

# Определение срока давности приема лекарственных веществ по волосам для диагностики интоксикации

М.В. Крысько, Ю.В. Слустовская, О.Ю. Стрелова, В.Н. Куклин

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Российской Федерации,  
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Крысько Марина Валерьевна** – ассистент кафедры фармацевтической химии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета (СПХФУ). Тел.: +7 (981) 768-28-31. E-mail: [krysko.marina@pharminnotech.com](mailto:krysko.marina@pharminnotech.com). *ORCID: 0000-001-8166-4930*

**Слустовская Юлия Викторовна** – ассистент кафедры фармацевтической химии СПХФУ. Тел.: +7 (909) 585-39-22. E-mail: [ulia.slustovskaya@pharminnotech.com](mailto:ulia.slustovskaya@pharminnotech.com). *ORCID: 0000-0002-4856-2745*

**Стрелова Ольга Юрьевна** – заведующая кафедрой фармацевтической химии СПХФУ, доцент, кандидат химических наук. Тел.: +7 (921) 912-72-57. E-mail: [olga.strelova@pharminnotech.com](mailto:olga.strelova@pharminnotech.com). *ORCID: 0000-0001-6737-1023*

**Куклин Владимир Николаевич** – профессор кафедры фармацевтической химии СПХФУ, доктор фармацевтических наук, профессор. Тел.: +7 (909) 586-94-54. E-mail: [kuklin-prof@yandex.ru](mailto:kuklin-prof@yandex.ru). *ORCID: 0000-0002-8436-8536*

## РЕЗЮМЕ

**Введение.** Одним из главных преимуществ исследования волос человека перед биожидкостями является то, что анализ волос позволяет определить динамику употребления психоактивных веществ в течение нескольких недель, месяцев и даже лет. Роль тестирования волос в качестве альтернативной, дополнительной биоматрицы человека расширилась по всему спектру токсикологических исследований.

**Цель исследования** – выявление возможности определения срока давности приема лекарственного вещества на образцах шерсти лабораторных животных после прекращения введения препарата.

**Материал и методы.** Модельными лекарственными веществами (МЛВ) были фенобарбитал и димедрол. Исследование проводили на приборе ГХ-МС Agilent 7890 A/5977 MSD. Эксперименты проводили на лабораторных животных — морских свинках самцах рыжей и черной окраски. Пробоподготовку образцов шерсти выполняли с помощью ферментов химопсин, химотрипсин, трипсин и папаин.

**Результаты.** МЛВ в моче лабораторных животных обнаруживались только до 11 сут фенобарбитала и 4 сут дифенгидрамина. В шерсти данные вещества были обнаружены на 42 сут эксперимента после проведения пробоподготовки разработанной нами методикой ферментативного гидролиза указанными протеазами. Фенобарбитал обнаружили в количествах, сопоставимых с количествами при хроническом употреблении вещества, тогда как количество дифенгидрамина было в 3–4 раза ниже по сравнению с хронической интоксикацией. Эти результаты согласуются с особенностями фармакокинетики веществ, периодом полувыведения и особенностями их метаболизма. Следует отметить, что для фенобарбитала и дифенгидрамина, обнаруженное через 42 дня количество вещества было больше для рыжей шерсти, чем для черной.

**Заключение.** Методика пробоподготовки волос ферментативным гидролизом в сочетании с анализом ГХ-МС позволяет обнаружить вещества в биообъекте человека, даже после того, как исследование мочи и крови дают отрицательные результаты. Однако высокая погрешность определения делает невозможным проведение количественного определения.

**Ключевые слова:** волосы (шерсть), ферментативный гидролиз, срок давности употребления, ферментативный гидролиз, дифенгидрамина, фенобарбитал.

**Для цитирования:** Крысько М.В., Слустовская Ю.В., Стрелова О.Ю., Куклин В.Н. Определение срока давности приема лекарственных веществ по волосам для диагностики интоксикации. Фармация, 2020; 69 (5): 43–50. <https://doi.org/10.29296/25419218-2020-05-07>

## DETERMINATION OF THE LIMITATION PERIOD FOR TAKING DRUG SUBSTANCES BY THE HAIR FOR THE DIAGNOSIS OF INTOXICATION

M.V. Krysko, Yu.V. Slustovskaya, O.Yu. Strelova, V.N. Kuklin

Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, 14, Prof. Popov St., Saint Petersburg 197376, Russian Federation

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Krysko Marina Valer'evna** – ассистент of the Department of Pharmaceutical Chemistry St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University (SPbSChPhU). Tel.: +7 (981) 768-28-31. E-mail: krysko.marina@pharminnotech.com. ORCID: 0000-001-8166-4930

