

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего профессионального образования
«Кубанский государственный университет»

На правах рукописи

Темердашев Азамат Зауалевич

СКРИНИНГ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ НЕКОТОРЫХ НАРКОТИЧЕСКИХ
И ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В МАТЕРИАЛАХ ПРИРОДНОГО
И СИНТЕТИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИМИ
МЕТОДАМИ

02.00.02 – Аналитическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
Киселева Наталия Владимировна,
кандидат химических наук, доцент

Краснодар – 2015

Оглавление

Введение	3
1 Литературный обзор	6
1.1 Определение природных и синтетических наркотических и психоактивных веществ в растительных материалах и лекарственных формах	6
1.1.1 Определение природных НС в растительном сырье и лекарственных препаратах.....	10
1.1.2 Классификация и идентификация синтетических наркотических средств	19
1.1.3 Определение синтетических наркотических средств в коммерчески реализуемых продуктах	25
1.2 Определение природных и синтетических наркотических и психоактивных веществ в биологических жидкостях	31
1.2.1 Определение синтетических НС в биологических объектах	31
1.2.2 Определение природных НС и ПВ в биологических жидкостях....	41
1.3 Выводы к аналитическому обзору и постановка задач исследования	52
2 Экспериментальная часть и обсуждение результатов.....	54
2.1 Материалы, реактивы и использованное оборудование.....	54
2.2 Определение опийных алкалоидов на семенах мака пищевого.....	56
2.3 Определение атропина и скополамина в дурмане индийском.....	68
2.4 Определение некоторых наркотических средств природного и синтетического происхождения.....	81
2.5 Оптимизация условий скрининга наркотических средств природного и синтетического происхождения.....	93
2.6 Определение некоторых наркотических и психоактивных веществ в биологических жидкостях	110
Выводы	121
Список литературы	126

Введение

Актуальность работы. Психоактивные и наркотические соединения, извлекаемые из растительного сырья, известны с давних времен. На сегодняшний день существует большое количество нормативных документов [1–4], научных публикаций [5, 6, 7–12], посвященных выделению и определению действующих веществ в растительном сырье и лекарственных формах. В то же время, развитие современной аналитической приборной базы расширяет возможности идентификации и определения новых компонентов в растительном сырье, сокращая продолжительность и повышая при этом надежность и чувствительность процедуры анализа. С другой стороны, начиная с 2008 г., стремительно растет популярность синтетических наркотических средств, так называемых «дизайнерских наркотиков». Это обусловлено их доступностью и, во многом, легальностью на момент распространения, что позволило им быстро выйти на уровень уже известных наркотических средств и даже превзойти их. Известные под названиями «Спайс», «соли» и «удобрения» они продавались через интернет, в магазинах, реализующих табачную продукцию и даже в мини-маркетах на заправочных станциях [13–17].

Несмотря на усилия контролирующих органов, постоянно пополняющих список запрещенных веществ, полностью взять ситуацию под контроль не удастся. На смену запрещенным приходят новые, не уступающие, а порой и превосходящие по своему воздействию вещества [16], что делает актуальным разработку новых методик определения, позволяющих определять не только отдельные вещества или классы веществ, но и проводить скрининг широкого круга веществ.

Наиболее распространенным, на сегодняшний день, методом определения наркотических и психоактивных средств в различных средах является газовая хромато-масс-спектрометрия. В первую очередь, это обуславливается наличием библиотек масс-спектров для масс-спектрометров с электронной ионизацией. Кроме того, благодаря режиму селективного мониторинга ионов (SIM)

и относительно низким значениям фонового сигнала, газовая хромато-масс-спектрометрия позволяет определять малые количества веществ в различных типах проб – начинания от лекарственных форм и до биологических жидкостей [5, 7, 18].

Настоящая диссертационная работа выполнялась в рамках проектов Госзадания Минобрнауки РФ (№ 4.873.2014/К от 18.07.2014 г.) и РФФИ (15-03-02453 А и 14-03-31015 мол_а).

Цель данной работы – разработка аналитической схемы определения некоторых наркотических и психоактивных веществ природного и синтетического происхождения в различных объектах, включающей скрининг, идентификацию и определение аналитов с использованием хроматографических методов.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

- изучить основные классы, рассмотреть проблемы идентификации и подходы к определению наркотических и психоактивных средств;
- анализ подходов и решений при проведении количественного анализа и скрининга наркотических средств, условия пробоподготовки при их определении, матричные эффекты;
- разработка универсальной и экспрессной методики скрининга наркотических средств природного и синтетического происхождения в растительных объектах и лекарственных формах на примере определения наиболее распространенных соединений с использованием ВЭЖХ-МС и ГХ-МС;
- разработка методик определения некоторых наркотических средств природного происхождения методом ВЭЖХ, позволяющая проводить одновременное обнаружение нескольких соединений в ходе одного анализа;
- разработка методик определения природных и синтетических наркотических и психоактивных веществ в биологических жидкостях.

В настоящей работе предложена аналитическая схема определения 52 наиболее распространенных наркотических и психоактивных средств природного и синтетического происхождения (тропановые, опиинные алкалоиды,

α -аминоарилкетоны, а также ряд производных N-алкилиндолилкетонов, N-алкилиндазолилкетонов) в различных объектах, включающая скрининг, идентификацию и определение аналитов с использованием методов хроматографии и хромато-масс-спектрометрии.

Определены индексы удерживания и основные характеристичные ионы изученных наркотических средств при проведении ГХ-МС анализа. Для всех соединений установлено минимум два MRM перехода при УВЭЖХ-МС/МС определении соединений, что, в совокупности со временем удерживания, а также результатами хромато-масс-спектрометрического определения делает возможным определение следовых количеств веществ.

Разработаны методики скрининга и определения некоторых наркотических средств природного и синтетического происхождения, включая новые, «дизайнерские» катионы и синтетические каннабиноиды, отвечающие требованиям экспрессности, точности и надежности. Предложенные методики используются в региональном управлении ФСКН России по Краснодарскому краю.

1 Литературный обзор

1.1 Определение природных и синтетических наркотических и психоактивных веществ в растительных материалах и лекарственных формах

Психоактивные вещества известны с глубокой древности. Так, например, первые упоминания об использовании в медицинских целях конопли (каннабиса) встречаются в источниках, относящимся к древнему Китаю и древнему Египту [19]. Применение каннабиса в виде лечебных настоек упоминается практически во всех древних медицинских книгах по растительной медицине [20]. Сегодня в большинстве стран каннабис находится под запретом, однако в ряде случаев он либо разрешен к употреблению, либо может использоваться в лечебной практике.

Не менее долгую историю имеют и другие природные наркотические и сильнодействующие вещества – опиинные и тропановые алкалоиды, триптамины и фенилэтиламины. Более того, практически все они широко используются в медицине и в настоящее время.

Несмотря на то, что каждый тип соединений воздействует на определенные рецепторы в организме человека (рисунок 1), все они являются психоактивными, наркотическими веществами.

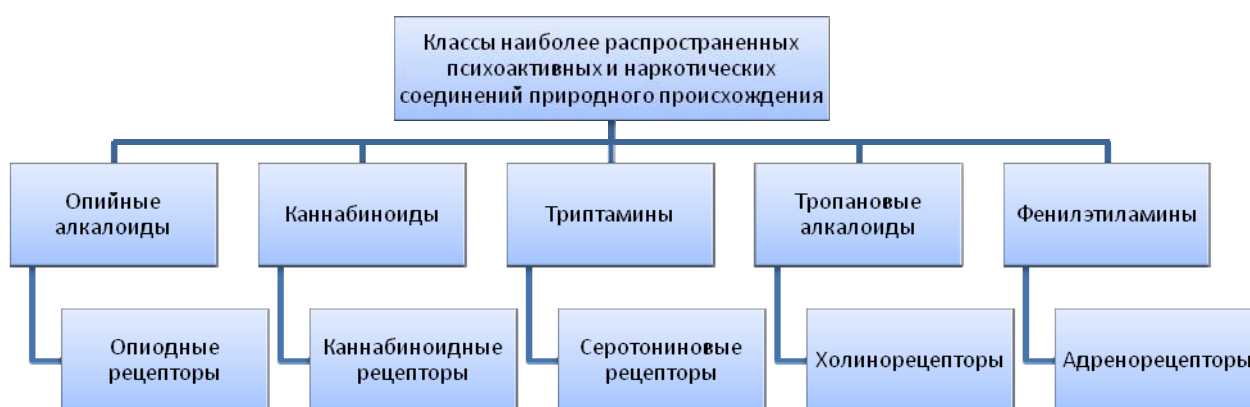
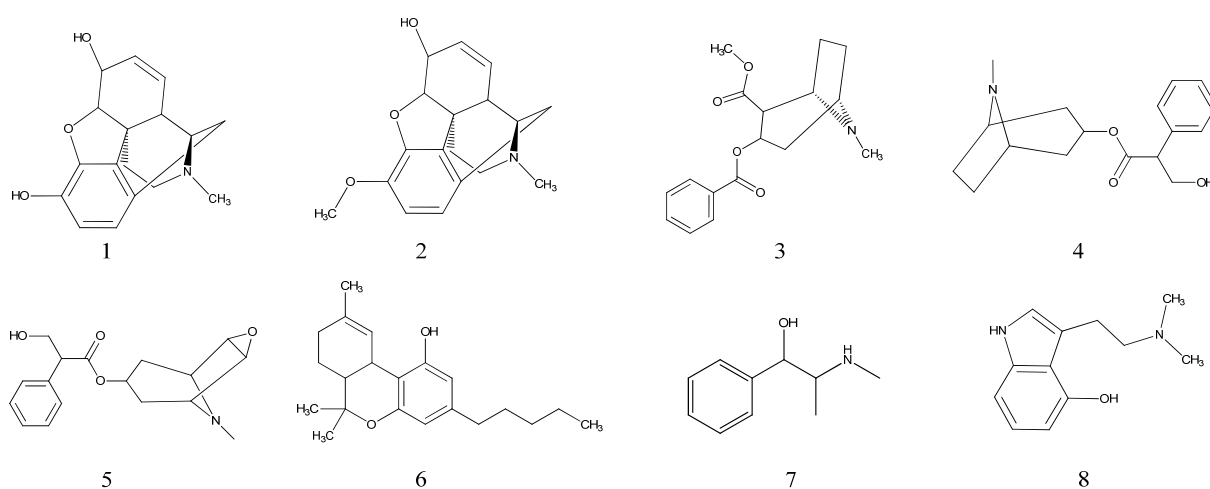


Рисунок 1 – Основные типы наркотических соединений и рецепторы, на которые они воздействуют

Стоит отметить, что некоторые соединения, например морфин, воздействуют сразу на несколько типов рецепторов [21].

Вне зависимости от степени воздействия на организм, большинство соединений, относящихся к природным наркотикам (рисунок 2), являются опасными и подлежат контролю со стороны правоохранительных органов и здравоохранительных учреждений, что привело к активному развитию способов их определения в растительного сырье, в лекарственных формах и в биологических материалах [5, 7–12, 21–24].



1 – морфин; 2 – кодеин; 3 – кокаин; 4 – атропин; 5 – скополамин;
6 – тетрагидроканнабинол; 7 – эфедрин; 8 – псилоцин

Рисунок 2 – Наиболее распространенные природные наркотические вещества

Не менее опасными и распространенными, на сегодняшний день, являются новые, синтетические наркотические средства, получившие широкое распространение с 2003–2005 гг. Их отличительной особенностью является наличие некоторого структурного подобия с нейромедиаторами и природными психоактивными соединениями [25], что и обуславливает их свойств. Стоит отметить, что свою историю синтетические наркотические средства ведут с конца 60-х годов. В частности, одним из первых представителей синтетических НС является широко известный стимулятор метилендиоксипировалерон (MDPV),

синтезированный в 1969 году (рисунок 3а) в качестве средства для лечения хронической усталости, однако побочные эффекты не позволили использовать его по прямому назначению [26]. Развитию исследований по созданию других синтетических стимуляторов послужили появившиеся в 1960-х гг. работы, посвященные установлению структуры тетрагидроканнабинола (ТГК), психоактивного компонента конопли (*Cannabis sativa*) и получению серии его синтетических аналогов действия – каннабимиметиков циклогексилфенольного ряда, названия которых имели префикс «СР» («cyclohexylphenol») (рисунок 3б). Эти вещества были разработаны известной фармацевтической компанией Pfizer [27]. Именно тогда впервые прозвучало определение «неклассических каннабиноидов» – веществ, являющихся аффинными лигандами (изостерическими модификаторами) каннабиноидных рецепторов СВ₁ и СВ₂, но не являющихся каннабиноидами по своей сути. Следующим важным этапом в развитии этого направления стало появление высокоаффинного каннабимиметика HU-210, дибензопирановая структура которого имеет значительное сходство со структурой ТГК. Работа, посвященная его получению и характеризующая его свойства, была опубликована в 1990 году, а само соединение (рисунок 3в) получило название в честь университета, в котором работали его создатели – Hebrew University [28].

В 90-е годы прошлого века и в начале нынешнего группа исследователей под руководством Джона Вилльяма Хаффмана (John William Huffman) (Клемсоновский университет, США) представила миру ряд синтетических каннабимиметиков, получивших название в честь руководителя (префикс «JWH»), одним из наиболее известных представителей которых является нафтоиндольное производное JWH-018 (рисунок 3г) [29]. Изначально базируясь на структурах известных ранее аффинных каннабимиметиков аминоалкилиндольного ряда – правадолина и WIN-55-212-2 [30, 31], Huffman с соавторами определили ряд правил, связывающих структурные особенности и аффинность синтетических каннабимиметиков.

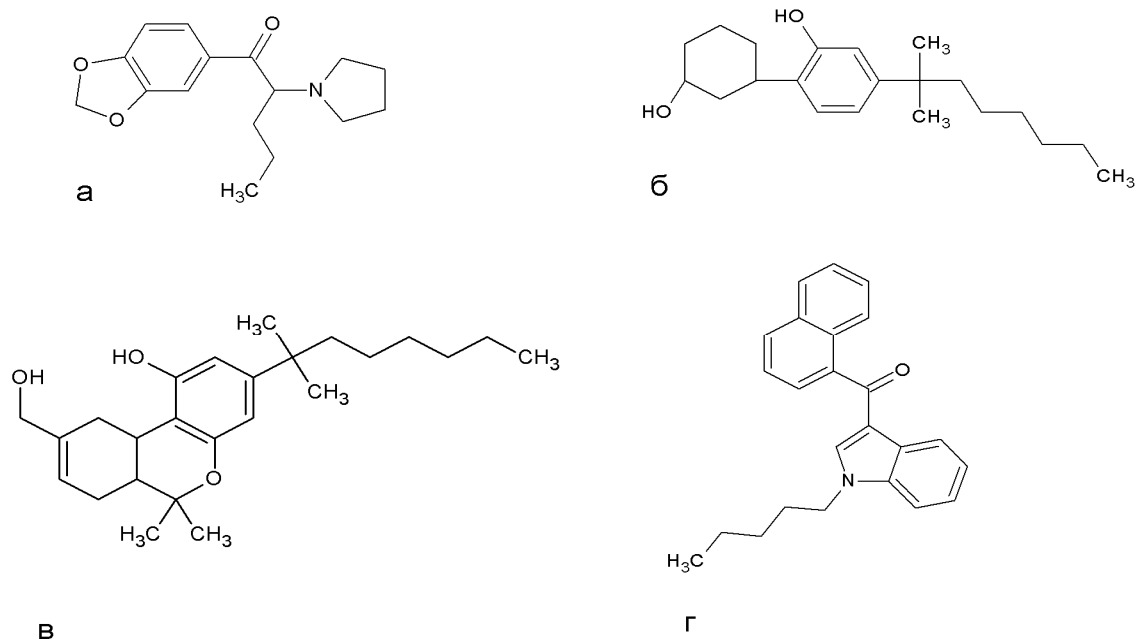


Рисунок 3 – структуры а) MDPV; б) CP-47,497; в) HU-210; г) JWH-018

Огромное количество разнообразных соединений, обладающих каннабимиметической активностью, было синтезировано и охарактеризовано Александром Макрянисом с соавторами (префикс «AM», Alexandros Makriyannis) [32–52]. Меньшая известность работ этой чрезвычайно плодотворной группы связана с тем, что большинство полученных результаты были опубликованы в форме патентов.

Большое структурное разнообразие аффинных синтетических каннабимиметиков позволяет предположить низкую структурную селективность каннабиноидных рецепторов. Однако, учитывая способ употребления каннабимиметиков (ингаляция или курение пропитанных ими смесей), можно ограничить их привлекательность для потребителей только теми соединениями, которые проявляют достаточную термическую и химическую стабильность, или же образующими психоактивные продукты при термолизе.

1.1.1 Определение природных НС в растительном сырье и лекарственных препаратах

Ввиду большого разнообразия растительного сырья, из которого могут быть выделены наркотические соединения, существует множество нормативных документов [9–12] и научных публикаций [6, 53–58], посвященных определению действующих веществ в растительном сырье и в лекарственных формах. С учетом особенностей анализируемого сырья в этих публикациях и нормативных документах практически всегда указывается видовая принадлежность растения. В случае контроля лекарственных форм, принципиальным является достижение максимальной точности и надежности результатов анализа, а также его производительности [9–12].

При разработке способов определения целевых соединений в растительном сырье основное внимание уделяется оптимизации и автоматизации процедур подготовки проб, выбору подходящего аналитического оборудования и условий детектирования. На процедуры проведения рутинного анализа накладываются жесткие рамки как со стороны выбора аналитического метода, который должен обеспечить быстрый и точный массовый анализ проб, так и способа подготовки проб, где должны достигаться максимальные степени извлечения и стабильность вещественных форм аналитов в процессе хранения как образцов, так и полученных экстрактов. В серии публикаций 80–90-х гг. большое распространение получила сверхкритическая флюидная экстракция с использованием сверхкритического флюида CO_2 с различными модификаторами, которая позволяла достичь высокие степени извлечения тропановых алкалоидов (атропина, скополамина, кокаина), экономя при этом время и снижая расход органических растворителей [59, 60].

В целом в аналитической практике нашли применение способы экстракции аналитов с использованием водной, водно-органической, органической сред и разнообразных сорбентов – жидкость-жидкостная (ЖЖЭ) и твердофазная экстракция (ТФЭ). При выборе способа экстракции учитывается, что некоторые

соединения способны гидролизаться уже в процессе их извлечения из сырья (характерно для эфирных алкалоидов, таких, как атропин, скополамин и кокаин), поэтому нередко вопросы пробоподготовки имеют определяющее значение.

Содержания активных веществ в растительном сырье могут сильно различаться в зависимости от вида, времени и места сбора анализируемого материала, условий хранения, возраста и даже анализируемой части растения. Эти обстоятельства приводят к сильной зависимости результатов от вида матрицы и к большому разнообразию применяемых методов качественного, полуколичественного и количественного определения – титриметрии [1–3], спектрофотометрии (СФ) [4, 61], тонкослойной хроматографии (ТСХ) [29], высокоэффективной жидкостной (ВЭЖХ) [4, 62] и газовой хроматографии (ГХ) [57, 63], газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС) [64, 65] и высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС) [66–68].

Существенно проще работать с лекарственными формами, поскольку в них нормируется состав и процентное содержание всех компонентов, что облегчает выбор методов пробоподготовки и анализа препарата. Исключение составляют настойки различных трав, поскольку в них указывается содержание действующих веществ в пересчете на один компонент, которое, как правило, рассчитывается по результатам спектрофотометрического или титриметрического аддитивного определения целой группы соединений в исследуемом объекте [1–3].

В таблице 1 приведены способы определения некоторых НС в растительном сырье и лекарственных препаратах, условия их обнаружения и пределы детектирования.

Таблица 1 – Способы определения НС в растительном сырье и лекарственных препаратах

Аналит	Образец	Предел детектирования	Экстракция	Метод анализа	Колонка	Условия	Источник
ТГК, КБД	Конопля	–	Гексан (3 раза по 10 мин в у/з)	ГХ-МС (ЭИ, Q)	HP-5MS (30 м × × 0.25 мм × 0.25 мкм)	200°C → 280°C	[5]
ТГК, КБД, КБН	Конопля	1–2 нг/мл	Гексан:изопропанол (9:1), дериватизация с MSTFA	ГХ-МС (ЭИ, Q)	HP-5MS (30 м × × 0.25 мм × 0.25 мкм)	120°C (2 мин) → 290°C (20°C/мин); 290°C (10 мин)	[6]
Морфин, кодеин, папаверин, носкапин, протопин	Мак	–	HCl (0.1 N; 1 ч) → + NH ₄ OH (pH = 10) → + этилацетат (встряхивание)	ГХ-МС (ЭИ, Q)	HP-5MS (30 м × × 0.25 мм × 0.25 мкм)	100°C (1 мин) → 300°C (20°C/мин); 300°C (15 мин)	[23]
ТГК, ТГК-СООН, КБД, КБД-СООН, КБН, КБГ, КБГ-СООН	Конопля	0.0625–0.25 мкг/мл	Метанол:хлороформ (9:1) (30 мин, встряхивание)	ВЭЖХ-ДМД	Waters XTerra MS C18 (250 мм × 2.1 мм, 5 мкм)	68% А : 32% В (1 мин); 68% А → 90.5% А (20.5 мин); 90.5% А (3 мин); 90.5% А → 68% А (1 мин); 68% А (6 мин); А – CH ₃ OH; В – 50 мМ HCOONH ₄	[7]
Псилоцибин	Галлюциногенные грибы	4.4 нг/мг	Метанол (2 раза по 30 мин в у/з), дериватизация, реконструкция в элюенте 1-ой ступени	ВЭЖХ-ФЛД, ВЭЖХ-МС (ЭРИ, Q)	Mightysil RP-18 GP column (150 мм×4.6 мм, 3 мкм)	77% А : 23% В (23 мин); 77% А → 40% А (13 мин); А – 50 мМ CH ₃ COONH ₄ ; В – CH ₃ CN	[8]
Атропин, апоатропин, скополамин	Белладонна	8–16 мкг/мл	Хлороформ:метанол:25% раствор аммиака (15:5:1) (трехкратная по 10 мин, встряхивание)	ВЭЖХ-УФ	Luna C8 (250 мм × 4.6 мм, 5 мкм)	12.2% А : 79.7 В : 8.1 С; А – ацетонитрил; В – 30 мМ фосфатный буфер (pH = 6.2); С – метанол	[9]
Морфин, кодеин, папаверин, наркотин, тебаин	Опий-сырец	–	0.5% CH ₃ COOH (20 мин в у/з), ТФЭ	ВЭЖХ-УФ	Waters μ-Bondapak C18 (300 мм × 3.9 мм, 10 мкм)	35% А : 1.5% В : 0.5% С : : 63% D; А – метанол; В – HCOOH; С – триэтиламин; D – вода;	[10]
Псилоцибин	Галлюциногенные грибы	0.01 мг/мл	Метанол (двукратная, 15 мин в у/з)	КЗЭ-УФ	Капилляр (57 см × 50 мкм)	10 мМ боратно-фосфатный буфер (pH 11.5), 25 кВ	[11]

Аналит	Образец	Предел детектирования	Экстракция	Метод анализа	Колонка	Условия	Источник
Скополамин, атропин, анисодамин	Дурман	2.4–4 мкг/мл	80% этанол (30 мин в у/з)	КЗЭ-УФ	Капилляр (42.1 см × 50 мкм)	50 мМ фосфатный буфер (рН 5) с 20% ТГФ, 20 кВ	[12]
Псевдо-эфедрин	Лекарственная форма (таблетки)	0.371 мкг/мл	Растворение в воде	УФ-спектрофотометрия	–	Комплексы с молибдатом аммония ($C = 4 \times 10^{-3} \text{ M}$); $\lambda = 324 \text{ нм}$; 25 мин	[53]
Эфедрин, псевдо-эфедрин, норэфедрин, норпсевдо-эфедрин, метил-эфедрин	Эфедра	0.3–1 мкг/мл	у/з и микроволное извлечение в системе HCl (37%):метанол (0.8:99.2) (v:v)	ВЭЖХ-УФ	Discovery HS F5 (150 мм × 4.6 мм, 5 мкм)	90% А : 10% В; А –CH ₃ COONH ₄ (7 мМ) в CH ₃ CN; В – вода	[54]
Атропин, скополамин	Дурман	50–100 пг/мл	Метанол:вода (3:2, v:v) (у/з извлечение, 30 мин)	ВЭЖХ-МС (ЭРИ, Q)	Ascentis Express C18 (50 мм × 2.1 мм, 2.7 мкм)	90% А : 10% В → 10% А : 90% В (10 мин); 10% А (7 мин); 10% А → 90% А (0.1 мин); 90% А (6.9 мин); А – 1% HCOOH в воде; В – 1% HCOOH в CH ₃ OH	[57]
Атропин, скополамин	Дурман	3–10 мкг/мл	Встряхивание, нагревание, у/з, ЖЖЭ, ТФЭ, дериватизация (для ГХ-МС)	ВЭЖХ-ДМД, ВЭЖХ-МС (ЭРИ, Q), ГХ-МС (ЭИ, Q)	Luna C18 (250 мм × 2.1 мм, 5 мкм); HP Ultra-2 (30 м × 0.32 мм × 0.5 мкм)	ВЭЖХ-ДМД: фосфатный буфер (рН 3.5):ацетонитрил; ВЭЖХ-МС: 0.1% HCOOH:ацетонитрил; ГХ-МС: 90°C → 300°C (10°C/мин)	[58]
Атропин, скополамин, норскополамин	Белена (гиосциамус)	1–1.5 мкг/мл	80% метанол при 60°C (16 ч)	КЗЭ-УФ	Капилляр (67 см × 75 мкм)	40 мМ фосфатный буфер (рН 7.8), 20 кВ	[59]
Псилоцин, псилоцибин	Галлюциногенные грибы	–	Прямое определение; Хлороформ (1 ч в у/з), дериватизация с MSTFA	ГХ-МС (ЭИ, Q); СИП	HP–5MS (30 м × 0.25 мм × 0.25 мкм)	СИП: t (десорбера) = 258°C; t (камеры) = 235°C; L (камеры) = 7 см; ГХ-МС: 180°C → 320°C (20°C/мин); 320°C (5 мин)	[60]

Аналит	Образец	Предел детектирования	Экстракция	Метод анализа	Колонка	Условия	Источник
Морфин, кодеин, орипавин, тебаин, носкапин, папаверин	Мак	0.3–5.4 мкг/мл	Метанол (5 мл, 20 мин в у/з)	ВЭЖХ-ДМД	Zorbax Extend C18 (250 мм × 4.6 мм, 5 мкм)	45% А : 55% В (2 мин); 45% А → 70% А (8 мин); 70% А → 85% А (10 мин); 85% А → 45% А (10 мин); А – CH ₃ ОН; В – 0.1% HCOOH + ТЭА (рН 9.6)	[61]
Анисодамин, атропин, скополамин, анисодин	Przewalskia tangutica Maxim	0.03–0.46 мкг\мл	Метанол (30 мин в у/з, выдерживание в холодном месте 12 ч)	КЗЭ-ЭХЛ	Капилляр (40 см × 25 мкм)	20 мМ фосфатный буфер (рН 8), 12 кВ	[62]
ТГК, КБД	Конопля	–	Прямое определение	DAPPI-МС/МС (QqQ)	–	Пары толуола	[63]
ТГК, ТГК-СООН, КБД, КБД-СООН, КБН, КБГ, КБГ-СООН	Конопля	6.25–18.75 нг/г	Метанол:хлороформ (9:1, v:v) (30 мин встряхивание)	ВЭЖХ-ДМД	Waters XTerra MS C18 (250 мм × 2.1 мм, 5 мкм)	68% А : 32% В (1 мин); 68% А → 90.5% А (20.5 мин); 90.5% А (3 мин); 90.5% А → 68% А (1 мин); 68% А (6 мин); А – CH ₃ ОН; В – 50 мМ HCOONH ₄	[64]
Атропин, скополамин	Дурман	–	25% аммиак (5мл), ЖЖЭ хлороформ:метанол (4:1, v:v), упаривание и перерастворение в метаноле	ВЭЖХ-МС (ЭРИ, QqQ)	Eclipse Plus C18 (100 мм × 2.1 мм, 1.8 мкм)	5% А : 95% В → 35% А : 65% В (10 мин); 35% А → 60% А (5 мин); 65% А → 90% А (5 мин); 90% А → 5% А (6 мин); А – CH ₃ CN; В – 20 мМ HCOONH ₄ в 0.1% HCOOH	[65]
Морфин, кодеин, орипавин, тебаин	Мак	1×10^{-10} – 1×10^{-9} М	–	ВЭЖХ-ХЛД	Chromolith™ SpeedROD RP-18e (50 мм × 4.6 мм)	20% А : 80% В → 60% А : 40% В (1.2 мин); 60% А (0.8 мин); А – 0.1% HCOOH в CH ₃ ОН; В – 0.1 CF ₃ COOH%, постколоночная дериватизация КМпО4 (5×10 ⁻⁴ М в 1% полифосфате натрия, рН 2)	[66]
Эфедрин, псевдо-эфедрин, норэфедрин, метил-эфедрин	Лекарственная форма	0.37–1.06 мкМ	Вода (500 мл, нагревание 1.5 ч)	ВЭЖХ-ДМД	Wako Wakosil-II 5C18 HG (150 мм × 4.6 мм, 5 мкм)	Вода:ацетонитрил (65:35) (v:v) с добавкой 0.4% ДДСН	[67]

Аналит	Образец	Предел детектирования	Экстракция	Метод анализа	Колонка	Условия	Источник
Псилоцин, псилоцибин	Галлюциногенные грибы	3.5×10^{-9} – 1.2×10^{-8} М	Метанол; раствор уксусной кислоты	ВЭЖХ-ХЛД	Synergi Max-RP C ₁₂ (150 мм × 4.6 мм, 4 мкм)	Метанол:10 мМ НСООНН ₄ (95:5) (v:v) (рН 3.5)	[68]
Мусцимол, иботеновая кислота	Галлюциногенные грибы	10–25 мкг/мл	НСI (3 М, у/з извлечение), ЖЖЭ, дериватизация с BSTFA	ГХ-МС (ЭИ, Q)	DB-5MS (30 м × × 0.25 мм × 0.25 мкм)	50°C (1 мин); 50°C → 300°C (15°C/мин); 300°C (5 мин)	[69]
Морфин, кодеин, тебаин, наркотин, носкапин	Опий-сырец, маковая солома	0.04–0.12 мкг/мл	Метанол (у/з извлечение)	КЗЭ-УФ	Капилляр (60 см × 0.5 мкм)	50 мМ фосфатный буфер (рН 2.5)	[70]
Скополамин, атропин, скополамин-N-оксид, скополамин-N-метил	Дурман	0.13–0.95 мкг/мл	Метанол (у/з извлечение, нагревание), ЖЖЭ на твердом носителе (SLE), ТФЭ	ВЭТСХ-денситометрия; ВЭЖХ-ДМД	Camag silica gel 60 F ₂₅₄ ; Waters XTerra MS C18 (150 мм × 4.6 мм, 5 мкм)	ВЭТСХ-денситометрия: Ацетон:метанол:вода:25% аммиак (82:5:5:8) (v:v); ацетонитрил:метанол:85% НСООН (120:5:5) (v:v); ВЭЖХ-ДМД: 10% А : 90% В (6 мин); 10% А → 40% А (6 мин); 40% А (8 мин); 40% А → 85% А (5 мин); 85% А → 10% А (5 мин); 10% А (5 мин); А – CH ₃ CN; В – 15 мМ НСООНН ₄	[71]
ТГК, ТГК-СООН, КБД, КБД-СООН, КБН	Конопля	0.03–9.9 г/кг	Метанол:хлороформ (9:1) (v:v)	ВЭЖХ-МС (ХИАД, IT)	Hypersil BDS C18 (150 мм × 2.1 мм, 3 мкм)	60% А : 40% В (0.5 мин); 60% А → 80% А (0.5 мин); 80% А (20 мин); 80% А → 95% А (0.5 мин); 95% А (7 мин); 95% А → 60% А (0.5 мин); 60% А (6 мин); А – 10 мМ CH ₃ COONH ₄ + 0.2% НСООН в CH ₃ OH; В – 10 мМ CH ₃ COONH ₄ + 0.2% НСООН в воде	[72]

Из данных, приведенных в таблице 1, следует, что наиболее часто используемыми способами определения НС в растительном сырье являются высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), газовая хроматография (ГХ), сопряженные с различными спектральными детекторами, а также ряд модификаций капиллярного электрофореза (КЭ). Применение титриметрических методов может приводить к большим ошибкам определения аналитов вследствие их недостаточной селективности [58].

Ежегодно увеличивается количество публикаций, посвященных проведению подобного рода исследований с помощью методов масс-спектрометрии и хромато-масс-спектрометрии [58, 77, 78, 69, 79]. Данная тенденция обусловлена растущей доступностью современных высокоточных ГХ-МС и ВЭЖХ-МС систем и положительно сказывается на достоверности результатов как качественного, так и количественного анализа [80, 81]. К сожалению, встречаются работы, где процедура идентификация проводится с использованием только библиотек масс-спектров, без учета параметров удерживания аналитов и использования стандартных образцов, что может привести к ложноположительным результатам [82].

В ряде случаев использование ГХ-МС затруднено ввиду термолабильности некоторых аналитов и необходимости дериватизации полярных соединений. Однако следует отметить, что процедура дериватизации может оказаться необходимой при разделении оптических изомеров [83, 84], что является достаточно актуальной задачей в силу различной биологической активности последних. Чаще всего подобного рода задачи решаются с применением хиральных селекторов [84, 85].

В рамках мероприятий по обеспечению нераспространения наркотических препаратов часто возникает потребность в экспрессном массовом анализе больших объемов сырья, грузов и изъятых препаратов. В этом случае предпочтительным является применение тест-систем и

инструментальных методов, позволяющих проводить оперативный массовый, желательнo неразрушающий, контроль. В качестве такого рода систем предложено использовать «электронный нос» [86], портативные переносные ИК- или Раман-спектрометры [87], а также целый ряд тест-методов [4, 88]. Отдельно стоит отметить применение ТСХ, как метода скрининга некоторых НС [13, 29, 31]. Данный способ позволяет достаточно быстро установить, как минимум, групповую принадлежность вещества, а при использовании веществ-свидетелей очертить круг веществ-кандидатов по значению R_f .

При использовании тест-методов, а также для проявления ТСХ-пластин используются реактивы, дающие характерные окраски при взаимодействии с НС (таблица 2).

Таблица 2 – Реагенты, используемые для группового обнаружения НС

Название реактива	Определяемые вещества/группы веществ	Характерная окраска
Нингидрин	Первичные амины Вторичные амины	Фиолетовая Желтая
Реактив Марки	Опийные алкалоиды Амфетамин Меперидин Мескалин	Фиолетовая Оранжевая Коричневая Красная
Азотная кислота	Героин Морфин	Желтая Оранжево-красная, быстро переходящая в желтую
Тиоцианат кобальта	Кокаин	Синие хлопья
Реактив Эрлиха	ЛСД, алкалоиды спорыньи Диметилтриптамин, Диэтилтриптамин	Медленно появляющаяся пурпурная Темно-розовая
Реактив Дюкенуа	Марихуана Гашиш, гашишное масло, тетрагидроканнабинол	Серо-голубая Фиолетово-голубая
Прочный синий Б	Марихуана Гашиш, гашишное масло, тетрагидроканнабинол	Красно-коричневая Темная красно-коричневая

Помимо реагентов, приведенных в таблице, широко распространены также такие реагенты, как реактив Манделина, FPN-реагент, раствор хлорида железа (III), нитрат ртути, фурфурол, раствор подкисленного йодплатината и др. [4, 55, 89].

Несомненным преимуществом «электронного носа» и переносных ИК/Раман-спектрометров является возможность проведения анализа без предварительной подготовки проб и разрушения анализируемого материала. Кроме того, портативные ИК/Раман-спектрометры, как правило, снабжаются встроенными спектральными библиотеками и поисковыми системами, что позволяет проводить определение наркотического соединения в автоматизированном режиме [87, 88]. Высокая разрешающая способность Раман-спектрометрии может быть проиллюстрирована примером на рисунке 4 [90].

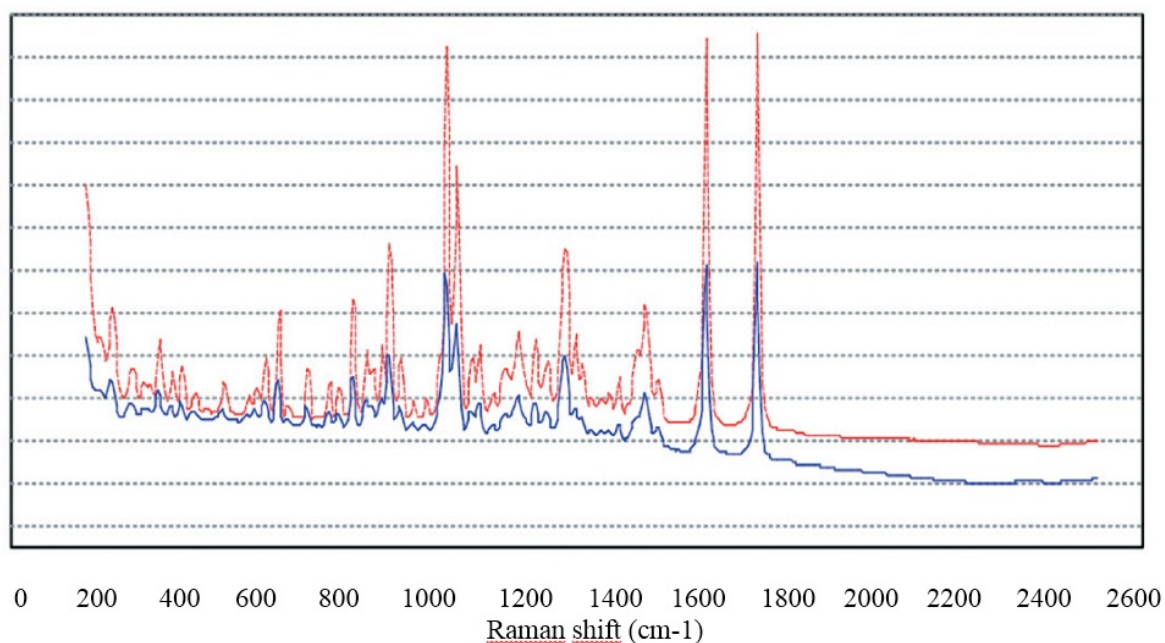


Рисунок 4 – Раман-спектр, полученный при анализе изъятого препарата, содержащего кокаин (внизу), в сравнении со спектром референсного соединения (вверху)

При использовании тест-методов все большее распространение получает схема, в которой путем темплатного синтеза получают селективные к определенному типу веществ материалы [90]. С другой стороны, несмотря на возрастающую надежность тест-методов, в случае положительного результата тестирования обязательным является проведение подтверждающего анализа с использованием аттестованных методов хроматографии и хромато-масс-спектрометрии. Например, в соответствии с методическими рекомендациями [55] количественный анализ сырья на содержание природных наркотических веществ проводится с помощью газового хроматографа с пламенно-ионизационным детектором (ГХ-ПИД) с применением внутреннего стандарта, например, метилстеарата, относительно которого установлены соответствующие коэффициенты пересчета для различных типов наркотиков.

1.1.2 Классификация и идентификация синтетических наркотических средств

При рассмотрении синтетических наркотических средств следует принять во внимание их огромное разнообразие, что привело к тому, что классификация, основанная на структурных особенностях [92], стала устаревшей уже с момента её появления. Тем не менее, она может быть использована для классификации уже продаваемых и не столь многочисленных соединений, хотя и при условии необходимых дополнений. Согласно [92], следует различать:

- нафтоиндолы, например JWH-018 (рисунок 3г);
- нафтилметииндолы, например JWH-184 (рисунок 5б);
- нафтоилпирролы, например JWH-030 (рисунок 5в);
- нафтилметииндены, например JWH-176 (рисунок 5д.);
- фенилацетииндолы, например JWH-167 (рисунок 5г);
- циклогексилфенолы, например CP47,497 (рисунок 3б);

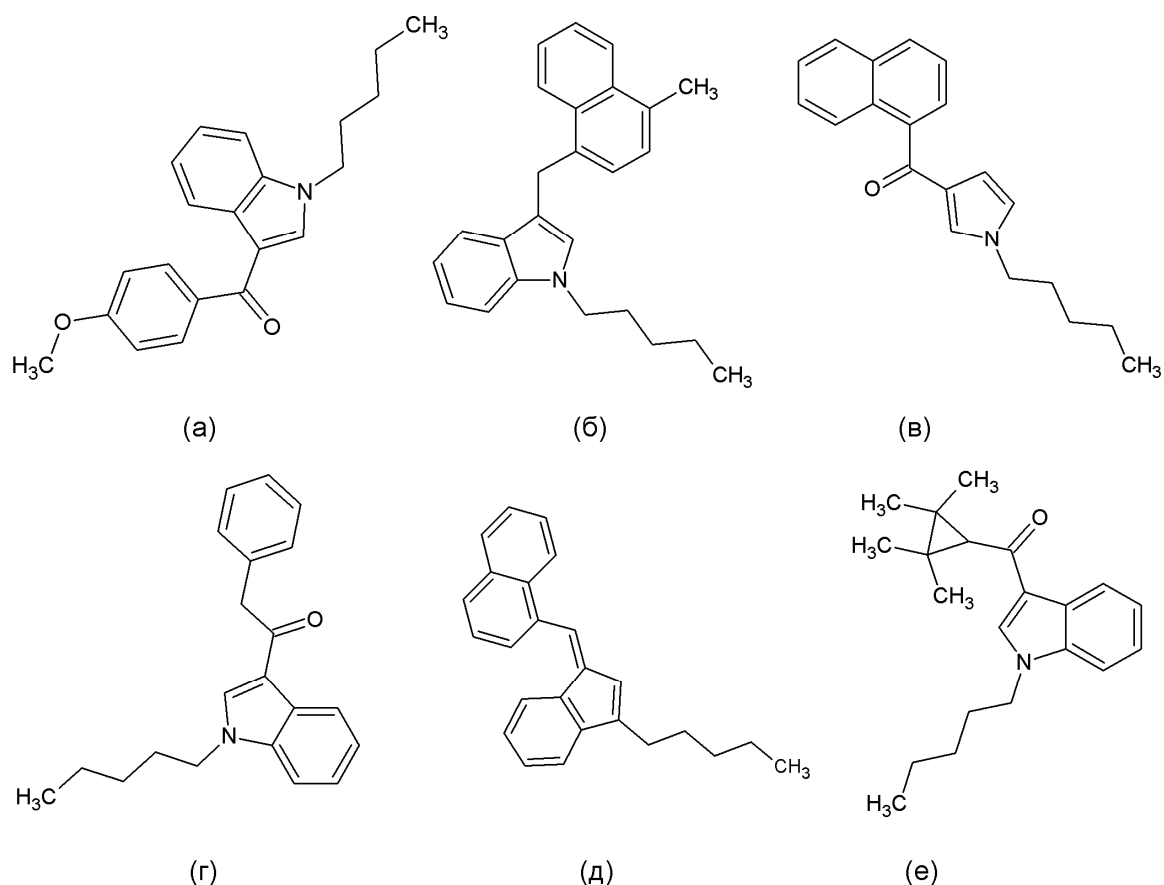


Рисунок 5 – Структурные формулы RCS-4 (а); JWH-184 (б); JWH-030 (в); JWH-167 (г); JWH-176 (д) и UR-144 (е)

– классические каннабиноиды или дибензопираны, например HU-210.

Учитывая то, что новые соединения, появляющиеся на рынке психотропных средств, как правило, имеют в структурах азотосодержащий пятичленный гетероцикл, расширение классификации [93] целесообразно основывать на этой особенности. Так, дополнительными группами можно считать:

- бензоиндолы, например RCS-4 (рисунок 5а);
- алканоиндолы, например UR-144 (рисунок 5е);
- индол-карбоксамиды, например APICA (рисунок 6а);
- индазол-карбоксамиды, например APINACA (рисунок 6б);
- индол-карбоксилаты, например PB-22 и BB-22 (рисунок 7).

