

УДК 615.074  
<https://doi.org/10.35693/AVP112454>

© This work is licensed under CC BY 4.0  
 © Authors, 2024

## РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СЕРТРАЛИНА В КРОВИ

**А.С. Журавлева<sup>1</sup>, Е.А. Грицюк<sup>1</sup>, П.С. Викман<sup>1</sup>, О.Ю. Стрелова<sup>1</sup>, Н.А. Чувина<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

<sup>2</sup>СПб ГБУЗ «Городская наркологическая больница №1» (Санкт-Петербург, Россия)

**Для цитирования:** Журавлева А.С., Грицюк Е.А., Викман П.С., Стрелова О.Ю., Чувина Н.А. Разработка методики определения сертралина в крови. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2024;24(1):66-72. <https://doi.org/10.35693/AVP112454>

### ■ Сведения об авторах

*Журавлева А.С.* – ординатор кафедры фармацевтической химии. <https://orcid.org/0000-0003-4672-3477>

E-mail: zhuravleva.anastasiya@pharminnotech.com

*Грицюк Е.А.* – магистрант, направление «Биотехнология». <https://orcid.org/0000-0002-5533-6885> E-mail: evgeniya.gricyuk@spcru.ru

*Викман П.С.* – аспирант, ассистент кафедры фармацевтической химии. <https://orcid.org/0000-0002-5446-8464>

E-mail: vikman.polina@pharminnotech.com

*Стрелова О.Ю.* – канд. хим. наук., доцент, заведующая кафедрой фармацевтической химии. <https://orcid.org/0000-0001-6737-1023>

E-mail: olga.strelova@pharminnotech.com

*Чувина Н.А.* – канд. фарм. наук, химик-эксперт. <https://orcid.org/0000-0001-5512-7648> E-mail: chuvina82@mail.ru

### ■ Аннотация

**Цель** – разработка методик изолирования и определения сертралина в биологических жидкостях.

**Материал и методы.** Исследование проводили с таблетками «Золофт» (Pfizer, США) с использованием следующего оборудования: жидкостный хроматограф Shimadzu LC-20 Prominence (Япония) с детектором SPD-M20A, газовый хроматограф Agilent Technologies (США) 7890 A/5977 MSD, (программа MassHunter GC/MS), вакуумная установка Waters и патроны для твердофазной экстракции Oasis HLB; ферменты папаин («МедФлорина», Россия); трипсин, химотрипсин, гиалуронидаза («Лидаза») (ООО «Самсон-Мед», Россия); тест-полоски разных производителей под торговыми названиями: «Будьте уверены», NarcoСHEC, «ФАКТОР-МЕД». Образцы мочи получали после введения препарата лабораторным животным – морским свинкам. Изолирование основания сертралина из раствора его соли проводили ЖЖЭ органическими растворителями и их смесями при рН=10, 11 и 12 (рКа сертралина 9,48). Получение данных об эффективности методики пробоподготовки крови (ЖЖЭ, ТФЭ и ФГ) для сертралина проводили на обогащенных модельных образцах дозорской крови по методике, предложенной Чегером.

**Результаты.** Получены перекрестные положительные результаты исследования мочи с иммунохроматографическими тест-полосками на производные 1,4-бензодиазепина и синтетических каннабимиметиков («спайсы»). Исследование с 1 мг/мл раствором сертралина дали отрицательный результат. В моче был определен десметилсертралин, мажорный метаболит, пик со временем удерживания около 12,75 мин, пик исходного вещества при синтезе сертралина – сертралинимин и пик нативного сертралина со временем удерживания около 12,65 мин. Разработана методика обнаружения сертралина методом ВЭЖХ.

**Выводы.** Применение методики ферментативного гидролиза крови трипсином позволяет увеличить степень экстракции в 1,5 раза по сравнению с жидкость-жидкостной экстракцией хлороформом и в 2 раза по сравнению с твердофазной экстракцией.

■ **Ключевые слова:** сертралин, иммунохроматографический анализ, ферментативный гидролиз, перекрестные реакции, метаболизм.

■ **Конфликт интересов:** не заявлен.

### ■ Список сокращений

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография; ЖЖЭ – жидкость-жидкостная экстракция; ТФЭ – твердофазная экстракция;

ФГ – ферментативный гидролиз.

