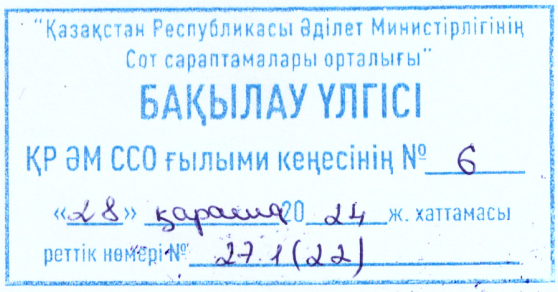
«ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ӘДІЛЕТ МИНИСТРЛІГІНІҢ СОТ САРАПТАМАЛАРЫ ОРТАЛЫҒЫ» РЕСПУБЛИКАЛЫҚ МЕМЛЕКЕТТІК ҚАЗЫНАЛЫҚ КӘСІПОРНЫ



МАСС-СПЕКТРОМЕТР AMAZON SPEED (IT MS) ИОНДЫҚ ТҰЗАҚ ТИПТІ ХРОМАТО-МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЯ ЖҮЙЕСІМЕН БИОЛОГИЯЛЫҚ СҰЙЫҚТЫҚТАРДА ПСИХОБЕЛСЕНДІ ЗАТТАРДЫ АНЫҚТАУҒА АРНАЛҒАН ТОКСИКО-АНАЛИТИКАЛЫҚ СКРИНИНГ ӘДІСТЕМЕСІ

(мамандық шифры - 27.1)

Астана, 2024 ж.

ӘДІСТЕМЕНІҢ ПАСПОРТЫ

1. Әдістеменің атауы	Масс-спектрометр amaZon speed (IT MS) иондық тұзақ типті хромато-масс-спектрометрия жүйесімен биологиялық сұйықтықтарда психобелсенді заттарды анықтауға арналған токсико-аналитикалық скрининг
2. Әдістеме мамандық шифры	27.1 (22)
3. Әдістемені әзірлеуші туралы ақпарат	Жұматаева Г.С. – ӘМ ССО Сот сараптамалары ғылыми-тәжірибелік орталығының химиялық-токсикологиялық зерттеулердің сот сарапшысы
4. Әдістеменің мәні	Биологиялық сұйықтықтардан заттарды бөліп алу және оң және теріс иондар режимінде хромато-масс-спектрометриялық зерттеу жүргізу арқылы сәйкестендіру. Идентификациялық аналитикалық параметрлер: ұстау уақыты, протондалған молекулалық иондар (m/z), екінші ретті өнім-иондардың спектрі (MS2) - (өнім-) екінші ретті иондар, қажет болған жағдайда үшінші ретті өнім-иондардың спектрі (MS3).
4.1 Зерттеу объектілері	Гидролизденбеген үлгілер: Қан, қан плазмасы, қан сарысуы, несеп, басқа да биологиялық сұйықтықтар. *Бұл әдіс ағынды суларды талдау үшін пайдаланылуы мүмкін (тұрмыстық)*
4.2 Зерттеу әдістері	Жоғары эффективті сұйықтық хроматография-электроспрей-иондану-иондық тұзақ масс-спектрометриясы Масс-спектрометрия мен электр спрей-иондану-ионды тұтқыштың, сұйықтық хроматографиясының градиентті элюирлеудің кері фазасымен үйлесімі және бірегей бағдарламалық қамтамасыз ету
4.3 Әдістеменің қысқаша кезеңдік сипаттамасы	Талдау әдістемесі келесі кезеңдерді қамтиды: - Жұмыс ерітінділерін дайындау; - Аналитикалық үлгілерді дайындау; - Жабдықтың жүйелік сынақтары және сапаны бақылау; - Аналитикалық процестің екіден төртке дейінгі кезеңдерін жүргізу; - Талдаудың әрбір кезеңінде нәтижелерді бағалау.

	Концентрация диапазоны туралы мәліметтерді алудың қысқаша сипаттамасы (субтерапевтік,емдік, токсикалық).
5. ҚР ӘМ Сот сараптамалары орталығының Ғылыми-әдістемелік және Ғылыми кеңестерінің бірлескен отырысында әдістемені қарау және мақұлдау күні туралы мәліметтер	2024 жылғы 28 қарашадағы №6 хаттама
6. Әдістеме паспортын құрастырушылар туралы ақпарат	Жұматаева Г.С. – ӘМ ССО Сот сараптамалары ғылыми-тәжірибелік орталығының химиялық-токсикологиялық зерттеулердің сот сарапшысы

МАЗМҰНЫ

КІРІСПЕ……5
1. Қолдану аясы……...6
2. Әдістеменің мәні.....6
3. Нормативтік сілтемелер.....8
4. Қолданылатын қысқартулар, терминдер мен анықтамалар.....8
5. Қан алу және зерттеу нысаналарын сақтау бойынша ұсыныстар.....10
6. Әдістемені техникалық қамтамасыз ету.....10
7. Реагенттер және стандартты үлгілер.....13
8. Шығын материалдары.....14
9. Өлшеулерді орындаудың оңтайлы шарттары.....14
10. Өлшемдерді алуға дайындық.....14
11. Аналитикалық зерттеу жүргізу.....16
12. Жартылай сандық талдау жүргізу бойынша ұсыныстар.....24
ҚОРЫТЫНДЫ…….....26
ҚОЛДАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ…….....27

КІРІСПЕ

Сот сараптамасын жүргізу әдістемесін әзірлеудің өзектілігі: Адамның биологиялық объектілерінде улы және (немесе) бақыланатын заттар мен препараттардың үлкен тізбесінің болуын және деңгейін белгілеу химиялық-токсикологиялық сараптаманың негізгі міндеті болып табылады. Психобелсенді заттарды, олардың аналогтары мен метаболиттерін анықтауға бағытталған биологиялық үлгілерді химиялық-токсикологиялық тұрғыдан зерттеуді жетілдіру – Республикадағы сот-медициналық сараптамалық тәжірибенің аса маңызды әрі өзекті міндеттерінің бірі болып табылады.

Шешілетін ғылыми мәселенің қазіргі жағдайы : Жаңа психоактивті заттарды (бұдан әрі – ЖПЗ), олардың аналогтары мен метаболиттерін анықтау заманауи аналитикалық әдістерді енгізуді талап етеді. Бұл әдістер уланудың диагностикасында, мәйіттерге жүргізілетін сот-медициналық сараптамаларда өлімнің себептері мен мән-жайын айқындауда, сондай-ақ тірі адамдардың биологиялық үлгілерінде психобелсенді заттардың бар-жоғын анықтауда қолданылады. Химиялық-токсикологиялық зерттеулер жүргізу мерзімін қысқарту мәселесі өзекті болып табылады.

Зерттеу тақырыбының практикалық маңыздылығы: Ұсынылған әдістемелік тәсіл олардың аналогтары мен метаболиттерін, сонымен қатар дәрілік заттарды қоса алғанда мыңнан астам қосылыс атауларын дәлелді түрде зерттеуге мүмкіндік береді. Әдістер «А» санатына жатады және қазіргі уақытта қолданыстағы Қазақстан Республикасындағы сот-химиялық-токсикологиялық сараптамаларды (зерттеу) жүргізу қағидаларында белгіленген талаптарға сәйкес құрылымдық ақпараттың мазмұны бойынша жеткілікті дәлелді болып табылады.

Бұл әдісті енгізу заттардың тиісті топтары бойынша сараптамалық зерттеулер жүргізуге кететін уақытты айтарлықтай қысқартады.

Жұмыстың міндеті: Мәйіттердің сот-медициналық сараптамасын жасауда психоактивті және дәрілік заттардың болуына биологиялық сынамалардың шағын көлемдеріне (массасына) химиялық-токсикологиялық сараптама жүргізу әдістемесін енгізу, улану мен өлім жағдайларының зертханалық диагностикасын жетілдіру.

Шешілетін сараптамалық міндеттер: Мәйіттерге сот-медициналық сараптама жүргізу барысында улану диагностикасы мен өлім жағдайларын анықтау; тірі адамдардың биологиялық үлгілерінде психоактивті және күшті әсер ететін дәрілік заттардың болуына қатысты мәселелерді шешу, медициналық куәландыру және (немесе) химиялық-токсикологиялық бақылау және мониторинг жүргізу.

1. Қолдану аясы

Сот-медициналық және сот-химиялық-токсикологиялық сараптама, клиникалық диагностикадағы химиялық-токсикологиялық зерттеулер.

Ион өнімдері бойынша толық сканерлеу режимінде әдістеменің сезімталдығы *(үлгіні дайындаудың сипатталған процедураларына сәйкес) 5* нг /мл.

Нысаналы компоненттер: полярлы және полярсыз қышқылдық, негіздік және бейтарап қосылыстар, оның ішінде психобелсенді заттар, олардың аналогтары мен метаболиттері.

Ескерту: нәтижелердің қайталануы, оларды бағалау үшін сипатталған критерийлердің жарамдылығы негізгі аналитикалық жабдықты пайдалану арқылы және осы әдістемеде сипатталған жағдайларда қамтамасыз етіледі. Жүйе параметрлеріндегі кез келген өзгерістер иондардың хроматографиялық бөлінуіне және фрагментациясына, демек қосылыстың идентификациялық параметрлеріне әсер етеді.

2. Әдістеменің мәні

Талдау екі аналитикалық әдісті біріктіруге негізделген: оң және теріс иондық режимде масс-спектрометриялық анықтаумен қатар жүргізілетін аса жоғары тиімді сұйықтықтық хроматография.

