

Формулы Фармации. 2023. Т. 5, № 3. С. 30–37

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Обзорная статья

УДК 006.013:615.099.7(045)

DOI: <https://doi.org/10.17816/phf623871>

Стандартный образец как обязательный элемент в диагностике отравлений токсичными веществами

© 2023. В. В. Лукша¹, А. А. Ельцов¹, Н. С. Юдина¹

¹Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины
Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Автор, ответственный за переписку: Валерия Вячеславовна Лукша, gniiivm_7@mil.ru

АННОТАЦИЯ. Одной из важнейших проблем диагностики отравлений остается большое разнообразие токсичных веществ и постоянное появление новых природных и синтетических соединений. Классы соединений, к которым могут относиться токсичные вещества крайне разнообразны. Токсины растительного, животного, бактериального, а также биотехнологического происхождения могут стать причиной острых отравлений. Широкое различие их физико-химических свойств и химической структуры осложняет проведение достоверного и своевременного обнаружения токсина в организме человека. В обзоре авторами описаны основные современные диагностические методы, позволяющие проводить качественную и количественную оценку содержания токсина. Методы аналитического контроля, результатом которых является количественная характеристика анализируемого компонента, в свою очередь, предусматривают применение стандартного образца, поскольку это позволяет не только идентифицировать токсикант, но и оценить его содержание в организме человека. В обзоре рассмотрена роль стандартного образца в диагностике отравлений токсичными веществами, в том числе в соответствии с требованиями, предъявляемыми законодательной базой Российской Федерации в сфере обеспечения единства измерений. Данные требования включают обеспечение метрологической прослеживаемости результатов измерений, контроль точности результатов измерений, проведение процедур валидации и верификации аналитических методик, которые требуют применения сертифицированного (аттестованного) стандартного образца. Указаны основные проблемы, с которыми сталкиваются специалисты в процессе диагностики и определения направления деятельности для их решения. На сегодняшний день, в связи с ограниченной номенклатурой сертифицированных отечественных аналитических стандартов важное значение приобретает необходимость разработки отечественных стандартных образцов, в связи с ограничениями доступа Российской Федерации к мировым хранилищам стандартных образцов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: анализ; диагностика; масс-спектрометрия; стандартный образец; токсин; точность измерений; хроматография

СОКРАЩЕНИЯ:

СО – стандартный образец; МС – масс-спектрометрия; ИХА – иммунохроматография; ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография; ГХ – газовая хроматография; ИК – спектрометрия – инфракрасная спектрометрия; УФ – спектрофотометрия – ультрафиолетовая спектрофотометрия; ИФА – иммуноферментный метод анализа; ГСО – государственные стандартные образцы; ОСО – отраслевые стандартные образцы; СОП – стандартные образцы предприятия.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема оказания специализированной токсикологической помощи гражданскому населению и воинским контингентам в настоящее время достаточно актуальна. По обобщенным данным Российская Федерация занимает лидирующее место по количеству острых химических отравлений, распространенность которых составляет 68,2 случаев на 1000 населения, с высоким показателем смертности – 4,2%. [1]. Основными причинами отравлений становятся случайные бытовые (ошибочный прием, передозировки лекарственных средств) и привычные (токсикомании и наркомании), также велика доля суицидальных отравлений.

Спектр высокотоксичных веществ разнообразен и включает широкий перечень классов соединений натурального и искусственного происхождения. Особое место в этом ряду занимают вещества токсинной природы растительного, животного и бактериального, в том числе биотехнологического, происхождения. Уникальность токсинов, затрудняющая диагностику, заключается в их высокой биологической активности и способности маскировать клинику поражений под соматические заболевания. Для ряда веществ данного класса, средства специфической диагностики и терапии отравлений лишь только разрабатываются, что выводит своевременное определение этиологического фактора в разряд средств спасения жизни.

К примеру, растения как высшие, так и низшие содержат токсические агенты, относящиеся к классу белков, алкалоидов, терпенов и пр. Многие из них, особенно используемые в медицине, давно известны и наиболее полно описаны. Это, например, опиум, морфин, атропин, сердечные гликозиды, хинин, резерпин, салицилаты и др. [2].

