

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.

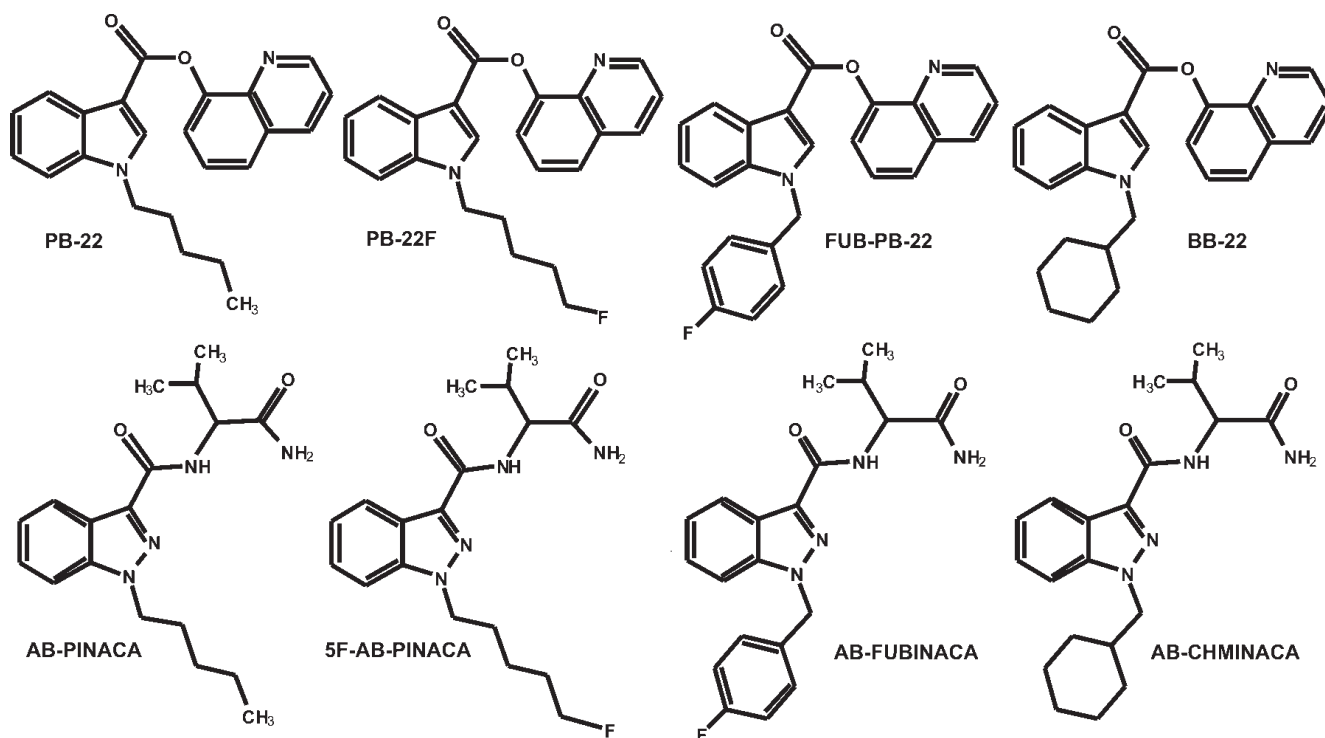


Рис. 1. Синтетические каннабимиметики, выявленные в 2013 г.

Таблица 1

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

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 пропусканием через патрон смеси *n*-гексан — этилацетат (3:1) по 2 мл. Элюат II — двукратным пропусканием 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-

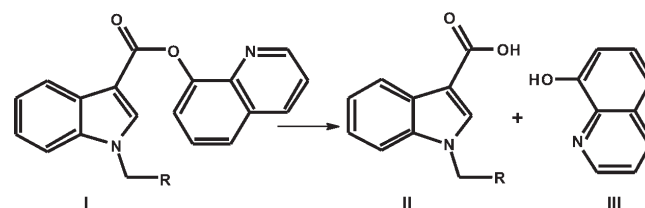


Рис. 2. Общая химическая структура каннабимиметиков РВ-22, РВ-22F, ВВ-22, FUB-РВ-22 (соединение I), их маркеров (соединение II) и 8-гидроксихинолина (соединение III).

