

Маркеры новых синтетических каннабимиметиков В МОЧЕ

- ДВОРСКАЯ О.Н.** к.ф.н., доцент кафедры токсикологической химии
ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России,
614990, Пермь, ул.Полевая, 2; e-mail: kaftox@mail.ru
- КАТАЕВ С.С.** к.х.н., зав. судебно-химическим отделением
ГКУЗОТ «Пермское краевое бюро судебно-медицинской экспертизы»,
614077, Пермь, ул. Старцева, 61; e-mail: forenschemist@narod.ru
- МЕЛЕНТЬЕВ А.Б.** к.х.н., зав. судебно-химическим отделением
ГБУЗ «Челябинское областное бюро судебно-медицинской экспертизы»,
454076, Челябинск, ул. Варненская, 4-б; e-mail: amelentyev@sme74.ru
- КУРДИНА Л.Н.** к.х.н., зав. химико-токсикологической лабораторией,
ГБУЗ «Пермский краевой наркологический диспансер»,
614000, Пермь, ул. Монастырская, 95-б

Описаны маркеры, позволяющие установить факт употребления новых каннабимиметиков (PB-22, PB-22F, BB-22, FUB-PB-22, AB-PINACA, 5F-AB-PINACA, AB-FUBINACA, AB-CHMINACA). Использовались процедуры скрининга мочи потребителей каннабимиметиков с применением методов жидкость-жидкостной экстракции, твердофазной экстракции и газовой хроматографии с масс-спектрометрией. Приведены газохроматографические и масс-спектрометрические характеристики метиловых эфиров маркеров новых синтетических каннабимиметиков, которые могут быть полезны в практике судебно-химического и химико-токсикологического анализа.

Ключевые слова: каннабимиметики, метаболизм, ферментативный гидролиз, жидкость-жидкостная экстракция, твердофазная экстракция, газовая хроматография — масс-спектрометрия

Введение

В период 2012—2013 гг. на рынке курительных смесей в некоторых регионах Российской Федерации (РФ) наблюдалось появление ряда новых синтетических каннабимиметиков (СК) [1, 15] и их аналогов.

По химической структуре СК, выявленные в 2013 г., можно разделить на две группы (рис. 1).

Первая группа — СК, сложные эфиры 8-гидрооксихинолина и производных алкилиндола: каннабимиметики PB-22, PB-22F, BB-22, FUB-PB-22. PB-22F является фторированным аналогом PB-22 и отличается от него наличием в 5 положении N-алкильной цепи атома фтора. BB-22 и FUB-PB-22 представляют собой модификации структуры PB-22, полученные путём варьирования заместителя у атома азота 1 в индольном фрагменте.

Вторая группа — СК, амиды валина и производных алкилиндазола, представлены четырьмя наименованиями: AB-PINACA, 5F-AB-PINACA, AB-FUBINACA, AB-CHMINACA. 5F-AB-PINACA отличается от AB-PINACA наличием в 5 положении N-алкильной цепи атома фтора. Каннабимиметики AB-FUBINACA и AB-CHMINACA представляют собой модификации

структуры AB-PINACA, полученные путём варьирования N-алкильных заместителей.

В табл. 1 представлены наименования, синонимы, химические названия и другие характеристики СК.

В 2012—2013 гг. отмечено быстрое реагирование российского законодательства в отношении СК. Постановлением правительства РФ от 10.07.2013 №580 хинолин-8-ил-1-пентил-1H-индол-3-карбоксилат (PB-22) и его производные внесены в Список I наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, оборот которых в РФ запрещён [10]. Постановлением Правительства РФ №788 от 09.09.2013 г. AB-PINACA, 5F-AB-PINACA и AB-FUBINACA также включены в перечень Списка I [11], как N-(1-карбамоил-2-метилпропил)-1-пентил-1H-индазол-3-карбоксамид и его производные, и производные N-(1-карбамоил-2-метилпропил)-1-(фенилметил)-1H-индазол-3-карбоксамиды соответственно.

Запретительные меры в отношении появляющихся СК приводят к быстрому изменению их ассортимента на рынке потребителей курительных смесей, что создаёт определённые трудности обнаружения фактов их употребления. После выявления новых соединений, их идентификации и отнесения к Спискам контролируемых веществ им на замену поступают новые с модифицированной структурой.

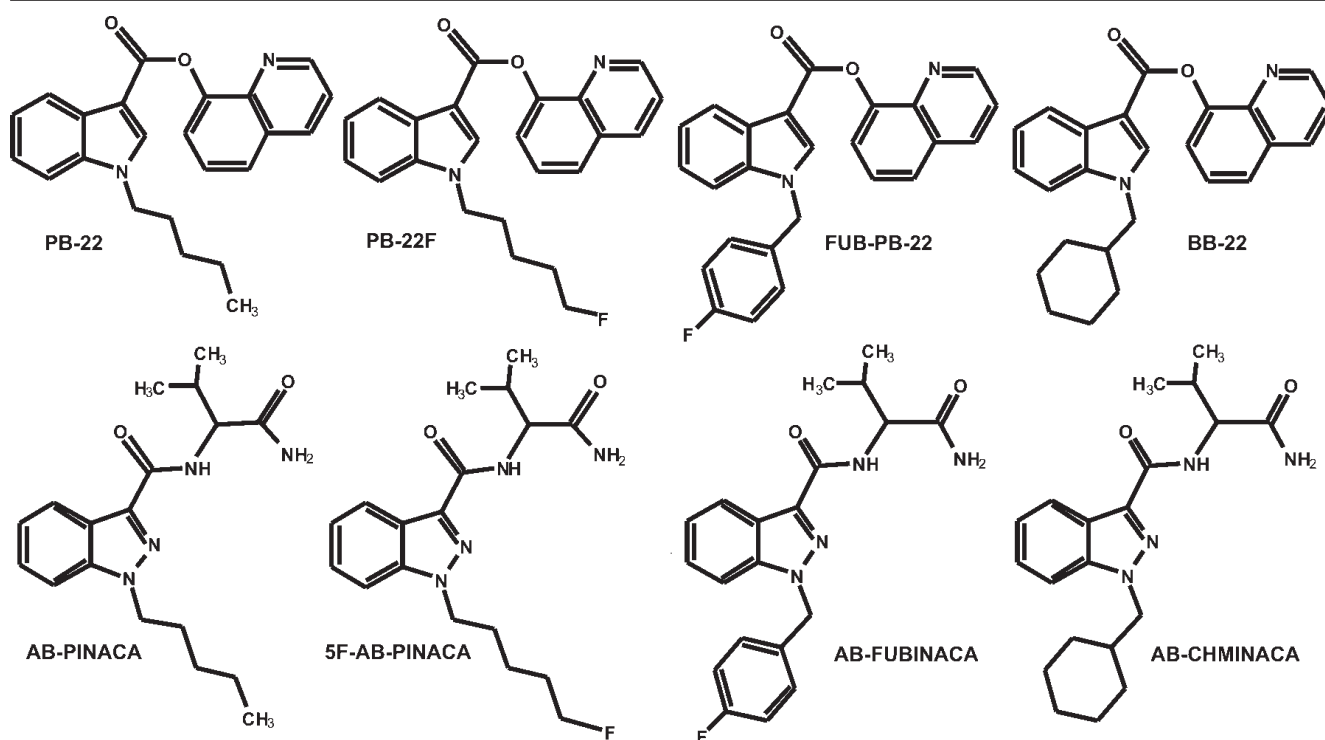


Рис. 1. Синтетические каннабимиметики, выявленные в 2013 г.

