

Оценка диагностической эффективности предварительного иммунохроматографического анализа при проведении химико-токсикологических исследований на синтетические катионы

Гребенкина Е. В.¹

химик-эксперт Центра биоаналитических исследований и молекулярного дизайна

Гаврюшов С. А.¹

PhD, инженер-физико-химик Центра биоаналитических исследований и молекулярного дизайна

Лисовская С. Б.¹

к.фарм.н., доцент кафедры аналитической и судебно-медицинской токсикологии

Кардонский Д. А.¹

инженер-химик Центра биоаналитических исследований и молекулярного дизайна

*1—ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
119991, Москва, Трубецкая ул, д. 8*

Автор для корреспонденции. Гребенкина Екатерина Викторовна. *moskalyova_ev@mail.ru*

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Аннотация

В статье представлена методика оценки диагностической эффективности иммунохроматографического анализа в аппаратно-программном исполнении при проведении химико-токсикологических исследований и установление уровня «Cut-off» с вероятностью обнаружения синтетических катионов у лиц, направленных на медицинское освидетельствование состояния опьянения. Новые иммунохроматографические тест-системы на этапе скрининга могут обнаруживать синтетические катионы в моче в диапазоне от 20 нг/мл. Общая точность теста составила 92,3%. Поэтому для подтверждения положительного результата, полученного во время скрининга, на второй стадии химико-токсикологических исследований необходимо иметь достоверный метод обнаружения аналитов в моче в случае их нахождения при низких концентрациях. К таким методам относится газовая хроматография с масс-селективной детекцией (ГХ-МС).

Ключевые слова: синтетические катионы, иммунохроматографический анализ, чувствительность, специфичность, ROC-анализ

doi: 10.29234/2308-9113-2018-6-3-140-152

Введение

За последнее десятилетие по всей России отмечается изменение состава нелегально потребляемых наркотических средств, с неуклонным ростом среди них доли новых психоактивных веществ (НПАВ). Дизайнерские наркотики, составляющие основную группу НПАВ, разрабатываются для обхода действующего законодательства. Их высокая

популярность среди молодежи обусловлена интернет-коммуникационной доступностью приобретения, низкой стоимостью и предполагаемой потребителями их безопасностью по сравнению с классическими наркотиками. Однако, как показывает практика, случайные передозировки данными веществами часто приводят к тяжелым интоксикациям, нередко случаи и летальных исходов, так как наркогенный потенциал и механизмы токсического действия дизайнерских наркотиков, особенно на молодой организм, еще недостаточно изучены [3,7,9].

Анализ динамики прироста НПАВ показывает, что в настоящее время наиболее распространенными среди них является группа синтетических катинонов, таких как альфа-пирролидиновалерофенон (α -PVP) и 3,4 - метилendioксипировалерон (MDPV). По данным химико-токсикологической лаборатории Референс-центра по мониторингу потребления психоактивных веществ МНПЦ наркологии, только в Москве за период 2014-2017 гг. выявление этой группы наркотических средств возросло в 8 раз [2], а в Республике Башкортостан они составили около половины объема от всех детектируемых психоактивных веществ за период 2015-2016 гг. [1,12].

С целью снижения негативных последствий для общественной безопасности и предотвращения роста злоупотреблений синтетическими катинонами нами были проведены исследования по оценке диагностической эффективности иммунохроматографических технологий в аппаратно-программном исполнении для обнаружения синтетических катинонов (их метаболитов) в двух стадийной схеме химико-токсикологического исследования.

Материал и методы исследования

Объекты исследования

Образцы мочи (130) от лиц, проходивших медицинское освидетельствование на состояние опьянения, собранные и проанализированные за период зима-лето 2017 года (ГБУ РМЭ «Республиканский наркологический диспансер» (Республика Марий Эл), БУЗ ВО «Воронежский областной клинический наркологический диспансер», Референс-центр по мониторингу потребления психоактивных веществ ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ»).

Реагенты

Калибраторы – моча, содержащая α -PVP и MDPV в диапазоне от 20 нг/мл до 1000 нг/мл (BTNX Inc, Canada), аналитический стандарт мочи (негатив) - DETECTABUSE® LIQUID

CONTROL URINE, Negative (50ml) кат. № 19227000, лот B00036, Biotechnical Diagnostics, Inc., Edgewood, (США).