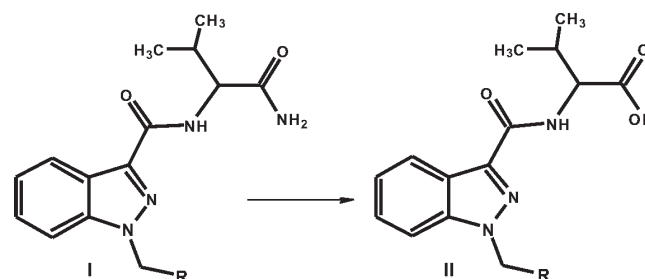


Рис. 3. Общая химическая структура каннабимиметиков АВ-PINACA, 5F-АВ-PINACA, АВ-FUBINACA, АВ-CHMINACA (соединение I) и их маркеров (соединение II).

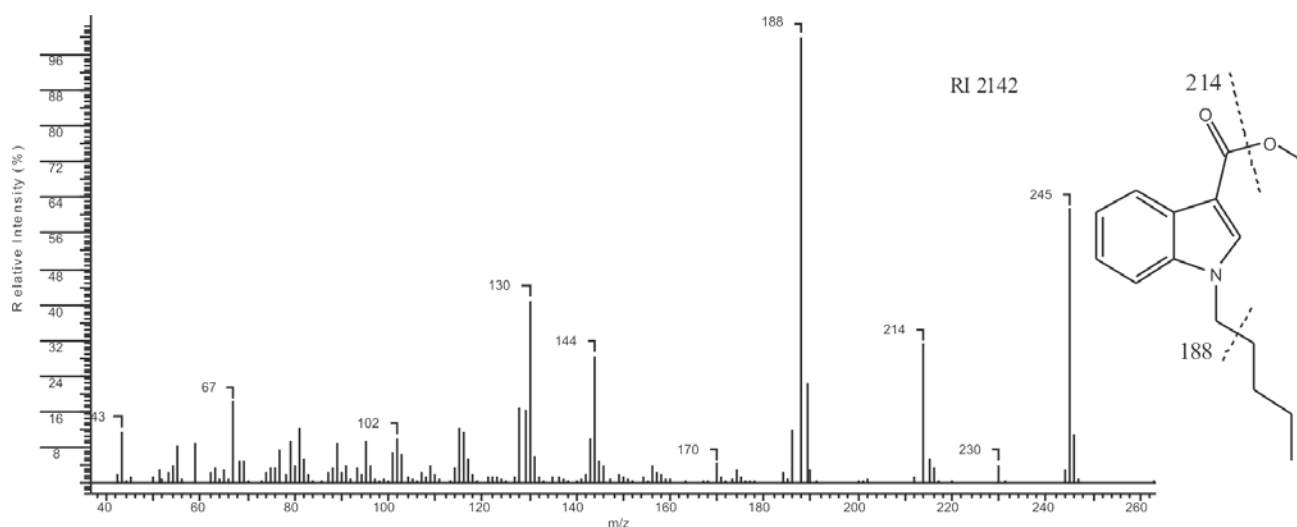


Рис. 4. Масс-спектр, индекс удерживания и структура метилового эфира маркера РВ-22.