**Slustovskaya Yuliya Viktorovna** – ассистент of the Department of Pharmaceutical Chemistry SPbSChPhU. Tel.: +7 (909) 585-39-22. E-mail: ulia.slustovskaya@pharminnotech.com. ORCID: 0000-0002-4856-2745

**Strelova Ol'ga Yur'evna** – Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry SPbSChPhU. Tel.: +7 (921) 912-72-57. E-mail: olga.strelova@pharminnotech.com. ORCID: 0000-0001-6737-1023

**Kuklin Vladimir Nikolaevich** – Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry SPbSChPhU, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor. Tel.: +7 (909) 586-94-54. E-mail: kuklin-prof@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8436-8536

SUMMARY

**Introduction.** One of the main advantages of studying human hair over biofluids is that hair analysis allows one to determine the time course of changes in the use of psychoactive substances over several weeks, months, and even years. The role of testing the hair as an alternative, complementary human biomatrix has expanded across the spectrum of toxicological studies.

**Objective:** to identify the possibility of determining the limitation period for taking a drug substance on hair samples from laboratory animals after discontinuing the drug.

**Material and methods.** Phenobarbital and diphenhydramine were model drug substances (MDSs). The investigation was conducted using an Agilent 7890 A/5977 MSD GC/MS sampler. The experiments were done on laboratory animals (red and black male guinea pigs). Hair samples were prepared using the enzymes chymopsin, chymotrypsin, trypsin, and papain.

**Results.** MDSs were detected in the urine of laboratory animals within 12 (phenobarbital) and 4 (diphenhydramine) days after their administration. These substances were found in the hair on 42 days of the experiment after the sample being prepared using the authors' procedure for enzymatic hydrolysis with the above proteases. Phenobarbital was seen in the amounts comparable to those in the chronic use of the substance, whereas the amount of diphenhydramine was 3-4 times lower than that in chronic intoxication. These results were consistent with the pharmacokinetic characteristics of the substances, with their half-lives and the features of their metabolism. It should be noted that for phenobarbital and diphenhydramine, the amount of the substance detected after 42 days to be greater for red hair than for black one.

**Conclusion.** The procedure for hair sample preparation by enzymatic hydrolysis in combination with GC-MS analysis makes it possible to detect substances in the human biological object, even after urine and blood tests yield negative results. However, the high determination error makes it impossible to quantify.

**Key words:** hair (wool), enzymatic hydrolysis, limitation period of use, diphenhydramine, phenobarbital.

**For reference:** Krysko M.V., Slustovskaya Yu.V., Strelova O.Yu., Kuklin V.N. Determination of the limitation period for taking drug substances by the hair for the diagnosis of intoxication. *Farmatsiya*, 2020; 69 (5): 43–50. <https://doi.org/10/29296/25419218-2020-05-07>

Введение

По данным литературы, за последнее десятилетие число лиц, страдающих наркоманией и токсикоманией, увеличилось в 5,8 раза [1]. Одним из наиболее ответственных мероприятий в этом плане является проведение медицинского освидетельствования подозреваемых с целью установления факта употребления наркотических, психотропных и иных токсических веществ, результаты которого во многом зависят от лабораторного исследования биологических проб. Значение такого исследования резко возрастает с увеличением сроков, прошедших со времени последнего контакта с психоактивным или иным токсическим веществом, а также выяснение таких данных, как продолжительность, периодичность и интенсивность его употребления [2–4].

В настоящее время установление факта употребления психоактивных или лекарственных веществ в немедицинских целях базируется в ос-

новном на данных анализа мочи и крови. Анализ биологических жидкостей дает отрицательные результаты уже спустя 1–5 сут с момента последнего приема вещества. Следовательно, в ходе анализа биожидкостей можно проследить процесс выведения вещества из организма за короткий период времени. Следует особо отметить, что в большинстве случаев повторный отбор образцов зачастую затруднен или просто невозможен [5].

В связи с увеличением масштабов употребления наркотических и психотропных веществ, появлением новых психоактивных веществ, необходимо введение системы мониторинга с применением высокочувствительных и специфичных методов, а также расширение круга исследуемых объектов. Одним из главных преимуществ исследования волос перед биожидкостями является то, что анализ волос позволяет определить динамику употребления психоактивных веществ в течение нескольких недель,

месяцев, а в некоторых случаях даже лет. Забор образцов волос не требует специальных условий, как и последующее хранение проб в течение длительного времени, в отличие от биожидкостей [5–7].