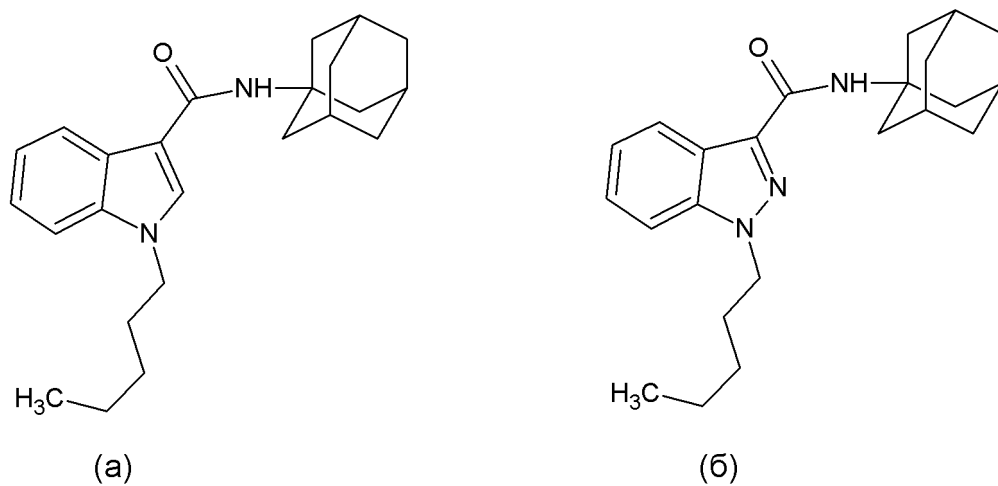
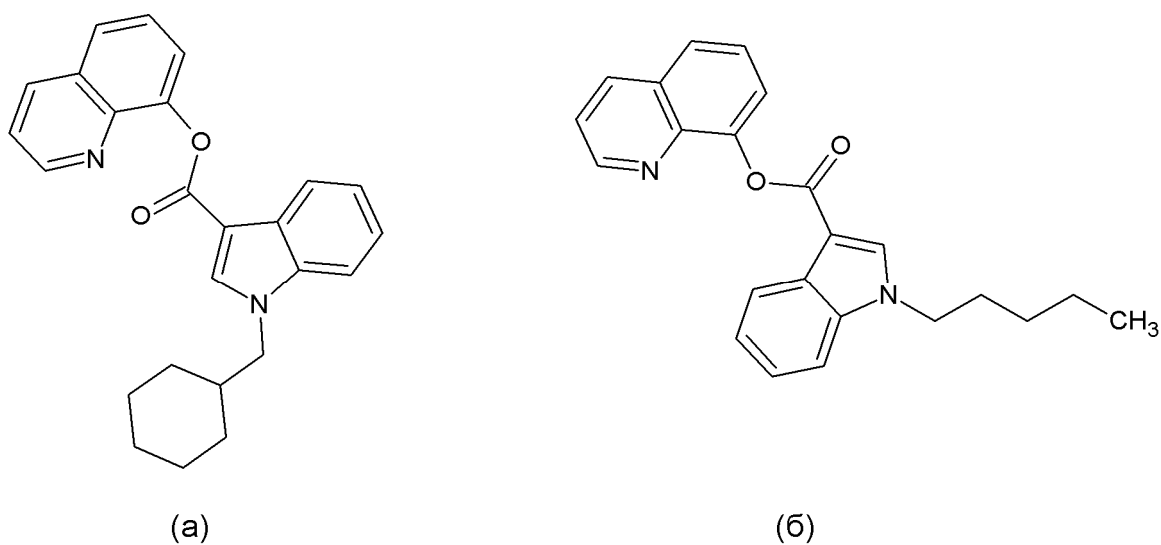


Рисунок 6 – Синтетический каннабиноид APICA (a)
и его индазольный аналог APINACA (б)



BB-22 (a) и PB-22 (б)

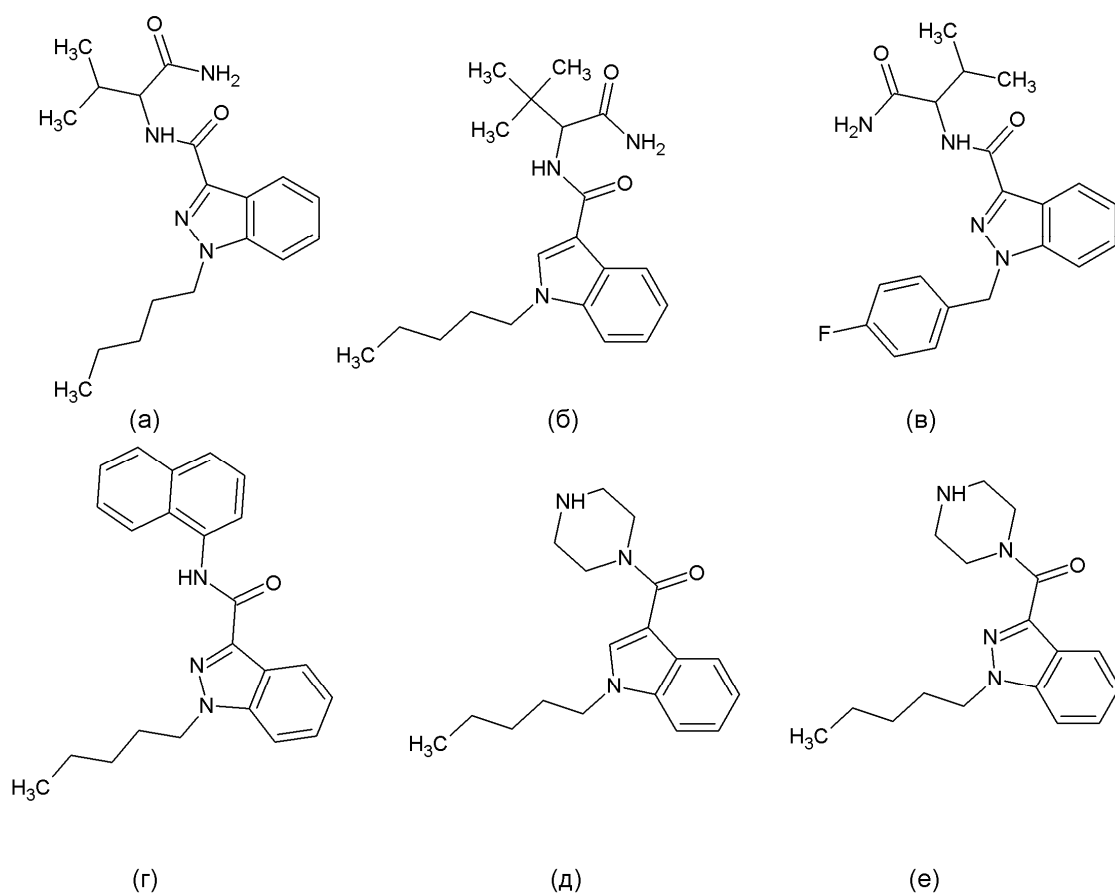
Рисунок 7 – Синтетические каннабиноиды,
производные 8-оксихинолина

Значительная часть соединений, принадлежащих этим группам, внесена в Список наркотических средств и психотропных веществ, оборот которых запрещен законодательством Российской Федерации и рядом международных договоров (список I) [93]. Последнее (на момент написания данного материала) дополнение Списка, утвержденное Постановлением Правительства РФ от 9 сентября 2013 г., N 788, включило соединения, базовые структурные формулы которых приведены на рисунке 8. Следует отметить, что запрещение оборота касается также производных указанных соединений. Соединения, структурные формулы которых указаны на рисунке 8д и 8е, могут быть классифицированы как пиперазоилиндолы и пиперазоилиндазолы соответственно.

Наличие боковой пентильной цепи – наиболее распространенный структурный признак синтетических каннабиноидов (СК), хотя повышение ассортимента этих соединений достигается и за счет замены цепи другими остатками, в том числе *n*-фторобензильным, циклогексилметильным, 1-метилпиперидин-2-ил-метильным или 5-фторопентильным.

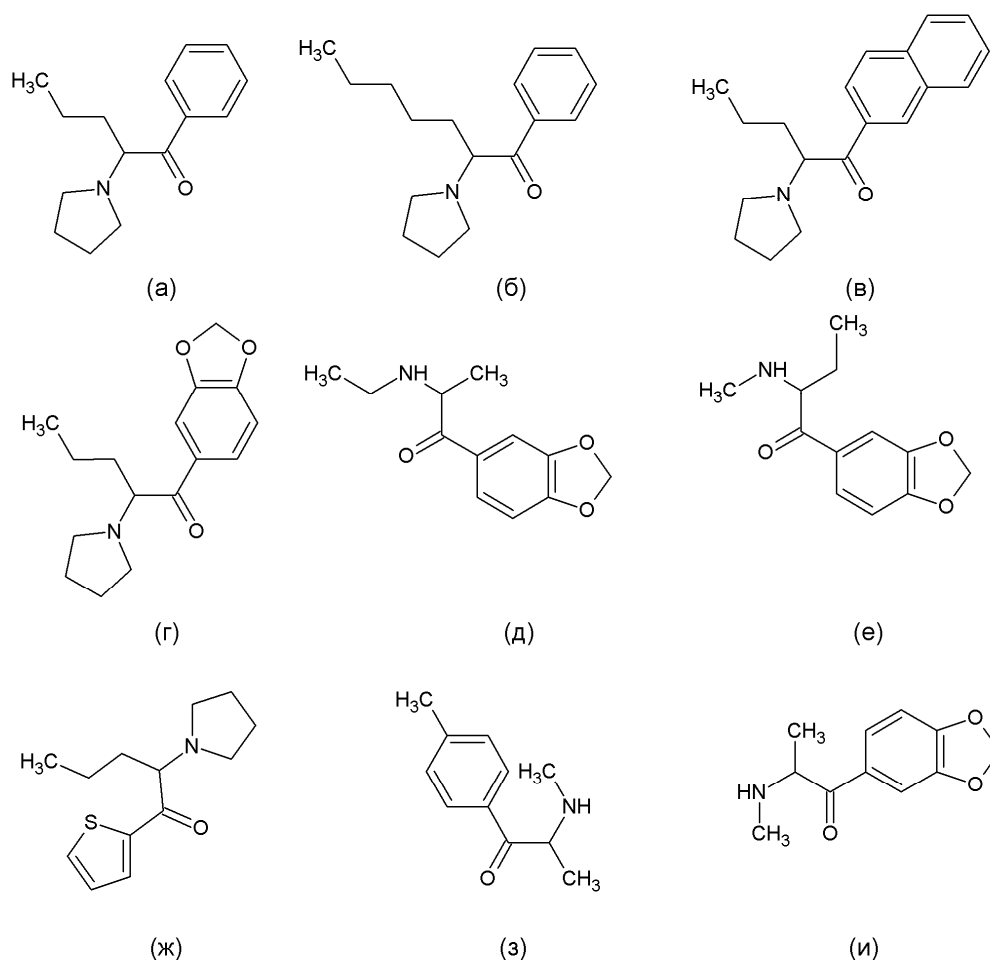
Структурные формулы наиболее распространенных катинонов – психотропных соединений, практически не уступающих по «популярности» синтетическим каннабимиметикам приведены на рисунке 9.

Исходя из многообразия синтетических наркотиков и динамики появления на рынке новых дизайнерских образцов, актуальными задачами в области контроля НС являются как разработка способов выявления новых соединений, так и скрининг десятков, а порой и сотен известных соединений в нативном виде, в растительном сырье и в биологических жидкостях.



AV-PINACA (a); ADBICA (б); AV-FUBINACA (в); MN-018 (г);
PIP-018 (д) и PIP(N)-018 (е)

Рисунок 8 – Структурные формулы синтетических каннабимиметиков,
оборот которых запрещен согласно
постановлению Правительства РФ № 882 в 2013 г.



α -PVP (а); PV8 (б); нафирон (в); MDPV (г); этилон (д); бутилон (е);
 α -PVT (ж); мефедрон (з) и метилон (и)

Рисунок 9 – Структурные формулы наиболее распространенных катинонов

На сегодняшний день в аналитической и криминалистической практике сформировались единые требования к идентификации НС. Они практически полностью повторяют требования к идентификации любого нового органического соединения. В общем случае, в качестве идентификационных характеристик приводятся данные методов ЯМР, газовой хромато-масс-спектрометрии с электронной ионизацией (ГХ–МС (ЭИ)), ВЭЖХ в сочетании с тандемной масс-спектрометрией с электрораспылительной ионизацией (ВЭЖХ-МС/МС, ЭРИ) и любого вида масс-спектрометрии высокого разрешения (МСВР) [15, 94]. В большинстве случаев масс-спектры

высокого разрешения получают с использованием жидкостной хромато-масс-спектрометрии (ХМС), поскольку источники ионизации при атмосферном давлении позволяют надежно определять молекулярную массу, что чрезвычайно важно для установления элементного состава соединения.

Более сложные подходы используют при идентификации метаболитов новых наркотических средств. Следует отметить, что в большинстве случаев при установлении структуры метаболитов нет возможности использовать ЯМР, поскольку очистить от матрицы необходимое количество метаболита крайне затруднительно.

1.1.3 Определение синтетических наркотических средств в коммерчески реализуемых продуктах

Важной и сложной является задача количественного определения и проведения скрининга НС. Особенно остро этот вопрос стоит в практике токсикологических лабораторий и лабораторий, занимающихся допинг-контролем. В этом случае основными способами анализа как конфискованных НС, так и биообразцов, становятся ГХ-МС (ГХ-МС/МС) и ВЭЖХ-МС/МС. Определение НС может выполняться с помощью поисковых библиотек и без использования стандартных образцов, что упрощает процедуру определения. Наиболее известными некоммерческими библиотеками психоактивных и наркотических средств, содержащими актуальные масс-спектры электронной ионизации, являются библиотеки SWGDRUG [95] и Cayman Spectral Library [96]; из коммерческих можно назвать обновления для библиотеки NIST11 [97] и MPW2011 [98], содержащие масс-спектры электронной ионизации и индексы удерживания аналитов. К сожалению, период выпуска обновлений коммерческих библиотек (3 и 4 г. для NIST и MPW, соответственно) слишком длителен, что не удовлетворяет требованиям оперативного реагирования на появление новых НС.

Предварительным методом при анализе биологических образцов является иммуно-химический анализ (ИХА) [99]. Основным недостатком ИХА является его ориентированность на определение групп соединений и, следовательно, малая селективность, а несомненным достоинством – экспрессность. ИХА – метод предварительного анализа, что требует применения более надежных методов ХМС для подтверждения (или опровержения) его результатов.

На сегодняшний день наиболее популярными системами для проведения скрининга образцов и количественного анализа НС являются одноквадрупольные (для газовой хроматографии) и тандемные (для жидкостной хроматографии) масс-спектрометры низкого разрешения, такие как тройные квадрупольные (**QqQ**) и тройные квадрупольные с функцией линейной ионной ловушки для третьего квадрупольного фильтра (**Q-Trap**) [100–102]. С использованием подобных систем были выполнены работы [103, 104], демонстрирующие скрининг более чем 700 соединений. При этом авторы предлагают при проведении автоматизированного поиска использовать времена удерживания и селективные переходы для каждого соединения, полученные в режиме мониторинга множественных реакций. Достоверность поиска оценивается по вычисляемому значению фактора подобия. Подобный подход широко используется при проведении библиотечного поиска по результатам ГХ-МС с электронной ионизацией [100]. Однако следует отметить, что в случае ВЭЖХ-МС/МС с электрораспылительной ионизацией данный подход для режима мониторинга множественных реакций должен использоваться особенно осторожно, поскольку единственный переход и время удерживания не всегда являются достаточной информацией для однозначной идентификации. Регистрация спектров ионов-продуктов вместо мониторинга множественных реакций повышает достоверность идентификации, но негативно сказывается на пределе обнаружения.

Поэтому при определении НС методами ВЭЖХ-МС/МС и ГХ-МС (ГХ-МС/МС) желательно следовать рекомендациям ВАДА [80], которые регламентируют требования к количественному анализу и основные качественные параметры при использовании режимов детектирования избранных ионов мониторинга множественных реакций (такие как соотношения относительных интенсивностей ионов и характеристики удерживания). В случае проведения газохроматографического определения НС для повышения достоверности анализа рекомендовано использовать значения индексов удерживания [100] или фиксированных времен [105].

Альтернативой указанным типам масс-спектрометров для проведения количественного анализа можно рассматривать масс-спектрометры высокого разрешения, позволяющие существенно улучшить соотношение сигнал/шум за счет точного определения m/z [106]. Применение МСВР в сочетании с матрично-активированной лазерной десорбцией с ионизацией [107] или в условиях прямого анализа в реальном времени [108–111] позволяет обходиться без хроматографического разделения и выполнять быстрые определения НС после минимальной пробоподготовки или без нее. Эти методы ориентированы на определение НС в продаваемых или конфискованных продуктах, а основным недостатком их являются значительные матричные влияния, снижающие достоверность определения при малых концентрациях целевых аналитов.

Первоначально появление новых соединений на рынке можно было связать с обновлением списка запрещенных к обороту на территории страны НС. Однако в последние годы наблюдается резкий рост количества выпускаемых на рынок соединений вне зависимости от частоты обновления списков, и, в том числе уже вошедших в список запрещенных (таких как JWH-018, MDPV, метилон, мефедрон).

Опубликовано значительное количество работ, посвященных идентификации и количественному определению синтетических каннабимиметиков [98–180] и катинонов [180–193] в продаваемых или

конфискованных продуктах. Лишь небольшая часть указанных публикаций включает количественные аспекты определения НС (таблица 3). Следует отметить, что, для определения НС в продаваемых продуктах (после идентификации) нередко используют недорогие методы анализа: ВЭЖХ с диодным матричным детектором и газовая хроматография с пламенно-ионизационным детектором. Содержание синтетических каннабимиметиков в курительных смесях колеблется от 0.5 до 50 мг/г, в то время как их содержание в порошкообразных субстанциях составляет более 70%. В большинстве указанных работ представлен достаточно полный набор спектроскопических характеристик идентифицируемых веществ: ЯМР-, УФ-, ИК- и масс-спектры для различных условий. Можно отметить работу [180], в которой суммированы данные ряда исследований и которая служит своего рода атласом масс-спектров, собранных коллективом авторов. В некоторых работах применен метод ГХ-МС/МС с использованием химической ионизации, что позволяло получить пик молекулярного иона-аддукта, который, впоследствии подвергался фрагментации в ячейке соударений.

Выбирая способ качественного или количественного определения НС, следует учитывать их химическую и термическую устойчивость. Так, каннабимиметики, структура которых включает тетраметилциклопропановый остаток (UR-144 и его аналоги), подвержены термолизу в условиях газохроматографического элюирования [160, 165, 167] и гидролизу в присутствии кислот [113, 115]. Синтетические каннабимиметики индол-карбоксилатной группы способны к переэтерификации в дозаторе газового хроматографа в присутствии спиртов, что требует использования иных растворителей (например, этилацетата) [179].

Таблица 3 – Определение НС в коммерчески доступных продуктах

Аналит	Образец	Экстрагент (условия)	Метод анализа	Колонка	Условия хроматографирования	Литература
CP47,497-C8, JWH-018	Растительные смеси	Петролейный эфир и метанол (40–60°C, аппарат сокслета)	ГХ-МС (ЭИ, TOF)	ZB-5ms (30 м × 0.32 мм × × 0.25 мкм)	70°C (3 мин); 10°C/ мин; 330°C (5 мин)	[15]
CP47,497-C8, JWH-018	Растительные смеси	Метанол	УВЭЖХ-МС (ЭРИ, Q)	ACQUITY UPLC HSS T3 (100 мм × 2.1 мм, 1.8 мкм)	40°C; 50–80% В, 0.3 мл/мин А (0.1% HCOOH) В (0.1% HCOOH в CH ₃ CN)	[94]
AM-694, JWH-015, JWH-019, JWH-073, JWH-081, JWH-122, JWH-210, JWH-200, JWH-250, JWH-251, (4-метоксифенил)(1-пентил-1Н-индол-3-ил)метанон	Растительные смеси, порошки	Метанол (10 мин, У/3)	ВЭЖХ-ДМД (305–320 нм)	ACQUITY UPLC HSS T3 (50 × 2.1 мм, 1.8 мкм)	40°C; 30% В (2 мин); 30–50% В (4 мин); 50% В (6 мин); 50–80% В (8 мин); 100% В (6 мин); 0.6 мл/мин А (5 мМ ФБ, 5% CH ₃ CN, pH3.5) В (0.1% HCOOH в CH ₃ CN)	[112]
AM-694, AM-2201, JWH-122, RCS-4, (2-метоксифенил)(1-пентил-1Н-индол-3-ил)метанон	Растительные смеси, порошки	Метанол (10 мин, У/3)	ВЭЖХ-ДМД (305–320 нм)	ACQUITY UPLC HSS T3 (50 × 2.1 мм, 1.8 мкм)	40°C; 30% В (2 мин); 30–50% В (4 мин); 50% В (6 мин); 50–80% В (8 мин); 100% В (6 мин); 0.6 мл/мин А (5 мМ ФБ, 5% CH ₃ CN, pH3.5) В (0.1% HCOOH в CH ₃ CN)	[131]
JWH-250	Растительные смеси, порошки	Метанол (10 мин, У/3)	ВЭЖХ-ДМД (305 нм)	ACQUITY UPLC HSS T3 (50 × 2.1 мм, 1.8 мкм)	40°C; 0% В (30 с); 30–90% В (381 с); 0.6 мл/мин А (5 мМ ФБ, 5% CH ₃ CN, pH3.5) В (0.1% HCOOH в CH ₃ CN)	[132]

Аналит	Образец	Экстрагент (условия)	Метод анализа	Колонка	Условия хроматографирования	Лите- ратура
JWH-015, JWH-073, JWH-081, JWH-200, JWH-250, JWH-251	Растительные и резиноподоб- ные смеси, порошки	Метанол (10 мин, У/З)	ВЭЖХ-ДМД (190–500 нм)	ACQUITY UPLC HSS T3 (100 × 2.1 мм, 1.8 мкм)	40°C; 30 %В (3 мин); 30–70% В (2 мин); 70% В (7 мин); 0.3 мл/мин (для JWH-200). 50% В (3 мин); 50–70 % В (2 мин); 70% В (7 мин); 0.3 мл/мин (для остальных аналитов) А (0.1 % HCOOH) В (0.1% HCOOH в CH ₃ CN)	[140]
JWH-122, JWH-307	Растительные смеси	Хлороформ (10 мин, У/З)	ГХ-ПИД	DB-1ms (15 м × 0.32 мм × × 0.25 мкм)	100°C (1 мин); 10°C/ мин; 310°C (5 мин)	[141]
AM-694, AM-2201, JWH-018, JWH-019, JWH-073, JWH-081, JWH-122, JWH-200, JWH-203, JWH-210, JWH-250, WIN-55,212-2, Д9-THC	Растительные смеси	Метанол (3 мин перемешивание и 10 мин У/З)	ВЭЖХ-УФ (214 нм)	(250 мм × 100 мкм), Cogent C ₁₈ 4.2 мкм	CH ₃ CN: CH ₃ OH:H ₂ O: HCOOH (69:5:25:1), 500 нл/мин	[148]
JWH-073, JWH-018, 1-Бутил-3- (1-(4-метил)нафтоил)индол	Растительные смеси	Метанол (5 мин)	ГХ-ПИД	VF-5ms (30 м × 0.25 мм × × 0.25 мкм)	70°C; 40°C/мин; 180°C; 10°C/ мин; 300°C	[157]
AM-2201, JWH-018, JWH-019, JWH-073, JWH-081, JWH-122, JWH-147, JWH-250, JWH-210	Растительные смеси, порошки, таблетки	Метанол (5 мин, У/З)	ГХ-МС (ЭИ, Q)	HP-5ms (30 м × 0.25 мм × × 0.25 мкм)	120°C; 20°C/ мин; 300°C (15 мин)	[159]
AM679, AM694, JWH-018, JWH-019, JWH-081, JWH-200, JWH-203, JWH-250, WIN48098, WIN55,212-2	Порошки	Хлороформ	ГХ-ПИД	HP-5ms (30 м × 0.25 мм × × 0.25 мкм)	200°C (2 мин); 7°C/ мин; 275°C (3 мин); 2°C/ мин; 280°C (2 мин); 10°C/ мин; 300°C (8 мин)	[162]

1.2 Определение природных и синтетических наркотических и психоактивных веществ в биологических жидкостях

1.2.1 Определение синтетических НС в биологических объектах

Одной из наиболее сложных задач является определение НС и их метаболитов в биологических объектах. В этом случае выбор объекта для анализа и целевых соединений определяется задачами, поставленными перед аналитиком. Синтетические каннабимиметики и катиноны в неизменном состоянии можно обнаружить в волосах [194–199], слюне [199–207] и препаратах крови (сыворотка или цельная кровь) [208–217].

Отбор волос или слюны является неинвазивной процедурой, и с этой точки зрения анализ этих объектов кажется предпочтительным. Однако, анализ волос позволяет установить лишь хронический характер употребления НС, а достоверность анализа слюны представляется не слишком высокой. Вследствие малого содержания НС анализ объектов требует применения методов, позволяющих достигать низких пределов обнаружения, например, ВЭЖХ-МС/МС в режиме мониторинга множественных реакций). Процедура подготовки проб определяется характером объекта: для волос она включает длительную (около 3 ч) экстракцию этанолом при обработке ультразвуком [194] или гидролиз матрицы в присутствии NaOH [195, 198]; для слюны – твердофазную экстракцию [200] или осаждение белков [205]. Анализ препаратов крови пригоден для установления острого характера отравления, поскольку концентрация ксенобиотиков (и особенно, синтетических каннабимиметиков) в крови быстро снижается со временем [208].

При проведении количественного анализа необходимо применение внутреннего стандарта, позволяющего учесть матричные влияния. Для этого пригодны дейтерированные аналиты, гомологи аналитов или иные вещества, близкие им по строению [218]. Для извлечения НС из биологических матриц

проводится также экстракция в микроволновом поле [219–221]. Несмотря на то, что работ, посвященных подобному способу подготовки проб, мало, это направление стремительно набирает популярность.

Подобно волосам или слюне, отбор мочи также не является инвазивным; кроме того, моча обладает более простой матрицей, что облегчает пробоподготовку. Эти преимущества, а также длительность присутствия НС и их метаболитов в моче, возможность применения сравнительно доступного метода анализа (ГХ-МС) делают эту среду в удобной для установления фактов употребления НС [100, 101]. Существенным недостатком мочи следует считать то, что в неизменном состоянии выделяется лишь часть НС (как правило, наиболее гидрофильные соединения [222]), в то время как значительная доля катионов [223–231] и все синтетические каннабимиметики подвержены метаболизму. Для последних (кроме бензоиндольного производного AM-2233) присутствие исходных соединений в моче практически исключено. Поскольку метаболиты НС, как правило, представляют собой неизвестные ранее соединения, а их содержание в биологических объектах невелико, то разработка методик их определения представляет собой составной процесс, причем отдельные стадии выполняются разными исследовательскими группами. В общей схеме этого процесса можно выделить три стадии.

1. Обнаружение и предположительная идентификация метаболитов. Как правило, неопределенность структурной идентификации касается положения функциональных групп в молекуле метаболита [232–266].

2. Синтез соединений-кандидатов на роль метаболитов. В настоящее время лидером в области синтеза подобных соединений является фирма Cayman Chemical [96].

3. Сопоставление хроматографических и масс-спектрометрических характеристик синтезированных соединений и обнаруженных метаболитов, окончательная идентификация метаболитов и разработка методик [267–277].

Для идентификации метаболитов на первой стадии могут быть использованы:

- биологические материалы людей [223, 224, 226, 228–230, 237–266];
- биологические материалы лабораторных животных [225, 227, 228, 230, 232, 233, 237–239, 241, 242];
- ферментные (*in vitro*) системы животных и человека [225, 230, 232, 235, 252, 255, 256, 259, 265, 266].

Применение животных (крыс) для получения метаболитов ограничено различием метаболических путей у крыс и у человека [233, 238]. В последнее время получил распространение вариант работы *in vitro*, поскольку он позволяет выбирать нужные направления при поиске метаболитов в объектах *in vivo*.

В целом, метаболический процесс разделяют на две (иногда три) последовательные фазы [278, 279]. Для рассматриваемых соединений при протекании процессов фазы I возможно как упрощение (N- или O-дезалкилирование, гидролиз), так и усложнение исходной структуры, заключающееся в разнообразных вариантах окисления (моно- и полигидроксилирование, карбоксилирование, эпоксидирование и образование карбонильных групп). Обычно метаболиты фазы I более гидрофильны, чем исходное соединение и, следовательно, более пригодны для выделения с мочой. Фаза II представляет собой конъюгирование исходных соединений или метаболитов фазы I с мочевыми кислотами (глюкуроновая и сульфоновая), аминокислотами (глицин), пептидами (глутатион). Для моногидроксилированных метаболитов JWH-018 и JWH-073 этот процесс возможен с участием глюкуронилтрансфераз [266]. Очевидный рост гидрофильности при протекании фазы II способствует упрощению выделения метаболитов с мочой.

Вероятность обнаружения тех или иных соединений в моче (крови) определяется спецификой метаболизма исходного ксенобиотика; в целом же более гидрофобные соединения (синтетические каннабимиметики)

подвержены более глубокому метаболизму, а менее гидрофобные (катионы) могут выделяться с мочой в неизмененном состоянии. Для большинства синтетических каннабимиметиков (в том числе нафтоиндолов, фенилацетилиндолов, алканоиндолов, индол- и индазол-карбоксамидов) наиболее вероятными процессами фазы I являются гидроксилирование и N-дезалкилирование. Наличие метоксигруппы в *n*-положении метоксифенильного остатка (RCS-4) приводит к ее дезметилированию [246]. Для соединений с атомом фтора на конце боковых N-алкильных цепей характерно окислительное дефторирование, в результате которого получается карбоксилированный метаболит [245, 252]. Сложноэфирная связь в структуре синтетического каннабимиметика (индол- и индазол-карбоксилаты) практически полностью омыляется, причем продукты подвержены дальнейшему окислению [262, 264]. Аналогичный процесс характерен и для концевой амидной связи [263].

Из-за высокой гидрофильности метаболитов фазы II для их определения в моче можно применять только метод ВЭЖХ-МС/МС [267]; при этом подготовка пробы сводится к разбавлению образцов компонентами подвижной фазы и фильтрованию. Такой подход отличается экспрессностью, но характеризуется рядом затруднений, связанных с высокой гидрофильностью аналитов, значительной неопределенностью в определении их структур (при поиске) и отсутствием стандартных образцов (при количественном определении). В большинстве случаев эти затруднения заставляют выбирать в качестве аналитов метаболиты фазы I. Учитывая возможность конъюгирования, важной стадией пробоподготовки образцов мочи является гидролиз конъюгатов. Эта процедура проводится минеральным (кислотным или основным) или ферментативным способом и определяется характером связи между метаболитом фазы I и остальной структурой конъюгата.

При минеральном деконъюгировании для простой эфирной связи (гидроксилированные метаболиты фазы I) предпочтителен кислотный гидролиз, для сложноэфирной (карбоксилированные метаболиты фазы I) – основной. При кислотном гидролизе образцы мочи нагревают в присутствии HCl (30%) около часа при температуре 90–95°C [238], при основном – при температуре 60°C в течение 20 мин в присутствии NaOH. Достоинствами минерального деконъюгирования являются малая стоимость, недостатками – возможность модификации структур метаболитов фазы I.

При ферментативном деконъюгировании к образцу добавляют раствор β-глюкуронидазы определенного типа при контроле рН смеси [236, 252]. Условия инкубирования зависят от вида фермента, количества действующих единиц, температуры и рН пробы. Так, например, β-глюкуронидаза *E. coli* обладает наибольшей активностью при рН 6–6.5 и температуре 40°C. Достоинством этого метода является мягкость условий, недостатком – селективность фермента, иногда приводящая к искажению метаболического профиля.

После деконъюгирования образец экстрагируют легкокипящим органическим растворителем, причем рН водной фазы определяется формой (молекулярная, анион или катион), в которой метаболит существует в растворе. Для незаряженной формы целесообразно экстрагировать основные растворы, что снижает содержание мочевых органических кислот в экстракте.

При использовании ГХ-МС необходимо получить производные деконъюгированных метаболитов. Наилучшим способом получения производных при определении метаболитов синтетических каннабимиметиков (гидроксилированные и карбоксилированные продукты) является силилирование; первичные и вторичные азотные группы удобно ацилировать. Алкилирование (метилирование) наиболее целесообразно при дериватизации индольного атома азота [248] и, в ряде случаев, при анализе кислот [262–264]. Получение производных метаболитов синтетических

каннабимиметиков перфторацетилизацией в подавляющем большинстве случаев непригодно из-за малой температурной стабильности производных [238–240]. В таблице 4 приведены изменения масс молекул или структурных остатков исходных соединений при описанных модификациях.

Таблица 4 – Изменение масс исходных соединений или их структурных остатков при некоторых метаболических процессах и способах получения производных

Процесс	Изменение номинальной массы, Да
<i>Метаболизм, фаза I</i>	
Гидроксилирование	+16
Образование карбонильной группы	+14
Карбоксилирование	+40
Дезметилирование	-14
Дезпентилирование	-70
Дефторирование и гидроксилирование	-2
Дефторирование и карбоксилирование	+12
<i>Метаболизм, фаза II</i>	
Сульфонирование	+80
Глюкуронирование	+176
<i>Получение производных</i>	
Ацетилирование	+42
Трифторацетилирование	+96
Триметилсилилирование	+72
Метилирование	+14

При использовании ВЭЖХ-МС/МС производные обычно не получают, исключение составляют некоторые способы определения кислот [260]. В таблице 5 указаны условия определения ряда синтетических НС и их метаболитов в различных объектах.

Таблица 5 – Определение синтетических НС и их метаболитов в биологических объектах

(по дополненным данным [191])

Аналит	Биологическая матрица	Предел детектирования, нг/мл	Способ пробоподготовки	Колонка ГХ	ВЭЖХ	Тип масс-анализатора	Литература
Метаболиты JWH-018, JWH-073, JWH-081, JWH-122, JWH-210, JWH-250, RCS-4	Моча	–	Ферментативный гидролиз, ЖЖЭ	–	150 × 2,1 мм Luna C18 (5 мкм)	Q-Trap (Скан) QqTOF	[253]
Метаболиты JWH-250	Кровь, моча	–	Гидролиз (HCl), ЖЖЭ, ТФЭ	HP-5MS (30 м × 0,25 мм × × 0,25 мкм) DB-17MS (15 м × 0,25 мм × × 0,25 мкм) EVDX 5MS (25 м × 0,20 мм × × 0,22 мкм)	75 × 2,1 мм ProntoSIL-120-5-C8 AQ (5 мкм)	Q (Скан), с QqQ с MMP	[242, 243]
Метаболиты JWH-018, JWH-073	Моча	1,8–6	Разбавление (неконъюгированная доля) или ферментативный гидролиз (общее содержание)	–	150 × 4,6 мм Zorbax Eclipse XDB-C18 (5 мкм)	Q-Trap (MBP)	[270]
JWH-018, JWH-073, JWH-200, JWH-250, HU-210	Волосы	(0,07– 10)·10 ⁻³	Гидролиз (NaOH), ЖЖЭ	–	30 × 2,1 мм Zorbax XDB-C18 (1,8 мкм)	QQQ (MBP)	[195]
MDPV, фентанил, мефедрон	Моча	10	Осаждение белка	–	100 × 2,1 мм Hypersil GOLD C18 (1,9 мкм)	IT (МС)	[156]
Метаболиты JWH-018, JWH 073	Моча	–	Гидролиз (HCl), ЖЖЭ, ТФЭ	HP-5MS (30 м × 0,25 мм × 0,25 мкм) EVDX-5MS (25 м × 0,20 м × 0,33 мкм)	75 × 4,3 мм Zorbax 80SB-C18 (5 мкм) 75 × 2,1 мм ProntoSIL-120-5-C8 AQ (5 мкм)	Q (Скан), QqTOF, с QqQ с MMP	[238]

Аналит	Биологическая матрица	Предел детектирования, нг/мл	Способ пробоподготовки	Колонка ГХ	ВЭЖХ	Тип масс-анализатора	Литература
JWH-200, AM 694, JWH-250, JWH-073, JWH-018, JWH-019, JWH-122, HU-210, CP-47,497, 4-MEC, MDPV, MBDB, метилон, мефедрон	Слюна	1–20	Разбавление	–	100 × 2,1 мм Kinetex C18 (2,6 мкм)	QQQ (MMP)	[201]
Метаболиты JWH-018, JWH-073, JWH-398, JWH-250, JWH-122, JWH-019, JWH-200, RCS-4	Моча	0,1	Ферментативный гидролиз, ЖЖЭ	–	100 × 2,1 мм AQUASIL C18 (5 мкм)	Q-Trap (MMP)	[271]
AM-694, AM-1241, WIN 55212-2, WIN 48.098 RCS-4, C4-гомолог, RSC-8, JWH-030, JWH-015, JWH-302, JWH-073, JWH-250, JWH-203, JWH-081, JWH-019, JWH-210, JWH-018, JWH-007, JWH-398, CP-47,497 C7, CP-47,497 C8, HU-210, JWH-251	Кровь	0,5–5	ЖЖЭ	–	50 × 2,1 мм Eclipse C18 (5 мкм)	QQQ (MMP)	[214]
Метаболиты RSC-4	Моча	–	Гидролиз (HCl), ЖЖЭ	HP-5MS (30 м × 0,25 мм × 0,25 мкм)	–	Q (Скан)	[246]
Метаболиты JWH-018, JWH-073	Моча	0,1–0,19	Ферментативный гидролиз, ТФЭ	–	150 × 4,6 мм Zorbax XDB-C18 (5 мкм)	Q-Trap (MBP)	[267]
Метаболиты AM-694	Моча	–	Гидролиз (HCl), ЖЖЭ	VF-5MS (30 м × 0,25 мм × 0,25 мкм)	150 × 4,6 мм Zorbax SB-C18 (5 мкм)	Q (Скан)	[245]

Аналит	Биологическая матрица	Предел детектирования, нг/мл	Способ пробоподготовки	Колонка ГХ	ВЭЖХ	Тип масс-анализатора	Литература
Метаболиты РВ-22	Моча	–	Ферментативный гидролиз, ТФЭ	HP-5MS (30 м × 0,25 мм × × 0,25 мкм)	–	Q (Скан)	[264]
Метаболиты РВ-22, РВ-22F	Моча	–	Гидролиз (NaOH, HCl, ферментативный), ТФЭ	HP-5MS (30 м × 0,25 мм × × 0,25 мкм)	–	Q (Скан)	[262]
Метаболиты АВ-PINACA	Моча	–	Ферментативный гидролиз, ТФЭ	HP-5MS (30 м × 0,25 мм × × 0,25 мкм)	–	Q (Скан)	[261]
Метаболиты АМ-2201, UR-144	Моча	–	Ферментативный гидролиз, ТФЭ	HP-Ultra 1 (12 м × 0,2 мм × × 0,33 мкм)	100 × 2,1 мм Waters Acquity BEH C18 (1,7 мкм)	Q (Скан) QQQ (Скан, MMP) Orbitrap	[252]
30 Синтетических каннабиноидов	Слюна	0,015–0,9	Разбавление	–	50 × 2,1 мм Luna Phenyl Hexyl (5 мкм)	Q-Trap (MMP)	[205]
Метаболиты JWH-018	Моча	–	Ферментативный гидролиз, ЖЖЭ	TR-5MS (15 м × 0,25 мм × × 0,1 мкм)	50 × 2,1 мм Hypersil Gold (1,9 мкм)	Q (Скан) QQQ (Скан)	[236]
Метаболиты JWH-203, JWH-251	Моча	–	Гидролиз (HCl, ферментативный), ЖЖЭ	VF-5MS (30 м × 0,25 мм × × 0,25 мкм)	150 × 4,6 мм Zorbax SB-C18 (5 мкм)	Q (Скан), QqQ (МС/МС)	[250]
Метаболиты АВ-001	Моча	–	Гидролиз (HCl), ЖЖЭ	VF-5MS (30 м × 0,25 мм × × 0,25 мкм)	–	Q (Скан)	[244]
Метаболиты UR-144 и продукта его пиролиза	Моча	–	Гидролиз (HCl, ферментативный), ЖЖЭ	VF-5MS (30 м × 0,25 мм × × 0,25 мкм)	150 × 4,6 мм Zorbax SB-C18 (5 мкм)	Q (Скан), QqQ (МС/МС)	[247]
3-Бромметкафинон, 3-фторметкафинон и метаболиты	Моча	–	ЖЖЭ с последующей ТФЭ	HP-1MS (12 м × 0,2 мм × × 0,33 мкм)	150 × 4,6 мм Grace Davis Discovery Science C18/катионнообменная колонка (5 мкм)	Q (Скан), Orbitrap	[225]

Аналит	Биологическая матрица	Предел детектирования, нг/мл	Способ пробоподготовки	Колонка ГХ	ВЭЖХ	Тип масс-анализатора	Литература
Мефедрон	Волосы	0,2 нг/мг	ЖЖЭ	Неполярная (наименование отсутствует) (30 м × 0,25 мм × × 0,25 мкм)	–	Q (МВИ)	[199]
Мефедрон, MDPV, меткатинон	Кровь	25 нг/мл	ЖЖЭ	DB-1 (12 м × 0,2 мм × × 0,33 мкм)	–	Q (Скан)	[217]
Амфетамин, метамфетамин, эфедрин, меткатинон, норэфедрин	Моча	1,5–6,25 нг/мл	ЖЖЭ	DB-5 (5 м × 0,1 мм × × 0,1 мкм)	–	Q (МВИ и Скан)	[222]
Пирролидинпропиофенон (PPP) и метаболиты	Моча	–	ТФЭ	HP-1MS (12 м × 0,2 мм × × 0,33 мкм)	–	Q (МВИ и Скан)	[231]
25 Дизайнерских катинонов	Кровь	10 нг/мл	ЖЖЭ	–	150 × 4,6 мм Eclipse XDB-C18 (5 мкм)	QQQ (MMP)	[217]
Метилон	Кровь	100 нг/мл	ЖЖЭ	RTX-5MS (30 м × 0,25 мм × × 0,25 мкм)	–	Q (МВИ и Скан)	[279]
MDPV и метаболиты	Моча	–	Ферментативный гидролиз, ТФЭ	HP-5MS (30 м × 0,25 мм × × 0,25 мкм)	–	Q (Скан)	[224]

1.2.2 Определение природных НС и ПВ в биологических жидкостях

Основные подходы и пути протекания обмена веществ идентичны как для природных, так и для синтетических НС и ПВ, поэтому основной интерес представляет всегда определение метаболитов и нативных веществ (если это возможно) в биожидкостях.

Типичным липофильным соединением, практически полностью метаболизирующимся в организме, является Δ^9 -ТГК. Основным и наиболее часто определяемым маркером его употребления является 11-нор- Δ^9 -тетрагидроканнабиноловая кислота (ТНСА) (рисунок 10), которая может быть обнаружена как в свободном, так и в конъюгированном виде в моче.

Наиболее простым и экспрессным способом определения природных каннабиноидов в моче является метод ИФА, обладающий достаточно высокой чувствительностью, с последующим подтверждением хроматографическими методами анализа, что позволяет исключить возможные ложноположительные результаты.

Одной из особенностей Δ^9 -ТГК и других каннабиноидов является их депонирование в организме. Так, при эпизодическом употреблении каннабиноидов возможно их определение в течение 14–30 дней, а при хроническом – до двух месяцев [281]. Оптимальным объектом исследований, в таких случаях, являются волосы, поскольку процедура их отбора не является инвазивной. Выделение аналитов обычно проводят при использовании минерального гидролиза [280–282].

Другим распространенным представителем природных наркотических средств является морфин. Наступление наркотического опьянения при использовании опиатов происходит очень быстро. Так, при внутривенном их введении максимальный эффект достигается уже через несколько минут, а период полувыведения составляет около 2 часов. Несмотря на это, следы морфина в моче могут быть обнаружены и через 3–4 суток после

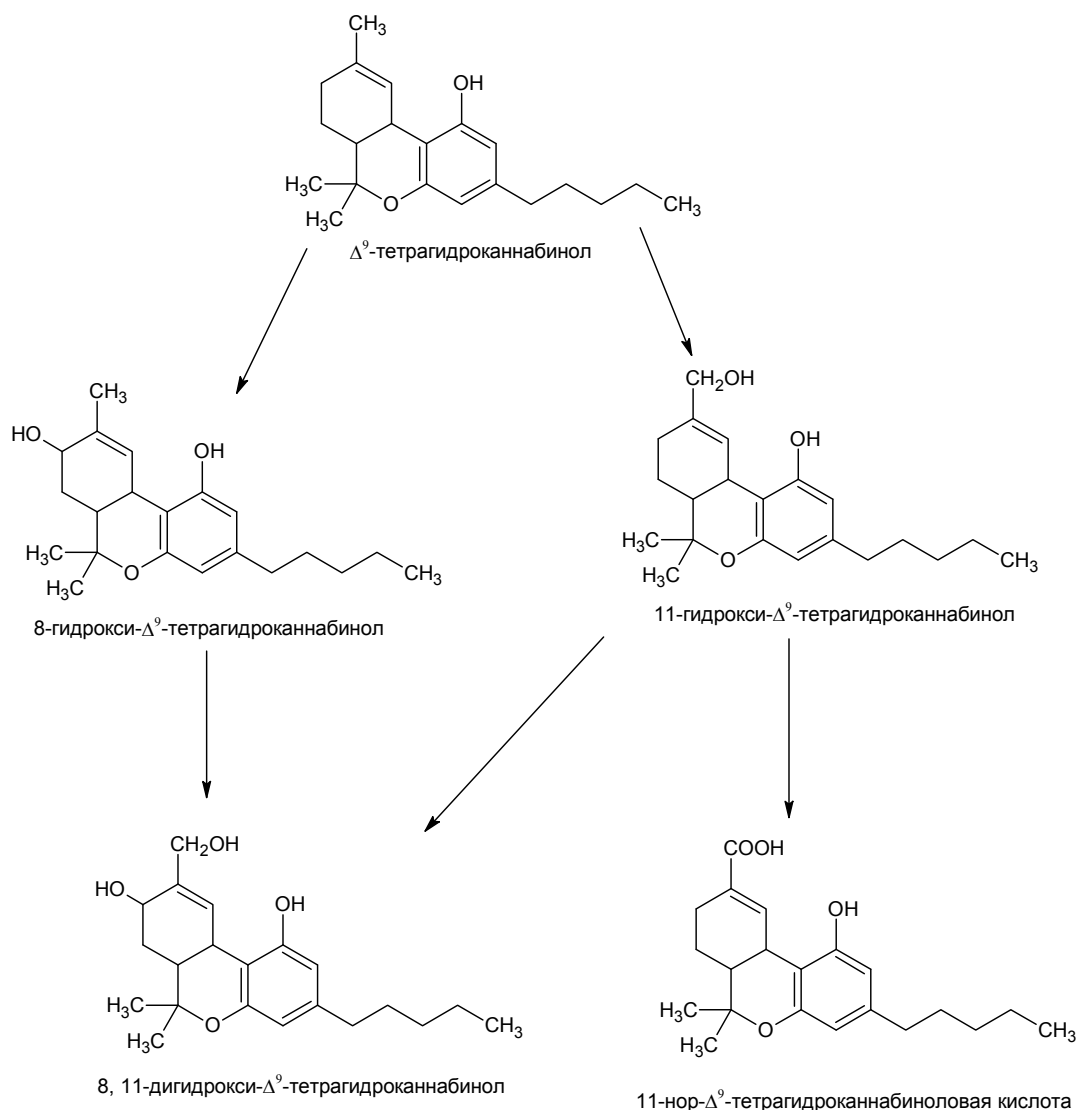


Рисунок 10 – Схема метаболизма Δ^9 -ТГК

употребления [283]. Типичными метаболитами морфина и кодеина (основных представителей опиоидных алкалоидов) являются продукты деметилирования и конъюгирования с глюкуроновой кислотой [283–284] (рисунок 11). При определении опиатов в биологических материалах особое внимание необходимо уделять наличию в образце кодеина, имея в виду, что последний может использоваться и в лекарственных целях.

