	387	JWH-370
87	5F AB- Pinaca N-hydroxypentyl metabolite	388	JWH-387
88	5F-AB-001	389	JWH-398
89	5F-ABICA	390	JWH-412
90	5F-ADBICA	391	Ketamine
91	5F-ADB- Pinaca	392	Ketoprofen
92	5F-AKB-48	393	Ketorolac
93	5F-AKB-48 4-OH-pentyl metabolite	394	Lamotrigine
94	5F-AKB-48 4-OH-pentyl metabolite	395	Lidocaine
95	5F-AMB	396	Loperamide
96	5F-Cumyl-PICA	397	Lorazepam
97	5F-Cumyl- Pinaca	398	M-144
98	5F-JWH-412	399	MAB- Chminaca
99	5F-MN-18	400	MA- Chminaca
100	5F-NNEI	401	MAM-2201
101	5F-NPB-22	402	MAM-2201 N-4-hydroxypentyl metabolite
102	5F-PB-22	403	Maprotiline
103	5F-PB-22 3-carboxyindole metabolite	404	mCPP
104	5F-PCN	405	MDAI
105	5F-SDB-005	406	MDBP
106	5F-SDB-006	407	MDDMA
107	5F-THJ	408	MDMB(N)-Bz-F-COOH metabolite
108	5-IAI	409	MDMB-Chminaca
109	5-IT	410	MDPPP
110	5-MAPB	411	MDPV
111	5-MAPDB	412	MDPV- demethylenyl - metabolite
112	5-MeO-DALT	413	MDPV- demethylenyl-methyl- metabolite
113	5-MeO-DMT	414	MDPV- demethylenyl- metabolite
114	5-MeO-MiPT	415	MDPV- demethylenylmethyl- metabolite
115	6-APB	416	MDPV-nativ
116	6-APDB	417	Mebhydrolin (Diazoline)
117	6-Monoacetylcodeine	418	Mebroqualone
118	6-O-Monoacetylmorphine	419	Medazepam
119	7-Aminoclonazepam	420	Memantine
120	7-Aminodesmethylflunitrazepam	421	MeOPP
121	7-Aminoflunitrazepam	422	Meperidine
122	7-Aminonitrazepam	423	Mephedrone
123	7-APB	424	Mephtetramine
124	7-APDB	425	Mepirapim
125	8-OH-Quinoline	426	Meproamate

126	A-796,260	427	Mesocarb
127	A-834,735	428	Methadone
128	AB- Chminaca carboxylated metabolite	429	Methallylescaline
129	AB- Pinaca - Amide hydrolysis-oxidation	430	Methamphetamine
130	AB- Pinaca - di-OH metabolite	431	Methanandamide
131	AB- Pinaca - OH metabolite	432	Methaqualon
132	AB-001	433	Methcathinone
133	AB-005	434	Methedrone
134	AB- Chminaca	435	Methoxphenidine
135	AB-Chminaca - 1-(cyclohexylmethyl)-1H-indazole-3-carboxylic acid metabolite	436	Methylone
136	AB- Chminaca (nativ-COOH) glucuronide	437	Methylphenidate
137	AB-Chminaca- carboxylated metabolite (nativ-COOH)	438	Metoclopramide
138	AB-Chminaca -COOH- metabolite	439	Metoprolol
139	AB-FUBINACA	440	Metronidazole
140	AB- Pinaca	441	Midazolam
141	AB- Pinaca 4/5-OH-pentyl metabolite	442	Minoxidil
142	AB- Pinaca - Amide hydrolysis-oxidation glucuronide	443	MiPT
143	AB- Pinaca - di- OH metabolite	444	Mirtazapine
144	AB- Pinaca - ketone metabolite	445	Mitragynine
145	AB-Pinaca- ketone metabolite	446	MMB-2201
146	AB- Pinaca pentanoic acid metabolite	447	MN-18
147	AB- Pinaca -5 F	448	MN-25
148	AB- Pinaca -5 F 4 - OH pentyl metabolite	449	Morphine
149	Acetaminophen	450	Morphine-3-β-D-glucuronide
150	Acyclovir	451	MPA
151	ADB- Chminaca	452	MT-45
152	ADB-FUBINACA	453	MXE
153	ADBICA	454	Nadolol
154	ADBICA 4/5-OH-pentyl metabolite	455	Nalorphine
155	ADBICA pentanoic acid metabolite	456	Naloxone
156	ADB- Pinaca	457	Naltrexone
157	ADB- Pinaca 4/5-OH-pentyl metabolite	458	Naphazoline
158	ADB- Pinaca pentanoic acid metabolite	459	Naphyrone
159	AH-7921	460	Naproxen
160	AKB- 48 pentanoic acid metabolite	461	Nefazodone
161	AKB-48 N-hydroxypentyl metabolite	462	N-Ethylpentylone
162	alpha-Hydroxyalprazolam	463	Nicardipine
163	alpha-Hydroxytriazolam	464	Nicotinamide
164	alpha-PVP	465	Nicotinamide N-oxide
165	alpha-PVP	466	Nicotine
166	alpha-PVT	467	Nifedipine
167	Alprazolam	468	N-iPr-Tryptamine

168	Alprenolol	469	Nitrazepam
169	AM-1220	470	N-Methyl-2-AI
170	AM-1241	471	NNEI
171	AM-1248	472	Norbuprenorphine
172	AM-2201	473	Nordiazepam
173	AM-2201 4/6-hydroxypentyl metabolite	474	Norephedrine
174	AM-2201 Indazole Carboxamide metabolite	475	Norfentanyl
175	AM-2233	476	Normeperidine
176	AM-679	477	Normorphine
177	AM-694	478	Noroxycodone
178	AMB	479	Norpseudoephedrine
179	Ambroxol	480	Nortriptyline
180	Amiloride	481	Norverapamil
181	Amiodarone	482	Noscapine
182	Amitriptylin	483	NPB-22
183	Amlodipine	484	NRG-3
184	Amphetamine	485	Olanzapine
185	AMT	486	Opipramol
186	APICA	487	Org 27569
187	Apinaca	488	Org 27759
188	Apomorphine	489	Org 29647
189	Aprobarbital	490	Oxazepam
190	Aripiprazole	491	Oxcarbazepine
191	Astemizole	492	Oxycodone
192	Atenolol	493	Oxymorphone
193	Atropine	494	Papaverine
194	Baclofen	495	Paroxetine
195	Barbital	496	PB-22
196	BB-22	497	PB-22 3-carboxyindole metabolite
197	BB-22 3-carboxyindole metabolite	498	PB-22 4-OH-pentyl metabolite
198	Benzocaine	499	PB-22 N-hydroxypentyl-3-carboxyindole metabolite
199	Benzoylcegonine	500	PB-22 N-pentanoic acid metabolite
200	Benzydamine	501	PB-22 N-pentanoic-3-carboxyindole metabolite
201	Benzydamine N oxide	502	PCP
202	Berberine	503	Pentazocine
203	Bezafibrate	504	Pentedrone
204	Bisoprolol	505	Pentobarbital
205	bk-2C-B	506	Pentoxifylline
206	BOD	507	Pentoxifylline (-OH) metabolite
207	Brallobarbital	508	Pentylone
208	Bromazepam	509	Periciazine
209	Brompheniramine	510	Perindopril

210	Bufexamac	511	pFBZP
211	Bumetanide	512	Phenazepam
212	Bupivacaine	513	Phencyclidine
213	Buprenorphine	514	Pheniramine
214	Bupropion	515	Phenobarbital
215	Buspirone	516	Phenylephrine
216	Butorphanol	517	Phenyltoloxamine
217	Butylone	518	p-Hydroxyphenobarbital O- glucuronide
218	BZP	519	Piritramide
219	Caffeine	520	Piroxicam
220	Camfetamine	521	PMA
221	Carbamazepine	522	PMMA
222	Carbamazepine -10,11-epoxide	523	Prazosin
223	Carbendazim	524	Prednisolone
224	Carbinoxamine	525	Pregabalin
225	Carisoprodol	526	Primidone
226	Carvedilol	527	Procaine
227	Cathinone	528	Promethazine
228	CB-13	529	Prometryn
229	Chlordiazepoxide	530	Propafenone
230	Chloroquine	531	Propranolol
231	Chlorpheniramine	532	Protriptyline
232	Chlorpromazine	533	Pseudoephedrine
233	Chlorprothixene	534	PV8
234	Cimetidine	535	PV9
235	Cinnarizine	536	PX-2
236	Citalopram	537	Pyrovalerone
237	Clemastine	538	Quetiapine
238	Clenbuterol	539	Quinidine
239	Clomipramine	540	Quinine
240	Clonazepam	541	Ranitidine
241	Clonidine	542	RCS-4
242	Clopidogrel	543	RCS-4 C4 homologue
243	Clozapine	544	RCS-4 N 4/5-carboxy pentyl metabolite
244	Clozapine N-oxide	545	RCS-4 N-5-hydroxypentyl metabolite
245	Cocaine	546	RCS-8
246	Codeine	547	Risperidone
247	Codeine glucuronide	548	Ritodrine
248	Cotinine	549	Ropivacaine
249	CP 47,497-C7	550	Salbutamol
250	CP 47,497-C8	551	SDB-005
251	Cumyl-BICA	552	SDB-006
252	Cumyl-PICA	553	SDB-006 - N-Phenyl metabolite
253	Cumyl- Pinaca	554	Secobarbital