Получено: 08.11.2022

Одобрено: 25.02.2023

Опубликовано: 18.05.2024

## A METHOD DEVELOPMENT FOR SERTRALINE DETECTION IN THE BLOOD

**Anastasiya S. Zhuravleva<sup>1</sup>, Evgeniya A. Gritsyuk<sup>1</sup>, Polina S. Vikman<sup>1</sup>, Olga Yu. Strelova<sup>1</sup>, Nataliya A. Chuvina<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University (Saint Petersburg, Russia)

<sup>2</sup>City Narcological Hospital No. 1 (Saint Petersburg, Russia)

**Citation:** Zhuravleva AS, Gritsyuk EA, Vikman PS, Strelova OYu, Chuvina NA. A method development for sertraline detection in the blood. *Aspirantskiy vestnik Povolzhya*. 2024;24(1):66-72. <https://doi.org/10.35693/AVP112454>

### ■ Information about authors

*Anastasiya S. Zhuravleva* – a resident of the Department of Pharmaceutical Chemistry. <https://orcid.org/0000-0003-4672-3477>

E-mail: zhuravleva.anastasiya@pharminnotech.com

Evgeniya A. Gricyuk – a master's student in Biotechnology. <https://orcid.org/0000-0002-5533-6885> E-mail: [evgeniya.gricyuk@spcpu.ru](mailto:evgeniya.gricyuk@spcpu.ru)  
 Polina S. Vikman – a postgraduate student, assistant of the Department of Pharmaceutical Chemistry. <https://orcid.org/0000-0002-5446-8464>  
 E-mail: [vikman.polina@pharminnotech.com](mailto:vikman.polina@pharminnotech.com)  
 Olga Yu. Strelova – PhD, Associate professor, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry. <https://orcid.org/0000-0001-6737-1023>  
 E-mail: [olga.strelova@pharminnotech.com](mailto:olga.strelova@pharminnotech.com)  
 Nataliya A. Chuvina – PhD, chemist-expert. <https://orcid.org/0000-0001-5512-7648> E-mail: [chuvina82@mail.ru](mailto:chuvina82@mail.ru)

## Abstract

**Aim** – to develop a method for isolation and determination of sertraline in biological fluids.

**Material and methods.** For the study we used "Zoloft" drug ("Pfizer", USA). The study equipment and substances: liquid chromatograph Shimadzu LC-20 Prominence (Japan) with detector SPD-M20A, gas chromatograph Agilent Technologies (USA) 7890 A / 5977 MSD, (program MassHunter GC-MS), waters vacuum unit and cartridges for solid-phase extraction Oasis HLB; papain enzymes (MedFloran, Russia); trypsin, chymotrypsin, hyaluronidase (Lidaza) (Samson-Med LLC, Russia); test strips from different manufacturers under trade names: "Be sure", "NarcoCHEC", "FACTOR-MED". Urine samples were obtained after administration of the drug to laboratory animals – guinea pigs. The base of sertraline from a solution of its salt was isolated by liquid-liquid extraction (LLE) with organic solvents and their mixtures at pH = 10, 11 and 12 (pKa sertraline 9.48). Obtaining data on the effectiveness of blood sample preparation methods (liquid-liquid extraction, solid-phase extraction and enzymatic hydrolysis) for sertraline was carried out on enriched model samples of donor blood according to the method proposed by Cheger.

**Results.** Cross-positive urine test results were obtained with immunochromatographic test strips for derivatives of 1,4-benzodiazepine and synthetic cannabimimetics ("spice"). The study with 1 mg/ml solution of sertraline gave a negative result. Desmethylsertraline, a major metabolite, was detected in the urine, a peak with a retention time of about 12.75 min, the peak of the original substance during the synthesis of sertraline – sertralinine and the peak of the native sertraline with a retention time of about 12.65 min. A method for detecting sertraline by HPLC has been developed.

**Conclusion.** The use of the enzymatic blood hydrolysis with trypsin allows for increasing the degree of extraction by 1.5 times when compared with liquid-liquid extraction with chloroform, and by 2 times when compared with solid-phase extraction.

■ **Keywords:** sertraline, immunochromatographic analysis, enzymatic hydrolysis, cross reactions, metabolism.

■ **Conflict of interest:** *nothing to disclose.*

Received: 08.11.2022

Accepted: 25.02.2023

Published: 18.05.2024

## ВВЕДЕНИЕ

Сертралин (торговое название «Золофт») разработан компаниями Pfizer более 30 лет назад. Он относится к антидепрессантам, является производным нафтиламина ((1S,4S)-4-(3,4-дихлорфенил)-N-метил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-амин). Препарат ингибирует обратный захват серотонина (5-HT) в нейронах центральной нервной системы и превосходит в этом отношении амитриптилин в 100–200 раз, флувоксамин в 9 раз, флуоксетин в 5 раз и кломипрамин в 2 раза. В результате увеличивается содержание серотонина в синапсах, с чем связывают антидепрессивный и антитревожный эффект сертралина. При этом сертралин оказывает очень слабое действие на обратный захват норадреналина и дофамина [1].