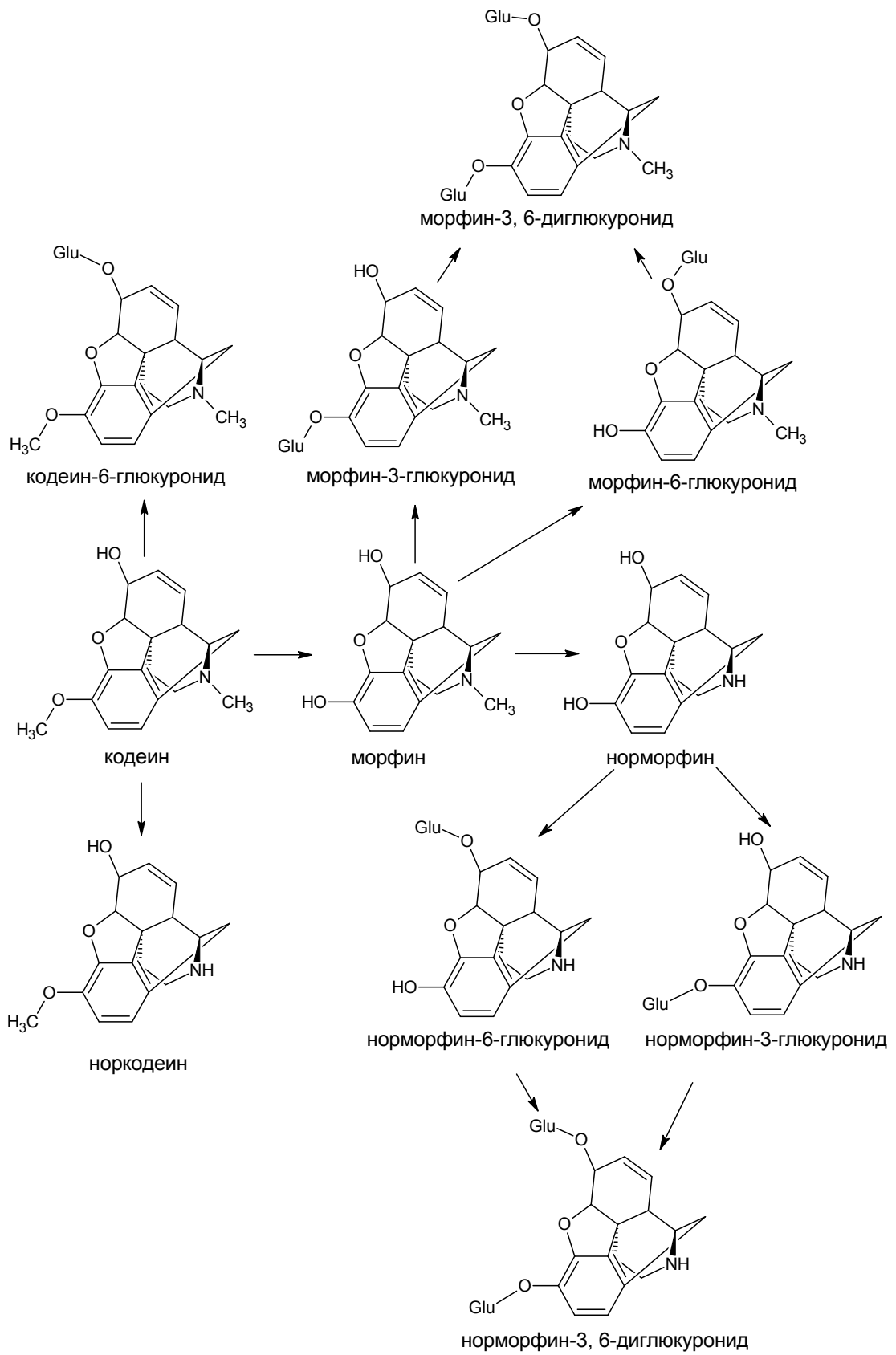


Рисунок 11 – Схема метаболизма кодеина и морфина

В случае обнаружения в биологических материалах морфина и/или его метаболитов, можно сделать вывод как об употреблении самого морфина, так и его производных, – и в первую очередь, кодеина или героина. Последний является диацетил-производным морфина, а одним из характерных метаболитов является общий для этих трех соединений морфин-3-глюкуронид. В этом случае, для установления типа НС, стоит провести поиск другого, более характеристичного метаболита героина – 6-моноацетилморфина (**6-МAM**) (рисунок 12) [285–290].

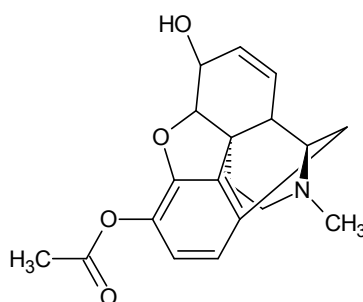


Рисунок 12 – структурная формула 6-моноацетилморфина

Следует отметить, что при определении опиатов методом ИФА можно установить только суммарное их содержание при учете разной чувствительности метода к соединениям этой группы.

Другим широко известным НС природного происхождения является кокаин, представитель ряда тропановых алкалоидов, таких как атропин и скополамин, являющихся сильнодействующими галлюциногенными веществами. Как и для рассмотренных выше соединений, для него характерно быстрое выведение из организма, при этом можно отметить 2 основных метаболита и, как минимум, 5 минорных (рисунок 13), хорошо описываемых основными путями метаболизма (гидролиз, деметилирование, гидроксирование) [291].

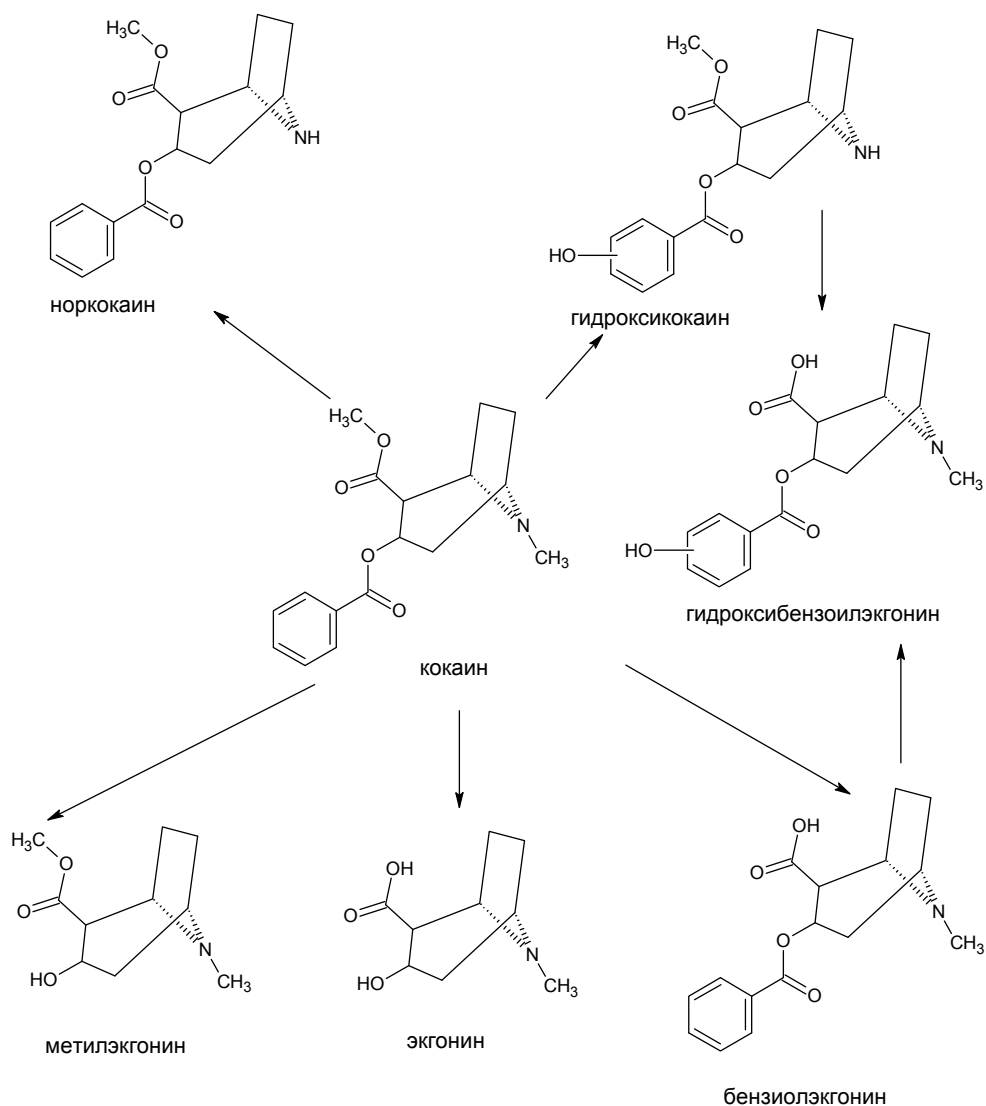


Рисунок 13 – Краткая схема метаболизма кокаина

При рассмотрении статистики отравлений тропановыми алкалоидами привлекают внимание необычные случаи интоксикации атропином и скополамином вследствие употребления «травяных чаев» или экзотических напитков, в составах которых могут оказаться растения, содержащие тропановые алкалоиды в больших количествах [292–294]. Ситуация усугубляется тем, что они легко всасываются через слизистую оболочку, а внутри организма быстро гидролизуются. Поэтому для установления степени передозировки тропановыми алкалоидами в трупном материале (печень, желудок, кровь), как правило, проводится определение не метаболитов, а нативных соединений.

Ввиду большого разнообразия объектов исследования, способов их анализа [280–323] рассмотреть все публикации по данному направлению практически невозможно. В таблице 6 приведена выборка из основных работ, посвященных способам определения наиболее распространенных НС природного происхождения и их производных в биологических материалах человека и лабораторных животных.

При анализе биологических материалов методами ГХ-МС и ГХ-МС/МС, как правило, требуется предварительная подготовка проб, в частности, деконъюгация и дериватизация метаболитов.

Наиболее распространенными способами дериватизации являются ацетилирование (перфторацетилирование), а также силилирование с использованием MSTFA или BSTFA [302, 304, 306, 308–310].

Таблица 6 – Способы определение наиболее распространенных НС природного происхождения и их производных в биологических материалах человека и лабораторных животных

Аналит	Образец	Предел детектирования	Экстракция	Метод анализа	Колонка	Условия	Источник
ТГК, КБД, КБН, ТГК-СООН	Волосы	5–50 пг/мг	Ферментативный гидролиз, ЖЖЭ	1: ГХ-МС (ЭИ, Q); 2: ГХ-МС (ХИ(-); Q)	HP Ultra 2 (12 м × 0.20 мм × × 0.33 мкм)	1: 150°C (1 мин) → 270°C (20°C/мин); 270°C (5 мин); 2: 150°C (2 мин) → 230°C (20°C/мин) → 270°C (10°C/мин); 270°C (1 мин)	[324]
КБН, КБД, ТГК	Волосы	7–31 пг/мг	Щелочной гидролиз, ТФЭ–ГД	ГХ-МС (ЭИ, IT)	VF-5MS (30 м × 0,25 мм × × 0,25 мкм)	100°C → 280°C (15°C/мин); 280°C (6 мин)	[278]
Морфин, кодеин, гидрокодон, гидроморфон	Моча	50 нг/мл	Кислотный гидролиз, ТФЭ, дериватизация	ГХ-МС (ЭИ, Q)	10 м × 0.15 мм × × 0.12 мкм	150 (0.5 мин)°C → 300°C (40°C/мин)	[281]
Морфин, кодеин, метадон, бупренорфин	Моча	0.05–1.5 нг/мл	Ферментативный гидролиз, ЖЖЭ	ВЭЖХ-МС/МС (ЭРИ, QqQ)	Poroshell 120 EC-C18 (100 × 2.1 мм, 2.7 мкм)	80% A → 50% A (2 мин); 50% A → 10% A (1 мин); 10% A : 90% B (1 мин); 10% A → 80% A (0.2 мин); 80% A : 20% B (1 мин); A – 0.1% HCOOH; B – 0.1% HCOOH + CH ₃ OH	[282]
Морфин, кодеин, метамфетамин, амфетамин, MDA, MDMA, PMA, гидроморфон, гидрокодон, норкодеин, оксикодон, оксиморфон, этилморфин, меперидин, 6-МAM, фентанил, норфентанил, трамадол, бупренорфин, бензиолэкгонин, метадон, кокаин, метилэкгонин	Волосы	0.006–0.063 нг/мг	у/з извлечение метанолом, ТФЭ	ВЭЖХ-МС/МС (ЭРИ, QqQ)	Acquity UPLC BEH Phenyl (100 × 2.1 мм, 1.7 мкм)	95% A : 5% B (1.5 мин); 95% A → 75% A (2.5 мин); 75% A → 50% A (3 мин); 50% A → 5% A (1.5 мин); 5% A → 95% A; 95% A : 5% B (3.9 мин); A – 0.1% HCOOH; B – 0.1% HCOOH + CH ₃ OH	[286]

Аналит	Образец	Предел детектирования	Экстракция	Метод анализа	Колонка	Условия	Источник
Морфин, кодеин, 6-ацетилморфин, кокаин, бензилэргонин, метадон	Плазма	10–55 нг/мл	ТФЭ	ВЭЖХ-ДМД	XTerra RP8 (250 × 4.6 мм, 5 мкм)	90% А → 85% А (5 мин); 85% А → 80% А (2 мин); 80% А → 65% А (3 мин); 65% А → 50% А (5 мин); 50% А : 50% В (5 мин); 50% А → 90% А (2 мин); А – фосфатный буфер (рН 6.3); В – CH ₃ CN	[288]
Атропин, скополамин	Желудок, печень	ВЭЖХ-ДМД: 1 мкг/мл ВЭЖХ-МС: 10–100 пг/мл	Экстракция фосфатным буфером, ТФЭ	ВЭЖХ-ДМД-МС (ЭРИ, Q)	XTerra Phenyl (150 × 2.1 мм, 5 мкм)	10% А → 80% А (20 мин); 80% А : 20% В (4 мин); А – CH ₃ CN; В – 10 мМ CH ₃ COONH ₄	[292]
Атропин, скополамин	Волосы	2 пг/мг	Экстракция фосфатным буфером (рН 8.4), ЖЖЭ, упаривание и перерастворение сухого остатка	ВЭЖХ-МС/МС (ЭРИ, QqQ)	XTerra MS C18 (100 × 2.1 мм, 3.5 мкм)	5% А → 60% А (3 мин); 60% А → 80% А (4 мин); 80% А : 20% В (3 мин); 80% А → 5% А (0.5 мин); 5% А : 95% В (9.5 мин); А – CH ₃ CN; В – 10 мМ HCOONH ₄	[293]
Триптофан, серотонин, 5-MeO-DIPT, 5-MeO- DMT, 5-MeO-DPT, 5- MeO-MIPT, DIPT, DPT, 5-AcO-DIPT, AMT	Моча	10–30 нг/мл	Разбавление, ТФЭ	ТСХ, спектрофлуориметр, ГХ-МС (ЭИ, Q)	Пластины C18, силикагель; DB-1MS (12 м × × 0.20 мм × × 0.33 мкм)	Пластины C18 – ацетонитрил: 28% аммиак (28:1.5, v:v); Пластины с силикагелем – метанол: 28% аммиак (100:1.5, v:v); 50°C (2 мин) → 250°C (20°C/мин); 290°C (32 мин)	[295]
Кокаин, бензоилэргонин, метилэргонин	Волосы	>10 нг	Кислотный гидролиз, ТФЭ	ГХ-МС (ЭИ, Q)	–	–	[296]
ТГК-СООН, ТГК-СООН-Glu	Моча	10 нг/мл	Ферментативный гидролиз	ВЭЖХ-МС/МС (ЭРИ, QqQ)	RP-C8-select B (125 × 2.1 мм, 5 мкм)	90% А → 70% А (6.6 мин); 70% А → 30% А (20 мин); 30% А → 10% А (6.7 мин); 10% А : 90% В (4 мин); А – 5 мМ HCOONH ₄ + 0.1% НСООН (рН 3); В – CH ₃ CN + 0.1% HCOOH	[297]

Аналит	Образец	Предел детектирования	Экстракция	Метод анализа	Колонка	Условия	Источник
Аконтин, котинин, ибобаин, колхицин, анабасин, атропин, кодеин, никотин, скополамин, стрихнин, йохимбин, гармин, бруцин	Сердечная кровь, сыворотка, моча	0.3–94 нг/мл	ТФЭ, упаривание, перерастворение	ВЭЖХ-ДМД	EC 250/4 NUCLEODUR Sphinx RP-C18 (250 × 4.6 мм, 5 мкм)	10% А : 90% В (15 мин); 10% А → 75% А (23.5 мин); 75% А : 25% В (9 мин); А – CH ₃ CN; В – 10 мМ фосфатный буфер (рН 6.5)	[298]
Морфин, эфедрин, петидин	Моча	20–50 нг/мл	микроЖЖЭ	ВЭЖХ-ДМД	Hypersil C18 (250 × 4.6 мм, 5 мкм)	88% А : 12% В (6 мин); 10% А → 75% А (23.5 мин); 75% А : 25% В (9 мин);	[299]
Морфин, кодеин, тебаин, папаверин, носкапин, меконовая кислота, морфин-3-глюкоронид, морфин-6-глюкоронид	Моча	10 нг/мл	ТФЭ, упаривание, перерастворение	ВЭЖХ -МС (ХИАД, Q)	Inertsil ODS–3 (150 × 4.6 мм, 5 мкм)	5% А → 30% А (20 мин); 30% А : 70% В (10 мин); 30% А → 5% А (5 мин); 5% А : 95% В (10 мин); А – CH ₃ CN; В – 50 мМ HCOONH ₄ (рН 3)	[300]
Псилоцин, псилоцибин	Моча	10 нг/мл	Ферментативный гидролиз	ВЭЖХ-ЭХД	Spherisorb RP-8	46% А : 54% В А – 0.3 М CH ₃ OONH ₄ (рН 8.3) В – CH ₃ OH	[301]
Морфин, кодеин, 6-ацетилморфин, амфетамин, метамфетамин, кетамин, MDMA, MDA	Волосы	2–80 пг/мг	Экстракция (метанол:ТФУ), ТФЭ, упаривание, дериватизация	1: ГХ-МС (ЭИ, Q) 2: ГХ-МС (ХИ(-), Q)	HP-5MS (30 м × 0,25 мм × × 0,25 мкм)	150°C (1 мин); 150°C → 210°C (20°C/мин); 210°C (0.1 мин); 210°C → 240°C (20°C/мин); 240°C (0.1 мин); 240°C → 250°C (10°C/мин); 240°C (1 мин); 250°C → 280°C (20°C/мин); 240°C (2 мин)	[302]
ТГК, КБД	Кровь, мозг, моча	–	микроТФЭ на мембране	ВЭЖХ-МС (ХИАД, Q)	C18 (250 × 4.6 мм, 5 мкм)	–	[303]
Атропин, скополамин	Плазма, моча	5 нг/мл	ТФЭ, дериватизация	ГХ-МС (ЭИ, Q)	HP-5MS (30 м × 0,25 мм × × 0,25 мкм)	50°C (1 мин); 50°C → 300°C (20°C/мин); 300°C (5 мин);	[304]

Аналит	Образец	Предел детектирования	Экстракция	Метод анализа	Колонка	Условия	Источник
Морфин, кодеин, кокаин, бензоилэргонин, амфетамин, метамфетамин, MDMA, MDEA	Слюна	0.22–1.07 нг/мл	ТФЭ	ВЭЖХ-МС/МС (ЭРИ, QqTOF)	Hypersil BDS phenyl (100 × 2.1 мм, 3 мкм)	6% А → 41.2% А (20 мин); 41.2% А → 6% А (0.5 мин); 6% А : 94% В (7.5 мин); А – CH ₃ OH + 10 мМ CH ₃ OONH ₄ ; В – 10 мМ CH ₃ OONH ₄	[305]
Морфин, кодеин, героин, 6-МAM, кокаин, бензоилэргонин	Волосы	0.01–0.05 нг/мг	Экстракция (метанол), упаривание, перерастворение, дериватизация	ГХ-МС (ЭИ, Q); ИФА	HP-5MS (30 м × 0,25 мм × 0,25 мкм)	180°C (1 мин); 180°C → 190°C (15°C/мин); 190°C (10 мин); 190°C → 250°C (5°C/мин); 250°C → 290°C (10°C/мин);	[306]
Бензоилэргонин, амфетамин, кокаин, кодеин, метамфетамин, MDA, MDEA, MDMA, 6-МAM, морфин	Волосы	0.05–0.2 нг/мг	у/з извлечение метанолом, упаривание, перерастворение	ВЭЖХ-МС/МС (ХИАД, QqQ)	LiChroCART (125 × 3 мм, 5 мкм)	5% А : 95% В (2 мин); 30% А → 70% А (30 мин); 30% А : 70% В (2 мин); 30% А → 5% А (8 мин); А – CH ₃ CN; В – 0.1% HCOOH	[307]
Метилэргонин, бензоилэргонин, кокаин, кодеин, морфин, 6-ацетилморфин, скополамин	1: волосы; 2: моча	0.02–0.09 нг/мг	1: щелочной гидролиз, ТФЭ, упаривание, дериватизация; 2: разбавление, ТФЭ, упаривание, дериватизация;	ГХ-МС (ЭИ, Q); ИФА	HP Ultra 2 (12 м × 0.20 мм × 0.33 мкм)	100°C (2.25 мин); 100°C → 180°C (40°C/мин); 180°C → 290°C (10°C/мин); 290°C (5 мин)	[308]

В последнее время все большее применение в рассматриваемой области получает метод ВЭЖХ-МС/МС, который позволяет проводить определение НС и их метаболитов как в виде конъюгатов, так и в виде свободных соединений практически без предварительной подготовки проб биологических жидкостей («Dilute and Shoot») [322]. В то же время, необходимо учитывать то обстоятельство, что матричные эффекты, сильнее всего выражены именно в ВЭЖХ-МС/МС, поэтому выбор метода напрямую зависит от диапазона определяемых концентраций и допустимой ошибки определения аналитов. Частично матричные эффекты в ВЭЖХ-МС/МС могут быть устранены за счет использования масс-спектрометрии высокого разрешения, получившей широкое распространение в последнее время благодаря квадруполь-времяпролетным системам и орбитальным ловушкам [323]. В ряде случаев они позволяют добиться большей чувствительности по сравнению с некоторыми QqQ-системами за счет точности определяемых масс, и, как следствие, улучшения соотношения сигнал/шум. Однако, при проведении многокомпонентного количественного анализа в режиме ультравысокоэффективной жидкостной хроматографии они могут проигрывать в чувствительности ионным ловушкам, тройным квадрупольным и тройным квадрупольным системам с функцией линейной ионной ловушки для третьего квадрупольного за счет более низких скоростей сканирования, что может стать критичным при уменьшении ширины пиков в УВЭЖХ [325]. В то же время стоит отметить тенденцию к увеличению скоростей сканирования систем высокого разрешения, что, вероятно, может со временем полностью решить данную проблему.

1.3 Выводы к аналитическому обзору и постановка задач исследования

Таким образом, существующие на сегодняшний день методы определения наркотических и психоактивных средств природного и синтетического происхождения отвечают требованиям высокой чувствительности, однако развитие аналитического оборудования и методического обеспечения стимулируют развитие новых, более экспрессных способов, отвечающих требованиям высокой точности и надежности определения [326–336]. Эти обстоятельства значительно расширяют возможности исследователей для более детального изучения и открытия новых соединений, находящихся в растительном сырье, идентификации синтетических наркотических средств. Кроме того, представляется возможным проведение идентификации новых метаболитов уже известных веществ, изучение динамики и путей их выведения из организма.

Важным моментом при построении схем анализа являются оптимизация и автоматизация процедур подготовки проб, выбор подходящего аналитического оборудования и условий детектирования аналитов.

Анализ научных публикаций последних лет показывает, что увеличивается количество публикаций, посвященных проведению подобного рода исследований с помощью методов масс-спектрометрии и хромато-масс-спектрометрии [15, 94, 106–111, 159, 278, 286]. Такая тенденция, как указывалось выше, в первую очередь, обусловлена растущей доступностью моноквадрупольных ГХ-МС систем, что положительно сказывается на надежности результатов при использовании критериев качественного и количественного анализа [80, 81], что, в совокупности с наличием библиотек масс-спектров для электронной ионизации существенно облегчает работу экспертов и исследователей. Кроме того, благодаря режиму селективного мониторинга ионов (SIM)

и относительно низким значениям фонового сигнала, газовая хромато-масс-спектрометрия позволяет определять малые количества веществ в различных типах проб – начинания от лекарственных форм и до биологических жидкостей.

Исходя из вышеизложенного анализа состояния инструментального и методического обеспечения контроля наркотических и психоактивных веществ, была сформулирована цель диссертационной работы – разработка аналитической схемы определения некоторых наркотических и психоактивных веществ природного и синтетического происхождения в различных объектах, включающей скрининг, идентификацию и определение аналитов с использованием методов хроматографии и хромато-масс-спектрометрии.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

- изучить основные классы, рассмотреть проблемы идентификации и подходы к определению наркотических и психоактивных средств;
- анализ подходов и решений при проведении количественного анализа и скрининга наркотических средств, условия пробоподготовки при их определении, матричные эффекты;
- разработка универсальной и экспрессной методики скрининга наркотических средств природного и синтетического происхождения в растительных объектах и лекарственных формах на примере определения наиболее распространенных соединений с использованием ВЭЖХ-МС и ГХ-МС;
- разработка методик определения природных и синтетических наркотических и психоактивных веществ в биологических жидкостях.

2 Экспериментальная часть и обсуждение результатов

2.1 Материалы, реактивы и использованное оборудование

- жидкостный хроматограф Shimadzu LC-20 с диодно-матричным детектором, «Shimadzu», Япония;
- масс-спектрометр и источником электрораспылительной ионизации Shimadzu LCMS-2010EV, «Shimadzu», Япония;
- газовый хроматограф Shimadzu GC-2010 с пламенно-ионизационным детектором, «Shimadzu», Япония;
- газовый хроматограф Shimadzu GC-2010 с масс-спектрометрическим детектором Shimadzu QP-2010 Ultra, «Shimadzu», Япония;
- газовый хроматограф Thermo Trace 1310 с тройным квадрупольным масс-спектрометрическим детектором Thermo TSQ Quantum XLS, «Thermo Scientific», США;
- жидкостный хроматограф Thermo Ultimate-3000 с тройным квадрупольным масс-спектрометрическим детектором Thermo TSQ Quantum Access Max с источником электрораспылительной ионизации, «Thermo Scientific», США;
- жидкостный хроматограф Agilent 1200 (Agilent, США) с масс-спектрометрическим квадруполь-времяпролетным детектором Agilent 6540 (Agilent, США);
- генератор азота Peak NM32LA, «Peak Scientific», США;
- капиллярная колонка Agilent HP Ultra-1 (50 м × 0,2 мм × 0,33 мкм), «Agilent Technologies», США;
- капиллярная колонка Quadrex 007-1 (30 м × 0,25 мм × 0,5 мкм), «Supelco», США;
- капиллярная колонка Thermo TG-SQC (15 м × 0,25 мм × 0,25 мкм), «Thermo Scientific», США;

- аналитическая колонка Phenomenex Luna C18(2) (250 × 2 мм, 5 мкм) с предохранительной колонкой C18 4 × 2 мм, 5 мкм (Phenomenex), «Phenomenex», США;
- аналитическая колонка Separon SGX C18 (75 × 2.1 мм, 5 мкм).
- аналитическая колонка Phenomenex Kinetex C18 (75 мм × 2.1 мм, 2.6 мкм), «Phenomenex», США;
- микроцентрифуга Eppendorf MiniSpin, «Eppendorf», Германия;
- ультразвуковая ванна «Сапфир 5,7», 35 кГц, «Сапфир», Россия;
- дозаторы переменного объема Biohit 5–50, 50–200, 100–1000 мкл, 1–5 мл, «Biohit», Sartorius, США;
- дозаторы постоянного объема Biohit 25, 50, 100, 250, 500, 1000 мкл, «Biohit», Sartorius, США;
- колбы мерные 2-25-2, 2-50-2, 2-100-2, 2-250-2, 2-500-2, 2-1000-2, ГОСТ 1770-74;
- пипетки 1-1-2-1, 1-2-2-1, 1-2-2-5, 1-2-2-10, 2-2-2-5, 2-2-2-10, 2-2-2-25, 3-1-2-1, 3-1-2-2, 3-2-2-5, 3-2-2-20, ГОСТ 29227-91;
- сушильный шкаф «Mettmert», Германия;
- воронка стеклянная типа В, ГОСТ 25336;
- кислота соляная о.с.ч., ГОСТ 14261-77;
- этанол перегнанный, ГОСТ 18300-72;
- иономер «Эксперт-002», Россия;
- электроплитка бытовая по ГОСТ 14919-83;
- весы аналитические лабораторные, ГОСТ 24104-80, класс точности 1, Ohaus Adventure, США;
- система очистки воды Milli-Q Simplicity, «Millipore», Германия;
- ацетонитрил LC-MS grade, «Biosolve», Израиль;
- муравьиная кислота 99,9%, Acros Organics, «Acros», Бельгия;
- метанол HPLC grade, «Sigma-Aldrich», Sigma, Германия;
- N,O-(бистриметилсилил)трифторацетамид (BSTFA), «Macharey-Nagel», Германия;

– стандартные образцы НС и ПВ предоставлены РУ ФСКН России по Краснодарскому краю и ГУ ЭКЦ МВД России по Краснодарскому краю;

2.2 Определение опийных алкалоидов на семенах мака пищевого

Основным источником наркотических опиатов является опий-сырец, который представляет собой свернувшийся млечный сок растения мака масличного [55, 337, 338], который попадает на семена при обмолоте, протекающим в стадии технической зрелости мака. Большая часть млечного сока остается в маковой соломе, но он также попадает на поверхность семян и остается на них в виде наслоений. На сегодняшний день данные о количестве опийных алкалоидов, остающиеся на семенах мака, отсутствуют. С другой стороны, относительно невысокая стоимость сырья, простота извлечения опийных алкалоидов, распространенность – делали мак объектом пристального внимания как со стороны людей с наркотической зависимостью, так и наркоконтроля [339, 340].

Существующие методики определения опийных алкалоидов включают предварительное их извлечение, концентрирование с использованием экстрагентов и дальнейшее детектирование различными методами. При этом извлечены алкалоиды могут быть как в виде оснований, так и в виде солей. При извлечении алкалоидов в виде оснований сырьё обрабатывается щелочными растворами для перевода солей алкалоидов в основания, после чего основания алкалоидов извлекаются органическими растворителями (1,2-дихлорэтан, хлороформ, диэтиловый эфир, бензол). Затем для очистки от примесей полученный раствор оснований алкалоидов обрабатывается слабым раствором кислоты, при этом алкалоиды образуют соли, нерастворимые в органических растворителях и переходящие в воду. При необходимости водный раствор солей алкалоидов снова подщелачивают и обрабатывают органическим растворителем до тех пор, пока не получится раствор смеси алкалоидов достаточной чистоты [340].

При извлечении алкалоидов в виде солей сырьё обрабатывается слабым раствором кислоты (например, уксусной) в воде, этаноле или метаноле. Полученный раствор подщелачивают для перевода солей алкалоидов в основания, которые извлекаются органическим растворителем (если экстракция производилась с помощью спирта, его предварительно необходимо отогнать, а остаток растворить в воде) [339, 340]. Раствор оснований алкалоидов в органическом растворителе подвергается очистке по вышеописанной схеме.

Последнее время детектирование алкалоидов чаще всего проводят методом ВЭЖХ [338, 341]. Авторами [340] предложен способ определения тебаина и орипавина на семенах мака, включающий пробоподготовку (экстракция алкалоидов буферным раствором с рН 4.5, содержащим 0.2 М фосфат аммония, 20% этанола) и анализ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) со спектрофотометрическим детектором при опорной длине волны 254 нм. Подвижная фаза при этом включает 30% метанола и фосфатный буфер с рН 4.5. Однако, в этих условиях не удастся определить содержания морфина и кодеина.

При определении опийных алкалоидов на семенах мака авторы [338] изменили процесс пробоподготовки, в котором к навеске семян мака добавляют органический экстрагент (толуол:ацетон:этанол:раствор аммиака) и проводят трехкратную экстракцию при встряхивании. Полученный экстракт упаривают, и проводят реэкстракцию в водный слой, используя 0.3% раствор соляной кислоты. Водный экстракт упаривают до образования сухого остатка, который растворяют в 10 мл элюента состава: ацетонитрил-фосфатный буфер (3:7, v:v), фосфатный буферный раствор: 0,04 М K_2HPO_4 , подкисленный H_3PO_4 рН = 3,5. Полученные растворы отстаивают и фильтруют, затем анализируют методом ВЭЖХ. В этом случае необходимо проводить отдельную стадию определения меконовой кислоты, природного спутника опия, методом капельной реакции. Данный способ пробоподготовки очень трудоемкий и длительный, однако, он обеспечивает

высокую степень экстракции алкалоидов опия. При анализе проб с внесением морфина было установлено, что его потери при экстракции составляют не более 5%. При таком способе удастся проанализировать шесть образцов в течение двух рабочих дней [338].

Описанные выше методики предназначены для узкого диапазона концентраций [338] или позволяют определять отдельные алкалоиды [341].

Нами была разработана новая аналитическая схема для определения низких содержаний опийных алкалоидов на семенах мака масличного пищевого.

Растворы и реагенты. Исходный раствор кодеина готовили растворением навески кодеина основания в дистиллированной воде ($c = 10$ мг/мл), морфин был получен в виде раствора морфина гидрохлорида ($c = 10$ мг/мл). Определение содержания опиатов проводилось на семенах мака, приобретенных в розничной продаже и конфискованных в ходе оперативных действий.

Подготовка проб к анализу. Навеску семян (10 г) помещали в коническую колбу объемом 100 мл и добавляли экстракционную смесь. Экстракция опиатов с семян мака проводилась с использованием электромеханического встряхивателя в течение 10–15 мин. Экстракция проводится трехкратно.

В качестве экстрагентов были испробованы метанол (96%), этанол (96%), изопропиловый спирт (хч), ацетонитрил.

Оптимизация состава экстрагента. При подборе экстрагента для определения опиатов методом ВЭЖХ необходимо было подобрать оптимальное соотношение вода : ацетонитрил : о-фосфорная кислота, которое позволит извлекать максимальное количество алкалоидов, путем перевода их из основной в солевую форму, растворимую в воде. В качестве органического модификатора был выбран ацетонитрил, так как он входит в состав подвижной фазы, оптически прозрачен при выбранной аналитической

длине волны 220 нм и при этом обеспечивает полноту извлечения опиатов с поверхности семян мака.

Использование избытка ацетонитрила привело бы к ухудшению разрешения пиков меконовой кислоты и морфина, что сделало бы невозможным проведение количественного анализа, а большого объема экстрагента – к понижению предела обнаружения алкалоидов. Варьируя соотношение вода : ацетонитрил, нами устанавливался объем ацетонитрила, при котором степень извлечения алкалоидов максимальна. В этих условиях концентрация о-фосфорной кислоты было постоянно (рисунки 14–16, таблица 7).

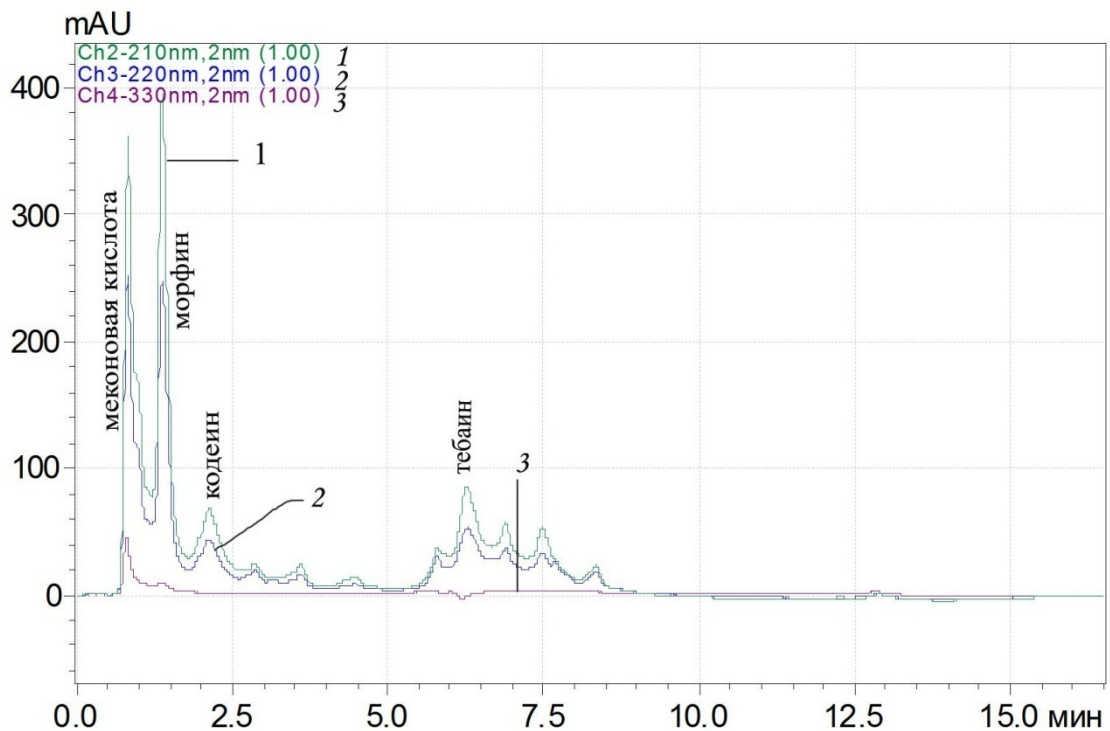


Рисунок 14– Хроматорграмма опиума (состав экстрагента 35:15:0,05)

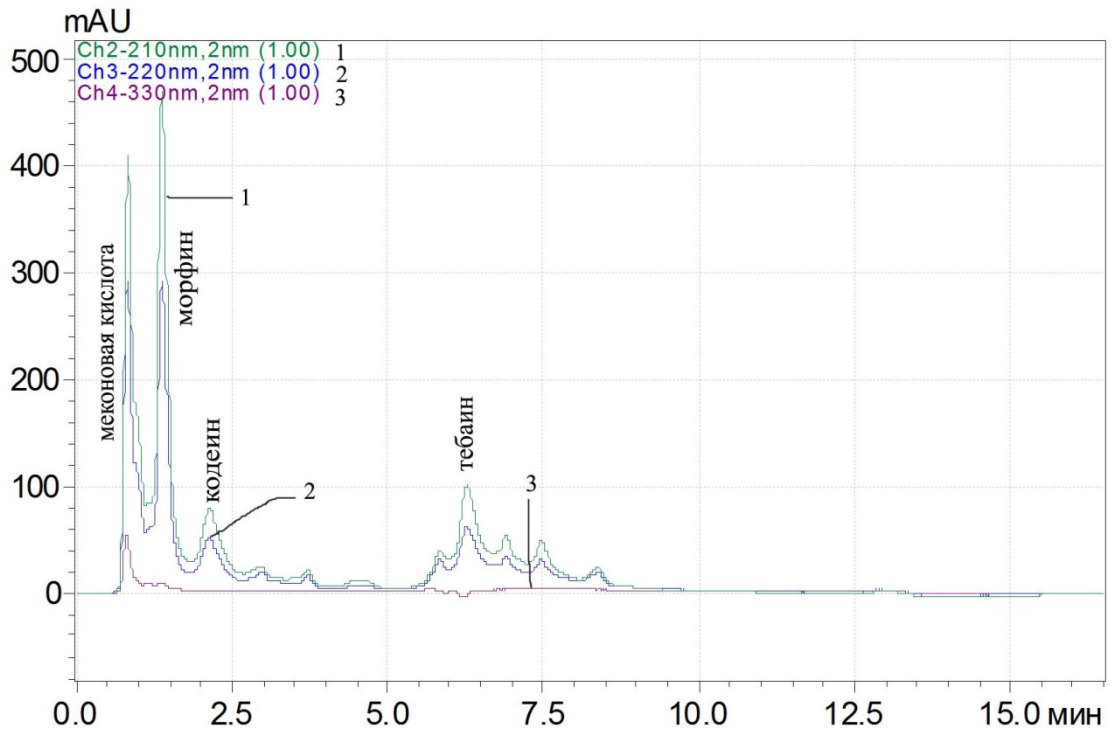


Рисунок 15 – Хроматорграмма опия (состав экстрагента 40:10:0,05)

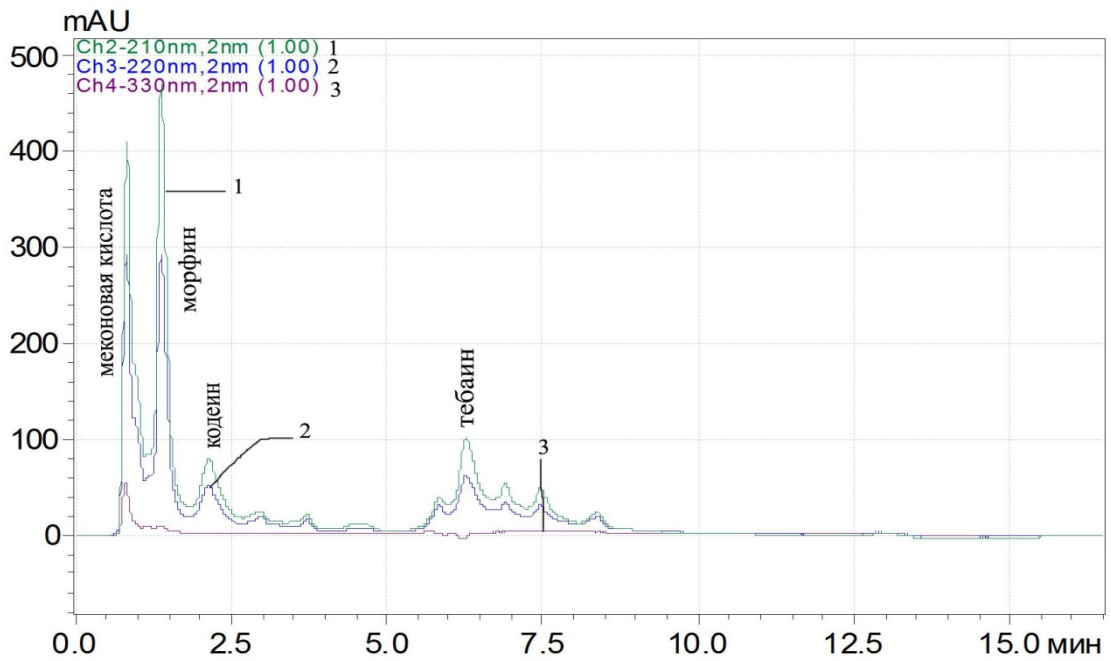


Рисунок 16 – Хроматорграмма опия (состав экстрагента 45:5:0,05)

Таблица 7 – Оптимизация условий экстракционного извлечения алкалоидов

Объем ацетонитрила, мл	Морфин, мг/г семян	Кодеин, мг/г семян
5	0.341±0.035	0.075±0.008
10	0.465±0.048	0.090±0.009
15	0.369±0.039	0.071±0.007

Как видно, наибольшая степень извлечения достигается при соотношении вода : ацетонитрил : кислота 40:10:0.05 соответственно. Проводилась также оптимизация по количеству добавленной о-фосфорной кислоты, т.к. избыток кислоты приведет к увеличению объема экстрагента, а значит к снижению предела обнаружения. Поэтому нами была выбрана о-фосфорная кислота высокой концентрации (85%). Как видно на представленных ниже хроматограммах (рисунки 17–20) и данных количественного анализа (таблица 8), оптимальным объемом кислоты является 0.05 мл, дальнейшее увеличение количества кислоты не приводит к увеличению степени извлечения алкалоидов.