Роль тестирования волос в качестве альтернативной или дополнительной биоматрицы расширилась по всему спектру токсикологических исследований. Образцы волос регулярно собираются во время уголовных расследований по преступлениям, связанным с употреблением или оборотом психоактивных веществ, а последнее время защиты детей в социально неблагополучных семьях. Особо актуальным мониторинг употребления психоактивных веществ становится в программах реабилитации пациентов, больных наркоманией, тестирование на наркотики на рабочем месте, выдача водительских прав и т.п. [8].

Включение лекарственных веществ в волосы происходит в основном из кровотока в двух областях корня: луковица волоса и зона верхней дермы. Некоторые авторы отмечают, что поступление лекарственных веществ в структуру волоса может происходить также путем диффузии из сальных желез и пота [9, 10]. Поскольку большинство лекарственных веществ имеют высокое сродство к меланину, то считается, что в основном данные вещества откладываются в обогащенном меланине слое (кортексе). Необходимо отметить, что разновидности меланина (эумеланин и феомеланин) также оказывают влияние на количество веществ, обнаруженных в волосах [7, 9, 11].

Целью нашего исследования явилось выявление возможности определения срока давности приема лекарственного вещества на образцах шерсти лабораторных животных (морских свинок белой, черной и рыжей окраски) после прекращения введения препарата.

### Материал и методы

Эксперименты проводили с использованием следующих реактивов: субстанция дифенгидрамина гидрохлорид (по ФС.2.1.0096.18), субстанция фенобарбитала (по ФС.2.1.0041.15), ферменты папаин (ЗАО «Вектон»), химотрипсин (ООО «СамсонМед»), химопсин (ООО «СамсонМед»), субстанции трилона Б (ЧДА) и цистеина. В исследовании использовали вибрационную шаровую мельницу Retsch MM-200, настольную центрифугу HETICH Rotanta 460 R, роторную мешалку Intelli – Mixer RM-1L, аналитические весы Sartorius

CP224S, хроматограф с масс-селективным детектором Agilent 7890 A/5977 MSD на колонке HP — 5ms (30 м × 0,25 мм × 0,25 мкм), управление с помощью программы MassHunter GC MS. Полученные данные обрабатывали в программах MassHunter Qualitative Analysis и MassHunter Quantitative Analysis.

Эксперименты проводили на лабораторных животных – морских свинок рыжей и черной окраски (самцы, возраст около 6 месяцев, средняя масса около 770 г). Содержание и исследование животных осуществляли в соответствии с действующими принципами Европейской конвенции по защите позвоночных животных (Европейская конвенция по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (ETS N123), Страсбург, 1986), используемых для экспериментальных и других научных целей. Перед началом и в ходе эксперимента животных содержали в стандартных условиях вивария на сбалансированной диете.

В течение 6 мес ежедневно внутрижелудочно через зонд животным вводили раствор модельного лекарственного вещества (фенобарбитала и дифенгидрамина гидрохлорида), в количестве, соответствующем суточной дозе для человека. На 28-й день эксперимента произвели отбор шерсти, срезая ее хирургическими ножницами максимально близко к коже животного. Затем прекратили ввод препарата и в течение 2 нед собирали суточную мочу. На 42-й день после прекращения ввода препарата провели отбор шерсти. Полученные навески шерсти промывали от внешних загрязнений водой очищенной, затем метиловым спиртом в объеме 9 мл, до покрытия частиц биообъекта, однократно. Промытые и высушенные при комнатной температуре образцы сначала измельчали ножницами до размера 3–5 мм, затем в шаровой мельнице до порошкообразной массы. Режим измельчения в шаровой мельнице: 15 мин при 23 ГГц. Далее на аналитических весах отвешивали точную навеску со средней массой 0,4 г.

Метиловый спирт и воду, полученные после промывки образца шерсти, анализировали в описанных далее условиях. В смывах с шерсти дифенгидрамин и фенобарбитал не обнаружены.

Ферментативный гидролиз химопсином выполняли по следующей методике: к точной навески шерсти (около 0,4 г) прибавляли раствор фермента в соотношении фермент : субстрат (шерсть животного) 1:100. Навеску фермента

растворяли в фосфатном буфере с рН 7,4 среды, затем образец нагревали в течение 3 ч при 37°C. Полученные пробы центрифугировали при 4600 об/мин в течение 10 мин, центрифугат отбирали. К осадку добавляли вторую порцию раствора фермента в том же объеме, перемешивали и нагревали следующие 3 ч в аналогичных условиях. Полученные пробы центрифугировали при 4600 об/мин в течение 10 мин, центрифугат отбирали. Общее время гидролиза составило 6 ч.

