

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Краснодар

2015

Работа выполнена в ФГБОУ ВПО «Кубанский государственный университет»

Научный руководитель: **Киселева Наталия Владимировна** –
кандидат химических наук, доцент
(ФГБОУ ВПО «Кубанский государственный
университет»)

Официальные оппоненты: **Шпигун Олег Алексеевич** –
чл.-корр. РАН, доктор химических наук,
профессор МГУ имени М.В. Ломоносова

Савельева Елена Игоревна –
доктор химических наук, заведующая
лабораторией аналитической токсикологии
ФГУП «НИИ гигиены, профпатологии
и экологии человека»

Ведущая организация: ФГБОУ ВПО «Самарский государственный
аэрокосмический университет имени
академика С.П.Королева (национальный
исследовательский университет)»

Защита диссертации состоится 2 июля 2015 г. в 14 часов 00 минут
на заседании диссертационного совета Д 212.101.16 при ФГБОУ ВПО
«Кубанский государственный университет» по адресу: 350040, Краснодар,
ул. Ставропольская, д. 149, ауд. 3030Л.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в научной
библиотеке ФГБОУ ВПО «Кубанский государственный университет»
и в сети Интернет Минобрнауки РФ <http://vak.ed.gov.ru> и ФГБОУ ВПО
«Кубанский государственный университет» <http://www.kubsu.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2015 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Киселева
Наталия Владимировна

Актуальность работы. Психоактивные и наркотические соединения, извлекаемые из растительного сырья, известны с давних времен. На сегодняшний день существует большое количество нормативных документов, научных публикаций, 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.

Несмотря на усилия контрольных и надзирающих органов, постоянно формирующих и 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, что делает актуальной разработку новых методик их определения, позволяющих определять не только отдельные соединения, 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 (ГХ-МС). В первую очередь, это обуславливается наличием библиотек масс-спектров, полученных с использованием электронной ионизации. Возможность реализации режима селективного мониторинга ионов (SIM) и относительно низкие уровни фонового сигнала позволяют с использованием ГХ-МС и ВЭЖХ-МС определять малые количества веществ в различных типах проб – от лекарственных форм и до биологических жидкостей.

Настоящая диссертационная работа выполнялась в рамках проекта Госзадания Минобрнауки РФ (№ 4.873.2014/К от 18.07.2014 г.) и грантов 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 и способы их устранения;
- 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 и синтетического 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.

Научная новизна. Предложена аналитическая схема определения 52 наиболее распространенных наркотических и психоактивных средств природного и синтетического происхождения (тропановые, опийные алкалоиды, α -аминоарилкетоны, а также ряд производных N-алкилиндолилкетонов, N-алкилиндазолкетонов) в различных объектах, включающая скрининг, идентификацию и определение аналитов с использованием хроматографических методов.

Определены индексы удерживания и основные характеристичные ионы при ГХ-МС определении изученных наркотических средств. Для всех соединений установлено минимум два MRM перехода при проведении исследований методом ВЭЖХ-МС/МС, что, в совокупности с параметрами удерживания и результатами их ГХ-МС определения, делает возможным достоверное обнаружение следовых количеств веществ.

Предложена методика определения некоторых наркотических и психоактивных веществ в биологических жидкостях.

Практическая значимость. 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.

Показана возможность применения скрининга некоторых наркотических и психоактивных веществ в биологических жидкостях в практике химико-токсикологических лабораторий.

Положения, выносимые на защиту:

- Результаты исследований по оптимизации условий экстракции, концентрирования и определения опийных алкалоидов в образцах мака пищевого методом ВЭЖХ-ДМД.
- Результаты исследований по оптимизации условий подготовки, концентрирования и определения тропановых алкалоидов в образцах дурмана индийского методами ВЭЖХ-ДМД, ВЭЖХ-МС, ГХ-МС.
- Методики скрининга и определения некоторых наркотических и психоактивных веществ природного, синтетического происхождения в растительных объектах, лекарственных формах методами ВЭЖХ-МС/МС и ГХ-МС.
- Методика определения некоторых наркотических и психоактивных веществ в биологических жидкостях, результаты оценки матричных влияний.