Таблица 8 – Зависимость степени извлечения алкалоидов от объема 85%–ой о-фосфорной кислоты

Объем кислоты, мл	Морфин, мг/г семян	Кодеин, мг/г семян
0,01	0.371±0.039	0.064±0.007
0,03	0.433±0.044	0.068±0.007
0,05	0.465±0.0048	0.090±0.009
0,07	0.465±0.0048	0.090±0.009

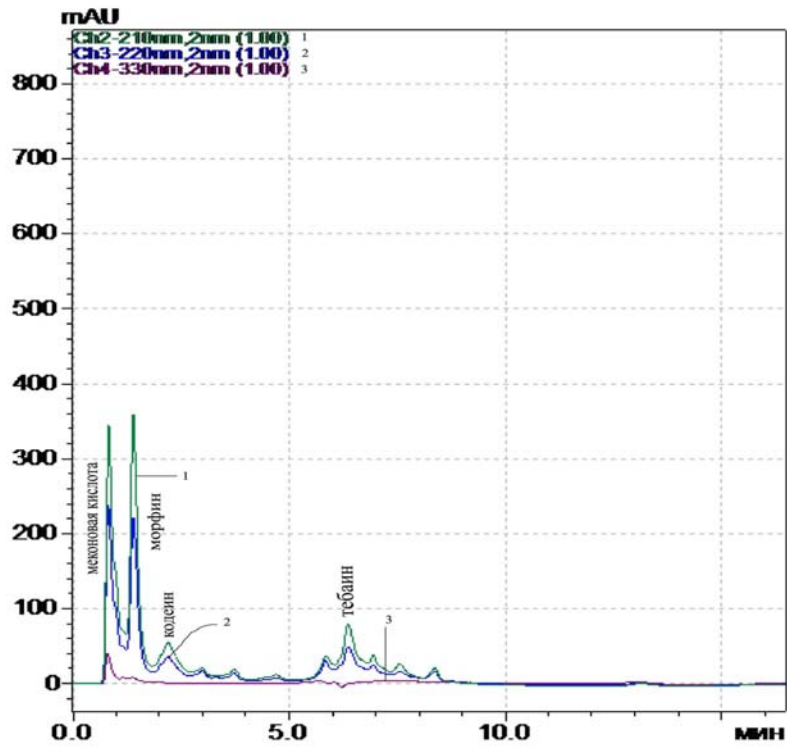


Рисунок 17 – Хроматорграмма опия (состав экстрагента 40:10:0,01)

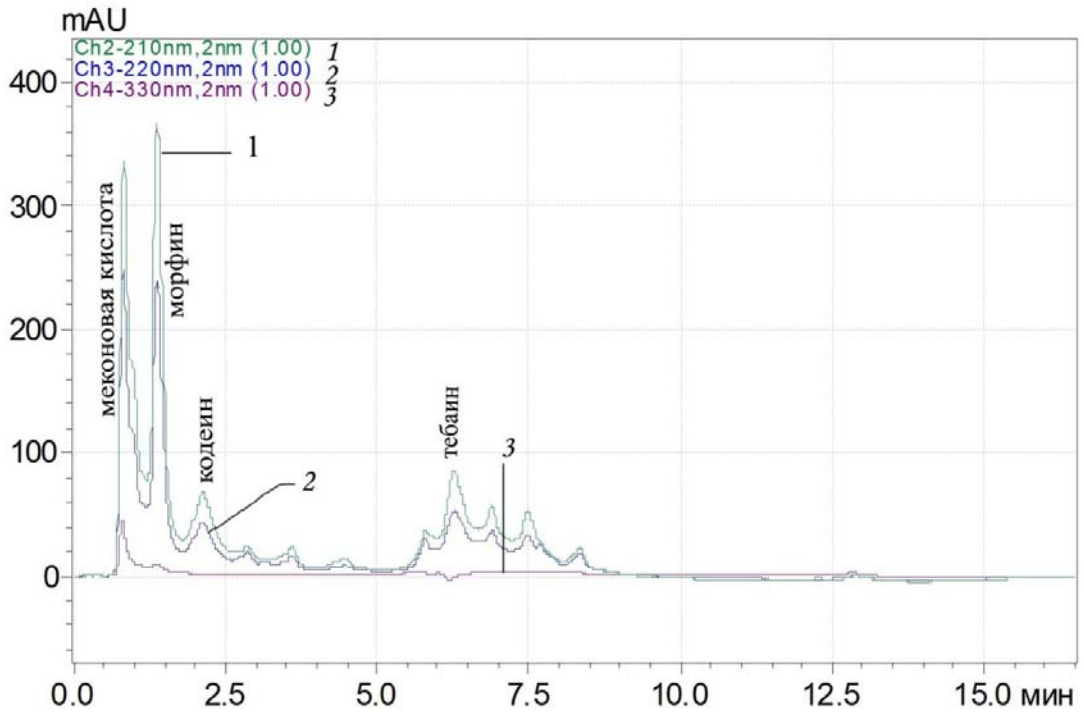


Рисунок 18 – Хроматорграмма опия (состав экстрагента 40:10:0,03)

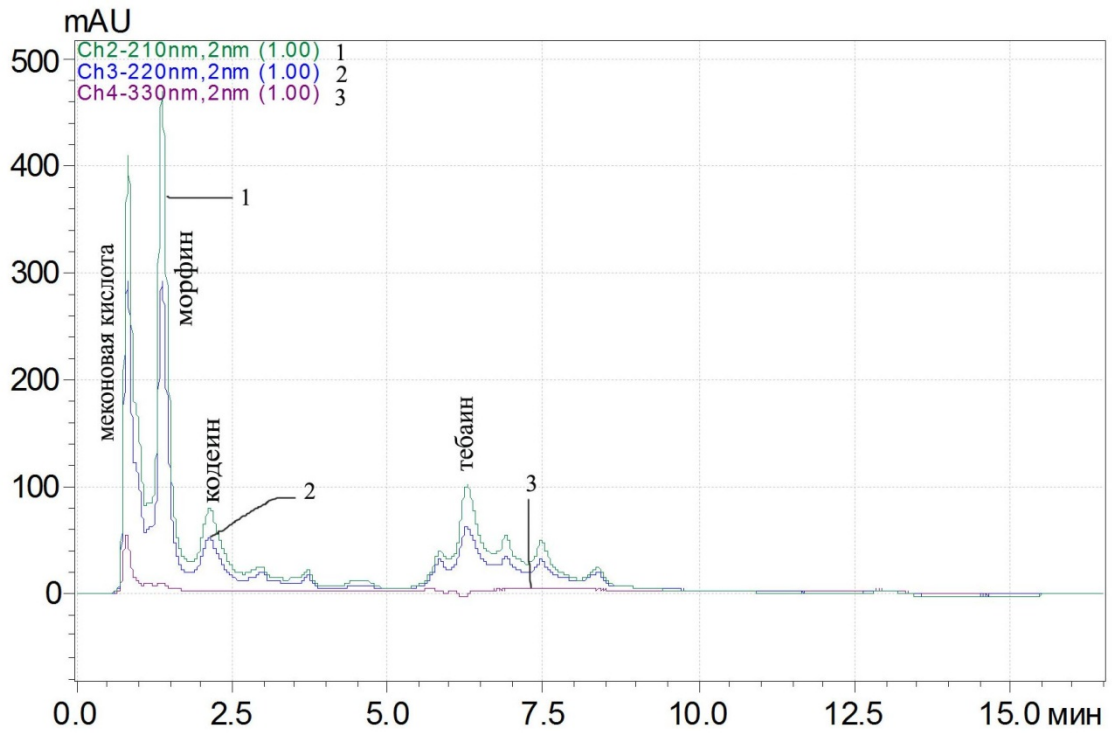


Рисунок 19 – Хроматограмма опия (состав экстрагента 40:10:0,05)

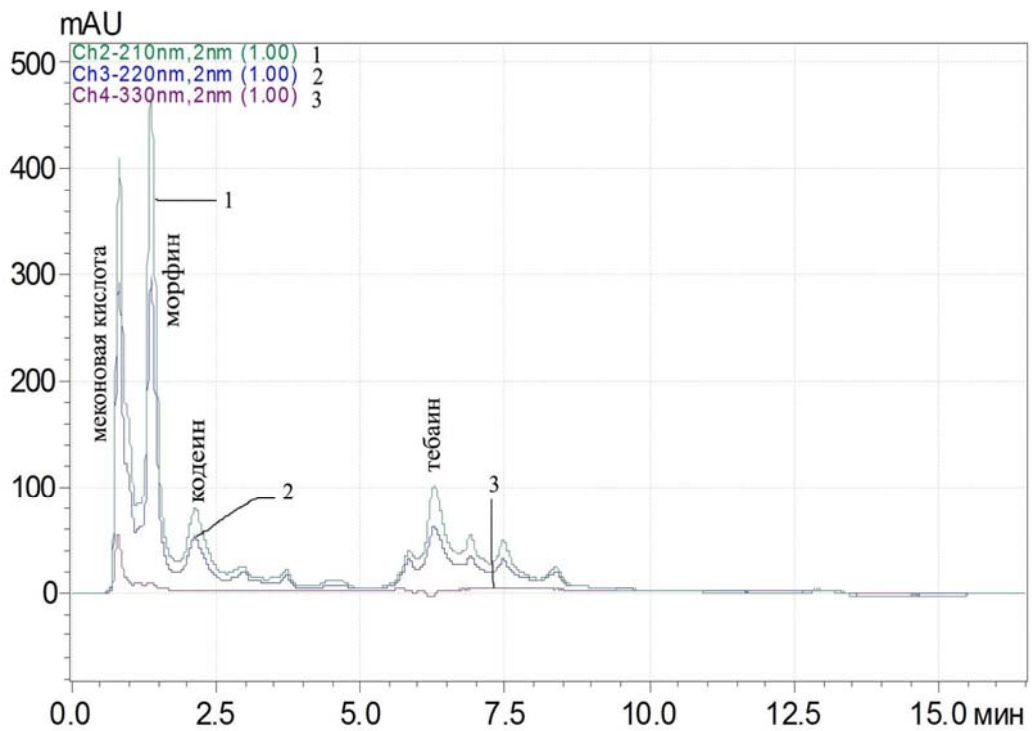


Рисунок 20 – Хроматограмма опия (состав экстрагента 40:10:0,07)

Следует отметить, данный состав экстрагента позволяет определять меконовую кислоту, которая является природным спутником опиия. Идентификация проводилась по параметрам удерживания, а также по УФ-спектрам определяемых веществ.

С учетом полученных данных можно утверждать, что для определения опиийных алкалоидов на семенах мака пищевого методом ВЭЖХ, возможно применение следующей схемы анализа:

- Экстракция смесью вода:ацетонитрил:о-фосфорная кислота (40:10:0,05) в течение 15 мин.

- Декантация, повторная экстракция.

- Промывка семян и объединение экстрактов, фильтрация.

Условия анализа методом ВЭЖХ:

- Аналитическая колонка Separon SGX C18 (75 × 2.1 мм, 5 мкм).

- Температура термостата 35°C.

- Градиентное двухступенчатое элюирование осуществлялось по программе, приведенной в таблице 9.

- Аналитическая длина волны – 220 нм.

- Объем вводимой пробы 2 мкл.

Таблица 9 – условия градиентного элюирования опиийных алкалоидов

Время, мин	А (ацетонитрил), %	В (0.04 М К ₂ НРО ₄ , 10 мМ SDS), %	Скорость потока, мл/мин
0	30	70	0.35
4	30	70	
6	60	40	
9	60	40	
10	30	70	
16	30	70	

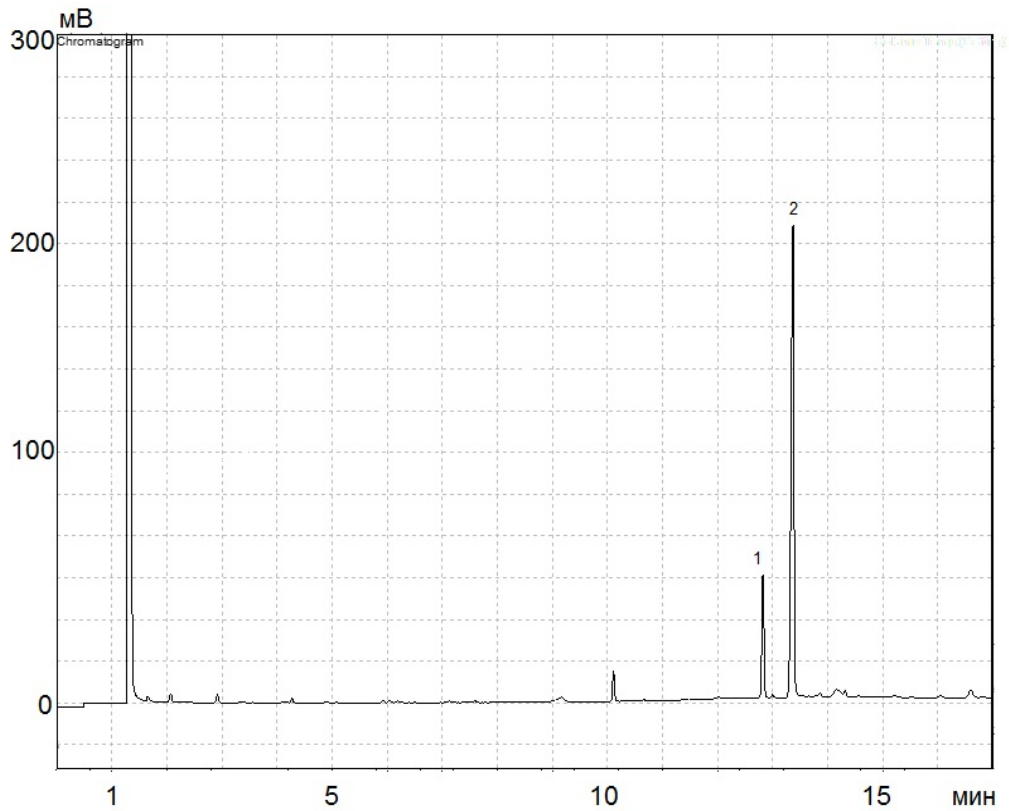
Для определения опиных алкалоидов на семенах мака пищевого методом ГХ было необходимо предварительно избавиться от воды, т.е. перевести анализируемые вещества в органическую фазу, так как водный экстракт может привести к гидролизу НЖФ в колонке, кроме того, проводить дериватизацию водного экстракта невозможно, так как и в этом случае будет происходить гидролиз силилирующего агента (BSTFA). Для перевода опиатов в органическую фазу необходимо перевести их из солевой в основную форму, для чего нами использовался аммиак. Для этого полученный экстракт переносился в круглодонную колбу объемом 100 мл, которая устанавливалась в ротационный испаритель для удаления водно-ацетонитрильной фазы. Полученный сухой остаток перерастворялся в 5 мл хлороформа, переносился в термостойкую виалу на 10 мл и упаривался при 50°C до 1 мл в токе азота.

Полученные экстракты анализировались методами ГХ. Для анализа методом ГХ-ПВД применялись следующие условия: температурная программа: 180°C (2 мин), нагревание до 280°C со скоростью 10°C в мин. Общее время анализа – 18 мин, разделение осуществлялось на капиллярной колонке Quadrex 007–1, длина 30 м × 0.25 мм × 0.25 мкм, газ-носитель – азот, ввод пробы без деления потока, скорость потока через колонку – 1.2 мл/мин.

Для повышения надежности определения опиатов полученные экстракты также анализировались методом ГХ-МС при следующих условиях: температурная программа: 180°C (2 мин), нагревание до 280°C со скоростью 10°C в мин.

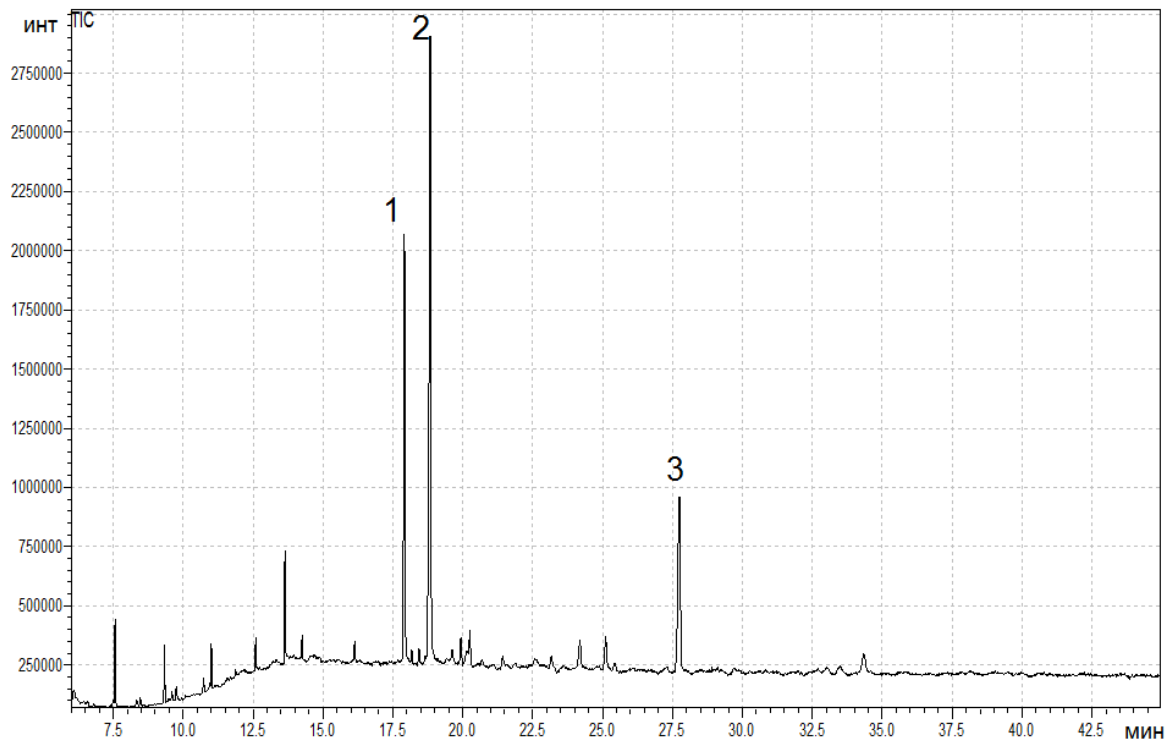
Общее время анализа – 50 мин, разделение на капиллярной колонке Agilent HP-Ultra 1, длина 50 м × 0.5 мм × 0.33 мкм, газ-носитель – гелий, деление потока 1:4, скорость потока через колонку – 1.2 мл/мин.

Идентификация веществ в полученных пробах осуществлялась с использованием параметров удерживания (путем сравнения их с параметрами удерживания стандартных образцов) и библиотечного поиска (ГХ-МС) (рисунки 21, 22).



1 – кодеин; 2 – морфин

Рисунок 21 – ПИД-хроматограмма экстракта опия



1 – морфин; 2 – кодеин; 3 – тебаин

Рисунок 22 – Хроматограмма экстракта опия по полному ионному току

Определение морфина и кодеина в исследуемых образцах также возможно с предварительной дериватизацией конечного экстракта. Наиболее распространенным способом дериватизации в этом случае является силилирование. Нами была рассмотрена и реализована данная схема, поскольку конечный экстракт позволял проводить дериватизацию (рисунок 23). Однако при использовании этого подхода стоит помнить, что в данном случае дериватирующий агент добавляется с большим избытком и существенно снижает срок эксплуатации хроматографической колонки.

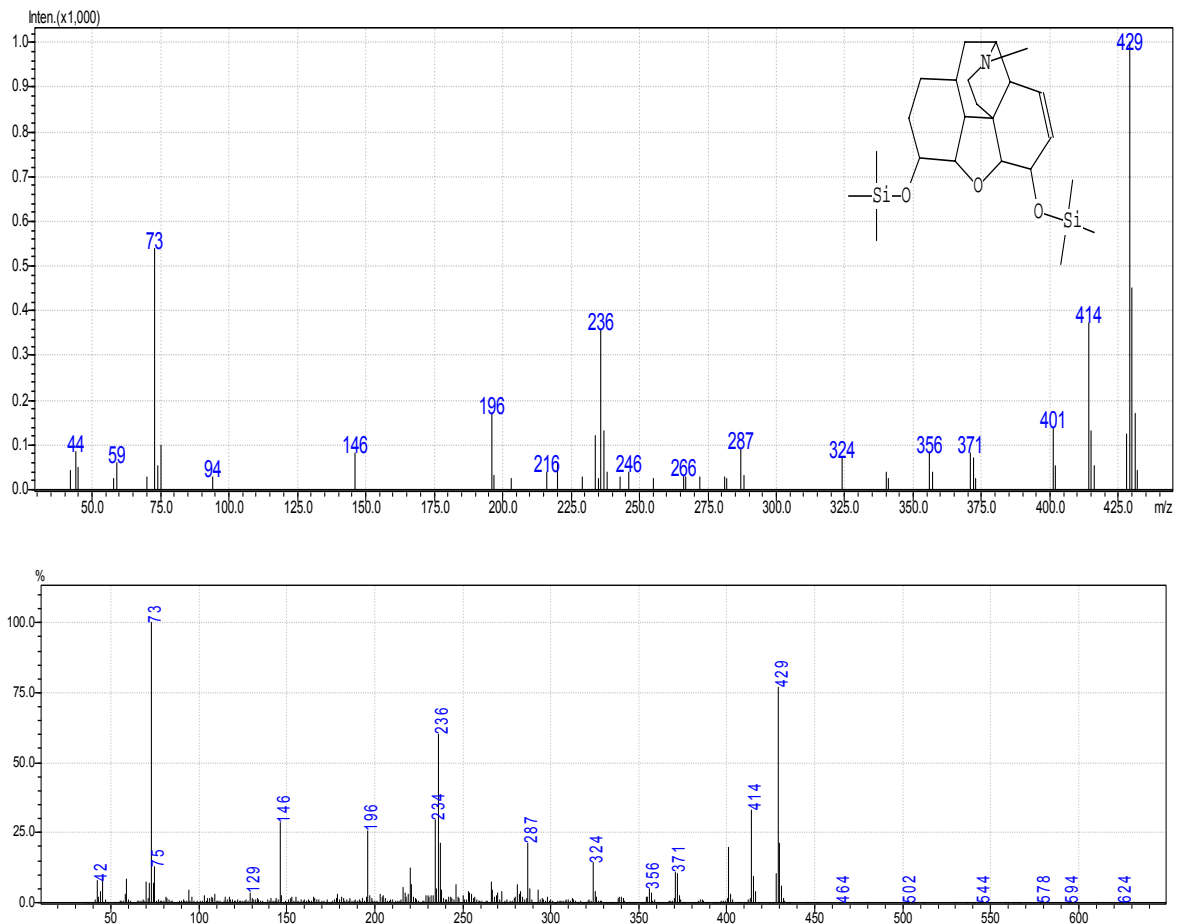


Рисунок 23 – TMS-производное морфина.

Библиотечный спектр и спектр образца

Дериватизация проводилась с использованием BSTFA в течение 20 минут при 60°C.

2.3 Определение атропина и скополамина в дурмане индийском

Тропановые алкалоиды, которые содержатся во всех частях растения дурман (известного как дьявольское яблоко, яблоко Гора, дьявольская труба), а также в красавке, извлекаются и применяются при производстве фармацевтических препаратов, обладающих антихолинергическими свойствами [58, 342, 343]. Описаны случаи отравления тропановыми алкалоидами, содержащимися в семенах дурмана [292]. Основными представителями тропановых алкалоидов в дурмане являются атропин и скополамин, входящие в список сильнодействующих и ядовитых веществ, разрешенные к обороту на территории России, однако подлежащие строгому контролю. Существующие методики идентификации и определения этих алкалоидов не отличаются высокой экспрессностью и селективностью [2, 3, 344].

На сегодняшний день государственная фармакопея XI [344] предусматривает перманганатометрическую методику определения алкалоидов в анализируемом материале с пробоподготовкой, которая включает экстракцию алкалоидов диэтиловым эфиром с добавлением аммиака (для перевода алкалоидов в основную форму) и последующую их реэкстракцию в водную среду 0.1 М солянокислым раствором. Существенным недостатком данной методики является то, что таким образом определяется не только общее содержание алкалоидов, но и другие вещества, которые способны окисляться в условиях перманганатометрического титрования [345]. Например, наличие соединений фенольной природы в анализируемом экстракте может приводить к существенному завышению результатов [346].

Перманганатометрическая методика применяется также в фармакопее Европы и Великобритании [2, 3], при этом во всех вышеописанных способах пробоподготовка занимает в среднем 2 часа.

Известен способ хромато-масс-спектрометрического определения атропина и скополамина в дурмане обыкновенном [347]. Существенным недостатком предлагаемого способа является длительность пробоподготовки (24 часа), кроме того, данная методика позволяет провести оценку содержания в данном материале только атропина и скополамина. В работе [292] рассматривается случай летального отравления тропановыми алкалоидами, содержащимися в дурмане, а также способ их извлечения и определения методом высокоэффективной жидкостной хроматографии со спектрофотометрическим и масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-УФ/МС). Данный способ предложен для определения атропина и скополамина в биологических жидкостях человека, методика позволяет обнаружить следовые количества вышеперечисленных алкалоидов. Известны также способы ВЭЖХ-определения атропина и скополамина в красавке с использованием электрохимического детектора [348], в скополии и некоторых других растениях семейства пасленовых – метода капиллярного электрофореза [349, 350]. Представленные выше методики, несмотря на их приемлемые метрологические характеристики, не всегда могут быть реализованы ввиду специфичности способов детектирования алкалоидов или же из-за существенной разницы в матрицах растительного объекта и биологической жидкости человека. Так, одним из приемов, примененных авторами [351], при разделении атропина и гиосциамина в растительном сырье являлось использование циклодекстрина в качестве хирального селектора, однако при этом не достигается полного разделения компонентов.

В японской фармакопее [1] при пробоподготовке предусмотрена стадия упаривания органического экстракта и его дальнейшее растворение в этаноле, предложенный подход взят за основу при определении алкалоидов рядом других авторов [351, 352].

Авторами [352] предложена методика определения атропина и скополамина в скополии методом высокоэффективной жидкостной хроматографии со спектрофотометрическим детектированием (ВЭЖХ-УФ).

В данной работе рассматривается другой объект анализа (порошок скополии, приготовленный в соответствии с требованиями японской фармакопеи), но представляет интерес подход, применяющийся для определения атропина и скополамина. В этом случае в качестве экстрагента применялась смесь 0,1 М HCl и метанола (8:2) (v:v), подвижной фазой являлся ацетатный буфер (pH = 5.0) и ацетонитрил при градиентном элюировании, аналитическая длина волны – 210 нм при скорости потока – 2 мл/мин. При проведении анализа авторами использовалась специфическая колонка, что несколько затрудняло проведение анализа.

Известен способ идентификации тропановых алкалоидов с применением метода газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ГХ-МС), расшифровку спектров при этом осуществляли с использованием электронных библиотек, интегрированных в программно-аппаратный комплекс прибора, однако такой подход не является в полной мере достоверным [82, 353].

Исходя из вышеизложенного, можно заключить, что известные на сегодняшний день методики идентификации и определения тропановых алкалоидов в растительных материалах не являются в достаточной мере достоверными и представительными.

В настоящей работе нами изучена возможность разработки экспрессной методики определения некоторых тропановых алкалоидов в дурмане индийском [58].

Растворы и реагенты. Исходные растворы готовили растворением навесок атропина ($\geq 99\%$, Sigma-Aldrich) и скополамина гидрохлорида ($\geq 90\%$, Sigma-Aldrich) в дистиллированной воде (30 мг/мл). Для газохроматографического определения атропин и скополамин растворяли в 96.8% этаноле. Для дериватизации проб в качестве силилирующего агента применяли бис-(триметилсилил)-трифторацетамид (BSTFA). Идентификация фенольных соединений проводилась с применением стандартных образцов ванилиновой, кофейной, транс-

феруловой, 4-гидроксibenзойной, кумаровой кислот и ванилина («Сигмабиосинтез», Россия). Определение тропановых алкалоидов проводилось в дурмане индийском, собранном на территории г. Краснодара.

Оптимизация условий извлечения. Для определения тропановых алкалоидов в растительном сырье нами были рассмотрены несколько вариантов пробоподготовки с целью оптимизации условий их извлечения и определения. Исходя из того, что концентрация тропановых алкалоидов в дурмане достаточно велика, для проведения количественного анализа нами использовался метод ВЭЖХ-ДМД.

Состав экстрагента оптимизировали по эффективности извлечения тропановых алкалоидов путем перевода их в органическую фазу с последующей реэкстракцией в водную среду или экстракцией аналитов подкисленными соляной кислотой водными растворами. При этом учитывали тот факт, что атропин и скополамин, представляющие наибольший интерес для медицинских целей, являются эфирами, и нагревание экстракта выше 60°C вызывает их гидролиз [354].

Экстракцию алкалоидов осуществляли с использованием 0.1 М соляной кислоты или смесью диэтилового эфира (чда) и аммиака (25%) с последующей их реэкстракцией в водную среду 0.1 М HCl (рисунок 24). При проведении экстракции алкалоидов по второй схеме возможны потери аналитов за счет стадии реэкстракции, поэтому наибольший интерес представляла экстракция 0.1 М раствором соляной кислоты. Оптимизация проводилась путем варьирования условий извлечения: при встряхивании, под действием ультразвука, нагреве на водяной бане при 60°C.

В ходе экспериментов было установлено, что наибольшая степень извлечения алкалоидов обеспечивается при нагреве на водяной бане и введении этанола в состав экстрагента (рисунок 24), а полнота экстракции обеспечивается при использовании смеси 0.1 М соляной кислоты и спирта (70%) в соотношении 1:1 (v:v).

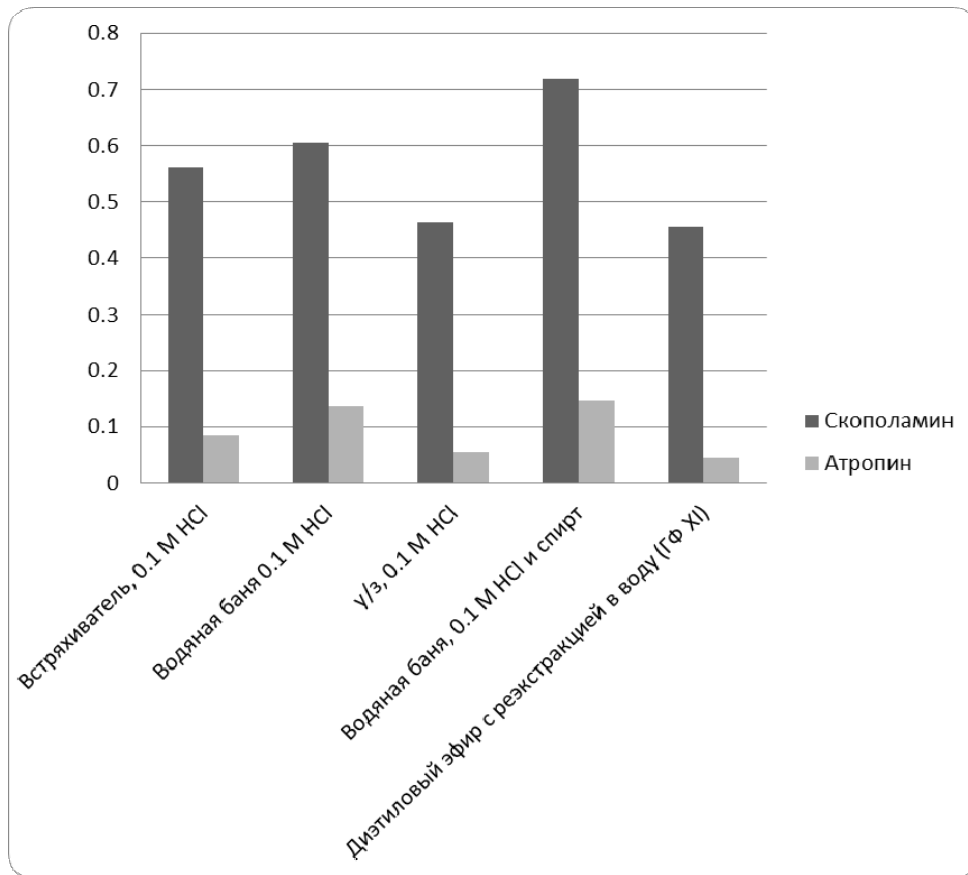
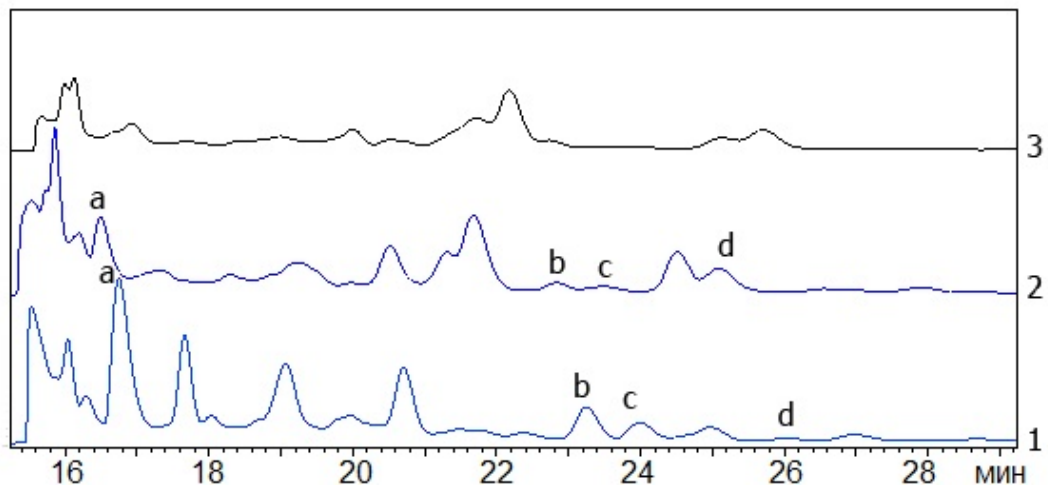


Рисунок 24 – Сравнительная оценка эффективности извлечения алкалоидов при различных условиях пробоподготовки (30 мин) и по фармакопейной методике

По результатам проведенных исследований были оптимизированы условия пробоподготовки. Навеску части растения (дурман индийский) массой 2 г, предварительно высушенного в сухом, темном и проветриваемом месте, помещали в коническую колбу емкостью 100 мл, добавляли 25 мл экстрагента (0.1 М НСl:70%-ный этанол, 1:1), нагревали на водяной бане при 60°C в течение 30 мин, после чего фильтровали в колбу объемом 25 мл и доводили дистиллированной водой до метки. Затем 5 мл фильтрата пропускали через патрон для твердофазной экстракции (ТФЭ) (Диапак С₁₈). В этих условиях происходит концентрирование аналита и очистка пробы от необратимо сорбирующихся компонентов.

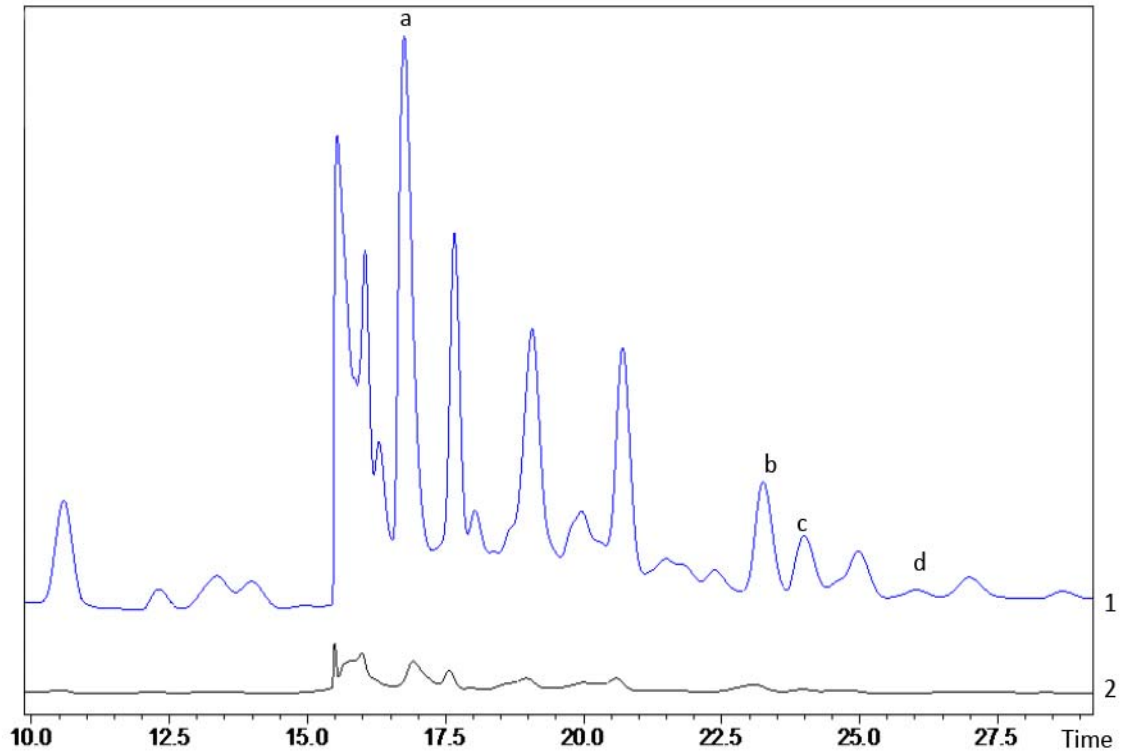
Необходимость и целесообразность стадии ТФЭ при дальнейшем хроматографическом определении алкалоидов проиллюстрирована на рисунке 25, из которого видно, что эффективность колонки и воспроизводимость результатов определений алкалоидов существенно ухудшаются при последующих измерениях в случае отсутствия стадии ТФЭ, даже с использованием предколонки. Так, уже после 20 вколов эффективность разделения существенно ухудшается (число теоретических тарелок уменьшается на 15%), а через 30 вколов разделения не происходит вовсе.



а – скополамин, b – ванилиновая кислота, с – атропин, d – кофейная кислота

Рисунок 25 – Сравнение эффективности работы хроматографической колонки после первого (1), двадцатого (2) и тридцатого ввода пробы (3) без применения ТФЭ

Для извлечения аналита с концентрирующего патрона его сушили в токе азота, затем пропускали 1 мл ацетонитрила. Полноту десорбции контролировали по содержанию аналитов в последующих порциях элюата (рисунок 26), степень извлечения составила для скополамина 96%, для атропина – 89%.



a – скополамин, b – ванилиновая кислота, c – атропин, d – кофейная кислота

Рисунок 26 – Хроматограмма смыва с патрона первой порцией (1 мл) (1) и второй порциями (1 мл) ацетонитрила (2)

Положительным моментом предлагаемой схемы пробоподготовки является то, что она пригодна для исследований различными хроматографическими методами (ВЭЖХ и ГХ). Отдельно следует отметить, что полученная проба деградирует в течение 24 часов.

Газохроматографический анализ. При определении тропановых алкалоидов методом ГХ-МС нет необходимости в их предварительной дериватизации ввиду их термической устойчивости в условиях детектирования. С другой стороны, по литературным данным [343], содержание тропановых алкалоидов в дурмане индийском может достигать 0.6% в пересчете на сухое сырье, а по данным авторов [355] содержание фенольных соединений и флаваноидов в нем составляет до 30% от содержания алкалоидов. На основании этого можно утверждать, что эти компоненты (фенольные соединения, флаваноиды и др.) могут вносить

существенный вклад в ошибку определения алкалоидов титриметрическим методом. Представляла научный интерес также возможность установления наличия фенольных соединений в экстракте дурмана, которые термически неустойчивы, но могут вносить вклад в ошибку определения при перманганатометрическом титровании алкалоидов. Для идентификации и определения фенольных соединений в экстракте проводилась предварительная дериватизация (силилирование) экстрактов разных частей растения с помощью 20 мкл BSTFA при 60°C в течение 30 мин. В этом случае, наряду с фенольными соединениями, дериватируются также и некоторые тропановые алкалоиды (атропин, скополамин, анисодамин). Для определения этих компонентов нами применялась температурная программа с программируемым нагревом от 90 до 300°C со скоростью 10°C/мин, время анализа – 50 мин, объем вводимой пробы – 1 мкл, деление потока 1:10. Идентификация компонентов проводилась с использованием библиотечного поиска (NIST 05, Wiley) и растворов стандартных образцов (таблица 10).

Апоатропин и апоскополамин, которые были идентифицированы в ходе исследования, являются продуктами деградации атропина и скополамина [355], анисодамин был идентифицирован с учетом литературных данных [355, 356], индексов удерживания и с применением библиотеки NIST (рисунок 27).

Таблица 10 – Результаты ГХ-МС-идентификации компонентов дериватизированных экстрактов, полученных из разных частей растения

Часть растения	Соединение											
	Атропин	Скополамин	Апоатропин	Анисодамин	Ванилин	Ванилиновая кислота	транс-феруловая кислота	Кофейная кислота	Салициловая кислота	4-гидроксibenзойная кислота	Кумаровая кислота	Апоскополамин
Стебель	-	+	-	+	+ ТМ С	+ ТМ С	+ ТМ С	+ ТМ С	-	+ ТМ С	-	+
Лист	+	+	+	+	+ ТМ С	+ ТМ С	+ ТМ С	+ ТМ С	+ ТМ С	+ ТМ С	+ ТМ С	+
Коробочка	+	+	-	-	+ ТМ С	+ ТМ С	+ ТМ С	-	-	-	-	+
Семена	+	+	+	+	+ ТМ С	+ ТМ С	+ ТМ С	-	-	-	-	+

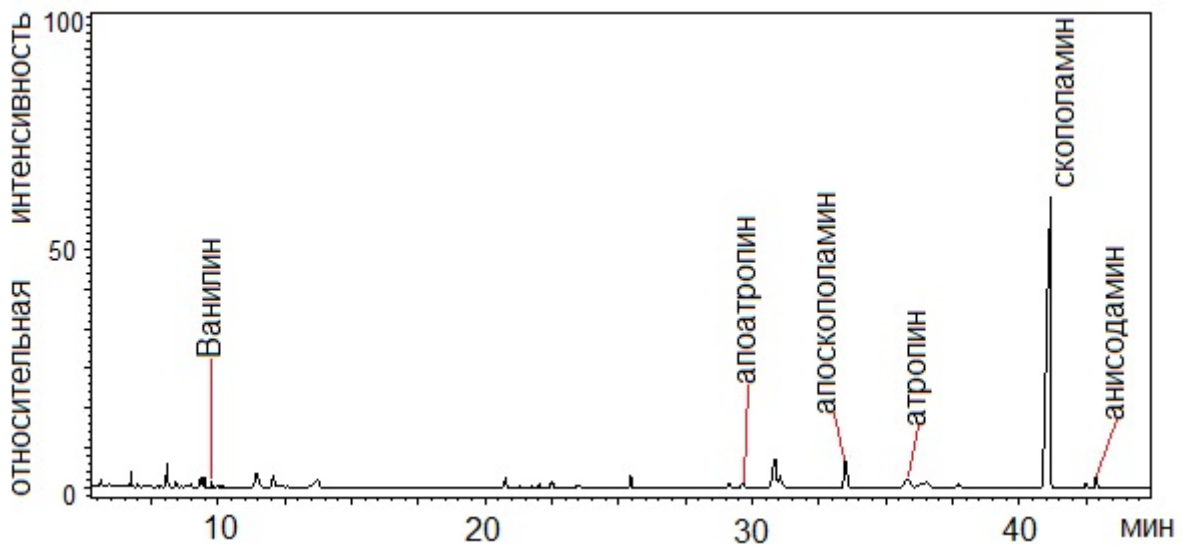


Рисунок 27 – ТИС-хроматограмма экстракта семян дурмана индийского

ВЭЖХ-определение тропановых алкалоидов

Полученный по предложенной нами схеме пробоподготовки экстракт можно анализировать методом ВЭЖХ, что особенно важно при количественной оценке содержания атропина и скополамина в растительном сырье. Ввиду того, что описанные выше условия элюирования не могут быть использованы для проведения определения тропановых алкалоидов из-за невысокой эффективности разделения, было принято решение разработать новую программу элюирования с использованием более эффективной колонки. Однако использование более длинной колонки потребовало увеличения времени анализа. В то же время это позволило избавиться от применения ион-парного реагента для повышения эффективности разделения.

Для ВЭЖХ-ДМД определения алкалоидов применялась подвижная фаза, состоящая из фосфатного буфера с рН = 3.5, модифицированного изопропанолом (1%) (v:v) (А), и ацетонитрила (В) в следующих условиях:

- температура термостата – 35°C;
- объем вводимой пробы – 2 мкл;
- аналитическая длина волны – 220 нм;
- элюирование градиентное, трехступенчатое (таблица 11).

Таблица 11 – условия градиентного элюирования тропановых алкалоидов

Время, мин	А (ацетонитрил), %	В (0.02 М К ₂ НРО ₄ , 1% i-PrOH), %	Скорость потока, мл/мин
0	0	100	0.3
10	0	100	
10.2	10	90	
25	10	90	
28	70	30	
38	70	30	
42	0	100	
48	0	100	

Известно, что при рН 7–10 атропин и скополамин сильнее удерживаются на колонке, чем при рН = 3.5 [292, 352, 357]. Однако для обеспечения эффективного разделения и определения некоторых соединений фенольной природы, входящих в состав растения, нами выбрана система с рН = 3.5 [357]. При этом тропановые алкалоиды достаточно слабо удерживаются, что и обуславливает необходимость использования данной программы элюирования.

Идентификация определяемых веществ проводилась по спектральным данным и параметрам удерживания определяемых компонентов в стандартных растворах и в экстрактах. Линейный диапазон определяемых концентраций атропина и скополамина составил от 10 мкг/мл до 30 мг/мл, предел детектирования составляет 3 мкг/мл для обоих веществ (таблица 12).

Таблица 12 – Аналитические характеристики методики определения атропина и скополамина с применением ВЭЖХ-УФ ($P = 0.95$, $n = 6$)

Компонент	C , мг/мл	Уравнение регрессии	r
Атропин	0.01–30	$Y = 3802016 \times c$	0.99
Скополамин	0.01–30	$Y = 3202303 \times c$	0.99

С использованием данной схемы проводилось ВЭЖХ-УФ определение атропина и скополамина в различных частях растения, результаты сведены в таблице 13.

Таблица 13 – Содержание атропина и скополамина в различных частях растения дурман индийский

Часть растения	Атропин	Скополамин
Стебель	0.010±0.001	0.199±0.016
Коробочка	0.105±0.009	0.627±0.050
Лист	0.897±0.072	0.330±0.026
Семена	0.233±0.019	1.66±0.13

Для ВЭЖХ-МС определения алкалоидов применение фосфатного буфера неприемлемо, поэтому в качестве подвижной фазы использовали ацетонитрил (А), и воду, подкисленную муравьиной кислотой до $\text{pH} = 3$ (В), элюирование градиентное, двухступенчатое (таблица 14).

Таблица 14 – условия градиентного элюирования тропановых алкалоидов

Время, мин	А (ацетонитрил), %	В (0.1% HCOOH), %	Скорость потока, мл/мин
0	10	90	0.3
10	10	90	
12	80	20	
27	80	20	
28	10	90	
35	10	90	

В случае использования метода ВЭЖХ-МС данная система элюирования позволяет проводить экспрессное определение тропановых алкалоидов. При этом не обязательно добиваться полного разрешения пиков или проводить предварительную дериватизацию пробы, поскольку все исследуемые вещества имеют разные значения m/z . Учитывая, что исследуемые вещества являются достаточно полярными, оптимальным представлялось применение электрораспылительной ионизации. Условия детектирования алкалоидов приведены в таблице 15.

Таблица 15 – условия детектирования тропановых алкалоидов

Параметр	Значение
Температура распылителя	300°C
Температура линии десольватации	270°C
Напряжение на капилляре	3500 V
Полярность	положительная
Поток газа-распылителя	1.5 л/мин
Потока газа-осушителя	20 л/мин

В этих условиях возможно также определять соединения, ионизирующиеся в разной полярности, в ходе одного измерения за счет её последовательного переключения в случае необходимости. Это позволяет проводить экспрессное определение большего количества компонентов с высокой чувствительностью, особенно в режиме SIM.

В ходе ВЭЖХ-МС исследований в режиме регистрации положительных ионов нами идентифицированы и определены в экстракте дурмана индийского помимо скополамина и атропина, гоматропин, апоскополамин, апоатропин (рисунок 28).

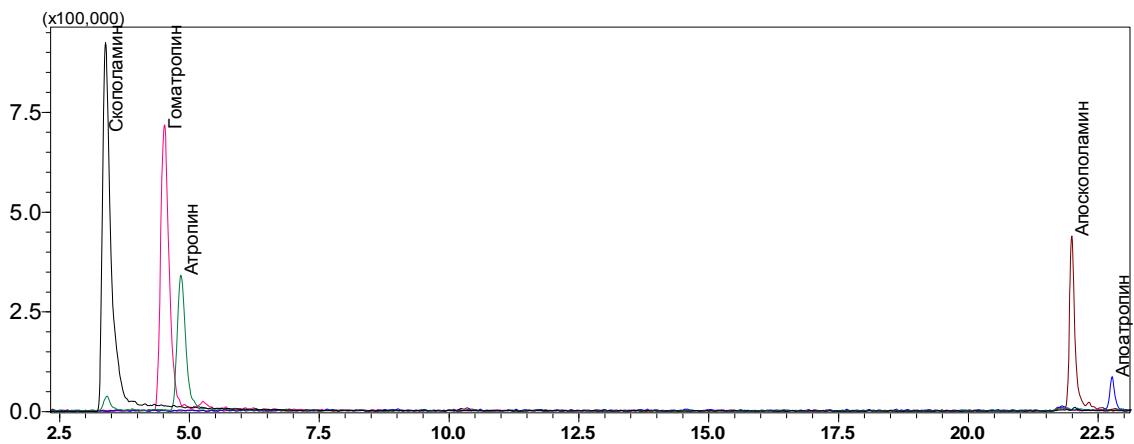


Рисунок 28 – ESI+ хроматограмма экстракта дурмана индийского

Предложенные схемы анализа являются экспрессными и обеспечивают полноту извлечения, а также возможность идентификации и определения тропановых алкалоидов в растительном сырье различными хроматографическими методами. При этом линейный диапазон определяемых концентраций атропина и скополамина составил от 10 мкг/мл до 30 мг/мл, предел детектирования составляет 3 мкг/мл для обоих веществ.