Ряд патогенных микроорганизмов и продукты их метаболизма при попадании с пищей в организм человека способны вызывать сильнейшие отравления. Токсические продукты биотрансформации выделяют и микроскопические грибы. Среди микотоксинов известны своими токсическими свойствами и широкой распространенностью выделяются охратотоксины, афлатоксины, трихотецены, зеараленон и патулин. Всего известно около 100 микотоксинов, которые вырабатываются 250 видами грибов [3–5].

Токсины животного происхождения продуцируют более 5000 видов ядовитых животных, обитающих на планете. К ним относятся простейшие, кишечнополостные, моллюски, млекопитающие, рыбы, рептилии, иглокожие, паукообразные [6–8]. Около 1500 видов ядовитых животных обитают на территории Российской Федерации [1].

Помимо вышеперечисленных, множество веществ небиологической природы являются причиной отравления человека. К ним относятся: газы, сельскохозяйственные, промышленные, бытовые и лекарственные яды [9].

В связи с большим разнообразием токсикантов, имеющих различные физико-химические свойства, оказание специализированной токсикологической помощи требует от медико-токсикологических и судебно-медицинских лабораторий проведения специфической диагностики, что в свою очередь предусматривает применения лабораторией эталона анализируемого соединения – стандартного образца (СО).

Цель исследования – отражение роли стандартного образца в современной аналитической лаборатории при диагностике отравлений токсичными веществами, анализ проблематики применения стандартных образцов в РФ для определения направления их решения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обзор доступной научной отечественной и зарубежной литературы проведен в базах данных eLibrary.Ru, Google Scholar, PubMed. Доступ к нормативно-технической документации и законодательным актам осуществлен в профессиональных справочных системах «Техэксперт» и «Консультант Плюс».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

Возможности современных лабораторных методов диагностики отравлений токсичными веществами, таких как масс-спектрометрия (МС) и иммунохроматография (ИХА) позволяют идентифицировать токсикант без непосредственного использования СО [10]. Однако, результаты анализа, полученные подобным образом, не могут служить основанием для диагностики отравления, поскольку несут качественную оценку и свидетельствуют лишь о факте наличия либо отсутствия анализируемого токсина в исследуемом образце.

Крайне важна количественная оценка, так как наличие в организме человека токсиканта не обязательно свидетельствует о случае отравления. Многие алкалоиды, барбитураты и другие азотсодержащие соединения, обладающие токсичными свойствами, в терапевтической дозе являются лекарственными препаратами, а тяжелые металлы (свинец, мышьяк, ртуть и др.) в следовых количествах являются естественными составными частями клеток и тканей организма.

Любой метод аналитического контроля, результатом которого является количественная характеристика анализируемого компонента, требует использование СО, поскольку это позволяет не только идентифицировать токсикант, но и оценить его содержание в организме.

Современные лабораторные методы химико-токсикологического анализа, такие как: масс-спектрометрия, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), газовая хроматография (ГХ), инфракрасная спектрометрия (ИК-спектрометрия), ультрафиолетовая спектрофотометрия (УФ-спектрофотометрия) позволяют определять вышеописанные классы веществ в организме.

Наиболее распространенными методами, в силу достаточной специфичности и чувствительности, являются высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) и газовая хроматография (ГХ), в частности, с масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС, ГХ-МС) [11–14].

Хромато-масс-спектрометрия – гибридный метод анализа, позволяющий разделять вещества методом газовой или жидкостной хроматографии, а идентификацию и количественное определение проводить методом масс-спектрометрии. Основой для количественного измерения служит ионизация пробы, позволяющая различать компоненты на основе характеризующего их отношения массы к заряду и, измеряя интенсивность ионного тока, производить подсчет доли каждого из них в исследуемой пробе [15].

Существует множество способов ионизации, использование которых, как правило, зависит от природы исследуемого вещества. Химическая ионизация, электронная ионизация, электроспрей, прямая лазерная десорбция, матрично-активационная лазерная десорбция, лазерная абляция и др. Полученные при ионизации ионы под действием электрического поля переносятся в масс-анализатор, где происходит распределение ионов по отношению массы к заряду. Детектирование образующихся ионов проводят, используя диодные вторично-электронные умножители, фотоумножители, коллекторы и др [14].

Неизвестное соединение считают идентифицированным, если масс-спектр вещества в смеси совпадает с масс-спектром стандартного вещества. При этом исследование неизвестного и стандартного веществ проводят в одинаковых условиях.