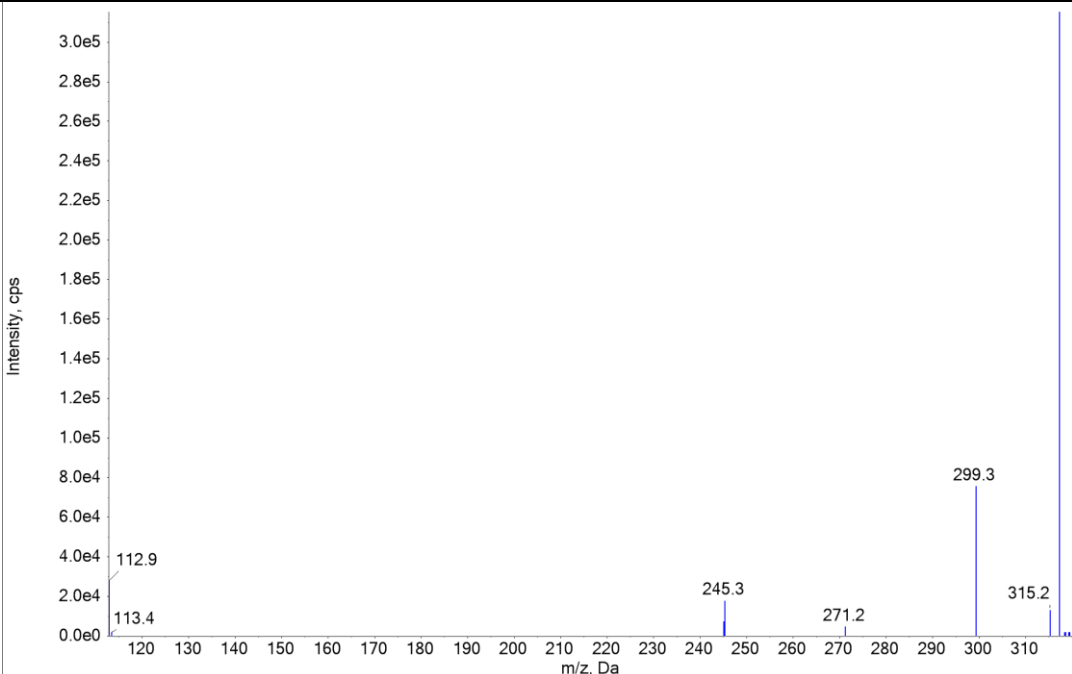
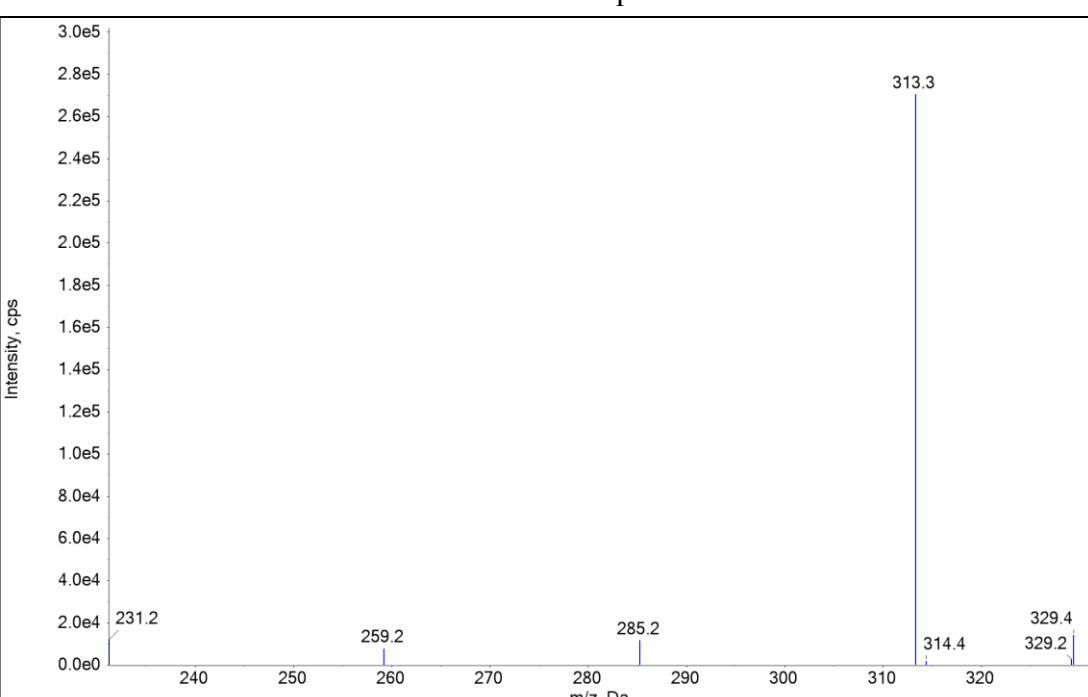
254	Cumyl-THPINACA	555	Serotonin
255	Cyclobarbitol	556	Sildenafil
256	Cyclobenzaprine	557	Sotalol
257	Cyclophosphamide	558	STS-135
258	Desalkylflurazepam	559	Sulpiride
259	Desipramine	560	Tamoxifen
260	Desmethyl clomipramine	561	Temazepam (Hydroxy-Diazepam)
261	Desmethyl clozapine	562	Terbutaline
262	Desmethyl tramadol	563	Terfenadine
263	Desoxypipradrol	564	Tetracaine
264	Dextromethorphan	565	TFMPP
265	Dextropropoxyphene	566	Theobromine
266	Diazepam	567	Theophylline
267	Diclofenac	568	Thiopental
268	Diclofenac	569	Thioridazine
269	Diclofenac acyl glucuronide	570	THJ
270	Diclofensine	571	THJ 018
271	Dicycloverine	572	THJ 2201
272	Diethylcarbamazine	573	Tiapride
273	Dihydrocodeine	574	Timolol
274	Diltiazem	575	TMA-2
275	Diphenhydramin N-oxyde	576	TMA-6
276	Diphenhydramine	577	Tolbutamide
277	Diphenidine	578	Tramadol
278	DiPT	579	Trazodone
279	Disopyramide	580	Triamterene
280	DMAA	581	Triazolam
281	DMPP	582	Trifluoperazin
282	DMT	583	Trihexyphenidyl
283	DOB	584	Trimethoprim
284	DOET	585	Trimipramine
285	DOI	586	Tropicamide
286	DOM	587	UR-144
287	Doxepin	588	UR-144 cyclopropyl rearrangement product
288	Doxylamine	589	UR-144 N-4/5-hydroxypentyl metabolite
289	DPT	590	UR-144 N-pentanoic acid metabolite
290	EAM-2201	591	Urapidil
291	Ecgoninemethylester	592	Venlafaxine
292	EDDP	593	Verapamil
293	EG-018	594	W-15
294	Enalapril	595	WIN 48,098
295	Ephedrine	596	WIN 55,212-2
296	Escaline	597	XLR11
297	Esmolol	598	XLR11 6-hydroxyindole metabolite