2.4 Определение некоторых наркотических средств природного и синтетического происхождения

В последние годы спектр наркотических средств существенно расширился, в первую очередь, за счет синтетических каннабиноидов, широко применяемых в курительных смесях типа «Спайс», а также стимуляторов, являющихся производными α -аминоарилкетонов и продающихся под видом солей для ванн и удобрений. Несмотря на предпринимаемые государственными и контрольными органами усилия, список запрещенных к обороту веществ постоянно пополняется, особенно наркотических средств синтетического происхождения. Среди этих веществ наиболее распространены соединения серии JWH, которые входят в группу так называемых синтетических каннабиноидов, однако они не имеют ничего общего с природными каннабиноидами за исключением того, что они так же являются агонистами каннабиноидных рецепторов (CB_1 и CB_2). При этом новые соединения, как правило, не уступают, а порой превосходят своих предшественников по степени воздействия на эти рецепторы. Носителем данных соединений, как показала практика служб наркоконтроля, может выступать практически любое предварительно высушенное растение [357].

Популярность и распространенность синтетических каннабиноидов не уменьшается, поскольку на смену уже запрещенным соединениям приходят новые. Как показали исследования [15], вышедшие на рынок соединения (JWH-018, CP 47,497 и JWH-073), а также ряд других соединений могут являться потенциальными наркотическими средствами, поскольку обладают высокой аффинностью по отношению к CB_1 и CB_2 рецепторам. Авторами [133] предложен способ определения ряда соединений, входящих в состав курительных смесей, однако в данных условиях возможно определение весьма ограниченного перечня веществ.

Использование аналитических методов идентификации веществ, приведенных в вышеперечисленных работах, весьма проблематично из-за большой продолжительности и трудоемкости стадии пробоподготовки, особенно для практических целей. Проблемным и сложным остается также установление структур определяемых компонентов методом ЯМР из-за сложности и влияния матричного состава. На практике реализация таких схем идентификации затруднена и не всегда представляется возможной, так как в одной пробе могут содержаться несколько действующих компонентов, среди которых могут быть также стимуляторы и анестетики. В большинстве случаев это очень трудоемкий и материалоемкий процесс, при этом количества полученного образца зачастую недостаточно для препаративного выделения чистых соединений.

Помимо синтетических наркотических средств, в экспертно-криминалистической практике часто встречается источник каннабиноидов растительного происхождения – конопля. Для количественной оценки содержания каннабиноидов в соответствии с методическими рекомендациями ООН [359], рекомендуется газохроматографическое определение этих веществ с пламенно-ионизационным детектированием (ГХ-ПИД), а также использование ГХ-МС для проведения качественного анализа и подтверждения. Оценка содержания каннабиноидов ведется по каннабидиолу (CBD), тетрагидроканнабинолу (THC) и каннабинолу (CBN). Для ГХ-определения кислотных форм тетрагидроканнабинола и каннабидиола проводится их предварительная дериватизация для получения триметилсилильных производных, которые устойчивы к температурному воздействию. Как показали исследования авторов [359], содержание THC и других каннабиноидов в растении варьируется в зависимости от взятой части растения, условий произрастания, наличия факта культивирования. На практике определение THC в конопле для целей криминалистических экспертиз проводится согласно методической рекомендации [55], в соответствии с которой в ходе пробоподготовки предполагается кипячение

пробы в этаноле, а метилстеарат вносится в качестве внутреннего стандарта для количественной оценки их содержания. Такая схема может приводить в некоторых случаях к существенному искажению результатов анализа, поскольку форма нахождения каннабиноидов существенно зависит от условий хранения и определения испытуемого образца [359], при этом следует также отметить, что пробоподготовка, описанная в этих рекомендациях, занимает около часа.

Интересен подход авторов [64], позволяющий оценить содержание не только тетрагидроканнабинола, но и других компонентов, таких как каннабигерол, каннабидиол, каннабинол, в конопле. Однако предложенная ими схема пробоподготовки является также весьма продолжительной.

Нами были выбраны и изучены в качестве объектов исследования вещества, изъятые в ходе оперативных действий ФСКН России по Краснодарскому краю. Образцы были представлены в виде курительных смесей «Спайс», порошков, продававшихся под видом солей для ванн и удобрений для растений, а также в виде измельченных частей растения (конопли). Для подтверждения наличия синтетических каннабиноидов в пробах использовались образцы курительных смесей из экспертных коллекций с известными действующими агентами. В качестве растворителя использовался 96.8%-ый этанол, определение проводилось с использованием методов ВЭЖХ-МС и ГХ-МС. Для расчета индексов удерживания веществ использовали раствор парафинов в октане (Sigma-Aldrich). Определение действующих веществ в анализируемых объектах проводилось с использованием жидкостной и газовой хромато-масс-спектрометрии.

Предварительная подготовка анализируемых образцов осуществлялась следующим образом. Навеску образцов курительных смесей и конопли, массой 0.050 г, предварительно высушенных при 80°C, помещали в эппендорф, добавляли 1 мл 96.8% этилового спирта и проводили ультразвуковое извлечение веществ в течение 10 мин, затем пробу центрифугировали (4 мин) на микроцентрифуге (3000 об/мин) и отбирали

супернатант. При анализе курительных смесей целесообразно его предварительное разбавление этанолом (в 200 раз) ввиду высокой концентрации определяемых веществ в полученном экстракте.

Газохроматографический анализ

Для определения содержания ТНС в конопле с помощью ГХ-ПИД, были использованы следующие условия: температурная программа с программируемым нагревом от 90 до 280°C со скоростью 10°C/мин, скорость потока через колонку – 1.5 мл/мин, объем вводимой пробы – 1 мкл, ввод пробы без деления потока.

Оптимизация условий извлечения каннабиноидов из конопли проводилась с помощью ультразвукового воздействия и методики, применяемой в криминалистической практике [55]. Полученный супернатант упаривался в токе азота, после чего растворялся в 500 мкл этанола. Оценка содержания ТНС проводилась методом ГХ-ПИД с использованием метилстеарата, вносимого в качестве внутреннего стандарта на стадии экстракции из растительного сырья. Содержание ТНС оценивалось по метилстеарату с учетом относительного массового коэффициента пересчета, равного 1 [55].

Проведенные исследования по оптимизации условий пробоподготовки показали (рисунок 29), что применение ультразвука (в течение 10 мин) с последующим центрифугированием обеспечивает более высокую степень извлечения каннабиноидов (на 10%), чем при кипячении.

Предлагаемая схема пробоподготовки анализируемых объектов с применением ультразвуковой экстракции пригодна для исследований различными хроматографическими методами (ВЭЖХ и ГХ), а также позволяет повысить экспрессность анализа.

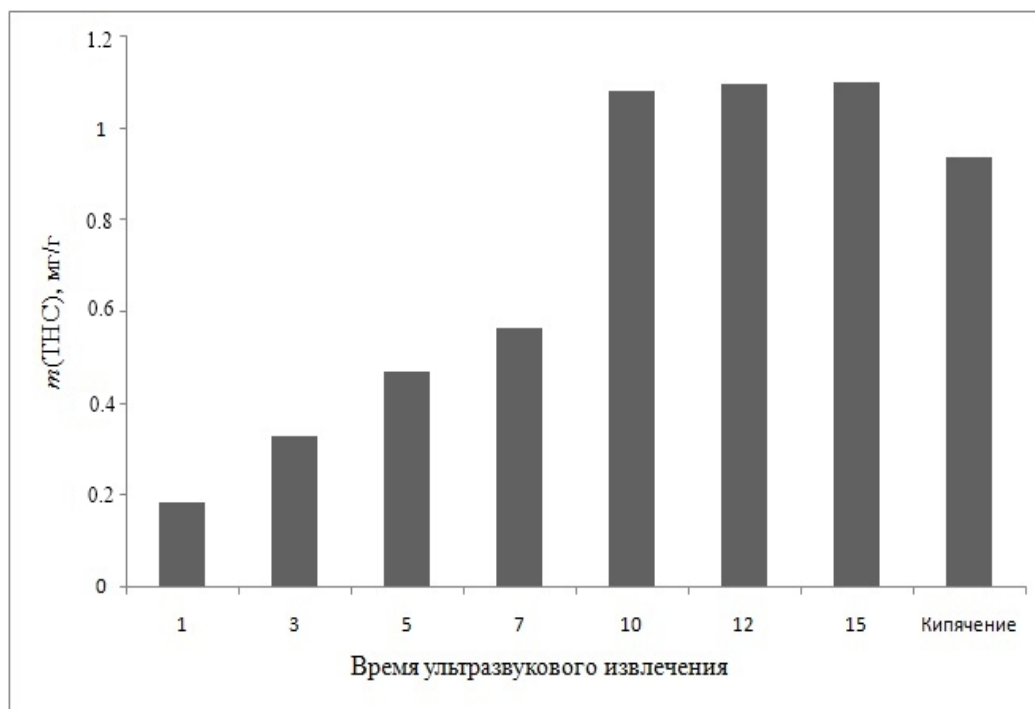


Рисунок 29 – оптимизация условий извлечения ТНС из конопли (n = 3)

Для проведения скрининга с использованием газовой хромато-масс-спектрометрии использовались следующие условия: программируемый нагрев колонки от 200 до 290°C со скоростью 5°C/мин, время анализа 50 мин, объем вводимой пробы 1 мкл, деление потока 1:10, поток газа-носителя через колонку – 0.8 мл/мин.

Поскольку используемый способ экстракции не является селективным, целесообразным представлялась оценка количества соэкстрактивных веществ, с целью установления возможных матричных влияний. Из рисунка 30 видно, что в данных условиях количество соэкстрактивных веществ достаточно мало и не может оказывать существенное мешающее влияние.

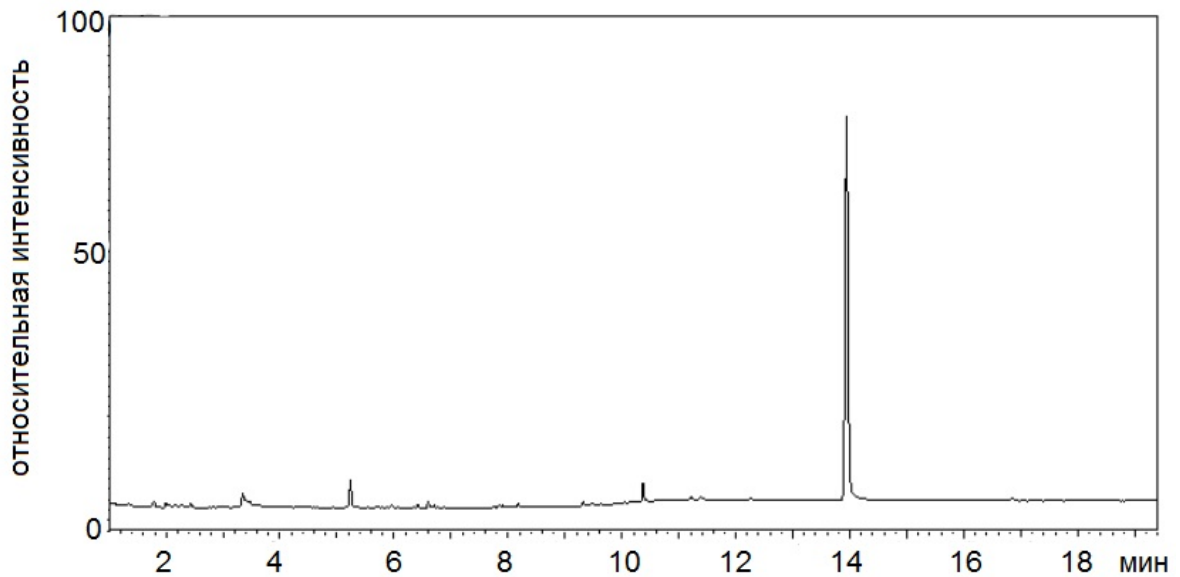


Рисунок 30 – хроматограмма экстракта курительной смеси по полному ионному току (TIC)

Для повышения точности и надежности определения использовались критерии ВАДА [80], согласно которым для подтверждения наличия определяемого соединения в пробе необходимо использовать не менее 3 характеристичных ионов, а время удерживания стандартного образца и компонента пробы не должно отличаться более чем на 2% или 0.1 минуты. В то же время рекомендуется использовать как минимум один подтверждающий метод, особенно для соединений, дающих малоинформативные спектры ЭИ. Так, например, MDPV и α -PVP дают единственный характеристичный ион со значением m/z 126, но они имеют существенно отличающиеся индексы удерживания, по значениям которых их можно дифференцировать.

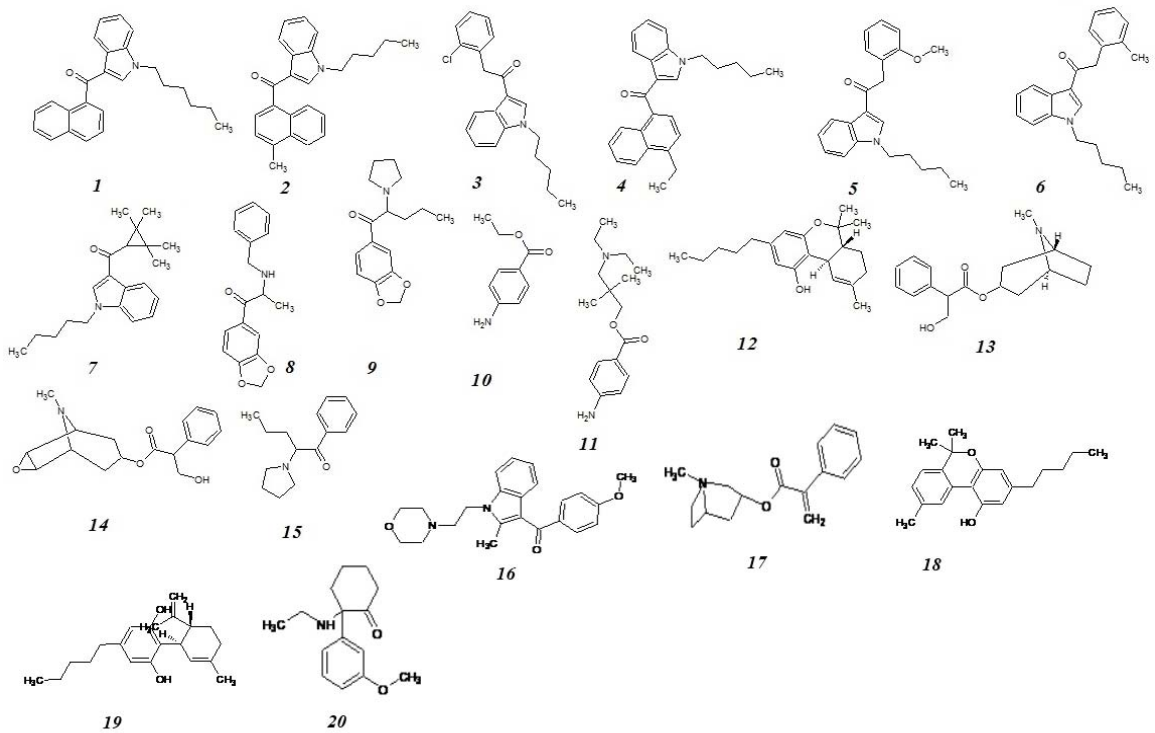
Для оптимизации условий одновременного хроматографического определения аналитов полученные пробы объединялись, результаты представлены в таблице 16, из которой видно, что ТНС и UR-144 не разделены хроматографически, однако могут быть различены с использованием характеристичных ионов. Структурные формулы основных идентифицированных компонентов представлены на рисунке 31.

Таблица 16 – Индексы удерживания и характеристичные ионы компонентов, рассчитанные по результатам ГХ-МС-анализа

Название	Индексы удерживания (ИУ)	Характеристичные ионы (m/z)
Бензокаин	1551	120 (100), 92 (34), 65 (32), 165 (28), 137 (19)
α -PVP	1768	126 (100)
Метокситамин	1895	190 (100), 219 (36), 134 (27), 91 (17), 176 (16)
Апоатропин	2068	124 (100), 96 (52), 82 (51), 67 (24), 103 (20), 77 (17), 271 (14)
MDPV (метилендиоксипировалерон)	2131	126 (100)
Ларокаин	2203	86 (100), 120 (65), 58 (64)
Атропин	2210	124 (100), 82 (28), 94 (22), 67 (15), 289 (8)
Каннабипинол	2267	231 (100), 314 (19), 174 (10)
Тетрагидроканнабиварин	2284	271 (100), 203 (80), 243 (70), 286 (69), 91 (47)
BMDP (метилендиоксибензилкатион)	2328	91 (100), 134 (41), 65 (23)
Скополамин	2329	94 (100), 138 (58), 108 (41), 136 (26), 154 (22), 97 (21), 81 (20)
Каннабихром	2343	231 (100), 174 (12), 314 (6)
Каннабидиол	2389	231 (100), 246 (11), 174 (10), 121 (99), 314 (8)
UR-144	2482	214 (100), 144 (32), 311 (16), 296 (14), 116 (10), 238 (8), 252 (8), 229 (8)

Название	Индексы удерживания (ИУ)	Характеристичные ионы (m/z)
Дельта-9-тетрагидроканнабинол	2483	299 (100), 314 (81), 231 (75), 271 (47), 243 (41), 91 (27)
Каннабинол	2550	295 (100), 296 (22), 238 (16), 310 (12), 223 (6)
JWH-251	2817	214 (100), 144 (33), 215 (16), 116 (12), 319 (6)
JWH-203	2899	214 (100), 144 (33), 215 (16), 116 (12), 339 (4)
JWH-250	2908	214 (100), 144 (32), 215 (16), 116 (11), 91 (8), 335 (6)
АКВ48	3133	215 (100), 145 (84), 337 (49), 294 (45), 365 (40), 280 (29), 135 (22), 93 (22), 320 (21)
JWH-019	3159	355 (100), 284 (90), 127 (80), 144 (56), 338 (56), 228 (55), 155 (45), 354 (41), 270 (35), 356 (25)
JWH-122	3178	355 (100), 298 (72), 338 (57), 214 (55), 144 (45), 284 (31), 354 (30), 141 (28), 169 (28)
JWH-210	3221	369 (100), 312 (69), 144 (62), 352 (61), 214 (46), 368 (40), 340 (33), 195 (33), 370 (26)
Правадолин	3246	100 (100)

В образцах, продававшихся под торговыми названиями «АКВ48» и «ЛТИ-258», было обнаружено новое соединение, предположительная структура, фрагментация, а также его масс-спектр которого представлены на рисунке 32. Стоит отметить, что для этого вещества (предположительно N-адамантиламид-1-пентил-1-N-индазолтрикарбоновой кислоты) характерен переход m/z 365 к m/z 337, обусловленный потерей карбонильной группы. Данное соединение не относилось к числу известных синтетических каннабиноидов, на момент его обнаружения, однако в скором времени были опубликованы публикации, посвященному идентификации данного соединения, согласно которым структура соединения была установлена верно.



- 1 – JWH-019; 2 – JWH-122; 3 – JWH-203; 4 – JWH-210; 5 – JWH-250;
 6 – JWH-251; 7 – UR-144; 8 – BMDP; 9 – MDPV; 10 – бензокаин;
 11 – ларокаин; 12 – ТНС; 13 – атропин; 14 – скополамин; 15 – α -PVP;
 16 – правдолин; 17 – апоатропин; 18 – каннабинол; 19 – каннабидиол;
 20 – метокситамин

Рисунок 31 – Основные идентифицированные компоненты

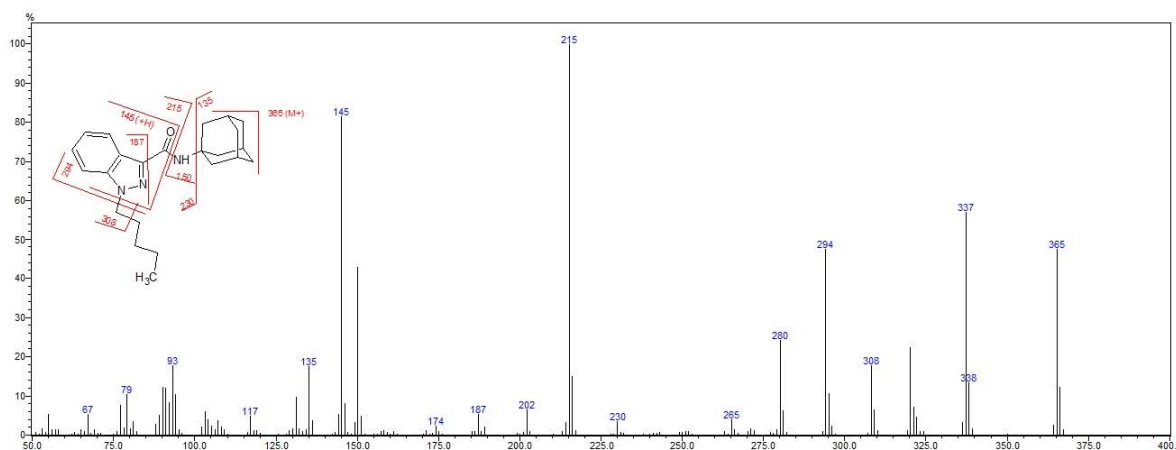


Рисунок 32 – Масс-спектр (ЭИ) синтетического каннабиноида, обнаруженного в курительных смесях «АКВ48» и «ЛТИ-258» (N-адамантиламид-1-пентил-1-Н-индазолтрикарбоновой кислоты)

ВЭЖХ-определение соединений. Для изучения возможности идентификации различных соединений при их совместном присутствии с использованием метода ВЭЖХ-МС проводился анализ смеси экстрактов, полученных в ходе пробоподготовки курительных смесей, конопли, солей для ванн. Анализ экстрактов проводили в следующих условиях:

- температура термостата – 35°C;
- объем вводимой пробы – 1 мкл;
- градиентное трехступенчатое элюирование осуществляли по следующей программе (таблица 17);
- условия детектирования с использованием электрораспылительной ионизации приведены в таблице 18.
- разделение осуществлялось на аналитической колонке Luna C18(2) 250 × 2 мм, 5 мкм (Phenomenex) с предохранительной колонкой C₁₈ 4 × 2 мм, 5 мкм (Phenomenex).

Общее время определения испытуемых веществ составляет 30 мин (рисунок 33).

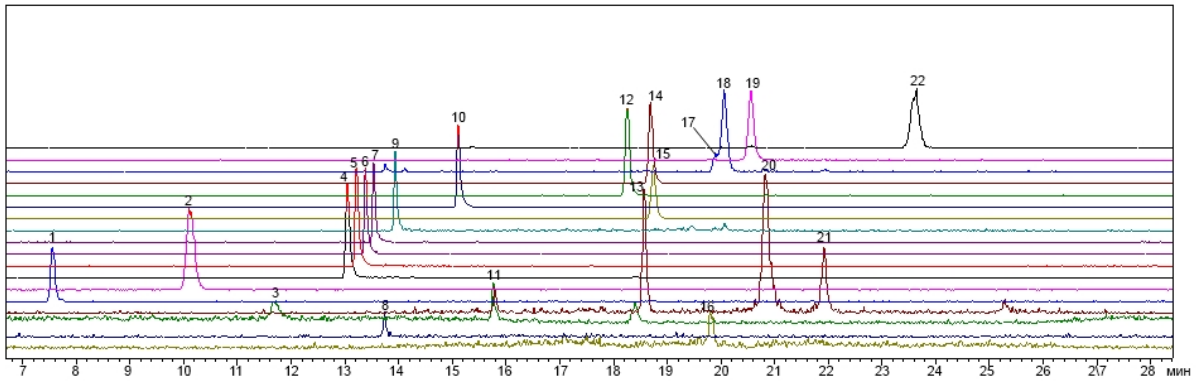
Таблица 17 – условия градиентного элюирования аналитов

Время, мин	А (ацетонитрил), %	В (0.1% HCOOH), %	Скорость потока, мл/мин
0	0	100	0.45
1.5	0	100	
2.5	10	90	
8.5	10	90	
10	85	15	
19	85	15	
20	0	100	
30	0	100	

Таблица 18 – условия детектирования аналитов

Параметр	Значение
Температура распылителя	300°C
Температура линии десольватации	270°C
Напряжение на капилляре	4500 V
Полярность	положительная
Поток газа-распылителя	1.5 л/мин
Потока газа-осушителя	20 л/мин

В ходе ВЭЖХ-МС анализа смеси были идентифицированы 22 соединения (таблица 19). Следует отметить, что в данных условиях не удалось разделить JWH-122 и JWH-019, они элюируются совместно, при этом m/z для иона $[M + H]^+$ совпадают, поскольку имеют одинаковые молекулярные массы.



1 – скополамин; 2 – атропин; 3 – ларокаин; 4 – метокситамин; 5 – α -PVP;
 6 – MDPV; 7 – BMDP; 8 – апоатропин; 9 – правадолин; 10 – бензокаин;
 11 – каннабидиол; 12 – JWH-250; 13 – CBD-COOH; 14 – JWH-251;
 15 – JWH-203; 16 – каннабинол; 17 – JWH-019; 18 – JWH-122;
 19 – UR-144; 20 – THC; 21 – THC-COOH; 22 – АКВ48

Рисунок 33 – ESI(+) – хроматограмма смеси,
 приготовленной из экстрактов различных объектов анализа

Таблица 19 – Соединения, определяемые в ходе ВЭЖХ-МС анализа

Соединение	Время удерживания	m/z	Молекулярная масса
Скополамин	7.55	304 [M+H] ⁺	303
Атропин	10.12	290 [M+H] ⁺	289
Ларокаин	11.71	279 [M + H] ⁺	278
Метокситамин	13.05	248 [M+H] ⁺	247
α -PVP	13.24	232 [M+H] ⁺	231
MDPV	13.39	276 [M+H] ⁺	275
BMDP	13.54	284 [M+H] ⁺	283
Апоатропин	13.74	272 [M+H] ⁺	272
Правадолин	13.94	379 [M+H] ⁺	378
Бензокаин	15.11	166 [M+H] ⁺	165
JWH-250	18.25	336 [M+H] ⁺ ; 358 [M+ Na] ⁺ ; 399 [M + CH ₃ CN + Na] ⁺	335
JWH-251	18.69	320 [M+ H] ⁺ ; 383 [M + CH ₃ CN + Na] ⁺	319

Соединение	Время удерживания	m/z	Молекулярная масса
JWH-203	18.74	340 [M + H] ⁺	339
JWH-019	19.90	356 [M + H] ⁺	355
JWH-122	20.10	356 [M + H] ⁺	355
UR-144 (TMCP-018)	20.57	312 [M + H] ⁺	312
AKB48	23.64	366 [M + H] ⁺ ; 388 [M + Na] ⁺ ; 429 [M + CH ₃ CN + Na] ⁺	365
Каннабинол	19.80	311 [M + H] ⁺	310
Каннабидиол	15.80	315 [M + H] ⁺	314
THC	20.85	315 [M + H] ⁺	314
THC-COOH	21.91	315 [M (-COOH) + H] ⁺	359
CBD-COOH	18.58	315 [M (-COOH) + H] ⁺	359

Помимо этого, как видно из таблицы 19, для некоторых определяемых соединений возможно образование аддуктов [M+AcN+Na]⁺ и [M+Na]⁺. Кроме того, при определении каннабиноидов методом ВЭЖХ-МС возможно определение кислотных форм каннабиноидов, однако при нагревании происходит их декарбоксилирование, поэтому для определения целесообразно выбирать ионы, соответствующие THC и CBD.

2.5 Оптимизация условий скрининга наркотических средств природного и синтетического происхождения

Ввиду того, что описанный выше способ скрининга может применяться для ограниченного числа соединений, целесообразным представлялась его оптимизация для увеличения числа определяемых компонентов и сокращения времени анализа. Для достижения поставленной задачи использовались методы быстрой газовой хроматографии и ультравысокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией, что обеспечило большую точность и надежность определения. Применимость этой схемы проверялась путем анализа

реальных объектов криминалистической экспертизы – курительных смесей, «солей» и ряда неизвестных образцов: “Eclipse moon”, “Eclipse sun”, “Turbo”, “Box-up”, “Hydro zero”, “Hydro fire”, “888”, “GOAmoon”, “shirsh”, “power”, “Jah Riigh”, “Zeus”, “Harvest”, “Rill”, “Agro”, “z-03” и 7 пакетов без этикеток.

Стандартные образцы наркотических средств (чистота $\geq 90\%$) были предоставлены ЭКЦ МВД Краснодарского края.

Газохроматографическое определение. Образцы анализировались с использованием газового хроматографа Trace 1310, соединенного с тройным квадрупольным масс-спектрометром TSQ Quantum XLS (Термо) под управлением ПО XCalibur 2.2. Для определения веществ использовались следующие условия:

- ввод пробы с делением потока (1:40);
- колонка Thermo TG-SQC capillary (15 м × 0.25 мм × 0.25 мкм);
- температура инжектора 250°C;
- газ-носитель – гелий;
- скорость газа через колонку – 1.2 мл/мин;
- температурная программа: плато 1 мин при 150°C, нагрев до 280 со скоростью 10°C/мин, плато при 280°C в течение 10 мин.

Для регистрации аналитических сигналов использовались следующие параметры масс-спектрометра:

- температура переходной линии – 260°C;
- температура источника ионов – 250°C;
- электронная ионизация (ЭИ).

Подготовка проб к анализу проводилась по ранее описанной схеме, отвечающей требованиям полноты извлечения целевых соединений и минимального количества соэкстрактивных веществ.

При анализе испытуемых образцов соблюдались требования ВАДА [80], согласно которым разница между временем удерживания стандарта и исследуемого вещества не должна превышать 0.1 мин, а для идентификации использовать как минимум 3 характеристичных иона,

абсолютные отношения относительных интенсивностей которых должны укладываться в установленные ими погрешности.

Полученные индексы удерживания изученных наркотических веществ, а также основные характеристичные ионы представлены в таблице 20.

Таблица 20 – Индексы удерживания и характеристичные ионы наркотических веществ, рассчитанные по результатам ГХ-МС-анализа

Соединение №	Название соединения	Индекс удерживания	m/z (интенсивность)
1	Амфетамин	1165	44 (100), 91 (16)
2	4-фторамфетамин	1182	44 (100), 109 (12), 83 (9)
3	Метиопропиламин (МРА)	1215	58 (100)
4	4-метиламфетамин	1264	44 (100)
5	Бенизацетамид	1439	43 (100), 106 (62), 149 (45), 91 (22), 77 (19)
6	РММА	1457	58 (100)
7	Мефедрон	1467	58 (100)
8	Пентедрон	1502	86 (100), 44 (75), 77 (50), 105 (15)
9	Пирацетам	1517	41 (100), 98 (56), 70 (46), 84 (38)
10	4-МЕС	1522	72 (100), 44 (46), 91 (21)
11	Бензокаин	1584	120 (100), 65 (51), 165 (36), 92 (33), 137 (22)
12	Метилон	1719	58 (100)
13	СРР	1755	154 (100), 56 (45), 196 (33), 111 (29), 138 (26)
14	Гелиамин	1756	164 (100), 193 (70), 121 (42), 77 (40), 149 (25)
15	МРРР	1758	98 (100), 91 (27), 56 (21)
16	АМТ	1775	44 (100), 131 (51), 174 (7)
17	Этилон	1775	72 (100), 44 (40)
18	α -РVP	1780	126 (100)
19	bk-MBDB (бутилон)	1788	72 (100)
20	2С–В	1814	230 (100), 77 (48), 91 (26), 105 (24), 215 (21), 259 (17)

Соединение №	Название соединения	Индекс удерживания	m/z (интенсивность)
21	Пентилон (bk-MBDP)	1838	86 (100), 44 (57), 121 (10), 149 (10)
22	Димедрол	1850	58 (100), 73 (17), 165 (18)
23	МХЕ	1869	190 (100), 219 (33), 134 (30)
24	MDPBP	2102	112 (100)
25	MDPV	2176	126 (100)
26	Метадон	2202	72 (100)
27	Атропин	2253	124 (100), 82 (31), 94 (29), 67 (18), 103 (10), 289 (10)
28	Кокаин	2265	77 (100), 82 (77), 105 (65), 94 (48), 182 (38), 303 (20)
29	Апрофен	2281	86 (100), 99 (15), 165 (12), 181 (10)
30	Нафирон	2321	126 (100)
31	Скополамин	2331	94 (100), 138 (54), 108 (43), 303 (20)
32	bk-MDBZA	2332	91 (100), 134 (55), 65 (31)
33	Кодеин	2352	299 (100), 32 (87), 115 (28), 162 (18), 280 (17), 214 (17)
34	Морфин	2369	42 (100), 285 (91), 115 (31), 162 (20), 215 (17)
35	UR-144	2381	214 (100), 311 (40), 296 (19), 144 (18), 252 (12),
36	Моноацетилморфин	2602	43 (100), 327 (45), 268 (12), 215 (9)
37	Тебаин	2606	311 (100), 296 (72), 42 (54)
38	Героин	2723	43 (100), 369 (27), 327 (21), 310 (8), 268 (10)
39	JWH-251	2905	214 (100), 133 (30), 105 (25), 319 (18)
40	Папаверин	2927	338 (100), 324 (96), 293 (13), 308 (11)
41	JWH-203	2991	214 (100), 125 (30), 339 (15), 116 (12)
42	JWH-250	3004	214 (100), 91 (50), 144 (18), 335 (17)
43	AM-694	3086	232 (100), 220 (97), 435 (90), 144 (34), 165 (29), 204 (26), 308 (26)
44	AKB48 (APINACA)	3205	365 (100), 337 (68), 215 (53), 145 (52), 294 (41), 320 (29)

Соединение №	Название соединения	Индекс удерживания	m/z (интенсивность)
45	JWH-018	3255	341 (100), 127 (58), 324 (39), 284 (32), 270 (19), 214 (18)
46	5-F-AKB48	3315	41 (100), 383 (92), 233 (86), 355 (85), 145 (80), 294 (50)
47	AM-2201	3375	359 (100), 342 (42), 127 (41), 284 (25), 232 (15)
48	JWH-122	3391	355 (100), 338 (50), 298 (32), 115(29), 144 (25), 214 (20)
49	PB-22	3444	214 (100), 144 (40), 116 (33), 89 (20), 358 (10)
50	JWH-210	3462	369 (100), 352 (49), 312 (25), 340 (21), 214 (13), 144 (11)
51	AM-1220	3622	98 (100)
52	NNEI	3623	214 (100), 115 (54), 144 (30), 356 (20)

Ранее нами описывались соединения с малоинформативными спектрами электронной ионизации, такие как MDPV и α -PVP, однако в ходе данного исследования для проверки работоспособности предлагаемого способа был дополнительно введен еще один катинон, имеющий такой же характеристичный ион (m/z 126) – нафирон.

Большинство идентифицированных соединений можно отнести к нескольким классам: алкалоидам (тропановые, опийные), α -аминоарилкетоны, а также производным N-алкилиндолилкетонов, N-алкилиндазолилкетонов.

Кроме того, стоит отметить, что для амфетамина и его производных характерно образование наиболее интенсивного иона с m/z 44, что существенно осложняет проведение анализа следовых количеств подобных НС, поскольку обычные режимы съемки подразумевают работу в диапазоне от 50 Да, чтобы исключить влияние и вклад углекислого газа в масс-спектр.

Для повышения информативности спектра нами было принято решение использовать предварительную дериватизацию пробы. В данном случае для дериватизации не могут быть использованы наиболее распространенные, классические дериватирующие агенты, используемые для силилирования или ацетилирования, поскольку при проведении анализа они будут давать ионы, характерные для подобных дериватов (например, m/z 73 для TMS-производных), поэтому для дериватизации нами использовался циклогексанон, который является основанием Шиффа по следующей реакции (рисунок 34).

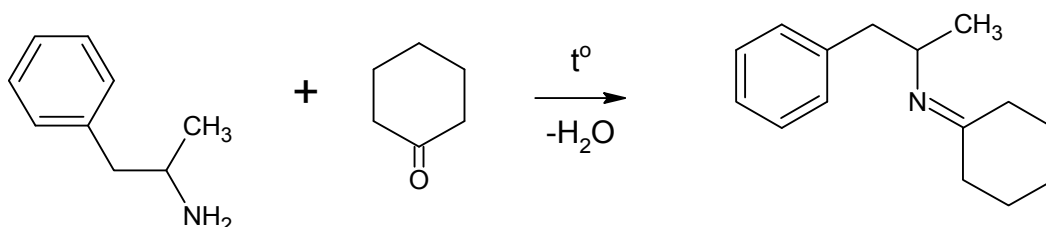


Рисунок 34 – дериватизация амфетамина
с использованием циклогексанона

Данный подход является достаточно удобным, поскольку не требует дополнительного дорогостоящего оборудования и позволяет получить достаточно информативный спектр ЭИ (рисунки 35 и 36), но не лишен ряда недостатков. Так, выход данной реакции будет максимальным в сильноокислой среде, таким образом, кислоту необходимо будет предварительно нейтрализовать перед вводом пробы в хроматограф. А если говорить о возможности использования данного способа для определения амфетамина в биологических жидкостях, то стоит помнить о возможности протекания ряда побочных реакций, в ходе которых выход искомого вещества может оказаться непостоянным. Кроме того, для ряда α -аминоарилкетонов реакция вообще не протекает (даже в кислой среде), а сам циклогексанон со временем образует перекисные соединения,

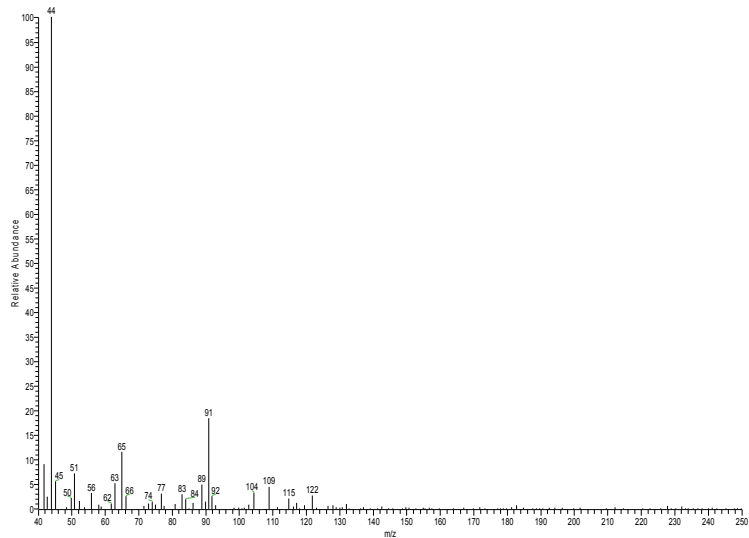


Рисунок 35 – масс-спектр (ЭИ) амфетамина

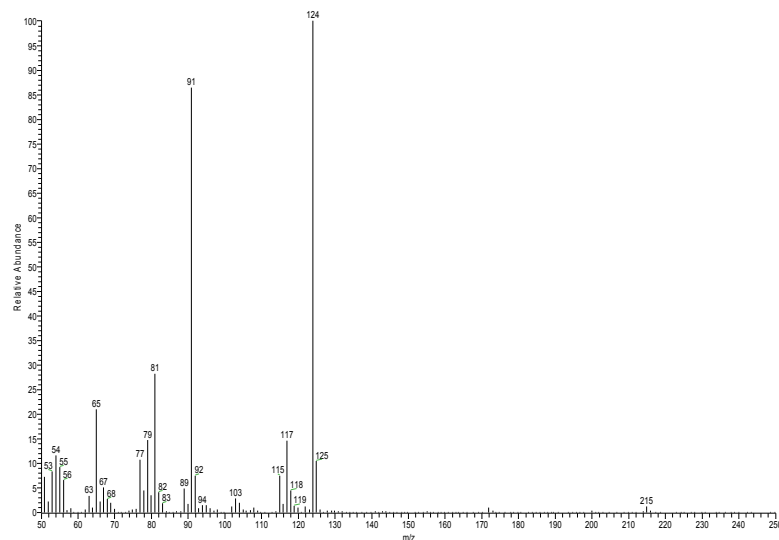


Рисунок 36 – масс-спектр (ЭИ) деривата амфетамина

что существенно затрудняет использование режима сканирования по полному ионному току (в том случае, когда требуется проведение качественного анализа достаточно высоких концентраций аналита).

Таким образом, оптимальным является использование других способов определения, таких как ВЭЖХ-МС/МС, позволяющих получить необходимую структурную информацию, без предварительной дериватизации (рисунок 37).

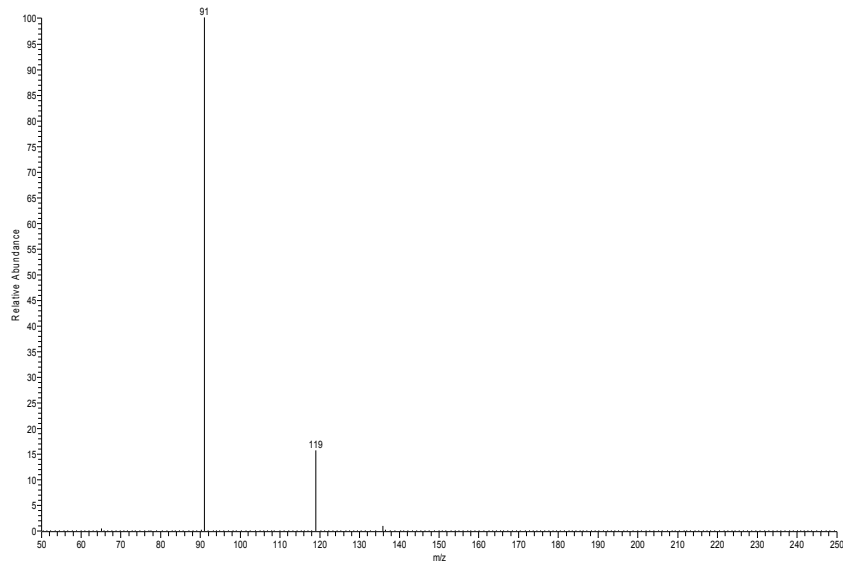


Рисунок 37 – ЭРИ-МС/МС-спектр амфетамина
(энергия соударений 10 эВ)

ВЭЖХ-определение наркотических средств природного и синтетического происхождения. Анализ испытуемых образцов осуществлялся в режимах сканирования продуктов и селективного мониторинга реакций (SRM). Для этого использовался жидкостный хроматограф (Ultimate-3000, Thermo Scientific) соединенный с тройным квадрупольным масс-спектрометром TSQ Quantum Access MAX с электрораспылительной ионизацией в режиме регистрации положительных ионов, под управлением ПО XCalibur 2.2 в следующих условиях:

- разделение осуществлялось на колонке Phenomenex Kinetex C18 (2.1 мм × 75 мм, 2.6 мкм);
- объем вводимой пробы – 1 мкл;
- скорость потока – 0.8 мл/мин;
- градиентное элюирование осуществлялось по следующей программе (таблица 21);
- условия детектирования приведены в таблице 22.

Таблица 21 – условия градиентного элюирования

Время, мин	А (ацетонитрил), %	В (0.1% HCOOH), %	Скорость потока, мл/мин
0	5	95	0.8
0.4	5	95	
5.5	20	80	
5.7	80	20	
8	80	20	
8.1	5	95	
10	5	95	

Таблица 22 – условия детектирования аналитов

Параметр	Значение
Температура ионного источника	450°C
Температура нагреваемого капилляра	380°C
Напряжение на капилляре	3500 V
Полярность	положительная
Поток газа-распылителя	75 усл. ед.
Поток вспомогательного газа	20 усл. ед.
Давление газа-мишени в ячейке соударений	1.5 мТорр

Высокая точность, экспрессность и воспроизводимость результатов стали решающими факторами при выборе второго метода определения – УВЭЖХ-МС/МС. Для подтверждения данных, полученных с использованием ГХ-МС, нами использовалась УВЭЖХ-МС/МС система (тройной квадруполь) в режиме MRM. Для каждого соединения выявлялись оптимальные значения энергии коллизии, соответствующие каждому переходу, которые определялись путем её последовательного увеличения (с шагом в 5 В) от 5 до 50 В. Достижение большой чувствительности возможно путем установления точных значений энергии соударений для каждого перехода путем напуска определяемого вещества в камеру источника. В нашем случае, при работе с криминалистическими образцами, в этом нет необходимости в виду высоких концентраций аналита, в отличие от случаев анализа биологических жидкостей. Кроме того, использование

фиксированного значения энергии соударений в режиме полного сканирования спектра продукт-ионов позволяет использовать полученный спектр как один из параметров для идентификации. Как и в случае с ГХ-МС определения веществ, надежность результатов обеспечивалась с учетом требований ВАДА [80].

Несмотря на то, что ширина пика в среднем составляла 0.1 мин, из таблицы 23 видно, что не все соединения были полностью разделены. Однако практически для всех соединений, имеющих одинаковые ионы-прекурсоры, нами достигнуто эффективное разделение (например, для героина и скополамина), равно как и для таких соединений, как этилон и бутилон, которые даже с использованием ВЭЖХ-МС/МС можно отличить лишь по отношениям интенсивностей ионов-продуктов и времени удерживания (рисунки 38, 39).