Помимо вышеперечисленных химических методов анализа широкое применение в лабораторной диагностике, при обнаружении токсинов белковой природы, находит иммуноферментный метод анализа (ИФА), основанный на реакции «антиген-антитело». Данный метод способствует выявлению специфических антител с помощью специальных биохимических реакций и позволяет проводить их количественную оценку. За счет своей специфичности и высокой чувствительности ИФА является прямым конкурентом хромато-масс-спектрометрии. Однако метод имеет ряд существенных недостатков, таких, например, как возможность получения ложноположительных и ложноотрицательных результатов, вследствие нарушения обмена веществ, приема лекарственных средств пациентом, перекрестной иммунореактивности соединений, а также технических ошибок при постановке реакции [16].

Вне зависимости от метода количественного токсикологического анализа, полученный результат должен быть максимально точным и иметь минимальные расхождения показателей при анализе в различных лабораториях, разными методами и операторами, т. е. обеспечивать так называемую метрологическую прослеживаемость результатов измерений. Обеспечение метрологической прослеживаемости результатов измерений – важнейшая функция СО [17].

Другой важной функцией СО является поверка средств измерений, используемых для химико-токсикологического анализа, однако поверка сама по себе не является гарантией точности результата количественного химического анализа. Метрологический контроль точности также может быть обеспечен путем проведения СО в качестве объекта анализа через всю процедуру: пробоподготовку и непосредственно измерение. Подобным образом СО используют при проведении процедуры оценки показателей качества методики анализа, так называемой валидации и верификации аналитических методик [18].

Обеспечение прозрачности аналитической процедуры и полной метрологической прослеживаемости результатов измерений – основная задача современной аналитической лаборатории. Соблюдение положений государственных стандартов [19, 20] и закона о единстве измерений [21, 22] является гарантией доверия и признания результатов измерений.

Для возможности применения СО в целях обеспечения точности анализа, проведения поверки, валидации, а также непосредственно самого токсикологического анализа, обязательной, согласно законодательству РФ, является сертификация (аттестация) СО, процедура проведения которой зависит от вида СО и предусматривает определение аттестованного значения и его погрешности [23].

В зависимости от применения, уровня признания (утверждения), а также способа сертификации все СО подразделяются на следующие категории:

- государственные стандартные образцы (ГСО), утвержденные Госстандартом и зарегистрированные в Государственном реестре средств измерений;
- отраслевые стандартные образцы (ОСО), утвержденные и зарегистрированные министерством, применяемые по отраслевым методикам;
- стандартные образцы предприятия (СОП), утвержденные и зарегистрированные руководителем предприятия [24].

В иерархии СО в каждой категории могут быть выделены различные группы: первичные и вторичные СО.

Подлинность и аттестованное значение первичного СО осуществляют без сравнения с существующими СО. В то время как вторичные СО аттестуют путем сравнения с первичным стандартным образцом [25].

Перечень отечественных производителей, выпускающих СО достаточно обширен и насчитывает несколько сотен компаний, таких как «ХромЛаб», «Экрос», Уральский НИИ Метрологии и др., однако российские производители преимущественно выпускают СО, относящиеся к классу ГСО, используемые при работе в области «государственного регулирования обеспечения единства измерений». Номенклатура отечественных СО ограничена и содержит скромный перечень органических соединений, необходимый для токсикологического анализа. В то же время список токсичных веществ, подлежащих контролю, непрерывно растет, и требует постоянного расширения базы СО, их доступности для лабораторий, которая определяет способность к идентификации конкретного вида токсиканта при диагностике отравления человека [26–30].

На данный момент научно-исследовательские и диагностические организации России большую часть стандартных образцов закупают у иностранных производителей, что влечет за собой определенные трудности, связанные с зависимостью отрасли от валютных колебаний, сложностью таможенного оформления, логистическими проблемами. Как показывает практика, срок поставки потребителю в РФ зарубежных стандартных образцов может растягиваться на срок до года. Особенно остро вопрос логистики встал во время пандемии COVID-19, которая повсеместно привела к сбою импортных поставок.

Кроме того, возможность приобретения стандартных образцов усложнилась, а в некоторых случаях исчезла вовсе, в результате введения санкций в отношении РФ. В ситуации ограничений, прямой доступ для РФ к мировым компаниям, производителям СО, таким как Sigma-Aldrich, Acros organics и др., приостановлен, либо полностью закрыт. Ситуация в этой области постоянно меняется и не поддается контролю. Фактически, недоступность СО парализует работу аналитических лабораторий всех отраслей, в том числе и медицинских.