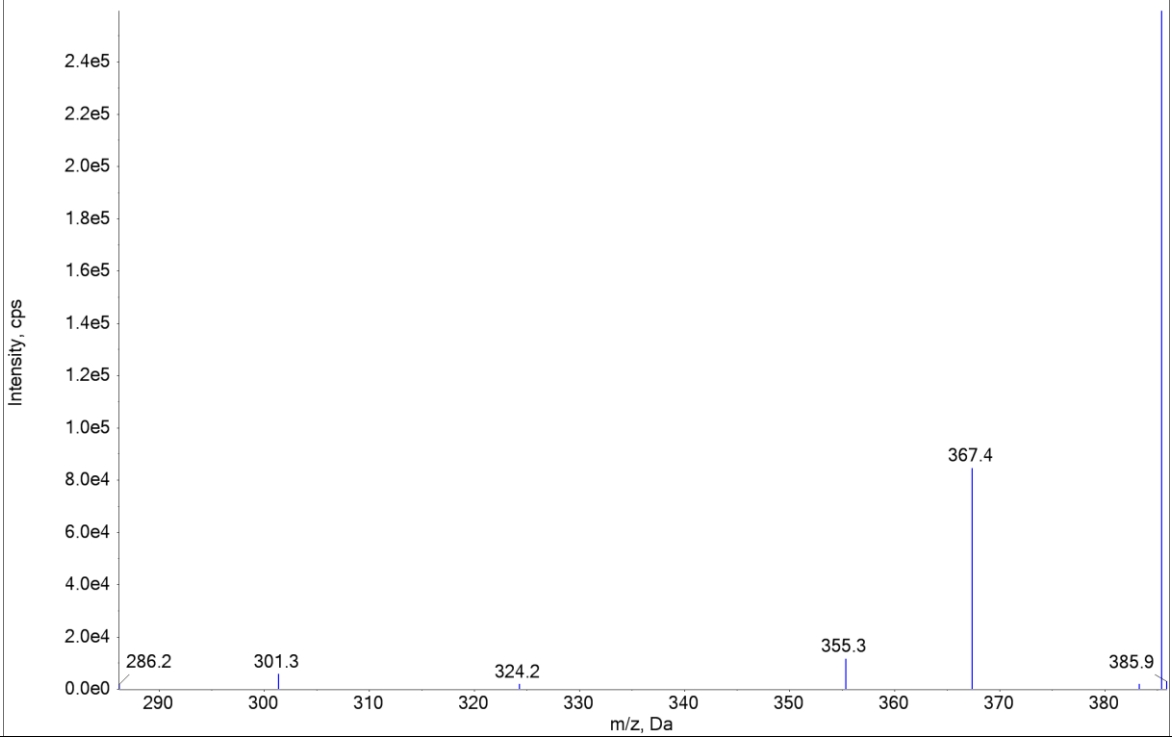
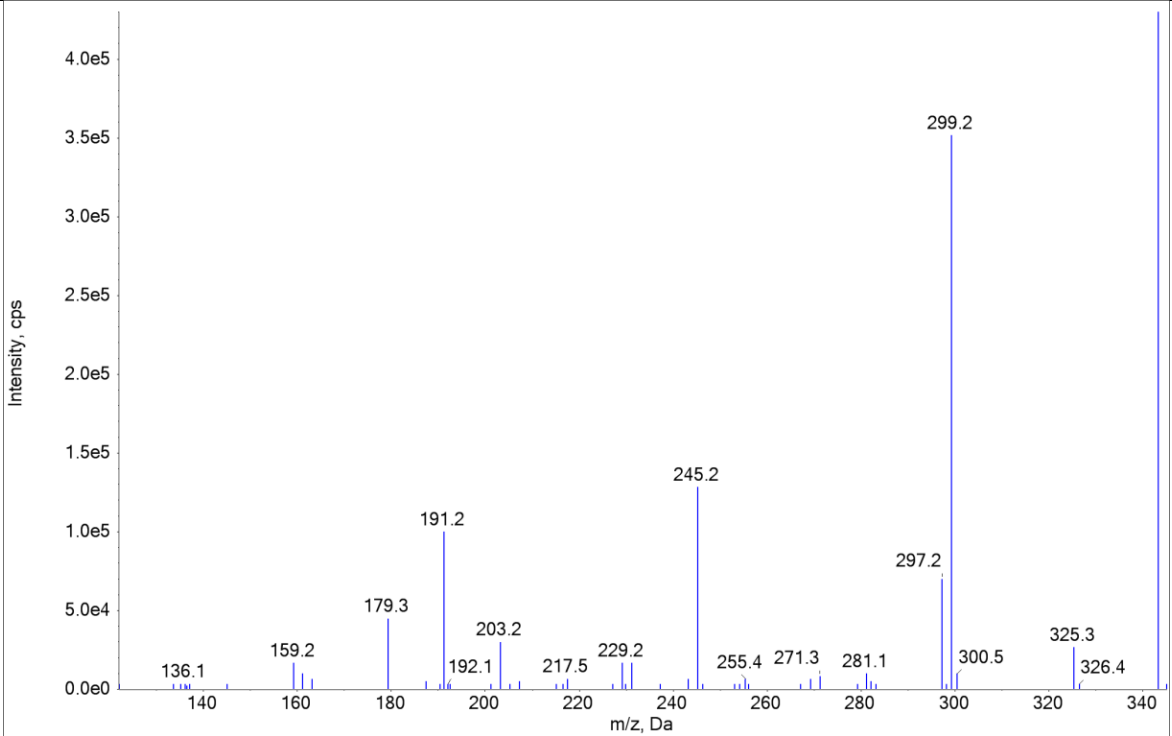
Метод диагностики. Барсегян С.С., Носырев А.Е., Изотов Б.Н., Кирюшин А.Н.,
Ерошенко Н.Н. Версия 2.8 от 17.04.2016 г.

298	Etaqualone	599	XLR-12
299	Ethcathinone	600	Xylometazoline
300	Ethyl glucuronide	601	Zolpidem
301	Ethyl glucuronide-d5		

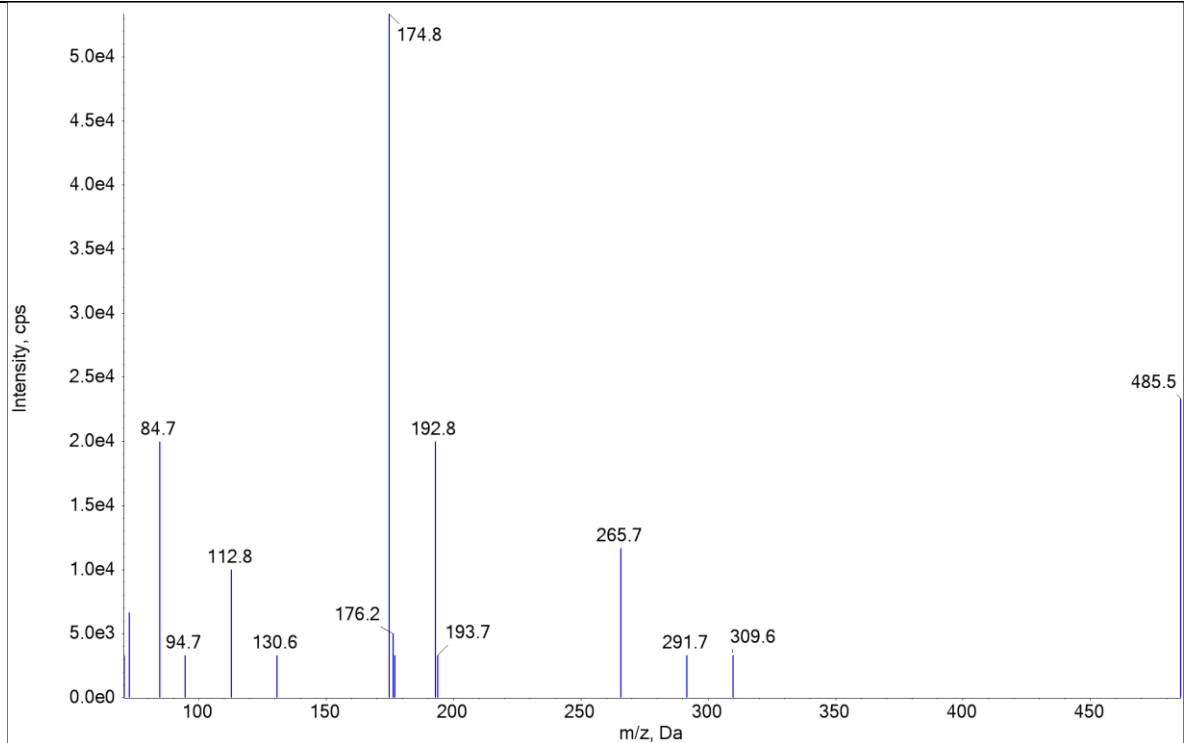
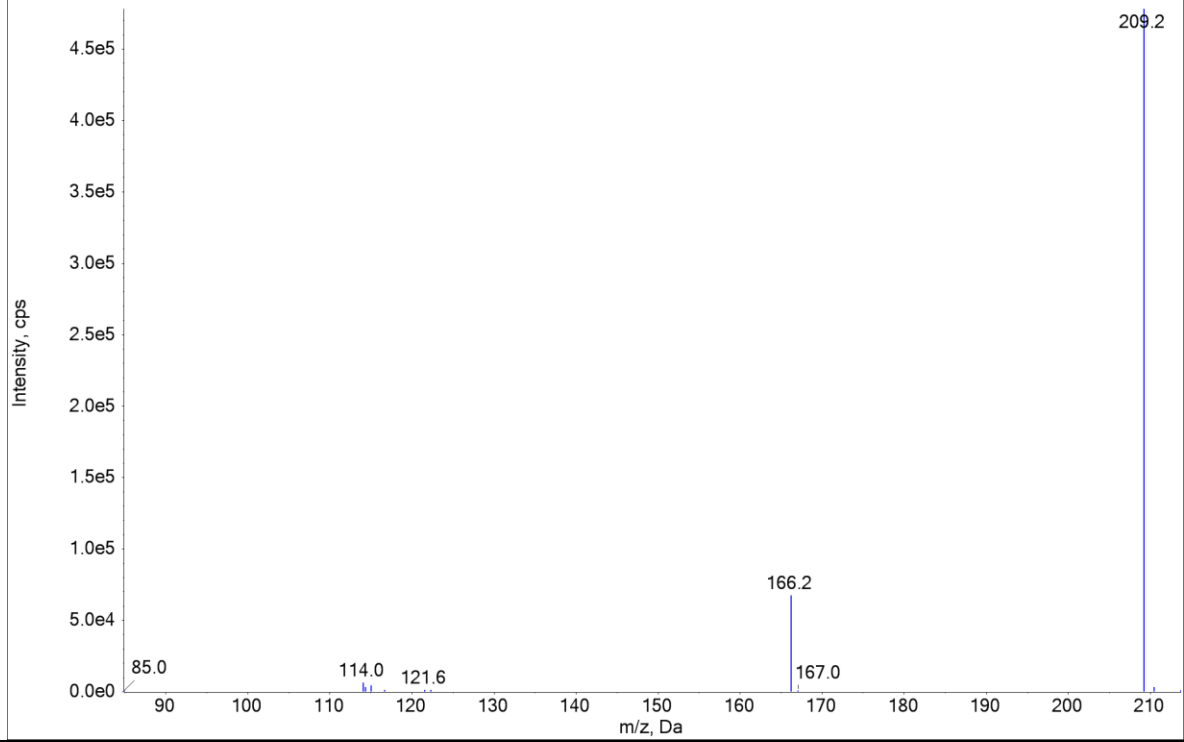
Приложение 3