Апробация работы. Результаты работы обсуждались на III Всероссийской конференции «Аналитика России» с международным

участием (Краснодар, 2009 г.), Всероссийской конференции «Аналитическая хроматография и капиллярный электрофорез» с международным участием (Краснодар, 2010 г.), Всероссийской конференции «XIX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии» с международным участием (Волгоград, 2011 г.), Всероссийском симпозиуме «Разделение и концентрирование в аналитической химии и радиохимии» с международным участием (Краснодар, 2011 г.), Всероссийской конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием «Менделеев-2012» (Санкт-Петербург, 2012 г.), Всероссийской конференции по аналитической спектроскопии с международным участием (Краснодар, 2012 г.), Всероссийской конференции «Аналитическая хроматография и капиллярный электрофорез» с международным участием (Краснодар, 2013 г.), международной конференции «IMA 2013-Instrumental Methods of Analysis-Modern Trends and Applications» (Салоники, Греция, 2013 г.), Втором съезде аналитиков России (Москва, 2013 г.), IV Всероссийском симпозиуме «Разделение и концентрирование в аналитической химии и радиохимии» с международным участием (Краснодар, 2014 г.).

Публикации. По материалам диссертации опубликованы 6 статей, 10 тезисов докладов и получен 1 патент РФ на изобретение.

Структура и объем работы. Диссертационная работа изложена на 170 страницах машинописного текста, содержит 26 таблиц и 41 рисунок, состоит из введения, литературного обзора, 6 глав экспериментальной части, общих выводов и списка цитируемой литературы из 359 наименований.

Личный вклад автора состоял в постановке и выполнении экспериментальных исследований, интерпретации данных, написании статей, подготовке докладов и выступлениях на конференциях, практической апробации полученных результатов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Реактивы и оборудование

Для идентификации тропановых алкалоидов использовались стандартные образцы атропина ($\geq 99\%$, Sigma-Aldrich) и скополамина ($\geq 90\%$, Sigma-Aldrich). Образцы морфина и кодеина были предоставлены из коллекции регионального управления ФСКН России по Краснодарскому

краю. Дериватизацию проб при определении аналитов проводили с использованием силилирующего агента BSTFA. Идентификация фенольных соединений проводилась с применением стандартных образцов ванилиновой, кофейной, транс-феруловой, 4-гидроксibenзойной, кумаровой кислот и ванилина. Стандартные образцы наркотических средств (чистота $\geq 90\%$) были предоставлены ЭКЦ МВД Краснодарского края.

Исследования проводились с использованием газового хроматографа Shimadzu GC-2010 с пламенно-ионизационным детектором, газового хромато-масс-спектрометра Shimadzu GC-2010 с квадрупольным масс-спектрометром Shimadzu QP-2010 Ultra, жидкостного хроматографа Shimadzu LC-20 Prominence с диодно-матричным детектором Shimadzu SPD-20MA и масс-спектрометрическим детектором Shimadzu LCMS-2010EV. Для проведения скрининга с использованием быстрой газовой хроматографии использовался газовый хромато-масс-спектрометр Thermo Trace-1310 с тройным квадрупольным масс-спектрометром Thermo TSQ Quantum XLS и системой ультравысокоэффективной жидкостной хроматографии Dionex Ultimate-3000 с тройным квадрупольным масс-спектрометром TSQ Quantum Access Max. Нецелевой скрининг проводился с использованием квадруполь-времяпролетного масс-спектрометра Agilent 6540, соединенного с жидкостным хроматографом Agilent 1290. Экспериментальные исследования по нецелевому скринингу маркеров употребления синтетических каннабиноидов проводились на базе ХТЛ наркодиспансера г. Томск.