Сертралин используется для лечения депрессии, панических атак, обсессивно-компульсивного расстройства, посттравматического стрессового расстройства, социального тревожного расстройства (социальной фобии) и тяжелой формы предменструального синдрома (предменструальное дисфорическое расстройство). Золофт может улучшить настроение пациентов, сон, аппетит и уровень энергии, а также способствует восстановлению интереса к повседневной жизни, уменьшает страх, беспокойство, нежелательные мысли и количество приступов паники и желание выполнять повторяющиеся действия (навязчивые действия, такие как мытье рук, счет и проверка), которые мешают повседневной жизни [1, 2].

Несмотря на широкое применение в медицинской практике, возможны серьезные осложнения и летальный исход при совместном приеме препарата с ингибиторами моноаминоксидазы, трициклическими антидепрессантами,

различными психоактивными веществами, в том числе алкоголем. Сертралин способен нарушать психические и физические реакции, необходимые для решения таких задач, как управление транспортными средствами и обслуживание механического оборудования. Также не исключены случаи острых и хронических отравлений данным препаратом. Случаи смертельного исхода при передозировке сертралина были зарегистрированы и при монотерапии [3, 4]. Симптомы передозировки: сонливость, желудочно-кишечные нарушения (рвота, тошнота), тахикардия, тремор, возбуждение, головокружение, кома. Специфических антидотов сертралина нет. Концентрация сертралина в сыворотке крови пропорциональна принятой дозе препарата. Максимальная концентрация сертралина в крови наблюдается через 4,5–8,4 ч после приема в зависимости от дозы препарата [2–4].

Сертралин подвергается экстенсивному метаболизму при первом прохождении через печень. Основным начальным путем метаболизма сертралина является N-деметилирование. Период полувыведения N-десметилсертралина из плазмы составляет от 62 до 104 ч. Как биохимические, так и фармакологические испытания показали, что N-десметилсертралин значительно менее активен, чем сертралин. Оба вещества подвергаются окислительному дезаминированию и последующему восстановлению, гидроксилации и конъюгации с глюкурономидом [2].

## ЦЕЛЬ

Разработка методик изолирования и определения сертралина в биологических жидкостях.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводили с таблетками «Золофт» (Pfizer, США). Использовалось следующее оборудование: жидкостный хроматограф Shimadzu LC-20 Prominence (Япония) с диодно-матричным детектором SPD-M20A, колонка Shim-pack VP-ODS (5 мкм, 150мм \* 4,6мм), вакуумная установка для твердофазной экстракции Waters; патроны для твердофазной экстракции Oasis и патроны HLB. Разработку методики изолирования из крови проводили с помощью следующих ферментов: папаин («МедФлорина», Россия); трипсин (ООО «Самсон-Мед», Россия); химотрипсин (ООО «Самсон-Мед», Россия); гиалуронидаза («Лидаза», ООО «Самсон-Мед», Россия). Для иммунохроматографического исследования использовались тест-полоски разных производителей под следующими торговыми названиями: «Будьте уверены», NarcoСHEC, «ФАКТОР МЕД».

Высокоэффективную жидкостную хроматографию проводили на приборе Shimadzu L02157 в следующих условиях: температура колонки 35°C; объем пробы 20 мкл. Регистрация при длине волны 215 нм. Управление прибором и обработку хроматограмм осуществляли с использованием программы LabSolution. Скорость потока элюента для аналитической колонки 1,4 мл/мин. В качестве подвижной фазы использовали смесь ацетонитрила и 1% раствора фосфорной кислоты с pH среды 3,46 (25:75).

Готовили испытуемые растворы сертралина по следующей методике: порошок растертых таблеток около 0,050 мг (точная навеска) помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяли в подвижной фазе, доводя объем раствора тем же растворителем до метки, с последующим перемешиванием. 1,0 мл полученного раствора (0,5 мг/мл) помещали в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводя объем раствора подвижной фазой до метки, и снова перемешивали.

На хроматограмме отмечали пик со временем удерживания около 1,95 мин (рисунок 1). Определена пригодность хроматографической системы и установлено, что эффективность (N) составляет 4636, фактор асимметрии (T) 1,218. Хроматографическая система является пригодной. Градуировочный график для количественного определения имеет линейную зависимость в диапазоне исследуемых концентраций (10–200 мкг/мл),  $0,99 \leq R \leq 1,0$ . Определялось значение валидационных параметров сходимости (относительное стандартное отклонение RSD%), не превышающее 2%, по показателю прецизионность не превышает 2%, откряваемость (Recovery, %) находится в диапазоне 99,5–100,5%, что соответствует критерию приемлемости [2, 5, 6].