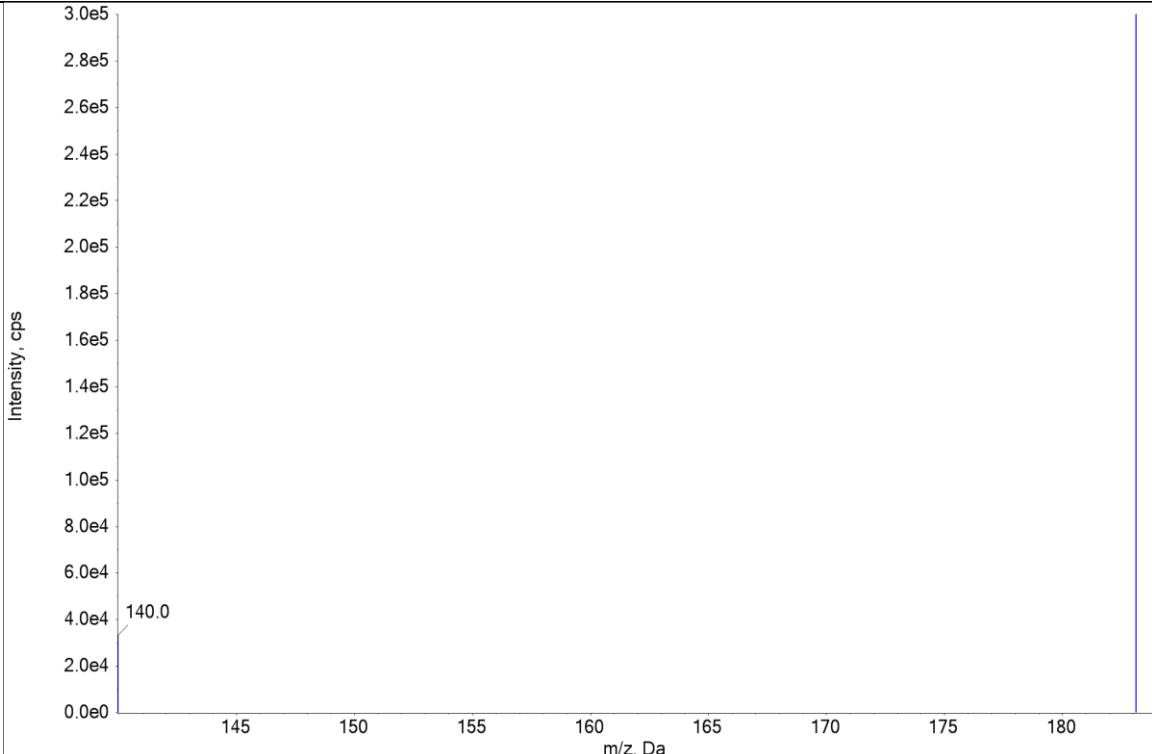
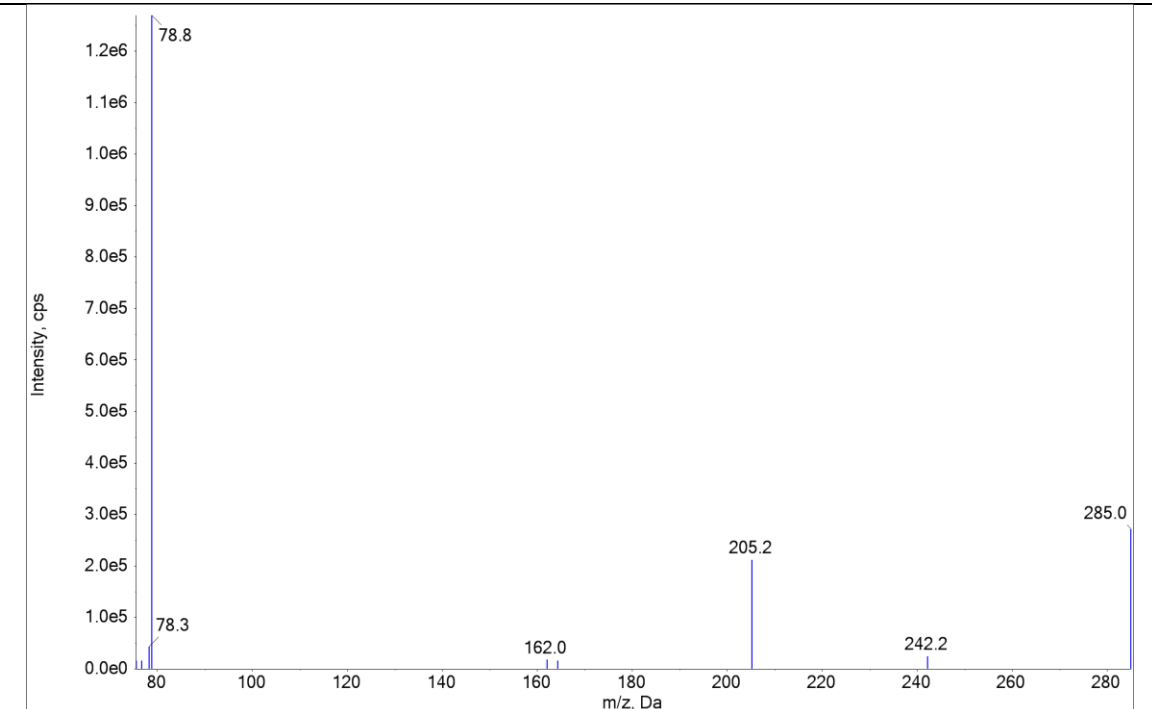
МАСС-СПЕКТРЫ ВЕЩЕСТВ, РЕГИСТРИРУЕМЫХ ПРИ ОТРИЦАТЕЛЬНОЙ ИОНИЗАЦИИ