Интерпретация масс-спектров проводилась с использованием библиотек масс-спектров Nist'08, Nist'11 и путем сопоставления параметров удерживания аналитов и стандартных веществ.

Объекты исследования: семена мака пищевого, приобретенные в розничной торговой сети; дурман индийский, собранный на территории г. Краснодара; образцы курительных смесей, «солей для ванн» и «удобрений», предоставленные ЭКЦ МВД Краснодарского края и региональным управлением ФСКН России по Краснодарскому краю. Образцы биологических жидкостей предоставлялись ХТЛ наркодиспансера г. Краснодара.

Во введении обоснована актуальность и практическая значимость работы, сформулированы цели и задачи исследования.

В обзоре литературы проведен анализ основных классов, проблемы идентификации наркотических средств природного и синтетического происхождения, приведены их классификация, методики их определения в растительном сырье, лекарственных формах и биологических объектах. Показано, что основным методом исследования анализируемых объектов является газовая хромато-масс-спектрометрия с электронной ионизацией, в качестве подтверждающего метода все чаще используется ВЭЖХ-МС/МС, в то время как при анализе биологических объектов все чаще основным методом становится ВЭЖХ-МС/МС.

Обсуждены подходы и решения при проведении анализа и скрининга наркотических средств, некоторые аспекты пробоподготовки при их определении, матричные эффекты.

В экспериментальной части описаны объекты исследования, реактивы и материалы, методы и методики проведения анализа, а также результаты проведенных исследований при скрининге и определении некоторых наркотических и психоактивных веществ природного и синтетического происхождения в растительном сырье и биологических жидкостях человека.

Определение наркотических и психоактивных веществ в растительном сырье

Природные наркотические и психоактивные вещества – опиийные и тропановые алкалоиды, триптамины и фенилэтиламины, практически все они широко используются в медицинских и иных целях. Каждый тип этих соединений по-своему воздействует на определенные типы рецепторов в организме человека (рис. 1) и все они являются психоактивными, наркотическими соединениями.



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

Основным источником наркотических алкалоидов опия является опий-сырец, который представляет собой свернувшийся млечный сок растения мака масличного, который попадает на семена при обмолоте, который производится 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. При определении опийных алкалоидов на семенах мака известные схемы извлечения включают трудоемкие, длительные, многократные стадии экстракции и реэкстракции аналитов и дальнейшее их определение методом ВЭЖХ.

Нами была разработана аналитическая схема определения низких содержаний опийных алкалоидов на семенах мака масличного пищевого. На рис. 2 приведена хроматограмма экстракта семян мака, полученная в ходе оптимизации состава экстрагента. Наилучший результат достигается при использовании экстрагента следующего состава: вода : ацетонитрил : о-фосфорная кислота в соотношении 40:10:0.05 мл. Определение аналитов проводилось с помощью метода ВЭЖХ-ДМД. Ввиду того, что морфин и кодеин слабо удерживаются, было принято решение использовать ион-парный реагент (додецилсульфат натрия), позволивший добиться большей эффективности разделения на используемой аналитической колонке [Separon SGX C18 (75 × 2.1, 5 мкм)]. Несмотря на то, что реагент считается динамическим модификатором подвижной фазы, в дальнейшем его достаточно сложно полностью удалить с сорбента.