Изолирование основания сертралина из раствора его соли проводили жидкость-жидкостной экстракцией органическим растворителем по следующей методике: порошок растертых таблеток растворяли в 10 мл воды очищенной, добавляли раствор серной кислоты до pH=3-4 до полного растворения соли сертралина в воде. К раствору прибавляли 0,1М раствором аммиака до pH=10, 11 и 12 (pKa сертралина 9,48) [2, 4], перемешивали, затем помещали в делительную воронку и проводили экстракцию 10 мл растворителя 2 раза. Для экстракции использовали следующие растворители и их смеси: хлороформ,

хлороформ и метанол (1:1); хлороформ и этанол (9:1, 7:3); хлороформ и изопропанол (9:1; 7:3, 3:7, 1:1) и 2-дихлорэтан, гептан, дихлорметан и пропанол-2 в соотношении 1:1:1:0,5. Извлечение фильтровали через бумажный фильтр с безводным натрия сульфатом, выпаривали досуха при комнатной температуре.

Получение данных об эффективности методик прободготовки крови (прямо жидкость-жидкостной экстракции (ЖЖЭ), твердофазной экстракции (ТФЭ) и ферментативного гидролиза (ФГ)) для сертралина проводили на обогащенных модельных образцах донорской крови [7, 8]: к 2,5 мл крови добавляли 2,5 мл раствора сертралина с концентрацией 1 мг/мл в фосфатном буфере с pH=7,4 среды, тщательно перемешивали с использованием роторной мешалки (в течение 5 мин возвратно-поступательными движениями со скоростью 44 об./мин). Модельный комплекс инкубировали в течение 1 ч в термостате при 37°C [8–11]. Затем сертралин извлекали с использованием следующих методик.

*ЖЖЭ хлороформом:* к 2,5 мл образца биожидкости добавляли 25% водный раствор аммиака до значений pH=11 и 2,5 мл хлороформа, перемешивали на мультиротаторе MultiBioRS-24, центрифугировали в течение 10 мин, отбирали нижний хлороформный слой, экстракцию повторяли еще один раз. Хлороформные извлечения объединяли и выпаривали до сухого остатка. Элюат выпаривали досуха, сухой остаток исследователи методом ВЭЖХ.

*ТФЭ на патроне марки Oasis HBL:* патроны промывали 1 мл 96% метанола и 1 мл воды очищенной со скоростью 1 мл/мин. Через колонку пропускали 1 мл центрифугата мочи или центрифугата крови со скоростью 0,5 мл/мин и проводили элюирование 1 мл раствора аммония гидроксида 5%, второе элюирование – 1 мл метанола. Следующее элюирование проводили 1 мл 2% раствора кислоты уксусной в метаноле [9].

Образцы крови также гидролизвали протеазами по методике для химотрипсина, химопсина и трипсина: к 5,0 мл крови добавляли 5 мл 0,2% раствора фермента в 0,1 моль/л растворе аммония гидрокарбоната. Смесь аккуратно перемешивали и инкубировали при температуре 37°C в течение 1 ч [10–13]. Далее поступали, как описано выше для проведения ЖЖЭ.

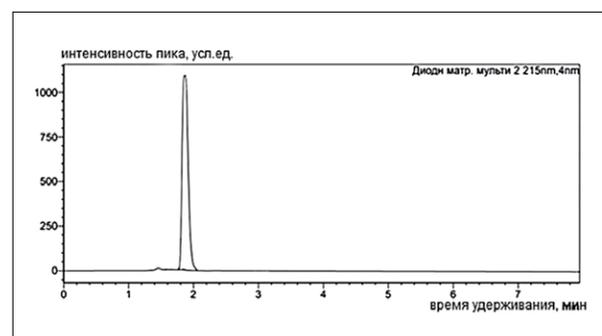


Рисунок 1. Хроматографическое исследование раствора сертралина с концентрацией 0,1 мг/мл методом ВЭЖХ.

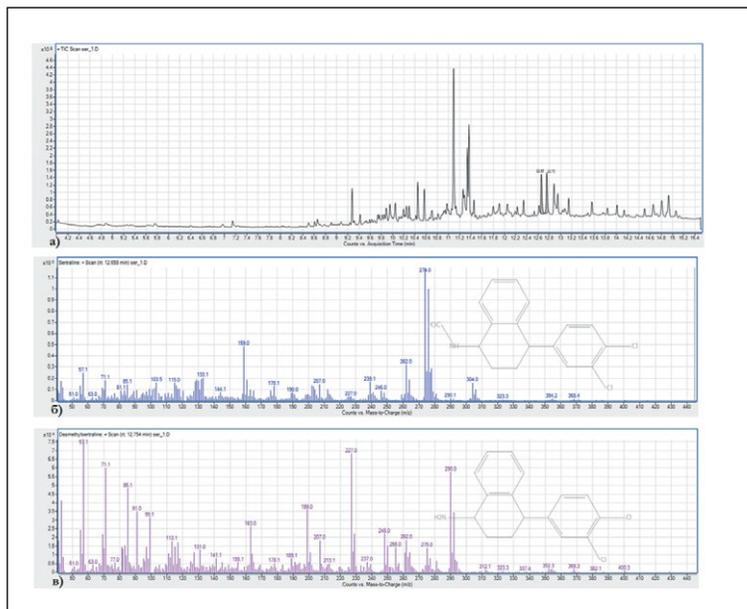
Figure 1. Chromatographic analysis of sertraline solution with a concentration of 0.1 mg/ml by HPLC.