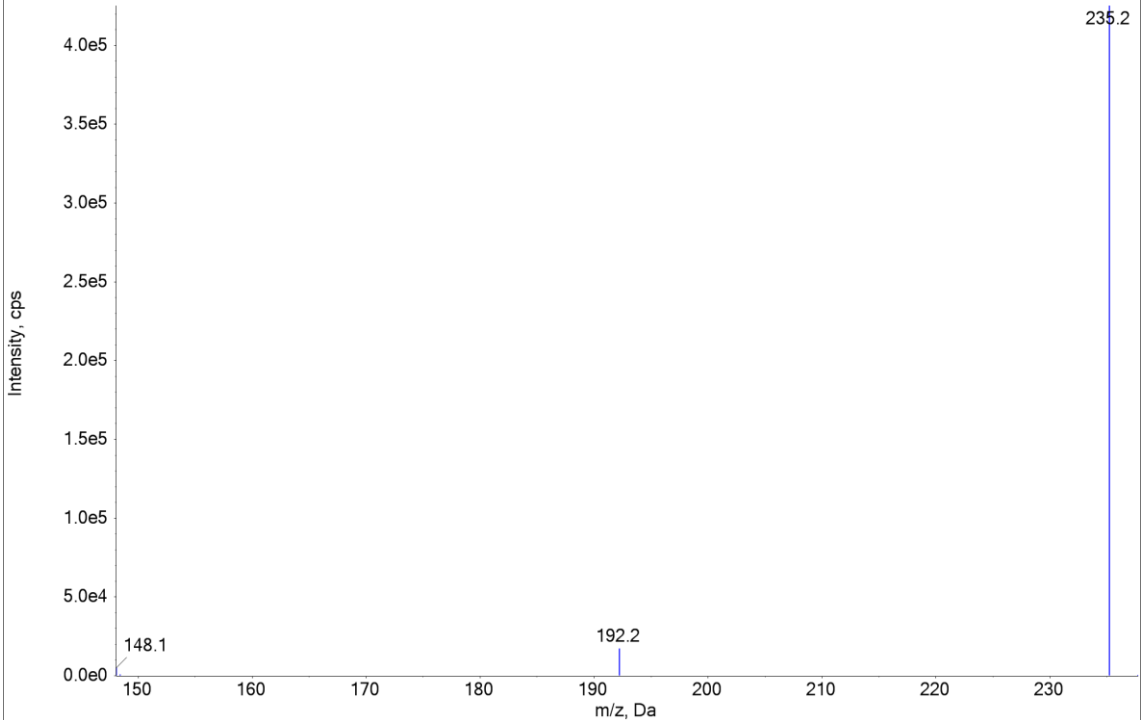
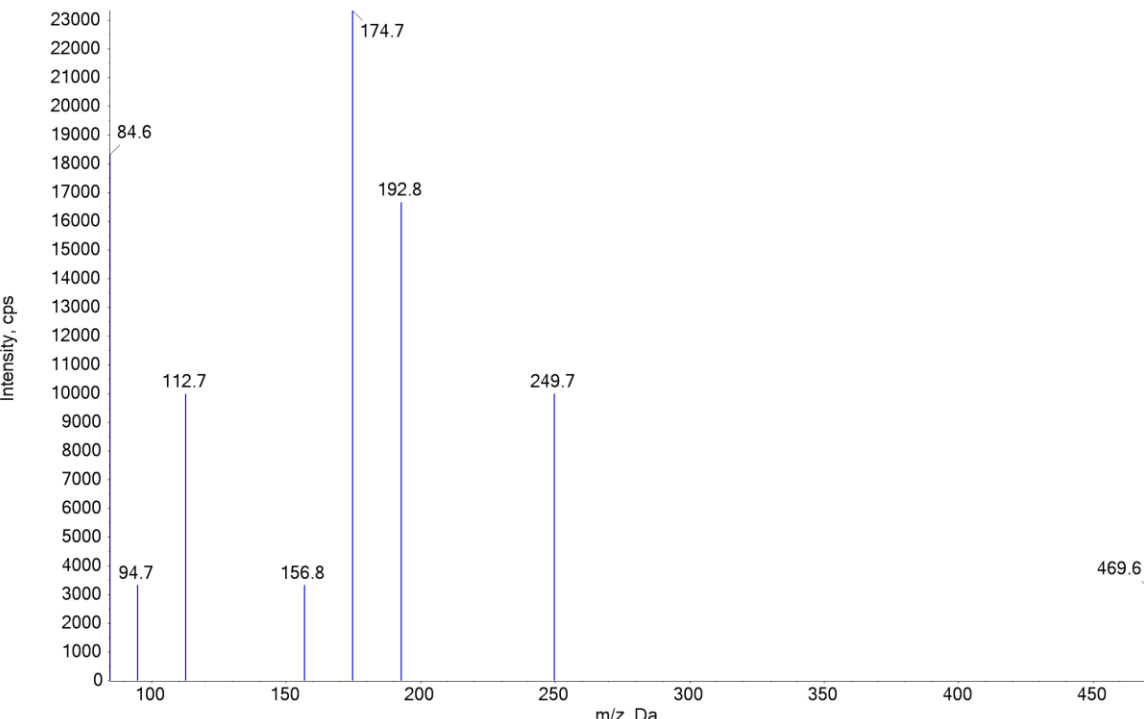
№	Вещество	Q1 (m/z)	Q3 (m/z)
1	Масс спектр		
	 Mass spectrum of CP 47,497-C7. The x-axis represents m/z from 120 to 310 Da, and the y-axis represents intensity in counts per second (cps) from 0.0e0 to 3.0e5. The base peak is at m/z 317.1. Other labeled peaks include m/z 299.3, 245.3, 271.2, 112.9, and 113.4.		
	Вещество	Q1 (m/z)	Q3 (m/z)
	CP 47,497-C7	317.1	245.1
3	Масс спектр		
	 Mass spectrum of CP 47,497-C8. The x-axis represents m/z from 240 to 320 Da, and the y-axis represents intensity in counts per second (cps) from 0.0e0 to 3.0e5. The base peak is at m/z 313.3. Other labeled peaks include m/z 329.4, 329.2, 314.4, 285.2, 259.2, and 231.2.		
	Вещество	Q1 (m/z)	Q3 (m/z)
	CP 47,497-C8	331.1	259.1

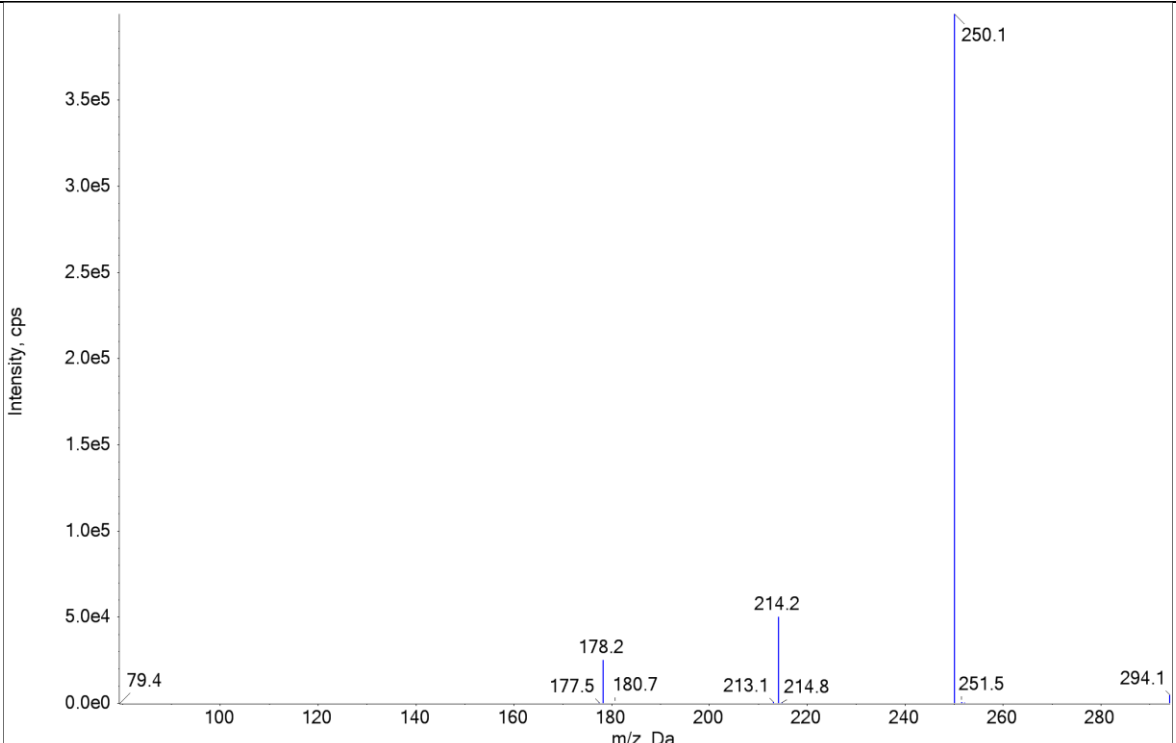
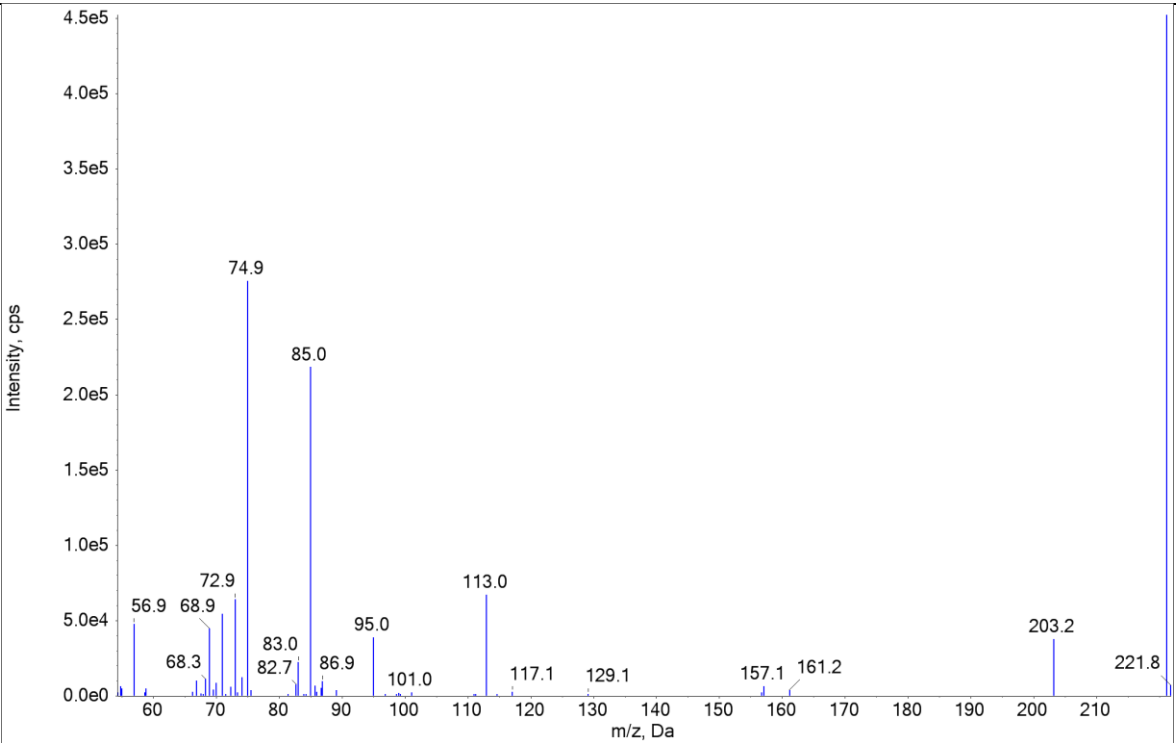
4	Масс спектр		
			