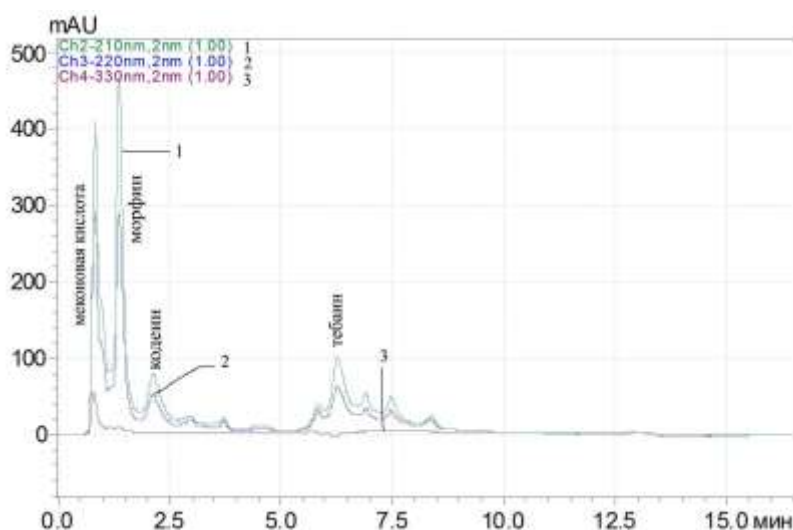


Рисунок 2 – Хроматограмма экстракта семян мака

В качестве подтверждающего метода при проведении идентификации использовали ГХ-МС, для этого вводились дополнительные стадии пробоподготовки – защелачивание экстракта и его упаривание до сухого остатка с дальнейшим перерастворением в хлороформе, что неминуемо приводило к определенным потерям аналита. Идентификация веществ в полученных пробах осуществлялась с использованием параметров удерживания (путем сравнения их с параметрами удерживания стандартных образцов) и библиотечного поиска (ГХ-МС).

Предложенный способ позволял проводить достаточно точное и экспрессное определение опиатов, но в дальнейшем было принято решение изменить не только схему подготовки проб, но и условия детектирования с целью расширения круга определяемых соединений.

При проведении исследований дурмана индийского, содержащего тропановые алкалоиды (атропин и скополамин), были рассмотрены несколько вариантов пробоподготовки с целью оптимизации условий их извлечения и определения аналитов. Состав экстрагента оптимизировали по эффективности извлечения тропановых алкалоидов путем перевода их в органическую фазу с последующей реэкстракцией в водную среду или экстракцией аналитов подкисленными солянокислыми водными и водноспиртовыми 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.

При проведении экстракции алкалоидов с использованием стандартизированного метода 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 и введении этанола в состав экстрагента (рис. 3), а полнота экстракции обеспечивается при использовании смеси 0.1 М соляной кислоты и спирта (70%) в соотношении 1:1 (v:v).