Гидролизат охлаждали и проводили жидкость-жидкостную экстракцию хлороформом при рН 2 для фенобарбитала и при рН 9–10 для дифенгидрамина порциями по 3 мл 3 раза. Полученные вытяжки объединяли и выпаривали досуха. Сухой остаток объединенной вытяжки растворяли в 600 мкл комплексного растворителя (дихлорметан, дихлорэтан, гептан, пропанол-2) и исследовали методом газовой хроматографии на хроматографе Agilent 7890 А с масс-селективным детектором 5977 MSD. Пробы вводили автоматически. Условия анализа: газ-носитель гелий, скорость потока через колонку 0,8 мл/мин, температура испарителя 280°C, температура интерфейса МС детектора 290°C, температура колонки программируемая: начальная – 80°C в течение 0,4 мин, нагревание со скоростью 50°C/мин до 100°C, далее 30°C/мин до 300°C с выдержкой при конечной температуре 5 мин. Режим сканирования: по полному ионному току (SCAN) в диапазоне масс  $m/z$  40–500 а.е.м. В газовый хроматограф автоматически с помощью автосамплера вводили 1 мкл исследуемого раствора в комплексном растворителе – дихлорэтан : дихлорметан : гептан : изопропиловый спирт (1:1:1:0,5).

Количественное определение модельных лекарственных веществ проводили с помощью газовой хроматографии с масс-селективным детектированием, расчет вели по градуировочному графику, построенному по стандартным растворам субстанции дифенгидрамина гидрохлорида и фенобарбитала. Методики количественного определения модельных лекарственных веществ были ранее валидирована [12]. Гидролиз протеазами химотрипсином и выполняли при таких же условиях.

Ферментативный гидролиз папаином выполняли методике: к точной навеске шерсти (около 0,4 г) прибавляли раствор фермента в соотношении фермент:субстрат (шерсть животного) 1:100. Навеску фермента растворяли в ацетатном буфере с рН 4,7 среды, содержащим 0,1% раствор трилона Б и 0,1% раствора цистеина. После этого термостатировали при 37°C 3 ч. Затем проводили гидролиз и экстракцию модельных лекарственных веществ как описано выше.

Извлечение фенобарбитала из мочи проводили прямой жидкость-жидкостной экстракцией при рН 2 (добавляли 20% раствор серной кислоты), экстрагировали хлороформом 3 раза порциями по 3 мл. Полученные вытяжки объединяли и выпаривали досуха. Извлечение дифенгидрамина из мочи проводили прямой жидкость-жидкостной экстракцией хлороформом при рН 9–10. Сухой остаток растворяли в 500 мкл комплексного растворителя и исследовали методом газовой хроматографии с масс-селективным детектированием в условиях, описанных выше.

### Результаты и обсуждение

Выбранные в качестве модельного лекарственного вещества дифенгидрамина гидрохлорид (димедрол) и фенобарбитал относятся к разным группам азотсодержащих синтетических лекарственных средств и отличаются по кислотно-основным свойствам, липофильности и, следовательно, фармакокинетическим константам (периоду полувыведения). Дифенгидрамина гидрохлорид – синтетическое, азотсодержащее лекарственное средство. Дифенгидрамин – слабое основание, имеет небольшой период полувыведения и