Единственно возможным решением данных проблем является расширение номенклатуры ГСО отечественными компаниями, что отвечает политике государственного импортозамещения. Однако ряд проблем законодательного и административного характера, о которых говорят производители, требует внушительных затрат, и процедура выпуска ГСО растягивается на долгий срок [31]. Способом решения проблемы в более короткие сроки может служить разработка и аттестация первичного, либо вторичного СО категории СОП научно-исследовательскими институтами, исследовательскими лабораториями, заинтересованными в его использовании. Подобные разработки, при сотрудничестве научно-исследовательских институтов и производителей ГСО, могут являться базой для реализации процедуры сертификации СО по типу ГСО, организациями аккредитованными на выполнение данной работы, и быть подспорьем для расширения номенклатуры ГСО в РФ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Российская Федерация. Федеральная служба государственной статистики. Росстат. Здравоохранение в России: статистический сборник методика. – Москва, 2021–171 с.
2. Еремин С. А., Калетин Г. И., Калетина Н. И. Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
3. Ефимочкина Н. Р., Седова И. Б., Шевелева С. А. Токсигенные свойства микроскопических грибов // Вестник Томского государственного университета. 2019. № 45. С. 6–33. DOI: 10.17223/19988591/45/1.
4. Kepinska-Pacelik J., Biel W. Alimentary risk of mycotoxins for human and animals // *Toxins (Basel)*. 2021. Vol. 13. No. 11. P. 822. DOI: 10.3390/toxins13110822.
5. Sivamaruthi B. S., Kesika P., Chaiyasut C. Toxins in fermented foods: prevalence and preventions – a mini review // *Toxins (Basel)*. 2018. Vol. 24. No. 11. P. 4. DOI: 10.3390/toxins11010004.
6. Herzig V., Christofori-Armstrong B., Israel M. R. et al. Animal toxins – Nature’s evolutionary-refined toolkit for basic research and drug discovery // *Biochem Pharmacol*. 2020. No. 181. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114096.
7. Baron A., Diochot S., Salinas M. et al. Venom toxins in the exploration of molecular, physiological and pathophysiological functions of acid-sensing ion channels // *Toxicon*. 2013. No. 75. P. 187–204. DOI: 10.1016/j.toxicon.2013.04.008.
8. Solino L., Costa P. R. Differential toxin profiles of ciguatoxins in marine organisms: chemistry, fate and global distribution // *Toxicon*. 2018. No. 150. P. 124–143. DOI: 10.1016/j.toxicon.2018.05.005.
9. Eizadi-Mood N., Lalehzar S. S., Niknam S. et al. Toxicological study of patients poisoned with household products; a two-year cross-sectional study // *BMC Pharmacol Toxicol*. 2022. Vol. 23. No. 1. P. 96. DOI: 10.1186/s40360-022-00640-z.
10. Назаренко Г. Г. Иммунохроматография как предварительный метод химико-токсикологического анализа. Анализ ложноположительных результатов // Избранные вопросы судебно-медицинской экспертизы; 11 декабря, 2017; Хабаровск Т. 16. С. 56–60.
11. Крылов А. И., Михеева А. Ю., Будко А. Г. Аттестация стандартного образца «диоксинов» в животном жире методом тандемной хромато-масс-спектрометрии // Стандартные образцы. 2020. Т. 16. № 2. С. 31–40. DOI: 10.20915/2687-0886-2020-16-2-31-40.
12. Шохина О. С., Медведевских М. Ю., Крашенинина М. П. Разработка государственного вторичного эталона и стандартных образцов состава на основе жидкостной и газовой хроматографии // Стандартные образцы. 2017. Т. 13. № 1. С. 9–26. DOI: 10.20915/2077-1177-2017-13-1-9-26.
13. George R., Haywood A., Khan S. Enhancement and suppression of ionization in drug analysis using HPLC-MS/MS in support of therapeutic drug monitoring: a review of current knowledge of its minimization and assessment // *Drug Monit*. 2018. Vol. 40. No. 1. P. 1–8. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000471.
14. Sotgia S., Murphy R. B., Zinellu A. Development of an LC-tandem mass spectrometry method for the quantitative analysis of hircynine in human whole blood // *Molecules*. 2018. Vol. 23. No. 12. P. 3326. DOI: 10.3390/molecules23123326.
15. Малютин А. Е. Достоверность методов идентификации в хромато-масс-спектрометрии // Вестник Рязанского государственного радиотехнического университета. 2022. № 79 С. 133–140. DOI: 10.21667/1995-4565-2002-79-133-140.
16. Бородин Е. А. ИФА и ПЦР – современные методы клинической лабораторной диагностики // Поликлиника. 2012. Т. 2–2 С. 16–22.
17. ГОСТ 8.315-2019. Государственная система обеспечения единства измерений. Стандартные образцы состава и свойств веществ и материалов. Основные положения:

издание официальное от 30 октября 2019 г. № 1059-ст: введен впервые: дата введения 2020–10 / разработан ФГУП «УНИИМ». – Москва: Стандартинформ, 2019.

18. РМГ 61-2010. ГСИ. Показатели точности, правильности, прецизионности методик количественного химического анализа: издание официальное от 13 декабря 2011 г. № 1064-ст: переиздан: дата переиздания 2013–04 / разработан ФГУП «УНИИМ». – Москва: Стандартинформ, 2013. – 59 с.

19. ГОСТ 17025-2019. Государственная система обеспечения единства измерений. Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий: издание официальное от 15 июля 2019 г. № 385-ст: переиздан: дата переиздания 2021–03 / разработан РУП «БГЦА». – Москва: Стандартинформ, 2021. – 32 с.

20. ГОСТ 17034-2021. Государственная система обеспечения единства измерений. Общие требования к компетентности производителей стандартных образцов: издание официальное от 6 октября 2021 г. № 1074-ст: переиздан: дата переиздания 2021–10 / разработан ФГУП «УНИИМ». – Москва: Стандартинформ, 2021. – 28 с.

21. Российская Федерация. Законы. Об обеспечении единства измерений: Федеральный закон № 102-ФЗ от 11 июня 2008 г.: одобрен Советом Федерации Федеральному Собранию Российской Федерации 18 июня 2008 г. – 23 с.

22. Российская Федерация. Распоряжение. Стратегия обеспечения единства измерений в Российской Федерации на период до 2025 года: Распоряжение Правительства Российской Федерации № 737-р от 19 апреля 2017 г.: одобрен Председателем Правительства Российской Федерации 19 апреля 2017 г. – 61 с.

23. РМГ 53-2002. ГСИ. Оценивание метрологических характеристик с использованием эталонов и образцовых средств измерений: издание официальное от 26 января 2004 г. № 32-ст: введен впервые: дата введения 2004–07 / разработан ФГУП «УНИИМ». – Москва: ИПК Издательства стандартов, 2004. – 6 с.

24. ГОСТ 8.315-2019. Государственная система обеспечения единства измерений. Стандартные образцы состава и свойств веществ и материалов. Основные

положения: издание официальное от 30 октября 2019 г. № 1059-ст: введен впервые: дата введения 2020–10 / разработан ФГУП «УНИИМ». – Москва: Стандартинформ, 2019. – 34 с.

25. ГОСТ 17034-2021. Государственная система обеспечения единства измерений. Общие требования к компетентности производителей стандартных образцов: издание официальное: от 6 октября 2021 г. № 1074-ст: переиздан: дата переиздания 2021–10 / разработан ФГУП «УНИИМ». – Москва: Стандартинформ, 2021. – 28 с.

26. Меньшиков В. В. Аналитическая достоверность клинической лабораторной информации и роль эталонов в ее обеспечении // Клиническая лабораторная диагностика. 2012. № 12. С. 52–61.

27. Ковалева Н. Г. Стандартные образцы: будут ли перемены? // Контроль качества продукции. 2018. № 2. С. 47–48.

28. Богачева А. М., Пономарева О. Б., Канаева Ю. В. Разработка образцов для МСИ и стандартных образцов для обеспечения качества результатов измерений показателей состава воздушных сред // Стандартные образцы. 2018. Т. 14. № 3–4. С. 43–50. DOI: 10.20915/2077-1177-2018-14-3-4-43-50.

29. Грязских Н. Ю., Иванов А. В., Муравская Н. П. Разработка референтных методик измерений и государственных стандартных образцов белков в области физико-химического анализа крови // IV Международная научно-техническая конференция «Метрология физико-химических измерений»; сентябрь: 17–19, 2019; Суздаль. С. 20–22.

30. Малов А. М., Сибиряков В. К., Глушков Р. К. Опыт разработки референтных материалов для создания стандартных образцов состава мочи, содержащей токсичные металлы // Клиническая токсикология. 2017. Т. 18. С. 237–246.