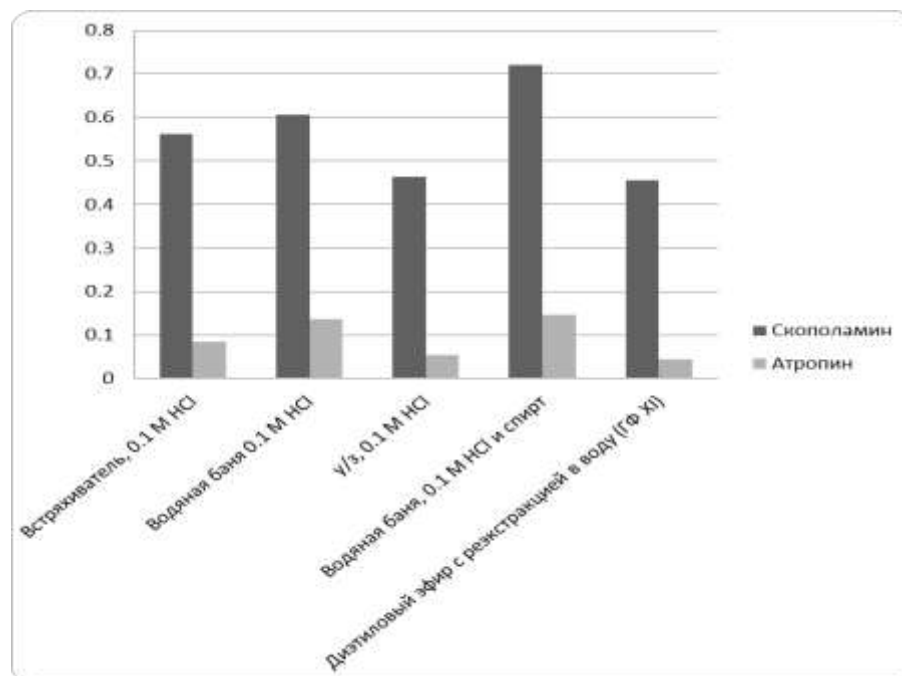


Рисунок 3 – Сравнительная оценка эффективности извлечения алкалоидов при различных условиях пробоподготовки (30 мин) и по фармакопейной методике

Количественное определение тропановых алкалоидов проводилось с использованием ВЭЖХ-ДМД ввиду их большой концентрации в конечном экстракте. Для разделения нами использовалась аналитическая колонка Phenomenex Luna C18 (250 × 2.1 мм, 5 мкм), которая обеспечила достаточно высокую эффективность разделения и позволила отказаться от использования ион-парного реагента.

При проведении оптимизации условий детектирования и извлечения алкалоидов было также отмечено, что количество соэкстрактивных

необратимо сорбирующихся веществ также очень велико, что приводит к резкому ухудшению эффективности их разделения. После 20 вколов эффективность разделения пиков существенно ухудшается (число теоретических тарелок уменьшается на 15%), а через 30 вколов – разделение аналитов в используемых условиях не происходит вообще (рис. 4).

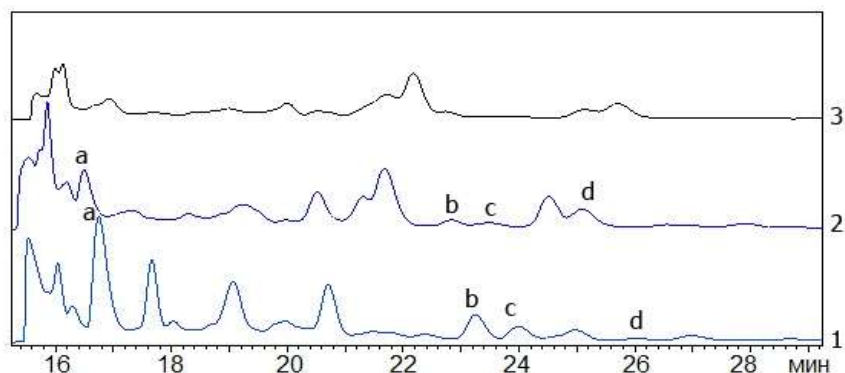


Рисунок 4 – Сравнение эффективности работы хроматографической колонки после первого (1), двадцатого (2) и тридцатого ввода пробы (3) без применения ТФЭ (а – скополамин, b – ванилиновая кислота, c – атропин, d – кофейная кислота)

Для очистки и предварительного концентрирования аналитов использовали твердофазную экстракцию (ТФЭ) с концентрирующим патроном Диапак C₁₈. Степень извлечения составила для скополамина 96%, а атропина – 89%, при этом пределы их детектирования и обнаружения составляли 3 и 10 мкг/мл соответственно.

Применение ТФЭ позволило использовать конечную пробу для проведения качественного анализа исследуемого материала методом ГХ-МС. Стоит отметить, что полученная проба деградирует в течение 24 ч.

Предложенный способ подготовки проб был положен в основу разработки способа определения каннабиноидов, содержащихся в конопле. Для удобства применения ГХ-ПИД детектирования при проведении подобного рода экспертиз пробоподготовка была незначительно видоизменена. Для экстракции аналитов из растительного сырья использовали 96.8% этиловый спирт и ультразвуковое извлечение.

Полученные пробы могут быть использованы как для ГХ, так и ВЭЖХ-определения каннабиноидов.