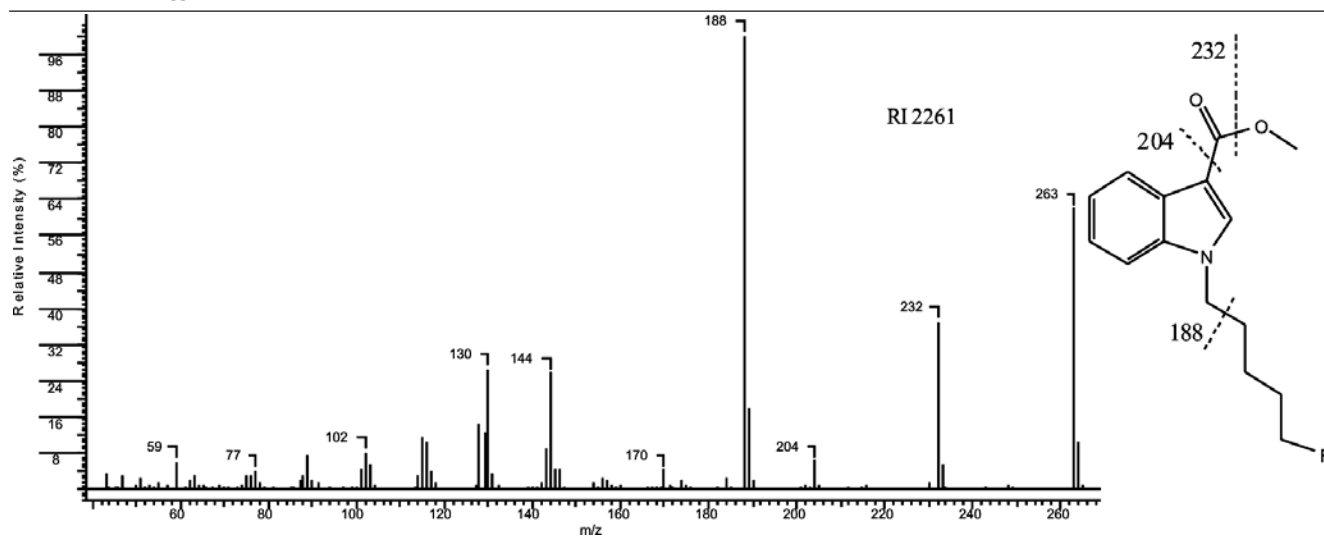


Рис. 5. Масс-спектр, индекс удерживания и структура метилового эфира маркера PB-22F.

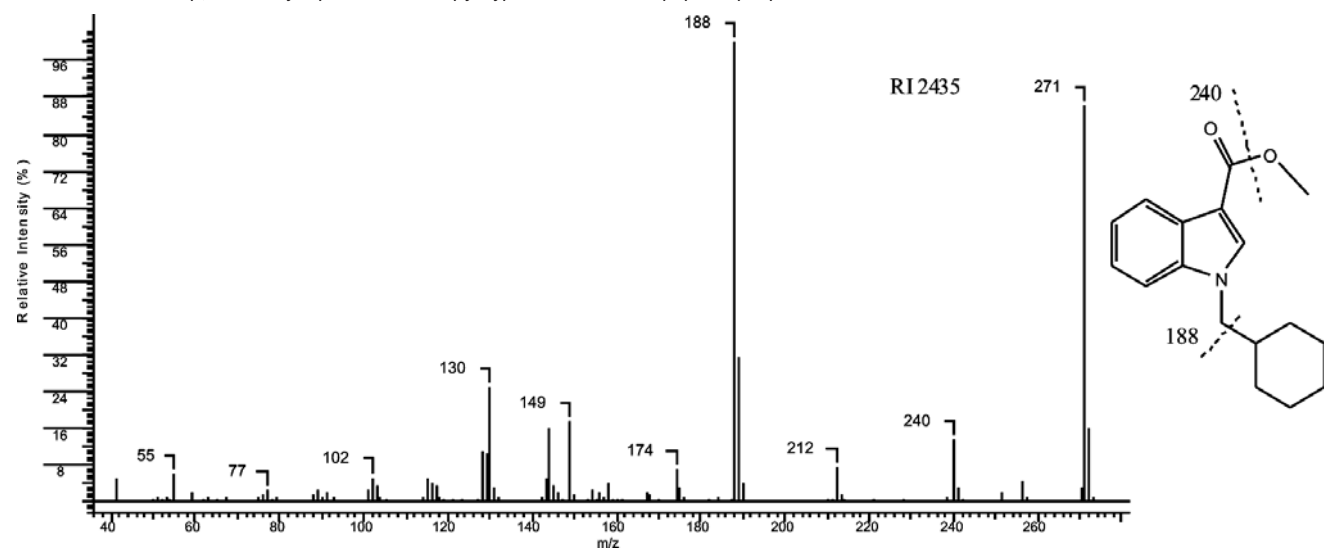


Рис. 6. Масс-спектр, индекс удерживания и структура метилового эфира маркера BB-22.