Хроматографиялық колонкада бөлінген заттар электроспрей арқылы иондандырылып, протондалған молекулалық иондар түзіледі, алынған иондар иондық тұзақта спецификалық сипаттамалары бар электр өрісі әсерімен ұсталып, қоздырылады және нәтижесінде екінші және үшінші ретті фрагмент (өнім) иондарын түзеді. Талдаудың сезімталдығы қызығушылық тудыратын қосылыстар үшін селективтілікті арттыру арқылы артады және өнімдірек деректер жинау орын алады.

Мақсатты заттарды анықтау үшін анықталатын заттарға сәйкес төрт аналитикалық параметрдің мәндері бағаланады. Алынған деректер аналитикалық параметрлердің сәйкестендіру кітапханасындағы жазбалармен салыстырылады: массаның-зарядқа қатынасы (m / z), ұсталу уақыты (RT) және спектрлік құрамы. Көптеген қосылыстар үшін фрагментациядан кейін алынған сипаттамалық MS^2 спектрі сенімді сәйкестендіру үшін жеткілікті сәйкестікті береді. Бір ғана диагностикалық фрагменті бар қосылыстар үшін сәйкестендіру MS3 спектрін пайдалану арқылы орындалады. Сенімді сәйкестендіру үшін жеткілікті MS^3 спектрін құрмайтын спецификалық емес MS^2 спектрі бар төмен қарқынды немесе нашар иондалатын қосылыстар үшін нәтижелер бағдарламалық қамтамасыз ету алгоритмдерін (спектрлерді визуалды бағалау) пайдалана отырып қолмен тексеру режимінде салыстырылады. MS^3 спектрі бойынша сәйкестендіру сандық ақпаратты визуалды бақылау мен бағалауға ыңғайлы түрде ұсыну нәтижелерімен расталады.

Аналитикалық процесс төрт кезеңнен тұрады. Үлгі түріне қарай әрбір келесі кезеңнің нәтижесі сараптама (зерттеу) объектісінде «анықталған»

немесе «анықталмаған» нысаналы қосылыстар сараптамалық қорытындының қорытындыларын негіздеу үшін жеткілікті болуы мүмкін.

Зерттеудің бірінші кезеңі – токсикологиялық скрининг. Бұл әдіс аналитикалық сынамалары дайындаудың және оларды зерттеудің жеңілдетілген процедурасын қамтиды. Талданатын үлгіні дайындау үшін ақуызды преципитациялау процесі қолданылады - тек ақуыздарды алып тастау және негізгі метаболиттер, глюкуронидтерді экстракциялау қажет болған кезде үлгіні тазарту процедурасы. Мақсатты компоненттер: полярлы және полярсыз қышқылдық, негіздік және бейтарап қосылыстар. Бірінші кезеңнің нәтижесі келесі бағалау анықтамаларына сараланады: «Сәйкестендіруге қол жеткізілді», «Үлгіде мақсатты қосылыстар табылмады», «Алдын ала сәйкестендіру»

Екінші кезең – тек бақыланатын және (немесе) тыйым салынған психоактивті заттардың ішінен қосылысты зерттеудің таңдамалы әдісі. Екінші кезең міндетті түрде қанN00ың аналитикалық үлгілері (сарысу, қан плазмасы) негізінде жүзеге асырылады. Басқа үлгілерден дайындалған аналитикалық үлгілер бірінші кезеңнің нәтижелері «Алдын ала сәйкестендіру» критерийлеріне сәйкес келген жағдайда екінші кезеңнің шарттарында зерттеледі.

Екінші кезеңнің нәтижесі келесі бағалау анықтамаларына сараланады: «Сәйкестендіруге қол жеткізілді», «Үлгіде мақсатты қосылыстар анықталған жоқ», «Алдын ала сәйкестендіру»

Зерттеудің үшінші кезеңі. Бұл кезеңде мақсатты қосылыстардың концентрациясын арттыру және аналитикалық үлгідегі «матрицалық әсерді» жою үшін үлгіні дайындаудың неғұрлым тиімді процедурасы, қатты фазалық экстракция әдісі жүзеге асырылады. Баламалы әдіс ретінде сұйық-сұйық экстракция ұсынылады. SPE пайдалану мақсатты талданатын заттардың концентрациясының айтарлықтай дәрежесімен LLE-ді қолданумен салыстырғанда таза сығындыларды алуға мүмкіндік береді және, демек, оларды анықтау сенімділігін арттырады. Бұл кезеңнің негізгі мақсаты - минималды тиімді концентрациясы 0,05 мг/л-ден төмен (*мысалы: фентанил, суфентанил, ЛСД, кокаин және т.б.) улылығы жоғары қосылыстарды экстракциялау, концентрациялау және анықтаудың жеткілікті тиімділігін қамтамасыз ету болып табылады*.

Сарысу немесе қан плазмасының үлгілері (сарысу, қан плазмасы) үшінші кезең жағдайында міндетті зерттеуге жатады. Егер бірінші және екінші сатылар жағдайында теріс сынақ нәтижелері алынған болса, мақсатты қосылыстардың ішінен затқа мақсатты талдау жүргізе отырып, зәр үлгілерін сынауды жалғастыру ұсынылады.

Үшінші кезеңнің нәтижесі келесі бағалау анықтамаларына сараланады: «Сәйкестендіруге қол жеткізілді», «Үлгіде мақсатты қосылыстар анықталған жоқ»

Зерттеудің төртінші кезеңі. Бұл кезеңде Δ9-тетрагидроканнабинолды, оның негізгі метаболиттерін бөліп алу және (немесе) матрицалық әсерді жою үшін үлгіні дайындаудың арнайы процедурасы жүргізіледі. Мақсатты

компоненттер: Δ9-тетрагидроканнабинол және оның негізгі метаболиттері 11-гидрокси-Δ9-тетрагидроканнабинол және 11 – нор-9-карбокси-Δ9-тетрагидроканнабинол.

Төртінші кезең жағдайында қан үлгілері (сарысу, қан плазмасы) міндетті зерттеуге жатады. Марихуананы қолдану мүмкіндігі туралы объективті деректер болған жағдайда, зерттеудің бірінші және екінші сатылары осы заттар тобы үшін теріс болса, зәр үлгілерін сынауды жалғастыру ұсынылады.

Төртінші кезеңнің нәтижесі келесі бағалау анықтамаларына сараланады: «Сәйкестендіруге қол жеткізілді», «Үлгіде мақсатты қосылыстар анықталмады».

3. Нормативтік сілтемелер

Бұл әдістемеде келесі стандарттарға нормативтік сілтемелер қолданылған.

4.1 ISO 17034:2016 Бірінші басылым 2016-11-01 Стандартты үлгілерді өндірушілерінің құзыреттілігіне қойылатын жалпы талаптар. *General requirements for the competence of reference material producers*.

4.2 «Сот сараптамасы органдарында сот сараптамалары мен зерттеулерді ұйымдастыру және жүргізу қағидаларын бекіту туралы» Қазақстан Республикасы Әділет министрінің N484 бұйрығы. 2017 жылғы 27 сәуірден бастап.

4.3 Қазақстан Республикасының Ұлттық стандарты 01.040.01 ҚР СТ 3805-2022 "Сот-химиялық-токсикологиялық зерттеулер. Терминдер мен анықтамалар".

4.4 Стандартты жұмыс тәртібі «Сот-химиялық-токсикологиялық сараптамаларды (зерттеу) өндіруге қойылатын жалпы талаптар», 2016 ж.

4. Қолданылатын қысқартулар, терминдер мен анықтамалар

ССЭ *(LLE – Liquid-liquid extraction)* – сұйық-сұйық экстракция

ҚФЭ *(SPE – Solid-phase extraction)* – қатты фазалы экстракция

ӨЖТСХ (UHPLC *ultra-high performance liquid chromatography*) - өте жоғары тиімді сұйықтық хроматография

ЖТСХ (HPLC *high performance liquid chromatography)* - жоғары тиімді сұйықтық хроматография

GH – MS *(Gas chromatography-mass spectrometry)* – масс-спектрометриялы газдық хроматография бірге

RT *(Retention Time)* – ұстау уақыты

ISTD *(Internal Standard)* - ішкі стандарт

ESI (Electrospray ionization) – электроспрей ионизациясы

EIC *(Extracted Ion Current)* – экстракцияланған иондық ток

MSn – көп сатылы масс-спектрометрия

MS 2 – туынды – екінші ретті иондар

MS 3 – өнім – үшінші ретті иондар

m / z - массаның зарядқа қатынасы

DOA *(drugs of abuse)* - зиянды қолданылатын есірткі заттар

АТ *(арнайы тазалық)* – ерекше тазалық дәрежесіндегі заттарға арналған біліктілік белгіленген

ХТ *(Химиялық таза)* - реагент тазалығының ең жоғары дәрежесі. Негізгі компоненттің мөлшері 99% -дан астам.

PTFE *(Polytetrafluoroethylene)* - политетрафторэтилен

pH көрсеткіші – сутегі иондарының концентрациясын, сұйық орталардың қышқылдығын көрсететін көрсеткіш

СЕҚҚП - стероидты емес қабынуға қарсы препараттар

Аналитикалық сынама – негізгі объектінің анықталатын көрсеткіштерін сақтайтын, талдауға дайын үлгі түрі

Аналитикалық сигнал – ізделінетін компоненттің белгілі бір әсерге берген жауабы

Аналитикалық шарттар – қолданылатын әдістеме (немесе әдістің) мен зерттеудің соңғы нәтижесінің аналитикалық көрсеткіштеріне (аналитикалық сигнал) әсер ететін зерттеу әдісін жүргізу параметрлері

Ұстау уақыты – идентификациялық аналитикалық сигнал, химиялық-токсикологиялық талдауда хроматографиялық әдістер (газ және/немесе сұйық) кезінде өлшенетін уақыт көрсеткіші.