**Динамика концентрации фенобарбитала и дифенгидрамина в моче после прекращения приема терапевтической дозы**

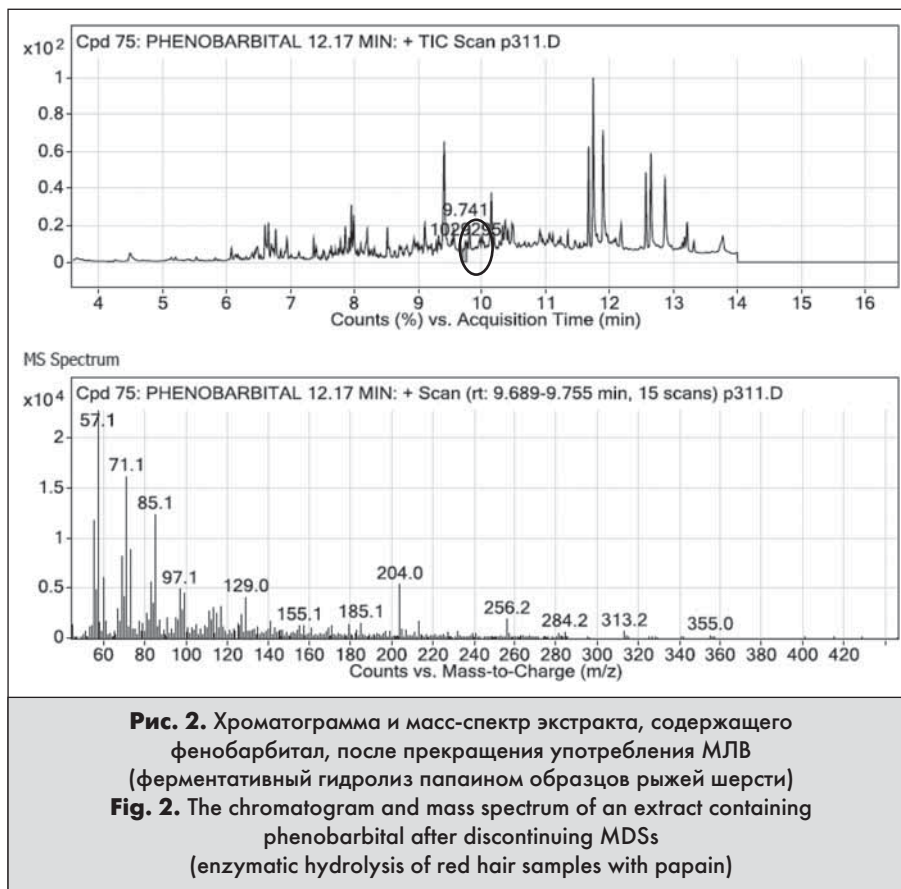
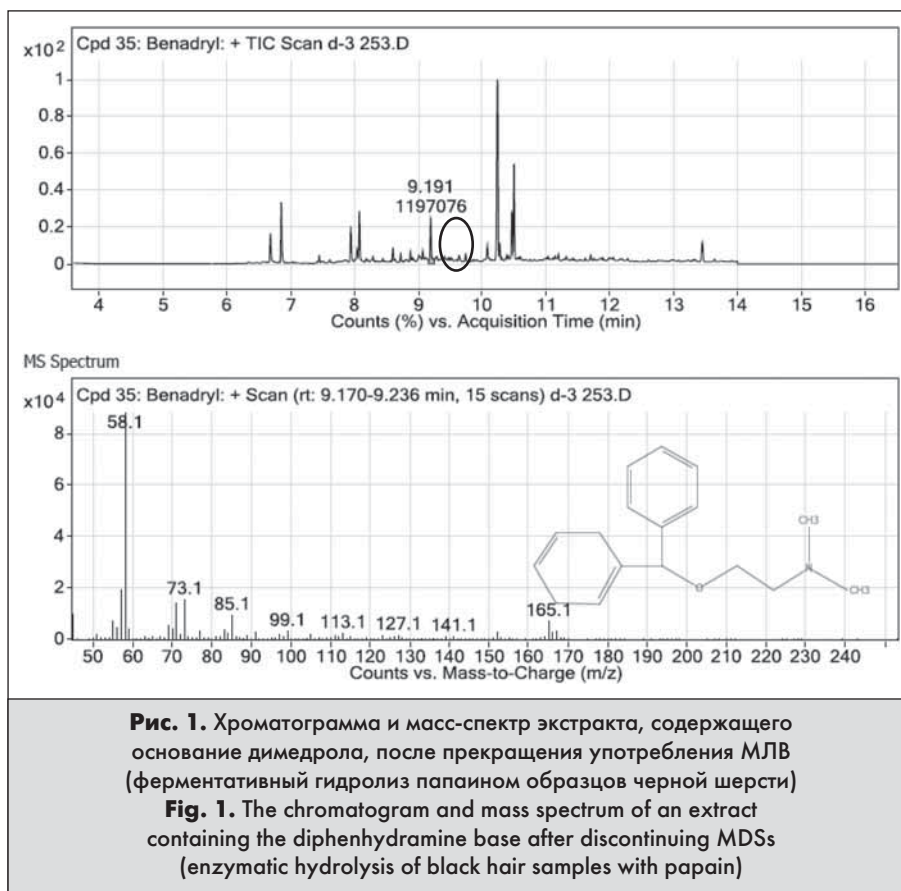
**Time course of changes in the urinary concentrations of phenobarbital and diphenhydramine after discontinuing their therapeutic dose**

Концентрация фенобарбитала, мг/л							
24 ч	48 ч	72 ч	168 ч	216 ч	240 ч	264 ч	336 ч
4,2	2,7	2,2	1,3	1,5	1,5	0,9	0
Концентрация дифенгидрамина, мг/л							
24 ч	48 ч	72 ч	96 ч	120 ч	240 ч	264 ч	336 ч
22,3	12,8	3,9	2,4	0	0	0	0

низкую липофильность. Фенобарбитал представляет собой вещество, обладающее кислыми свойствами, с высокой липофильностью и большим периодом полувыведения [12]. Лекарственные средства встречаются в практике судебно-химических и химико-токсикологических лабораторий и имеют токсикологическое значение в настоящее время. На сегодняшний день димедрол и фенобарбитал сохраняют невысокие, но стабильные позиции в статистики отравлений [13].

