

## Идентификация метаболитов каннабимиметика AM(N)-2201 методом газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием

© Шитов<sup>1+</sup> Леонид Николаевич, Лабутин<sup>2</sup> Андрей Валерьевич,  
Катаев<sup>3\*</sup> Сергей Сергеевич, Печников<sup>4</sup> Александр Леонидович,  
Колосова<sup>5</sup> Мария Викторовна, Шабров<sup>1</sup> Виталий Николаевич,  
Джурко<sup>1</sup> Юрий Александрович и Ершов<sup>1</sup> Михаил Борисович

<sup>1</sup> Химико-токсикологическая лаборатория. ГБУЗ ЯО «Ярославская областная клиническая наркологическая больница». Пр-т Октября, 59. г. Ярославль, 150054. Ярославская область. Россия.  
Тел.: (4852) 72-16-53. E-mail: lab076@rambler.ru

<sup>2</sup> Химико-токсикологическая лаборатория. ОГБУЗ «Томский Областной наркологический диспансер». Ул. Лебедева, 4. г. Томск, 634061. Томская область. Россия.  
Тел.: (3822)44-20-69. E-mail: lav877@rambler.ru

<sup>3</sup> Судебно-химическое отделение. ГКУЗОТ «Пермское краевое бюро судебно-медицинской экспертизы». Ул. Старцева, 61. г. Пермь, 614077. Пермский край. Россия.  
Тел.: (342) 210-67-83. E-mail: forenschemist@narod.ru

<sup>4</sup> Судебно-химическое отделение. ГКУЗ «Бюро судебно-медицинской экспертизы Ямало-Ненецкого Автономного округа». Ул. Глазкова, д.2. г. Салехард, 629002. Тел. (34922) 3-02-05.  
E-mail: petchnikov@gmail.com

<sup>5</sup> Клинико-диагностическая лаборатория. КГБУЗ "Красноярский краевой наркологический диспансер №1". Ул. Комбайнстроителей, 5. г. Красноярск, 660048. Красноярский край. Россия.  
Тел.: (391) 221-14-40. E-mail: kolosova\_79@mail.ru

\*Ведущий направление; <sup>+</sup>Поддерживающий переписку

**Ключевые слова:** AM(N)-2201, THJ-2201, синтетические каннабимиметики, метаболиты, биотрансформация, газовая хроматография, тандемная масс-спектрометрия, судебно-химические исследования, химико-токсикологические исследования.

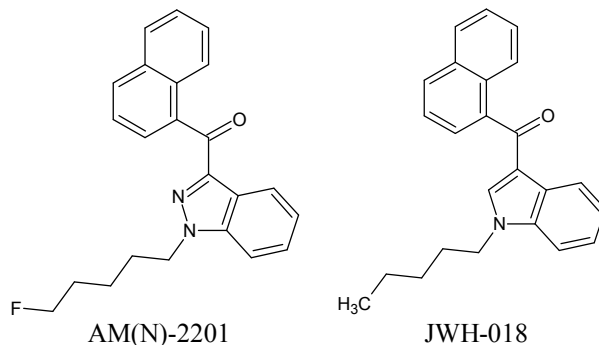
### Аннотация

Описаны метаболиты, позволяющие установить факт употребления каннабимиметика AM(N)-2201 при процедуре скрининга мочи на наркотические и лекарственные вещества с применением методов жидкость-жидкостной экстракции и газовой хроматографии с масс-спектрометрией. Охарактеризован алгоритм поиска метаболитов новых синтетических каннабимиметиков с использованием метода газовой хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием. Выполнена идентификация 17 метаболитов AM(N)-2201, выявляемых в моче потребителей курительных смесей. Установлено, что основным метаболитом AM(N)-2201 является 3-[3-(нафталин-1-илкарбонил)-1H-индазол-1-ил]пропановая кислота. Получены газохроматографические и масс-спектрометрические характеристики триметилсилильных производных основных метаболитов, которые могут быть использованы в практике судебно-химических и химико-токсикологических исследований.

### Введение

В конце 2013 года появились сообщения об идентификации в ряде регионов России нового компонента курительных смесей – синтетического каннабимиметика (нафталин-1-ил)[1-(5-фторпетил)-1H-индазол-3-ил]метанона; другие наименования: AM(N)-2201 (индазольный аналог AM-2201), JWH(N)-018F (индазольный аналог 5-фтор-JWH-018), THJ-2201. Рассматриваемое соединение отличается от компонентов курительных смесей, изымавшихся на территории России в 2013 году (сложные эфиры 8-гидроксихинолина и производных индол-3-карбоновой кислоты; амиды валина, связанного через аминогруппу с производными индазол-3-карбоновой кислоты) и имеет структурное сходство с одним из первых синтетических каннабимиметиков, появившихся в нелегальном обороте, – (нафталин-1-ил)(1-пентил-1H-ин-

ИДЕНТИФИКАЦИЯ МЕТАБОЛИТОВ КАННАБИМИМЕТИКА АМ(N)-2201 МЕТОДОМ ГАЗОВОЙ... 94-108  
дол-3-ил)метаноном (JWH-018), но, в отличие от последнего, имеет в своей структуре индазольный фрагмент вместо индольного и содержит атом фтора в пентильной цепи (рис. 1). Следует отметить, что ранее, в мае 2013 года, в спектральной библиотеке *SamanSpectral Library\_v05162013* появился спектр индазольного аналога JWH-018, а в октябре этого же года Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь он был внесен в республиканский перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих государственному контролю как JWH(N)-018.



**Рис. 1.** Химические структуры синтетических каннабимиметиков АМ(N)-2201 и JWH-018

В соответствии с Постановлением Правительства РФ от 22 марта 2014 г. N 224, АМ(N)-2201, согласно списку I Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подпадает под понятие «3-(нафталин-1-илоксометил)-1-пентил-1*H*-индазол и его производные».

Большинство из исследованных ранее синтетических каннабимиметиков в организме человека подвергаются активной биотрансформации, в связи с чем детектирование нативных соединений в биосредах, как правило, невозможно, и выявление фактов употребления рассматриваемых веществ осуществимо только на основании обнаружения в исследуемом биоматериале их метаболитов. Продукты биотрансформации АМ(N)-2201 впервые были описаны В.А. Шевыриным и соавт. [7]. При этом в качестве основных направлений метаболизма рассматривались: замещение атома фтора во фторпентильной цепи на гидроксил с последующим окислением до карбоновой кислоты, гидроксилирование индазольного фрагмента и *N*-деалкилирование.

Целью представленной работы явилась идентификация метаболитов АМ(N)-2201, выявляемых в моче потребителей, с использованием метода газовой хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием (ГХ/МС-МС) для получения дополнительных сведений о метаболизме рассматриваемого каннабимиметика.

### Экспериментальная часть

**Оборудование.** Идентификацию целевых аналитов осуществляли на газовых хроматографах *Agilent 7890A* с трехквадрупольным детектором *Agilent 7000B* и моноквадрупольным детектором *Agilent 5975C* (*Agilent*, США). Использовалась капиллярная колонка *HP-5MS*, внутренний диаметр 0.25 мм, длина 30 м, толщина пленки 0.25 мкм. Температура испарителя – 280 °С, программирование температуры термостата колонки – со 105 °С в течение 3 мин, затем подъём температуры до 290 °С со скоростью 20 °С/мин, затем 290 °С в течение 15 мин. Параметры трёхквадрупольного детектора: температуры интерфейса – 290 °С, источника ионов – 230 °С, квадруполей – 150 °С, ионизация электронами (EI), 70 эВ, потоки газов в ячейку соударений: гелий – 2.25 мл/мин, азот – 1.5 мл/мин; энергия соударений выбиралась оптимальной для каждого МС-МС-эксперимента; регистрация масс-спектров осуществлялась в режиме полного сканирования ионов в интервале масс 40-600 а.е.м.

Параметры моноквадрупольного детектора: температуры интерфейса – 290 °С, источника ионов – 230 °С, квадруполей – 150 °С, ионизация электронами, 70 эВ, регистрация масс-спектров осуществлялась в режиме полного сканирования ионов в интервале масс 40-600 а.е.м.

**Методики подготовки проб.** При подготовке проб мочи, отобранных у лиц, проходивших медицинское освидетельствование, а также у пациентов стационарных и амбулаторных наркологических отделений, с целью расщепления конъюгированных форм применяли кислотный и щелочной гидролиз в соответствии с общепринятыми методиками, описанными в работах [3, 5].

**Кислотный гидролиз.** К образцу мочи прибавляли концентрированную хлористоводородную кислоту (из расчёта 0.2 мл кислоты на 1 мл мочи) и выдерживали на кипящей водяной бане в течение 30 мин [5].

**Щелочной гидролиз.** К образцу мочи прибавляли 50% раствор гидроксида натрия (из расчёта 50 мкл раствора гидроксида натрия на 1 мл мочи) и выдерживали при 60 °С в течение 20 мин [3].

После нейтрализации избытка кислоты или щёлочи (в случае кислотного и щелочного гидролиза соответственно) гидролизаты доводили до pH 2.6 с использованием 1М фосфатно-цитратного буферного раствора. Затем выполняли жидкость-жидкостную экстракцию смесью гексан : этилацетат (7 : 1). Полученный экстракт упаривали досуха в ротационном концентраторе под вакуумом при комнатной температуре; в дальнейшем выполняли процедуру дериватизации.

**Получение триметилсилиловых эфиров.** С целью получения триметилсилильных (TMS) производных сухой остаток реконструировали 35 мкл силилирующего агента *N,O*-бис(триметилсилил)-трифторацетамида (BSTFA), содержащего 1% триметилхлорсилана (TMCS) и выполняли дериватизацию при 75 °С в течение 20 мин [2].