Глюкуронид – адам ағзасында қанға токсикант түскеннен кейін оның ағзадағы глюкурон қышқылымен әрекеттесуі нәтижесінде түзілетін қосылыс.

Сұйық хроматография - жылжымалы фазасы сұйықтық болатын хроматографиялық процесс.

Жылжымалы фаза (элюент) – колонка арқылы өткен еріткіш (еріткіштер қоспасы).

Элюирлеу – элюенттің хроматографиялық колонка арқылы өтуі. Элюат - хроматографиялық колонкадан шығатын фильтрат.

Масс- спектрі – белгілі бір иондану шарттарында заттың ыдырауы нәтижесінде түзілетін иондар мен олардың қарқындылығы туралы деректер жиынтығы. Иондық токтың m/z қатынасына тәуелділігін шыңдар жиынтығы түрінде графикалық тіркеу

Mass Range Mode - жаппай сканерлеу режимі

Матрица эффекті - талданатын сынамада болатын бөгде компоненттердің (интерференциялық заттардың) ықпалымен белгілі бір құрамдас бөлікке сапалық немесе сандық талдау жүргізуде қолданылатын физикалық қасиеттерді өлшеу нәтижелерінің бұрмалануы.

Әдістің таңдаулылығы – әдістің бір затты (қосылысты, ионды) басқа ілеспе заттардың (қосылыстар, иондар) қатысуымен сенімді анықтау мүмкіндігі.

Ион - бір немесе бірнеше электронды жоғалтуы не қосып алуы нәтижесінде электрлік зарядқа ие болған атом немесе атомдар тобы.

Стероидты емес қабынуға қарсы препараттар - бұл қабынуға қарсы, ауырсынуды басатын және қызуды түсіретін әсері бар, фармакотерапияда және ауырсынуды емдеуде жиі қолданылатын дәрілік заттардың кең тобы. Сонымен қатар, олар тұмау мен суық тиюге қарсы көптеген препараттардың құрамына кіреді (мысалы, метамизол , аспирин және ибупрофен және т.б.).

Бағдарлы талдау – сараптама тағайындау қаулысында немесе химиялық-токсикологиялық зерттеуге жолдамада көрсетілген улы заттарды бөліп алу, анықтау және олардың мөлшерін белгілеу үшін арнайы («жеке») аналитикалық әдістерді қолдана отырып жүргізілетін химиялық-токсикологиялық зерттеу.

5. Қан сынымасын іріктеп алу және объектілерді сақтау бойынша ұсыныстар

Қан үлгілері вакуумдық түтіктерде (вакутайнер – веналық қанды жинауға арналған бір реттік құрылғы) немесе медициналық шприцте *(теріні дезинфекциялау кезінде этанолды және ұшпалы фракциясы бар басқа заттарды қолданудан аулақ болу керек) жиналады.*

Талдауға кемінде 5 мл-ден екі сынама жіберу ұсынылады. Бір сынама сәйкестендіру үшін, ал екіншісі дәлелдеу үлгісі ретінде пайдаланылуы мүмкін.

Материалдар жиналғаннан кейін дереу тоңазытқышқа орналастырылады (t = 2-8° С). Егер үлгілер 24 сағат ішінде талданбаса, қан үлгілері үшін плазманы алдын ала бөлгеннен кейін мұздатқышта (t = -18°С температурада) сақтауға болады. Қалған үлгілерді кейінгі талдаулар үшін мұздатқышта сақтау ұсынылады.

Әдіс есірткіні қолдану фактісі бойынша ең сенімді нәтижені қамтамасыз етеді, егер есірткіні болжамды қолданғаннан кейін қан сынамасы 24 сағат ішінде, ал несепте 36 сағат ішінде алынса.

6. Әдістеменің техникалық қамтамасыз етілуі

6.1 Негізгі өлшеу құралдары

6.1.1 Өте сезімтал amaZon speed (IT MS) иондық тұзақшасы бар масс-спектрометр, қос иондық воронка технологиясына негізделген, деректерді жинау жылдамдығы 20 Гц кезінде полярлықты жылдам ауыстыру мүмкіндігімен жабдықталған және өте жылдам ЖТСХ-мен жұмыс істеуге арналған. Жүйе мыналарды қамтуы тиіс: термофокустық иондық электр тозаңдату көзі, басқару және деректерді өңдеу жүйесі, масс-спектрометрді басқаруға арналған бағдарламалық пакет және деректерді тіркеу мен өңдеуге арналған ТЖСХ жүйесі.

6.1.2 Бинарлы ТЖСХ өте төмен өлі көлемі бар және 1300 барға дейінгі қысымды қолдайтын жүйе. *Жүйе жоғары қысым жағында градиент түзілуін қамтамасыз етуі, жылжымалы фазаның қысылуын автоматты компенсациялау функциясына ие болуы, 35 мкл араластырғышпен және кірістірілген сорғы арқылы желілерді автоматты толтыру және айдау жүйесімен жабдықталуы керек. Оның құрамына еріткіш табаны, еріткіш селекторы және кіріктірілген газсыздандырғышы бар бинарлы жоғары қысымды градиентті сорғы, флакондар (немесе ұңғымалар пластиналары) үшін салқындату және қыздыру мүмкіндігі бар термостатталған автосемплер және стандартты колонка термостаты кіреді. Сұйық хроматографқа арналған стандартты баған термостат, 1°С қадаммен 90°С дейін қыздыру мүмкіндігі бар.*

6.1.3 Иондану көздеріндегі жоғары ағындар үшін қосымша ағызу жүйесі. Жүйе 1-5000 *мкл /мин диапазонында жылжымалы фаза ағынының жылдамдығын қамтамасыз етуі керек* .

6.1.4 Хроматографиялық бағана (Column): Acclaim® RSLC 120 C18 2.2 µm, 120A 2.1 x 100 mm (Dionex) және VanGuard алдыңғы бағанасы;

6.1.5 Хроматографиялық баған Kinetex - C18, 100 x 2,1 мм, 2,6 мкм *(синтетикалық каннабиноидтарды скрининг үшін ұсынылады)*

6.1.6 Кіріктірілген компрессорлары бар зертханалық азот генераторы *(сыйымдылығы 24 л/мин, азот тазалығы 99,5%).*

6.2 Бағдарламалық құрал (БҚ)

- Compass 3.1 for amaZon
- trapControl 8.0 SR 2
- DataAnalysis 5.2
- Library Server 5.2
- HyStar 5.0 SR1
- Toxtyper™ Library Version 3.0

Bruker Elute PlugIn 1.1

**Тізімде көрсетілген бағдарламалық құралды жаңа нұсқаларында пайдалануға болады*

6.3 Идентификациялық аналитикалық параметрлер деректерінің кітапханалары

"Иондық тұзақ" типті ЖӨСХ (ТЖСХ) -МС/МС көмегімен құрылған идентификациялық аналитикалық параметрлер деректерінің кітапханалары Кітапханада психобелсенді, есірткілік және дәрілік қосылыстар мен олардың метаболиттері үшін ұстау уақытының, МС, МС2 және МС3 спектрлерінің келесі аналитикалық параметрлері болуы тиіс.

Toxtyper 3.0 Libraries – сарысу, плазма немесе несеп сияқты биологиялық үлгілердегі уытты қосылыстарды, теріс пайдаланатын препараттарды (DOA) сапалы талдауға арналған клиникалық зерттеулерге негізделген ТЖСХ-ESI- MSn құралы.

6.3.1 Toxtyper 3.0 кітапханасы. Кітапханада 1188 қосылыс бар: 1135 қосылыс және олардың сәйкес метаболиттері. Ішкі стандарттар ретінде жиі қолданылатын 53 тұрақты изотоппен белгіленген қосылыстар.

6.3.2 DOA (тәуелділікті тудыратын заттар) кітапханасы . Кітапханада әдетте заңсыз пайдаланылған жағдайда анықталатын іріктелген есірткі және басқа да теріс пайдаланатын заттардың спектрі туралы ақпарат бар. 86 қосылыстар және оларға сәйкес метаболиттер.

6.3.3 «SynthCann» кітапханасы Ұсталу уақыты, MS, MS2 және MS3 спектрлері бойынша синтетикалық каннабиноидтарды анықтау мүмкіндіктерін кеңейтетін кітапхана: Кітапханада 158 қосылыс (145 синтетикалық каннабиноид) туралы деректер бар. Анықтау шегі 1 нг /мл-ден төмен және 13 ішкі стандарт бар.

6.3.4 «Psychotropic» кітапханасы. Ұсталу уақыты, MS, MS2 және MS3 спектрлері бойынша психоактивті қосылыстарды анықтау мүмкіндіктерін

кеңейтетін кітапхана. Кітапханада 113 қосылыс туралы деректер бар және оны пайдаланушы толықтыра алады. 7000 қосылыстарға арналған метаболиттер кітапханасы.

6.3.5 Улы заттардың ұсынылатын кеңейтілген кітапханасы.

Maurer/Wissenbach/Weber LC-MSn Library of Drugs, Poisons, and Their Metabolites, 2nd Edition. Armin A. Weber, Hans H. Maurer, Dirk K. Wissenbach ISBN: 978-3-527-34649-3, July 2019

Maurer / Wissenbach / Weber LC- MSn Library of Drugs, Poisons, and Their Metabolite скринингке негізделген метаболиттер мен метаболиттерді экрандаудың жарамды әдісін қамтамасыз етеді . MS2 және MS3 спектрлері 2270-тен астам негізгі қосылыстардың және олардың 3600-ден астам метаболиттерінің.