31. Атанов А. Н. Стандартные образцы как основа метрологического обеспечения контроля безопасности и качества продукции // Контроль качества продукции (МОС). 2014. № 12. С. 15–17.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Валерия Вячеславовна Лукша – научный сотрудник Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, gniivm_7@mil.ru

Анатолий Анатольевич Ельцов – научный сотрудник Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, gniivm_7@mil.ru

Надежда Сергеевна Юдина – научный сотрудник Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, gniivm_7@mil.ru

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 02.11.2023 г., одобрена после рецензирования 15.11.2023 г., принята к публикации 28.11.2023 г.

Pharmacy Formulas. 2023. Vol. 5, no. 3. P. 30–37

BIOMEDICAL SCIENCES

Review article

Standard sample as an obligatory element in the diagnosis of poisoning by toxic substances

© 2023. Valeriya V. Luksha¹, Anatoliy A. Eltsov¹, Nadezhda S. Judina¹¹State scientific-research test Institute of military medicine of Defense Ministry of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Valeriya V. Luksha, gniiivm_7@miL.ru

ABSTRACT. One of the actual problems of poisoning diagnosing remains a wide variety of toxic substances and the constant emergence of new natural and synthetic compounds. Classes of compounds to which toxic substances may belong are extremely diverse. Plant, animal, bacterial and biotechnological toxins can cause acute poisoning. The difference in their physicochemical properties and chemical structure complicates the reliable and timely detection of the toxin in the human body. In the review, the authors describe the main modern diagnostic methods that allow for a qualitative and quantitative assessment of the content of the toxin. Methods of analytical control, the result of which is a quantitative characteristic of the analyzed component, in turn provide for the use of a standard sample, since this allows not only to identify the toxicant, but also to evaluate its content in the human body. The review considers the role of a standard sample in the diagnosis of poisoning by toxic substances, including in accordance with the requirements of the legislative framework of the Russian Federation in the field of ensuring the uniformity of measurements. This requirement includes ensuring the metrological traceability of measurement results, monitoring the accuracy of measurement results, conducting validation and verification procedures for analytical methods that require the use of a certified standard sample. The main problems specialists face in the process of diagnosing and determining the direction of activity for their solution are indicated. Today, the need to develop domestic analytical standards is becoming important, which is associated with the difficulties of acquiring them in other countries and restricting the access of the Russian Federation to world biobanks, storages of reference samples.

KEYWORDS: analysis; chromatography; diagnosis; dimensional measurement accuracy; mass spectrometry; reference standards; mass spectrometry; toxin

REFERENCES

1. Rossijskaja Federacija. Federal'naja sluzhba gosudarstvennoj statistiki. Rosstat. Zdravoohranenie v Rossii: statisticheskij sbornik metodika. – Moskva, 2021–171 s. (In Russ).
2. Eremin S. A., Kaletin G. I., Kaletina N. I. Toksikologicheskaja himija. Metabolizm i analiz toksikantov. Moscow: GJOTAR-Media, 2010. (In Russ).
3. Efimochkina N. R., Sedova I. B., Sheveleva S. A. Toksigennye svoistva mikroskopicheskikh gribov. Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. 2019;45: 6–33. DOI: 10.17223/19988591/45/1. (In Russ).
4. Kepinska-Pacelik J., Biel W. Alimentary risk of mycotoxins for human and animals. *Toxins (Basel)*. 2021;13(11):822. DOI: 10.3390/toxins13110822. (In Russ).
5. Sivamaruthi B.S., Kesika P., Chaiyasut C. Toxins in fermented foods: prevalence and preventions – a mini review. *Toxins (Basel)*. 2018; 24(11):4. DOI: 10.3390/toxins11010004.
6. Herzig V., Christofori-Armstrong B., Israel M. R. et al. Animal toxins – Nature's evolutionary-refined toolkit for basic research and drug discovery. *Biochem Pharmacol*. 2020;181. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114096.
7. Baron A., Diochot S., Salinas M. et al. Venom toxins in the exploration of molecular, physiological and pathophysiological functions of acid-sensing ion channels. *Toxicol*. 2013;75: 187–204. DOI: 10.1016/j.toxicol.2013.04.008.
8. Solino L., Costa P. R. Differential toxin profiles of ciguatoxins in marine organisms: chemistry, fate and global distribution. *Toxicol*. 2018; 150: 124–143. DOI: 10.1016/j.toxicol.2018.05.005.