Таблица 23 – времена удерживания, ионы-прекурсоры и условия детектирования MRM-переходов для каждого компонента

Соединение №	Название соединения	Время удерживания	Ион-прекурсор	Продукт-ионы (энергия соударения)
1	Пирацетам	0.38	143	143 → 126 (10) 143 → 98 (15)
2	Морфин	0.44	286	286 → 165 (35) 286 → 157 (35) 286 → 181 (35) 286 → 201 (35) 286 → 173 (35) 286 → 145 (35)
3	Гелиамин	0.56	194	194 → 165 (20) 194 → 147 (20) 194 → 162 (20) 194 → 177 (20) 194 → 131 (20)
4	Кодеин	0.75	300	300 → 199 (35) 300 → 165 (35) 300 → 155 (35) 300 → 181 (35) 300 → 225 (35)

Соединение №	Название соединения	Время удерживания	Ион-прекурсор	Продукт-ионы (энергия соударения)
5	МРА	0.76	156	156 → 125 (15) 156 → 91 (15) 156 → 58 (15)
6	Метилон	0.85	208	208 → 190 (15) 208 → 160 (20) 208 → 132 (35) 208 → 117 (35) 208 → 91 (40)
7	Амфетамин	0.93	136	136 → 119 (10) 136 → 91 (15)
8	Скополамин	1.03	304	304 → 152 (15) 304 → 138 (35) 304 → 103 (35) 304 → 110 (35) 304 → 121 (35)
9	Этилон	1.12	222	222 → 204 (15) 222 → 174 (15) 222 → 146 (35) 222 → 91 (35) 222 → 118 (35)
10	Моноац	1.13	328	328 → 165 (30) 328 → 211 (30) 328 → 193 (30) 328 → 183 (30) 328 → 268 (30)
11	4-фторамфетамин	1.24	154	154 → 137 (10) 154 → 109 (15)
12	4-метиламфетамин	1.46	150	150 → 65 (40) 150 → 91 (15)
13	РММА	1.46	180	180 → 149 (10) 180 → 121 (20) 180 → 91 (35) 180 → 77 (35)
14	АМТ	1.51	175	175 → 158 (10) 175 → 143 (35) 175 → 130 (35) 175 → 115 (35) 175 → 90 (35)
15	Бутилон	1.51	222	222 → 204 (15) 222 → 191 (15) 222 → 174 (20) 222 → 146 (25)
16	Мефедрон	1.63	178	178 → 145 (20) 178 → 91 (35)

Соединение №	Название соединения	Время удерживания	Ион-прекурсор	Продукт-ионы (энергия соударения)
17	Атропин	2.07	290	290 → 124 (35) 290 → 93 (35) 290 → 77 (35) 290 → 142 (35)
18	4-МЕС	2.21	192	192 → 174 (15) 192 → 145 (20) 192 → 159 (20) 192 → 131 (25) 192 → 119 (25) 192 → 91 (25)
19	MDPBP	2.32	262	262 → 191 (20) 262 → 161 (25) 262 → 112 (35) 262 → 149 (35) 262 → 105 (35) 262 → 135 (35)
20	Бензилацетамид	2.56	150	150 → 91 (35) 150 → 65 (40)
21	Пентедрон	2.69	192	192 → 174 (15) 192 → 161 (15) 192 → 132 (20) 192 → 91 (35) 192 → 144 (35) 192 → 117 (35)
22	MPPP	2.78	218	218 → 147 (20) 218 → 119 (20) 218 → 98 (20)
23	СРР	3.26	197	197 → 154 (20) 197 → 118 (35)
24	Пентилон	3.34	236	236 → 218 (15) 236 → 188 (20) 236 → 175 (20) 236 → 131 (35) 236 → 159 (35) 236 → 121 (35)
25	МХЕ	3.37	248	248 → 203 (15) 248 → 175 (20) 248 → 121 (25) 248 → 91 (40)
26	α-PVP	3.55	232	232 → 91 (35) 232 → 126 (35) 232 → 77 (35) 232 → 105 (35)

Соединение №	Название соединения	Время удерживания	Ион-прекурсор	Продукт-ионы (энергия соударения)
27	Тебаин	3.61	312	312 → 58 (40) 312 → 236 (40) 312 → 178 (40) 312 → 189 (40) 312 → 251 (40) 312 → 206 (40) 312 → 152 (40)
28	Героин	3.69	370	370 → 328 (35) 370 → 268 (35) 370 → 211 (35) 370 → 193 (35) 370 → 165 (35)
29	2С-В	3.70	260	260 → 243 (10) 260 → 228 (25) 260 → 213 (35) 260 → 106 (35) 260 → 91 (35)
30	Кокаин	3.72	304	304 → 182 (20) 304 → 82 (35) 304 → 105 (35) 304 → 119 (35) 304 → 150 (35) 304 → 77 (35)
31	MDPV	3.72	276	276 → 205 (20) 276 → 175 (25) 276 → 135 (25) 276 → 126 (25) 276 → 149 (25)
32	bk-MDBZA	3.90	284	284 → 266 (15) 284 → 236 (15) 284 → 91 (25)
33	Папаверин	3.95	340	340 → 324 (35) 340 → 202 (35) 340 → 171 (35) 340 → 308 (40) 340 → 280 (40)
34	Димедрол	4.23	256	256 → 165 (40) 256 → 152 (40)
35	Бензокаин	4.31	166	166 → 138 (15) 166 → 120 (20) 166 → 94 (20) 166 → 77 (20)

Соединение №	Название соединения	Время удерживания	Ион-прекурсор	Продукт-ионы (энергия соударения)
36	Нафирон	4.33	282	282 → 211 (20) 282 → 141 (35) 282 → 127 (40) 282 → 155 (40)
37	AM-1220	4.48	383	383 → 286 (20) 383 → 98 (35) 383 → 112 (35) 383 → 155 (35) 383 → 127 (35)
38	Апрофен	4.49	326	326 → 253 (20) 326 → 100 (20) 326 → 181 (35) 326 → 103 (35)
39	Метадон	4.50	310	310 → 265 (15) 310 → 105 (35) 310 → 204 (35) 310 → 91 (40) 310 → 117 (40)
40	AM-694	5.67	436	436 → 309 (20) 436 → 231 (35) 436 → 203 (45) 436 → 76 (55)
41	AM-2201	5.81	360	360 → 155 (35) 360 → 127 (35) 360 → 144 (35) 360 → 232 (35)
42	NNEI	5.87	357	357 → 214 (25) 357 → 144 (55) 357 → 89 (55)
43	PB-22	5.91	359	359 → 214 (15) 359 → 144 (35) 359 → 116 (55) 359 → 89 (55)
44	JWH-250	5.94	336	336 → 121 (20) 336 → 91 (35) 336 → 130 (35) 336 → 144 (35)
45	JWH-251	6.05	320	320 → 214 (35) 320 → 144 (35) 320 → 105 (35)
46	JWH-203	6.05	340	340 → 188 (20) 340 → 214 (20) 340 → 125 (35)

Соединение №	Название соединения	Время удерживания	Ион-прекурсор	Продукт-ионы (энергия соударения)
47	JWH-018	6.05	342	342 → 127 (35) 342 → 155 (35) 342 → 144 (35) 342 → 214 (35)
48	5-F-AKB48	6.21	384	384 → 135 (25) 384 → 107 (40) 384 → 93 (40)
49	JWH-122	6.24	356	356 → 214 (25) 356 → 169 (35) 356 → 141 (35) 356 → 144 (35) 356 → 115 (55)
50	UR-144	6.31	312	312 → 125 (25) 312 → 144 (35) 312 → 214 (35)
51	JWH-210	6.35	370	370 → 183 (35) 370 → 214 (25) 370 → 155 (35) 370 → 144 (35) 370 → 115 (55) 370 → 128 (55)
52	AKB48	6.56	366	366 → 135 (35) 366 → 107 (40) 366 → 93 (40)

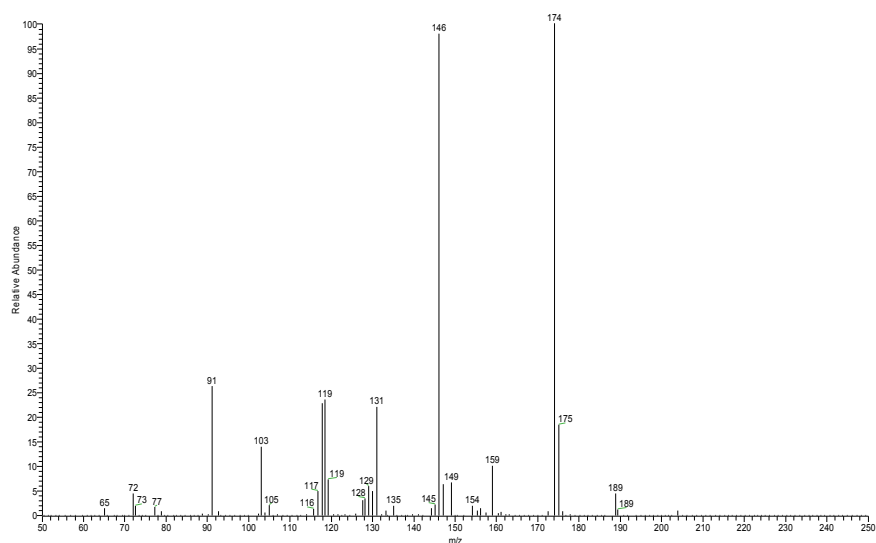


Рисунок 38 – ЭРИ-МС/МС-спектр этилона
(энергия соударений 25 эВ)

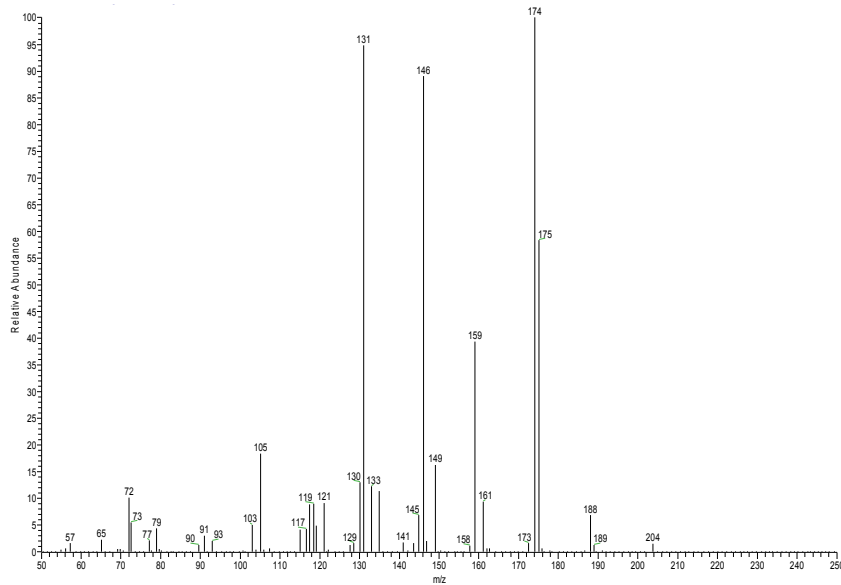


Рисунок 39 – ЭРИ-МС/МС-спектр бутилона
(энергия соударений 25 эВ)

Для всех соединений установлено минимум 2 MRM перехода, что в совокупности со временем удерживания, а также результатами, полученными с использованием ГХ-МС, позволяет достаточно надежно провести их идентификацию. Отдельно стоит отметить необходимость использования ГХ-МС для соединений, элюирующихся рядом с мертвым временем.

Анализ реальных образцов. Для оценки адекватности предложенной схемы определения был проведен анализ 23 реальных образцов курительных смесей, «солей для ванн» и «удобрений». Результаты исследований приведены в таблице 24.

Как видно из полученных данных, в большинстве курительных смесей присутствует запрещенный к обороту на территории многих стран JWH-018. Интересен также факт наличия в ряде случаев в составах курительных смесей нескольких соединений, что, вероятно, связано с их новизной. В более поздних образцах курительных смесей в основном регистрируется только 1 действующий агент, а в некоторых случаях можно встречались «пустышки» – образцы, не содержащие действующих агентов. Наличие токоферола (витамина Е) во многих курительных смесях говорит о том, что в

качестве растительной матрицы, аналогично описанным авторами [15] случаях, были использованы лекарственные растения,

Таблица 24 – результаты анализа реальных образцов курительных смесей и «солей для ванн», конфискованных в ходе оперативных действий

Название	JWH-018	JWH-250	JWH-203	AKB48	AM-694	NNEI	PB-22	Мефедрон	MDPV	Героин	α-PVP	Гелиамин	Другие соединения
Turbo	×												–
888				×									THC, CBD, CBN
Box-up	×												α-токоферол
z-03			×										α-токоферол JWH-073 (следовые количества)
JahRiigh		×	×										–
Eclipse sun	×												–
Eclipse moon	×												–
GOAmoon	×												–
Hydro zero	×												–
Hydro fire	×												–
Shirsh		×											α-токоферол
Power	×												–
Zeus							×						–
Урожай									×			×	–
Ручеек												×	–
Агро									×				–
Неизвестный-1		×		×		×							–
Неизвестный-2					×		×						α-токоферол
Неизвестный-3		×											–
Неизвестный-4											×		α- токоферол
Неизвестный-5							×						–
Неизвестный-6													α- токоферол
Неизвестный-7										×			Моноацетил-морфин, кофеин, димедрол

Несколько иная ситуация с порошками. В этом случае большинство порошков представляют собой индивидуальные вещества, имеющие примеси, которые, вероятно, являются сырьевыми продуктами для синтеза данного соединения. При анализе образца, оказавшегося героином, среди сопутствующих ему соединений обнаружены кофеин и димедрол, которые, вероятно, добавлялись для увеличения массы.

2.6 Определение некоторых наркотических и психоактивных веществ в биологических жидкостях

Как уже было ранее сказано, определения НС и их метаболитов в биологических жидкостях является одной из наиболее сложных задач. В отличие от объектов криминалистических экспертиз, биожидкости обладают достаточно сложной матрицей, которая способна как гасить ионизацию аналитов, так и способствовать её усилению, искажая истинную картину образца.

Для проведения исследований нами использовался метод УВЭЖХ-МС/МС, позволяющий проводить максимально экспрессное определение с минимальной пробоподготовкой таких образцов, как моча и кровь в условиях, описанных выше.

Так как отбор проб мочи является неинвазивной и стандартной процедурой при проведении химико-токсикологических исследований, они представляли наибольший интерес.

Пробы мочи людей, употреблявших наркотические и психоактивные вещества, предоставлены наркодиспансером г. Краснодара. Полученные пробы принадлежали мужчинам и женщинам в возрасте от 20 до 45 лет.

Так как синтетические каннабиноиды практически полностью метаболизируют в организме, в моче определяют их метаболиты, которые, в зависимости от пробоподготовки, будут либо в форме конъюгатов (без минерального или ферментативного гидролиза), либо в свободной

форме. В то время как большинство стимуляторов могут быть обнаружены в моче как в виде метаболитов, так и в виде нативных веществ.

Наиболее простой процедурой подготовки проб к анализу является разбавление пробы и её анализ. В этом случае не происходит потерь аналитов, но, в то же время, возможно определение только конъюгированных форм метаболитов. Однако данный способ пригоден для определения нативных веществ (рисунок 40).

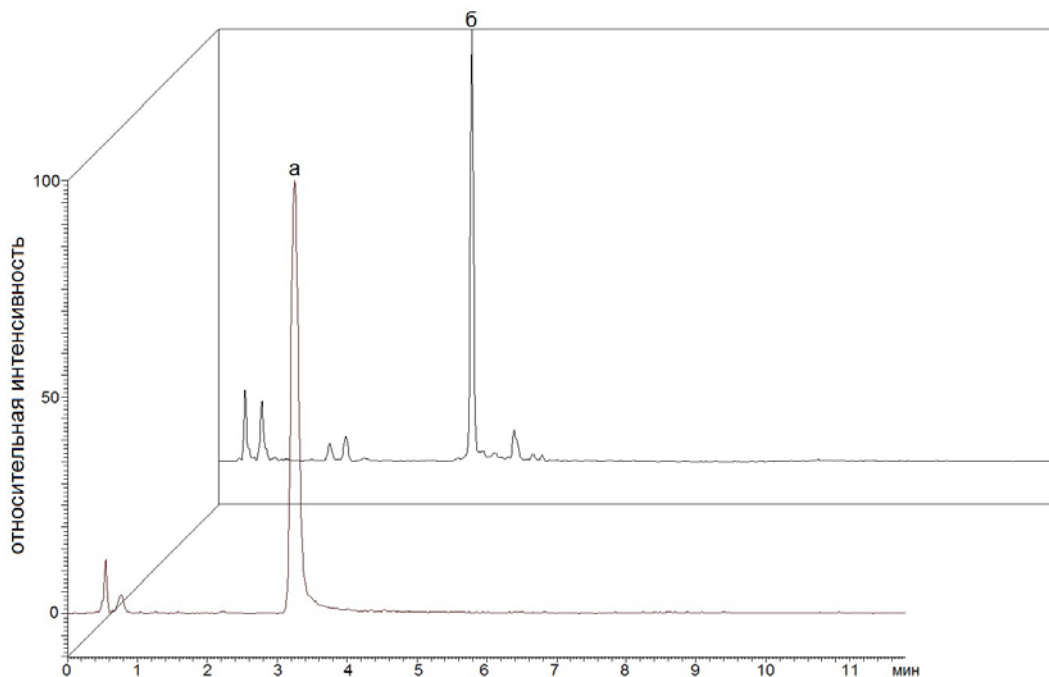


Рисунок 40 – Хроматограмма образца мочи, содержащей α -PVP и MDPV

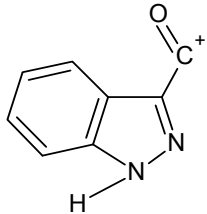
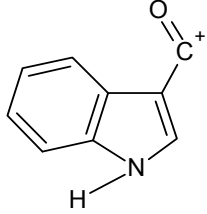
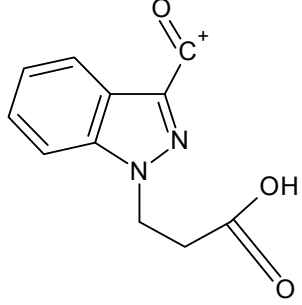
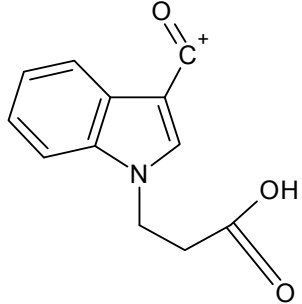
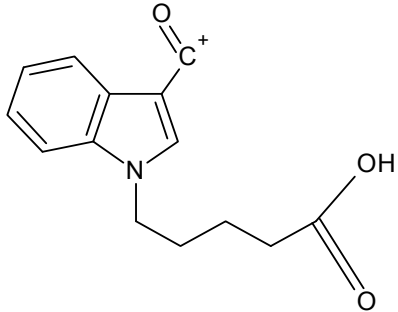
В то же время стоит отметить, что подобный способ не позволяет очистить пробу, что приводит к достаточно быстрому выходу из строя колонки. Обеспечить более полную очистку проб можно с использованием ТФЭ или минерального гидролиза, разрушающего ряд высокомолекулярных соединений. Стоит помнить, что на некоторые соединения минеральный гидролиз может оказать негативное влияние (например, тропановые алкалоиды могут гидролизоваться).

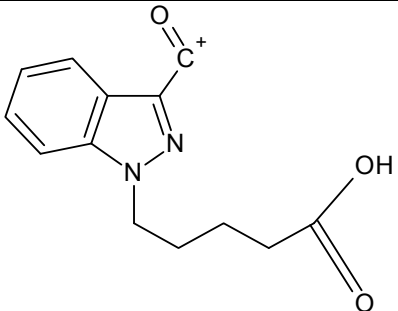
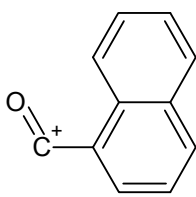
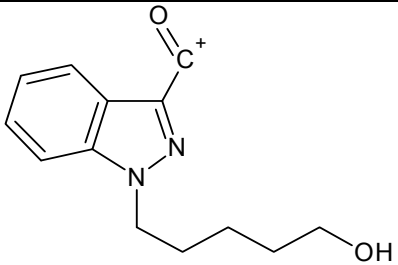
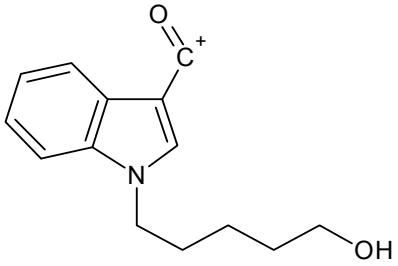
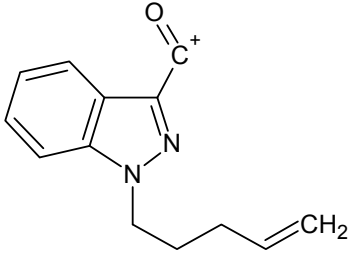
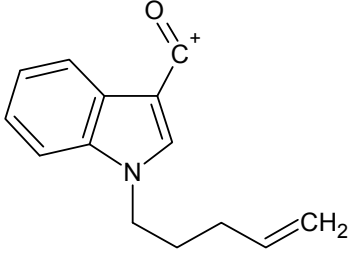
Несмотря на то, что ферментативный гидролиз является более мягким и экспрессным способом подготовки проб для определения не только нативных стимуляторов, но и их метаболитов, предпочтительным является применение минерального гидролиза, как более доступного и простого способа подготовки проб, кроме того, минеральный гидролиз обеспечивает большую чистоту получаемых проб

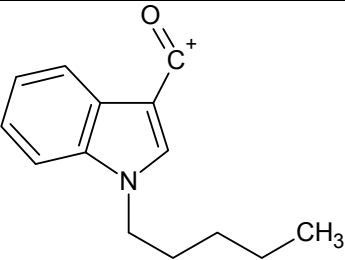
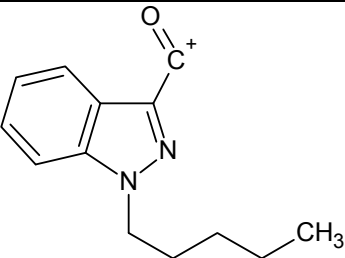
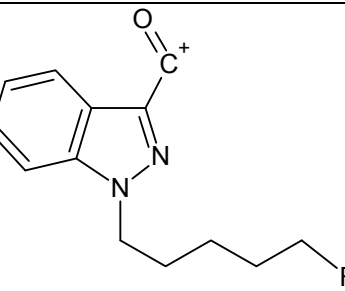
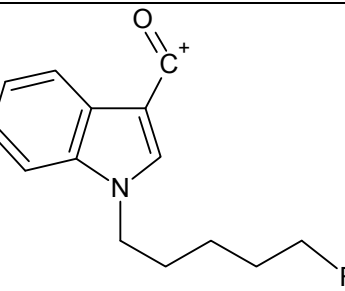
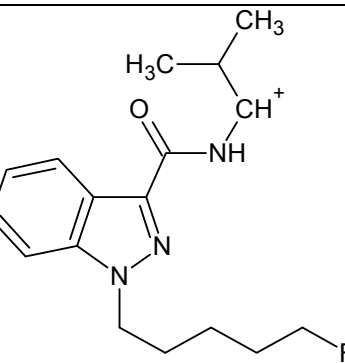
Несмотря на то, что предложенный ранее способ позволяет проводить определение стимуляторов по описанному выше способу, используемому для проведения скрининга НС и ПВ в криминалистических образцах, он не позволяет проводить определение на следовом уровне (менее 1 нг/мл), а для ряда соединений наблюдаются существенные матричные эффекты (в ряде случаев наблюдается гашение ионизации достигающее 25–30%), делая способ пригодным лишь для экспрессного качественного токсикологического анализа, поскольку, несмотря на комплексную матрицу, параметры удерживания аналитов не меняются. Кроме того, данный способ имеет ряд существенных ограничений по анализу синтетических каннабиноидов в моче. В первую очередь это обуславливается тем, что они практически полностью метаболизируются в организме и выводятся в виде метаболитов. Таким образом, при использовании ВЭЖХ-МС/МС систем низкого разрешения целесообразным представляется проведение только целевого скрининга, чтобы свести к минимуму возможность ложноположительной идентификации.

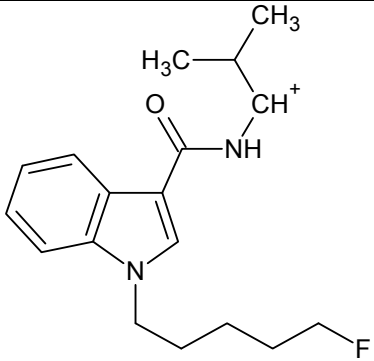
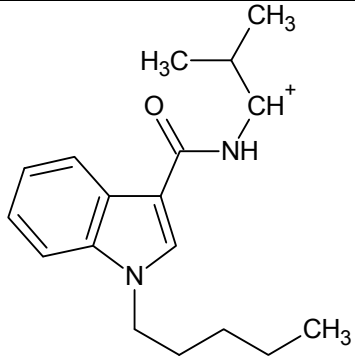
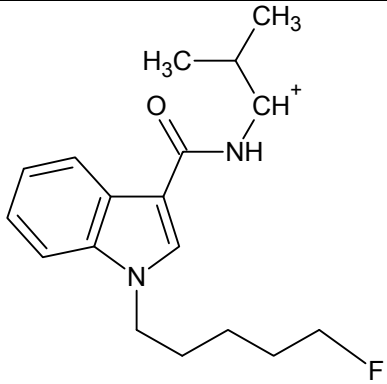
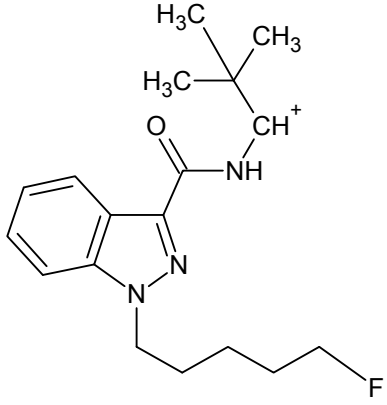
В то же время использование масс-спектрометрии высокого разрешения позволяет проводить нецелевой скрининг синтетических каннабиноидов. Данный подход основывается на том, что большинство известных синтетических каннабиноидов «конструируются» вокруг известной базовой структуры – индольной или индазольной. Таким образом, зная структуры конкретных каннабиноидов и основные пути метаболизма можно предположить набор молекулярных и псевдомолекулярных ионов метаболитов, а, исходя из исходной, базовой структуры аналита, можно предположить некоторые общие продукт-ионы (таблица 25) и рассчитать их точную массу.

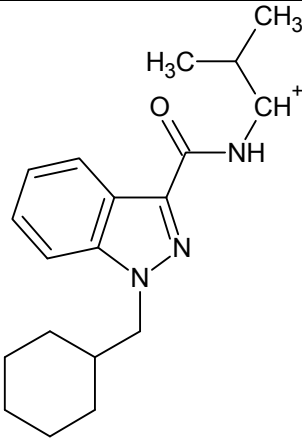
Таблица 25 – массы некоторых фрагментов и их структурные формулы, соответствующие ряду наиболее распространенных синтетических каннабиметиков

Точная масса фрагмента (а.е.м)	Структурная формула фрагмента
145.0396	
144.0443	
217.0608	
216.0655	
244.0968	

Точная масса фрагмента (а.е.м)	Структурная формула фрагмента
245.0921	 <p>Chemical structure showing a tryptophan fragment. The indole ring system is substituted with a C⁺ group (labeled O=C⁺) at the 3-position and a side chain consisting of a propyl group attached to a carboxylic acid group (-COOH).</p>
155.0491	 <p>Chemical structure showing a naphthalene fragment. The naphthalene ring system is substituted with a C⁺ group (labeled O=C⁺) at the 1-position.</p>
231.1128	 <p>Chemical structure showing a tryptophan fragment. The indole ring system is substituted with a C⁺ group (labeled O=C⁺) at the 3-position and a side chain consisting of a propyl group attached to a primary alcohol group (-OH).</p>
230.1176	 <p>Chemical structure showing a tryptophan fragment. The indole ring system is substituted with a C⁺ group (labeled O=C⁺) at the 3-position and a side chain consisting of a propyl group attached to a primary alcohol group (-OH).</p>
213.1022	 <p>Chemical structure showing a tryptophan fragment. The indole ring system is substituted with a C⁺ group (labeled O=C⁺) at the 3-position and a side chain consisting of a propyl group attached to a terminal alkene group (-CH₂).</p>
212.1069	 <p>Chemical structure showing a tryptophan fragment. The indole ring system is substituted with a C⁺ group (labeled O=C⁺) at the 3-position and a side chain consisting of a propyl group attached to a terminal alkene group (-CH₂).</p>

Точная масса фрагмента (а.е.м)	Структурная формула фрагмента
214.1226	 <p>Chemical structure of a benzimidazole fragment. The benzimidazole ring system is shown with a C⁺O group at position 2 and a propyl chain (-CH₂-CH₂-CH₃) attached to the nitrogen at position 1.</p>
215.1179	 <p>Chemical structure of a benzimidazole fragment. The benzimidazole ring system is shown with a C⁺O group at position 2 and a propyl chain (-CH₂-CH₂-CH₃) attached to the nitrogen at position 3.</p>
233.1085	 <p>Chemical structure of a benzimidazole fragment. The benzimidazole ring system is shown with a C⁺O group at position 2 and a hexyl chain (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃) attached to the nitrogen at position 1.</p>
232.1132	 <p>Chemical structure of a benzimidazole fragment. The benzimidazole ring system is shown with a C⁺O group at position 2 and a hexyl chain (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃) attached to the nitrogen at position 3.</p>
304.1819	 <p>Chemical structure of a benzimidazole fragment. The benzimidazole ring system is shown with a C⁺O group at position 2, a hexyl chain (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃) attached to the nitrogen at position 1, and a protonated isopropylamide group (-NH-C(=O)-CH(CH₃)₂-CH₃) attached to the nitrogen at position 4.</p>

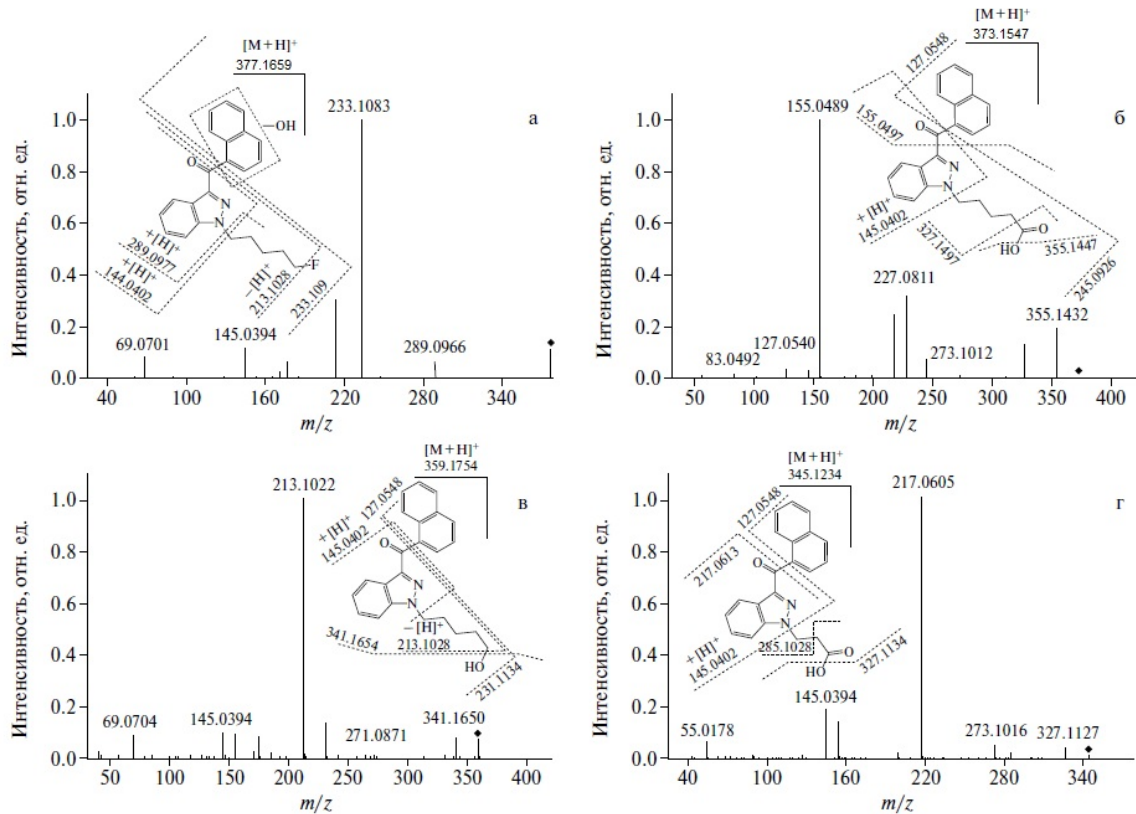
Точная масса фрагмента (а.е.м)	Структурная формула фрагмента
303.1867	 <p>Chemical structure of a fragment with a mass of 303.1867. It features a benzimidazole ring system with a 6-fluorohexyl group on the nitrogen and a 2-(2-methylpropanoyl)amino group at the 2-position.</p>
285.1961	 <p>Chemical structure of a fragment with a mass of 285.1961. It features a benzimidazole ring system with a methylhexyl group on the nitrogen and a 2-(2-methylpropanoyl)amino group at the 2-position.</p>
303.1867	 <p>Chemical structure of a fragment with a mass of 303.1867. It features a benzimidazole ring system with a 6-fluorohexyl group on the nitrogen and a 2-(2-methylpropanoyl)amino group at the 2-position.</p>
318.1976	 <p>Chemical structure of a fragment with a mass of 318.1976. It features a benzimidazole ring system with a 6-fluorohexyl group on the nitrogen and a 2-(2,2-dimethylpropanoyl)amino group at the 2-position.</p>

Точная масса фрагмента (а.е.м)	Структурная формула фрагмента
312.2070	

Для уменьшения количества вероятных кандидатов предлагается использовать также и точность определяемых масс: для молекулярных и псевдомолекулярных ионов удовлетворительным является расхождение в массах не более 10 ppm, а для продукт-ионов – не более 20 ppm.

Особо следует отметить, что обязательным условием рассматриваемого варианта скрининга является наличие общих ионов, характеризующих базовую структуру нативного соединения или ионов, связанных с ними структурно с учетом возможных протекающих процессов в ходе обмена веществ, так как вещества могут претерпевать изменения относительно своего первоначального строения и продукт-ионы будут иметь соответствующие точные значения m/z .

С учетом изложенного алгоритма скрининга был проведен поиск и идентификация метаболитов AM(N)-2201 (рисунок 41) в моче. Исходя из структуры каннабиметика и известных путей метаболизма, было предположено, что протонированные формы основных метаболитов будут иметь следующие значения m/z (приведены только наиболее вероятные метаболиты) (таблица 26).

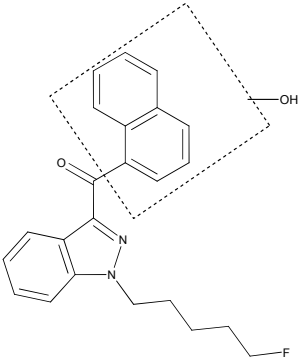
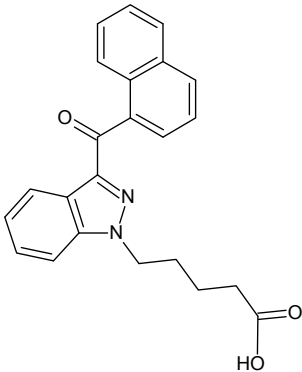
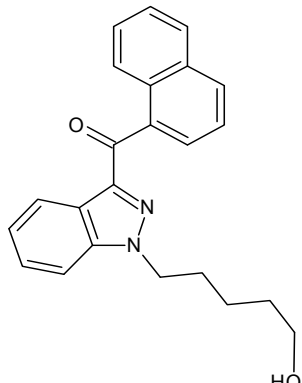


- а – моногидроксилированный метаболит,
 б – C₅-карбокси- метаболит, в – C₅-дезфторгидрокси-метаболит,
 г – дезэтилкарбокси-метаболит

Рисунок 41 – МС/МС спектры вероятных метаболитов
 синтетического каннабиметика AM(N)-2201

С учетом возможных путей образования гидроксилированных метаболитов синтетических каннабиметиков, в случае AM(N)-2201 можно предположить, что гидроксилирование может протекать в нафтоильный радикал, индольную часть молекулы или алкильный радикал. При этом псевдомолекулярные массы метаболитов будут абсолютно одинаковы, однако, при получении масс-спектров второго поколения ионов, возможно наблюдение ионов, соответствующих по точному значению m/z указанным частям молекулы, претерпевшим соответствующие метаболитические изменения.

Таблица 26 – Структуры и псевдомолекулярные массы наиболее вероятных метаболитов синтетического каннабиметика AM(N)-2201

Структура	Метаболит ($[M+H]^+$), m/z
 <p>Chemical structure of AM(N)-2201 with a dashed box highlighting the naphthalene ring system and the carbonyl group, with an -OH group attached to the carbonyl oxygen.</p>	<p>моногидроксилированный метаболит M1 (377.1659 Да)</p>
 <p>Chemical structure of the C5-carboxy-metabolite M2, showing the naphthalene ring system, the carbonyl group, and a carboxylic acid group (-COOH) at the end of the pentyl chain.</p>	<p>C5-карбокси-метаболит M2 (373.1547 Да)</p>
 <p>Chemical structure of the C5-dehydroxy-metabolite M3, showing the naphthalene ring system, the carbonyl group, and a hydroxyl group (-OH) at the end of the pentyl chain.</p>	<p>C5-дезфторгидрокси-метаболит M3 (359.1754 Да)</p>

Структура	Метаболит ($[M+H]^+$), m/z
	<p style="text-align: center;">дезэтилкарбоксии-метаболит M4 (345.1234 Да)</p>

После вычитания фона из хроматограммы (в данном случае, в качестве фона выступает бланковый образец – образец, аналогичный исследуемому, но заведомо не содержащий искомым соединений) и выделения ионов потенциальных метаболитов, можно сделать вывод об их присутствии в образце.

Масс-спектры продукт-ионов вероятных метаболитов AM(N)-2201 приведены на рисунок 41.

Как видно из рисунка 41, полученные данные m/z продукт-ионов удовлетворительно совпадают с расчетными данными, приведенными в таблице 2, разница в массовых числах наблюдаемых ионов не превышает 5 ppm от их расчетных значений. Появление ионов с m/z 217.0966 и m/z 227.0811 в масс-спектре C_5 -карбоксии метаболита, вероятно, обусловлено элиминированием соответственно гидроксид- и карбонильной группы из карбоксийной группы метаболита.

Таким образом, с использованием данного подхода возможно определение вероятных метаболитов синтетических каннабиноидов, однако, для повышения надежности идентификации необходимо подтверждение с использованием стандартных образцов веществ или других, подтверждающих методов анализа. Кроме того, реализация данного подхода возможна только с применением масс-спектрометрии высокого разрешения.

Выводы

1. Рассмотрены основные классы, проблемы идентификации и определения наркотических средств природного и синтетического происхождения. Обсуждены подходы и решения при проведении анализа и скрининга наркотических средств, некоторые аспекты пробоподготовки при их определении, матричные эффекты.

2. Предложен способ подготовки проб и одновременного определения 52 наиболее распространенных наркотических средств природного и синтетического происхождения, относящихся к алкалоидам (тропановые, опийные), α -аминоарилкетонам, а также производным N-алкилиндолилкетонов, N-алкилиндазолилкетонов. Для повышения надежности определений аналитов предложено проводить анализ с использованием сочетания методов ультравысокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием (УВЭЖХ-МС/МС) и газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС).

3. Предложена методика скрининга и определения некоторых наркотических и психоактивных средств природного и синтетического происхождения в растительных объектах и образцах криминалистической экспертизы методами ВЭЖХ-МС/МС и ГХ-МС. Рассчитаны индексы удерживания наиболее распространенных наркотических и психоактивных веществ, показаны наиболее характеристичные ионы. Показана возможность использования методики для анализа лекарственных форм.

4. Разработана аналитическая схема определения опийных алкалоидов на семенах мака пищевого с использованием ВЭЖХ-ДМД, обеспечивающая возможность определения морфина и кодеина в диапазоне от 0.01–10 мг/мл. Показана возможность применения предложенной схемы для их ГХ-МС-определения.

5. Разработана аналитическая схема определения некоторых тропановых алкалоидов в дурмане индийском, включающая схему

пробоподготовки с твердофазной экстракцией и хроматографическое (ГХ и ВЭЖХ) определение аналитов. Предложенная схема является экспрессной, обеспечивает полноту извлечения алкалоидов, диапазон определяемых концентраций атропина и скополамина составляет 0.01 – 30 мг/мл. Методика также позволяет одновременно определять вещества, относящиеся к другим классам соединений.

6. Разработаны хроматографические (ГХ-МС и ВЭЖХ-МС/МС) методики определения наркотических средств синтетического происхождения – «дизайнерских наркотиков», оценена надежность идентификации аналитов с учетом требований ВАДА. Для оптимизации контроля их содержания в различных средах предложена универсальная и экспрессная методика скрининга наркотических средств.

7. Разработанные методики скрининга и определения наркотических средств природного и синтетического происхождения внедрены в практику испытательных лабораторий и используются в РУ ФСКН России по Краснодарскому краю.

8. Показана возможность применения ВЭЖХ-МС/МС скрининга некоторых природных и синтетических наркотических и психоактивных веществ для их определения в биологических жидкостях.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

НС – наркотическое средство

ПВ – психоактивное вещество

ТГК – тетрагидроканнабинол

ТГК-СООН – тетрагидроканнабиноловая кислота

КБН – каннабинол

КБД – каннабидиол

КБГ – каннабигерол

КБД-СООН – каннабидиоловая кислота

КБГ-СООН – каннабигероловая кислота

у/з – обработка ультразвуком

КЗЭ-УФ – капиллярный зонный электрофорез со спектрофотометрическим детектированием

КЗЭ-ЭХЛ – капиллярный зонный электрофорез с электрохемолюминисцентным детектированием

ВЭЖХ-ДМД – высокоэффективная жидкостная хроматография с диодно-матричным детектированием

ВЭЖХ-ФЛД – высокоэффективная жидкостная хроматография с флуориметрическим детектированием

ВЭЖХ-ХЛД – высокоэффективная жидкостная хроматография с хемолюминисцентным детектированием

ВЭТСХ-денитометрия – высокоэффективная тонкослойная хроматография с денситометрическим детектированием

ЭРИ – электрораспылительная ионизация

ХИАД – химическая ионизация при атмосферном давлении

ДАРРИ – источник для прямого анализа с помощью фотоионизации при атмосферном давлении

ЭИ – электронная ионизация

Q – квадруполь

IT – ионная ловушка
QqQ – тройной квадруполь
СИП – спектрометрия ионной подвижности
ТЭА – триэтиламин
ДДСН – додецилсульфат натрия
ФБ – формиатный буферный раствор
УВЭЖХ-МС – ультравысокоэффективная жидкостная хроматография–масс
спектрометрия
ТОF – времяпролетный масс-спектрометр
ЖЖЭ – жидкость-жидкостная экстракция
ТФЭ – твердофазная экстракция
Q-Trap – тройной квадруполь с функцией линейной ионной ловушки
для третьего квадруполя
QqTOF – гибридный квадруполь-времяпролетный масс-спектрометр
Orbitrap – орбитальная ловушка
Скан – режим полного сканирования
ММР – мониторинг множественных реакций
МС/МС, МС2 – тандемная масс-спектрометрия
МВР – мониторинг выбранной реакции
МВИ – мониторинг выбранных ионов
ТФЭ–ТД – твердофазная экстракция с термодесорбцией
ТЭА – триэтиламин
DIPТ – N,N-диизопропилтриптамин
DPT –N,N-дипропилтриптамин
5-АсО-DIPТ – 5-ацетокси-N,N-диизопропилтриптамин
5-МеО-MIPТ – 5-метокси-N,N-метилизопропилтриптамин
5-МеО-DPT – 5-метокси-N,N-дипропилтриптамин
5-МеО-DIPТ – 5-метокси-N,N-диизопропилтриптамин
5-МеО-DMТ – метокси-N,N-диметилтриптамин
АМТ – α -метилтриптамин

ИФА – иммуноферментный анализ

ЭХД – электрохимический детектор

ТГК-СООН-Glu – глюкуронид 11-нор- Δ^9 -тетрагидроканнабиоловой
кислоты

Список литературы

1. The Japanese Pharmacopoeia, 15th ed.. – Tokyo: Ministry of Health, Labor, and Welfare. 2007. – 1802 p.
2. European Pharmacopoeia 7.0. –Strasbourg: Council of Europe. 2007. – Vol. 2. 3307 p.
3. British Pharmacopoeia. – London: Crown Copyright. 2008. – Vol. 3. 3500 p.
4. Moffat, A. C., Osselton M. D., Widdop B. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons / A.C. Moffat, M. D. Osselton, B. Widdop. – Pharmaceutical Press. 2011. – 2609 p.
5. Mechtler, K. Variations of Δ^9 -THC content in single plants of hemp varieties / K. Mechtler, J. Bailer, Hueber K. // Ind. Crops Prod. – 2004. – V. 19. – P. 19.
6. Pellegrini, M. A rapid and simple procedure for the determination of cannabinoids in hemp food products by gas chromatography-mass spectrometry / M. Pellegrini, E. Marchei, R. Pacifici // J. Pharm. Biomed. Anal. – 2005. – V. 36. – P. 939.
7. De Backer, B. Innovative development and validation of an HPLC/DAD method for the qualitative and quantitative determination of major cannabinoids in cannabis plant material / B. De Backer, B. Debrus, P. Lebrun, [et al.] // J. Chromatogr. B. – 2009. – V. 877. – P. 4115.
8. Saito, K. Determination of psilocybin in hallucinogenic mushrooms by reversed-phase liquid chromatography with fluorescence detection / K. Saito, T. Toyooka, M. Kato, [et al.] // Talanta. – 2005. – V. 66. – P. 562.
9. Hank, H. Investigation of Tropane Alkaloids in Genetically Transformed *Atropa belladonna* L. Cultures / H. Hank, Szoke, K. Toth, [et al.] // Chromatographia. – 2004. – V. 60. – P. 55.

10. Zhanpin, W. A simple and rapid method for the extraction of five major alkaloids from opium / W. Zhanpin // *Forensic Sci. Int.* – 1994. – V. 64. – P. 103.
11. Pedersen-Bjergaard, S. Determination of psilocybin in *Psilocybe semilanceata* by capillary zone electrophoresis / S. Pedersen-Bjergaard, E. Sannes, K.E. Rasmussen, [et al.] // *J. Chromatogr. B.* – 1997. – V. 694. – P. 375.
12. Ye, N. Determination of scopolamine, atropine and anisodamine in *Flos daturae* by capillary electrophoresis / N. Ye, R. Zhu, X. Gu, [et al.] // *Biomed. Chromatogr.* – 2001. – V. 15. – P. 509.
13. Dresen, S. Monitoring of herbal mixtures potentially containing synthetic cannabinoids as psychoactive compounds / S. Dresen, N. Ferreiros, M. Putz, [et al.] // *J. Mass Spectrom.* – 2010. – V. 45. – P. 1186.
14. Dresen, S. Development and validation of a liquid chromatography–tandem mass spectrometry method for the quantitation of synthetic cannabinoids of the aminoalkylindole type and methanandamide in serum and its application to forensic samples / S. Dresen, S. Kneisel, W. Weinmann, [et al.] // *J. Mass Spectrom.* – 2011. – V. 46. – P. 163.
15. Lindigkeit, R. Spice: A never ending story? / R. Lindigkeit, A. Boehme, I. Eiserloh, [et al.] // *Forensic Sci. Int.* – 2009. – V. 191. – P. 58.
16. Kneisel, S. Identification and structural characterization of the synthetic cannabinoid 3-(1-adamantoyl)-1-pentylindole as an additive in ‘herbal incense’ / S. Kneisel, F. Westphal, P. Bisel, [et al.] // *J. Mass Spectrom.* – 2012. – V. 47. – P. 195.
17. Kato, N. Rapid and sensitive determination of tryptophan, serotonin and psychoactive tryptamines by thin-layer chromatography/fluorescence detection / N. Kato, T. Kojima, S. Yoshiyagawa, [et al.] // *J. Chromatogr. A.* – 2007. – V. 1145. – P. 229.
18. Baptista, M. J. Hair analysis for Δ^9 -THC, Δ^9 -THC-COOH, CBN and CBD, by GC/MS-EI Comparison with GC/MS-NCI for Δ^9 -THC-COOH / M.J.