Оборудование и вспомогательные технические средства

Анализатор для химико-токсикологических исследований IK 200609 T&D Innovationen GmbH (Германия) (серийный номер 1633); центрифуга «Eppendorf» 5804 R (Германия). Реагенты к нему: реагент диагностический – иммунохроматографический тест R1 - AMP, катионы – MDPV, α -PVP, α -PHP) (лот 15120003), T&D Innovationen GmbH (Германия). Проведение исследования на анализаторе осуществлялось согласно инструкции производителя с использованием диагностических реагентов для обнаружения синтетических катионов T&D Innovationen GmbH (Германия) [10].

Газовый хроматомасс-спектрометр Shimadzu GCMS-QP2010Ultra, центрифуга 5804 R (Eppendorf), колонка капиллярная GsBP-5MS 30 м x 0,25 мм, фаза - 0,25 мкм шейкер MSV-3500 (BioSan), выпариватель Reacti-Therm TS 18824/ TS 18826 (Thermo Scientific).

Условия хроматографирования

Начальная температура колонки 70°C, выдержка 2 мин, нагрев со скоростью 20°C/мин до 280°C, выдержка 15 мин; газ-носитель – гелий, инжектор – splitless, скорость потока газа-носителя 1 мл/мин, температура квадрупольного анализатора 150°C; температура ионного источника - 230°C. Время включения катодов и анализатора («задержка на растворитель») – через 3,51 мин после ввода пробы, интервал сканируемых масс 50-550 m/z. Режим работы детектора установлен по стандартной программе «Autotune». Детектирование производили путем сравнения масс-спектра исследуемого пика с масс-спектром из библиотек масс-спектров. При анализе использовали программу автоматизированной системы масс-спектральной деконволюции и идентификации (AMDIS) и библиотеки масс-спектров NIST 14 и SWGDRUG (версия 3.2, октябрь 2017). Для идентификации образцов мочи с относительно низкой концентрацией аналитов или при недостаточном количестве биологического объекта был выбран режим регистрации масс-спектров по выбранным ионам. (SIM). Были выбраны следующие ионы: 84 m/z, 121 m/z, 126 m/z, 149 m/z для MDPV и 77 m/z, 105 m/z, 126 m/z, 188 m/z для α -PVP соответственно [8].

Пробоподготовка для ГХ/МС

В виалу на 10 мл вносили 3 мл мочи, добавляли примерно 100 мг смеси карбоната натрия и гидрокарбоната натрия в соотношении 1:2 (уровень pH в пределах 8-9), а также 1- 2 г хлорида натрия, перемешивали 10 секунд на вортексе. С помощью шприца для газовой хроматографии добавляли 10 мкл раствора внутреннего стандарта – дифениламин в метаноле с концентрацией 1мг/мл. К полученному раствору добавляли 2 мл смеси изопропанол: дихлорметан: гексан (1:7:2). Встряхивали на вортексе в течение 5 минут. Центрифугировали 3 минуты при 1200 g (1700 об/мин.). В виалу объемом на 2 мл переносили верхний органический слой и упаривали досуха в токе сухого воздуха (азота) при нагревании 50⁰С. Затем сухой остаток перерастворяли в 100 мкл смеси этилацетат: метанол (1:1) и анализировали методом ГХ-МС.

Результаты исследования и их обсуждение

Объекты перед иммунохроматографическим исследованием первоначально были разделены на две равные группы: по 65 образцов мочи с достоверно доказанным наличием («положительные» пробы) и отсутствием («отрицательные» пробы) в них синтетических катинонов посредством хроматомасс-спектрометрии (ГХ/МС, референтный метод). В двух исследуемых группах биообъектов методом ГХ/МС в ряде образцов мочи было также подтверждено наличие других наркотических, лекарственных средств и психотропных веществ. В 37% из 65 «положительных» проб мочи содержались только α-PVP и его метаболиты. В 30 % из 65 «отрицательных» проб мочи наличие контролируемых психоактивных веществ референтным методом не было установлено. В процессе исследования было зафиксировано семь ложноположительных и три ложноотрицательных результата обнаружения синтетических катинонов иммунохроматографическим методом (ИХА). Таким образом, из 69 «положительных» результатов метода ИХА с достоверно доказанным содержанием синтетических катинонов методом ГХ/МС было выявлено 62 пробы мочи, среди 61 «отрицательных» результатов метода ИХА – 58. Провели расчеты аналитических характеристик, представленных в Таблице 1. Учитывая, что согласно ГОСТу Р 51352-2013 оптимальным порогом является достижение чувствительности свыше 90% метод предварительного скрининг-исследования, реализуемый в указанном аппаратно-программном исполнении, соответствует предъявляемым требованиям, параметры специфичности согласно полученным данным практически близки к уровню чувствительности, особенно с учетом прогностичности получаемых результатов [5].