С учетом методических рекомендаций ООН целесообразно использование газохроматографического определения каннабиноидов с пламенно-ионизационным детектированием, а также проведение качественного анализа с использованием ГХ-МС. Оценка содержания каннабиноидов при этом 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.

Оптимизация условий извлечения каннабиноидов из конопли проводилась с помощью ультразвукового воздействия. Оценка эффективности предлагаемого способа проводилась путем сопоставления результатов разрабатываемой методики и методических рекомендаций, применяемой в криминалистической практике. Оценка содержания THC проводилась методом ГХ-ПИД с использованием метилстеарата, вносимого в качестве внутреннего стандарта на стадии экстракции из растительного сырья с учетом относительного массового коэффициента пересчета.

Проведенные исследования по оптимизации условий пробоподготовки показали (рис. 5), что применение ультразвука с последующим центрифугированием обеспечивает более высокую степень извлечения каннабиноидов (на 10%), чем при кипячении.

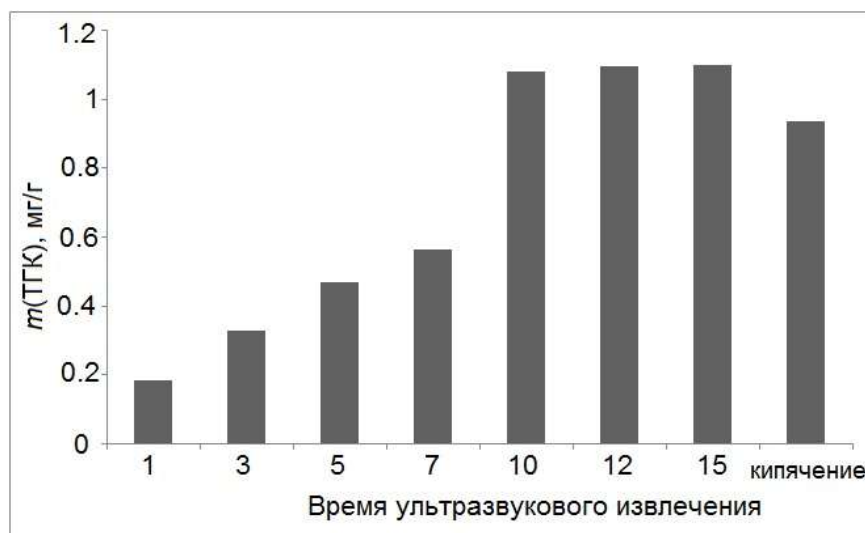


Рисунок 5 – Оптимизация условий извлечения ТНС из конопли (n=3)

Определение некоторых наркотических и психоактивных средств синтетического происхождения

Несмотря на предпринимаемые государственными и контрольными органами усилия, список запрещенных к обороту веществ постоянно пополняется, особенно наркотическими средствами синтетического происхождения. Спектр этих 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. Так называемые синтетические каннабиноиды не имеют ничего общего с природными каннабиноидами за исключением того, что они также являются агонистами каннабиноидных рецепторов (CB₁ и CB₂). 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.

Пробоподготовка, предложенная нами для определения природных каннабиноидов также была апробирована для приготовления проб

курительных смесей и показала возможность её использования. При анализе курительных смесей целесообразно предварительное существенное разбавление пробы (до 200 раз) ввиду высокой концентрации аналитов. Поскольку используемый способ экстракции не является селективным, целесообразной представлялась оценка количества соэкстрактивных веществ с целью установления возможных матричных влияний. Как видно из хроматограммы экстракта (рис. 6), в данных условиях количество соэкстрактивных веществ достаточно мало и не может оказывать существенное мешающее влияние.