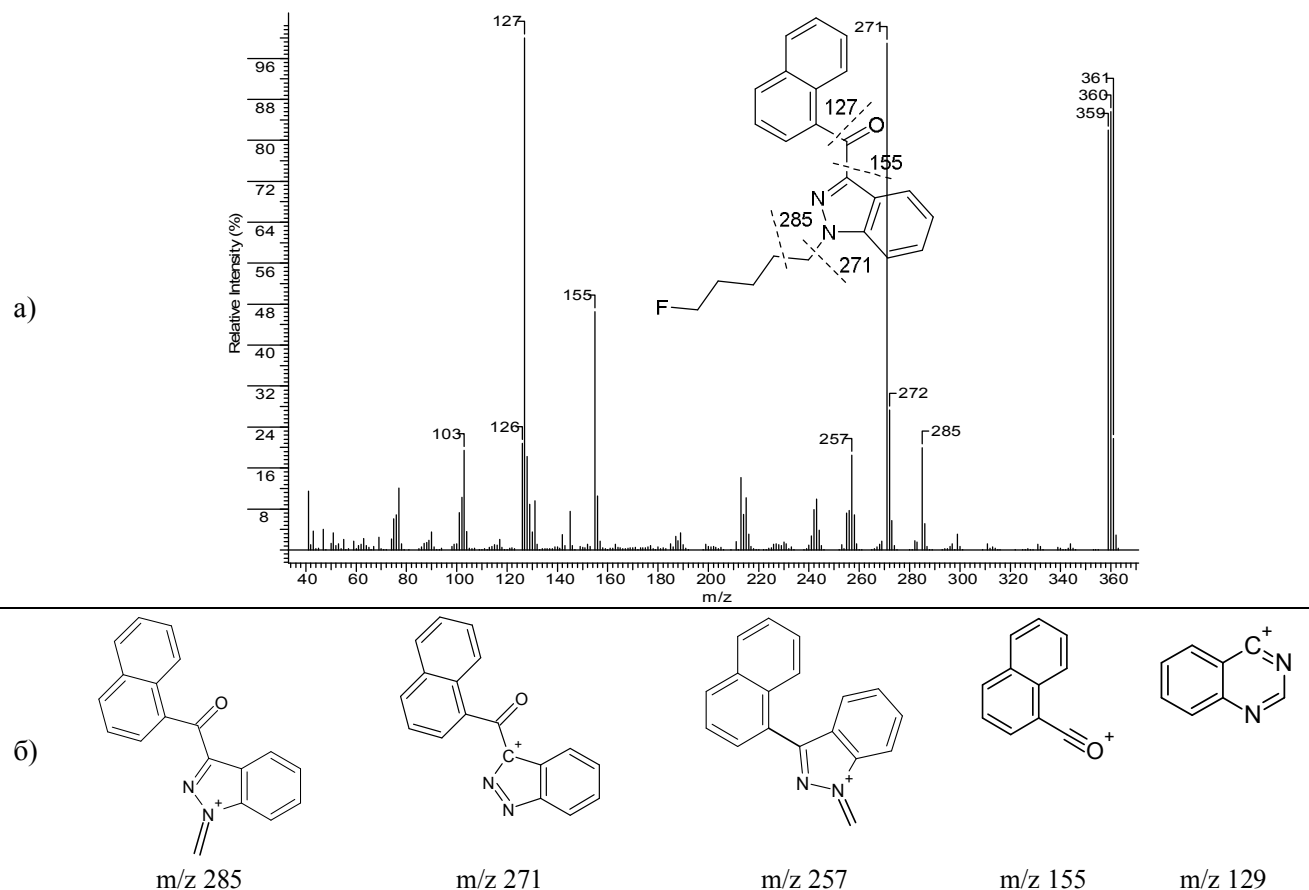
**Ацетилирование.** Для получения ацетильных производных сухой остаток реконструировали 200 мкл смеси уксусный ангидрид : пиридин (1 : 1), реакцию смесь выдерживали при 100 °С в течение 40 мин, затем упаривали до сухого остатка в токе сухого азота и реконструировали в этил-ацетате [2].

Расчеты логарифмов распределения в системе «октанол : вода» при различных значениях pH ( $\log D$ ,  $\log P$  для нейтральных форм) и коэффициентов адсорбции ( $K_{oc}$ ) выполнены с использованием пакета программ ACD/Labs v6.0 (*Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Canada*).

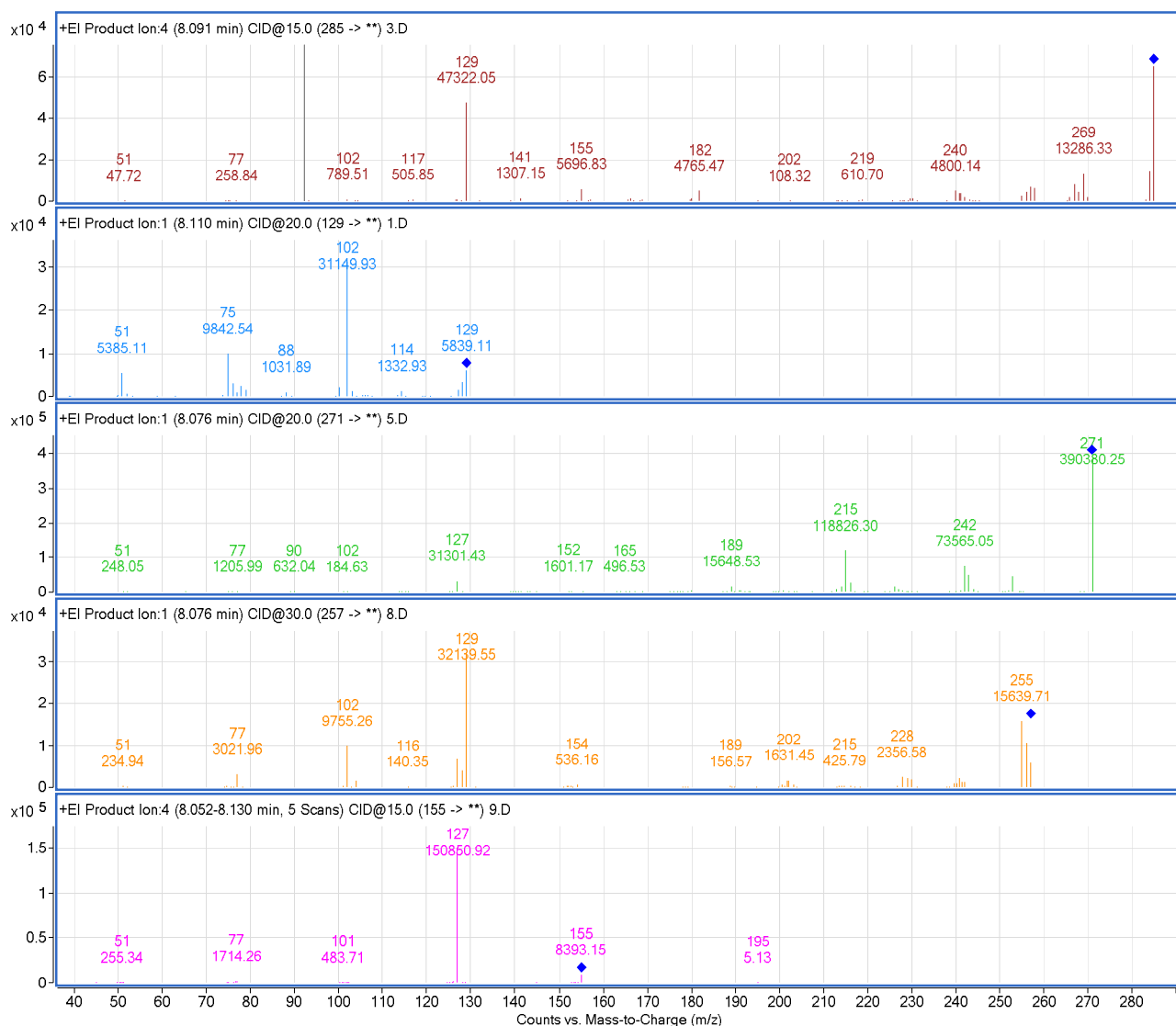
Оценку относительного содержания метаболитов выполняли по результатам исследования 15 образцов мочи, отобранных у потребителей AM(N)-2201, на хроматографе *Agilent 7890A* с моноквадрупольным детектором *Agilent 5975C*. Площади пиков метаболитов оценивали в SIM-SCAN-режиме по трём характерным ионам для каждого из определяемых соединений. Содержание метаболита, имеющего наибольший отклик, принимали за 100%; содержание остальных метаболитов выражали в процентах от отклика метаболита, принятого за 100%.