Таблица 1. Расчет операционных характеристик метода диагностики

Расчет чувствительности (Se):	$Se = \frac{TP}{TP + FN} \times 100\%$	95,4 %
Расчет специфичности (Sp):	$Sp = \frac{TN}{TN + FP} \times 100\%$	89,2 %

Расчет точности (Ac):	$Ac = \frac{TP + TN}{TP + TN + FN + FP} \times 100\%$	92,3%
Прогностичность положительного результата (PV+):	$PV+ = \frac{TP}{TP + FP} \times 100\%$	89,9%
Прогностичность отрицательного результата (PV-):	$PV- = \frac{TN}{TN + FN} \times 100\%$	95,1%
Отношение правдоподобия положительного результата (Lr+):	$Lr+ = \frac{Se}{1 - Sp}$	8,83
Отношение правдоподобия отрицательного результата (Lr-):	$Lr- = \frac{1 - Se}{Sp}$	0,05

Примечание.

TP-истинно положительный результат, результат совпал в двух методах

FP-ложноположительный результат, результат референтного метода отрицательный

FN-ложноотрицательный результат, результат референтного метода положительный

TN-истинно отрицательный результат, результат совпал в двух методах

Для того чтобы оценить диагностическую эффективность метода ИХА с учетом последствий ложноположительных результатов, использовали характеристические кривые, отражающие взаимозависимость ложноположительных ($1 - Sp$, ось абсцисс) и истинно положительных (Se , ось ординат) результатов. Полное название таких кривых – «операционные характеристические кривые наблюдателя» (Receiver Operating Characteristic curve), а действия, выполняемые для их построения, называют ROC-анализом, который позволяет анализировать взаимоотношения специфичности и чувствительности изучаемого метода исследования (ИХА) в бинарной классификации согласно распределению по категориям решений (например, по диапазону измеренных концентраций методом ИХА) и наглядно сопоставить диагностическую эффективность при обнаружении аналита различными методами анализа (ГХ-МС и ИХА) [11], в нашем случае аналит – производные из группы синтетических катионов в моче. Полученные данные по диапазону измеренных концентраций методом ИХА в исследуемых 130 образцах мочи свели в Таблицу 2.

Таблица 2. Распределение по категориям оценок

Фактическое состояние	Категории решений					Всего
	1	2	3	4	5	
	Нет данных*	1-10 нг/мл	10-100 нг/мл	100-1000 нг/мл	>1000 нг/мл	
Употребляли катионы	1	2	5	46	11	65
Не употребляли катионы	39	16	10	0	0	65

Примечание: *- имеет значение интенсивности сигнала ниже предела минимального калибратора, измеряемого анализатором

Для построения первой точки на оси ординат в качестве истинно положительного решения рассматривается решение с максимальной уверенностью (категория 5), т.е. 11

образцов. Это число относится к числу всех употреблявших катиноны, т.е. к 65. Получается значение первой точки ординаты (11/65) – 0,17 (Таблица 3).

Таблица 3. Значения точек для построения ROC-кривой

Ось	Значение точек ROC-кривой				
Ордината	0,17	0,88	0,95	0,98	1
Абсцисса	0	0	0,15	0,4	1

Точка на оси абсцисс определяется как отношение ложноположительных результатов по этой же 5-й категории из таблицы 2 ко всем измеренным «отрицательным» образцам, т.е. к 65. Подобным образом вычисляются точки ординаты и абсциссы для остальных категорий решений. При этом каждая последующая ячейка таблицы рассчитывается как сумма текущей и всех предыдущих категорий (например, значение точки № 4 по оси ординат рассчитывается $(2+5+46+11)/65$, а по оси абсцисс – $(10+16+0+0)/65$). В итоге на основании приведенных данных в таблице 3 была построена ROC-кривая, с коэффициентом площади под кривой находящимся в интервале 0,9-1,0 (AUC (Area Under Curve) равен 0,97), что рассматривается как наивысшая информативность диагностического метода и его качество можно отнести к категории «отличное».