Наименования, химические названия и ряд других характеристик СК [13–16]

Таблица 1

Наименование / Синонимы	Химическое название	CAS №	Брутто-формула / Молекулярная масса, г/моль
Алкилиндолы. Группа 8-оксихинолина			
PB-22 / QUPIC, QCBL-018, MN-25, LTI-696	Хинолин-8-ил-1-пентил-1 <i>H</i> -индол-3-карбоксилат	1400742-17-7	C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₂ / 358,4
PB-22F / 5F-PB22, QCBL-2201, MN-25F	Хинолин-8-ил-1-(5-фторпен-тил)-1 <i>H</i> -индол-3-карбоксилат	1400742-41-7	C ₂₃ H ₂₁ FN ₂ O ₂ / 376,4
BB-22 / QUCHIC, QCBL-CHM	Хинолин-8-ил-1-(циклогексилметил)-1 <i>H</i> -индол-3-карбоксилат	1400742-42-8	C ₂₅ H ₂₄ N ₂ O ₂ / 384,5
FUB-PB-22 / QCBL-BZ-F	Хинолин-8-ил-1-[(4-фторфе-нил)метил]-1 <i>H</i> -индол-3-карбоксилат	—	C ₂₅ H ₁₇ FN ₂ O ₂ / 396,4
Алкилиндазолы. Группа амидов валина			
AB-PINACA	N-[1-(Карбамоил)-2-метилпропил]-1-пентил-1 <i>H</i> -индазол-3-карбоксамида	1445752-09-9	C ₁₈ H ₂₆ N ₄ O ₂ / 330,4
5F-AB-PINACA	N-[1-(Карбамоил)-2-метилпропил]-1-(5-фторпентил)-1 <i>H</i> -индазол-3-карбоксамида	—	C ₁₈ H ₂₅ FN ₄ O ₂ / 348,4
AB-FUBINACA	N-[1-(Карбамоил)-2-метилпропил]-1-[(4-фторфенил)метил]-1 <i>H</i> -индазол-3-карбоксамида	1185282-01-2	C ₂₀ H ₂₁ FN ₄ O ₂ / 368,4
AB-CHMINACA	N-[1-(Карбамоил)-2-метилпропил]-1-(циклогексилметил)-1 <i>H</i> -индазол-3-карбоксамида	—	C ₂₀ H ₂₈ N ₄ O ₂ / 356,4

На сегодняшний день для семи из восьми СК действуют запретительные меры в соответствии с Постановлениями правительства РФ [10, 11]. СК FUB-PB-22 на настоящий момент не является контролируемым законодательством РФ веществом и не подпадает под действие Списков средств и веществ, оборот которых в РФ запрещён. Поэтому можно предположить, что именно он будет активно использоваться потребителями.

Постоянный мониторинг и мобильное выявление новых типов каннабимиметиков, а также идентификация их метаболитов в биологическом материале является важным фактором для предотвращения злоупотребления наркотическими средствами данной группы.

Процесс изучения метаболизма и методов выявления метаболитов новых СК в биологическом материале является важной задачей экспертной практики, так как экскреция СК с мочой происходит в основном в виде метаболитов, что обусловлено высокой липофильностью нативных СК, а также из-за низких концентраций метаболитов в моче. В работах [3, 5, 6, 9] отмечено также, что в образцах мочи потребителей PB-22, AB-PINACA, AB-FUBINACA и AB-CHMINACA нативные каннабимиметики не были обнаружены.

Основным путём метаболизма изученных синтетических каннабимиметиков, производных алкилиндола (JWH-018, JWH-250, JWH-203 и др.), является гидроксирование с последующим образованием конъюгатов с глюкуроновой кислотой [12]. Также отмечено, что наиболее ценными для токсикологического анализа являются однозамещённые гидроксиметаболиты.

В отличие от описанных ранее производных алкилиндола (JWH-018, JWH-250 и др.), каннабимиметики PB-22, PB-22F и FUB-PB-22, содержащие в своей структуре сложноэфирную связь, подвергаются биотрансформации, главным образом, путём гидролиза эфирной связи с образованием карбоксильных метаболитов. Последние предложены в качестве маркеров для целей выявления случаев употребления каннабимиметиков PB-22, PB-22F и FUB-PB-22 [2, 4, 6].

AB-PINACA, AB-FUBINACA и AB-CHMINACA как представители СК алкилиндазолов группы валина подвергаются биотрансформации в основном по пути гидролиза концевой амидной связи до образования соответствующих каннабимиметику метаболитов, содержащих карбоксильную группу [3, 5, 9]. Они предложены в качестве маркеров для выявления употребления AB-PINACA, AB-FUBINACA и AB-CHMINACA.

Цель работы — обобщение данных для выявления употребления маркеров СК поколения 2012—2013 гг. в моче потребителей курительных смесей с применением различных, в том числе рутинных, методов анализа, включающих жидкость-жид-

костную (ЖЖЭ), твердофазную экстракцию (ТФЭ) и газовую хроматографию с масс-спектрометрическим детектированием (ГХ-МС).

Экспериментальная часть

Оборудование

Газовый хроматограф Agilent 7820, масс-селективный детектор Agilent 5975 Agilent, США, колонка капиллярная HP-5MS, внутренний диаметр 0,25 мм, длина 30 м, толщина пленки 0,25 мкм. Для твердофазной экстракции применяли систему с вакуумной камерой на 12 позиций Supelco, насос низкого вакуума AIR CADET, США. Термоблок ПЭ-4030, одноканальный испаритель ПЭ-2300, микровстряхиватель ПЭ-2 (ОАО «Экрос», Россия). Полуавтоматические пипетки-дозаторы, позволяющие отбирать объёмы жидкостей 4—40, 40—200 мкл и 0,2—1, 1—5 мл. В качестве источника микроволнового излучения применяли бытовую микроволновую печь Rolsen MS1770SA, Россия.

Материалы

В исследовании применялись патроны для ТФЭ SampliQ EVIDEX — 200 мг-3 мл Agilent, США. β -глюкуронидаза, Type HP-2, From Helix Pomatia, 101400 ЕД/мл Sigma-ALDRICH CHEMI, Германия. Все используемые растворители и реактивы градации «х.ч.». Пробы мочи до исследования хранились при +4°C.

Подготовка проб

с использованием ферментативного гидролиза и ТФЭ

Метод 1. К пробам мочи объёмом по 0,5 мл прибавляли по 50 мкл спиртовых растворов внутренних стандартов: этилморфина гидрохлорида (0,02 мг/мл), *N*-этилбензиламина (0,01 мг/мл) и гексенала (0,2 мг/мл). Далее проводили предварительную подготовку образцов с применением ферментативного гидролиза. К пробе мочи прибавляли 250 мкл 1/15М фосфатного буфера рН 6 и 25 мкл β -глюкуронидазы, флакон укупоривали и выдерживали при 45°C в течение 2 ч.

К образцам мочи без гидролиза и после гидролиза прибавляли 2 мл 1/15М фосфатного буфера (рН 4,8). Содержимое флаконов центрифугировали при 3000 об./мин в течение 10 мин, центрифугат отделяли от осадка.