6.4 Қосымша зертханалық жабдықтар, зертханалық шыны ыдыстар мен материалдар

6.4.1 Кері осмос және ионсыздандыру арқылы суды тазартуға арналған жүйе, оның ішінде ионсыздандырылған суды сақтауға арналған резервуар.

6.4.2 pH метр (жұмыс диапазоны pH : 0 – 14 Ажыратымдылық: 0.1pH)

6.4.3 Ерітінділерді сүзуге арналған құрылғы, оның ішінде: диаметрі 47 мм шыны сүзгі ұстағышы, қабылдау колбасы (Бунзен колбасы), жалғастырғыш шлангілер, мембраналық сорғы.

6.4.4 Вакуумдық коллектор ((манифолд) SPE) TFE үшін - 12 немесе 24 розеткаға арналған

6.4.5 Айнымалы көлемді қолдық дозаторлар: 10 мкл дейін , 50 мкл дейін, 100 мкл , 200 мкл дейін , 1000 мкл дейін , 10000 мкл дейін .

6.4.6 Сынамаларға арналған зертханалық азотты буландырғыш-концентратор

6.4.7 Ультрадыбыстық сәулелену көзі бар зертханалық ванна.

6.4.8 Адаптерлері бар құйынды араластырғыш (реттелетін жылдамдық 0-3000 айн/мин).

6.4.9 Зертханалық поршенді шайқағыш. Жылдамдық диапазоны, 100 – 350 айн/мин

6.4.10 Микроцентрифуга, макс. Максималды жылдамдық 14500 айн/мин

6.4.11 Роторы бар зертханалық центрифуга (4000 айн/мин, 15 мл пробиркалар үшін)

6.4.12 Аналитикалық таразылар 220 г / 0,0001 г ішкі калибрлеу

6.4.13 Құрғақ типті азотты буландырғыш

6.4.14 1,5 немесе 2 мл құтылар, HPLC автосынамаларына арналған құтылар, микроқұтылар /салғыштар (шыны)

Орталық тесігі бар флакондарға арналған қақпақтар

6.4.16 Бұрандалы қақпағы бар конустық центрифугалық түтік, көлемі 10мл

6.4.17 Микро түтік 1,5 мл

6.4.18 Шпатель-қасықша

6.4.19 Пробиркаларға арналған штатив

6.4.20 Қажет болған жағдайда, құты тығыздағыш құрылғысы (кримпер).

6.4.21 Өлшегіш колбалар, 5 мл, 10 мл, 25 мл, 50 мл, 100 мл.

6.4.22 Химиялық стақандар, 50 мл, 100 мл, 250 мл, 500 мл, 1000 мл.

6.4.23 Шыны пробиркалар, 10 мл.

6.4.24 Өлшегіш цилиндрлер, 10 мл, 250 мл, 500 мл, 1000 мл.

6.4.25 Ерітінділерге арналған мөлдір банкалар, 100 мл, 250 мл, 500 мл, 1000 мл.

6.4.26 Диаметрі 3 см, 6 см шұңқырлар.

6.4.27 Бір рет қолданылатын жеке қорғаныс құралдары, соның ішінде халаттар, қалпақшалар, қолғаптар, маскалар, көзілдірік

7. Реагенттер және стандартты үлгілер

Реагенттерге қойылатын талаптар: «LC-MS grade » немесе ең жоғары ықтимал тазалықтағы (LC-MS, HPLC, GH – MS , LC, AT және XT жоғары тазалық және химиялық таза) ретінде жіктелген химиялық реагенттер.

7.1 Су (тек LC-MS классы)

7.2 Ацетонитрил «тек LC-MS сорты»

7.3 Концентрлі құмырсқа қышқылы (~98%)

7.4 Аммоний формиаты (қатты) (әрдайым LC-MS дәрежесін пайдаланыңыз) ≥99,0%

7.5 Натрий хлориді

7.6 Натрий гидрокарбонаты (қажет болса)

7.7 Дихлорметан (қажет болса)

7,8 1-хлоробутил (~99,5%)

7.9 Этилацетат

7.10 Хлороформ

7.11 Ацетон

7.12 Метил спирті

7.13 Изопропил спирті (HPLC, LC классын қолданыңыз)

7.14 Изоамил спирті

7.15 Концентрлі аммоний гидроксиді ерітіндісі (~27%)

7.16 Концентрлі (түтін) тұз қышқылы (~36%)

7.17 Концентрлі (мұздық) сірке қышқылы (~36%)

7.18 Гелий газы 5.5

7.19 Азот газы (оттегі мөлшері 0,001%-дан аспауы керек).

7.20 Сынамалық үлгі: Toxtyper QC (SST BDAL Mix, №8705123). *Бұл үлгі дәрілік заттардың әртүрлі кластарына жататын 6 қосылысты қамтиды. Бес қосылыс, атап айтқанда парацетамол, миртазепин, рисперидон, D4-галоперидол және деалкилфлуразепам оң иондық режимде иондалады, ал гидрохлоротиазид теріс иондық режимде анықталады.*

7.21 Мақсатты заттардың сертификатталған стандартты үлгілері (қажет болса*) ISO 17034:2016*

Сынама дайындау және талдау рәсімін бақылау үшін сертификатталған изотоппен таңбаланған ішкі стандарттарды пайдалану ұсынылады. Бастапқы ерітінділер ретінде метанолдағы 1 мг/мл концентрациядағы стандартты үлгілерді қолдану ұсынылады.

Әдістемені әзірлеу және сынақтан өткізу барысында пайдаланылған: D-5 Diazepam, Reserpine..

Басқа ұсынылатын изотоппен таңбаланған ішкі стандарттар: кломипрамин-D3, доксепин-D3 немесе галоперидол-D4.

Бастапқы ерітінділер ретінде метанолдағы 1 мг/мл концентрациядағы ерітінділерді қолдану ұсынылады.

8. Шығын материалдары

8.1 Poly-Sery HLB Pro ҚФЭ үшін шоғырландырушы патрондар 30 мг 3мл

8.2 Poly-Sery HLB Pro ҚФЭ үшін шоғырландырушы патрондар 60 мг 3мл

8.3 Poly-Sery HLB Pro ҚФЭ үшін шоғырландыратын патрондар 200 мг 6мл

8.3 Poly-Sery HLB Pro ҚФЭ үшін шоғырландыратын патрондар 500 мг 10 мл

8.5 ҚФЭ-ге арналған шоғырландырушы патрондар Clean-UP Hydrophobic Endcapped C8 3 ml 200mg

8.7 ҚФЭ үшін шоғырландырушы патрондар PLEXA PCX 3CC, 60 мг

8.8 Микроцентрифугалық пробирка, PP, 1,5 мл

8.9 0,1-10 мкл мөлшерлегіштерге арналған ұштықтар; 2-200 мкл 100-1000мкл

8.10 0,1-10 мкл сүзгісі бар, штативтердегі стерильді ұштықтар

8.11. 2-200 мкл сүзгісі бар, штативтердегі стерильді ұштықтар

8.12. 100-1000мкл сүзгісі бар, штативтердегі стерильді ұштықтар

8.13 15 мл, 50 мл, конусты, стерильді центрифугалық пробиркалар

8.14 Виалға арналған септілер (силикон/PTFE)

Шоғырландырушы патрондардың модификациялары мен көлемдері зерттеу объектісінің аликвота көлеміне байланысты таңдалады Бағанның көлемі ҚФЭ арналған картридге сыйғыза алатын сынаманың немесе еріткіштің ең үлкен көлемі ретінде анықталады Сорбенттің массасы талданатын заттың сорбент ұстап қала алатын максималды мөлшеріне байланысты анықталады. ҚФЭ үшін патрондарды таңдағанда, оларды өндіру кезінде қолданылатын сорбенттердің сапасына назар аудару керек (әртүрлі өндірушілерде әртүрлі болуы мүмкін). Фазаның "шайылуы" жоққа шығарылмайды, бұл элюаттардың ластануына және соның салдарынан объективті емес зерттеу нәтижелеріне әкелуі мүмкін.

9. Өлшеулерді орындаудың оңтайлы шарттары

ауа температурасы (20 - 28) °С;

ауаның салыстырмалы ылғалдылығы 25 °С температурада 80% аспайды

желідегі кернеу (220 ±22) В

10. Өлшеулерді орындауға дайындық

Сынамаларды, реактивтерді дайындау және талдау үшін пайдаланылатын шыны ыдыстарды мұқият жуып, сақтау кезінде, ластанудан қорғалуы тиіс.

Микроорганизмдердің көбеюіне жол бермеу үшін оларды таза ұстау.

Маңызды. Ыдыстарды жуу үшін жуғыш заттарды немесе басқа реагенттерді пайдаланбаңыз. Ыдыстарды басқа мақсаттарға пайдалануға болмайды.

Ерітінділерді дайындау

10.1 Жылжымалы фазаларды дайындау

Маңызды! *MS немесе LC - MS класындағы суды, еріткіштерді және реагенттерді тұтынуға байланысты ыдыстарда (су мен еріткіштер үшін 1-ден 2,5 л-ге дейінгі ыдыстар, сондай-ақ құмырсқа қышқылы мен аммоний формиатының шағын пакеттері) пайдаланыңыз.*

10.1.1 Аммоний формиатының негізгі ерітіндісін дайындау: 303 мг аммоний формиатын 1,2 мл суда ерітіңіз.

10.1.2 " Элюент А" дайындау (құрамы: 2 мМ аммоний формиаты, 0,1% (көл./көл.) құмырсқа қышқылы, 1% (көл./көл.) судағы ацетонитрил). 988,5 мл суға 0,5 мл аммоний формиатының негізгі ерітіндісін, 1 мл құмырсқа қышқылын және 10 мл ацетонитрил қосады.