Одним из способов определения оптимального порогового значения метода является графическое представление «cut-off» в виде точки пересечения двух кривых чувствительности и специфичности по результатам для расчета операционных характеристик диагностического метода исследования. Порог обнаружения для референтного метода представляет собой нижний предел чувствительности метода ГХ/МС, а вот для иммунохроматографического метода он же уже выражен уровнем «функциональной чувствительности» (cut-off), т.е. уровнем, так называемой достоверно определяемой отсечки возможности влияния биологической матрицы, сопутствующих компонентов и даже минимальных концентраций исследуемого аналита. Следует отметить, что термин функциональной чувствительности ближе и синонимичен с термином предела измерения, который используется для количественного анализа и употребляется для описания наименьшего значения аналита, которое можно измерить количественно с заданной точностью. [4,6]. Поэтому для определения оптимального порога был задан следующий критерий его определения: требование баланса между чувствительностью и специфичностью, т.е. когда $Se \approx Sp$. На Рисунке 1 приведены графики чувствительности и специфичности, построенные в логарифмической шкале измеренных концентраций синтетических катинонов методом ИХА. В этом случае порог есть точка пересечения двух кривых $10^{1,2}$ и составляет 15,8 нг/мл.

Проведенный анализ данных отчетов химико-токсикологических лабораторий наркологических диспансеров за 2016 год позволил оценить фоновую обстановку в России по синтетическим катинонам.

Согласно полученным результатам, которые приведены в Таблице 4, вероятность встречаемости лиц, употребляющих синтетические катиноны, среди лиц, у которых проводилось медицинское освидетельствование на состояние опьянения и использовался метод ИХА на первой стадии химико-токсикологических исследований (ХТИ) составляет:

$$p = \frac{\text{Подтвержденные}_{\text{катиноны}}}{\text{Всего}_{\text{НСПВ}}} = \frac{5\,206}{223\,626} = \frac{1}{43}$$

Рисунок 1. Уровень cut-off в виде точки пересечения двух кривых

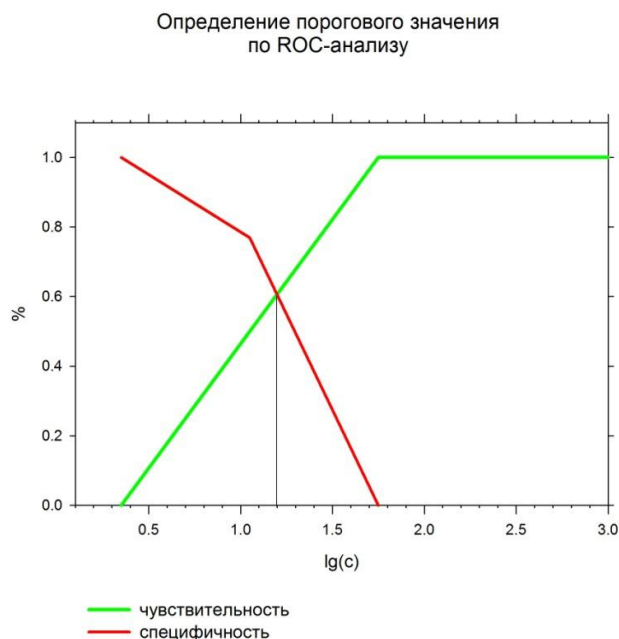


Таблица 4. Статистика обнаружения синтетических катинонов по регионам РФ в 2016 году

Регион РФ	Всего освидетельствованных на НС и ПВ	Подтверждено наличие НС и ПВ	Обнаружены синтетические катиноны	Найдены иные НС и ПВ
Алтайский краевой наркологический диспансер, г. Барнаул	23005	2183	539 (4 из них подростки 15-17 лет)	1644
Республиканский наркологический диспансер, г. Грозный	29807	694	40	654
Республиканский наркодиспансер Республика Коми, г. Сыктывкар	8627	1266	496 (17 из них подростки 15-17 лет)	770
Оренбургский наркодиспансер, г. Оренбург	44101	1899	454 (7 из них подростки 15-17 лет)	1445
Ростовский наркодиспансер, г. Ростов-на-Дону	56895	2016	940 (10 из них подростки 15-17 лет)	1076