Для экстракции использовали патроны для ТФЭ SampliQ EVIDEX (200 мг/3 мл) со смешанной фазой. Кондиционирование сорбента осуществляли путём последовательного пропускания через картридж 2 мл 95%-ного этанола и 2 мл 1/15 М фосфатного буфера (рН 4,8). Далее загружали образец со скоростью 1 мл/мин. Промывку проводили последовательно: 1 мл

1/15 М фосфатного буфера (рН 4,8) и 1 мл 10%-ного этанола. Сушку патрона производили под вакуумом в течение 10—15 мин. Элюат I получали двукратным пропуском через патрон смеси *n*-гексан — этилацетат (3:1) по 2 мл. Элюат II — двукратным пропуском через патрон смеси дихлорметан-*изо*-пропанол — 25% аммиак (4:1:0,1) по 2 мл. Элюаты I и II испаряли в токе азота при 40°C.

Дериватизация

Метилирование. К сухому остатку элюата I прибавляли 500 мкл безводного ацетона, 40 мкл йодистого метила и 20—25 мг безводного карбоната калия, герметично закрывали и нагревали при 60°C в течение 60 мин в термоблоке. Флакон охлаждали, отбирали жидкую фракцию реакционной смеси, переносили в чистую виалу и испаряли в токе азота при 40°C. Сухой остаток растворяли в 100 мкл безводного этилацетата и 1 мкл вводили в испаритель ХМС.

Ацетилирование. К сухому остатку элюата II прибавляли 40 мкл безводного пиридина и 60 мкл уксусного ангидрида (замывая стенки виалы), виалу плотно закупоривали и обрабатывали микроволновым излучением в СВЧ-печи с мощностью 560 Вт в течение 5 мин. После охлаждения флакон вскрывали и выпаривали избыток реагентов в токе азота (не выше 40°C). Сухой остаток растворяли в 100 мкл безводного этилацетата и 1 мкл вводили в испаритель ХМС.

Режим работы газового хроматографа с масс-селективным детектором

Скорость потока газа-носителя (гелий) через колонку 1,5 мл/мин, режим работы испарителя split/splitless (деление потока 15:1, с задержкой включения 1 мин после ввода пробы). Температура испарителя хроматографа и интерфейса детектора задавалась 250 и 280°C. Температура колонки: начальная

70°C в течение 2 мин и прогрев до 280°C со скоростью программирования 20 град./мин, выдержка при конечной температуре 12 мин.

Напряжение на умножителе масс-селективного детектора устанавливали равной величине автоматической настройки детектора. Регистрация масс-спектров для ацетильных и метильных производных в режиме полного сканирования ионов в интервале масс 42—450 а.е.

Подготовка проб

с использованием щелочного гидролиза и ЖЖЭ

Метод 2. Во флакон объемом 10 мл помещали 1 мл метанола, 1 мл мочи, прибавляли 50 мкл раствора внутреннего стандарта (1 мкг/мл Δ-8-ТГК кислоты), 100 мкл 50%-ного раствора NaOH и перемешивали. Флакон плотно закупоривали и помещали в термоблок на 10 мин при 60°C. После охлаждения, флакон вскрывали, прибавляли 6 н раствор HCl до рН 2—3 и дважды экстрагировали смесью *n*-гексан — этилацетат (7:1) порциями по 5 мл каждая. Верхний слой отделяли, выпаривали до сухого остатка в токе теплого воздуха (40°C).

Дериватизация

К сухому остатку прибавляли 180 мкл безводного диметилсульфоксида и 20 мкл 25%-ного метанольного раствора тетраметиламмония гидроксида, перемешивали (замывая стенки флакона), через 2 мин прибавляли 30 мкл йодистого метила и флакон выдерживали 20 мин при комнатной температуре. Далее к дериватизационной смеси прибавляли 4 мл гексана и экстрагировали 5 мин (при интенсивном перемешивании). Гексановый экстракт отделяли и выпаривали до сухого остатка в токе теплого воздуха (40°C).

Сухой остаток дериватизированного образца растворяли в 75 мкл этилацетата и 3 мкл вводили в инжектор хроматографа с масс-селективным детектором.

Таблица 2

Величины m/z и интервалы регистрации характеристических ионов

Соединение	m/z регистрируемых ионов			Интервал регистрации, мин
PB-22 маркер, метил-	188	214	245	7,8 — 8,35
PB-22F маркер, метил-	188	232	263	8,35 — 9,10
BB-22, метил-	188	240	271	9,10 — 10,00
FUB-PB-22, метил-	109	252	283	
ТГКВ к-та*, диметил-	285	329	344	10,00 — 10,80
AB-PINACA маркер, метил-	215	286	345	10,80 — 11,60
5F-AB-PINACA маркер, метил-	233	304	363	11,60 — 13,50
Дельта-8-ТГК к-та**, диметил-	316	245	—	
ТГК к-та, диметил-	313	357	372	
AB-CHMINACA маркер, метил-	241	312	371	13,50 — 15,00
AB-FUBINACA маркер, метил-	109	324	383	

Примечание. * 11-нор-дельта-9-тетрагидроканнабиварин-9-карбоновая кислота; ** 11-нор-дельта-8-тетрагидроканнабинол-9-карбоновая кислота — внутренний стандарт

Режим работы газового хроматографа с масс-селективным детектором

Скорость газа носителя (гелий) — 1,5 мл/мин, режим работы испарителя split/splitless (деление потока 10:1, с задержкой включения 1 мин после ввода пробы). Температура испарителя ГХ — 250°C; интерфейс МС детектора — 280°C. Температура колонки программируемая: начальная — 70°C в течение 1 мин, затем нагревание со скоростью 30 градусов в минуту до 250°C, далее прогрев печи со скоростью 3 градуса в минуту до 275°C, после прогрев до 290°C с выдержкой при конечной температуре 5 мин. Режим работы детектора (табл. 2): селективный ионный мониторинг в интервале 7,8—15 мин, напряжение на умножителе устанавливается на 200 В выше величины автоматической настройки.

Программное обеспечение исследований

Обработку хроматограмм с целью идентификации компонентов проб проводили с использованием программ ChemStation G1701DA и AMDIS (The Automatic Mass Spectral Deconvolution and Identification System, NIST).

Результаты расчётов физико-химических констант (LogP) получены с использованием пакета программ ACD/Labs v6.0 (Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Canada).

Результаты исследования и их обсуждение

Общей особенностью СК, имеющих сложноэфирную связь с 8-гидроксихинолином, является лёгкий гидролиз данной связи. Это проявляется как при гидролизе *in vitro* минеральными кислотами и щелочами, так и *in vivo* при биотрансформации в организме человека. Таким образом, образуются соединения, ко-

торые могут использоваться как маркеры для выявления употребления веществ данной группы.

Общая схема образования маркеров СК и 8-гидроксихинолина из каннабимиметиков РВ-22, РВ-22F, ВВ-22, FUB-РВ-22 представлена на рис. 2.