10.1.3 "Элюент В" дайындау (құрамы: 2 мМ аммоний формиаты, 0,1% (көл./көл.) құмырсқа қышқылы, 1% (көл./көл.) су ацетонитрилде). 989 мл ацетонитрилге 0,5 мл аммоний формиатының негізгі ерітіндісін қосып, ыдысты ультрадыбыстық ваннаға аммоний формиаты толық ерігенше орналастырыңыз. Содан кейін сол ыдысқа 1 мл құмырсқа қышқылын және 9,5 мл су құйыңыз.

Маңызды! *Егер олар пайдаланылмаса, жаңа элюенттерді аптасына бір рет дайындау ұсынылады.*

Бұрын дайындалған элюенттерге жаңа элюенттерді қосуға болмайды. Қайта толтыру алдында жылжымалы фазаларға арналған ыдыстарды еріткішпен (сумен немесе ацетонитрилмен) жуу керек.

Ерітінділерді химиялық тұрақты, герметикалық ыдыстарда, мысалы, өлшеуіш колбалар мен "А" класты цилиндрлерде сақтау және дайындау керек.

10.2 D5-диазепамның ішкі стандартының метанолдағы ерітіндісін дайындау (10 мкг/мл (0,01 г/л)): 25 мл өлшемді колбаның 1/3 бөлігін метил спиртімен толтырыңыз. Метанолдағы 1 мг/мл диазепам D-5 стандартты ерітіндісі бар ампуладан 250 мкл ерітіндіні 1000 мкл айнымалы көлемді микропипеткалық дозатормен өлшеп алып, өлшемді колбаға құйып, араластырады, метил спиртімен көлемін 25 мл дейін жеткізіңіз.

Қолданар алдында сынамаларды экстракциялау үшін ішкі стандарттың бастапқы ерітінділерін метанолмен сұйылтыңыз. Қажет болған жағдайда, ішкі стандарттар қоспасын дайындаңыз.

10.3 Үлгілерді дайындау процестеріне арналған ерітінділерді дайындау тәртібі.

10.3.1 Метанолдағы 0,2 М тұз қышқылы : 1,67 мл суы бар 100 мл градуирленген цилиндрге 1,67 мл концентрлі тұз қышқылын баяу қосыңыз. Алынған қоспаны салқындатқаннан кейін метанолмен ерітіндінің көлемін баяу 100 мл дейін жеткізіңіз.

10.3.2 5% аммоний гидроксиді ерітіндісі : 90 мл суы бар 100 мл деңгейлі цилиндрге 5 мл концентрлі аммоний гидроксиді (кемінде 27% аммиак) және 5 мл метанолды баяу қосыңыз.

10.3.3 Метанолдағы құмырсқа қышқылының 2% ерітіндісі : Құрамында 98 мл метанол бар 100 мл градуирленген цилиндрге 2 мл концентрлі құмырсқа қышқылын (кем дегенде 98%) баяу қосыңыз.

10.3.4 0,25% сірке қышқылы ерітіндісі : 600 мл суы бар 100 мл градуирленген цилиндрге 15 мл концентрлі сірке қышқылын баяу қосыңыз. Алынған қоспаны салқындатқаннан кейін судың көлемін 1000 мл-ге дейін баяу жеткізіңіз.

10.4 Бақылау үлгісінің жұмыс ерітіндісін дайындау. Ерітіндіні бастапқы қоспаны (б.8.19.) 1:100 қатынасында метил спиртімен сұйылту арқылы дайындайды. *Сұйылтылған үлгінің сақтау мерзімі 4°С температурада 3 ай.*

11. Аналитикалық зерттеу жүргізу

11.1 Зерттеудің бірінші кезеңі

Зерттеу үлгілері: қан сарысуы немесе плазма, несеп, басқа сұйықтықтар.

Мақсатты компоненттер: полярлы немесе полярлы емес қышқылдық, негіздік және бейтарап қосылыстар.

11.1.1 Талдалатын үлгіні дайындау: үлгіні тазалау процедурасы (белоктарды жою) және глюкуронидтерді экстракциялау .

Үлгінің pH мәнін тексеріңіз. Қажет болса, pH 7-9 дейін жеткізу.

100 мкл үлгіні 1,5 мл микротүтікке салыңыз, 500 мкл салқындатылған (-18°С және одан төмен) ацетонитрил қосыңыз. Шейкерде 10 секунд бойы мұқият араластырыңыз. Алынған қоспаны мұздатқышқа (-18 °С және одан төмен) 10 минутқа қойыңыз. Уақыт өткеннен кейін сынамамен бірге түтікті 10000 айн/мин жылдамдықпен 5-10 минут бойы мөлдір сұйықтық алынғанға дейін центрифугалаңыз. Мөлдір беткі қабаттағы фазаны микрофлаконға (немесе виаладағы енгізгішке) құйып алыңыз.

11.1.2 Плазма және/немесе қан сарысуы үлгісі үшін үлгіні дайындаудың оңайлатылған әдістерін қолдануға рұқсат етіледі:

А) 1500 мкл қан үлгісін 13000 айн/мин жылдамдықпен 5 мин центрифугалау. 100 мкл қан плазмасын немесе сарысуды құтыға құйыңыз, 400 мкл жылжымалы фаза «Элюент А » (беттен бастап) қосыңыз, шейкерде 10 секунд араластырыңыз. Дайын аналитикалық үлгі талданады [*] *.*

В) 600 мкл қан үлгісін микротүтікке (Эппендорф типті) салыңыз , 0,1 грамм натрий хлориді мен 600 мкл ацетонитрил қосыңыз. Алынған қоспаны шайқағыш құйынмен 10 секунд бойы мұқият араластырыңыз. Содан кейін қоспаны 13000 айн/мин жылдамдықпен 10 минут бойы центрифугалайды. 500 мкл үстіңгі қабатты құтыға салыңыз . Дайын аналитикалық үлгі талданады [*] *.*

11.2.3 Несеп үлгісі үшін үлгіні дайындаудың жеңілдетілген әдісін қолдануға болады: 1000 мкл несепті 13000 айн/мин жылдамдықпен 5 минут бойы центрифугалау. 100 мкл үлгіні құтыға салыңыз , 400 мкл «Элюент А » жылжымалы фазасын қосыңыз (11.1.2-тен бастап) және шайқағышта 10

секунд араластырыңыз. Дайын аналитикалық үлгі талданады.*

** Талдауға арналған үлгілерді дайындаудың жеңілдетілген әдістерін қолдану кезінде «матрицалық әсерлердің» әсерін ескеру қажет. Мақсатты қосылыстардың кем дегенде біреуінің белгілі мөлшері бар бақылау үлгісіне зерттеу жүргізу қажет.*

Хроматографиялық бөлу арқылы масс-спектрометриялық әдіспен өлшеулер (аналитикалық зерттеу) жүргізу .

11.1.2.1 Хроматографиялау шарттары: Acclaim TM RSLC 120 C18 2.2 µl 120A (Thermo scientific) қорғаныш бағанасы бар хроматографиялық бағана. Колонка термостатының температурасы 40 (С). Қозғалмалы фаза режиміне 11 минуттық градиентпен хроматографиялық бөлу

Басталу уақыты (мин)	Ағын жылдамдығының артуы (мл/мин)	% фаза А	% фаза В
0,00	0,500	99	1
1.00	0,500	99	1
8.00	0,500	1	99
9.00	0,500	1	99
9,10	0,500	99	1
11.00	0,500	99	1

11.1.2.2 Масс-спектрлік талдаудың шарттары:

Режимі (Ion Source Type) – ESI.

Mass Range Mode - Ultra scan.

Масса диапазоны 70-тен 800 м/ц-ге дейін.

Оң және теріс иондық режимде.

11.1.3 Бақылау үшін құрамы су/ацетонитрил қоспасынан (50:50) тұратын «бос» үлгіні өлшеу: енгізілетін үлгінің көлемі 2 мкл. Шарттар 12.1.2 бөлімінде сипатталған.

Рұқсат етілетін нәтиже: Тиімділікті бағалаудың негізгі критерийлері: а) анықталған заттар тізімінде қосылыстардың болмауы; б) базалық сызық айқын әрі бірқалыпты көрінуі тиіс (қолданылатын еріткіштердегі қоспалардың шыңдарын есепке алмағанда).

11.1.4 Сапаны бақылау үлгісін өлшеу. Сұйылтылған сапаны бақылау үлгісінен көлемі 2 мкл енгізіледі. Шарттар 11.1.2 бөлімінде сипатталған.

Рұқсат етілетін нәтиже: сапаны бақылау үлгісінің құрамына кіретін барлық қосылыстар анықталуы тиіс.

Позитивті режимде идентификациялнған бес қосылыстың қарқындылығы 10^7 есептен 10^8 есепке дейінгі аралықта болуы керек. Теріс режимде анықталған гидрохлоротиазидтің қарқындылығы шамамен 10^6 импульсқа тең болуы керек. Ұстау уақытының рұқсат етілетін ауытқуы (Δ RT) <0,3 мин. Сигналдың мінсіз қарқындылығы E^6 *мен* E^8 *аралығында*

Ескертпе: Масс-спектрометриялық фондық шудың әсерінен алдын-ала идентификацияланған қосылыстар ретінде белгіленген иондар аз

қарқындылық көрсеткіштерімен және сигнал-шу қатынасымен байқалуы мүмкін. Егер төмен концентрациядағы (10 ^{5} - 10 ^{6}) бірнеше қосымша қосылыстар «болжамды» деп белгіленсе, олар ESI көзінен, элюенттерден, бағандардан немесе ТЖСХ жүйесінен шыққан елеусіз қоспалар болып есептеледі және олар көбіне еленбеуі мүмкін. Осы әдістеме үшін сигналдың 10 $^{4-}$ *тен төмен мәндері фондық шудың деңгейінде елеусіз болып саналады.*

Егер қосымша қосылыстар анықталса (бұрын анықталмаған және олардың қарқындылығы айтарлықтай болса), олар алдыңғы үлгілердің қалдықтары салдарынан ластану нәтижесі болуы мүмкін (кросс реакция). Бұл жағдайда жабдықты пайдалану нұсқаулығында көрсетілгендей көзді және инжекторды тазалау қажет. Содан кейін сапаны бақылау үлгісін тағы бір өлшеу қажет. Қажет болған жағдайда сүзгіні және алдын ала бағананы (бағананы) ауыстырыңыз.