В ранее опубликованных работах, нами был представлен материал о разработке методик ферментативного гидролиза на природно-окрашенных в черный и белый цвет шерсти животных [14]. В продолжение указанного исследования проводились эксперименты с животными рыжей и черной природной окраски для определения срока давности приема модельных лекарственных веществ.

В результате проведенных исследований (табл. 1; рис. 1, 2) установлено, что фенобарбитал можно обнаружить в моче только в течение 11 дней после последнего приема препарата, на 14-е сутки фенобарбитал или его метаболиты в моче не обнаружены. Дифенгидрамин был обнаружен в течение первых 4 сут после последнего приема модельного лекарственного вещества, на 5-е сутки дифенгидрамин или его метаболиты в моче обнаружены не были. Полученные результаты по анализу мочи согласуются с данными литературы о фармакокине-



**Содержание фенобарбитала и дифенгидрамина в экстрактах из образцов шерсти после ферментативного гидролиза при хроническом употреблении**

Таблица 2

**The levels of phenobarbital and diphenhydramine in the extracts from hair samples after enzymatic hydrolysis in their chronic use**

Table 2

Фермент	Метрологические характеристики результатов количественное содержание МЛВ в шерсти			
	$\bar{x} \pm \Delta x$ нг/мг	S	ε%	CV%
<i>Фенобарбитал / черная шерсть</i>				
Химотрипсин	22,79±0,90	0,43	3,8	1,9
Химопсин	20,10±0,50	0,22	2,2	1,1
Папаин	24,15±0,50	0,25	2,1	1,1
Кислотный	19,32±1,90	0,73	9,7	3,8
<i>Фенобарбитал / рыжая шерсть</i>				
Химотрипсин	27,05±2,50	1,24	9,3	4,6
Химопсин	22,19±0,60	0,29	2,6	1,3
Папаин	26,11±2,70	1,36	10,5	5,2
Кислотный	6,67±2,60	0,89	26,8	13,3
<i>Дифенгидрамин / черная шерсть</i>				
Химотрипсин	32,01±0,90	0,50	2,9	1,6
Химопсин	23,66±2,30	1,14	9,7	4,8
Папаин	23,75±0,30	0,16	1,4	0,7
Щелочной	11,65±0,20	0,07	1,5	0,6
<i>Дифенгидрамин / рыжая шерсть</i>				
Химотрипсин	19,95±0,90	0,43	4,3	2,2
Химопсин	17,86±1,30	0,66	7,4	1,3
Папаин	18,75±2,50	1,24	13,4	6,6
Щелочной	9,21±2,60	1,32	28,8	14,3

поставимого с его количеством при хроническом приеме (табл. 2). Следует также отметить, что в шерсти рыжего окраса фенобарбитал накопился в несколько большем количестве (20,96±1,3 нг/мг после гидролиза химотрипсином), чем в шерсти черного окраса (19,24±2,3 нг/мг). Вещество основной природы (дифенгидрамин) обнаружено в черной и рыжей шерсти в количестве, примерно в 3–4 раза ниже, чем при регулярном приеме. При этом количество дифенгидрамина, извлеченного из рыжей шерсти, примерно в 2 раза больше (12,60±2,6 нг/мг), чем из черной (5,65±2,4 нг/мг).

Статистическая обработка полученных результатов (табл. 3) показала высокую погрешность ε% (41,7–25,3%) и CV% (21,1–20,7%), что не соответствует критерию приемлемости. В связи с этим говорить о возможности проведения достоверной количественной оценки наркотических и психотропных веществ спустя 1 мес после окончания приема вещества затруднительно, можно говорить только о факте обнаружения вещества.