- Baptista, P.V. Monsanto, E.G. Pinho Marques, [et al.] // *Forensic Sci. Int.* – 2002. – V. 128. – P. 66.
19. Lewis Mander, L. *Comprehensive Natural Products II* / L. Lewis Mander, H.-W. Liu // Elsevier Science; 1 edition. – 2010. – 7388 p.
20. Amar, M. B. Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential / M.B. Amar // *J. Ethnopharm.* – 2006. – V. – 105. – P. 1.
21. Nadulski, T. Simple and sensitive determination of Δ^9 -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol in hair by combined silylation, headspace solid phase microextraction and gas chromatography–mass spectrometry / T. Nadulski, F. Pragst // *J. Chromatogr. B.* – 2007. – V. 846. – P. 78.
22. Míguez-Framil, M. An improved method for the determination of Δ^9 -tetrahydrocannabinol, cannabinol and cannabidiol in hair by liquid chromatography–tandem mass spectrometry / M. Míguez-Framil, J.A. Cocho, M.J. Taberner, [et al.] // *Microchem. J.* – 2014. – V. 117. – P. 7.
23. Choe, S. Genetic and chemical components analysis of *Papaver setigerum* naturalized in Korea / S. Choe, E. Lee, G. Jin, [et. al] // *Forensic Sci. Int.* – 2012. – V. 222. – P. 387.
24. Kozelj, G. Simple validated LC–MS/MS method for the determination of atropine and scopolamine in plasma for clinical and forensic toxicological purposes / G. Kozelj, L. Perharic, L. Stanovnik, [et al.] // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2014. – V. 96. – P. 197.
25. Shulgin, A. *Phenethylamines I Have Known and Loved: A Chemical Love Story (PIHCAL)* / A. Shulgin, A. Shulgina. – Transform Press. USA. – 1991. – 978 p.
26. Kesha, K. Methylendioxypropylone (“Bath Salts”), Related Death: Case Report and Review of the Literature / K. Kesha, C.L. Boggs, M. G. Ripple, [et. al] // *J. Forensic Sci.* – 2013. – Vol. 58. – № 6. – P. 1654.
27. Wiessman, A. Cannabimimetic Activity from CP-47,497, a Derivative of 3-Phenylcyclohexanol / A. Wiessman, G.M. Milne, L.S. Melvin // *J. Pharm. Exp. Ther.* – 1982. – Vol. 223. – №2. – P. 516.

28. Mechoulam, R. Synthesis of the individual, pharmacologically distinct, enantiomers of a tetrahydrocannabinol derivative / Mechoulam R., Lander N., Breuer A., Zahalka J. // *Tetrah. Asym.* – 1990. – Vol. 1. – №5. – P. 315.
29. Reggio, P. H. *The Cannabinoid Receptors.* – NJ: Humana Press, 2009. – 416 p.
30. Bell, M.R Antinociceptive (aminoalkyl)indoles / M.R. Bell, T.E. D'Ambra, V. Kumar, [et. al.] // *J. Med. Chem.* – 1991. – V. 34. – P. 1099.
31. D'Ambra, T.E. Conformationally restrained analogues of pravadoline: nanomolar potent enantioselective, (aminoalkyl)indole agonists of the cannabinoid receptor / T.E. D'Ambra, K.G. Estep, M.R. Bell, [et al.] // *J. Med. Chem.* – 1992. – V. 35. – P. 124.
32. Makriyannis, A., Khanolkar, A., Lu, D. Cannabinoids selective for the CB2 receptor // *US Patent Application. Patent No. US6166066A1.* 2000.
33. Makriyannis, A., Lu, D., Khanolkar, A. Novel analgesic and immunomodulatory cannabinoids // *US Patent Application Patent No. US2003120094A1.* 2003.
34. Makriyannis, A. Novel bicyclic cannabinoid agonists for the cannabinoid receptor // *Mexico Patent Application Patent No. MXPA02005104A.* 2003.
35. Makriyannis, A., Liu, Q. Heteroindanes a new class of potent cannabimimetic ligands // *US Patent Application Patent No. US2004236101A1.* 2004.
36. Makriyannis, A., Lai, X.-Z., Lu, D. Novel biphenyl and biphenyl-like cannabinoids // *International Patent Application Patent No. WO2004017920A2.* 2004.
37. Makriyannis, A., Deng, H. Novel cannabimimetic ligands // *US Patent Application Patent No. US2004077649A1.* 2004.
38. Makriyannis, A., Khanolkar, A. Bicyclic cannabinoid agonists for the cannabinoid receptor // *US Patent Application Patent No. US2005137173A1.* 2005.
39. Makriyannis, A., Lu, D., Khanolkar, A., Meng, Z. Novel analgesic and

- immunomodulatory cannabinoids // US Patent Application Patent No. US2005239874A1. 2005.
40. Makriyannis, A., Lui, Q., Thotapally, R. Novel pyrazole analogs acting on cannabinoid receptor // US Patent Application Patent No. US2006030563A1. 2006.
41. Makriyannis, A., Nikas, S.P., Khanolkar, A. Novel bicyclic and tricyclic cannabinoids // US Patent Application Patent No. US2006199957A1. 2006.
42. Makriyannis, A., Khanolkar, A. Peripheral cannabinoid receptor (CB2) selective ligands // US Patent Application Patent No. US2006189610A1. 2006.
43. Makriyannis, A., Lui, Q., Thotapally, R. Pyrazole derivatives as cannabinoid receptor antagonists // US Patent Application Patent No. US2006100208A1. 2006.
44. Makriyannis, A., Khanolkar, A., Goutopolus, A. Cannabimimetic lipid amines as useful medications // US Patent Application Patent No. US7161016B1. 2007.
45. Makriyannis, A. Cannabimimetic lipid ligands // Mexico Patent Application Patent No. MX2007004536A. 2007.
46. Makriyannis, A., Lu, D. Keto cannabinoids with therapeutic indications // US Patent Application Patent No. US2007155701A1. 2007.
47. Makriyannis, A., Nikas, S.P., Khanolkar, A., Thakur G.A., Lu D. Novel bicyclic cannabinoids // US Patent Application Patent No. US2007135388A1. 2007.
48. Makriyannis, A., Deng, H. Receptor selective cannabimimetic aminoalkylindoles // US Patent Application Patent No. US2007243134A1. 2007.
49. Makriyannis, A., Liu, Q., Goutopolus, A. Retro-anandamides, high affinity and stability receptor ligands // US Patent Application Patent No. US7276613B1. 2007.
50. Makriyannis, A., Deng, H. Cannabimimetic indole derivatives // US Patent

- Application Patent No. US208009087A1. 2008.
51. Makriyannis, A., Vemuri, V.K. CB1 receptor antagonists and uses thereof // International Patent Application Patent No. WO2008154015A1. 2008.
52. Makriyannis, A., Vemuri, V.K., Thotapally, R., Olszewska, T. Novel hetero pyrrole analogs acting on cannabinoid receptors // International Patent Application Patent No. WO2010104488A1. 2010.
53. Zayed, M. A. Spectrophotometric studies of reactions between pseudoephedrine with different inorganic and organic reagents and its micro-determination in pure and in pharmaceutical preparations / M. A. Zayed, G. A. El-Rasheedy // *A Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* – 2012. – V. 88. – P. 156.
54. Pellati, F. Determination of ephedrine alkaloids in Ephedra natural products using HPLC on a pentafluorophenylpropyl stationary phase / F. Pellati, S. Benvenuti // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2008. – V. 48. – P. 254.
55. Сорокин, В.И. Определение вида наркотических средств, получаемых из конопли и мака: Методические рекомендации / В.И. Сорокин, В.Г. Савенко, Е.П. Семкин, [и др.]. – М.: ЭКЦ МВД России, РФЦСЭ МЮ России, 1995. – 24 с.
56. Рекомендуемые методы идентификации и анализа каннабиса и продуктов каннабиса. – Нью-Йорк: ООН. – 2010. – 62 с.
57. Jordan, M. In vitro shoot and root organogenesis, plant regeneration and production of tropane alkaloids in some species of Schizanthus / M. Jordan, M. Humam, S. Bieri, [et al.] // *Phytochem.* – 2006. – V. 67. – P. 570.
58. Temerdashev, A.Z., Kolychev I.A., Kiseleva N.V. Chromatographic determination of some tropane alkaloids in Datura metel / A.Z. Temerdashev, I.A. Kolychev, N.V. Kiseleva // *J. Anal. Chem.* – 2012. – V. 67. – P. 960.
59. Eeva, M., Salo J., Oksman-Caldentey K. Determination of the main tropane alkaloids from transformed *Hyoscyamus muticus* plants by capillary zone

- electrophoresis / M. Eeva, J. Salo, K. Oksman-Caldentey // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 1998. – V. 16. – P. 717.
60. Keller, T. Analysis of psilocybin and psilocin in *Psilocybe subcubensis* GUZMÁN by ion mobility spectrometry and gas chromatography–mass spectrometry / T. Keller, A. Schneider, P. Regenscheid, [et al.] // *Forensic Sci. Int.* – 1999. – V. 99. – P. 93.
61. Acevska, J. Development and Validation of a Reversed-Phase HPLC Method for determination of Alkaloids from *Papaver somniferum* / J. Acevska, A. Dimitrovska, G. Stefkov, [et al.] // *J. AOAC Int.* – 2012. – V. 95. – P. 399.
62. Ren, X. Determination of tropane alkaloids in *Przewalskia tangutica* Maxim. using capillary electrophoresis with electrochemiluminescence detection / X. Ren, Y. Ma, M. Zhou, [et al.] // *Chinese J. Chromatogr.* – 2008. – V. 26. – P. 223.
63. Kauppila, T.J. Direct analysis of cannabis samples by desorption atmospheric pressure photoionization-mass spectrometry / T.J. Kauppila, A. Flink, U.M. Laakkonen, [et al.] // *Drug Test. Anal.* 2013. – V. 5. – P. 186.
64. De Backer, B. Evolution of the content of THC and other major cannabinoids in drug-type cannabis cuttings and seedlings during growth of plants / B. De Backer, K. Maebe, A. G. Verstraete, [et al.] // *J. Forensic Sci.* – 2012. – V. 57. – P. 918.
65. Zhou, J.-L. Fingerprint Analysis of *Daturae Flos* Using Rapid Resolution Liquid Chromatography-Electrospray Ionization Mass Spectrometry Combined with Stoichiometry / J.-L. Zhou, W. Liu, Z.-X. Guo, [et al.] // *J. Liquid Chromatogr. Rel. Tech.* – 2014. – V. 38. – P. 137.
66. Costin, J. W. Rapid determination of *Papaver somniferum* alkaloids in process streams using monolithic column high-performance liquid chromatography with chemiluminescence detection / J.W. Costin, S.W. Lewis, S.D. Purcell, [et al.] // *Anal Chim Acta.* – 2007. – V. 597. – P. 19.

67. Okamura, N. Simultaneous determination of ephedrine, pseudoephedrine, norephedrine and methylephedrine in Kampo medicines by high-performance liquid chromatography / N. Okamura, H. Miki, T. Harada, [et al.] // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 1999. – V. 20. – P. 363.
68. Anastos, N. Determination of psilocin and psilocybin using flow injection analysis with acidic potassium permanganate and tris(2,2'-bipyridyl)ruthenium(II) chemiluminescence detection respectively / N. Anastos, N.W. Barnett, S.W. Lewis, [et al.] // *Talanta.* – 2005. – V. 67. – P. 354.
69. Tsujikawa, K. Morphological and chemical analysis of magic mushrooms in Japan / K. Tsujikawa, T. Kanamori, Y. Iwata, [et al.] *Forensic Sci. Int.* – 2003. – V. 138. – P.85.
70. Reid, R.G. Differentiation of opium and poppy straw using capillary electrophoresis and pattern recognition techniques / R.G. Reid, D.G. Durham, S.P. Boyle, [et al.] // *Anal Chim. Acta.* – 2007. – V. 605. – P. 20.
71. Mroczek, T. Solid-liquid extraction and cation-exchange solid-phase extraction using a mixed-mode polymeric sorbent of Datura and related alkaloids / T. Mroczek, K. Glowniak, J. Kowalska // *J. Chromatogr. A.* – 2006. – V. 1107. – P. 9.
72. Stolker, A.A. M. Determination of cannabinoids in cannabis products using liquid chromatography–ion trap mass spectrometry / A.A. M. Stolker, J. van Schoonhoven, A.J. de Vries, [et al.] // *J. Chromatogr. A.* – 2004. – V. 1058. – P. 143.
73. Choi, Y.H. Strategies for supercritical fluid extraction of hyoscyamine and scopolamine salts using basified modifiers / Y. H. Choi, Y. W. Chin, J. Kim, [et al.] // *J. Chromatogr. A.* – 1999. – V. 863. – P. 47.
74. Brachet, A. Experimental design in supercritical fluid extraction of cocaine from coca leaves / A. Brachet, P. Christen, J.Y. Gauvrit, [et al.] // *J. Biochem. Biophys. Methods.* – 2000. – V. 43. – P. 353.

75. Caligiani, A. A validated GC–MS method for the detection of tropane alkaloids in buckwheat (*Fagopyron esculentum* L.) fruits, flours and commercial foods / A. Caligiani, G. Palla, F. Bonzanini, [et al.] // *Food Chem.* – 2011. – V. 127. – P. 204.
76. Jakabova, S. Determination of tropane alkaloids atropine and scopolamine by liquid chromatography-mass spectrometry in plant organs of *Datura* species / S. Jakabova, L. Vincze, A. Farkas, [et al.] // *J. Chromatogr. A.* – 2012. – V. 1232. – P. 295.
77. McIlhenny, E.H. Direct analysis of psychoactive tryptamine and harmala alkaloids in the Amazonian botanical medicine ayahuasca by liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry / E.H. McIlhenny, K.E. Pipkin, L.J. Standish, [et al.] // *J. Chromatogr. A.* – 2009. – V. 1216. – P. 8960.
78. Happyana, N. Analysis of cannabinoids in laser-microdissected trichomes of medicinal *Cannabis sativa* using LCMS and cryogenic NMR / N. Happyana, S. Agnolet, R. Muntendam, [et al.] // *Phytochem.* – 2013. – V. 87. – P. 51.
79. Chen, B.H. A general approach to the screening and confirmation of tryptamines and phenethylamines by mass spectral fragmentation / B.H. Chen, J.T. Liu, W.X. Chen, [et al.] // *Talanta.* – 2008. – V. 74. – P. 512.
80. Identification criteria for qualitative assays incorporating column chromatography and mass spectrometry, WADA Technical Document – TD2010IDCR [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://wada-main-prod.s3.amazonaws.com/resources/files/WADA_TD2010IDCRv1.0_Identification%20Criteria%20for%20Qualitative%20Assays_May%2008%202010_EN.doc.pdf
81. FDA Foods Program Guidelines for Chemical Methods [Электронный ресурс]. – Режим доступа:

<http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/FieldScience/UCM298730.pdf>

82. El Bazaoui, A. Nine new tropane alkaloids from *Datura stramonium* L. identified by GC/MS / A. El Bazaoui, M.A. Bellimam, A. Soulaymani // *Fitoterapia*. – 2011. – V. 82. – P. 193.
83. LeBelle, M.J. Chiral identification and determination of ephedrine, pseudoephedrine, methamphetamine and methcathinone by gas chromatography and nuclear magnetic resonance / M.J. LeBelle, C. Savard, B.A. Dawson, [et al.] // *Forensic Sci. Int.* – 1995. – V. 71. – P. 215.
84. Jin, L. Chiral resolution of atropine, homatropine and eight synthetic tropinyl and piperidinyl esters by capillary zone electrophoresis with cyclodextrin additives / L. Jin, Y. Wang, R. Xu, [et al.] // *Electrophoresis*. – 1999. – V. 20. – P. 198.
85. Phinney, K.W. Determination of ephedrine alkaloid stereoisomers in dietary supplements by capillary electrophoresis / K.W. Phinney, T. Ihara, L. C. Sander // *J. Chromatogr. A*. – 2005. – V. 1077. – P. 90.
86. Haddi, Z.A. A portable electronic nose system for the identification of cannabis-based drugs / Z. Haddi, A. Amari, H. Alami, [et al.] // *Sensors and Actuators B: Chem.* – 2011. – V. 155. – P. 456.
87. Ахунбабаев, Ю.Ш. Перспективы применения методов спектроскопии комбинационного рассеяния (рамановской спектроскопии) для обнаружения и идентификации взрывчатых веществ, наркотических средств и контрафактных фармацевтических препаратов: сборник докладов / Ю.Ш. Ахунбабаев, И.В. Рыбальченко, В.А. Соболев. – М.: ГУ НПО "СТиС" МВД России 2013. – С. 60.
88. *Rapid Testing Methods of drugs of abuse*. – NY: UN. – 1994. – 116 p.
89. Еремин, С.К. Анализ наркотических средств / С.К. Еремин, Б.Н. Изотов, Н.В. Веселовская. – М.: Мысль. – 1993. – 274 с.
90. Nakamura, M. Uniformly sized molecularly imprinted polymer for atropine and its application to the determination of atropine and scopolamine in

- pharmaceutical preparations containing Scopolia extract / M. Nakamura, M. Ono, T. Nakajima, [et al.] // J. Pharm. Biomed. Anal. – 2005. – V. 37. – P. 231.
91. Temerdashev, A.Z. Evolution of new narcotic substances and methods of their determination / A.Z. Temerdashev, A.M. Grigor'ev, I.V. Rybal'chenko // J. Anal. Chem. – 2014. – V. 69. – P. 817.
92. Consideration of the major cannabinoid agonists. Advisory Council on the Misuse of Drugs (ACMD) [Электронный ресурс]. London. – 2009. – режим доступа: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/119149/acmd-report-agonists.pdf
93. Федеральная служба по контролю за обороту наркотиков [Электронный ресурс] – режим доступа: <http://www.fskn.gov.ru>
94. Uchiyama, N. Chemical analysis of synthetic cannabinoids as designer drugs in herbal products / N. Uchiyama, R. Kikura-Hanajiri, J. Ogata, Y. Goda // Forensic Sci. Int. – 2010. – V. 198. – P. 31.
95. Scientific Working Group for the Analysis of Seized Drugs (SWGDRUG) Website [Электронный ресурс]. – режим доступа: <http://www.swgdrug.org/>
96. Cayman Chemical [Электронный ресурс]. – режим доступа: <https://www.caymanchem.com/>
97. NIST Standard Reference Database 1A v14 [Электронный ресурс]. – режим доступа: <http://www.nist.gov/srd/nist1a.cfm>
98. Maurer, H.H. Mass Spectral Library of Drugs, Poisons, Pesticides, Pollutants and Their Metabolites 2011 [электронный ресурс] / H.H. Maurer, K. Pflieger, A.A. Weber. – режим доступа: <http://www.wiley-vch.de/publish/en/books/bySubjectCH00/ISBN3-527-32398-8/>
99. Randox Toxicology [Электронный ресурс]. – режим доступа: <http://www.randoxtoxicology.com/toxicology-drug-test-ELISA>
100. Meyer, M.R. Automated Mass Spectral Deconvolution and

- Identification System for GC-MS Screening for Drugs, Poisons, and Metabolites in Urine / M.R. Meyer, F.T. Peters, H.H. Maurer // *Clin. Chem.* – 2010. – V. 56. – P. 575.
101. Meyer, M.R. Current status of hyphenated mass spectrometry in studies of the metabolism of drugs of abuse, including doping agents / M.R. Meyer, H.H. Maurer // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2012. – V. 402. – P. 195.
102. Wissenbach, D.K. Drugs of abuse screening in urine as part of a metabolite-based LC-MSⁿ screening concept / D.K. Wissenbach, M.R. Meyer, D. Remane, [et al.] // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2011. – V. 400. – P. 3481.
103. Dresen, S. Detection and identification of 700 drugs by multi-target screening with a 3200 Q TRAP LC-MS/MS system and library searching / S. Dresen, N. Ferreirós, H. Gnann, [et al.] // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2010. – V. 396. – P. 2425.
104. Liu, H. Rapid screening and confirmation of drugs and toxic compounds in biological specimens using liquid chromatography/ion trap tandem mass spectrometry and automated library search / H. Liu, R. Liu, D. Lin, [et al.] // *Rap. Comm. Mass Spec.* – 2010. – V. 24. – P. 75.
105. Савчук, С.А. Применение метода фиксации времен удерживания при хромато-масс-спектрометрическом и хроматографическом определении наркотических средств / С.А. Савчук, Е.А. Симонов, В.И. Сорокин, [и др.] // *Журн. аналит. химии.* – 2004. – Т. 59. – №. 10. – С. 1059.
106. Sundström, M. A high-sensitivity ultra-high performance liquid chromatography/high-resolution time-of-flight mass spectrometry (UHPLC-HR-TOFMS) method for screening synthetic cannabinoids and other drugs of abuse in urine / M. Sundström, A. Pelander, V. Angerer // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2013. – V. 405. – P. 8463.
107. Gottardo, R. Direct screening of herbal blends for new synthetic

- cannabinoids by MALDI-TOF MS / R. Gottardo, A. Chiarini, I. Dal Prà, [et al.] // *J. Mass. Spectrom.* – 2012. – V. 47. – P. 141.
108. Higuchi, M. Rapid Screening for Synthetic Cannabinoids and Cathinones Using Direct Analysis in Real Time (DART)-TOF-MS / M. Higuchi, K. Saito // *Bunseki Kagaku.* – 2012. – V. 61. – P. 705.
109. Musah, R.A., Direct analysis in real time mass spectrometry with collision-induced dissociation for structural analysis of synthetic cannabinoids / R.A. Musah, M.A. Domin, R.B. Cody, [et al.] // *Rapid Comm. Mass Spectrom.* – 2012. – V. 26. – P. 2335.
110. Musah, R.A. Rapid identification of synthetic cannabinoids in herbal samples via direct analysis in real time mass spectrometry / R.A. Musah, M.A. Domin, M.A. Walling, [et al.] // *Rapid Comm. Mass Spectrom.* – 2012. – V. 26. – P. 1109.
111. Lesiak, A.D. DART-MS as a Preliminary Screening Method for “Herbal Incense”: Chemical Analysis of Synthetic Cannabinoids / A.D. Lesiak, R.A. Musah, M.A. Domin // *J. Forensic Sci.* – 2013. – V. 59. – P. 337.
112. Nakajima, J. Identification and quantitation of two benzoylindoles AM-694 and (4-methoxyphenyl)(1-pentyl-1*H*-indol-3-yl)methanone, and three cannabimimetic naphthoylindoles JWH-210, JWH-122, and JWH-019 as adulterants in illegal products obtained via the Internet / J. Nakajima, M. Takahashi, T. Seto, [et al.] // *Forensic Toxicol.* – 2011. – V. 29. – P. 95.
113. Шевырин, В.А. Информационное письмо для экспертных подразделений / В. А. Шевырин, В. П. Мелкозеров. – Екб.: 2010. – 34 с.
114. Шевырин, В.А. Информационное письмо для экспертных подразделений / В.А. Шевырин, В.П. Мелкозеров. – Екб.: 2011. – 36 с.
115. Шевырин, В.А. Информационное письмо для экспертных подразделений / В.. Шевырин, В.П. Мелкозеров. – Екб.: 2012. – 15 с.
116. Степущенко, О.А. Определение некоторых эндоканнабиноидов в растительных ароматических смесях «Спайс» / О.А. Степущенко,

- И.М. Фицев, И.Ю. Горшунов, [и др.] // Судебная экспертиза. – 2010. – № 1. – С.40.
117. Ogata, J. DNA sequence analyses of blended herbal products including synthetic cannabinoids as designer drugs / J. Ogata, N. Uchiyama, R. Kikura-Hanajiri // *Forensic Sci. Int.* – 2013. – V. 227. – P. 33.
118. Dresen, S. Monitoring of herbal mixtures potentially containing synthetic cannabinoids as psychoactive compounds / S. Dresen, N. Ferreirós, M. Pütz // *J. Mass Spectrom.* – 2010. – V. 45. – P. 1186.
119. Peters, F.T. Aspects of matrix effects in applications of liquid chromatography–mass spectrometry to forensic and clinical toxicology—a review / F.T. Peters, D. Remane // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2012. – V. 403. – P. 2155.
120. Taylor, P.J. Matrix effects: the Achilles heel of quantitative high-performance liquid chromatography–electrospray–tandem mass spectrometry / P.J. Taylor // *Clin. Biochem.* – 2005. – V. 38. – P. 328.
121. Eeckhaut, A.V. Validation of bioanalytical LC–MS/MS assays: Evaluation of matrix effects / A.V. Eeckhaut, K. Lanckmans, S. Sarre // *J. Chromatogr. B.* – 2009. – V. 877. – P. 2198.
122. Trufelli, H. An overview of matrix effects in liquid chromatography–mass spectrometry / H. Trufelli, P. Palma P., G. Famiglioni // *Mass Spectrom. Rev.* – 2011. – V. 30. – P. 491.
123. Capiello, A. Overcoming matrix effects in liquid chromatography–mass spectrometry / A. Capiello, G. Famiglioni, P. Palma, [et al.] // *Anal. Chem.* – 2008. – V. 80. – P. 9343.
124. Kneisel, S. Analysis of 30 synthetic cannabinoids in serum by liquid chromatography–electrospray ionization tandem mass spectrometry after liquid–liquid extraction / S. Kneisel, V. Auwarter // *J. Mass Spectrom.* – 2012. – V. 47. – P. 825.
125. Hudson, S. Use of High-Resolution Accurate Mass Spectrometry to Detect Reported and Previously Unreported Cannabinomimetics in “Herbal

- High” Products / S. Hudson, J. Ramsey, L. King, [et al.] // J. Anal. Toxicol. – 2010. – V. 34. – P. 252.
126. Westphal, F. Ein neuer Wirkstoff in SPICE-artigen Kräutermischungen: Charakterisierung von JWH-250, seinen Methyl- und Trimethylsilylderivaten / F. Westphal, T. Junge, F. Sönnichsen, [et al.] // Toxichem Krimtech. – 2010. – V. 77. – P. 8.
127. Bononi, M. Analytical Data for Identification of the Cannabimimetic Phenylacetylindole JWH-203 / M. Bononi, P. Belgi, F. Tateo // J. Anal. Toxicol. – 2011. – V. 35. – P. 360.
128. Ernst, L. Identification and characterization of JWH-122 used as new ingredient in “Spice-like” herbal incenses / L. Ernst, H.-M. Schiebel, C. Theuring // Forensic Sci. Int. – 2011. – V. 208. – P.e31.
129. Hudson, S. The emergence and analysis of synthetic cannabinoids / S. Hudson, J. Ramsey // Drug Test. and Anal. – 2011. – V. 3. – P. 466.
130. Kneisel, S. Cannabinoidmimetika: Massenspektren und IR-ATR-Spektren neuer Verbindungen aus den Jahren 2009/2010 / S. Kneisel, F. Westphal, P. Rösner // Toxichem Krimtech. – 2011. – V. 78. – P. 23.
131. Nakajima, J. Identification and quantitation of a benzoylindole (2-methoxyphenyl)(1-pentyl-1*H*-indol-3-yl)methanone and a naphthoylindole 1-(5-fluoropentyl-1*H*-indol-3-yl)-(naphthalene-1-yl)methanone (AM-2201) found in illegal products obtained via the Internet and their cannabimimetic effects evaluated by in vitro [³⁵S]GTPγS binding assays / J. Nakajima, M. Takahashi, T. Seto // Forensic Toxicol. – 2011. – V. 29. – P. 132.
132. Nakajima, J. Identification and quantitation of cannabimimetic compound JWH-250 as an adulterant in products obtained via the Internet / J. Nakajima, M. Takahashi, T. Seto, [et al.] // Forensic Toxicol. – 2011. – V. 29. – P. 51.
133. Penn, H.J. Detection of synthetic cannabinoids in herbal incense products / H.J. Penn, L.J. Langman, D. Unold, [et al.] // Clin. Biochem. –

2011. – V. 44. – P. 1163.
134. Uchiyama, N. Identification and quantitation of two cannabimimetic phenylacetylindoles JWH-251 and JWH-250, and four cannabimimetic naphthoylindoles JWH-081, JWH-015, JWH-200, and JWH-073 as designer drugs in illegal products / N. Uchiyama, M. Kawamura, R. Kikura-Hanajiri // *Forensic Toxicol.* – 2011. – V. 29. – P. 25.
135. Uchiyama, N. Identification of a Novel Cannabimimetic Phenylacetylindole, Cannabipiperidiethanone, as a Designer Drug in a Herbal Product and Its Affinity for Cannabinoid CB₁ and CB₂ Receptors / N. Uchiyama, M. Kawamura, R. Kikura-Hanajiri // *Chem. Pharm. Bull.* – 2011. – V. 59. – №9. – P. 1203.
136. Wende, M. Qualitative and quantitative analysis of synthetic cannabinoids in smoking mixtures of the “Spice” type using LC-MS/MS / M. Wende, J. Schaper // *Toxichem Krimtech.* – 2011. – V. 78. – P. 297.
137. Zuba, D. Rapid detection of *Aspergillus flavus* in rice using biofunctionalized carbon nanotube field effect transistors / D. Zuba, B. Byrska, M. Maciow // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2011. – V. 400. – P. 119.
138. Couch, R. A. Phenazepam and cannabinomimetics sold as herbal highs in New Zealand / R. A. Couch, H. Madhavaram // *Drug Test. Anal.* – 2012. – V. 4. – P. 409.
139. Cox, A.O. Use of SPME-HS-GC–MS for the Analysis of Herbal Products Containing Synthetic Cannabinoids / A. O. Cox, R. C. Daw, M. D. Mason, [et. al] // *J. Anal. Toxicol.* – 2012. – V. 36. – P. 293.
140. Dunham, S.J.B. Identification, extraction and quantification of the synthetic cannabinoid JWH-018 from commercially available herbal marijuana alternatives / S.J.B. Dunham, P.D. Hooker, R.M. Hyde // *Forensic Sci. Int.* – 2012. – V. 223. – P. 241.
141. Ernst, L. Synthetic cannabinoids in “spice-like” herbal blends: First appearance of JWH-307 and recurrence of JWH-018 on the German market / L. Ernst, K. Krüger, R. Lindigkeit // *Forensic Sci. Int.* – 2012. – V. 222. –

- P. 216.
142. Ginsburg, B.C. Purity of Synthetic Cannabinoids Sold Online for Recreational Use / B.C. Ginsburg, L.R. McMahon, J.J. Sanchez // *J. Anal Toxicol.* – 2012. – V. 36. – P. 66.
143. Grabenauer, M. Analysis of synthetic cannabinoids using high-resolution mass spectrometry and mass defect filtering: Implications for non-targeted screening of designer drugs / M. Grabenauer, W.L. Krol, J.L. Wiley // *Anal. Chem.* – 2012. – V. 84. – P. 5574.
144. Jankovics, P. Detection and identification of the new potential synthetic cannabinoids 1-pentyl-3-(2-iodobenzoyl)indole and 1-pentyl-3-(1-adamantoyl)indole in seized bulk powders in Hungary / P. Jankovics, A. Varadi, L. Tolgyesi // *Forensic Sci. Int.* – 2012. – V. 214. – P. 27.
145. Kneisel, S. Identification of the cannabimimetic AM-1220 and its azepane isomer (*N*-methylazepan-3-yl)-3-(1-naphthoyl)indole in a research chemical and several herbal mixtures / S. Kneisel, P. Bisel, V. Brecht // *Forensic Toxicol.* – 2012. – V. 30. – P. 126.
146. Kneisel, S. Identification and structural characterization of the synthetic cannabinoid 3-(1-adamantoyl)-1-pentylindole as an additive in 'herbal incense' / S. Kneisel, P. Bisel, F. Westphal // *J. Mass. Spectrom.* – 2012. – V. 47. – P. 195.
147. Logan, B.K. Identification of synthetic cannabinoids in herbal incense blends in the United States / B.K. Logan, L.E. Reinhold, A.Xu. [et al.] // *J. Forensic Sci.* – 2012. – V. 57. – P. 1168.
148. Merola, G. Analysis of synthetic cannabinoids in herbal blends by means of nano-liquid chromatography / G. Merola, Z. Aturki, G. D'Orazio // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2012. – V. 71. – P. 45.
149. Moosman, B. Separation and structural characterization of the synthetic cannabinoids JWH-412 and 1-[(5-fluoropentyl)-1H-indol-3yl]-(4-methylnaphthalen-1-yl)methanone using GC-MS, NMR analysis and a flash chromatography system / B. Moosman, S. Kneisel, U. Girreser // *Forensic*

- Sci. Int. – 2012. – V. 220. – P. e17.
150. Moosmann, B. A fast and inexpensive procedure for the isolation of synthetic cannabinoids from ‘Spice’ products using a flash chromatography system / B. Moosman, S. Kneisel, A. Wohlfarth // *Anal Bioanal Chem.* – 2012. – V. 405. – P. 3929.
151. Nakajima, J. Identification and quantitation of two new naphthoylindole drugs-of-abuse, (1-(5-hydroxypentyl)-1*H*-indol-3-yl)(naphthalen-1-yl)methanone (AM-2202) and (1-(4-pentenyl)-1*H*-indol-3-yl)(naphthalen-1-yl)methanone, with other synthetic cannabinoids in unregulated “herbal” products circulated in the Tokyo area / J. Nakajima, M. Takahashi, T. Seto, [et al.] // *Forensic Toxicol.* – 2012. – V. 30. – P. 33.
152. Sekuła, K. Identification of naphthoylindoles acting on cannabinoid receptors based on their fragmentation patterns under ESI-QTOFMS / K. Sekuła, D. Zuba, R. Stanaszek // *J. Mass Spectrom.* – 2012. – V. 47. – P. 632.
153. Shanks, K.G. Analysis of First and Second Generation Legal Highs for Synthetic Cannabinoids and Synthetic Stimulants by Ultra-Performance Liquid Chromatography and Time of Flight Mass Spectrometry / K. G. Shanks, T. Dahn, G. Behonick // *J. Anal. Toxicol.* – 2012. – V. 36. – P. 360.
154. Simolka, K. Analysis of synthetic cannabinoids in “spice-like” herbal highs: snapshot of the German market in summer 2011 / K. Simolka, R. Lindigkeit, H.M. Schiebel // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2012. – V. 404. – P. 157.
155. Uchiyama, N. Identification of two new-type synthetic cannabinoids, *N*-(1-adamantyl)-1-pentyl-1*H*-indole-3-carboxamide (APICA) and *N*-(1-adamantyl)-1-pentyl-1*H*-indazole-3-carboxamide (APINACA), and detection of five synthetic cannabinoids, AM-1220, AM-2233, AM-1241, CB-13 (CRA-13), and AM-1248, as designer drugs in illegal products / N. Uchiyama, M. Kawamura, R. Kikura-Hanajiri, [et al.] // *Forensic Toxicol.* – 2012. – V. 30. – P. 114.

156. Uchiyama, N. URB-754: A new class of designer drug and 12 synthetic cannabinoids detected in illegal products / N. Uchiyama, M. Kawamura, R. Kikura-Hanajiri, [et al.] // *Forensic Sci. Int.* – 2013. – V. 227. – P. 21.
157. Valoti, E. Identification of 1-butyl-3-(1-(4-methyl)naphthoyl)indole detected for the first time in “herbal high” products on the Italian market / E. Valoti, E. Casagni, L. Dell'acqua // *Forensic Sci Int.* – 2012. – V. 223. – P. e42.
158. Westphal, F. Identification of 1-butyl-3-(1-(4-methyl)naphthoyl)indole in a herbal mixture / F. Westphal // *Forensic Sci. Int.* – 2012. – V. 215. – P. 8.
159. Choi, H. Simultaneous analysis of synthetic cannabinoids in the materials seized during drug trafficking using GC-MS / H. Choi, S. Heo, S. Choe, [et al.] // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2013. – V. 405. – P. 3937.
160. Choi, H. Identification of (1-pentylindol-3-yl)-(2,2,3,3-tetramethylcyclopropyl)methanone and its 5-pentyl fluorinated analog in herbal incense seized for drug trafficking / H. Choi, S. Heo, E. Kim, [et al.] // *Forensic Toxicol.* – 2013. – V. 31. – P. 86.
161. Denooz, R. Identification and Structural Elucidation of Four Cannabimimetic Compounds (RCS-4, AM-2201, JWH-203 and JWH-210) in Seized Products / R. Denooz, J.-C. Vanheugen, M. Frederich // *J. Anal. Toxicol.* – 2013. – V. 37. – P. 56.
162. Gregori, A. Identification of two cannabimimetic compounds WIN48098 and AM679 in illegal products / A. Gregori, F. Damiano, M. Bonavia, [et al.] // *Sci. Justice.* – 2013. – V. 53. – P. 286.
163. Ibáñez, M. Quadrupole-time-of-flight mass spectrometry screening for synthetic cannabinoids in herbal blends / M. Ibáñez, L. Bijlsma, A.L. van Nuijs, [et al.] // *J. Mass Spectrom.* – 2013. – V. 48. – P. 685.
164. Langer, N. Identification and quantification of synthetic cannabinoids in ‘spice-like’ herbal mixtures: A snapshot of the German situation in the

- autumn of 2012 / N. Langer, R. Lindigkeit, H. M. Schiebel, [et al.] // *Drug Test. Anal.* 2013. – V. 6. – № 2. – P. 59.
165. Park, Y. Identification of a new synthetic cannabinoid in a herbal mixture: 1-butyl-3-(2-methoxybenzoyl)indole / Y. Park, C. Lee, H. Lee, [et al.] // *Forensic Toxicol.* – 2013. – V. 31. – P. 187.
166. Shanks, K.G. Identification of novel third-generation synthetic cannabinoids in products by ultra-performance liquid chromatography and time-of-flight mass spectrometry / K.G. Shanks, G.S. Behonick, T. Dahn, [et al.] // *J. Anal. Toxicol.* – 2013. – V. 37. – № 8. – P. 517.
167. Shevyrin, V. Identification and analytical properties of new synthetic cannabimimetics bearing 2,2,3,3-tetramethylcyclopropanecarbonyl moiety / V. Shevyrin, V. Melkozerov, A. Nevero, [et al.] // *Forensic Sci. Int.* – 2013. – V. 226. – P. 62.
168. Shevyrin, V. Analytical characterization of some synthetic cannabinoids, derivatives of indole-3-carboxylic acid/ V. Shevyrin, V. Melkozerov, A. Nevero, [et al.] // *Forensic Sci. Int.* – 2013. – V. 232. – P. 1.
169. Kavanagh, P. UR-144 in products sold *via* the Internet: Identification of related compounds and characterization of pyrolysis products/ P. Kavanagh, A. Grigoryev, S. Savchuk, [et al.] // *Drug Test. Anal.* – 2013. – V. 5. – P. 683.
170. Takahashi, K. Identification and quantitation of JWH-213, a cannabimimetic indole, as a designer drug in a herbal product / K. Takahashi, N. Uchiyama, T. Fukiwake, [et al.] // *Forensic Toxicol.* – 2013. – V. 31. – P. 145.
171. Thomas, B.F. Analytical surveillance of emerging drugs of abuse and drug formulations / B.F. Thomas, G.T. Pollard, M. Grabenauer // *Life Sci.* – 2013. – V. 92. – P. 512.
172. Uchiyama, N. 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 α -PVT and an opioid receptor agonist AH-7921 identified in illegal products / N. Uchiyama, M. Kawamura, R. Kikura-Hanajiri // *Forensic Toxicol.* – 2013. – V. 31. – P. 223.
173. Uchiyama, N. New cannabimimetic indazole derivatives, *N*-(1-amino-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)-1-pentyl-1*H*-indazole-3-carboxamide (AB-PINACA) and *N*-(1-amino-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)-1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide (AB-FUBINACA) identified as designer drugs in illegal products / N. Uchiyama, M. Kawamura, R. Kikura-Hanajiri // *Forensic Toxicol.* 2013. V. 31. P. 93.
174. Uchiyama, N. Identification of two new-type designer drugs, piperazine derivative MT-45 (I-C6) and synthetic peptide Noopept (GVS-111), with synthetic cannabinoid A-834735, cathinone derivative 4-methoxy- α -PVP, and phenethylamine derivative 4-methylbuphedrine from illegal products / N. Uchiyama, S. Matsuda, M. Kawamura, [et al.] // *Forensic Toxicol.* – 2013. – V. 32. – P. 9.
175. Uemura, N. Identification of a synthetic cannabinoid A-836339 as a novel compound found in a product / N. Uemura, H. Fukaya, C. Kanai, [et al.] // *Forensic Toxicol.* – 2013. V. 32. – P. 45.
176. Zuba, D. [1-(Tetrahydropyran-4-ylmethyl)-1*H*-indol-3-yl]-(2,2,3,3-tetramethylcyclopropyl)methanone: a new synthetic cannabinoid identified on the drug market / D. Zuba, B. Gepper, K. Sekuła, [et al.] // *Forensic Toxicol.* – 2013. – V. 31. – P. 281.
177. Uchiyama, N. Two new synthetic cannabinoids, AM-2201 benzimidazole analog (FUBIMINA) and (4-methylpiperazin-1-yl)-(1-pentyl-1*H*-indol-3-yl)methanone (MEPIRAPIM), and three phenethylamine derivatives, 25*H*-NBOMe 3,4,5-trimethoxybenzyl analog, 25*B*-NBOMe, and 2*C*-*N*-NBOMe, identified in illegal products / N. Uchiyama, Y. Shimokawa, S. Matsuda // *Forensic Toxicol.* – 2014. – V. 32. – P. 105.
178. Мелкозеров, В.П. Химическая структура и идентификация новых синтетических наркотических средств, входящих в состав курительных

- смесей / В. П. Мелкозеров, А. С. Неверо, А. В. Торицин, [и др.] // Судебная экспертиза. – 2012. – № 1. – С. 121.
179. Tsujikawa, K. Thermal degradation of a new synthetic cannabinoid QUPIC during analysis by gas chromatography–mass spectrometry / K. Tsujikawa, T. Yamamuro, K. Kuwayama // *Forensic Toxicol.* – 2014. – V. 32. – P. 201.
180. Неверо, А.С. Масс-спектрометрические характеристики новых психоактивных веществ – «дизайнерских наркотиков» / А.С. Неверо, И.М. Фицев, В.П. Мелкозеров, [и др.] // *Судебный эксперт.* – 2012. – № 1. – С. 119.
181. El-Haj, B. M. The use of cyclohexanone as a “derivatizing” reagent for the GC–MS detection of amphetamines and ephedrine in seizures and the urine / B.M. El-Haj, A. M. Al-Amri, M. H. Hassan, [et al.] // *Forensic Sci. Int.* – 2003. – V. 135. – P. 16.
182. Westphal, F. Mass and NMR spectroscopic characterization of 3,4-methylenedioxypropylphenone: A designer drug with α -pyrrolidinophenone structure / F. Westphal, T. Junge, P. Rosner, [et al.] // *Forensic Sci. Int.* – 2009. – V. 190. – P. 1.
183. Westphal, F. Mass spectral and NMR spectral data of two new designer drugs with an α -aminophenone structure: 4'-Methyl- α -pyrrolidinohexanophenone and 4-methyl- α -pyrrolidinobutyrophenone / F. Westphal, T. Junge, P. Rosner, [et al.] // *Forensic Sci. Int.* – 2007. – V. 169. – P. 32.
184. Reitzel, L.A. Identification of ten new designer drugs by GC-MS, UPLC-QTOF-MS, and NMR as part of a police investigation of a Danish Internet company / L.A. Reitzel, P.W. Dalsgaard, I.B. Müller, [et al.] // *Drug Test. Anal.* – 2012. – V. 4. – P. 342.
185. Hays, P.A. The Characterization of 2-(3-Methoxyphenyl)-2-(ethylamino)cyclohexanone (Methoxetamine) / P.A. Hays, J.F. Casale, A.L. Berrier // *Microgram J.* – 2012. – V. 9. – №1. – P. 3.