Волгодонский наркодиспансер, г. Волгодонск	9291	1874	64 (10 из них дети до 14 лет)	1810
Рязанский областной наркодиспансер, г. Рязань	9018	2114	929 (29 из них подростки 15-17 лет)	1185
Сахалинский областной наркодиспансер, г. Южно-Сахалинск	19704	1584	366 (3 из них подростки 15-17 лет)	1218
Краевой наркодиспансер, Ставропольский край, г. Ставрополь	19595	4585	1332 (5 из них подростки 15-17 лет)	3253
Смоленский областной наркодиспансер, г. Смоленск	3583	860	46	814
Итого	223 626	19 075	5 206	13 869

Примечание. *Данные приведены для регионов с предоставленной информацией о выявленных синтетических катинонах в период исследования.

Вероятность отсутствия синтетических катинонов среди освидетельствуемых лиц составляет

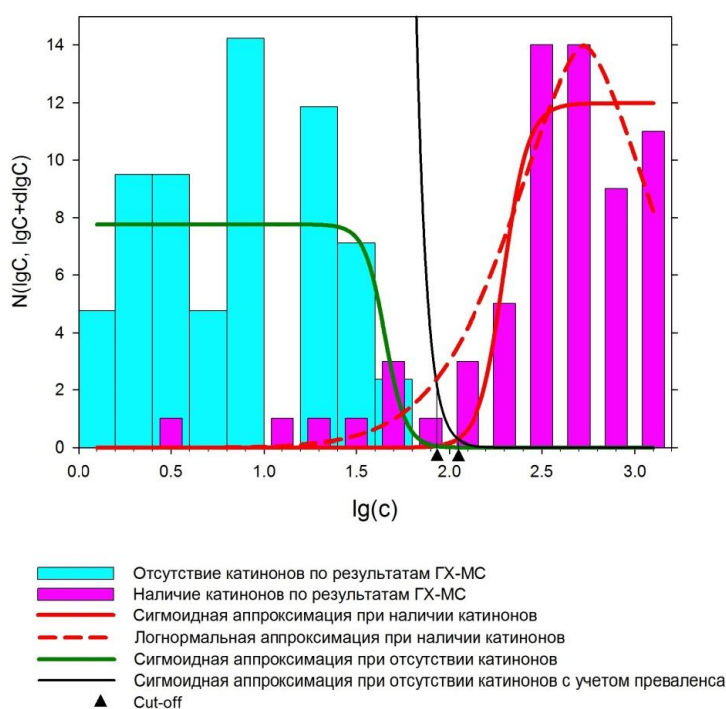
$$1 - p = \frac{223\,626 - 5\,206}{223\,626} = 1 - \frac{1}{43}$$

Эти значения будут учитываться при оценке величины cut-off по анализу распределений результатов, полученных методом ИХА, и построенных с учетом подтверждающего метода анализа (ГХ-МС).

На Рисунке 2 приводятся гистограммы распределения числа лиц по диапазонам концентраций (в логарифмическом масштабе), полученных по результатам измерений проб мочи методом ИХА. Показанные гистограммы окрашены в два цвета по результатам подтверждающих исследований методом ГХ-МС, для наличия катинонов выбран сиреневый цвет (маджента), а для их отсутствия – циановый цвет. Гистограммы построены по одинаковому числу измерений (65 для каждой группы). Цветными кривыми показаны аппроксимации распределений для каждой гистограммы (в относительных единицах), нормированные на равенство интегралов (площадей под кривыми). Для распределения при подтвержденном наличии катинонов построены две кривые: сигмоидная (непрерывная красная) и логнормальная (красная пунктирная). Для подтвержденного отсутствия катинонов выбрано сигмоидное распределение (зеленая кривая). Выбор законов распределения осуществлялся, исходя из профиля гистограмм, т. к. теоретический закон распределения априори неизвестен, а величина выборки не позволяет его определить с уверенностью. Однако, для случая с отсутствием катинонов (зеленая кривая) сигмоидное распределение прослеживается достаточно явно в диапазоне измеряемых концентраций методом ИХА. Для случая подтвержденного наличия катинонов выбранные распределения обозначают диапазон возможных кривых.