**Рисунок 2.** Результаты иммунохроматографического исследования биологической жидкости (мочи) морских свинок после приема суточной дозы сертралина.

**Figure 2.** Results of immunochromatographic examination of the biological fluid (urine) of guinea pigs after taking daily dose of sertraline.

**ФГ папаином:** к 5 мл модельного комплекса добавляли 5 мл раствора папаина (содержание папаина – 0,1 г) в смеси, состоящей из 3 мл раствора ацетатного буфера с рН=4,7, 1 мл 0,002 моль/л раствора трилона Б (для связывания ионов тяжелых металлов, инактивирующих фермент) и 1 мл 0,1% раствора цистеина. Полученные пробы термостатировали при 37°C в течение 1 ч [11–14]. Далее поступали, как описано выше для проведения ЖЖЭ.



**Рисунок 3.** Хроматографическое исследование извлечения из мочи лабораторных животных методом ГХ-МС: а) хроматограмма полученного извлечения; б) масс-спектр сертралина; в) масс-спектр десметилсертралина.

**Figure 3.** Chromatographic study of extractions from the urine of laboratory animals by the GC-MS: a) the chromatogram of the resulting extraction; b) mass spectrum of sertraline; c) mass spectrum of desmethylsertraline.

**ФГ гиалуронидазой:** к 5 мл биожидкости добавляли 5 мл 0,2% раствора гиалуронидазы, предварительно растворенной в ацетатном буфере с рН=4,7. Пробы термостатировали при 37°C 1–2 ч. Инкубировали полученный раствор при 37°C в течение 1 ч. Охлажденные пробы центрифугировали, центрифугат отбирали. Коррекция до рН=9–10 с помощью водного раствора аммиака и экстракция хлороформом, как описано выше [12].

С помощью иммунохроматографических тест-полосок различных производителей проводили исследования мочи лабораторных животных и 1 мг/мл водного раствора сертралина.

Проводили эксперимент на лабораторных животных (морских свинок) для получения образцов биологической жидкости (мочи), содержащей метаболиты сертралина. Пересчитывали минимальную суточную дозу препарата на массу тела животного. Расчетная доза для морских свинок составила 1,7 мг/кг или 1,2 мг в сутки. Из таблетки готовили раствор с концентрацией 1 мг/мл, который в течение 3 суток вводили животному перорально с помощью шприца. На четвертые сутки морских свинок помещали в метаболическую камеру без ограничения воды и пищи на 6 ч с целью сбора мочи. Содержание лабораторных животных в экспериментально-биологической клинике (виварии) центра клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета осуществлялось в соответствии с современной системой правил и требований к лабораториям<sup>1</sup>, которые занимают изучением воздействия новых химических соединений на окружающую среду и здоровье человека (Good Laboratory Practice, GLP) [15].

Определение состава метаболитов в моче животных проводили на образцах мочи лабораторных животных методом газожидкостной хроматографии с масс-селективным детектированием. Для этого было приготовлено 3 образца: в три пробирки помещали по 2 мл мочи, с помощью 25% раствора аммиака рН доводили до 11 по универсальному индикатору, затем добавляли по 2 мл хлороформа в каждую из пробирок, плотно закрывали и перемешивали на мультитратора со скоростью 50 об./мин в течение 5 мин. Затем образцы центрифугировали в течение 10 минут со скоростью 3000 об./мин. После этого отделяли органический слой и помещали его в чистые сухие флаконы и оставляли упариваться при комнатной температуре. Флаконы с сухим остатком отправляли на исследование методом газовой хроматографии с масс-селективным детектированием (ГХ-МС) на приборе Agilent Technologies (США) 7890 A/5977 MSD, управление осуществлялось с помощью программы MassHunter GC/MS,

<sup>1</sup>Об утверждении СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)»: постановление главного государственного санитарного врача РФ от 29.08.2014 № 51. Российская газета (специальный выпуск). 06.02.2015; 24. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/420219460> (дата обращения: 13.09.2022).