тических параметрах данных веществ: период полувыведения фенобарбитала составляет 70–100 ч, за этот период времени он успевает накопиться в тканях организма, в том числе в волосах, которые отрастают в течение 4 нед. Дифенгидрамин имеет период полувыведения до 9 ч, быстро метаболизирует с образованием гидрофильных метаболитов, практически не накапливается в тканях (в течение 1-х суток после интоксикации концентрация во внутренних органах снижается на 1/3), поэтому и не значительно накапливается в волосах после последнего приема [12].

Через 1 мес после окончания приема содержание вещества кислой природы (фенобарбитала) в черной и рыжей шерсти снизилось до уровня, со-

### Заключение

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало, что методика пробоподготовки волос (шерсти) ферментативным гидролизом в сочетании с последующим анализом методом ГХ-МС позволяет обнаружить вещества в биообъекте человека, даже после того, как исследование мочи и крови дают отрицательные результаты. Данную методику можно использовать для получения ретроспективной информации об употреблении токсиканта. Однако полученные результаты имеют высокую погрешность определения, что делает невозможным проведение количественного определения токсиканта в данном объекте.

**Результаты статистической обработки данных количественного содержания фенобарбитала и дифенгидрамина в экстрактах из образцов шерсти на 42-е сутки эксперимента (n=5, P=95%)**

**Results of statistical processing of data on the quantitative content of phenobarbital and diphenhydramine in the extracts from hair samples on 42 days of the experiment (n=5; P=95%)**

Таблица 3

Table 3

жидкостей хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. Информационное письмо. М.: ФБГУ ННЦ Наркологии, 2014.

3. Савчук С.А., Никитина Н.М., Зулаева А.С., Несмеянова Н.И., Константинова С.Д. Применение методов ГХ-МС и ВЭЖХ-МС/МС для определения наркотических веществ в волосах. Наркология. 2012; 10 (17): 72–9.

4. Слустовская Ю.В., Стрелова О.Ю., Крысько М.В., Куклин В. Н. Исследование волос с целью диагностики употребления психоактивных веществ. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2019; 1: 120–6.

5. Симонов Е.А., Изотов Б.Н., Фесенко А.В. Наркотики: методы анализа на коже, в ее придатках и выделениях. М.: «Анахарсис», 2000; 130.

6. Слустовская Ю.В., Стрелова О.Ю. Волосы как объект химико-токсикологического анализа. Токсикологический вестник. 2015; 5 (134): 13–9.

7. Kintz, P. Analytical and practical aspects of drug testing in hair. New York: Taylor & Francis Group. 2007; 382.

8. Society of Hair Testing. [Electronic resource]. Access mode: <https://www.sohr.org/>

9. Noriaki S., Atsushi N., Tooru K., Keiko S. Incorporation of zolpidem and methoxyphenamine into white hair strands after single administrations: Influence of hair pigmentation on drug incorporation. Forensic Science International, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.forsci-int.2019.05.013>

10. Tooru K., Noriaki S., Keiko S., Shuntaro M. Time-Course Mass Spectrometry Imaging for Depicting Drug Incorporation into Hair. Analytical chemistry. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.5b00971>

11. Larsson B., Tjalve H. Studies on the mechanism of drug binding to melanin. Biochem. Pharmacol. 1978; 28: 1181–7.

12. Фармако и токсикокинетические параметры лекарственных, наркотически и других токсических веществ. Российский центр судебно-медицинской экспертизы. Информационное письмо. М., 1999; 21.

13. Слустовская Ю.В., Стрелова О.Ю., Крысько М.В. Разработка методики ферментативного гидролиза для изолирования токсичных веществ из образцов волос. Судебно-медицинская экспертиза. 2017; 2 (60): 36–40. <https://doi.org/10.17116/sudmed201760236-40>

14. Крысько М.В., Слустовская В.Ю., Стрелова О.Ю., Куклин В.Н. Апробация методики ферментативного

Фермент	Метрологические характеристики результатов количественное содержание МЛВ в шерсти			
	$\bar{x} \pm \Delta x$ нг/мг	S	ε%	CV%
<i>Фенобарбитал / черная шерсть</i>				
Химотрипсин	19,24±2,30	1,15	12,1	5,9
Химопсин	19,85±0,50	0,28	2,6	1,4
Папаин	16,21±2,20	1,20	13,7	7,4
Кислотный	8,07±1,90	0,93	23,3	11,6
<i>Фенобарбитал / рыжая шерсть</i>				
Химотрипсин	20,96±1,30	0,66	6,3	3,1
Химопсин	18,67±1,00	0,54	5,4	2,9
Папаин	17,91±0,80	0,41	4,3	2,3
Кислотный	6,67±1,80	0,89	26,8	13,3
<i>Дифенгидрамин / черная шерсть</i>				
Химотрипсин	5,43±2,30	1,12	41,7	20,7
Химопсин	5,65±2,40	1,19	42,5	21,1
Папаин	5,08±0,90	0,47	17,2	9,3
Щелочной	8,67±1,80	0,90	20,9	10,4
<i>Дифенгидрамин / рыжая шерсть</i>				
Химотрипсин	6,78±2,30	0,93	34,1	13,6
Химопсин	12,60±2,60	1,41	28,7	11,2
Папаин	10,05±2,50	0,99	25,3	9,8
Щелочной	9,17±2,70	1,34	29,4	14,6