Особенностью каннабимиметиков группы индазола, производных амида валина, является гидролиз концевой амидной группы в организме человека при биотрансформации. Это приводит к образованию соответствующих каннабимиметику метаболитов, содержащих карбоксильную группу, которые могут ис-

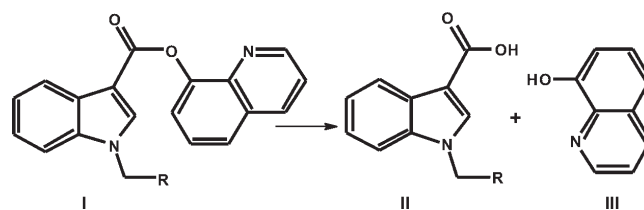


Рис. 2. Общая химическая структура каннабимиметиков РВ-22, РВ-22F, ВВ-22, FUB-РВ-22 (соединение I), их маркеров (соединение II) и 8-гидроксихинолина (соединение III).

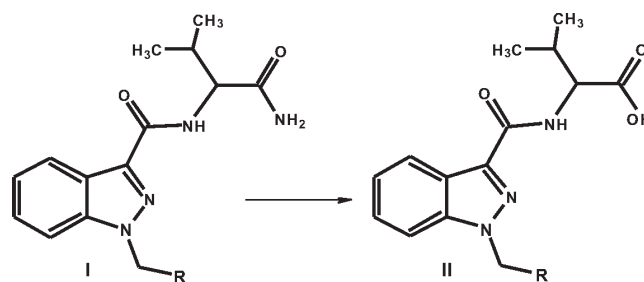


Рис. 3. Общая химическая структура каннабимиметиков АВ-PINACA, 5F-АВ-PINACA, АВ-FUBINACA, АВ-CHMINACA (соединение I) и их маркеров (соединение II).

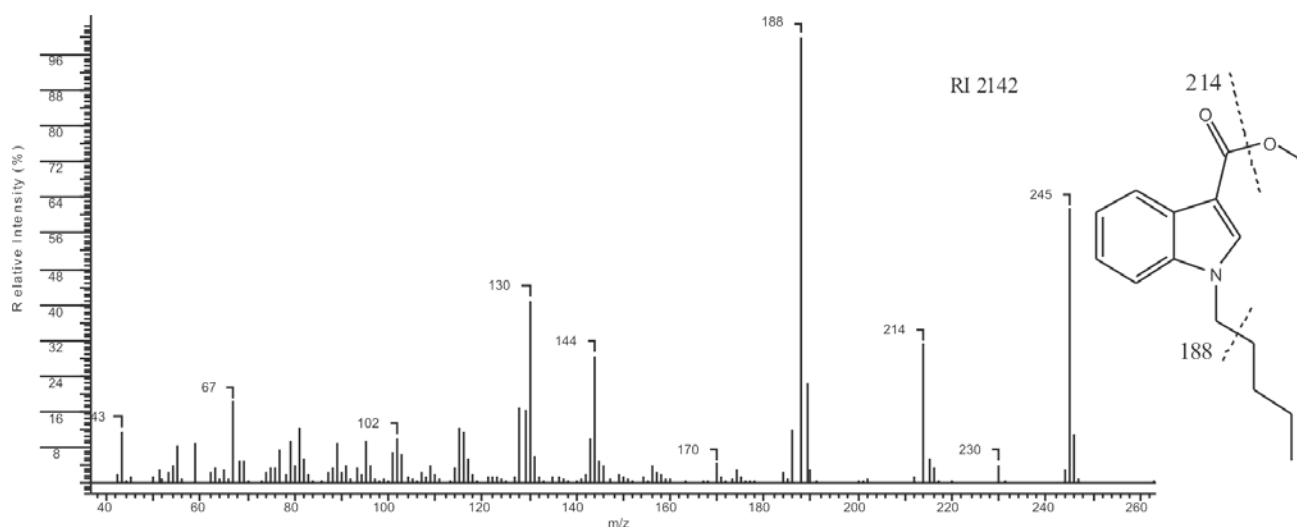


Рис. 4. Масс-спектр, индекс удерживания и структура метилового эфира маркера РВ-22.

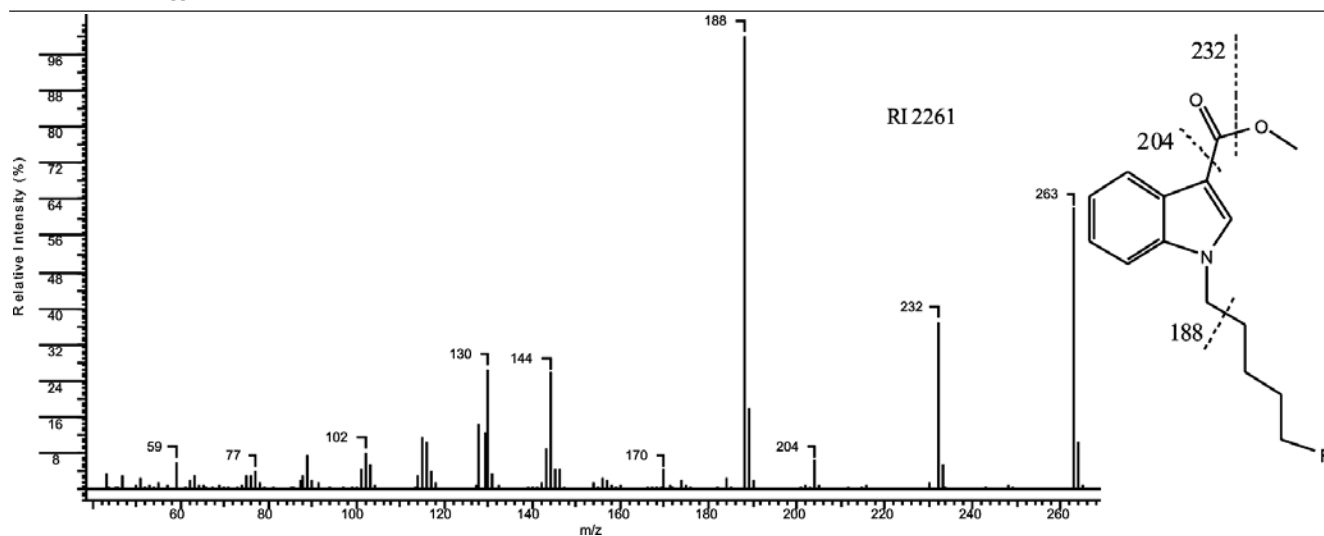


Рис. 5. Масс-спектр, индекс удерживания и структура метилового эфира маркера PB-22F.