Таблица 1 / Table 1

**Результаты статистической обработки данных степени экстракции сертралина из обогащенных образцов крови**  
**Results of statistical processing of sertraline extraction degree data from enriched blood samples**

Методика изолирования	Метрологические характеристики степени экстракции, %			
	$\bar{X} \pm \Delta \bar{X}$	S	$\epsilon$ , %	RSD, %
ЖЖЭ (хлороформ, рН=11)	15,44 ± 0,5	0,07	2,93	0,46
ТФЭ	12,48 ± 0,3	0,1	1,25	0,51
ФГ (гиалуронидаза)	20,69 ± 0,11	0,16	3,48	0,76
ФГ (папаин)	17,12 ± 0,03	0,05	0,70	0,26
ФГ (трипсин)	23,80 ± 0,03	0,05	3,46	0,19
ФГ (химотрипсин)	18,27 ± 0,5	0,48	1,53	2,62

обработку полученных данных выполняли в программах Chemstation Data Analysis, AMDIS (The Automatic Mass Spectral Deconvolution and Identification System), MassHunter Quantitative Analysis (США). Идентификацию пиков проводили в библиотеках NIST MS Search 2.2, Pmw\_TOX3.1

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Случаи отравления препаратами сертралина не являются редкостью, летальная концентрация препарата в печени считается примерно 17 мг/кг. Исследование на сертралин проводят в случаях, когда есть подозрение на нарушение режима приема препарата пациентом, а также для диагностики передозировки [2].

Согласно Приказу Минздрава России №933н<sup>1</sup>, медицинское освидетельствование включает в себя следующие этапы: предварительный осмотр врачом-специалистом; определение в выдыхаемом воздухе наличия алкоголя; определение наличия психоактивных веществ в моче; выявление уровня психоактивных веществ в моче; определение уровня психоактивных веществ в крови [16]. В качестве предварительных испытаний чаще всего применяют иммунохроматографический анализ. Несмотря на явные преимущества данного метода, его экономичность, простоту и экспрессность применения, у него есть и недостатки. В 10–15% случаев существует вероятность появления ложноположительных результатов анализа, которые могут являться результатом кросс-реакций между аналитами, возникающими при наличии в моче освидетельствуемого лекарственных препаратов или их метаболитов, которые не относятся к наркотическим и психотропным, но имеют в своей структуре характерный фрагмент, который и вступает во взаимодействие с антителом тест-полоски [16–18].

При выполнении исследования образцов мочи с иммунохроматографическими тест-полосками, которые предназначены для диагностики употребления производных 1,4-бензодиазепина и синтетических каннабимиметиков («спайсы»), видны отчетливые положительные результаты (рисунк 2). Параллельно проводили исследование с 1 мг/мл

водным раствором сертралина. С водным раствором перекрестных реакций не наблюдалось. Таким образом, становится очевидно, что перекрестные реакции дают именно метаболиты антидепрессанта.

Метаболический состав сертралина устанавливали при исследовании мочи животных методом газожидкостной хроматографии с масс-селективным детектированием. Результаты этого исследования представлены на рисунке 3. В моче был определен десметилсертралин – мажорный метаболит, который образуется в первую очередь в результате реакции N-деметилирования сертралина, на хроматограмме наблюдается пик со временем удерживания около 12,75 мин и масс-спектром, идентифицированным по библиотеке прибора с совпадением не менее 85%. На хроматограмме отмечается также пик исходного вещества при синтезе сертралина – сертралиминин. В моче также обнаружен нативный сертралин (пик со временем удерживания около 12,65 мин и масс-спектром, идентифицированным по библиотеке прибора с совпадением не менее 85%). Данный факт противоречит данным литературы. Так, Д.С. Данилов с соавт. утверждают, что сертралин в неизменном виде в моче не обнаруживается [2]. Возможно, это связано с особенностями метаболизма морских свинок, однако это требует более детальной проработки.

Следовательно, из полученных результатов видно, что разработка частных методик изолирования и обнаружения сертралина в биологических объектах позволит исключить получение недостоверных результатов клинической лабораторной диагностики.

Разработка методики жидкость-жидкостной экстракции из водного раствора показала, что оптимальными условиями являются рН=11 и использование в качестве растворителя хлороформа.

Из данных литературы известно, что степень связывания сертралина с транспортным белком крови, альбумином, может составлять до 98% [2], следовательно, полученные нами результаты прямой ЖЖЭ с учетом индивидуальных особенностей образцов крови сопоставимы с данными литературы. В результате проведения ферментативного гидролиза установлено, что данная методика пробоподготовки способствует увеличению степени экстракции сертралина из крови в 1,5 раза, при этом наилучший результат демонстрирует фермент трипсин. Эти результаты согласуются с данными проведенных нами ранее исследований: трипсин показал высокую эффективность при изолировании производных барбитуровой кислоты из крови [7]. Следовательно, его можно отнести к селективным ферментам для проведения пробоподготовки крови на сертралин.