9. Eizadi-Mood N., Lalehzar S. S., Niknam S. et al. Toxicological study of patients poisoned with household products; a two-year cross-sectional study. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2022;23(1):96. DOI: 10.1186/s40360-022-00640-z.
10. Nazarenko G. G. Immunnaya khromatografiya kak predvaritel'nyi metod khimiko-toksikologicheskogo analiza. Analiz lozhnopolozhitel'nykh resul'tatov. Izbrannye voprosy sudebno-meditsinskoj ekspertizy; 11 dekabrya, 2017; Khabarovsk; 16:56–60 (In Russ).
11. Krylov A. I., Mischeeva A. U., Buduo A. G. Attestacija standartnogo obrazca "dioksinov" v zhitvotnom zhire metodom tandemnoj hromato-mass-spektrometrii. *Standartnye obrazcy.* 2020;16(2):31–40. DOI: 10.20915/2687-0886-2020-16-2-31-40. (In Russ).
12. Shohina O. S., Medvedevskih M. J., Krashenina M. P. Razrabotka gosudarstvennogo vtorignogo jetalona i standartnykh obrazcov sostava na osnove zhidkostnoj i gazovoj hromatografii. *Standartnye obrazcy.* 2017;13(1):9–26. DOI: 10.20915/2077-1177-2017-13-1-9-26. (In Russ).
13. George R., Haywood A., Khan S. Enhancement and suppression of ionization in drug analysis using HPLC-MS/MS in support of therapeutic drug monitoring: a review of current knowledge of its minimization and assessment. *Drug. Monit.* 2018;40(1):1–8. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000471.
14. Sotgia S., Murphy R. B., Zinellu A. Development of an LC-tandem mass spectrometry method for the quantitative analysis of herycynine in human whole blood. *Molecules.* 2018;23(12):3326. DOI: 10.3390/molecules23123326
15. Malyutin A. E. Dostovernost' metodov identifikatsii v khromato-mass-spektrometrii. *Vestnik Ryazanskogo gosudarstvennogo radiotekhnicheskogo universiteta.* 2022;79:133–140. DOI: 10.21667/1995-4565-2002-79-133-140. (In Russ).
16. Borodin E. A. IFA i PTsR – sovremennye metody klinicheskoi laboratornoi diagnostiki // *Poliklinika.* 2012;2–2: 16–22 (In Russ).
17. GOST 8,315-2019. Gosudarstvennaya sistema obespecheniya edinstva izmerenij. Standartnye obrazcy sostava i svoystv veshhestv i materialov. Osnovnye polozheniya: izdanie oficial'noe ot 30 oktjabrja 2019 g. № 1059-st: vveden v pervyye: data vvedenija 2020–10 / razrabotan FGUP "UNIIM". – Moskva: Standartinform, 2019. (In Russ).
18. RMG 61-2010. GSI. Pokazateli tochnosti, pravil'nosti, precizionnosti metodik kolichestvennogo himicheskogo analiza: izdanie oficial'noe ot 13 dekabrja 2011 g. № 1064-st: pereizdan: data pereizdaniya 2013–04 / razrabotan FGUP "UNIIM". – Moskva: Standartinform, 2013. – 59 p. (In Russ).
19. GOST 17025-2019. Gosudarstvennaya sistema obespecheniya edinstva izmerenii. Obschie trebovaniya k kompetentnosti ispytatel'nykh i kalibrovochnykh laboratorii: izdanie ofitsial'noe ot 15 iyulya 2019 g. № 385-st: pereizdan: data pereizdaniya 2021–03 / razrabotan RUP "BGTSA". – Moskva: Standartinform 2021. – 32 p. (In Russ).
20. GOST 17034-2021. Gosudarstvennaya sistema obespecheniya edinstva izmerenij. Obschie trebovaniya k kompetentnosti proizvoditelej standartnykh obrazcov: izdanie oficial'noe ot 6 oktjabrja 2021 g. № 1074-st: pereizdan: data pereizdaniya 2021–10 / razrabotan FGUP "UNIIM". – Moskva: Standartinform, 2021. – 28 c. (In Russ).
21. Rossijskaja Federacija. Zakony. Ob obespechenii edinstva izmerenij: Federal'nyj zakon № 102-FZ ot 11 ijunya 2008 g.: odobren Sovetom Federacii Federal'nogo Sobranija Rossijskoj Federacii 18 ijunya 2008 g. – 23 s. (In Russ).