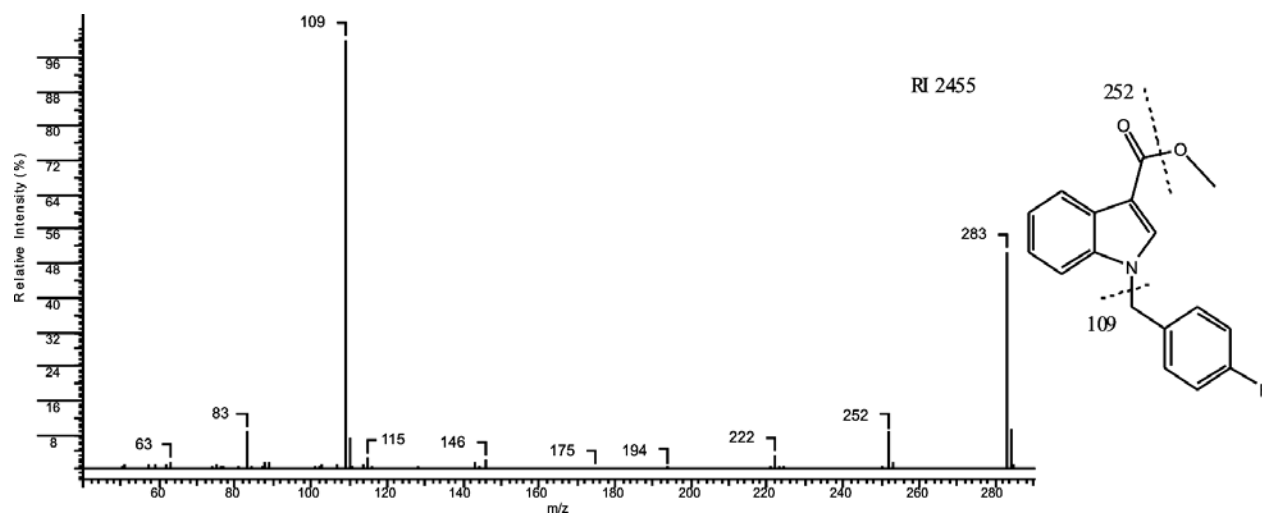


Рис. 7. Масс-спектр, индекс удерживания и структура метилового эфира маркера FUB-PB-22.

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.

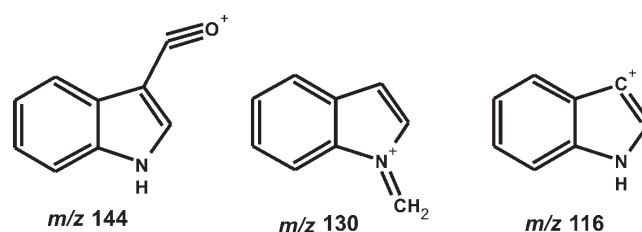


Рис. 8. Общие фрагментарные ионы для маркеров РВ-22, РВ-22F, ВВ-22.