	Вещество	Q1 (m/z)	Q3 (m/z)
	HU210	385.6	301.3
5	Масс спектр		
			
	Вещество	Q1 (m/z)	Q3 (m/z)
	11 nor-Δ9-carboxy-tetrahydrocannabinol	343.2	299

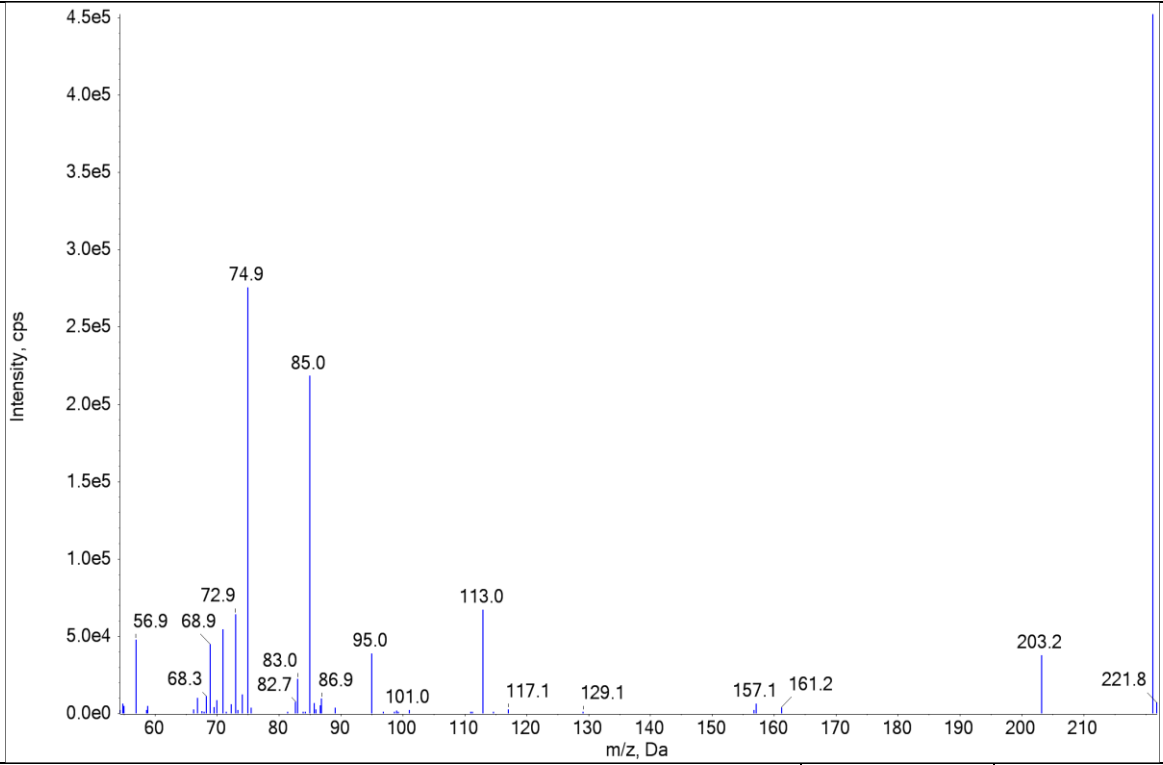
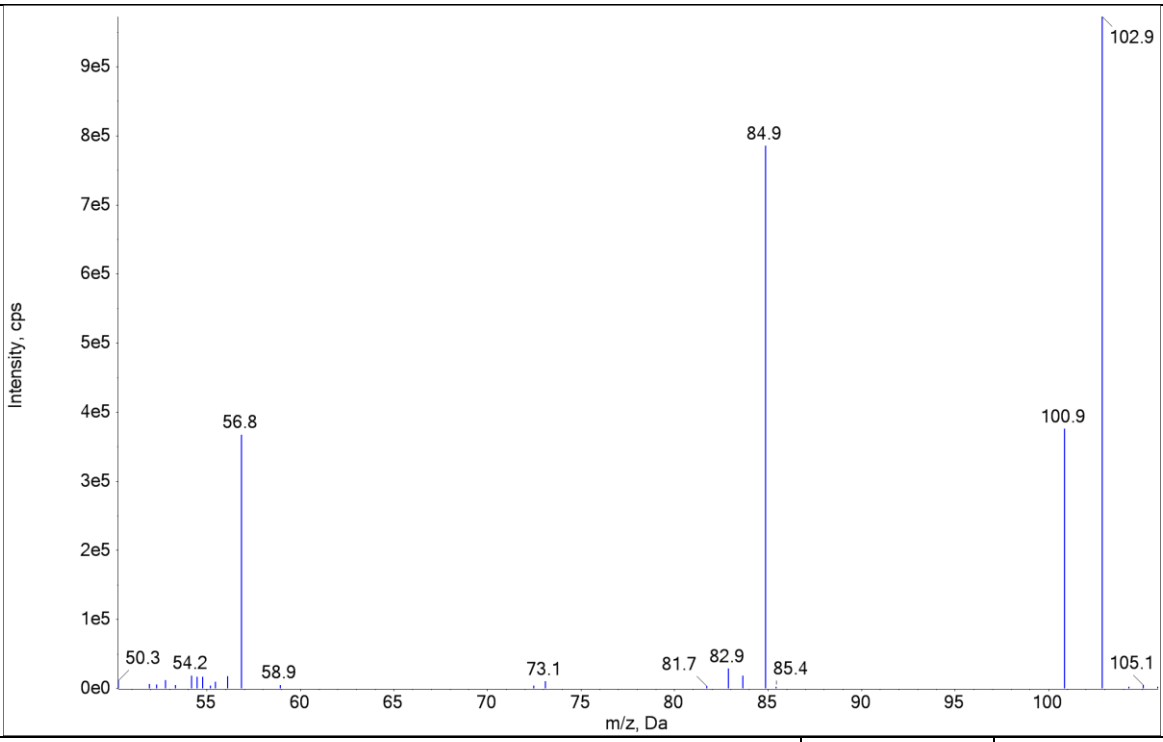
6	Масс спектр		
	Вещество	Q1 (m/z)	Q3 (m/z)
	11 nor- Δ^9 -carboxy-tetrahydrocannabinol glucuronide	519.2	343.3
7	Масс спектр		
	Вещество	Q1 (m/z)	Q3 (m/z)
	4-hydroxy diclofenac	310.0	266