Рисунок 2. Гистограммы распределения числа лиц по диапазонам концентраций, полученные по результатам измерений ИХА.

Анализ кривых распределения



Анализ кривых распределения позволяет определить граничное (пороговое) значение концентрации, разделяющей положительные и отрицательные результаты. При этом, при концентрациях выше этого порогового значения вероятность истинно положительного результата превышает вероятность ложно положительного, а при концентрациях ниже – истинно отрицательные результаты преобладают над ложно отрицательными. Следует отметить, что при известных функциях распределения выбор граничного значения может осуществляться и из иных априорных условий (например, заданного отношения истинных и ложных результатов). Данное пороговое значение концентрации определяется как «cut-off» при анализе распределений. Сама задача такого анализа относится к математическому классу задач распознавания. Задачи данного класса повсеместно встречаются в проблемах науки и техники и имеют решение лишь в вероятностном смысле (не имеют детерминистического решения). Как следует из теории, пороговое значение распознавания (в нашем случае определяемое выше «cut-off») должно определяться, исходя из соотношения $p_1 f(x|1) = p_2 f(x|2)$, где p_1 и p_2 – вероятности появления объектов классов 1 и 2, а $f(x|1)$ и $f(x|2)$ – функции распределения для обнаружения объектов классов 1 и 2, нормированные на суммарную единичную вероятность для каждого класса. В нашем случае к классу 1 относятся подтвержденные отрицательные результаты методом ГХ-МС, а к классу 2 – подтвержденные положительные результаты. Тогда с точностью до нормировочного коэффициента

амплитуды кривой, распределение, показанное зеленой кривой на рис. 2, является функцией $f(x|1)$, а показанное красными кривыми – функцией $f(x|2)$ (с точностью до равенства площадей под данными кривыми). Если бы условия реального тестирования (Табл. 4) соответствовали бы условиям эксперимента ИХА (приводимого в данной работе), то величины p_1 и p_2 были бы равны в силу одинакового количества исследуемых образцов (65 каждый): $p_1 = p_2 = 0.5$ (т. е. без учета преваленса). Но в нашем случае, как следует из реальной статистики Таблицы 4, они равны: $p_1 = 1 - p$, $p_2 = p$, где величина p рассчитана выше из Таблицы 4 и составляет $1/43$. Тогда для определения истинного «cut-off», соответствующего реальной выборке лиц, направленных на медицинское освидетельствование, функцию $f(x|1)$ (зеленая кривая) следует умножить на величину $p_1 / p_2 = (1 - p) / p = 42$.

Эта функция показана на Рисунке 2 кривой черного цвета. Таким образом, величина «cut-off» для граничной концентрации разделения между классами 1 и 2 попадает в интервал, отмеченный на Рисунке 2 черными треугольниками. Нижняя граница концентрации приблизительно равна $10^{1.9}$, что соответствует 80 нг/мл, а верхняя составляет $10^{2.05}$, т.е. 110 нг/мл. Любое значение из этого диапазона может определять «cut-off» у исследуемых реагентов для метода ИХА при реальной выборке (т. е. с учетом преваленса) и отмеченного выше априорного требования на минимизацию ошибки на всем интервале измерений. Это позволяет использовать данный уровень «cut-off» (80 – 110 нг/мл) в практических целях для минимизации затрат при проведении ХТИ, в противном случае, многочисленные пробы с ложноположительными результатами анализа на предварительной стадии ХТИ будут направлены на трудоемкую подтверждающую стадию исследования методом ГХ/МС, стоимость которой относительно высока. Такой оптимальный уровень порогового значения позволит минимизировать количество ложноположительных результатов, при этом практически исключив появление ложноотрицательных результатов. Следует отметить, что найденные значения «cut-off» существенно превышают значения «cut-off», найденные по методике ROC-анализа, явно неучитывающей преваленс в реальной выборке. Еще раз отметим, что вероятность p (один на 43) соответствует обнаружению катинонов среди лиц, направленных на медицинское освидетельствование, а не среди популяции.