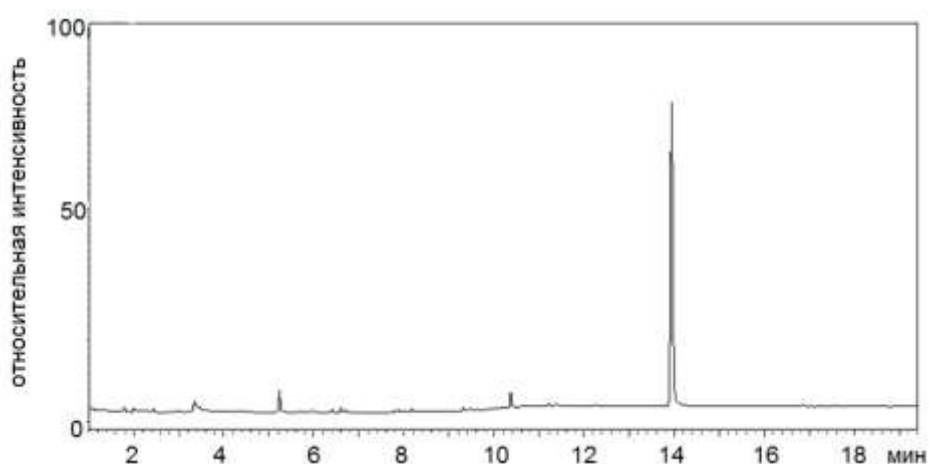


Рисунок 6 – Хроматограмма экстракта курительной смеси по полному ионному току (TIC)

При разработке методики определения наркотических соединений для подтверждения наличия определяемого соединения в пробе учитывались критерии ВАДА, 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. Для соединений, дающих малоинформативные спектры ЭИ, рекомендуется использовать как минимум один подтверждающий метод, особенно для веществ, дающих малоинформативные спектры ЭИ. Например, MDPV, α -PVP и нафирон дают единственный характеристичный ион со значением

m/z 126, но они имеют существенно отличающиеся индексы удерживания, по значениям которых их можно легко дифференцировать.

В качестве подтверждающего метода целесообразно применение УВЭЖХ-МС/МС, позволяющего существенно повысить экспрессность, точность и надежность определения. Предлагаемая нами методика позволяет определять одновременно 52 соединения с помощью УВЭЖХ-МС/МС за 10 мин, а ГХ-МС в режиме быстрой газовой хроматографии занимает не более 15 мин, таким образом, общее время от момента поступления пробы до получения результата не превышает 1 ч.

Определение некоторых наркотических и психоактивных веществ в биологических жидкостях

Определение наркотических и психоактивных веществ, их метаболитов в биологических жидкостях является одной из 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.

Так как синтетические каннабиноиды практически полностью метаболизируются 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. Большинство стимуляторов могут быть обнаружены в моче как в виде метаболитов, так и в виде нативных веществ. Исследования проводились нами методом УВЭЖХ-МС/МС, который позволил проводить максимально экспрессное определение аналитов при минимальной пробоподготовке таких образцов, как моча и кровь.

Наиболее простой процедурой подготовки проб к анализу является разбавление пробы. В этом случае не происходит потерь аналитов, но возможно определение только конъюгированных форм метаболитов, но данный способ пригоден для определения нативных веществ (рис. 7).