Методика ТФЭ на патронах HLB показала крайне низкую эффективность даже при экстракции из водного раствора по стандартной методике [9]. Степень экстракции составила не более 25%. Полученные результаты свидетельствуют, что указанный метод нельзя отнести к универсальным и не следует применять при выполнении скрининговых исследований.

<sup>1</sup>Приказ Минздрава России от 18.12.2015 № 933н (ред. от 25.03.2019) «О порядке проведения медицинского освидетельствования на состояние опьянения (алкогольного, наркотического или иного токсического)» Режим доступа: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_195274](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_195274) (дата обращения: 05.09.2022).

## ВЫВОДЫ

1. В результате проведенного исследования было установлено, что антидепрессант Сертралин (торговое название «Золофт») способен в моче освидетельствуемых лиц давать перекрестные реакции при проведении исследования с иммунохроматографическими тест-полосками на производные 1,4-бензодиазепина и синтетические каннабимиметики («спайсы»).

2. Применение методики ферментативного гидролиза крови трипсином позволяет увеличить степень экстракции в 1,5 раза по сравнению с жидкость-жидкостной экстракцией хлороформом и в 2 раза по сравнению с твердофазной экстракцией.

3. Разработана методика определения сертралина методом ВЭЖХ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Register of medicines of Russia. Directory of medicines and their manufacturers* [Electronic resource]. (In Russ.). [Регистр лекарственных средств России. Справочник по лекарственным препаратам и их производителям] [Электронный ресурс]. <http://www.rlsnet.ru>
2. Danilov DS. Antidepressants are selective serotonin neuronal reuptake inhibitors: 40-year history. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;1:66-74. (In Russ.). [Данилов Д.С. Антидепрессанты – селективные ингибиторы обратного нейронального захвата серотонина: 40-летняя история. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;1:66-74]. <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1-66-74>
3. Sertraline HCL – Uses, Side Effects, And More / Web MD. URL: <https://www.webmd.com/drugs/2/drug-1/sertraline-oral/details>
4. Zhalilov FS, Zokirova GR, Mustafaev UG, et al. Determination of sertraline from blood by thin layer chromatography. *Bulletin of science and education*. 2019;23(77):108-110. (In Russ.). [Жалилов Ф.С., Зокирова Г.Р., Мустафаев У.Г., и др. Определение сертралина из крови методом тонкослойной хроматографии. *Вестник науки и образования*. 2019;23(77):108-110]. <https://doi.org/10.24411/2312-8089-2019-12304>
5. OFS.1.1.0013.15 Statistical processing of chemical experiment results. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV. Vol. 1. (In Russ.). [ОФС.1.1.0013.15 Статистическая обработка результатов химического эксперимента. Государственная фармакопея РФ. XIV. Т. 1]. Режим доступа: [http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14\\_1/HTML/289/index.html](http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_1/HTML/289/index.html)
6. Uvarov NE, Eremenko NN, Ramenskaya GV, et al. The FDA requirements for bioanalytical method validation. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2019;8(53):45-52. (In Russ.). [Уваров Н.Е., Ерёменко Н.Н., Раменская Г.В., и др. Современные регуляторные требования FDA к валидации биоаналитических методик в сравнении с требованиями ЕАЭС. *Химико-фармацевтический журнал*. 2019;8(53):45-52]. <https://doi.org/10.30906/0023-11354-2019-53-8-45-52>
7. Chuvina NA, Strelova OYu. Evaluation of the effectiveness of methods for isolating toxic substances from the blood. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 2008;3:22-24. (In Russ.). [Чувина Н.А., Стрелова О.Ю. Оценка эффективности методов изолирования токсических веществ из крови. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2008;3:22-24].
8. Cheger SI. *Transport function of serum albumin*. Translation from Romanian. Bukharest, 1975:85. (In Russ.). [Чегер С.И. *Транспортная функция сывороточного альбумина*. Пер. с румын. Бухарест, 1975:85].
9. Chuvina NA, Strelova OYu, Kuklin VN. Isolation of medicinal substances from blood plasma by solid-phase extraction. *Butlerov Communications*. 2013;33(1):35-42. (In Russ.). [Чувина Н.А., Стрелова О.Ю., Куклин В.Н. Изолирование лекарственных веществ из плазмы крови методом твердофазной экстракции. *Бутлеровские сообщения*. 2013;33(1):35-42].
10. Strelova OYu, Slustovskaya YuV, Grebenyuk AN. Laboratory diagnosis of the Tropicamide non-drug consumption. *Drug development & registration*. 2021;10(4):188-196. (In Russ.). [Стрелова О.Ю., Слустовкая Ю.В., Гребенюк А.Н. Лабораторная диагностика немедикаментозного применения тропикамида. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(4):188-196]. [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4\(1\)-188-196](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-188-196)