Зерттелетін үлгілердің әрбір 20 талдауынан кейін қосымша түрде сапаны бақылау үлгісін талдау ұсынылады.

11.1.5 Талданатын үлгіні өлшеу. Шарттар 12.1.2 бөлімінде сипатталған.

Инъекциялық үлгінің көлемі: қан плазмасынан және сарысудан дайындалған үлгілер - 5 мкл; басқа сұйықтықтардан - 2 мкл.

11.1.6 Нәтижені бағалау

Зерттеудің бірінші кезеңінің нәтижесінде талдауға арналған сынама келесі үш бағалау анықтамасына сараланады: «Идентификация расталған», «Үлгіде мақсатты қосылыстар анықталған жоқ», «Болжамды идентификация»

11.1.6.1 «Идентификация расталған» бағалау критерийлері:

А) Фрагментациядан кейін алынған MS^{2} сипаттамалық спектрі бір қосылысқа ғана тән және деректер кітапханасымен толық сәйкестік береді, нәтиже «*Жоғары сенімді сәйкестендіру*» ретінде бағаланады.

Б) МС спектрі спецификалық емес, МС спектрі бойынша идентификация жүргізілді. МС2 және МС3 спектрлері сәйкес келді, сәйкестік бағдарламалық жасақтамамен автоматты түрде расталды, жоғары тазалық көрсеткіші ≥ 850, нәтиже "Жоғары сенімді сәйкестендіру" ретінде бағаланады.

В) МС ^{2} спектрінде тек бір диагностикалық фрагмент алынды (жалғыз сигнал су иондарының (Δ *m = -18) немесе NH 3 тобының (-17) жоғалуына немесе CO2 жоғалуына (- 44) байланысты), бұл ретте МС* ^{3} бойынша сәйкестендіру автоматты түрде жүзеге асырылды (материалдар кітапханамен расталады). ≥ 850, нәтиже *«Аса сенімді сәйкестендіру» ретінде бағаланады.*

С) МС2 арнайы емес спектрі алынды және МС3 спектрінің сигнал қарқындылығының мәні төмен (10^{4}-тен аз) сондықтан ол кітапханамен салыстырылмайды Кейбір қосылыстар МС2-де бірдей ізашар ионға және бірдей жалғыз фрагментке ие. Дұрыс бағалау үшін МС3 спектрінің кітапханасы бойынша сәйкес дифференциалдау критерийлері бар бұл жағдайда нәтижелер БҚ жұмыс алгоритмдері бойынша қолмен тексеру режимінде салыстырылады MS3 эксперименттік спектрін кітапхананың сәйкес спектрімен қолмен тексеру (спектрлерді визуалды бағалау) режимінде салыстыру қажет МС3 спектрі бойынша сәйкестендіру көзбен бақылауға

және талдауға ыңғайлы сандық ақпаратты ұсыну нәтижелері бойынша расталуы тиіс.

11.1.6.1-тармақта көрсетілген критерийлердің біріне толық сәйкес келген жағдайда үлгіде тиісті қосылыстардың (олардың) табылуы туралы қорытынды беріледі.

Маңызды! *Зерттеу нәтижелерінің қорытынды бағасын сарапшы береді, ал сәйкес негіздеме «Сарапшының (маманның) қорытындысының» синтездеу бөлімінде келтіріледі.*

11.1.6.2 «Үлгіде мақсатты қосылыстар анықталған жоқ» бағалау критерийлері. *Бұл кезеңде ол тек үлгілеріне, адам дене бөліктерінен алынған шайындыларға, асқазан жуындысына және асқазандағы сұйықтыққа қолданылады.*

В) Автоматты деректердің нәтижелері бойынша ұсталу уақытының ауытқуы $\Delta RT \geq 0,3$ мин, массалық ауытқуы Δ м/z $\geq 0,25$ Да, тазалық индексі <750 болатын аналитикалық нәтижелермен қосылыстардың атаулары ұсынылады.

Көрсетілген критерийлердің біреуі толық орындалса, қанды (сарысуды немесе қан плазмасын) қоспағанда, үлгілерде сәйкес қосылыстардың анықталмағаны туралы қорытынды жасалады.

Маңызды! *Зерттеу нәтижелерінің қорытынды бағасын сарапшы береді, ал сәйкес негіздеме «Сарапшының (маманның) қорытындысының» синтездеу бөлімінде келтіріледі.*

11.1.6.3 «Болжамды идентификация» бағалау критерийлері

А) Аналитикалық көрсеткіштердің ауытқу мәндері бойынша өлшеу нәтижесі: ұстау уақыты бойынша (0,2 мин $\leq \Delta$ RT <0,3 мин), тазалық көрсеткіші бойынша ≥ 750 және <850, сигнал/шу мәні (S/N) <5.

Б) $МС^2$ спектрі спецификалық емес. Бұл аз қарқындылығы бар немесе иондалуы нашар қосылыстарға тән, олар сенімді идентификация үшін жеткілікті $МС^3$ спектрін түзбейді. Сонымен қатар, $МС^3$ спектрінің сигнал қарқындылығы мәні (10^4-тен аз) төмен болған жағдайда нәтижелер болжамды деп есептеледі.

11.1.6.3-тармақта көрсетілген бірінші кезең нәтижелері бойынша үлгіні зерттеудің екінші кезеңі жүргізіледі.

11.2 Екінші зерттеу кезеңі. Мақсатты қосылыстардың негізгі түрлерін зерттеудің селективті әдісі

Зерттеудің екінші кезеңі сарысу немесе қан плазмасының (сарысу, қан плазмасы), сондай-ақ ағынды сулардың үлгілері үшін міндетті болып табылады.

Басқа үлгілер үшін зерттеудің екінші кезеңі 11.1.6.3-тармақта көрсетілген бірінші кезеңнің нәтижелерін алған жағдайда жүзеге асырылады.

Мақсатты компоненттер: негізгі бақыланатын және/немесе тыйым салынған психоактивті заттар

Хроматографиялық бөлу арқылы масс-спектрометриялық әдіспен өлшеу (аналитикалық зерттеу) жүргізу .

11.2.1.1 Жылжымалы фазаның 19 минуттық градиенттік режимінде хроматографиялық бөлу.

Басталу уақыты (мин)	Ағын жылдамдығының артуы (мл/мин)	% фаза А	% фаза В
0,00	0,500	99	1
1.00	0,500	99	1
4.00	0,500	79	21
8.00	0,500	71	29
13.00	0,500	36	64
15.00	0,500	1	99
17.00	0,500	1	99
17.10	0,500	1	99
19.00	0,500	99	1

11.2.1.2 Масс- спектрлік зерттеу шарттары:

Режим (Ion Source Type) – ESI.

Mass Range Mode - Ultra scan.

Массасы 70-тен 800 м/ц-ге дейін.

Оң және теріс иондық режимде.

Енгізілген үлгінің көлемі: қан плазмасынан және сарысуынан 5 мкл; басқа сұйықтықтардан 2 мкл 11.2.2 Нәтиже 11.1.5-тармақта сипатталған критерийлер бойынша бағаланады.

Екінші кезеңнің нәтижелері бойынша 11.1.5.1-тармақтағы критерийлердің біріне толық сәйкес келген жағдайда үлгіде тиісті қосылыстардың (қосылыстарды) анықталғандығы туралы қорытынды беріледі.

11.1.5.2- тармақта аталған критерийлерінің біріне толық сәйкес келген жағдайда қанды (сарысуды немесе қан плазмасын) қоспағанда, үлгілерде тиісті қосылыстардың анықталмағандығы туралы қорытынды беріледі.

Маңызды! *Зерттеу нәтижелерінің қорытынды бағасын сарапшы береді, ал сәйкес негізделе «Сарапшының (маманның) қорытындысының» синтездеу бөлімінде келтіріледі.*

Қан үлгілерін (сарысу немесе плазма) зерттеуді жалғастыру қажет.

Зәр үлгілерін зерттеуді жалғастыру бірінші және екінші кезең жағдайларында мақсатты қосылыстардың бірі болып табылатын затқа бағытталған талдау жүргізгенде теріс нәтижелер алынған жағдайда ұсынылады.

11.3 Зерттеудің үшінші кезеңі

Мақсатты компоненттер: қышқылдық, негіздік және бейтарап қосылыстар, марихуананың есірткі компоненті тетрагидроканнабинол және оның метаболиттерін қоспағанда.