### Результаты и их обсуждение

Поиск метаболитов в биологических объектах был выполнен методом тандемной хромато-масс-спектрометрии исходя из предположения о том, что применительно к случаю AM(N)-2201, базовая часть молекулы нативного соединения не изменяется в ходе метаболизма. Исходя из структуры исходного вещества и его масс-спектра (рис. 2а), в качестве целевых выбраны



**Рис. 2.** Каннабимиметик AM(N)-2201: а) – химическая структура, масс-спектр и схема фрагментации; б) – предполагаемые структуры ионов, выбранных для MS-MS-экспериментов (пояснения см. в тексте)



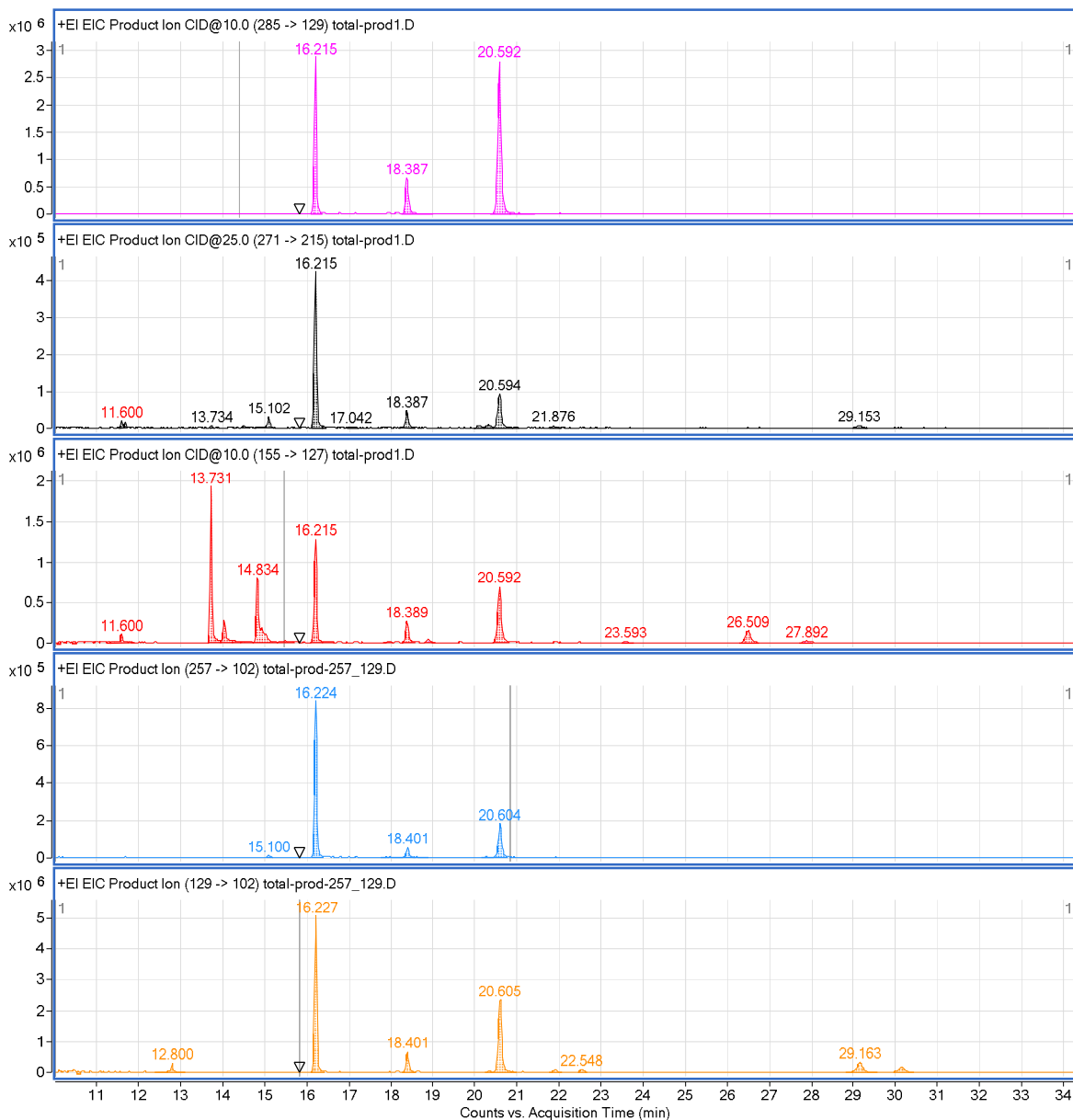
**Рис. 3.** Вторичные масс-спектры основных ионов ( $m/z$  285, 129, 271, 257 и 155) в масс-спектре нативного вещества AM(N)-2201

ионы с  $m/z$  271, 285, 155, 257 и 129, присутствие которых наиболее вероятно в масс-спектрах метаболитов. На рис. 2б приведены структуры указанных ионов, исходя из предложенной схемы фрагментации (рис. 2а); при этом предполагается, что ионы с  $m/z$  129 и 257 являются продуктами перегруппировок.

В ходе исследования нативного вещества, изъятого из нелегального оборота и идентифицированного по базе данных AIPSIN 3456, для указанных ионов были подобраны оптимальные значения энергии соударений (CID), позволяющие получить наиболее информативные вторичные масс-спектры. Вторичные масс-спектры указанных ионов нативного соединения приведены на рис. 3.

По полученным результатам были выбраны наиболее интенсивные ионные переходы: 285→129, 129→102, 271→215, 257→102 и 155→127. В ходе исследования образца мочи потребителя курительной смеси с применением метода ГХ/МС-МС была получена хроматограмма, приведенная на рис. 4, где показаны наиболее интенсивные ионные переходы. Как видно из рисунка, максимумы совпадают только для трех пиков с временами удерживания 16.2, 18.4 и 20.6 мин.

На рис. 5 приведены вторичные масс-спектры ионов с  $m/z$  271, 285, 155, 257 и 129 для вещества с временем удерживания 16.2 мин. Можно констатировать идентичность полученных спектров соответствующим спектрам, полученным при экспериментах с нативным веществом. Для пиков с временами удерживания 18.4 и 20.6 мин наблюдались аналогичные результаты.



**Рис. 4.** Хроматографический ионный профиль образца мочи потребителя курительной смеси, содержащей AM(N)-2201 (пояснения см. в тексте)

Таким образом, исходное соединение и вещества, присутствующие в образце мочи, имеют в своих структурах общие фрагменты, так как пути фрагментации соответствующих ионов у них одинаковы.

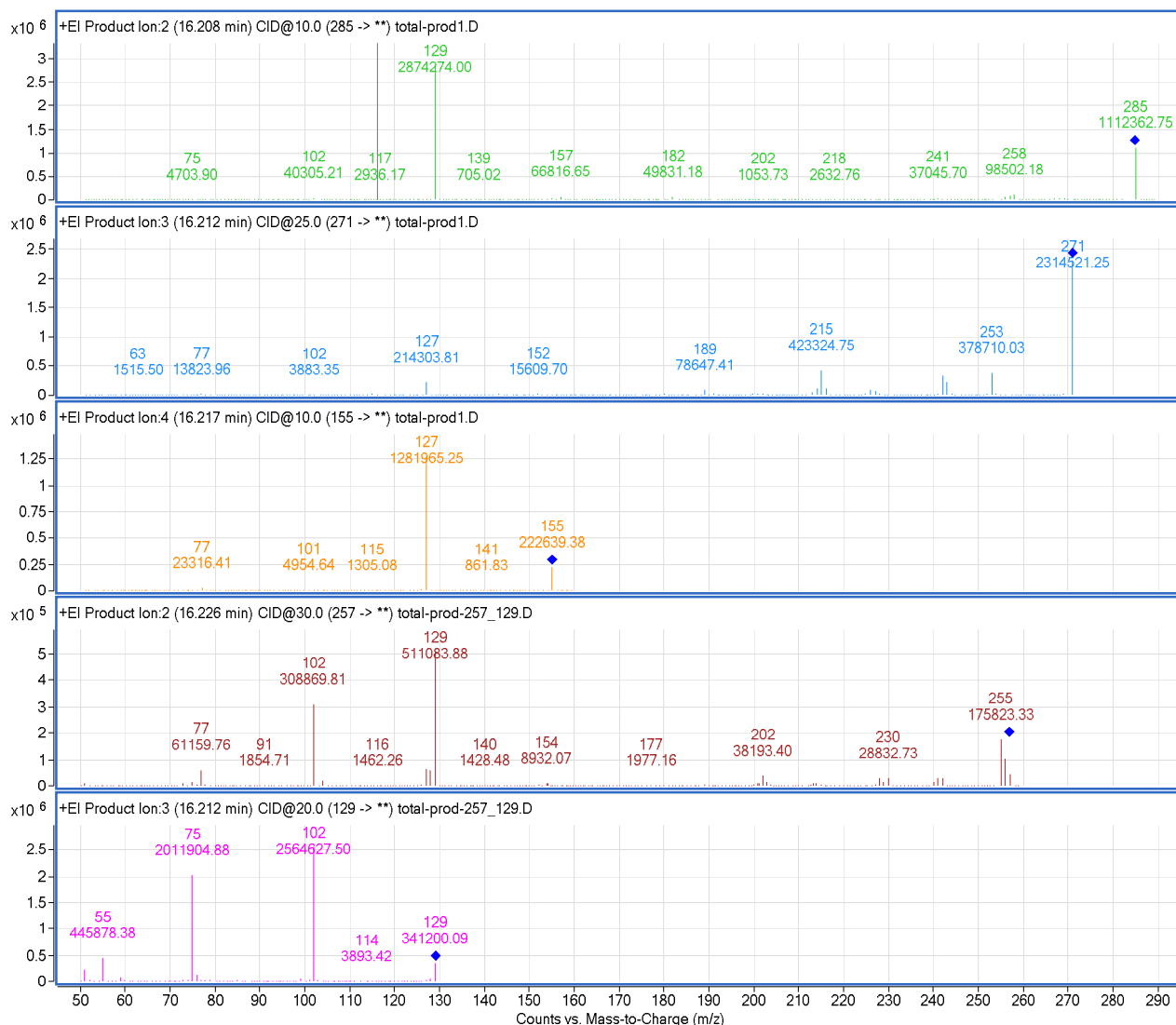
Исходя из схемы фрагментации исходного вещества, можно предположить, что все три вероятных метаболита имеют в своей структуре неизменный 1-(метил)-3-(1-нафтоил)индазольный фрагмент, о чем свидетельствуют ионы с  $m/z$  155 и 285 в их масс-спектрах, совпадающие с таковыми ионами для масс-спектров нативного соединения.

На рис. 7-9 представлены масс-спектры данных соединений, полученные в режиме полного сканирования ионов в диапазоне 40–600  $m/z$ , их предполагаемые структуры (в виде TMS-производных) и схемы фрагментации. Для соединения с временем удерживания 16.2 мин рассматривались две возможные структуры, изображенные на рис. 6а,б).