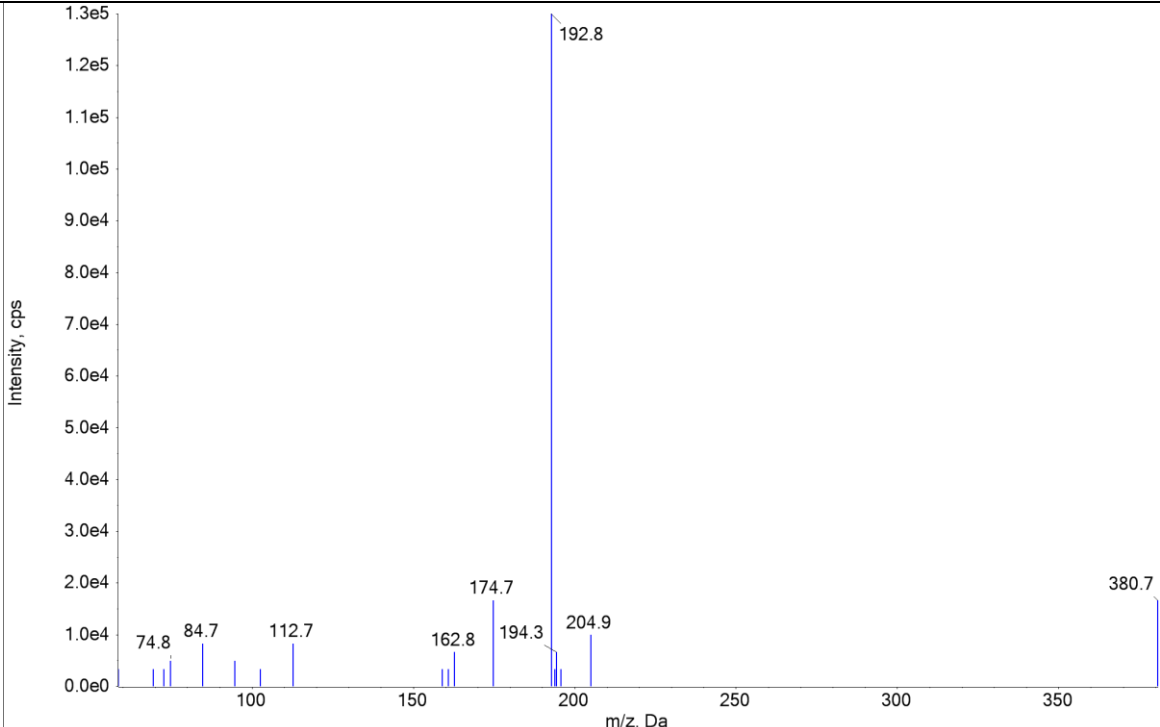
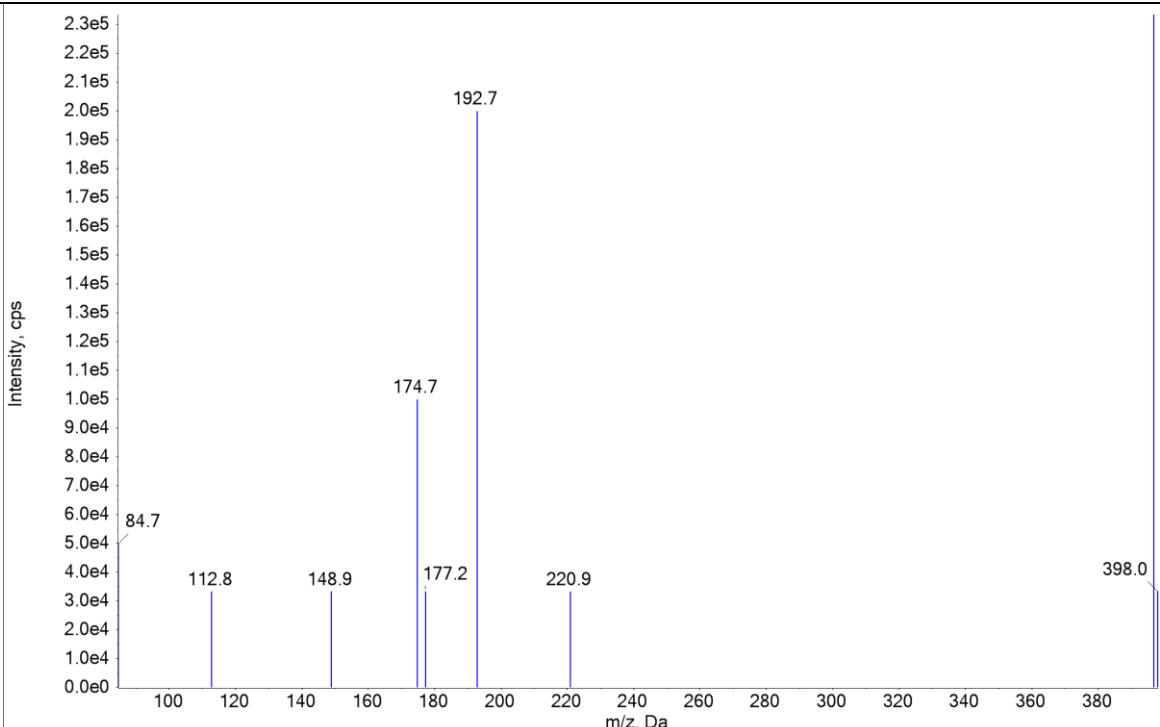
8	Масс спектр		
			
	Вещество	Q1 (m/z)	Q3 (m/z)
	4-hydroxydiclofenac acyl glucuronide	486.0	175
9	Масс спектр		
			
	Вещество	Q1 (m/z)	Q3 (m/z)
	Aprobarbital	209.2	166.2

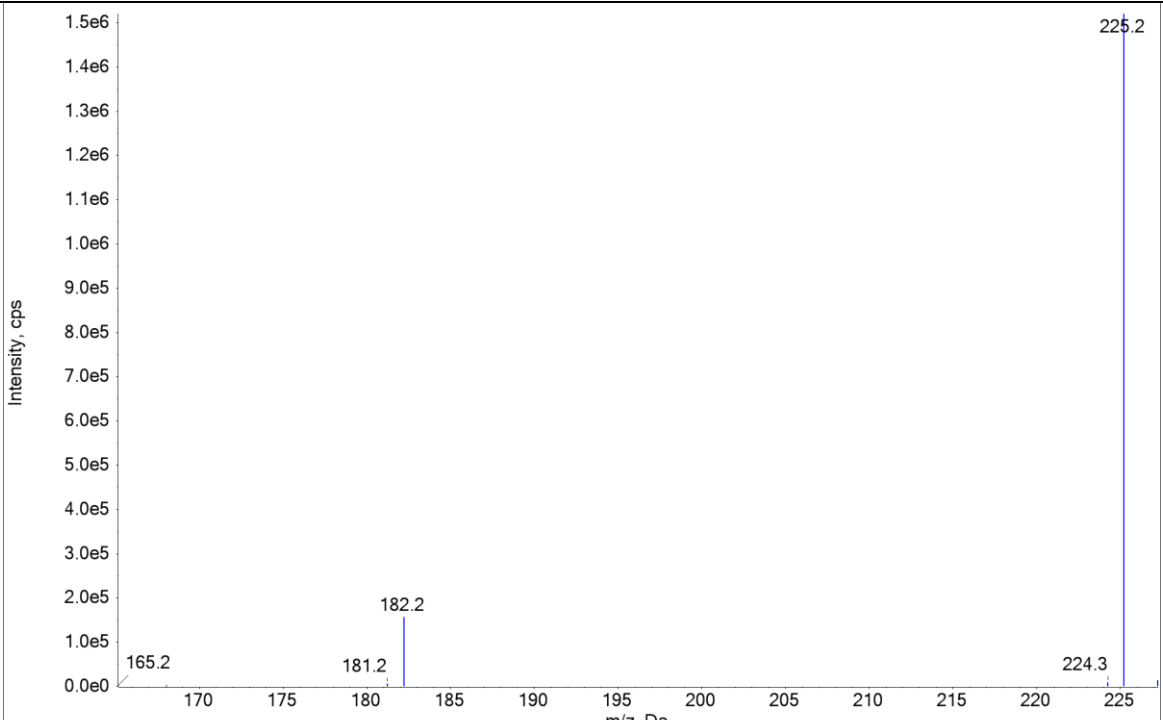
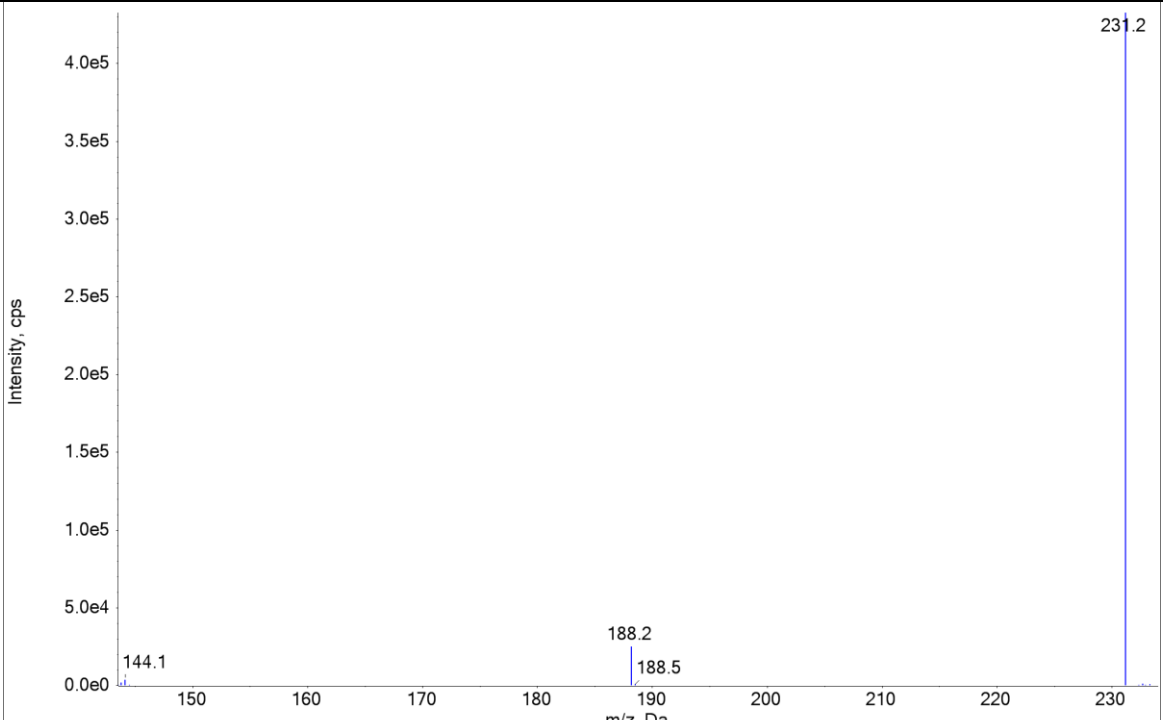
10	Масс спектр		
			