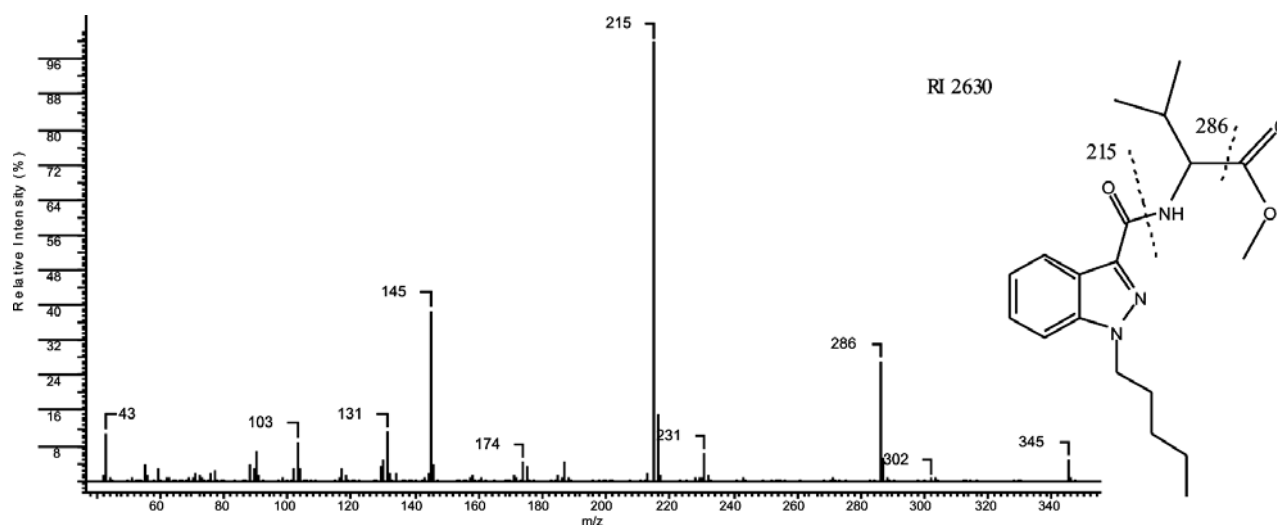


Рис. 9. Масс-спектр, индекс удерживания и структура метилового эфира. маркера АВ-PINACA.

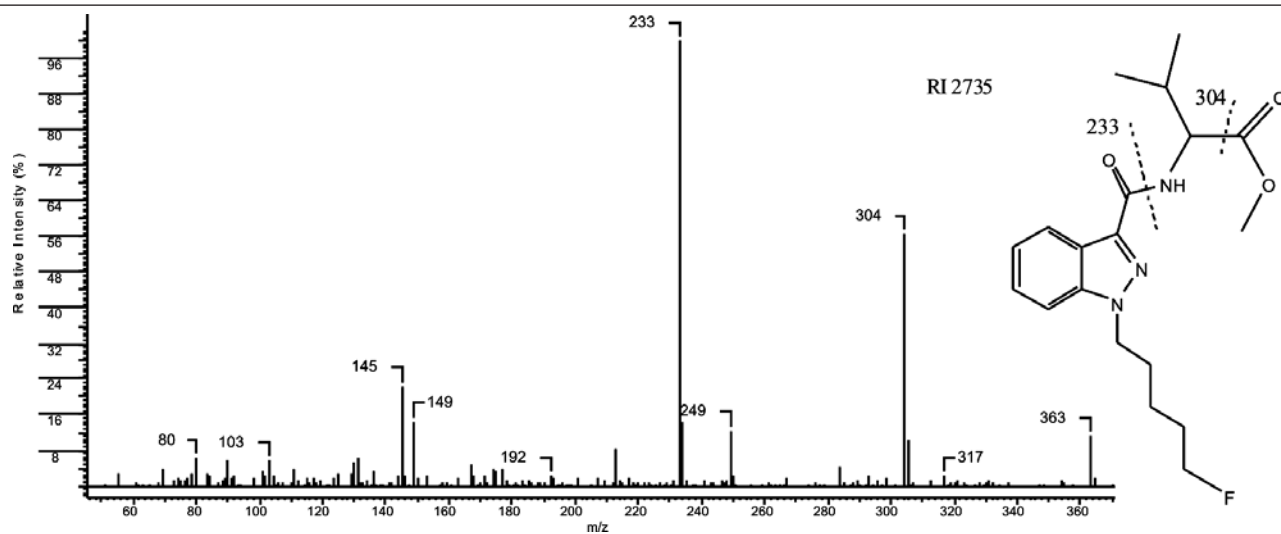


Рис. 10. Масс-спектр, индекс удерживания и структура метилового эфира маркера 5F-AB-PINACA.