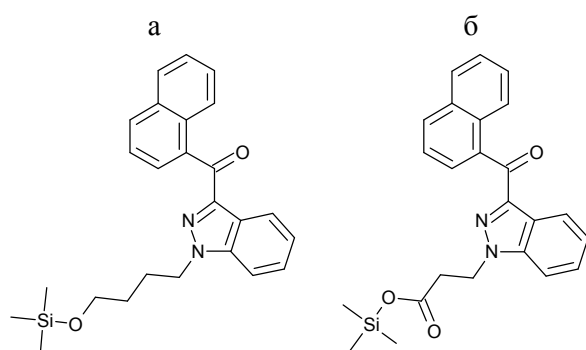
Для установления истинной структуры этого соединения был выполнен эксперимент с комплексной дериватизацией. Сухой остаток, полученный после упаривания экстракта из гидролизата мочи, на первом этапе подвергали ацетилированию.

При проведении хромото-масс-спектрометрического исследования не удалось выявить продукт ацетилирования, соответствующий предполагаемой структуре, изображенной на рис.

ба. На втором этапе ацелированный образец подвергли дериватизации с использованием BSTFA и вновь выполняли хромото-масс-спектрометрическое исследование.



**Рис. 5.** Вторичные масс-спектры основных ионов ( $m/z$  285, 129, 271, 257 и 155) в масс-спектре компонента мочи с временем удерживания 16.2 мин



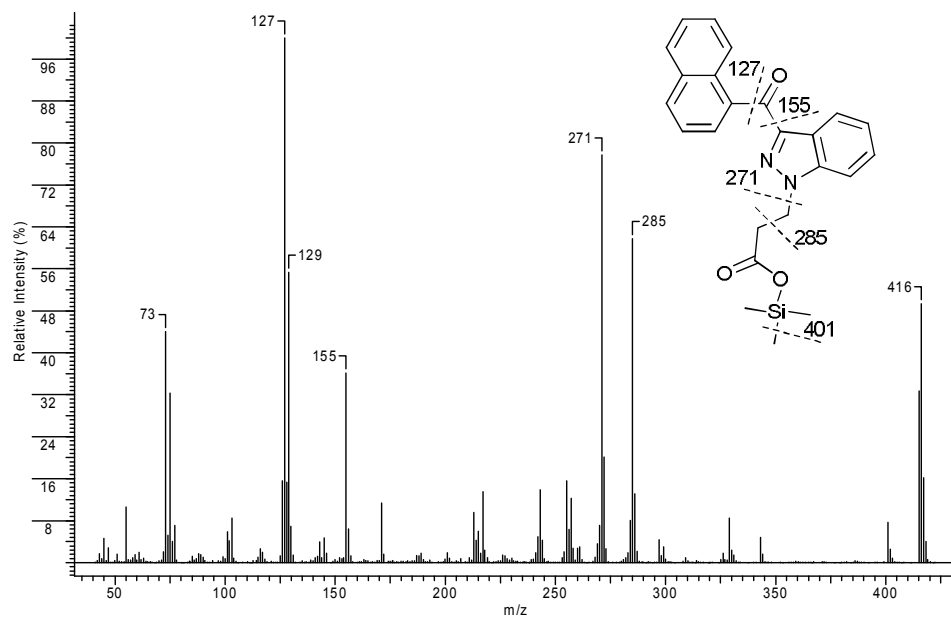
**Рис. 6.** Возможные структуры соединения с временем удерживания 16.2 мин (пояснения см. в тексте)

13.7 мин, 14.0 мин и 14.8 мин; индексы удерживания RI 3087, 3112, 3180), соответствующих MRM-переходу 155→127, что может свидетельствовать о том, что данные вещества также являются метаболитами AM(N)-2201 и содержат в своей структуре нафтоильную группировку.

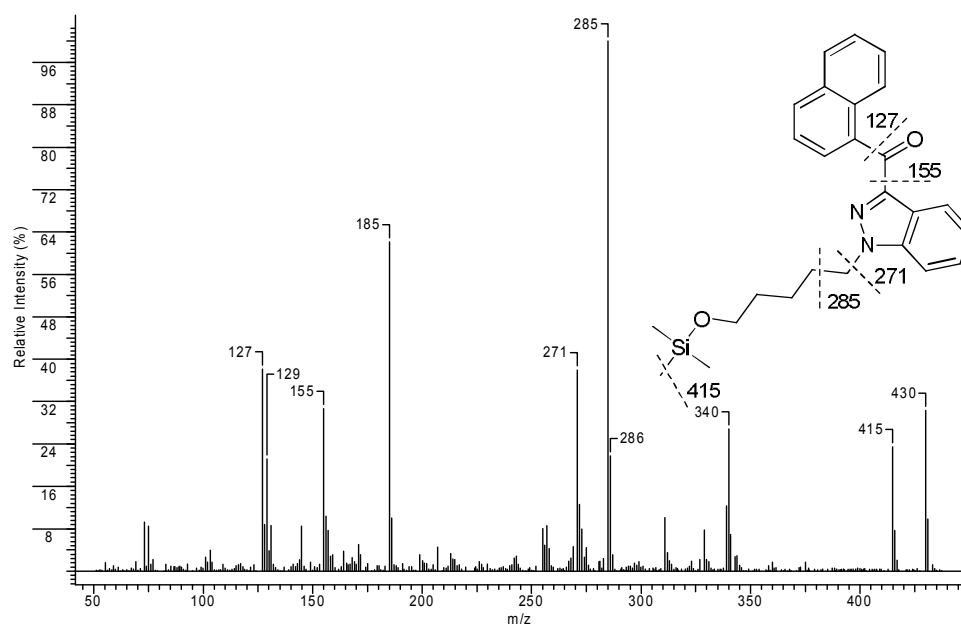
Масс-спектры этих соединений, полученные в режиме полного сканирования ионов в диапазоне 40-600  $m/z$ , имеют выраженное сходство в наборе ионов и соотношениях их интенсивности; анализ набора ионов в рассматриваемых масс-спектрах позволяет предположить,

В результате на полученной хроматограмме наблюдали пик с масс-спектром, изображённым на рис. 7. Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что молекула рассматриваемого соединения содержит карбоксильную группу, подвергающуюся дериватизации с образованием TMS-производного и не дериватирующуюся при ацелировании, и истинной структурой является вариант, изображённый на рис. 6б.

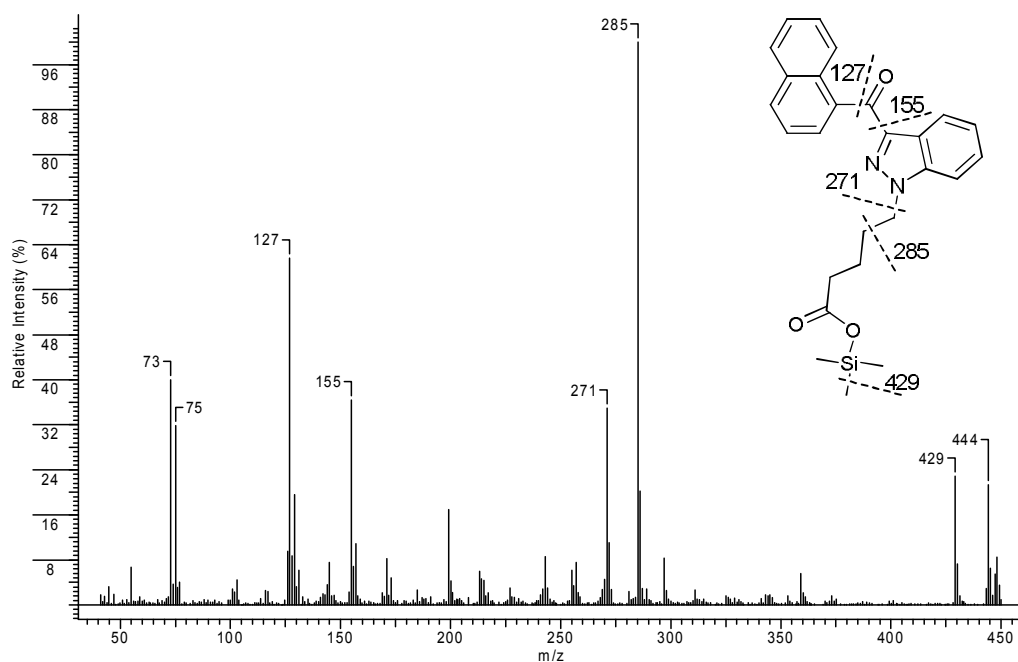
На хроматограмме, представленной на рис. 4, помимо рассмотренных, присутствуют ещё несколько пиков (времена удерживания