Выводы

В Российской Федерации законодательно не установлены уровни порогового значения для выявления контролируемых психоактивных веществ в физиологических жидкостях, отражающих факт злоупотребления или опьянения ими. Введение обоснованных аналитических уровней пороговых значений как для предварительных, так и для подтверждающих методов анализа при проведении химико-токсикологических исследований существенно сократит число ложноположительных результатов на предварительном этапе ХТИ, позволит специалистам и экспертам принимать объективное

решение для проведения подтверждающего этапа ХТИ и приведет к снижению общих издержек лаборатории на выполнение ХТИ.

Список литературы

1. Асадуллин А. Р., Ахметова Э. А., Ненастьева А. Ю. Катиноны. Новая реальность. *Наркология* 2017; (1): 87-92.
2. Бурцев А. А., Искандаров Р. Р., Смирнов А. В., Петухов А. В., Ненастьева А. Ю. Некоторые актуальные проблемы мониторинга новых психоактивных веществ в Москве. *Наркология* 2018; (6): 53-59.
3. Головки А. И., Башарин В. А., Иванов М. Б., Баринев В. А., Бонитенко Е. Ю. Дизайнерские наркотики. Классификации, механизмы токсичности. *Наркология* 2015; (8): 69-85.
4. ГОСТ Р ИСО 18113.1-2015 Медицинские изделия для диагностики in vitro. Информация, предоставляемая изготовителем (маркировка) Часть 1.
5. ГОСТ Р 51352–2013. Медицинские изделия для диагностики ин витро. Методы испытаний.
6. ГОСТ Р 53022.2 – 2008 Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований (точность, чувствительность, специфичность)
7. Ларченко А.В., Суворов М.А., Андрюхин В.И. и др. Синтетические катиноны и каннабиноиды – новые психоактивные вещества (обзор). *Современные технологии в медицине* 2017; 9 (1): 185-186.
8. Москалева Е.В., Ерошенко Н.Н., Кирюшин А.Н. и др. Обнаружение альфа-пирролидиновалерофенона (альфа-PVP) и его метаболитов в объектах судебно-химического исследования. *Суд.-мед. экс.* 2017; 60 (1):19-23.
9. Надеждин А. В. Влияние возрастного фактора на клинику наркологических заболеваний. *Наркология* 2016; (5): 90-99.
10. Руководство по эксплуатации анализатора для химико-токсикологических исследований IK 200609, T&D Innovationen GmbH (2016) 48 с.
11. Силантьев А.С., Гребенкина Е.В. Носырев А.Е. Необходимость введения методов количественной оценки психоактивных веществ в биологических объектах. *Вопр. нарк.* 2018; (1):138-152.
12. Яловега А.В. и др. Химико-токсикологическая лаборатория как инструмент мониторинга наркотических средств, психотропных веществ на территории республики Башкортостан. Проблемы злоупотребления лекарственными препаратами и новыми психоактивными веществами: сб. межд. науч.-практич. конф. (Пермь, 12-14 мая 2016 г). с. 47-52.

Evaluation of diagnostic efficiency of preliminary immunochromatographic analysis during chemical-toxicological studies on synthetic cathinones

Grebenkina E. V.¹

Gavryushov S. A.¹

Lisovskaya S. B.¹

Kardonsky D. A.¹

1—FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University)
119991, Moscow, Trubetskaya Str. 8

Summary

The article presents a method for assessing the diagnostic effectiveness of immunochromatographic analysis in hardware-software execution during chemical-toxicological studies and establishing the level of "cutoff" with the probability of detection of synthetic cathinones in persons directed to medical examination of establishment intoxications. New immunochromatographic test systems at the stage of screening can detect synthetic cathinones in the urine in the range from 20 ng/ml. The overall accuracy of the test was 92.3%. Therefore, to confirm a positive result obtained during screening, on the second stage of chemical-toxicological researches, it is necessary to have a reliable method for detecting analytes in the urine when they are found at low concentrations. Such methods include gas chromatography with mass-selective detection (GC-MS).