22. Rossijskaja Federacija. Rasporjazhenie. Strategija obespecheniya edinstva izmerenij v Rossijskoj Federacii na period do 2025 goda: Rasporjazhenie Pravitel'stva Rossijskoj Federacii № 737-r ot 19 aprilja 2017 g.: odobren Predsedatelem Pravitel'stva Rossijskoj Federacii 19 aprilja 2017 g. – 61 s. (In Russ).
23. RMG 53-2002. GSI. Ocenivanie metrologicheskikh harakteristik s ispol'zovaniem jetalona i obrazcovykh sredstv izmerenij: izdanie oficial'noe ot 26 janvarja 2004 g. № 32-st: vveden v pervyye: data vvedenija 2004–07 / razrabotan FGUP "UNIIM". – Moskva: IPK Izdatel'stva standartov, 2004. – 6 p. (In Russ).
24. GOST 8,315-2019. Gosudarstvennaya sistema obespecheniya edinstva izmerenij. Standartnye obrazcy sostava i svoystv veshhestv i materialov. Osnovnye polozheniya: izdanie oficial'noe ot 30 oktjabrja 2019 g. № 1059-st: vveden v pervyye: data vvedenija 2020–10 / razrabotan FGUP "UNIIM". – Moskva: Standartinform, 2019. – 34 p. (In Russ).
25. GOST 17034-2021. Gosudarstvennaya sistema obespecheniya edinstva izmerenij. Obschie trebovaniya k kompetentnosti proizvoditelej standartnykh obrazcov: izdanie oficial'noe: ot 6 oktjabrja 2021 g. № 1074-st: pereizdan: data pereizdaniya 2021–10 / razrabotan FGUP "UNIIM". – Moskva: Standartinform, 2021. – 28 p. (In Russ).
26. Men'shikov V. V. Analiticheskaya dostovernost' klinicheskoi laboratornoi informatsii i rol' etalona v ee obespechenii. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2012;12:52–61 (In Russ).
27. Kovaleva N. G. Standartnye obraztsy: budut li peremeny? *Kontrol' kachestva produktsii.* 2018;2:47–48 (In Russ).
28. Bogacheva A. M., Ponomareva O. B., Kanaeva Y. V. Razrabotka obraztsov dlya MSI i standartnykh obraztsov dlya obespecheniya kachestva resul'tatov izmerenii pokazatelei sostava vozdukhnykh sred. *Standartnye obraztsy.* 2018;14 (3–4):43–50. DOI: 10.20915/2077-1177-2018-14-3-4-43-50 (In Russ).
29. Gryazskikh N. Y., Ivanov A. V., Muravskaya N. P. Razrabotka referentnykh metodik izmerenii i gosudarstvennykh standartnykh obraztsov belkov v oblasti fiziko-khimicheskogo analiza krovi. IV Mezhdunarodnaya nauchno-tehnicheskaya konferentsiya "Metrologiya fiziko-khimicheskikh izmerenii"; sentyabr': 17–19, 2019; Suzdal'. P. 20–22 (In Russ).

30. Malov A. M., Sibirjakov V. K., Glushkov R. K. Opyt razrabotri referentnyh materialov dlja sozdaniya standartnyh obrazcov sostava mochi, sodержashhej toksichnye metally. Klinicheskaja toksikologija. 2017; 18: 237–246 (In Russ).

31. Atanov A. N. Standartnye obrazcy kak osnova metrologiskogo obespenija kontrolja bezopasnosti i kachestva produkcii. Kontrol' kachestva produkcii (MOS). 2014;12: 15–17 (In Russ).

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Valeriya V. Luksha – researcher at the State Scientific-research Test Institute of Military Medicine of Defense Ministry of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, gniiivm_7@mil.ru

Anatolij A. Eltsov – researcher at the State Scientific-research Test Institute of Military Medicine of Defense Ministry of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, gniiivm_7@mil.ru

Nadezhda S. Yudina – researcher at the State Scientific-research Test Institute of Military Medicine of Defense Ministry of the Russian Federation, Russia, Saint Petersburg, Russia, gniiivm_7@mil.ru

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted November 02, 2023; approved after reviewing November 15, 2023; accepted for publication November 28, 2022.