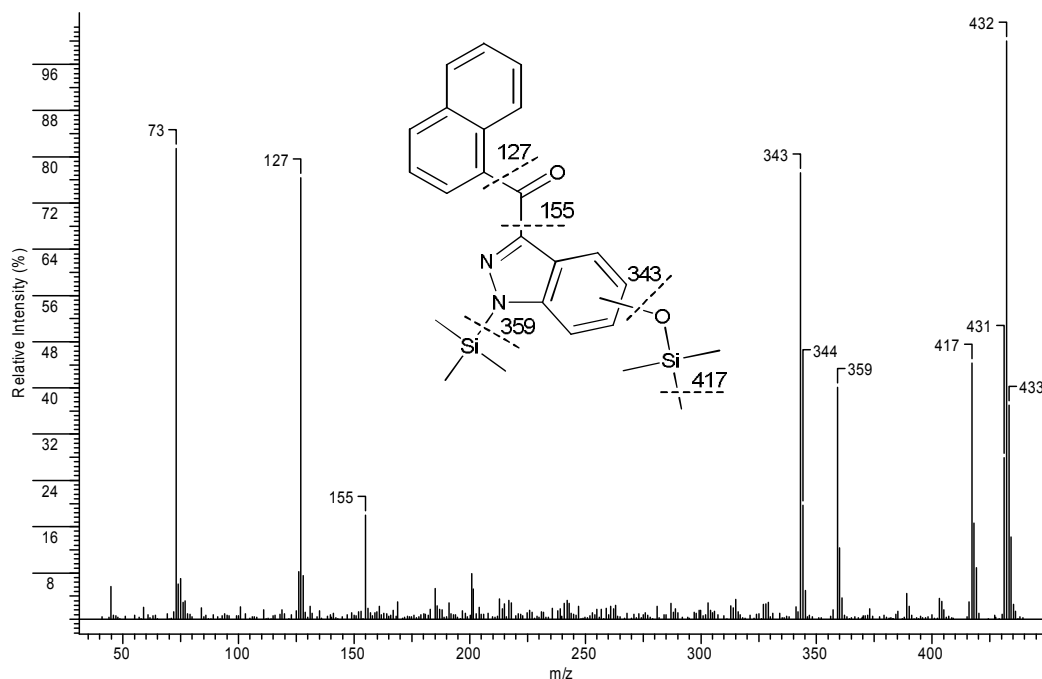
**Рис. 7.** Химическая структура, масс-спектр и схема фрагментации метаболита AM(N)-2201 с временем удерживания 16.2 мин (RI = 3276)



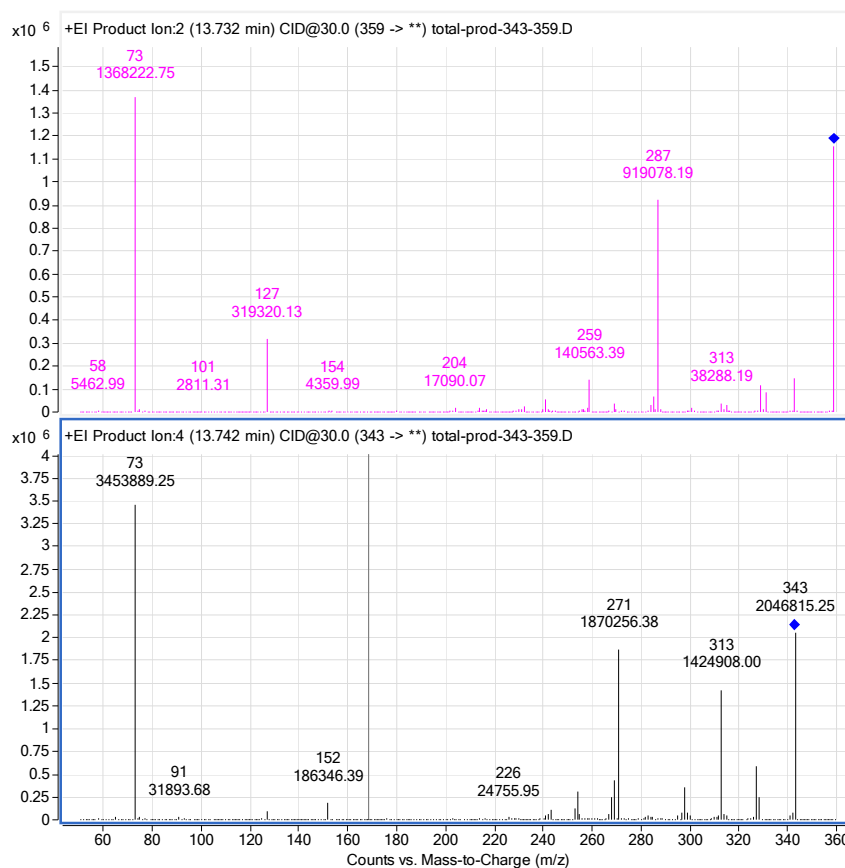
**Рис. 8.** Химическая структура, масс-спектр и схема фрагментации метаболита AM(N)-2201 с временем удерживания 18.4 мин (RI = 3399)



**Рис. 9.** Химическая структура, масс-спектр и схема фрагментации метаболита AM(N)-2201 с временем удерживания 20.6 мин (RI = 3500)



**Рис. 10.** Химическая структура, масс-спектр и схема фрагментации группы изомерных метаболитов AM(N)-2201 с временами удерживания 13.7 мин, 14.0 мин и 14.8 мин (RI 3087, 3112 и 3180 соответственно)



**Рис. 11.** Вторичные масс-спектры ионов с  $m/z$  343 и 359 в масс-спектре вещества с временем удерживания 13.7 мин

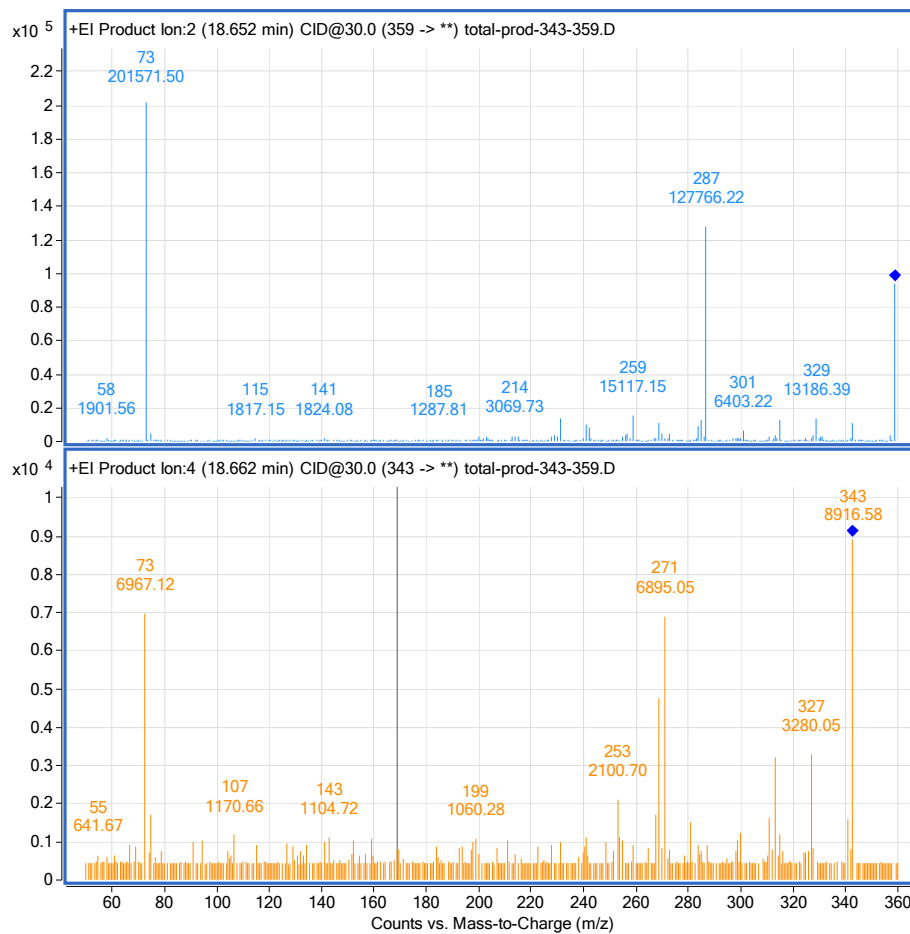
что описываемые соединения являются продуктами гидроксирования индазольного фрагмента и *N*-деалкилирования исходной молекулы и представляют собой изомеры по положению OTMS-группы.

На рис. 10 приведена предполагаемая структура и схема фрагментации рассматриваемой группы метаболитов (в виде TMS-производных).

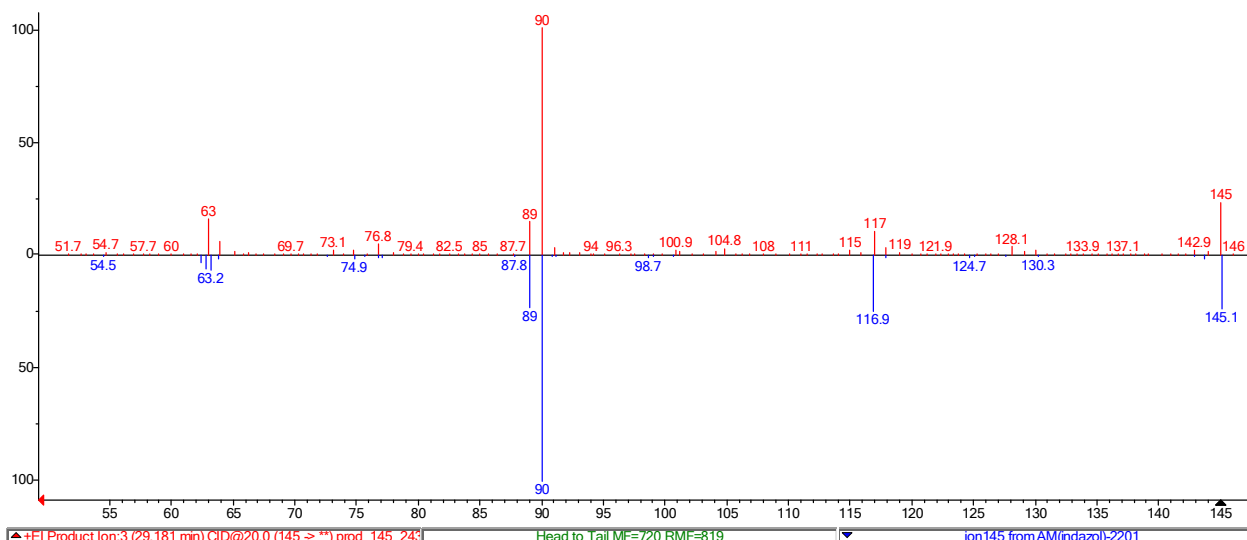
Одной из характерных особенностей рассматриваемых спектров является наличие ионов с  $m/z$  343 и 359; исходя из предполагаемой структуры рассматриваемых метаболитов, строе-



**Полная исследовательская публикация** \_\_\_\_\_ Шитов Л.Н., Лабутин А.В., Катаев С.С., Печников А.Л., Колосова М.В., Шабров В.Н., Джурко Ю.А. и Ершов М.Б. ние указанных выше ионов должно отличаться от исходных веществ отсутствием одной из триметилсилильных групп (ион с  $m/z$  359), либо отсутствием окситриметилсилильной группы (ион с  $m/z$  343).