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

**Conflict of interest**

The authors declare no conflict of interest

**Литература**

1. Тиганов А.С. Злоупотребление седативно-снотворными средствами. Экзогенные психические расстройства. Ч. 5. (Нет наркотикам: информационно-публичный ресурс). М., 2002.

2. Савчук С.А. и др. Обнаружение синтетических каннабимиметиков, наркотических, психоактивных веществ и их метаболитов в моче, волосах и ногтях методами

гидролиза на природно и искусственно окрашенных волосах для изолирования лекарственных веществ. Научные Вестники. Серия Медицина. Фармация. 2018; 4 (41): 659–71. <https://doi.org/10.18413/2075-4728-2018-41-4-659-671>

### References

1. Tiganov A.S. Abuse of sedative-hypnotic drugs. Exogenous mental disorders. Part 5. No to drugs: public information resource. M., 2002 (in Russian)
2. Savchuk S.A. Detection of synthetic cannabimimetics, narcotic, psychoactive substances and their metabolites in urine, hair and nails by chromatographic liquid methods with mass spectrometric detection. Information mail. M.: FBSU NSC Narcologiya, 2014 (in Russian)
3. Savchuk S.A., Nikitina N.M., Zulaeva A.S., Nesmeyanova N.I., Konstantinova S.D. Application of GC-MS and HPLC-MS / MS methods for the determination of narcotic substances in hair. Narcologiya. 2012; 10 (17): 72–9 (in Russian)
4. Slustovskaya Yu.V., Strelova O.Yu., Krysko M.V., Kuklin V.N. Hair research to diagnose the use of psychoactive substances. Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii. 2019; 1: 120–6 (in Russian)
5. Simonov E.A., Izotov B.N., Fesenko A.V. Drugs: analysis methods on the skin, in its appendages and secretions. M.: Anaharsis, 2000; 130 (in Russian)
6. Slustovskaia Ju. V., Strelova O. Ju. Hair as object of chemical and toxicological analysis. Toxicologicheskii Vestnik. 2015; 5 (134): 13–9 (in Russian)
7. Kintz P. Analytical and practical aspects of drug testing in hair. New York: Taylor & Francis Group. 2007; 382.
8. Society of Hair Testing. [Electronic resource]. Access mode: <https://www.sohr.org/>
9. Noriaki S., Atsushi N., Tooru K., Keiko S. Incorporation of zolpidem and methoxyphenamine into white hair strands after single administrations: Influence of hair pigmentation on drug incorporation. Forensic Science International. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2019.05.013>
10. Tooru K., Noriaki S., Keiko S., Shuntaro M. Time-Course Mass Spectrometry Imaging for Depicting Drug Incorporation into Hair. Analytical chemistry. DOI: 10.1021/acs.analchem.5b00971
11. Larsson B., Tjalve H. Studies on the mechanism of drug binding to melanin. Biochem. Pharmacol. 1978; 28: 1181–7.
12. Slustovskaya Yu.V., Strelova O.Yu., Krysko M.V. The development of the method for enzymatic hydrolysis for the extraction of toxic substances from the hair samples. Forensic-medical examination. 2017; 2 (60): 36–40. <https://doi.org/10.17116/sudmed201760236-40> (in Russian)
13. Information letter Pharmacology and toxicokinetic parameters of medicinal, narcotic and other toxic substances Russian Center for Forensic Medicine. M., 1999; 21 (in Russian)
14. Krysko M.V., Slustovskaya Yu.V., Strelova O.Yu., Kuklin V.N. Approval of the method of enzymatic hydrolysis on natural and dyed hair for the extraction of medicinal substances. Nauchnie Vedomosti. Seriya Meditsina. Farmatsiya. 2018; 4 (41): 659–71. <https://doi.org/10.18413/2075-4728-2018-41-4-659-671> (in Russian)

*Поступила 20 сентября 2019г*

*Received 20 September 2019*

*Принята к публикации 10 июля 2020г.*

*Accepted 10 July 2020*