186. Мелкозеров, В.П. Аналитические характеристики 4-метилэтакатинона (4-МЕС) и N-метилбутилона (bkMMBDB), двух распространенных «структурных аналогов» наркотических средств мефедрона и метилона / В.П. Мелкозеров, В.А. Шевырин // Судебная экспертиза. – 2011. – № 1. – С. 10.
187. Шевырин, В.А. Новые «дизайнерские наркотики» 4'-метил- α -пирролидинопропиофенон (MPPP) и 3',4'-метилендиокси- α -пирролидинобутирофенон (MDPBP) – «структурные аналоги» психотропного вещества пировалерона, их идентификация и аналитические характеристики / В.А. Шевырин, В. П. Мелкозеров // Судебная экспертиза. – 2011. – № 3. – С. 67.
188. Шевырин, В.А. Дизайнерские наркотики. Аналитические характеристики новых наркотических средств пентедрона и 3,4-диметилметкатинона / В.А. Шевырин, В. П. Мелкозеров // Судебная экспертиза. – 2012. – № 1. – С. 125.
189. Brandt, S.D. Analysis of NRG 'legal highs' in the UK: identification and formation of novel cathinones / S.D. Brandt, S. Freeman, H.R. Sumnall, [et al.] // Drug Test. Anal. – 2011. – V. 3. – P. 569.
190. Brandt S.D., Freeman S., Sumnall H.R., Meashand F., Coled J. Analyses of second-generation 'legal highs' in the UK: Initial findings / S.D. Brandt, S. Freeman, H.R. Sumnall, [et al.] // Drug Test. Anal. – 2010. – V. 2. – P. 377.
191. Favretto, D. New challenges and innovation in forensic toxicology: Focus on the "New Psychoactive Substances" / D. Favretto, J.P. Pascali, F. Tagliaro // J. Chromatogr. A. – 2013. – Vol. 1287. – P. 84
192. Spiller H.A., Ryan M.L., Weston R.G., Jansen J. // Clin. Toxicol. 2011. V. 49. P. 499.
193. Temerdashev, A.Z. Screening and determination of some natural and synthetic drugs using chromatographic methods / A.Z. Temerdashev, N.V. Kiseleva, V.G. Matvienko // Тез. докл. 8th International Conference

- on Instrumental Methods of Analysis: Modern Trends and Applications. Салоники (Греция). 2013. – С. 116.
194. Hutter, M. Determination of 22 synthetic cannabinoids in human hair by liquid chromatography-tandem mass spectrometry / M. Hutter, S. Kneisel, V. Auwärter, [et al.] // *J. Chromatogr. B.* – 2012. – V. 903. – P. 95.
195. Salomone, A. Simultaneous analysis of several synthetic cannabinoids, THC, CBD and CBN, in hair by ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. Method validation and application to real samples / A. Salomone, E. Gerace, F. D'Urso, [et al.] // *J. Mass Spectrom.* – 2012. – V. 47. – P. 604.
196. Gottardo, R. Screening for synthetic cannabinoids in hair by using LC-QTOF MS: A new and powerful approach to study the penetration of these new psychoactive substances in the population / R. Gottardo, D. Sorio, G. Musile, [et al.] // *Med. Sci. Law.* – 2013. – V. 54. – № 1. – P. 22.
197. Goebel, A. Simultaneous identification and quantification of synthetic cannabinoids (cannabimimetics) in serum, hair, and urine by rapid and sensitive HPLC tandem mass spectrometry screenings: Overview and experience from routine testing / A. Goebel, M. Boehm, H. Kirchherr, [et al.] // *LaboratoriumsMedizin.* – 2013. – V. 37. – P. 167.
198. Salomone, A. Hair analysis as a tool to evaluate the prevalence of synthetic cannabinoids in different populations of drug consumers / A. Salomone, C. Luciano, D. Di Corcia // *Drug Test. Anal.* 2014. – V. 6. – P. 126.
199. Martin, M., Evidence of mephedrone chronic abuse through hair analysis using GC/MS / M. Martin, J.F. Muller, K. Turner, [et al.] // *Forensic Sci. Int.* – 2012. – V. 218. – P. 44.
200. Coulter, C. Synthetic cannabinoids in oral fluid / C. Coulter, M. Garnier, C. Moore // *J. Anal Toxicol.* – 2011. – V. 35. – P. 424.
201. Strano-Rossi, S. Ultra high performance liquid chromatography–electrospray ionization–tandem mass spectrometry screening method for

- direct analysis of designer drugs, “spice” and stimulants in oral fluid / S. Strano-Rossi, L. Anzillotti, E. Castrignano, [et al.] // *J. Chromatogr. A.* – 2012. – V. 1258. – P. 37.
202. de Castro, A. Quantification of selected synthetic cannabinoids and Δ^9 -tetrahydrocannabinol in oral fluid by liquid chromatography–tandem mass spectrometry / A. de Castro, B. Piñeiro, B. Lendoiro, [et al.] // *J. Chromatogr. A.* – 2013. – V. 1295. – P. 99.
203. Kneisel, S. Analysis of 30 synthetic cannabinoids in oral fluid using liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry / S. Kneisel, V. Auwarter, J. Kempf // *Drug Test. Anal.* – 2013. – Vol. 5. – P. 657.
204. Kneisel, S. Stability of 11 prevalent synthetic cannabinoids in authentic neat oral fluid samples: glass versus polypropylene containers at different temperatures / S. Kneisel, M. Speck, B. Moosmann, [et al.] // *Drug Test. Anal.* – 2013. – V. 5. – P. 602.
205. Kneisel, S. LC/ESI-MS/MS method for quantification of 28 synthetic cannabinoids in neat oral fluid and its application to preliminary studies on their detection windows / S. Kneisel, M. Speck, B. Moosmann, [et al.] // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2013. – V. 405. – P. 4691.
206. Oiestad, E.L. Screening of synthetic cannabinoids in preserved oral fluid by UPLC-MS/MS / E. L. Oiestad, U. Johansen, A. S. Christophersen, [et al.] // *Bioanal.* – 2013. – V. 5. – P. 2257.
207. Rodrigues, W.C. Detection of Synthetic Cannabinoids in Oral Fluid Using ELISA and LC-MS-MS / W. C. Rodrigues, P. Catbagan, S. Rana, [et al.] // *J. Anal. Toxicol.* – 2013. – V. 37. – P. 580.
208. Teske, J. Sensitive and rapid quantification of the cannabinoid receptor agonist naphthalen-1-yl-(1-pentylindol-3-yl)methanone (JWH-018) in human serum by liquid chromatography–tandem mass spectrometry / J. Teske, J.-P. Weller, A. Fieguth, [et al.] // *J. Chromatogr. B.* – 2010. – V. 878. – P. 2659.

209. Dresen S. Development and validation of a liquid chromatography–tandem mass spectrometry method for the quantitation of synthetic cannabinoids of the aminoalkylindole type and methanandamide in serum and its application to forensic samples / S. Dresen, S. Kneisel, W. Weinmann // *J. Mass Spectrom.* – 2011. – V. 46. – P. 163.
210. Dziadosz, M. Scheduled multiple reaction monitoring algorithm as a way to analyse new designer drugs combined with synthetic cannabinoids in human serum with liquid chromatography-tandem mass spectrometry / M. Dziadosz, J.-P. Weller, M. Klintschar, [et al.] // *J Chromatogr. B.* – 2013. – V. 929. – P. 84.
211. Kneisel, S. Analysis of synthetic cannabinoids in abstinence control: long drug detection windows in serum and implications for practitioners / S. Kneisel, J. Teske, V. Auwärter // *Drug Test. Anal.* – 2014. – V. 6. – P. 135.
212. Kraemer, T. Distinctive features and symptoms of deficiency of drivers with blood samples positive for JWH-018, the pharmacologically active ingredient of different misused incenses (“Spice”), in suspected DUID cases / T. Kraemer, M. Meyer, D. Wissenbach, [et al.] // *Toxichem Krimtech.* – 2009. – V. 76. – P. 91.
213. Kacinko, S.L. Development and validation of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the identification and quantification of JWH-018, JWH-073, JWH-019, and JWH-250 in human whole blood / S.L. Kacinko, A.Xu, J.W. Homan // *J. Anal Toxicol.* – 2011. – V. 35. – P. 386.
214. Ammann, J. Detection and Quantification of New Designer Drugs in Human Blood: Part 1 – Synthetic Cannabinoids / J. Ammann, J.M. McLaren, D. Gerostamoulos, [et al.] // *J. Anal. Toxicol.* – 2012. – V. 36. – P. 372.
215. Shanks K.G. Detection of JWH-018 and JWH-073 by UPLC-MS-MS in postmortem whole blood *casework* / K.G. Shanks, T. Dahn, A.R. Terrell // *J. Anal Toxicol.* – 2012. – V. 36. – P. 145.

216. Beyer, J. Detection and validated quantification of nine herbal phenalkylamines and methcathinone in human blood plasma by LC-MS/MS with electrospray ionization / J. Beyer, F. T. Peters, T. Kraemer, [et al.] // J. Mass Spectrom. – 2007. – V. 42. – P.150.
217. Ammann, J. Detection and Quantification of New Designer Drugs in Human Blood: Part 2 – Designer Cathinones / J. Ammann, J.M. McLaren, D. Gerostamoulos, [et al.] // J. Anal. Toxicol. – 2012. – V. 36. – P. 381.
218. Lavagnini, I. Quantitative Applications of Mass Spectrometry / I. Lavagnini, F. Magno, R. Seraglia, [et al.]. – Chichester (England): John Wiley & Sons Ltd., 2006. – 145 p.
219. Fernandez, P. A rapid analytical method based on microwave-assisted extraction for the determination of drugs of abuse in vitreous humor / P. Fernandez, S. Seoane, C. Vazquez, [et al.] // Anal. Bioanal. Chem. – 2011. – V. 401. – P. 2177.
220. Fernandez, P. Microwave-Assisted Extraction and HPLC-DAD Determination of Drugs of Abuse in Human Plasma / P. Fernandez, M. Lago, R.A. Lorenzo, [et al.] // J. Anal. Toxicol. – 2007. – V. 31. – P. 388.
221. Fernandez, P. Microwave assisted extraction of drugs of abuse from human urine / P. Fernandez, M. Lago, R.A. Lorenzo, [et al.] // J. Appl. Toxicol. – 2007. – V. 27. – P. 373.
222. Marais, A. Rapid GC–MS confirmation of amphetamines in urine by extractive acylation / A. Marais, J. Laurens // Forensic Sci. Int. – V. 183. – P. 78.
223. Kamata, H.T. Simultaneous Analysis of New Designer Drug, Methylone, and Its Metabolites in Urine by Gas Chromatography-Mass Spectrometry and Liquid Chromatography-Electrospray Ionization Mass Spectrometry / H.T. Kamata, N. Shima, K. Zaitzu, [et al.] // JAFST. – 2007. – V. 12. – №1. – P. 97.
224. Катаев, С.С. Идентификация метилендиоксипиовалерона и его метаболитов в моче методом ГХ-МС / С.С. Катаев, Е.А. Крылова, Н.Б.

- Зеленина, [и др.] // Проблемы экспертизы в медицине. – 2010. – Т.10. №3–4. – С. 32.
225. Meyer, M.R. New cathinone-derived designer drugs 3-bromomethcathinone and 3-fluoromethcathinone: studies on their metabolism in rat urine and human liver microsomes using GC–MS and LC–high-resolution MS and their detectability in urine / M.R. Meyer, C. Volmar, A.E. Schwaninger, [et al.] // *J. Mass Spectrom.* – 2012. – V. 47. – P. 253.
226. Kamata, H.T. The Identification, Metabolism and Toxicity of an Unknown Component Found in a New Clandestine Drug Tablet / H.T. Kamata, N. Shima, K. Zaitso, [et al.] // *JAFST.* – 2010. – V. 15. – №1. – P. 25.
227. Sauer, C. Metabolism and toxicological detection of the designer drug N-(1-phenylcyclohexyl)-3-methoxypropanamine (PCMPA) in rat urine using gas chromatography-mass spectrometry / C. Sauer, F.T. Peters, R.F. Staack, [et al.] // *J. Mass Spectrom.* – 2008. – V. 43. – P. 305.
228. Meyer, M. R. Studies on the metabolism of the α -pyrrolidinophenone designer drug methylenedioxy-pyrovalerone (MDPV) in rat and human urine and human liver microsomes using GC–MS and LC–high-resolution MS and its detectability in urine by GC–MS / M. R. Meyer, P. Du, F. Schuster, [et al.] // *J. Mass. Spectrom.* – 2010. – V. 45. – P. 1426.
229. Strano-Rossi, S. Toxicological determination and in vitro metabolism of the designer drug methylenedioxy-pyrovalerone (MPDV) by gas chromatography/mass spectrometry and liquid chromatography/quadrupole time-of-flight mass spectrometry / S. Strano-Rossi, A. B. Cadwallader, X. de la Torre, [et al.] // *Rapid Commun. Mass Spectrom.* – 2010. – V. 24. – P. 2706.
230. Meyer, M. R. The in vivo and in vitro metabolism and the detectability in urine of 3',4'-methylenedioxy-alpha-pyrrolidinobutyrophenone (MDPBP), a new pyrrolidinophenone-type

- designer drug, studied by GC-MS and LC-MSⁿ / M.R. Meyer, S. Maurer, G. M. J. Meyer, [et al.] // *Drug Test. Anal.* – 2014. – V. 6. – P. 746.
231. Springer, D. Metabolism of the new designer drug α -pyrrolidinopropiophenone (PPP) and the toxicological detection of PPP and 4'-methyl- α -pyrrolidinopropiophenone (MPPP) studied in rat urine using gas chromatography-mass spectrometry / D. Springer, G. Fritschi, H.H. Maurer // *J. Chromatogr. B.* – 2003. – V. 796. – P. 253.
232. Zhang, Q. Identification of in vitro metabolites of JWH-015, an aminoalkylindole agonist for the peripheral cannabinoid receptor (CB₂) by HPLC-MS/MS / Q. Zhang, P. Ma, R.B. Cole, [et al.] // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2006. – V. 386. – P. 1345.
233. Kraemer, T. Studies on the metabolism of JWH-018 and of a homologue of CP 47,497, pharmacologically active ingredients of different misused incense (“Spice”) using GC-MS and LCMSⁿ techniques / T. Kraemer, K.Y. Rust, M.R. Meyer, [et al.] // *Ann. Toxicol. Anal.* – 2009. – V. 21(S1). – P. 21.
234. Kraemer, T. Studies on the metabolism of JWH-18, the pharmacologically active ingredient of different misused incenses / T. Kraemer, M. Meyer, D. Wissenbach, [et al.] // *Toxichem Krimtech.* – 2009. – V. 76. – P. 90.
235. Wintermeyer, A. In vitro phase I metabolism of the synthetic cannabimimetic JWH-018 / A. Wintermeyer, I. Möller, M. Thevis, [et al.] // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2010. – V. 398. – P. 2141.
236. Sobolevsky, T. Detection of JWH-018 metabolites in smoking mixture post-administration urine / T. Sobolevsky, I. Prasolov, G. Rodchenkov // *Forensic Sci. Int.* – 2010. – V. 200. – P. 141.
237. Sobolevskii, T.G. Application of Mass Spectrometry to the Structural Identification of the Metabolites of the Synthetic Cannabinoid JWH-018 and the Determination of Them in Human Urine / T.G. Sobolevskii, I.S. Prasolov, G.M. Rodchenkov // *J. Anal. Chem.* – 2011. – V. 66. – № 13. – P.

- 1314.
238. Grigoryev, A. Chromatography–mass spectrometry studies on the metabolism of synthetic cannabinoids JWH-018 and JWH-073, psychoactive components of smoking mixtures/ A. Grigoryev, A. Melnik, S. Savchuk, [et al.] // *J. Chromatogr. B.* – 2011. – V. 879. – P. 1126.
239. Изотов, Б.Н. Синтетические каннабиноиды в растительных смесях «Spice». Идентификация метаболитов JWH-018 как маркеров употребления в биологических жидкостях крыс и человека / Б.Н. Изотов, С.А. Савчук, А.М. Григорьев, [и др.] // *Наркология.* – 2011. – №2. – С. 73.
240. Григорьев, А.М. Установление факта приема синтетического каннабиноида JWH-018 хромато-масс-спектрометрическими методами / А.М. Григорьев, С.А. Савчук, А.А. Мельник, [и др.] // *Журн. аналит. химии.* – 2012. – Т. 67. – №11. – С. 995.
241. Григорьев, А.М. Определение факта употребления синтетических каннабимиметиков JWH-018 и JWH-073 методом газовой хромато-масс-спектрометрии дезалкилированных метаболитов / А.М. Григорьев, А.А. Мельник, С.А. Савчук, [и др.] // *Сорбционно-хроматографические процессы.* – 2013. – Т. 13. – №6. – С. 839.
242. Grigoryev, A. Gas and liquid chromatography–mass spectrometry studies on the metabolism of the synthetic phenylacetylindole cannabimimetic JWH-250, the psychoactive component of smoking mixtures / A. Grigoryev, A. Melnik, S. Savchuk, [et al.] // *J. Chromatogr. B.* – 2011. – V. 879. – P. 2519.
243. Григорьев, А.М. Хромато-масс-спектрометрическая идентификация метаболитов синтетического каннабимиметика JWH-250 в биологических жидкостях человека и крыс / А.М. Григорьев, А.А. Мельник, С.А. Савчук, [и др.] // *Наркология.* – 2012. – Т. 11. – С. 75.
244. Grigoryev, A. The detection of the urinary metabolites of 3-

- [(adamantan-1-yl)carbonyl]-1-pentylindole (AB-001), a novel cannabimimetic, by gas chromatography-mass spectrometry / A. Grigoryev, P. Kavanagh, A. Melnik // *Drug Test. Anal.* – 2012. – V. 4. – P. 519.
245. Grigoryev, A. The detection of the urinary metabolites of 1-[(5-fluoropentyl)-1H-indol-3-yl]-(2-iodophenyl)methanone (AM-694), a high affinity cannabimimetic, by gas chromatography – mass spectrometry / A. Grigoryev, P. Kavanagh, A. Melnik // *Drug Test. Anal.* 2013. V. 5. P. 110.
246. Kavanagh, P. The Identification of the Urinary Metabolites of 3-(4-Methoxybenzoyl)-1-Pentylindole (RCS-4), a Novel Cannabimimetic, by Gas Chromatography – Mass Spectrometry/ P. Kavanagh, A. Grigoryev, A. Melnik, [et al.] // *J. Anal. Toxicol.* – 2012. – V. 36. – P. 303.
247. Grigoryev, A. Gas and liquid chromatography-mass spectrometry detection of the urinary metabolites of UR-144 and its major pyrolysis product / A. Grigoryev, P. Kavanagh, A. Melnik, [et al.] // *J. Anal. Toxicol.* – 2013. – V. 37. – P. 265.
248. Григорьев, А.М. Обнаружение психоактивного компонента курительных смесей CP47,497 (C8) в моче методом хромато-масс-спектрометрии / А.М. Григорьев, А.А. Мельник, С.А. Савчук, [и др.] // *Сорбционно-хроматографические процессы.* – 2012. – V. 12. – P. 97.
249. Савчук, С.А. Хромато-масс-спектрометрический анализ в наркологической и токсикологической практике / С.А. Савчук, А.М. Григорьев. – М.: URSS, 2013. – 224 с.
250. Kavanagh, P. Detection and tentative identification of urinary phase I metabolites of phenylacetylindole cannabimimetics JWH-203 and JWH-251, by GC–MS and LC-MS/MS / P. Kavanagh, A. Grigoryev, A. Melnik, [et al.] // *J. Chromatogr. B.* – 2013. – V. 934. – P. 102.
251. Beuck, S. Structure characterization of urinary metabolites of the cannabimimetic JWH-018 using chemically synthesized reference material for the support of LC-MS/MS-based drug testing / S. Beuck, I. Moller, A. Thomas, [et al.] // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2011. – V. 401. – P. 493.

252. Sobolevsky, T. Detection of urinary metabolites of AM-2201 and UR-144, two novel synthetic cannabinoids / T. Sobolevsky, I. Prasolov, G. Rodchenkov // *Drug Test. Anal.* – 2012. – V. 4. – P. 745.
253. Hutter, M. Identification of the major urinary metabolites in man of seven synthetic cannabinoids of the aminoalkylindole type present as adulterants in “herbal mixtures” using LC-MS/MS techniques / M. Hutter, S. Broecker, S. Kneisel, [et al.] // *J. Mass Spectrom.* – 2012. – V. 47. – P. 54.
254. Kim, U. Tentative identification of phase I metabolites of HU-210, a classical synthetic cannabinoid, by LC-MS/MS / U. Kim, M. J. Jin, J. Lee, [et al.] // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2012. – V. 64. – P. 26.
255. De Brabanter, N In vivo and in vitro metabolism of the synthetic cannabinoid JWH-200 / N. De Brabanter, S. Esposito, E. Tudela, [et al.] // *Rap. Comm. Mass Spec.* – 2013. – V. 27. – P. 2115.
256. Gandhi, A.S. First Characterization of AKB-48 Metabolism, a Novel Synthetic Cannabinoid, Using Human Hepatocytes and High-Resolution Mass Spectrometry / A.S. Gandhi, M. Zhu, S. Pang, [et al.] // *AAPS J. BMC Biol.* – 2013. – V. 15. – P.1091.
257. Hutter, M. Characteristics of the designer drug and synthetic cannabinoid receptor agonist AM-2201 regarding its chemistry and metabolism / M. Hutter, B. Moosmann, S. Kneisel, [et al.] // *J. Mass Spec.* – 2013. – V. 48. – P. 885.
258. Jang, M. Determination of AM-2201 metabolites in urine and comparison with JWH-018 abuse / M. Jang, W. Yang, I. Shin, [et al.] // *Int. J. Legal Med.* – 2014. – V. 128. – P. 285.
259. Jin, M.J. Characterization of in vitro metabolites of CP 47,497, a synthetic cannabinoid, in human liver microsomes by LC-MS/MS / M.J. Jin, J. Lee, M.K. In, [et al.] // *J. Forensic Sci.* – 2013. – V. 58. – P. 195.
260. Lovett, D.P. Structure elucidation and identification of a common metabolite for naphthoylindole-based synthetic cannabinoids using LC-TOF and comparison to a synthetic reference standard / D.P. Lovett, E.G. Yanes,

- T.W. Herbelin, [et al.] // *Forensic Sci. Int.* – 2013. – V. 226. – P. 81.
261. Patton, A.L. Targeted Metabolomic Approach for Assessing Human Synthetic Cannabinoid Exposure and Pharmacology / A.L. Patton, K.A. Seely, K.C. Chimalakonda, [et. al] // *Anal. Chem.* – 2013. – V. 85. – P. 9390.
262. Катаев, С.С. Идентификация маркеров каннабимиметиков РВ-22 и РВ-22F в моче методом ГХ-МС / С.С. Катаев, Н.Б. Борисова, О.Н. Дворская // *Бутлеровские сообщения.* – 2013. – Т. 34. – №4. – С. 116.
263. Катаев, С.С. Идентификация метаболитов каннабимиметика АВ-PINACA в моче методом ГХ-МС / С.С. Катаев, Н.Б. Борисова, О.Н. Дворская // *Бутлеровские сообщения.* – 2013. – Т. 35. – №9. – С. 131.
264. Катаев, С.С. Идентификация метаболитов каннабимиметика РВ-22 в моче / С.С. Катаев, А.Б. Мелентьев, О.Н. Дворская // *Бутлеровские сообщения.* – 2013. – Т. 36. – №10. – С. 29.
265. Chimalakonda, K.C. Cytochrome P450-mediated Oxidative Metabolism of Abused Synthetic Cannabinoids Found in "K2/Spice": Identification of Novel Cannabinoid Receptor Ligands / K.C. Chimalakonda, K.A. Seely, S.M. Bratton, [et. al] // *Drug Metab. Dispos.* – 2012. – V. 40. – P. 2174.
266. Chimalakonda, K.C. Conjugation of Synthetic Cannabinoids JWH-018 and JWH-073, Metabolites by Human UDP-Glucuronosyltransferases / Chimalakonda, K.A. Seely, S.M. Bratton, [et. al] // *Drug Metab. Dispos.* – 2011. – V. 39. – P. 1967.
267. Chimalakonda, K.C., Solid-Phase Extraction and Quantitative Measurement of Omega and Omega-1 Metabolites of JWH-018 and JWH-073 in Human Urine / K.C. Chimalakonda, C.L. Moran, P.D. Kennedy, [et. al] // *Anal. Chem.* – 2011. – V. 83. – P. 6381.
268. Möller, I. Screening for the synthetic cannabinoid JWH-018 and its major metabolites in human doping controls / I. Möller, A. Wintermeyer, K.

- Bender, [et al.] // *Drug Test. Anal.* – 2011. – V. 3. – P. 609.
269. ElSohly, M.A. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis of urine specimens for K2 (JWH-018) metabolites / M.A. ElSohly, W. Gul, K.M. ElSohly, [et al.] // *J. Anal. Toxicol.* – 2011. – V. 35. – P. 487.
270. Moran, C.L. Quantitative Measurement of JWH-018 and JWH-073 Metabolites Excreted in Human Urine / C.L. Moran, V.-H. Le, K.C. Chimalakonda, [et al.] // *Anal. Chem.* – 2011. – V. 83. – P. 4228.
271. De Jager, A.D. LC-MS/MS method for the quantitation of metabolites of eight commonly-used synthetic cannabinoids in human urine – An Australian perspective / A.D. de Jager, J.V. Warner, M. Henman, [et al.] // *J. Chromatogr. B.* – 2012. – V. 897. – P. 22.
272. Arntson, A. Validation of a Novel Immunoassay for the Detection of Synthetic Cannabinoids and Metabolites in Urine Specimen / A. Arntson, B. Ofsa, D. Lancaster, [et al.] // *J. Anal. Toxicol.* – 2013. – V. 37. – P. 284.
273. Jang, M. Monitoring of urinary metabolites of JWH-018 and JWH-073 in legal cases / M. Jang, W. Yang, H. Choi, [et al.] // *Forensic Sci. Int.* – 2013. – V. 231. – P. 13.
274. Yanes, E.G. High-throughput bioanalytical method for analysis of synthetic cannabinoid metabolites in urine using salting-out sample / E.G. Yanes, D.P. Lovett // *J. Chromatogr. B.* – 2012. – V. 909. – P. 42.
275. Emerson, B. Gas chromatography–mass spectrometry of JWH-018 metabolites in urine samples with direct comparison to analytical standards / B. Emerson, B. Durham, J. Gidden, [et al.] // *Forensic Sci. Int.* – 2013. – V. 229. – P. 1.
276. Kroner, L. A pragmatic approach to detect SPICE-metabolites in urine with HPLC-MS/MS / L. Kroner, V.C. Spencer // *Toxichem Krimtech.* – 2013. – V. 80. – P. 375.
277. Wohlfarth, A. Qualitative Confirmation of 9 Synthetic Cannabinoids and 20 Metabolites in Human Urine Using LC-MS/MS and Library Search / A. Wohlfarth, K.B. Scheidweiler, X. Chen, [et al.] // *Anal. Chem.* – 2013. –

- V. 85. – № 7 – P. 3730.
278. Ioannides, C. Enzyme Systems that Metabolise Drugs and Other Xenobiotics / C. Ioannides. – Chichester: John Wiley & Sons Ltd., 2001. – 566 p.
279. Pearson, J.M. Three Fatal Intoxications Due to Methylone / J.M. Pearson, T.L. Hargraves, L.S. Hair, [et al.] // Drug Test. Anal. – 2011. – V. 3. – P. 483.
280. Wiergowski, M. Determination of THC, THC-COOH, CBN and CBD in hair with application of derivatisation and chromatographic techniques / M. Wiergowski, M. Patelczyk, K. Galer, [et al.] // Prob. Forensic Sci. – 2005. – V. 112. – P. 188.
281. Baptista, M. J. Hair analysis for Δ^9 -THC, Δ^9 -THC-COOH, CBN and CBD, by GC/MS-EI Comparison with GC/MS-NCI for Δ^9 -THC-COOH / M.J. Baptista, P.V. Monsanto, E.G. Pinho Marques, [et al.] // Forensic Sci. Int. – 2002. – V.128. – P. 66.
282. Emidio, E.S. Validation of an analytical method for analysis of cannabinoids in hair by headspace solid-phase microextraction and gas chromatography-ion trap tandem mass spectrometry / E.S. Emidio, M. Prata, H.S. Dorea // Anal. Chim. Acta. – 2010. – V. 670. – P. 63.
283. Bosch, M.E. Morphine and its metabolites: analytical methodologies for its determination / M.E. Bosch, A.R. Sanchez, F.S. Rojas, [et al.] // J. Pharm. Biomed. Anal. – 2007. – V. 43. – P. 799.
284. Rana, S. Rapid analysis of urinary opiates using fast gas chromatography–mass spectrometry and hydrogen as a carrier gas / S. Rana, R.K. Garg, A. Singla // Egyptian J. Forensic Sci. – 2014. – V. 4. – P. 100.
285. Lin, H.R. Simultaneous determination of opiates, methadone, buprenorphine and metabolites in human urine by superficially porous liquid chromatography tandem mass spectrometry / H.R. Lin, C.L. Chen, C.L. Huang, [et al.] // J. Chromatogr. B. – 2013. – V. 925. – P. 10.

286. Fernandez, M. A quantitative, selective and fast ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry method for the simultaneous analysis of 33 basic drugs in hair (amphetamines, cocaine, opiates, opioids and metabolites) / M. Fernandez, V. Di Fazio, S.M. Wille, [et al.] // *J. Chromatogr. B.* – 2014. – V. 965. – P. 7.
287. Yamada, H. Metabolism of Drugs of Abuse: Its contribution to the Toxicity and the Inter-individual Differences in Drug sensitivity / H. Yamada, Y. Ishii, K. Oguri // *J. Health Sci.* – 2005. – V. 51. – P. 1.
288. Fernandez, P. HPLC-DAD determination of opioids, cocaine and their metabolites in plasma / P. Fernandez, L. Morales, C. Vazquez, [et al.] // *Forensic Sci. Int.* – 2006. – V. 161. – P. 31.
289. Pizzolato, T. LC-based analysis of drugs of abuse and their metabolites in urine / T. Pizzolato, M. J. de Alda, D. Barcelo // *TrAC Trends in Anal. Chem.* – 2007. – V. 26. – P. 609.
290. Jufer, R.A. Elimination of Cocaine and Metabolites in Plasma, Saliva and Urine Following Repeated Oral Administration to Human Volunteers / R.A. Jufer, A. Wstadik, S.L. Walsh, [et al.] // *J. Anal. Tox.* – 2000. – V. 24. – P. 467.
291. Kolbrich, E.A. Major and Minor Metabolites of Cocaine in Human plasma following Controlled Subcutaneous Cocaine Administration / E.A. Kolbrich, A.J. Barnes, D.A. Gorelick, [et al.] // *J. Anal. Tox.* – 2006. – V. 30. – P. 501.
292. Steenkamp, P.A. Fatal Datura poisoning: identification of atropine and scopolamine by high performance liquid chromatography/photodiode array/mass spectrometry / P.A. Steenkamp, N.M. Harding, F.R. van Heerden, [et al.] // *Forensic Sci. Int.* – 2004. – V. 145. – P. 31.
293. Smith, E.A. Scopolamine Poisoning From Homemade 'Moon Flower' Wine / E.A. Smith, C.E. Meloan, J.E. Pickell, [et al.] // *J. Anal. Tox.* – 1991. – V. 15. – P. 216.

294. Kintz, P. Testing for Atropine and Scopolamine in Hair by LC-MS-MS after *Datura innoxia* Abuse / P. Kintz, M. Villain, Y. Barguil, [et al.] // *J. Anal. Tox.* – 2006. – V. 30. – P. 454.
295. Kato, N. Rapid and sensitive determination of tryptophan, serotonin and psychoactive tryptamines by thin-layer chromatography/fluorescence detection / N. Kato, T. Kojima, S. Yoshiyagawa, [et al.] // *J. Chromatogr. A.* – 2007. – V. 1145. – P. 229.
296. Cordero, R. Distribution of Concentrations of Cocaine and its metabolites in hair Collected Postmortem from Cases with Diverse Causes/Circumstances of Death / R. Cordero, S. Lee, S. Paterson // *J. Anal. Toxicol.* – 2010. – V. 34. – P. 543.
297. Weinmann, W. Simultaneous determination of THC-COOH and THC-COOH-glucuronide in urine samples by LC-MS/MS / W. Weinmann, S. Vogt, R. Goerke // *Forensic Sci. Int.* – 2000. – V. 113. – P. 381.
298. Pietsch, J. Simultaneous determination of thirteen plant alkaloids in a human specimen by SPE and HPLC / J. Pietsch, J. Gunther, T. Henle, [et al.] // *J. Sep. Sci.* – 2008. – V. 31. – P. 2410.
299. Zhang, Z. Carrier-mediated liquid phase microextraction coupled with high performance liquid chromatography for determination of illicit drugs in human urine / Z. Zhang, C. Zhang, X. Su, [et al.] // *Anal. Chim. Acta.* – 2008. – V. 621. – P. 185.
300. Kikura-Hanajiri, R. Liquid chromatographic–atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometric analysis of opiates and metabolites in rat urine after inhalation of opium / R. Kikura-Hanajiri, N. Kaniwa, M. Ishibashi, [et al.] // *J. Chromatogr. B.* – 2003. – V. 789. – P. 139.
301. Hasler F. Renal excretion profiles of psilocin following oral administration of psilocybin: a controlled study in man / F. Hasler, D. Bourquin, R. Brenneisen, [et al.] // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2002. – V. 30. – P. 331.

302. Wu, Y.H. Integration of GC/EI-MS and GC/NCI-MS for simultaneous quantitative determination of opiates, amphetamines, MDMA, ketamine, and metabolites in human hair / Y.H. Wu, K. L. Lin, S.C. Chen, [et al.] // *J. Chromatogr. B.* – 2008. – V. 870. – P. 192.
303. Yang, R. Determination of cannabinoids in biological samples using a new solid phase micro-extraction membrane and liquid chromatography-mass spectrometry / R. Yang, W. Xie // *Forensic Sci. Int.* – 2006. – V. 162. – P. 135.
304. Namera, A. Quantitative analysis of tropane alkaloids in biological materials by gas chromatography–mass spectrometry / A. Namera, M. Yashiki, Y. Hirose, [et al.] // *Forensic Sci. Int.* – 2002. – V. 130. – P. 34.
305. Mortier, K.A. Simultaneous, quantitative determination of opiates, amphetamines, cocaine and benzoylecgonine in oral fluid by liquid chromatography quadrupole-time-of-flight mass spectrometry / K.A. Mortier, K.E. Maudens, W.E. Lambert, [et al.] // *J. Chromatogr. B.* – 2002. – V. 779. – P. 321.
306. Lachenmeier, K. Determination of opiates and cocaine in hair using automated enzyme immunoassay screening methodologies followed by gas chromatographic-mass spectrometric (GC-MS) confirmation / K. Lachenmeier, F. Musshoff, B. Madea // *Forensic Sci. Int.* – 2006. – V. 159. – P. 189.
307. Klys, M. Usefulness of multi-parameter opiates-amphetamines-cocainics analysis in hair of drug users for the evaluation of an abuse profile by means of LC-APCI-MS-MS / M. Klys, S. Rojek, J. Kulikowska, [et al.] // *J. Chromatogr. B.* – 2007. – V. 854. – P. 299.
308. Montagna, M. Simultaneous hair testing for opiates, cocaine, and metabolites by GC–MS: a survey of applicants for driving licenses with a history of drug use / M. Montagna, C. Stramesi, C. Vignali, [et al.] // *Forensic Sci. Int.* – 2000. – V. 107. – P. 157.

309. Kushnir, M.M. Comparison of Four Derivatizing Reagents for 6-Acetylmorphine GC-MS Analysis / M.M. Kushnir, D.K. Crockett, G. Nelson, [et al.] // *J. Anal. Tox.* – 1999. – V. 23. – P. 262.
310. Hsu, M.-C. Detection of Abused Drugs in Urine by GC-MS / M.-C. Hsu, D. Chen, R. H. Liu // *J. Food Drug Anal.* – 2009. – V. 17. – N. 4. – P. 233.
311. Saito, T. simultaneous determination of ephedrines, amphetamines, cocaine, cocaine metabolites, and opiates in human urine by GC-MS / T. Saito, H. Mase, S. Takeichi, [et al.] // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2007. – V. 43. – P. 358.
312. Reid, M.J. Cannabinoid-induced alterations in brain disposition of drugs of abuse / M.J. Reid, L.M. Bornheim // *Biochem. Pharm.* – 2001. – V. 61. – P. 1357.
313. Andrews, R. A validated method for the analysis of cannabinoids in post-mortem blood using liquid-liquid extraction and two-dimensional gas chromatography-mass spectrometry / R. Andrews, S. Paterson // *Forensic Sci. Int.* – 2012. – V. 222. – P. 111.
314. Pichini, S. Development and validation of a liquid chromatography-mass spectrometry assay for the determination of opiates and cocaine in meconium / S. Pichini, R. Pacifici, M. Pellegrini, [et al.] // *J. Chromatogr. B.* – 2003. – V. 794. – P. 281.
315. Hassan, S.S. New potentiometric sensors based on selective recognition sites for determination of ephedrine in some pharmaceuticals and biological fluids / S.S. Hassan, A.H. Kamel, H. Abd El-Naby // *Talanta.* – 2013. – V. 103. – P. 330.
316. Fernandez, P. Optimization of a rapid microwave-assisted extraction method for the simultaneous determination of opiates, cocaine and their metabolites in human hair / P. Fernandez, M. Lago, R.A. Lorenzo, [et al.] // *J. Chromatogr B.* – 2009. – V. 877. – P. 1743.

317. Wei, P. Pharmacokinetic comparisons of five ephedrine alkaloids following oral administration of four different Mahuang-Guizhi herb-pair aqueous extracts ratios in rats / P. Wei, H. L. Huo, Q.H. Ma, [et al.] // *J. Ethnopharmacol.* – 2014. – V. 155. – P. 642.
318. Shamsipur, M. Extraction and determination of opium alkaloids in urine samples using dispersive liquid-liquid microextraction followed by high-performance liquid chromatography / M. Shamsipur, N. Fattahi // *J. Chromatogr. B.* – 2011. – V. 879. – P. 2978.
319. Fotouhi, L. Comparison of conventional hollow fiber based liquid phase microextraction and electromembrane extraction efficiencies for the extraction of ephedrine from biological fluids / L. Fotouhi, Y. Yamini, S. Molaei, [et al.] // *J. Chromatogr. A.* – 2011. – V. 1218. – P. 8581.
320. Li, L.J. Determination of ephedrine and codeine in human urine by cation-selective exhaustive injection and sweeping micellar electrokinetic chromatography / L.J. Li, S. G. Li, H. Y. Li, [et al.] // *Chinese Chem. Lett.* – 2009. – V. 20. – P. 84.
321. Aymard, G. Sensitive determination of ephedrine and norephedrine in human plasma samples using derivatization with 9-fluorenylmethyl chloroformate and liquid chromatography / G. Aymard, B. Labarthe, D. Warot, [et al.] // *J. Chromatogr. B.* – 2000. – V. 744. – P. 25.
322. Cooper, S.D. Determination of L-Ephedrine, Pseudoephedrine, and Caffeine in Rat Plasma by Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry / S.D. Cooper, B.L. Fletcher, M.A. Rehder Silinski, [et al.] // *J. Anal. Tox.* – 2011. – V. 35. – P. 341.
323. Zacs, D. Ultra high performance liquid chromatography–time-of-flight high resolution mass spectrometry in the analysis of hexabromocyclododecane diastereomers: Method development and comparative evaluation versus ultra high performance liquid chromatography coupled to Orbitrap high resolution mass spectrometry and

- triple quadrupole tandem mass spectrometry / D. Zacs, J. Rjabova, I. Pugajeva, [et al.] // *J. Chromatogr. A.* – 2014. – V. 1366. – P. 73.
324. ElSohly, M.A. Immunoassay and GC-MS Procedures for the Analysis of Drugs of Abuse in Meconium / M.A. ElSohly, D.F. Stanford, T.P. Murphy T.P., [et al.] // *J. Anal. Tox.* – 1999. – V. 23. – P. 436.
325. Rodriguez-Aller, M. Coupling ultra high-pressure liquid chromatography with mass spectrometry: Constraints and possible applications / M. Rodriguez-Aller, R. Gurny, J.-L. Veuthey, [et al.] // *J. Chromatogr. A.* – 2013. – V. 1292. – P. 2.
326. Tang, M.H. Simultaneous detection of 93 conventional and emerging drugs of abuse and their metabolites in urine by UHPLC-MS/MS / M.H. Tang, C.K. Ching, C.Y. Lee, [et al.] // *J. Chromatogr. B.* – 2014. – V. 969. – P. 272.
327. Dong, X. Molecularly imprinted solid-phase extraction of (-)-ephedrine from Chinese Ephedra / X. Dong, W. Wang, S. Ma, [et al.] // *J. Chromatogr. A.* – 2005. – V. 1070. – P. 125.
328. Poole, C. F. Gas chromatography on wall-coated open-tubular columns with ionic liquid stationary phases / C. F. Poole, N. Lenca // *J. Chromatogr. A.* – 2014. – V. 1357. – P. 87.
329. Zhao, M. Recent advances in the application of core-shell structured magnetic materials for the separation and enrichment of proteins and peptides / M. Zhao, Y. Xie, C. Deng, [et al.] // *J. Chromatogr. A.* – 2014. – V. 1357. – P. 182.
330. Chaudhuri, R.G. Shell Nanoparticles: Classes, Properties, Synthesis Mechanisms, Characterization, and Applications / R.G. Chaudhuri, S. Paria // *Chem. Rev.* – 2012. – V. 112. – P. 2373.
331. Hayes, R. Core-shell particles: Preparation, fundamentals and applications in high performance liquid chromatography / R. Hayes, A. Ahmed, T. Edge, [et al.] // *J. Chromatogr. A.* – 2014. – V. 1357. – P. 36.

332. Tang, S. Recent advances of ionic liquids and polymeric ionic liquids in capillary electrophoresis and capillary electrochromatography / S. Tang, S. Liu, Y. Guo, [et al.] // *J. Chromatogr. A.* – 2014. – V. 1357. – P. 147.
333. Socas-Rodríguez, B. Recent applications of carbon nanotube sorbents in analytical chemistry / B. Socas-Rodríguez, A.M. Herrera-Herrera, M. Asensio-Ramos, [et al.]// *J. Chromatogr. A.* – 2014. – V. 1357. – P. 110.
334. Peristyuy, A.A. Diamond based adsorbents and their application in chromatography / A.A. Peristyuy, O. Fedyanina, B. Paull, [et al.]// *J. Chromatogr. A.* – 2014. – V. 1357. – P. 68.
335. Liang, X. Carbon-based sorbents: Carbon nanotubes / X. Liang, S. Liu, S. Wang, [et al.] // *J. Chromatogr. A.* – 2014. – V. 1357. – P. 53.
336. Domínguez-Romero, J.C. Comparative evaluation of seven different sample treatment approaches for large-scale multiclass sport drug testing in urine by liquid chromatography–mass spectrometry / J.C. Domínguez-Romero, J.F. García-Reyes, A. Molina-Díaz // *J. Chromatogr. A.* – 2014. – V.1361. –P. 34.
337. Bjerver, K. Morphine intake from poppy seed food / K. Bjerver // *J. Pharm. Pharmacol.* – V. 34. – P. 798.
338. Колычев, И.А. Криминалистическое исследование наркотических средств, получаемых из растений мак / И.А. Колычев // *Судебная экспертиза.* – 2007. – №1. – С.102.
339. Камаев, А.В. Экспертное исследование опия, маковой соломы и других препаратов, кустарно изготавливаемых из мака, методом жидкостной хроматографии / А.В. Камаев. – М.: ЭКЦ МВД РФ, 1995. – 5 с.
340. Колычев, И.А. ВЭЖХ определение некоторых алкалоидов опия на семенах мака пищевого / Колычев И.А., Темердашев А.З.,

- Кальницкий А.Г. // Заводская лаборатория. Диагностика материалов. 2011. – Т. 77. – № 6. – С. 14.
341. John A., James C. Production of thebaine and oripavine // US Patent Application №6723894USA01B79/00. 2011.
342. Alexander, J. Tropane alkaloids (from *Datura* sp.) as undesirable substances in animal feed / J. Alexander, D. Benford, A. Cockburd // The EFSA Journal. – 2008. – V. 691. – P. 2.
343. Яковлев, Г.П. Лекарственное сырье растительного и животного происхождения. Фармакогнозия / Г.П. Яковлев. – СПб: СпецЛит, 2006. – 845 с
344. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. – М.: Медицина, 1989. – 400 с
345. Гринкевич, Н.И. Химический анализ лекарственных растений / Н.И. Гринкевич, Л.Н. Сафронич. – М.: Высшая Школа, 1983. – 176 с.
346. Jamdhade, M.S. Phytochemical studies on *Datura metel* linn. In Marathwada region, Maharashtra / M.S. Jamdhade, S.A. Survase, M.A. Kare, [et al.] // Journal of Phytology. – 2010. – V. 12. – №2. – P. 46.
347. Miraldi, E. Distribution of hyoscyamine and scopolamine in *Datura stramonium* / E. Miraldi, A. Masti, S. Ferri, [et al.] // Fitoterapia. – 2001. – V. 72. – P. 644.
348. Leroy, P. Determination of atropine in pharmaceutical dosage forms containing vegetal preparations, by high-performance liquid chromatography with UV and electrochemical detection / P. Leroy, A. Nicolas // J. Pharm. Biomed. Anal. – 1987. – V. 5. – №5. – P. 477.
349. Bo, T. Investigation of the effect of space environment on the contents of atropine and scopolamine in *Datura metel* by capillary zone electrophoresis / T. Bo, K. An Li, H. Liu // J. Pharm. Biomed. Anal. – 2003. – V. 31. – P. 885.
350. Yuan, B. Simultaneous determination of atropine, anisodamine, and scopolamine in plant extract by nonaqueous capillary electrophoresis

- coupled with electrochemiluminescence and electrochemistry dual detection / B. Yuan, C. Zheng, H. Teng, [et al.] // J. Chromatogr. A. – 2010. – V. 1217. – P. 171.
351. Tahara, S. Enantiomeric separation of atropine in Scopolia extract and Scopolia Rhizome by capillary electrophoresis using cyclodextrins as chiral selectors / S. Tahara, A. Okayama, Y. Kitada, [et al.] // J. Chromatogr. A. – 1999. – V. 848. – P. 465.
352. Sawabe, Y. Rapid determination of atropine and scopolamine content in scopolia extract powder by HPLC / Y. Sawabe, K. Yamasaki, T. Tagami, [et al.] // J. Nat. Med. – 2010. – V. 65. – P. 395.
353. Philipov S., Berkov S. GC-MS Investigation of Tropane Alkaloids in *Datura stramonium* / S. Philipov, S. Berkov // Verlag der Zeitschrift für Naturforschung. 2002. – V. 57. – P. 559.
354. Evans, W.C. Trease and Evans' Pharmacognosy (16th edition) / W.C. Evans, G.E. Trease. – NY: Saunders Ltd., 2009. – 616 p.
355. Aehle, E. Tropane alkaloid analysis by chromatographic and electrophoretic techniques: An update / E. Aehle, B. Dräger // J. Chromatogr. B. – 2010. – V. 878. – P. 1391.
356. Petruczynik, A. Effect of Chromatographic Conditions on the Separation and System Efficiency for HPLC of Selected Alkaloids on Different Stationary Phases / A. Petruczynik // J. AOAC Int. – 2011. – V. 94. – №1. – P. 77.
357. Темердашев, З.А. Определение фенольных соединений в лекарственных растениях методом обращено-фазовой ВЭЖХ / З.А. Темердашев, Н.А. Фролова, И.А. Колычев // Журн. Аналит. Хим. – 2011. – Т. 66. – №4. – С. 417.
358. Темердашев, А.З. ГХ-МС и ВЭЖХ-МС-определение некоторых наркотических средств природного и синтетического происхождения – производных N-алкил-3-индолилкетонов, α -аминоарилкетонов, п-аминобензойных кислот, каннабиноидов и тропановых алкалоидов /

А.З. Темердашев, И.А. Колычев, Н.В. Киселева, А.Г. Кальницкий // Аналитика и контроль. – 2012. – Т. 16. – № 3. – С. 240.

359. Recommended Methods for the Identification and Analysis of Cannabis and Cannabis Products. – NY: UN, 2009. – 60 p.