**Рис. 12.** Вторичные масс-спектры ионов с  $m/z$  343 и 359 в масс-спектре вещества с временем удерживания 18.6 мин

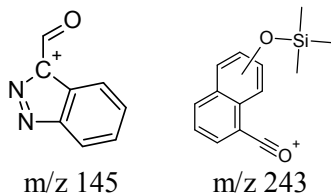


**Рис. 13.** Сравнение вторичных спектров иона с  $m/z$  145 в масс-спектрах выявленных метаболитов и нативного AM(N)-2201

Для изучения этой группы веществ и для поиска подобных им соединений в объекте был проведен МС-МС-эксперимент с целью получения дочерних ионов от ионов с  $m/z$  359 и  $m/z$  343 путем диссоциации, индуцируемой соударениями. В результате выявлено еще одиннадцать соединений (времена удерживания 13.5; 14.1; 14.4; 18.6; 18.9; 20.1; 21.9; 22.6; 26.6;

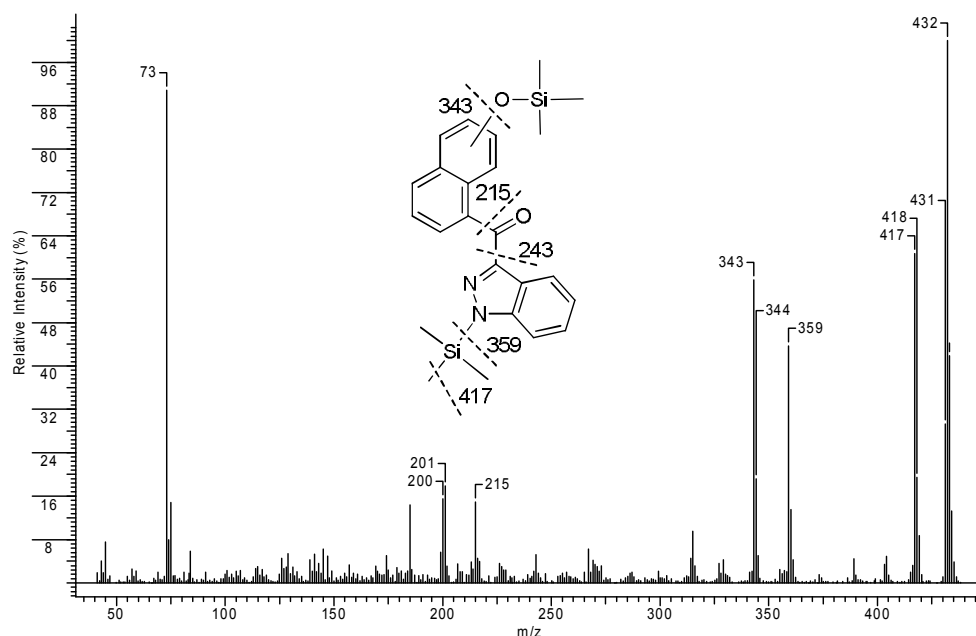
ИДЕНТИФИКАЦИЯ МЕТАБОЛИТОВ КАННАБИМИМИТИКА АМ(Н)-2201 МЕТОДОМ ГАЗОВОЙ... 94-108  
 29.2; 30.2 мин), имеющие аналогичные МС-МС-спектры этих ионов. На рис. 11 и 12  
 приведены вторичные спектры рассматриваемых ионов для веществ с временами удержи-  
 вания 13.7 и 18.6 мин.

Для других соединений рассматриваемой группы были получены вторичные спектры,  
 имеющие идентичный набор ионов, но с отличиями в соотношениях интенсивности отдель-  
 ных ионов; последнее может быть связано с преобладанием различных путей фрагментации в  
 зависимости от расположения функциональных групп в молекулах рассматриваемых веществ.

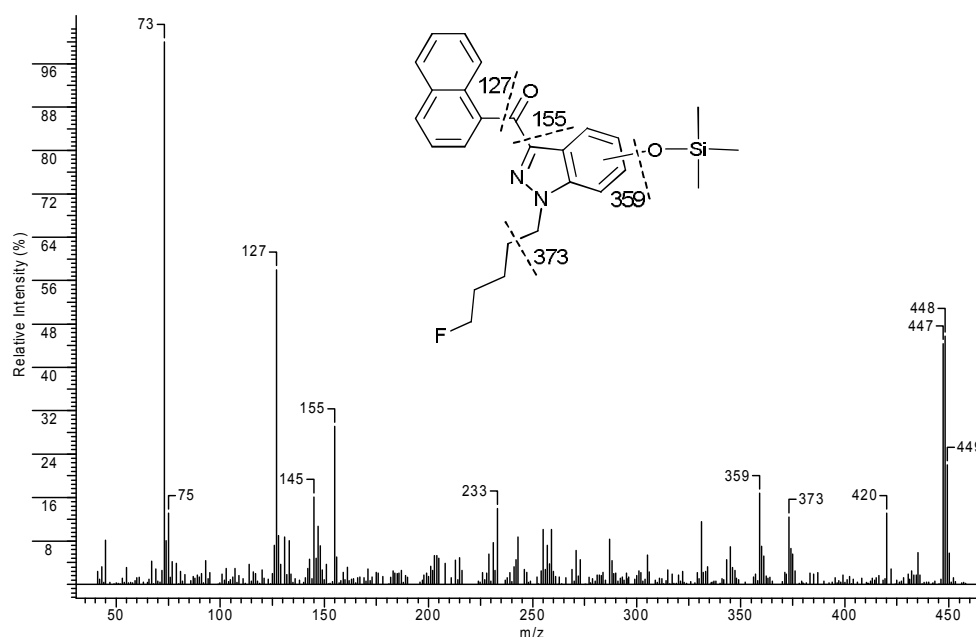


**Рис. 14.** Предполагаемые структуры ионов с  $m/z$  145 и 243

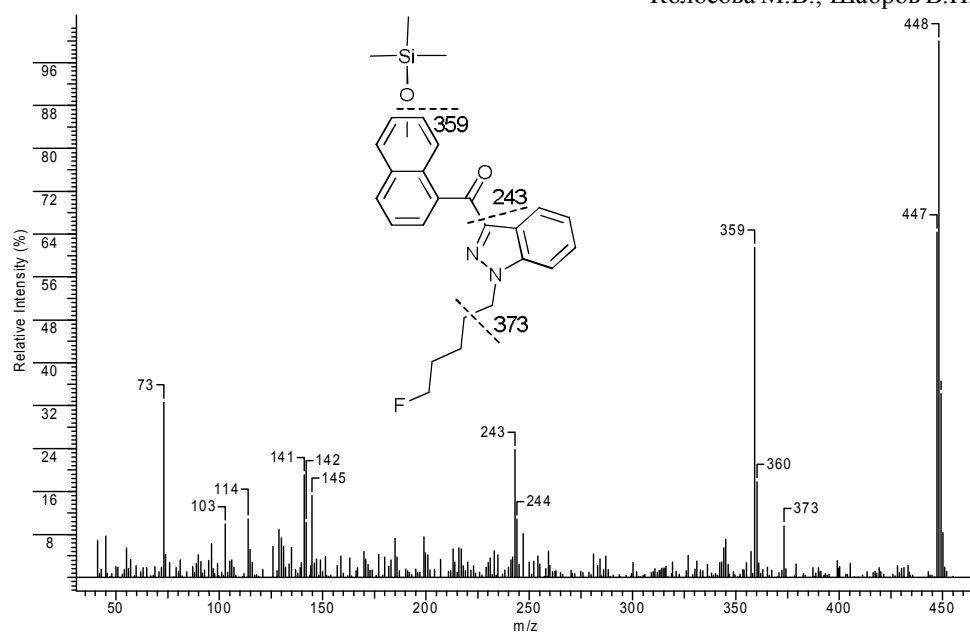
Выводы о расположении окситриметилсилильной (–OTMS) группы (в нафталиновом, либо индазольном фрагменте) были сделаны на основании наличия, либо отсутствия в масс-спектре ионов с  $m/z$  155 и 127 (показаны на схемах фрагментации соответствующих соединений). В случае наличия в масс-спектре указанных ионов делался вывод о том, что –OTMS-группа находится в индазольной части молекулы, в то время как критерием нахождения –OTMS-группы в нафтильном заместителе было наличие в масс-спектре ионов с  $m/z$  145 и 243 (рис. 14).