	Вещество	Q1 (m/z)	Q3 (m/z)
	Barbital	183.1	140.1
11	Масс спектр		
			
	Вещество	Q1 (m/z)	Q3 (m/z)
	Brallobarbital	285.0	205.1

12	Масс спектр		
	 Intensity, cps m/z, Da		
	Вещество	Q1 (m/z)	Q3 (m/z)
	Cyclobarbitol	235.1	192.8
13	Масс спектр		
	 Intensity, cps m/z, Da		
	Вещество	Q1 (m/z)	Q3 (m/z)
	Diclofenac acyl glucuronide	470.0	175.0

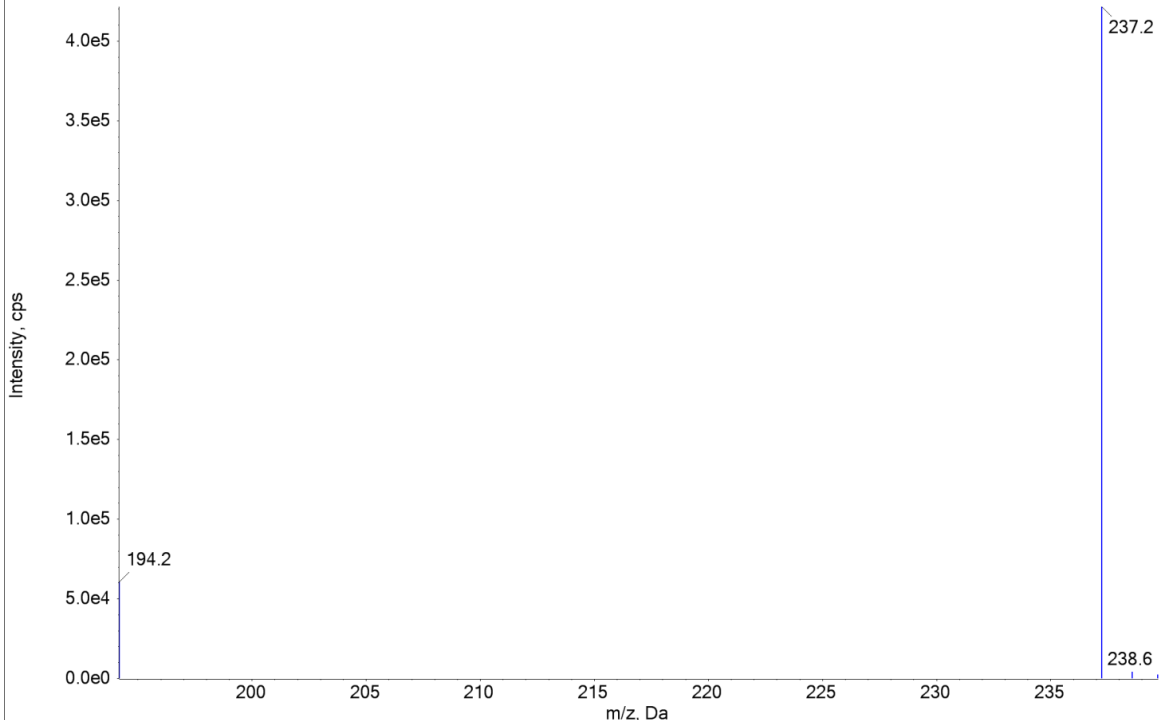
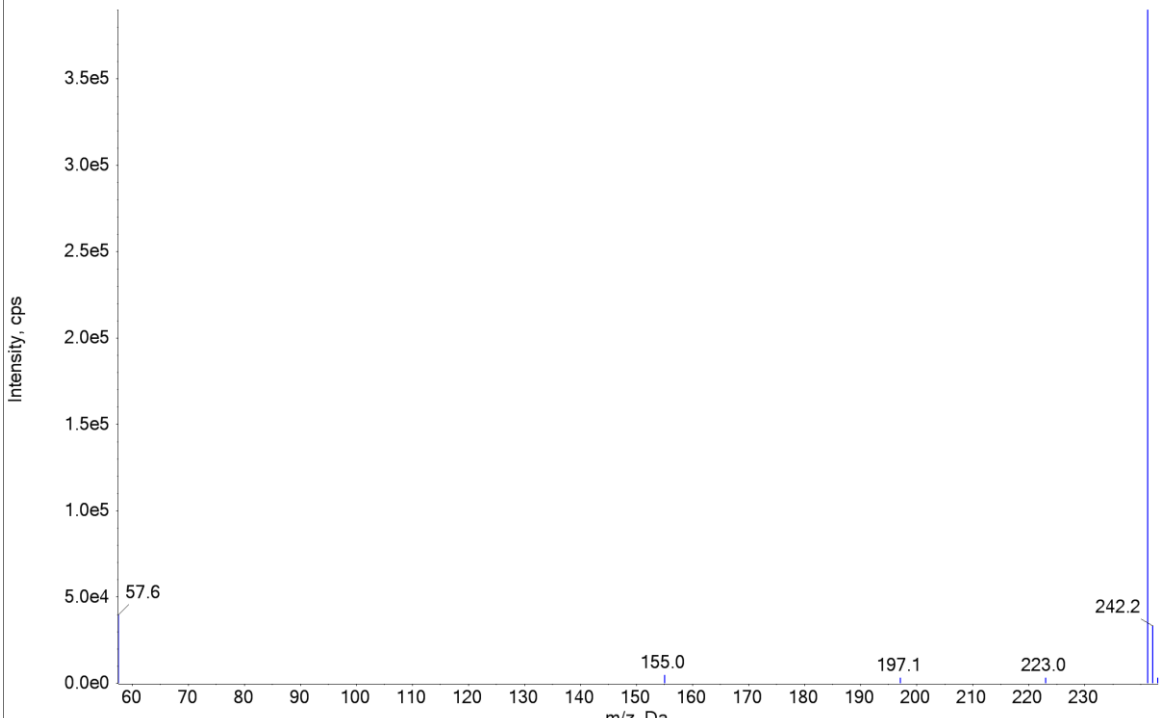
14	Масс спектр		
	 Mass spectrum of Diclofenac. The x-axis represents m/z (Da) from 100 to 280, and the y-axis represents Intensity (cps) from 0.0e0 to 3.5e5. The base peak is at m/z 250.1. Other labeled peaks include 79.4, 177.5, 178.2, 180.7, 213.1, 214.2, 214.8, 251.5, and 294.1.		
	Вещество	Q1 (m/z)	Q3 (m/z)
	Diclofenac	294.0	250.2
15	Масс спектр		
	 Mass spectrum of Ethyl glucuronide. The x-axis represents m/z (Da) from 60 to 210, and the y-axis represents Intensity (cps) from 0.0e0 to 4.5e5. The base peak is at m/z 74.9. Other labeled peaks include 56.9, 68.3, 68.9, 72.9, 83.0, 82.7, 85.0, 86.9, 95.0, 101.0, 113.0, 117.1, 129.1, 157.1, 161.2, 203.2, and 221.8.		
	Вещество	Q1 (m/z)	Q3 (m/z)
	Ethyl glucuronide	220,8	74,9

16	Масс спектр		
	 Intensity, cps m/z, Da		
	Вещество	Q1 (m/z)	Q3 (m/z)
	Ethyl glucuronide-d5	225,8	75.0
17	Масс спектр		
	 Intensity, cps m/z, Da		
	Вещество	Q1 (m/z)	Q3 (m/z)
	Gamma-hydroxybutyric acid	102.9	84.9

18	Масс спектр		
			
	Вещество	Q1 (m/z)	Q3 (m/z)
	Ibuprofen glucuronide	381.0	301
19	Масс спектр		
			
	Вещество	Q1 (m/z)	Q3 (m/z)
	Ibuprofen Hydroxy glucuronide	397.0	192,7

20	Масс спектр		
	 Intensity, cps m/z, Da		
	Вещество	Q1 (m/z)	Q3 (m/z)
	Pentobarbital	225.0	182.1
21	Масс спектр		
	 Intensity, cps m/z, Da		
	Вещество	Q1 (m/z)	Q3 (m/z)
	Phenobarbital	231.1	188.2

22	Масс спектр		
	Вещество	Q1 (m/z)	Q3 (m/z)
	Hydroxy phenobarbital	247.2	204.2
23	Масс спектр		
	Вещество	Q1 (m/z)	Q3 (m/z)
	p-Hydroxyphenobarbital O- glucuronide	423.0	247.0

24	Масс спектр		
	 Intensity, cps m/z, Da 237.2 194.2 238.6		
	Вещество	Q1 (m/z)	Q3 (m/z)
	Secobarbital	237.0	194.0
25	Масс спектр		
	 Intensity, cps m/z, Da 242.2 57.6 155.0 197.1 223.0		
	Вещество	Q1 (m/z)	Q3 (m/z)
	Thiopental	241.0	58.0