Key words: synthetic cathinones, immunochromatographic analysis, sensitivity, specificity, ROC-analysis

Reference

1. Asadullin, A. R., Akhmetov E. A., Nenasheva A. Y. Katinony. Novaya real'nost' [Cathinone. New reality]. *Narkologiya [Narcology]* 2017; (1): 87-92. (in Russ.)
2. Burtsev A. A., Iskandarov, R., Smirnov A.V., Petuhov A.V., A. Y. Nenasheva Nekotorye aktual'nye problemy monitoringa novykh psihoaktivnykh veshchestv v Moskve [Some of the current problems of monitoring new psychoactive substances in Moscow] *Narkologiya [Narcology]* 2018; (6): 53-59. (in Russ.)
3. Golovko A. I., I. V. And Ivanov M. B., Barinov V. A, E. Y. Bonitenko Dizajnerskie narkotiki. Klassifikacii, mekhanizmy toksichnosti [Designer drugs. Classifications, mechanisms of toxicity]. *Narkologiya [Narcology]* 2015; (8): 69-85. (in Russ.)
4. GOST R ISO 18113.1-2015 Medicinskie izdeliya dlya diagnostiki in vitro. Informaciya, predostavlyаемaya izgotovitelem (markirovka) Chast' 1 [State Standard R ISO 18113.1-2015 Medical devices for in vitro diagnostics. The information provided by the manufacturer (labelling) Part 1]. (in Russ.)
5. GOST R 51352-2013. Medicinskie izdeliya dlya diagnostiki in vitro. Metody ispytaniy. [State Standard R 51352-2013. Medical devices for in vitro diagnostics. Test method]. (in Russ)
6. GOST R 53022.2-2008 Tekhnologii laboratornye klinicheskie. Trebovaniya k kachestvu klinicheskikh laboratornykh issledovaniy (tochnost', chuvstvitel'nost', specifichnost') [State Standard R 53022.2-2008. Clinical laboratory technologies. Quality requirements for clinical laboratory tests (accuracy, sensitivity, specificity)]. (in Russ.)
7. Larchenko A.V., Suvorov M.A., Andryuhin V.I. et al. Sinteticheskie katinony i kannabinoidy – novye psihoaktivnye veshchestva (obzor) [Synthetic cathinones and cannabinoids – new psychoactive substances (review)]. *Sovremennye tekhnologii v medicine [Modern technologies in healthcare]* 2017; 9(1):185-186. (in Russ.)

8. Moskaleva E.V., Eroshchenko N.N., Kiryushin A.N. et al. Obnaruzhenie al'fa-pirrolidinovalerofenona (al'fa-PVP) i ego metabolitov v ob"ektah sudebno-himicheskogo issledovaniya [Detection of alpha-pyrrolidinovalerophenone (alpha-PVP) and its metabolites in the objects of forensic chemical research]. *Sud.-med. ehks. [Forensic Expertize]* 2017; 60(1):19-23. (in Russ.)
9. Nadezhdin A.V. Vliyanie voznrastnogo faktora na kliniku narkologicheskikh zabolevanij [Influence of age factor on the clinic substance abuse and drug addiction] in *Narkologiya [Narcology]* 2016; (5): 90-99 (in Russ.)
10. Rukovodstvo po ehkspluatacii analizatora dlya himiko-toksikologicheskikh issledovanij IK 200609 [Analyzer operating manual for chemical and Toxicological studies IK 200609], T & D Innovationen GmbH (2016) (in Russ.)
11. Silant'ev A.S., Grebenkina E.V. Nosyrev A.E. Neobhodimost' vvedeniya metodov kolichestvennoj ocenki psihoaktivnykh veshchestv v biologicheskikh ob"ektakh [The need to introduce methods for the quantitative evaluation of psychoactive substances in biological objects]. *Vopr. nark. [Journal of Addiction Problems]* 2018; (1):138-152. (in Russ.)
12. Yalovega A.V. et al. Himiko-toksikologicheskaya laboratoriya kak instrument monitoringa narkoticheskikh sredstv, psiotropnykh veshchestv na territorii respubliki Bashkortostan. Problemy zloupotrebleniya lekarstvennymi preparatami i novymi psihoaktivnymi veshchestvami: sb. mezhd. nauch.-praktich. konf. (Perm', 12-14 maya 2016 g) [Chemical toxicology laboratory as a tool for monitoring narcotic drugs, psychotropic substances in the territory of the Republic of Bashkortostan. Problemy zloupotrebleniya lekarstvennymi preparatami i novymi psiho-aktivnymi veshchestvami: sb. mezhd. nauch.-praktich. konf. (Perm', 12-14 May 2016)]. P. 47-52. (in Russ.)