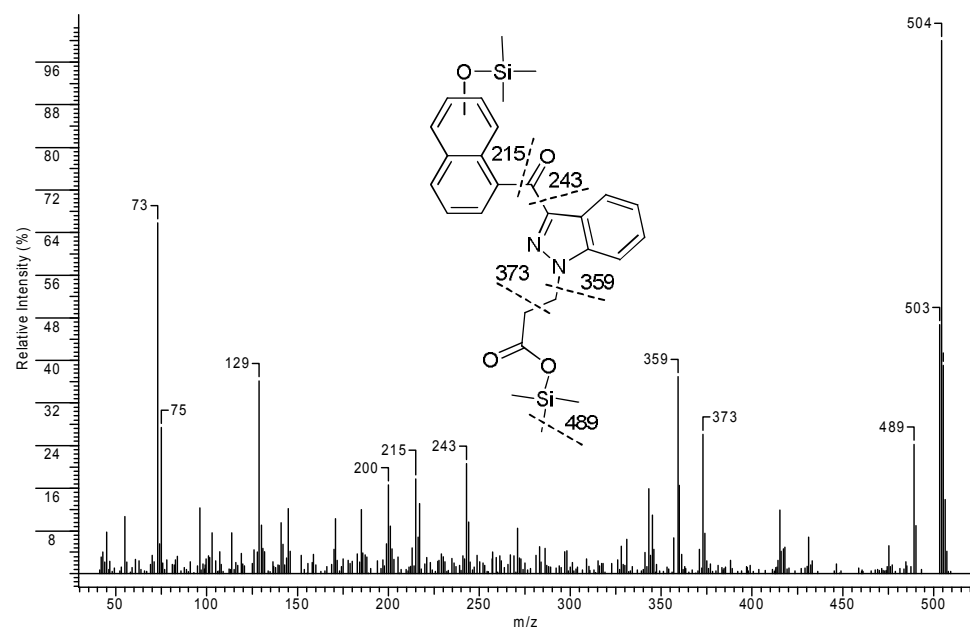
**Рис. 15.** Химическая структура, масс-спектр и схема фрагментации группы изомерных метаболитов АМ(Н)-2201 с временами удерживания 13.5 мин; 14.1 мин и 14.4 мин (RI 3073; 3117 и 3144 соответственно)



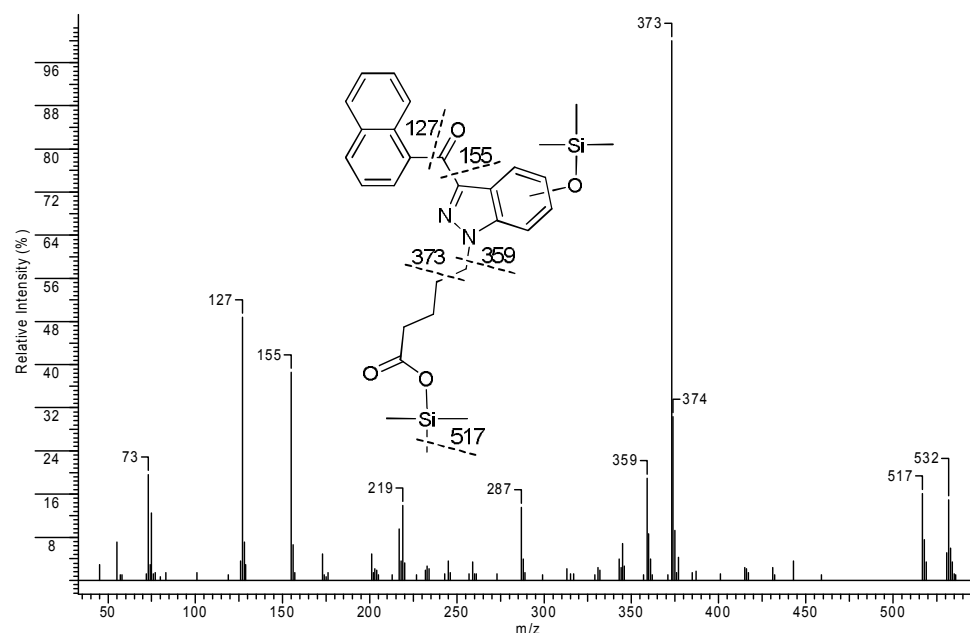
**Рис. 16.** Химическая структура, масс-спектр и схема фрагментации метаболита АМ(Н)-2201 с временем удерживания 18.9 мин (RI 3421)



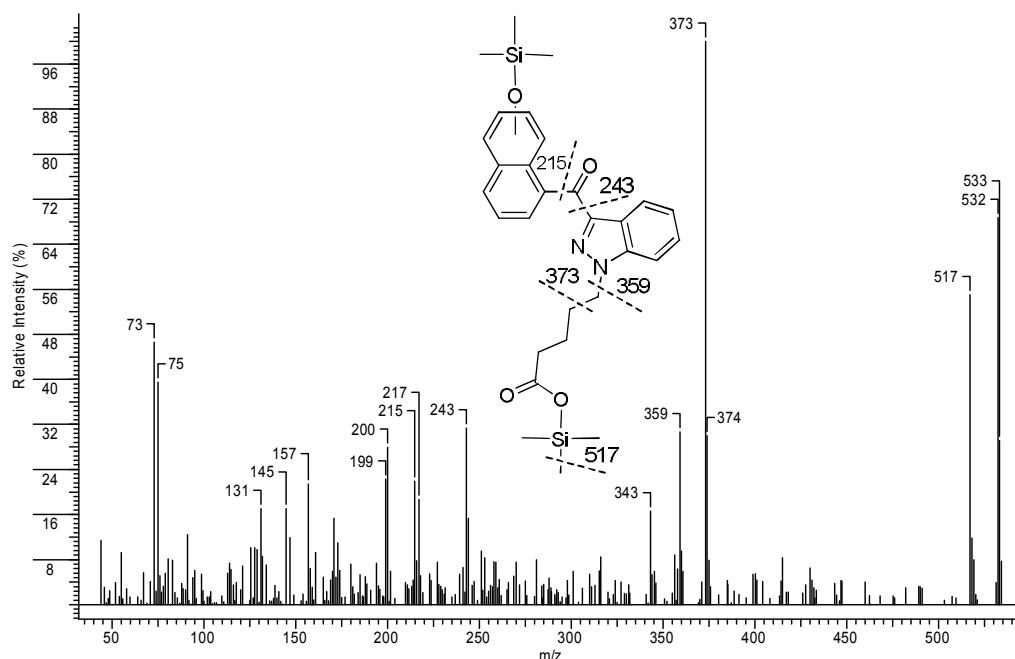
**Рис. 17.** Химическая структура, масс-спектр и схема фрагментации группы изомерных метаболитов AM(N)-2201 с временами удерживания 18.6 мин и 20.1 мин (RI 3410 и 3476 соответственно)



**Рис. 18.** Химическая структура, масс-спектр и схема фрагментации группы изомерных метаболитов AM(N)-2201 с временами удерживания 21.9 мин и 22.6 мин (RI 3546 и 3569 соответственно).



**Рис. 19.** Химическая структура, масс-спектр и схема фрагментации метаболита AM(N)-2201 с временем удерживания 26.6 мин (RI 3693)

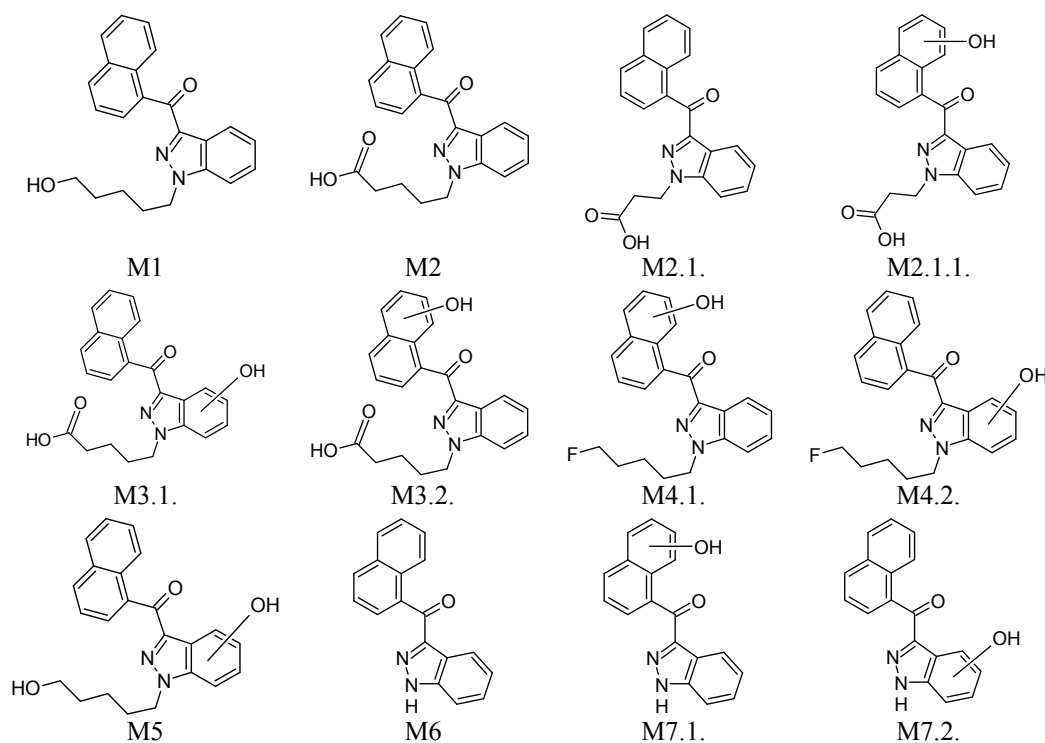


**Рис. 20.** Химическая структура, масс-спектр и схема фрагментации группы изомерных метаболитов AM(N)-2201 с временами удерживания 22.6 мин, 29.2 мин и 30.2 мин (RI 3569, 3758 и 3782 соответственно)

Для проверки предположения о строении рассматриваемых ионов также были получены их MS-MS-спектры. На рис. 13 приведено сравнение вторичных спектров иона с  $m/z$  145 обсуждаемых метаболитов и нативного соединения, констатирована их идентичность.

На рис. 15-20 приведены масс-спектры соединений рассматриваемой группы, полученные в режиме полного сканирования ионов в диапазоне 40-600  $m/z$ .