Маңызды! *Аз қарқынды сигналдарды басу қаупін және иондық тұзақтың шамадан тыс "ластану" қаупін ("жад әсері") болдырмау*

мақсатында, егер зерттеудің бірінші және (немесе) екінші кезеңдерінің нәтижелері бойынша жоғары сигнал қарқындылығының мәндері (ID ≥109) бар қандай да бір заттардың болуы анықталған жағдайда, зерттеуді жалғастыру үшін басқа мақсатты заттар үшін неғұрлым селективті экстракция әдістерін қолдана отырып, табылған заттардың одан әрі шоғырлануын болдырмайтын аналитикалық сынамаларды дайындау әдістемелерін пайдалану қажет (аналитикалық сынама көлемінің бірлігінде олардың мөлшерінің ұлғаюы, метадон мен оның метаболиті EDDP, НПВС заттардың және т.б. жоғары концентрациялары неғұрлым жиі кездеседі).

11.3.1 Аналитикалық үлгіні дайындау:

HLB 1 cc картриджерді пайдаланып қатты фазалық экстракция арқылы аналитикалық үлгіні дайындаудың стандартты жұмыс процедурасы

11.3.1.1 ҚФЕ картриджін дайындау.

Маңызды! *Барлық кезеңдердегі концентрлеуші картридж арқылы өтетін ағын жылдамдығы 1 мл/мин аспауы керек.*

Конденсация мен картриджді теңестіру процестері арасында сорбенттің кебуіне жол бермеңіз .

А) Картридждің конденсациясы : 1 мл метил спиртін картридж арқылы өткізіңіз.

В) Картриджді теңестіру : картридж арқылы 1 мл тазартылған суды өткізіңіз.

В) Экстракция процесін жүргізу

Үлгінің pH мәнін тексеріңіз (7-9 аралығында болуы керек)

500 мкл сарысуды немесе қан плазмасын (немесе зәрді) 1,5 мл микротүтікке ауыстырыңыз.

500 мкл су мен 10 мкг/мл концентрациясы бар 10 мкл ішкі стандартты ерітіндіні қосып , кем дегенде 5 секунд шайқағышпен жақсылап араластырыңыз. *Ішкі стандартты үлгілер болмаған жағдайда , экстракция процесінің тиімділігі бірдей шарттарда алынған бір немесе бірнеше мақсатты құрамдас(тар) бар үлгіні бақылау үлгісін жүргізу арқылы бақылануы тиіс.*

Алынған қоспаны концентрлі картридж арқылы өткізіңіз. Содан кейін картриджді метанолдағы аммоний гидроксидінің 1 мл 5% ерітіндісімен шайыңыз. Концентрлі картриджді 2 минут құрғатыңыз. Концентрлеуші картриджден тазарту 750 мкл 2% құмырсқа қышқылын метанолға екі рет өткізу арқылы жүзеге асырылады. Үлгіні 50 мкл 0,2 М тұз қышқылы бар құтыға жинаңыз.

Үлгінің органикалық фазасын 40°C аспайтын температурада толығымен буланғанша буландырыңыз. Құтыдағы үлгінің құрғақ қалдығы Құрамында: 90 бөлігі «Элюент А» (11.1.2. б.) және 10 бөлігі «Элюент В» (11.1.3. б.) бар қоспаның 50 мкл-інде қайта ерітіңіз . *Ескертпе : Концентрлеуші картриджден алынған элюаттағы анықталатын заттардың күтілетін соңғы концентрациясы талдау жүргізуге жеткілікті болса, құрғақ қалдықты буландыру және қайта еріту процесін жүргізудің қажеті жоқ.*

Алынған аналитикалық үлгіні шейкерде 10 секунд араластырады, 30 секундқа ультрадыбыстық ваннаға салады, содан кейін 3000 айн/мин жылдамдықта 5 минут бойы центрифугалайды (сұйықтық мөлдір болуы керек). Үстіңгі қабат аналитикалық зерттеу үшін микровиалға немесе кірістіруге ауыстырылады .

11.3.1.2 Сұйық-сұйық экстракция арқылы аналитикалық үлгіні дайындаудың стандартты жұмыс тәртібі беттік белсенді заттардың негізгі түрлерін оқшаулауға арналған. *Ол SPE әдісіне балама ретінде немесе бұрын анықталған қосылыс SPE үшін концентрлеуші картриджердің қолжетімді түрлерімен алынбаған жағдайларда қолданылады.*

Үлгінің pH мәнін тексеріңіз (7-9 аралығында болуы керек)

1000 мкл үлгіні бұрандалы қақпағы бар 10 мл шыны пробиркаға салыңыз, құрғақ натрий гидрокарбонатын (шпатель ұшында) және 1000 мкл су қосыңыз. Қажет болса, 10 мкг/мл концентрациясы бар 10 мкл ішкі стандартты ерітіндіні қосыңыз . Алынған үлгіні араластырыңыз . *Егер ішкі стандартты үлгілер болмаса, экстракция процесінің тиімділігін бақылау сынамасын, құрамында бір немесе бірнеше мақсатты құрамдас (лар) бар үлгіні бірдей шарттарда экстракциялау арқылы бақылауға болады.* Егер натрий гидрокарбонатының пайдаланылған үлгісі толығымен ерісе, ерітінді аса қаныққанға дейін (ол ерігенше) натрий гидрокарбонатының қосымша мөлшерін қосыңыз. Содан кейін пробиркаға 3500 мкл экстракциялық сұйықтықты (құрамында 1% (көлем) изоамил спирті бар 1-хлорбутан) қосыңыз. Экстракция процесін 20°C температурада 10 минут бойы жүргізіңіз. Айналмалы араластырғышты пайдалану ұсынылады. Қоспаны 3000 айн/мин 5 минут бойы центрифугалаңыз. Органикалық фазаны бөліп, оны метанолдағы 50 мкл 0,2 М тұз қышқылы бар құтыға ауыстырыңыз.

Содан кейін, пробиркада қалған төменгі сулы фазаға 1000 мкл этилацетатты қосыңыз . Экстракция процесін 20°C температурада 10 минут бойы жүргізіңіз. Қоспаны 3000 айн/мин 5 минут бойы центрифугалаңыз. Органикалық фазаны бөліп, бұрын алынған органикалық фазамен біріктіріңіз. Біріктірілген органикалық фазаларды шайқағышты пайдаланып мұқият араластырыңыз және 60°C аспайтын температурада толық буландыруға дейін буландырыңыз. Құтыдағы үлгінің құрғақ қалдығын 50 мкл -де қайта ерітіңіз, келесі қоспалардан тұрады: әрқайсысында 50 бөліктен «Элюент А» (11.1.2. б.) және «Элюент В» (11.1.3. б.).

Алынған аналитикалық үлгіні шейкерде 10 секунд араластырып, 30 секундқа ультрадыбыстық ваннаға салады, содан кейін 3000 айн/мин жылдамдықта 5 минут бойы центрифугалайды (сұйықтық мөлдір болуы керек). Жоғарғы сұйықтық микротүтікшеге немесе кірістіруге ауыстырылады.

11.3.2 11.3.1.1 немесе 11.3.1.2 бөлімінде алынған аналитикалық үлгілер 11.2.1-де сипатталған шарттарда талданады.

Егер заттардың кең ауқымын (мысалы, дәрілік заттар) іздеу қажет болса, 11.1.2-тармақта сипатталған шарттарда қосымша аналитикалық зерттеу жүргізеді.

Енгізілген үлгінің көлемі: плазма мен қан сарысуынан 5 мкл; несептен 2 мкл.

11.3.3 Нәтиже 11.1.5-тармақта сипатталған критерийлер бойынша бағаланады.

11.3.3.1 Үшінші кезеңнің нәтижелері бойынша 11.1.5.1-тармақта аталған критерийлердің біріне толық сәйкестік жағдайында үлгіде тиісті қосылыстың (қосылыстардың) анықталғаны жөнінде қорытынды беріледі.

11.3.3.2 Үшінші кезеңнің нәтижелері бойынша 11.1.5.2 тармағының аталған критерийлерінің бірі толық орындалған жағдайда үлгілерде сәйкес қосылыстардың анықталмағаны туралы қорытынды беріледі.

Маңызды: Зерттеу нәтижелерінің қорытынды бағасын сарапшы береді, ал сәйкес негіздеме «Сарапшының (маманның) қорытындысының» синтездеу бөлімінде келтіріледі.

Қан сарысуының немесе қан плазмасының үлгілері (сарысу, қан плазмасы) төртінші кезең жағдайында міндетті зерттеуге жатады. Марихуананы қолдану мүмкіндігі туралы объективті деректер болған жағдайда, зерттеудің бірінші және екінші сатылары осы заттар тобы үшін теріс болса, зәр үлгілерін сынауды жалғастыру ұсынылады.

11.4 Зерттеудің төртінші кезеңі.

Мақсатты компоненттер: Δ9-тетрагидроканнабинол және оның негізгі метаболиттері 11-гидрокси-Δ9-тетрагидроканнабинол және 11-нор-9-карбокси-Δ9-тетрагидроканнабинол.

11.4.1 Аналитикалық үлгіні дайындау:

Концентрлейтін патрондарды пайдалана отырып, қатты фазалы экстракция әдәсәмен аналитикалық сынаманы дайындаудың стандартты жұмыс тәртібі. (..... С 8, 3 мл 200 мг).

Маңызды! Барлық кезеңдердегі концентрлеуші картридж арқылы өтетін ағын жылдамдығы 1 мл/мин аспауы керек.

Конденсация мен картриджді теңестіру процестері арасында сорбенттің кебуіне жол бермеңіз.

11.4.1.1 ҚФЭ патронын дайындау.

Патронды конденсациялау: Патрон арқылы екі рет 3 мл метил спиртін өткізеді.