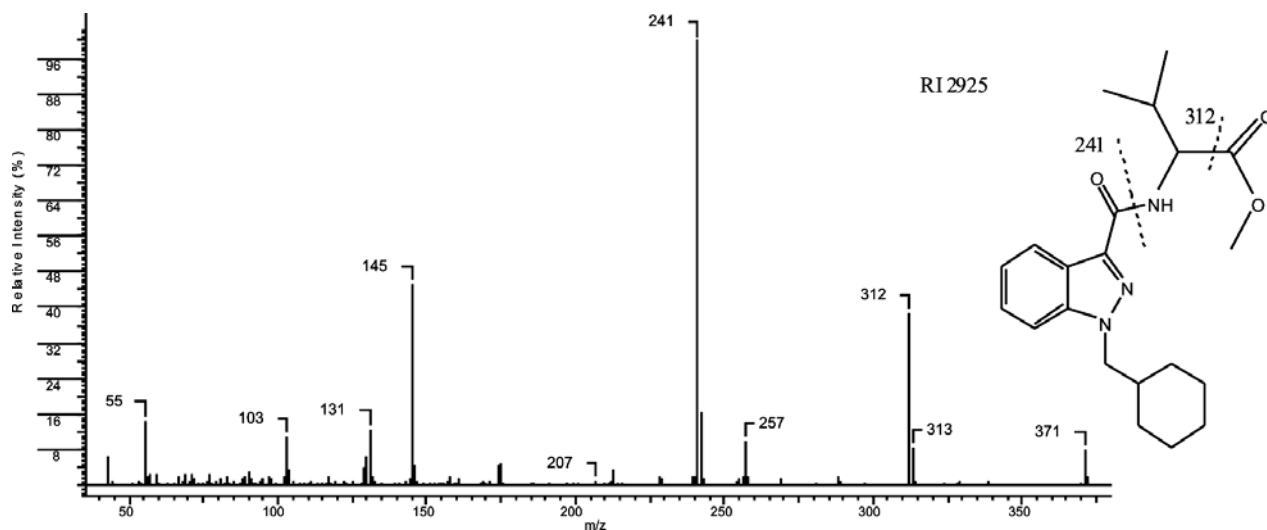


Рис. 11. Масс-спектр, индекс удерживания и структура метилового эфира маркера AB-CHMINACA.

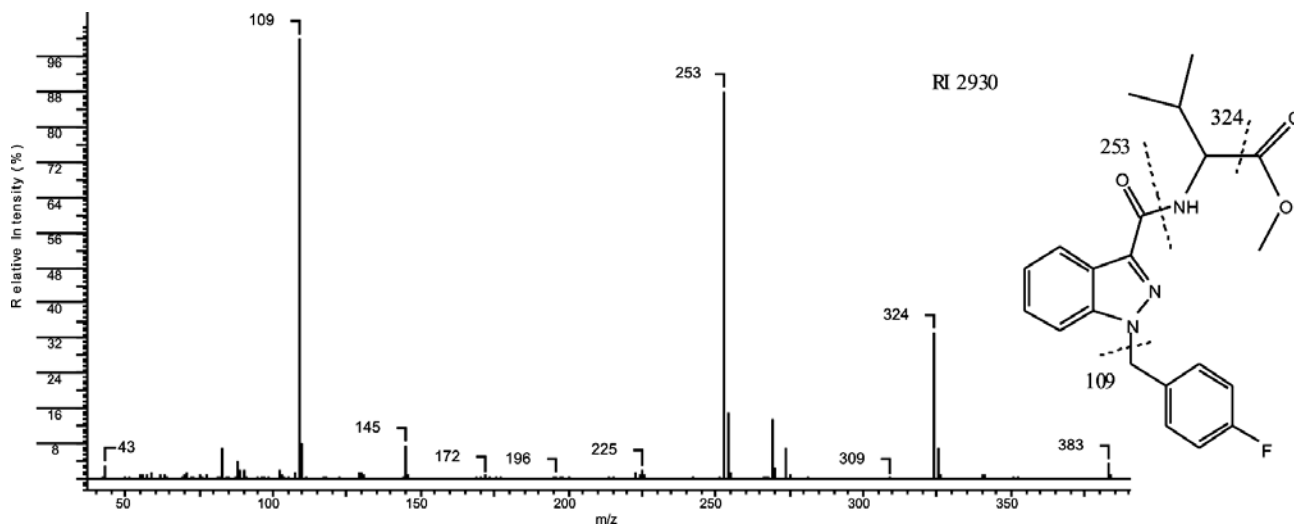


Рис. 12. Масс-спектр, индекс удерживания и структура метилового эфира маркера AB-FUBINACA.

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.

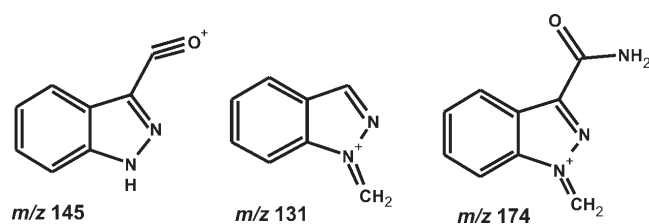


Рис. 13. Общие фрагментарные ионы для маркеров АВ-PINACA, 5F-АВ-PINACA, АВ-CHMINACA.

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