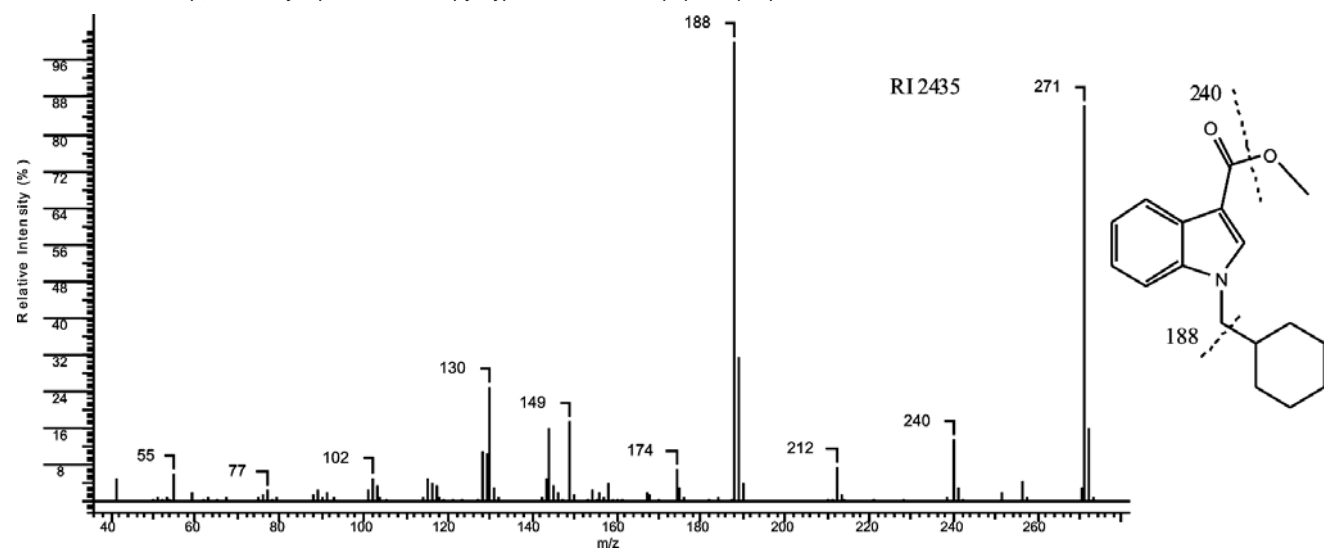


Рис. 6. Масс-спектр, индекс удерживания и структура метилового эфира маркера BB-22.

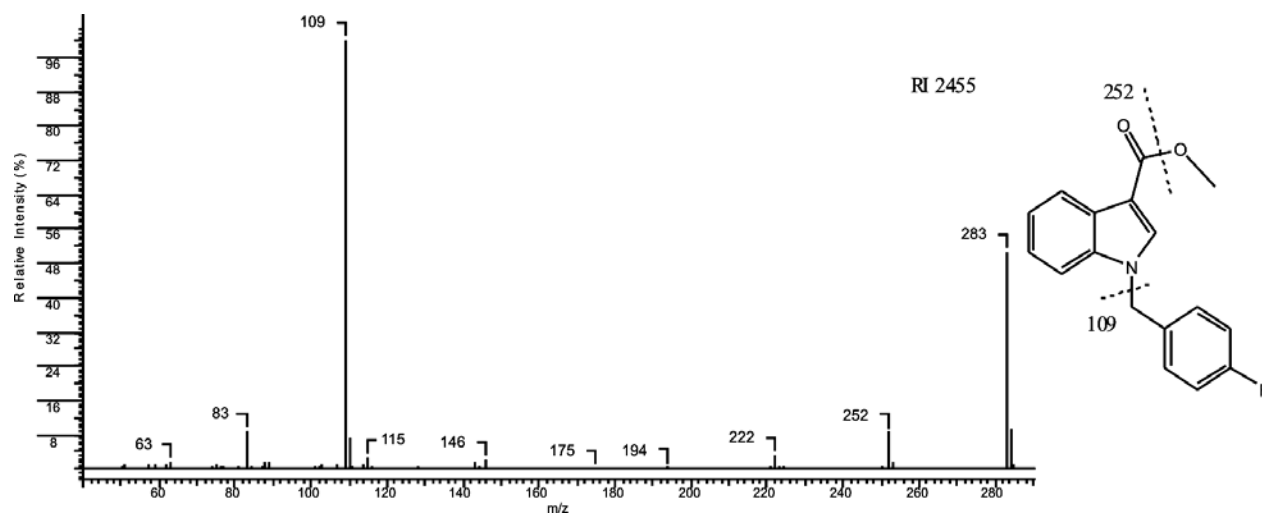


Рис. 7. Масс-спектр, индекс удерживания и структура метилового эфира маркера FUB-PB-22.

пользоваться как маркеры для выявления употребления веществ данной группы.

Общая схема образования маркеров СК из АВ-PINACA, 5F-AВ-PINACA, АВ-FUBINACA, АВ-CHMINACA представлена на рис. 3.

Продукты биотрансформации СК в большинстве случаев имеют полярные группы и применение дериватизации является важной стадией для ГХ-МС определения метаболитов синтетических каннабимиметиков.

Для соединений кислотного характера нами применялось алкилирование, для веществ основного характера — ацетилирование.

На рис. 4—7 приведены масс-спектры, индексы удерживания и структуры метиловых эфиров маркеров РВ-22, РВ-22F, ВВ-22, FUB-РВ-22.

Общими фрагментарными ионами для метиловых эфиров маркеров РВ-22, РВ-22F, ВВ-22 являются ионы, содержащие индольный цикл, помимо иона m/z 188, имеющего 100%-ную интенсивность в спектрах трёх маркеров, это также ионы с величиной m/z 144, 130, 116 (рис. 8).

На рис. 9—12 приведены масс-спектры, индексы удерживания и структуры метиловых эфиров маркеров АВ-PINACA, 5F-AВ-PINACA, АВ-FUBINACA и АВ-CHMINACA.

Имеются общие направления фрагментации, характерные для метиловых эфиров маркеров АВ-PINACA, 5F-AВ-PINACA, АВ-CHMINACA и АВ-FUBINACA с образованием ионов $[M-59]^+$ и $[M-130]^+$. Общими фрагментарными ионами для метиловых эфиров маркеров АВ-PINACA, 5F-AВ-PINACA, АВ-CHMINACA являются ионы, содержащие индазольный цикл, с величиной m/z 145, 131, 174 (рис. 13).

Характеры масс-спектров метиловых эфиров маркеров каннабимиметиков FUB-РВ-22 (рис. 7) и АВ-FUBINACA (рис. 12) несколько отличаются от маркеров, представленных выше. При наличии 4-фторбензильного заместителя в положении 1 индольного или индазольного цикла образуется энергетически выгодный ион с величиной m/z 109, который имеет в спектре интенсивность 100%.

С целью идентификации маркеров СК применялись два метода.

Метод 1 — скрининг наркотических и лекарственных веществ — включал в себя: энзиматический гидролиз мочи, ТФЭ с фракционированием, дериватизацию полученных элюатов, ГХ/МС-исследование в режиме детектора — полное сканирование ионов в интервале величин m/z 42 — 450 а.е.

Метод 2 — частный метод определения основного метаболита ТГК совместно с маркерами СК — включал в себя: щелочной гидролиз мочи, ЖЖЭ, дериватизацию полученного извлечения, ГХ/МС-исследование в режиме детектора — селективный ионный мониторинг.

В табл. 3 приведены ГХ/МС-характеристики для предложенных методов идентификации метиловых эфиров маркеров восьми рассматриваемых нами СК.

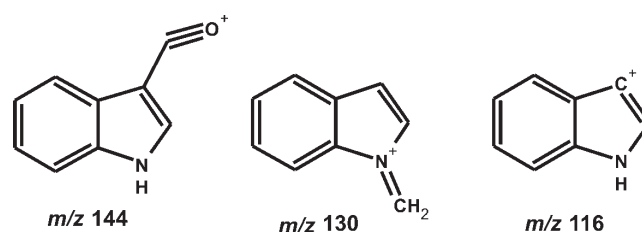


Рис. 8. Общие фрагментарные ионы для маркеров РВ-22, РВ-22F, ВВ-22.