11. Chuvina NA, Strelova OYu, Kuklin VN. Enzymatic hydrolysis of blood plasma as a method of chemical-toxicological analysis used to isolate toxic substances. *Toxicological Review*. 2013;1:31-35. (In Russ.). [Чувина Н.А., Стрелова О.Ю., Куклин В.Н. Ферментативный гидролиз плазмы крови как метод химико-токсикологического анализа, используемый для изолирования токсических веществ. *Токсикологический вестник*. 2013;1:31-35].
12. Starovoitova MK, Minachenkova AS, Krys'ko MV, et al. Comparative characteristics of enzymatic hydrolysis methods for isolating toxic substances from blood and hair. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 2020;63(3):23-29. (In Russ.). [Старовойтова М.К., Миначенкова А.С., Крысько М.В., и др. Сравнительная характеристика методик ферментативного гидролиза для изолирования токсичных веществ из цельной крови и волос. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2020;63(3):23-29]. <https://doi.org/10.17116/sudmed20206303123>
13. Strelova OYu, Slustovskaya YuV, Grebenyuk AN. Laboratory diagnosis of the Tropicamide non-drug consumption. *Drug development & registration*. 2021;10(4):188-196. (In Russ.). [Стрелова О.Ю., Слустовкая Ю.В., Гребенюк А.Н. Лабораторная диагностика немедикаментозного применения тропикамида. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(4):188-196]. [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4\(1\)-188-196](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-188-196)
14. Slustovskaya YuV, Krysko MV, Strelova OYu, Kuklin VN. Examination of hair for the purpose of diagnosing substance use. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019;1(65):120-126. (In Russ.). [Слустовская Ю.В., Крысько М.В., Стрелова О.Ю., Куклин В.Н. Исследование волос с целью диагностики употребления психоактивных веществ. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2019;1(65):120-126].
15. Guide for the care and use of laboratory animals. Washington, D.C: The National Academies press, 2010.
16. Nazarenko GG. *Immune chromatography as a preliminary method for chemical-toxicological analysis. Analysis of false positives*. In: Selected Forensic Issues. 2017;16:56-60. (In Russ.). [Назаренко Г.Г. *Иммунная хроматография как предварительный метод химико-токсикологического анализа. Анализ ложноположительных результатов*. В сб.: Избранные вопросы судебно-медицинской экспертизы. 2017;16:56-60]. <https://repository.rudn.ru/ru/recordsources/recordsource/14957/>
17. Sorokina YuA, Soldatova AN, Zanozin AV, Lovtsova LV. The influence of drugs on the results of laboratory tests for narcotic and psychotropic substances. *International Research Journal*. 2019;12(90):2:210-214. (In Russ.). [Сорокина Ю.А., Солдатова А.Н., Занозин А.В., Ловцова Л.В. Влияние лекарственных средств на результаты лабораторных исследований на наркотические и психотропные вещества. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2019;12(90):2:210-214]. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2019.90.12.045>
18. Saitman A, Park HD, Fitzgerald RL. False-positive interferences of common urine drug screen immunoassays: a review. *J Anal Toxicol*. 2014;38:7:387-396. <https://doi.org/10.1093/jat/bku075>

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
<b>Источник финансирования.</b> Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.	<b>Study funding.</b> The study was the authors' initiative without external funding.
<b>Конфликт интересов.</b> Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	<b>Conflict of interest.</b> The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.
<b>Участие авторов.</b> А.С. Журавлева, Е.А. Грицюк, П.С. Викман, Н.А. Чувина разработали эксперимент, П.С. Викман, О.Ю. Стрелова, Н.А. Чувина участвовали в обработке данных, написании текста статьи и в обсуждении результатов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.	<b>Contribution of individual authors.</b> A.S. Zhuravleva, E.A. Gritsyuk, P.S. Vikman, N.A. Chuvina designed the experiment. P.S.Vikman, O.Y.Strelova, N.A.Chuvina were responsible for data processing, results analysis, wrote the manuscript. All authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.
<b>Автор для переписки</b> <b>Викман Полина Сергеевна</b> Адрес: Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, ул. проф. Попова, 14, г. Санкт-Петербург, Россия, 197022. E-mail: vikman.polina@pharminnotech.com	<b>Corresponding Author</b> <b>Polina S. Vikman</b> Address: St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, 14 Prof. Popova st., St. Petersburg, Russia, 197022. E-mail: vikman.polina@pharminnotech.com