Идентифицированным метаболитам присвоены номера, приведенные на рис. 21. Нумерация основывалась на данных, полученных В.А. Шевыриным и соавт. [7]; нумерация метаболитов, которые ранее не были описаны, выполнена исходя из предположений о последовательности биотрансформации метаболитов AM(N)-2201.



**Рис. 21.** Химические структуры метаболитов AM(N)-2201

При расчётах  $\log D$  рассматриваемых соединений были установлены 3 основных типа зависимости распределения в системе «октанол : вода» от pH:

- отсутствие изменений характера распределения в различных диапазонах pH (метаболиты, не содержащие функциональных групп с выраженными кислотными или основными свойствами);
- максимальные значения logD в кислой среде (pH ≤ 4) с последующим снижением при увеличении pH (метаболиты, содержащие карбоксильную группу);
- максимальные значения logD в кислой и нейтральной среде со снижением рассматриваемого показателя при pH > 9 (метаболиты, содержащие фенольный гидроксил).

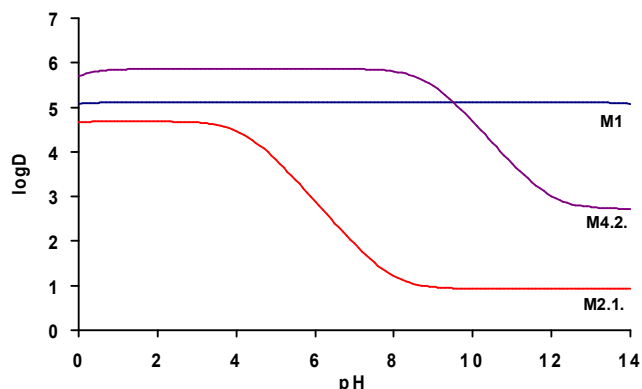


Рис. 22. Графики зависимости logD от pH некоторых метаболитов AM(N)-2201

Примеры графиков зависимости logD от pH приведены на рис. 22. На основании этих данных можно рекомендовать выполнение экстракции метаболитов AM(N)-2201 из кислой среды.

В таблице обобщены характеристики метаболитов AM(N)-2201, идентифицированных в представленном исследовании и описанных ранее [7]. Нативное соединение в исследуемых пробах мочи не детектировалось.

Среди метаболитов, обнаруженных нами, наибольший интерес представляет соединение M2.1. (3-[3-(нафталин-1-илкарбонил)-1*H*-индазол-1-ил]пропановая кислота), не описанное в предшествующих исследованиях.

Данный метаболит имеет наиболее высокое относительно содержание (медиана данного показателя составила 100%) и может рассматриваться как основной маркер потребления AM(N)-2201. Предполагается, что источником образования данного метаболита является соединение M2, вступающее в биохимическую реакцию, аналогичную процессу β-окисления жирных кислот, в результате 1 цикла которого жирная кислота укорачивается на 2 углеродных атома [4].

Таблица. Характеристики AM(N)-2201 и его метаболитов, выявляемых в моче

Вещество	RI	logP	K <sub>oc</sub>	Относительное содержание, %; медиана (min – max)
AM(N)-2201	не выявлен	5.27	17554.93	–
M1	3399	4.04	3766.26	н/о*
M2	3500	4.19	4542.53	21.39 (8.68 – 100)
M2.1.	3276	3.57	2096.72	100 (76.21 – 100)
M2.1.1. изомер 1	3546	2.84	833.64	0.72 (0 – 3.33)
M2.1.1. изомер 2	3569			н/о
M3.1.	3693	3.46	1806.08	0.24 (0 – 10.37)
M3.2. изомер 1	3758	3.46	1806.08	5.13 (0 – 15.96)
M3.2. изомер 2	3782			н/о
M4.1. изомер 1	3410	4.53	6979.73	2.89 (0 – 22.28)
M4.1. изомер 2	3476			0.49 (0 – 7.22)
M4.2.	3421	4.53	6979.73	5.97 (0 – 50.31)
M5	не выявлен	3.31	1497.44	н/о
M6	не выявлен	3.81	2824.57	н/о
M7.1. изомер 1	3073			4.74 (0 – 18.87)
M7.1. изомер 2	3117	3.08	1123.03	1.32 (0 – 12.18)
M7.1. изомер 3	3144			9.23 (0 – 29.11)
M7.2. изомер 1	3087			2.55 (0 – 12.56)
M7.2. изомер 2	3112	3.08	1123.03	6.60 (0 – 23.18)
M7.2. изомер 3	3180			н/о

\* – показатель не оценивался

На основании полученных данных об относительном содержании метаболитов можно предположить, что наиболее активным направлением биотрансформации AM(N)-2201 является замещение атома фтора на гидроксил (M1) с последующим окислением до соответствующей

Дальнейшее окисление метаболита M2.1. по аналогичному механизму должно приводить к образованию дезалкилированных метаболитов, возможно, через образование промежуточного нестойкого продукта – индазол-*N*-карбоновой кислоты. В работе [6] описан вариант гидроксирования алкильной цепи в положении 5 без потери фтора, что, по нашему мнению, может быть альтернативным, более быстрым, путем образования метаболита M2. Также имеет место гидроксирование нафталинового и индазольного фрагментов.

Можно констатировать, что применение MS-MS-эксперимента в соответствии с алгоритмом, описанным в настоящей работе, позволяет в значительной степени расширить возможности поиска метаболитов новых синтетических психоактивных веществ. В результате использования описанного подхода в образцах мочи было выявлено 17 метаболитов, из которых 12 идентифицированы впервые. В соответствии со сказанным, предложенный алгоритм поиска метаболитов может широко использоваться для решения задач, связанных с выявлением фактов употребления новых дизайнерских наркотиков.

Следует отметить, что полученные результаты в целом согласуются с данными В.А. Шевырина и соавт. [7], однако в образцах, проанализированных в рамках выполненного нами исследования, не детектировались метаболиты M5 и M6, что может быть обусловлено такими причинами, как межиндивидуальная вариабельность выраженности различных направлений биотрансформации у обследуемых лиц, различия в этапах фазы элиминации при отборе объектов, минорный характер указанных метаболитов, их нестабильность и быстрый переход в форму более устойчивых соединений.

## Выводы

1. Методом газовой хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием идентифицированы метаболиты AM(N)-2201, обнаружение которых в моче позволяет установить факт употребления курительных смесей, содержащих данный каннабимиметик.
2. Выполнена оценка относительного содержания метаболитов в образцах мочи, отобранных у потребителей AM(N)-2201, при этом установлено, что доминирующим метаболитом является 3-[3-(нафталин-1-илкарбонил)-1*H*-индазол-1-ил]пропановая кислота (метаболит M2.1.). На основании полученных данных сформулированы предположения об основных направлениях биотрансформации AM(N)-2201.
3. Приведены газохроматографические и масс-спектрометрические характеристики триметилсилилпроизводных метаболитов каннабимиметика AM(N)-2201, которые могут быть использованы для целей судебно-химического и химико-токсикологического анализа.
4. Показана возможность выявления основных метаболитов синтетического каннабимиметика AM(N)-2201 при процедуре скрининга мочи на наркотические и лекарственные вещества с применением методов жидкость-жидкостной экстракции и газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием.

## Благодарности

Авторы статьи выражают глубокую благодарность Алексею Борисовичу Мелентьеву (Судебно-химическое отделение ГБУЗ «Челябинское областное бюро судебно-медицинской экспертизы», г. Челябинск, Россия) и Александру Сергеевичу Неверо (ГКСЭ Республики Беларусь, г. Минск) за ценные советы, данные при выполнении представленной работы.

## Литература

- [1] О внесении изменений в некоторые акты правительства Российской Федерации в связи с совершенствованием контроля за оборотом наркотических средств и психотропных веществ [Электронный ресурс]: Постановление Правительства РФ № 224 от 22.03.2014. Консультант Плюс: Правовые акты по здравоохранению. 2014. (Технология проф).

- Полная исследовательская публикация** \_\_\_\_\_ Шитов Л.Н., Лабутин А.В., Катаев С.С., Печников А.Л., Колосова М.В., Шабров В.Н., Джурко Ю.А. и Ершов М.Б.
- [2] Катаев С.С., Зеленина Н.Б., Дворская О.Н. Идентификация метаболитов каннабимиметика АВ-РІNАСА в моче методом ГХ-МС. *Бутлеровские сообщения*. **2013**. Т.35. №9. С.131-138.
- [3] Катаев С.С., Смирнова И.Ю. Определение в моче 9-карбокси-11-нор-Δ<sup>9</sup>-тетрагидроканнабинола. *Судебно-медицинская экспертиза*. **2000**. №1. С.27-32.
- [4] Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека: В 2-х томах. Т.1. Пер. с англ.: М.: Мир. **1993**. 384с.
- [5] Мелентьев А.Б. Практическое руководство по скринингу лекарственных, наркотических веществ и их метаболитов методом газовой хроматографии с масс-селективным детектором для целей судебной токсикологии. *Челябинск, Челябинское областное бюро СМЭ*. **2001**. 62с.
- [6] Прасолов И., Дикунец М., Суханова И., Соболевский Т., Родченков Г. Изучение метаболизма новых допинговых препаратов методом *in vitro* для их последующего определения в биожидкости человека. Часть 2. Синтетические каннабиноиды. *Аналитика*. **2012**. №6. С.6-14.
- [7] Шевырин В.А., Гофенберг М.А., Мелкозеров В.П., Неверо А.С., Ельцов О.С., Куприянова О.В., Моржерин Ю.Ю. 3-Нафтоиндазолы и 2-нафтоилбензимидазолы – новые группы синтетических каннабиноидов: химическая структура, аналитические характеристики и идентификация первых представителей в составе курительных смесей, а также некоторых метаболитов в моче. *Бутлеровские сообщения*. **2014**. Т.37. №1. С.156-169.