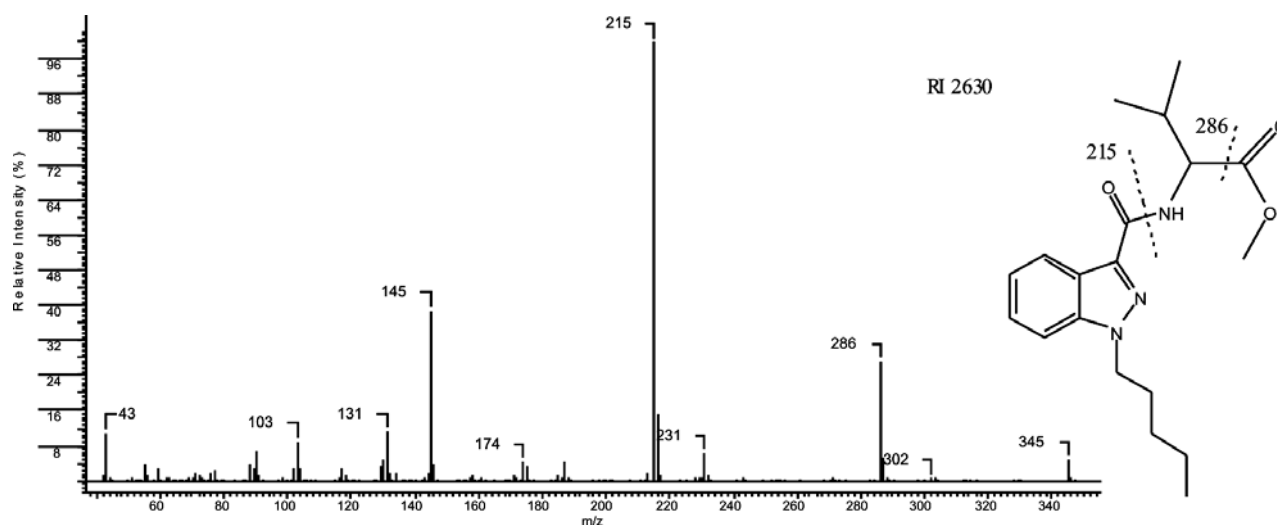


Рис. 9. Масс-спектр, индекс удерживания и структура метилового эфира. маркера АВ-PINACA.

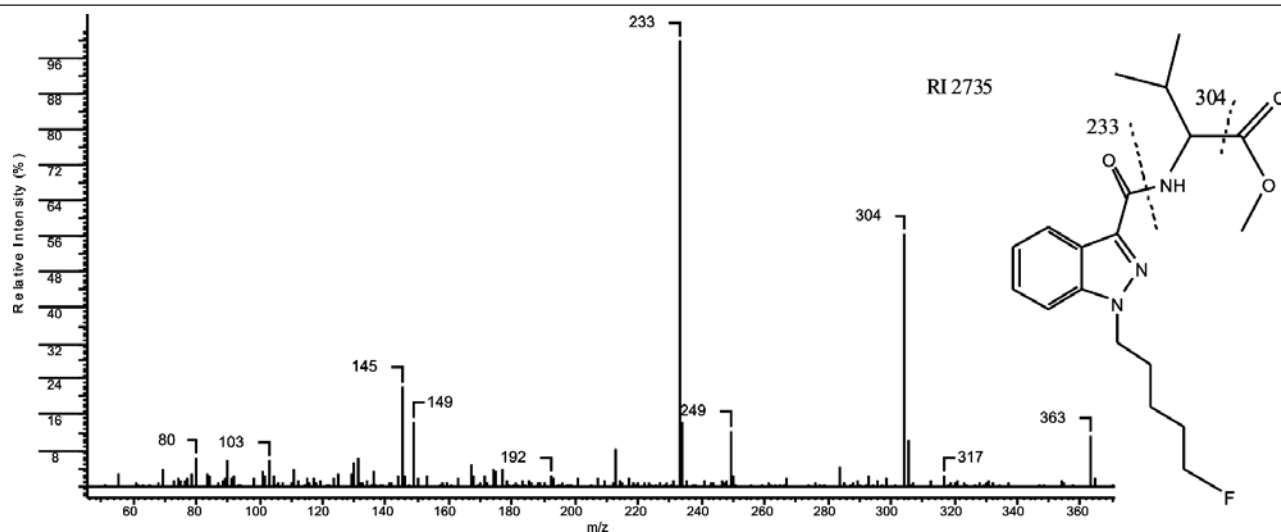


Рис. 10. Масс-спектр, индекс удерживания и структура метилового эфира маркера 5F-AB-PINACA.

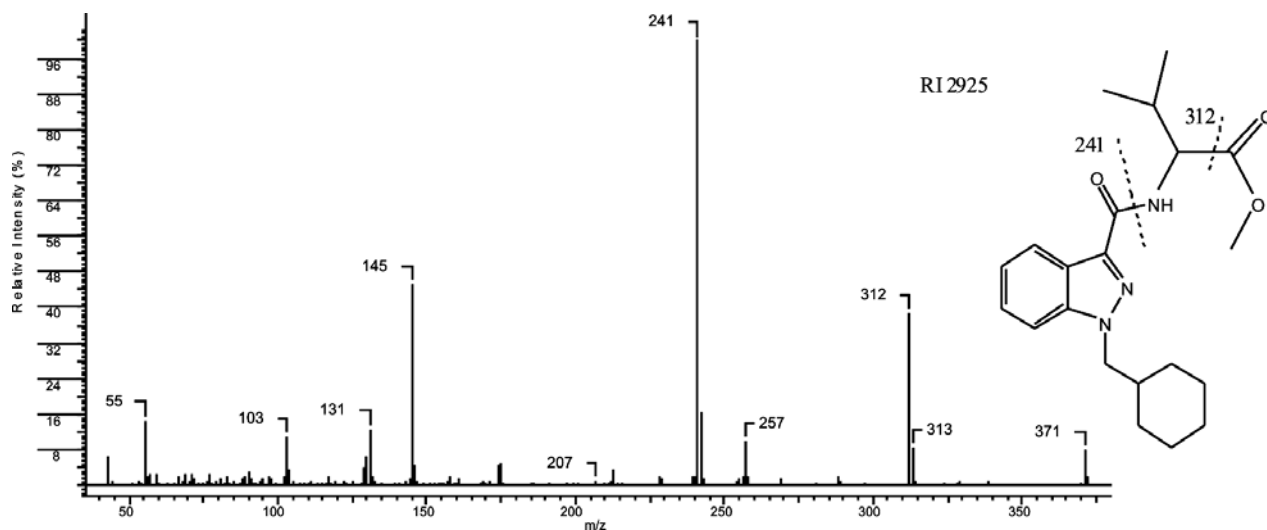


Рис. 11. Масс-спектр, индекс удерживания и структура метилового эфира маркера AB-CHMINACA.