Патронды теңестіру: Патрон арқылы 3 мл тазартылған суды өткізу

11.4.1.2 Экстракция процесін жүргізу. Үлгінің pH-ын тексеру (7-9 аралығында болуы керек)

1000 мкл қан сарысуын немесе плазмасын (зәрді) 10 мл сыйымдылығы бар пробиркаға ауыстырады. Үстіне 4000 мкл су және 10мкг/мл ішкі стандарт ерітіндісін қосып, кемінде 5 сек бойы шайқағышпен мұқият араластырады. *Гидрофобты қосылыстар тобына жататын ішкі стандарт үлгілері болмаған жағдайда. Экстракция процесінің тиімділігін сондай-ақ сол жағдайларда экстракцияланатын бір немесе бірнеше мақсатты компоненттерді (компоненттерді) қамтитын бақылау үлгісін, сынаманы жүргізу арқылы бақылауға болады.* Алынған қоспаны 1500 айн/мин температурада 5 минут центрифугалайды.

2 мл мөлдір супернатанттың екі аликвотасын концентрлеуші патрон арқылы өткізеді. Содан кейін сынаманың қалған бөлігін өткізіп алады.

Концентрлеуші патронды жуады: патрон арқылы кезекпен мл су, мл, М сірке қышқылының ерітіндісін және тағы мл су жібереді.

Патронды кептіреді: концентрлеуші патронның қабырғаларынан қалған сұйықтықты жинайды, патронды 10 мл пробиркаға салады және 1500 айн/мин кезінде 10 минут центрифугалайды. Патроннан қалған сұйықтықты толық алып тастау ҚФЭ манифолдын қолдана отырып тұрақты вакуумда, артық қысымда (немесе азот ағынында) 5 минут ішінде жүргізіледі.пробиркаға 50 мкл 0,2 М тұз қышқылы ерітіндісін салып, үлгіні таза 10 мл құтыға сұйылтыңыз : картридж арқылы кезекпен 1500 мкл ацетон мен 200 мкл өткізіңіз. дихлорметан (немесе ацетонитрил).

Үлгінің органикалық фазасын 60°С аспайтын температурада толығымен буланғанша буландырыңыз. Құтыдағы үлгінің құрғақ қалдығы 100 мкл -де қайта ерітіңіз мыналарды қамтитын қоспалар : 50 бөлік (көлем) «Элюент А» (10.1.2-бет) және «Элюент В» (10.1.3-бет).

Алынған аналитикалық үлгіні шейкерде 10 секунд араластырады, ультрадыбыстық ваннаға 30 секундқа салады, содан кейін 6000 айн/мин жылдамдықта 10 минут центрифугалайды (сұйықтық мөлдір болуы керек).

Супернатантты микровиалға немесе кірістіруге жіберіңіз .

1 1.4.2 11.2.1-тармақта сипатталған шарттар бойынша аналитикалық үлгіні талдау.

Енгізілген үлгінің көлемі: қан плазмасынан және сарысудан, сондай-ақ ағынды су үлгілерінен 5 мкл; несептен 2 мкл .

Төртінші кезеңнің нәтижесі келесі бағалау анықтамаларына сараланады: «Сәйкестендіруге қол жеткізілді», «Үлгіде мақсатты қосылыстар анықталмады»

11.3.3 Нәтиже 11.1.5-тармақта сипатталған критерийлер бойынша бағаланады.

11.3.3.1 Төртінші кезеңнің нәтижелері бойынша 11.1.5.1-тармақта көрсетілген критерийлердің біреуі толық орындалған жағдайда, тиісті қосылыстың (қосылыстардың) анықталғаны жөнінде қорытынды беріледі.

11.3.3.2 Төртінші кезеңнің нәтижелері бойынша 11.1.5.2 тармағының аталған критерийлерінің бірі толық орындалған жағдайда үлгілерде сәйкес қосылыстардың анықталмағаны туралы қорытынды беріледі.

Маңызды! *Зерттеу нәтижелерінің қорытынды бағасын сарапшы береді, ал сәйкес негіздеме «Сарапшының (маманның) қорытындысының» синтездеу бөлімінде берілген.*

12. Жартылай сандық талдау жүргізу бойынша ұсыныстар

Ол қажет болған жағдайда және 6-тармақта көрсетілген тиісті материалдық-техникалық ресурстар толық көлемде болған жағдайда жүзеге асырылады.

Стандартты скринингті бір талдауда автоматтандырылған жартылай сандық нәтижелермен біріктіруге болады.

Мақсаты: концентрация диапазондары туралы мәліметтер алу (субтерапевтік, емдік немесе токсикалық)

Зерттеу объектілері: сарысу және/немесе қан плазмасы үлгілері.

Калибрлеу ауқымын таңдау

^{6} - Е ^{8} (10^{6} -10^{8}) аралығында. Сызықтық диапазонды бағалау үшін алдын ала эксперименттер жүргізіледі.

Дұрыс калибрлеу диапазонын анықтау үшін белгілі концентрациядағы мақсатты қосылыстардың 5-7 ерітіндісін және ISTD ерітінділерін дайындау керек.

Калибрлеу үшін сәйкес иондық хроматограммалардың ең жоғары қарқындылық мәндері пайдаланылады. Бағдарламалық құрал автоматты түрде мақсатты қосылыстардың және ISTD тегістелген иондық хроматограммаларды (EIC) жасайды.

Сызықтық калибрлеу диапазоны үшін интенсивтіліктер концентрацияның жоғарылауымен тұрақты жылдамдықпен өсуі керек. Концентрацияның жоғарылауы үздіксіз өсу қарқындылығына әкелмейтін кезде, калибрлеудің жоғарғы шегіне жетеді. Төменгі сандық шектеуге концентрациялардың төмендеуі үздіксіз төмендейтін қарқындылыққа әкелмейтін кезде жетеді.

Сызықтық калибрлеу қисығы Excel немесе сандық бағалау бағдарламалық құралы арқылы анықталады.

Өлшемдерді алғаннан кейін мақсатты қосылыс үшін орташа концентрация бір нүктелі калибрлеу үшін пайдаланылады. Дәл осылай ISTD үшін орташа концентрация таңдалады.

Бір нүктелі калибрлеуді жүргізу.

калибрлеу қоспасының екі үлгісі (ISTD қоса алғанда) дайындалады және бағдарламалық жасақтама алгоритміне сәйкес бір нүктелік калибрлеу орындалады.

Аналитикалық үлгі міндетті түрде ішкі стандарттарды қоса отырып, сарысу мен плазма үлгілерінен дайындалады. 11.3.1.1-тармақта, 11.3.1.2-тармақта, 11.4.1.2-тармақта дайындалған аналитикалық үлгілер 11.2.1-де сипатталған шарттарда талданады.

Ішкі стандарт калибрленген қосылысқа химиялық жағынан да, ұстау уақытында да ұқсас болуы керек, бірақ хроматографиялық түрде ерекшеленуі қажет. Стандарт талданатын заттың өзгеруіне пропорционалды жауап береді және ұқсас, бірақ бірдей емес өлшеу сигналын береді. Сондай-ақ, ішкі стандарттың басқа көзі жоқ екеніне көз жеткізу үшін үлгі матрицасында ішкі стандарт болмауы керек. Мақсатты қосылыс пен ISTD m / z мәндері бар иондық хроматограммалар (EIC) автоматты түрде жасалады, тегістеледі және біріктіріледі. Пик аймақтары калибрлеу қисығын (оның еңісі) есептеу үшін пайдаланылады.

Ұсынылатын концентрация өлшем бірліктері: нг /мл.

Инъекциялық үлгінің көлемі 2 немесе 5 мкл. Нәтижелерді математикалық өңдеу бағдарламалық қамтамасыз ету арқылы автоматты түрде жүзеге асырылады.

ҚОРЫТЫНДЫ

Екі жоғары сезімтал аналитикалық әдістің, хроматография мен масс-спектрометрияның қосындысына негізделген әдістеме биологиялық объектілерді есірткі, күшті әсер ететін және психоактивті заттардың, олардың аналогтары мен метаболиттерінің бар-жоғын зерттеуге арналған құрылымдық ақпараттық мазмұны бойынша ең таңдаулы және ерекше болып табылады.

Талданатын үлгілерді дайындау әдістерін дәйекті қолданудан тұратын ұсынылып отырған алгоритм синтетикалық есірткінің жаңа түрлерінің қосылыстарын анықтауға мүмкіндік береді.

Зерттеудің әрбір кезеңінің нәтижелері талдаудың одан әрі барысы немесе сараптамалық зерттеудің аяқталуын анықтау үшін жеткілікті объективті аналитикалық деректер болып табылады.

Сынамаларды дайындаудың бірнеше әдістерін дәйекті қолдану алгоритмі және оларды хроматографиялық масс-спектрометрия әдісімен кейіннен зерттеу есірткілік жағдайларды, жедел және созылмалы интоксикацияларды диагностикалау үшін қажетті есірткінің, психоактивті заттардың және олардың метаболиттерінің болуы туралы объективті деректерді алуға мүмкіндік береді.

Әдістемені енгізу сот-химиялық-токсикологиялық сараптамалардың да, мәйіттердің сот-медициналық сараптамасының да шеңберінде тиісті мәселелерді шешуге бағытталған сараптамалар мен зерттеулер жүргізуге қажетті уақытты қысқартуға мүмкіндік береді.

Токсикологиялық деректердің ұсынылатын көзі

TIAFT қанның анықтамалық деңгейлері. (TIAFT – Халықаралық сот-токсикологтар қауымдастығы), қыркүйек 2004 ж.

ҚОЛДАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1. Веселовская Н.В., Дәрілік заттар. Қасиеттері, әрекеті, фармакокинетикасы, метаболизмі / Н.В.Веселовская, А.Е.Коваленко, К.А. Галузин - М.: Нарконет, 2008 ж.

Бұл әдісті әзірлеу кезінде аналитикалық жабдықты өндірушінің ұсыныстары пайдаланылды.