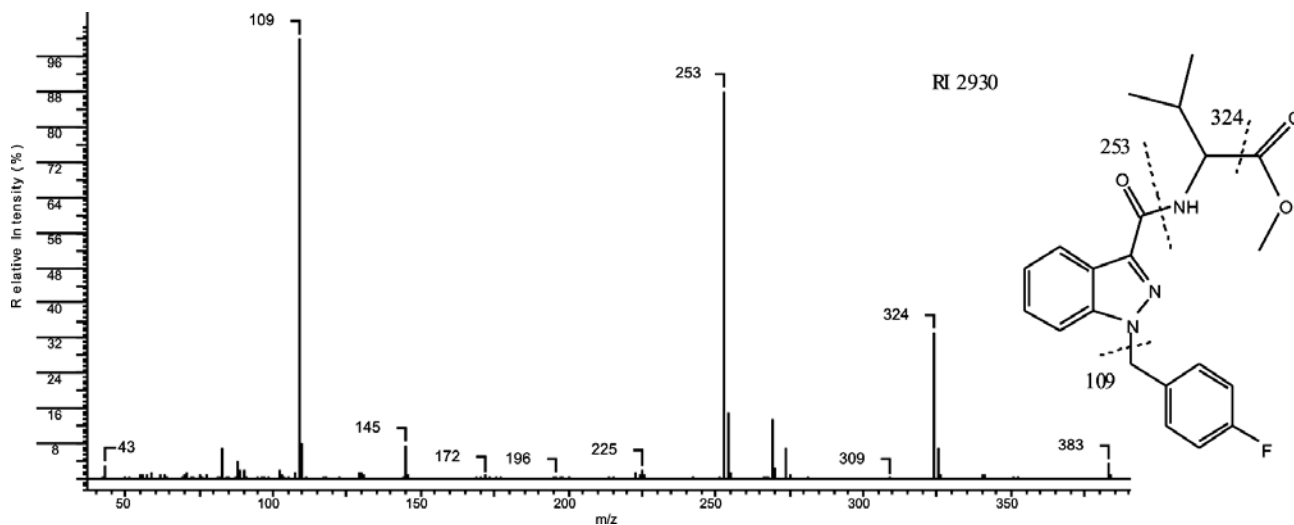


Рис. 12. Масс-спектр, индекс удерживания и структура метилового эфира маркера AB-FUBINACA.

В табл. 4 приведены результаты расчёта константы логарифма коэффициента распределения октанол — вода для маркеров СК, из которой следует, что все маркеры кислотного характера обладают высокой липофильностью и как следствие имеют высокую степень конъюгации (медиана составляет от 66 до 98%). Следует отметить также, что в образцах мочи потребителей нативные каннабимиметики РВ-22, РВ-22F, FUB-РВ-22, АВ-PINACA, АВ-FUBINACA и АВ-CHMINACA обнаружены не были.

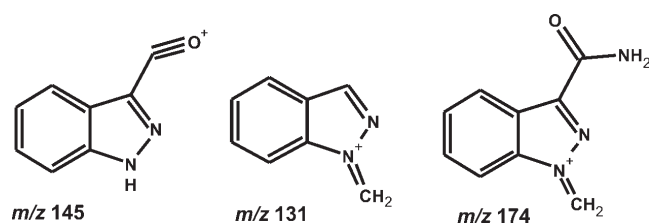


Рис. 13. Общие фрагментарные ионы для маркеров АВ-PINACA, 5F-АВ-PINACA, АВ-CHMINACA.

Таблица 3

ГХ/МС характеристики метиловых эфиров маркеров синтетических каннабимиметиков

Метиловый эфир маркера	Метод 1, $t_{уд}$, мин	Метод 2			Индекс удерживания
		$t_{уд}$, мин	m/z ионов (интенсивность ионов)		
РВ-22	11,35	7,99	188	214 (36) 245 (72)	2142
РВ-22F	11,88	8,51	188	232 (37) 263 (56)	2261
ВВ-22	12,62	9,65	188	240 (13) 271 (85)	2435
FUB-РВ-22	12,66	9,69	109	252 (8) 283 (45)	2455
АВ-PINACA	13,53	10,94	215	286 (34) 345 (7)	2630
5F-АВ-PINACA	14,11	11,93	233	304 (48) 363 (8)	2735
АВ-CHMINACA	15,46	13,96	241	312 (39) 371 (10)	2925
АВ-FUBINACA	15,53	14,04	109	324 (35) 383 (4)	2930

Таблица 4

Характеристика маркеров каннабимиметиков и степень их конъюгирования

Маркер	Log P	n	Конъюгация, % (медиана, %)
РВ-22	4,34	7	81 — 100 (97)
РВ-22F	3,56	16	80 — 100 (95)
FUB-РВ-22	3,97	5	85 — 96 (94)
8-гидроксихинолин*	1,87	25	19 — 100 (98)
АВ-PINACA	3,17	5	53 — 89 (66)
5F-АВ-PINACA	2,40	1	38
АВ-FUBINACA	2,81	5	18 — 96 (88)
АВ-CHMINACA	3,64	3	78 — 91 (88)

Примечание. * — для группы эфиров (суммарно)

Таблица 5

Обнаружение СК в биоматериале в 2013 г.

Синтетический каннабимиметик	СХО ЧОБСМЭ	СХО ПКБСМЭ	ХТЛ ПКНД
РВ-22	2	2	8
РВ-22F	7	20	27
FUB-РВ-22	—	5	23
АВ-PINACA	8	15	28
5F-АВ-PINACA	2	—	—
АВ-FUBINACA	3	—	10
АВ-CHMINACA	—	3	2

Высокая степень конъюгирования маркеров каннабимиметиков требует проведения гидролиза перед их анализом (оптимально: энзимного или щелочного), а высокая липофильность маркеров позволяет их выделять с использованием гидрофобных сорбентов либо сорбентов смешанного типа (например, SampliQ Evidex). Последние позволяют определять маркеры СК непосредственно в процедуре скрининга мочи на наркотические и лекарственные вещества.

Все идентифицированные маркеры приведённых СК были обнаружены в элюате I. В элюате II выявлялся 8-гидроксихинолин, являющийся метаболитом РВ-22, РВ-22F, ВВ-22, FUB-РВ-22.

Поскольку одной из проблем определения СК является отсутствие быстрых и недорогих методов предварительного анализа, нами была предпринята попытка использования для определения РВ-22 и РВ-22F в рутинном анализе методики определения основного метаболита ТК в моче [7] с использованием щелочного гидролиза и ЖЖЭ [6]. Использование метода 1 не всегда возможно в рутинном анализе из-за отсутствия β-глюкуронидазы и оборудования для ТФЭ.

В табл. 5 приведены данные статистики по случаям обнаружения СК в 2013 г. в судебно-химическом отделении Челябинского областного бюро судебно-медицинской экспертизы (СХО ЧОБСМЭ), судебно-химическом отделении Пермского краевого бюро судебно-медицинской экспертизы (СХО ПКБСМЭ) и химико-токсикологической лаборатории Пермского краевого наркологического диспансера (ХТЛ ПКНД).

Как показала практика применения модифицированного метода определения каннабиноидов (метод 2), в ряде случаев наряду с метаболитами каннабиноидов в пробах мочи обнаруживаются маркеры СК в виде метиловых эфиров.

Выводы

1. Описаны метаболиты, позволяющие установить факт употребления новых синтетических каннабимиметиков РВ-22, РВ-22F, ВВ-22, FUB-РВ-22, АВ-PINACA, 5F-AB-PINACA, АВ-FUBINACA, АВ-CHMINACA;

2. Приведены газохроматографические и масс-спектрометрические характеристики метильных производных основных метаболитов РВ-22, РВ-22F, ВВ-22, FUB-РВ-22, АВ-PINACA, 5F-AB-PINACA, АВ-FUBINACA, АВ-CHMINACA, которые могут быть использованы для целей судебно-химического и химико-токсикологического анализа;

3. Установлено, что маркеры рассматриваемых СК выводятся из организма человека с мочой в конъюгированном виде. Нативные каннабимиметики

РВ-22, РВ-22F, FUB-РВ-22, АВ-PINACA, АВ-FUBINACA и АВ-CHMINACA в образцах мочи потребителей не обнаружены;

4. Показана возможность выявления основных метаболитов синтетических каннабимиметиков РВ-22, РВ-22F, ВВ-22, FUB-РВ-22, АВ-PINACA, 5F-AB-PINACA, АВ-FUBINACA, АВ-CHMINACA в процедуре скрининга мочи на наркотические и лекарственные вещества и модифицированного метода определения каннабиноидов в моче с применением методов жидкость-жидкостной экстракции, твердофазной экстракции и газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием.

Список литературы

1. Головки А.И., Головки С.И., Леонтьева Л.В., Баринов В.А., Башарин В.А., Бонитенко Е.Ю., Иванов М.Б. Биологическая активность синтетических каннабиноидов, впервые выявленных в незаконном обороте за период 2011—2013 гг. // Наркология. — 2013. — №10. — С. 73—84.
2. Катаев С.С., Дворская О.Н. Идентификация метаболитов каннабимиметика FUB-РВ-22 в моче // Бултеровские сообщения. — 2013. — Т. 36, №12. — С. 15—21.
3. Катаев С.С., Дворская О.Н. Идентификация метаболитов каннабимиметика АВ-CHMINACA в моче методом ГХ-МС // Бултеровские сообщения. — 2013. — Т. 36, №12. — С. 27—33.
4. Катаев С.С., Зеленина Н.Б., Дворская О.Н. Идентификация маркеров каннабимиметиков РВ-22 и РВ-22F в моче методом ГХ-МС // Бултеровские сообщения. — 2013. — Т. 34, №4. — С. 116—122.
5. Катаев С.С., Зеленина Н.Б., Дворская О.Н. Идентификация метаболитов каннабимиметика АВ-PINACA в моче методом ГХ-МС // Бултеровские сообщения. — 2013. — Т. 35, №9. — С. 131—138.
6. Катаев С.С., Мелентьев А.Б., Дворская О.Н. Идентификация метаболитов каннабимиметика РВ-22 в моче // Бултеровские сообщения. — 2013. — Т. 36, №10. — С. 29—36.
7. Катаев С.С., Зеленина Н.Б., Дворская О.Н. Определение в моче основных метаболитов каннабимиметиков РВ-22 и РВ-22F методом ГХ-МС // Проблемы экспертизы в медицине. — 2013. — Т. 13, №2 (50). — С. 28—30.
8. Катаев С.С., Зеленина Н.Б., Мелентьев А.Б., Залесова В.А., Курдина Л.Н. Обнаружение каннабиноидов в моче // Судебно-медицинская экспертиза. — 2005. — №2. — С. 35—38.
9. Мелентьев А. Б., Катаев С. С., Дворская О. Н., Лабутин А.В. Идентификация маркеров каннабимиметика АВ-FUBINACA в моче методом ГХ-МС // Бултеровские сообщения. — 2013. — Т. 36, №11. — С. 111—118.
10. О внесении изменений в некоторые акты правительства Российской Федерации в связи с совершенствованием контроля за оборотом наркотических средств, прекурсоров наркотических средств и психотропных веществ [Электронный ресурс]: Постановление Правительства РФ №580 от 10.07.2013. Консультант Плюс: Правовые акты по здравоохранению. [2013]. (Технология проф).
11. О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации в связи с совершенствованием контроля за оборотом наркотических средств [Электронный ресурс]: Постановление Правительства РФ №788 от 09.09.2013. Консультант Плюс: Правовые акты по здравоохранению. [2013].

12. Савчук С.А., Григорьев А.М. Хромато-масс-спектрометрический анализ в наркологической и токсикологической практике. — М.: ЛЕНАНД, 2013. — 224 с.

13. Uchiyama N., Matsuda S., Wakana D., Kikura-Hanajiri R., Goda Y. New cannabimimetic indazole derivatives, N-(1-amino-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)-1-pentyl-1H-indazole-3-carboxamide (AB-PINACA) and N-(1-amino-3-ethyl-1-oxobutan-2-yl)-1-(4-fluorobenzyl)-1H-indazole-3-carboxamide (AB-FUBINACA) identified as designer drugs in illegal products // *Forensic Toxicology*. — 2013. — Vol. 31, №1. — P. 93—100.

14. Uchiyama N., Matsuda S., Kawamura M., Kikura-Hanajiri R., Goda Y. Two new-type cannabimimetic quinolinyl carboxylates, QUPIC and QUCHIC, two new

cannabimimetic carboxamide derivatives, ADB-FUBINACA and ADBICA, and five synthetic cannabinoids detected with a thiophene derivative a-PVT and an opioid receptor agonist AH-7921 identified in illegal products // *Forensic Toxicology*. — 2013. — Vol. 31, №1. — P. 223—240.

15. Shevyrin V., Melkozerov V., Nevero A., Eltsov O., Shafran Yu. Analytical characterization of some synthetic cannabinoids, derivatives of indole-3-carboxylic acid // *Forensic Sci. Int.* — 2013. — 232. — P. 1—10.

16. Caiman Chemical Company [Электронный ресурс] / Caiman Chemical Company. — 2013. — Режим доступа: <https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/14949>.

MARKERS OF NEW SYNTHETIC CANNABIMIMETICS IN URINE

DVORSKAYA O.N.

Chair of toxicological chemistry.

Perm State Pharmaceutical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Polevaya str., 2. Perm city, 614990; e-mail: kaftox@mail.ru

KATAEV S.S.

Forensic-chemical department. State healthcare establishment of special type «Perm regional bureau of forensic-medical expertise».

Startseva str., 61. Perm city, 614077; e-mail: forenschemist@narod.ru

MELENTYEV A.B.

Forensic-chemical department.

State healthcare «Chelyabinsk regional bureau of forensic-medical expertise».

Varnenskaya str., 4-b. Chelyabinsk city, 454076; e-mail: amelentyev@sme74.ru

KURDINA L.N.

State healthcare establishment «Perm regional narcological dispensary».

Monastyrskaya str., 95-b. Perm city, 614000

The markers, allowing to establish the fact of the use new cannabimimetics (PB-22, PB-22F, BB-22, FUB-PB-22, AB-PINACA, 5F-AB-PINACA, AB-FUBINACA, AB-CHMINACA) are described. Procedures of urine screening of cannabimimetics consumers' with application of methods liquid — liquid extraction, solid-phase extraction and a gas chromatography with mass spectrometry were used. Gas chromatographic and mass-spectrometric characteristics of methyl esters markers of new synthetic cannabimimetics, which can be useful in practice of the forensic-chemical and chemical-toxicological analysis are provided.

Key words: cannabimimetics, metabolism, enzymic hydrolysis, liquid-liquid extraction, solid-phase extraction, gas chromatography — mass spectrometry