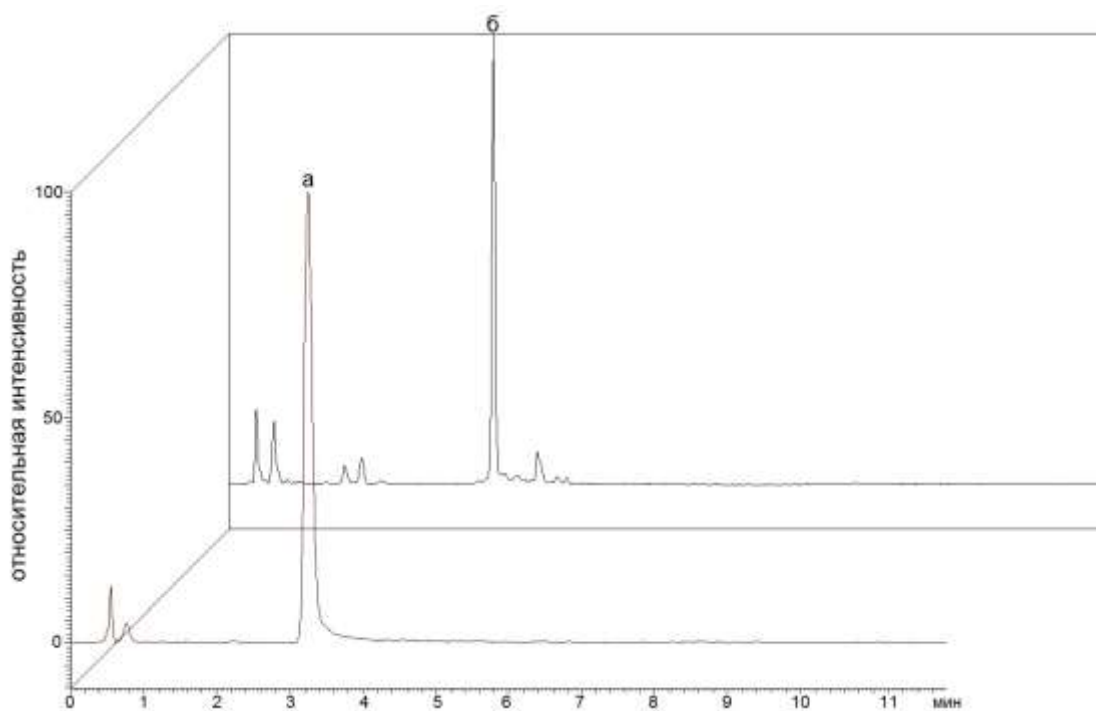


Рисунок 7 – Хроматограмма образца мочи, содержащей α -PVP (а) и MDPV (б)

Стоит отметить, что подобная подготовка испытуемого образца не позволяет очистить пробу и приводит к достаточно быстрому выходу из строя хроматографической колонки. Очистка проб возможна с использованием ТФЭ или минерального гидролиза, разрушающего ряд высокомолекулярных соединений. Однако в этом случае необходимо помнить, что на некоторые соединения минеральный гидролиз может оказать негативное влияние (например, тропановые алкалоиды подвержены гидролизу).

Ферментативный гидролиз является более мягким и экспрессным способом подготовки проб для определения не только нативных стимуляторов, но и их метаболитов, но предпочтительным является применение минерального гидролиза, как более доступного и простого способа подготовки проб. Следует также отметить, что минеральный гидролиз обеспечивает большую чистоту анализируемых проб.

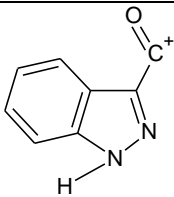
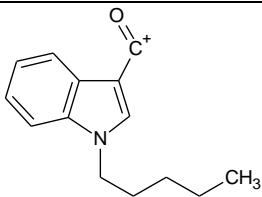
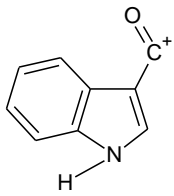
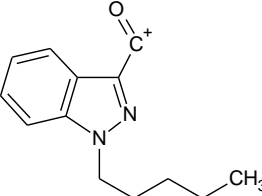
Программа элюирования и детектирования, используемая для проведения скрининга наркотических и психоактивных веществ в криминалистических объектах, позволяет проводить определение

большинства соединений на уровне 5 нг/мл и более, однако для ряда соединений наблюдаются существенные матричные эффекты, связанные с гашением ионизации (25–30%). Разработанный нами способ может использоваться в токсикологической практике (при проведении подобного рода исследований, как правило, не требуется определение следовых и ультраследовых концентраций веществ), но лишь для целевого скрининга веществ.

Для проведения нецелевого скрининга рекомендуется использовать масс-спектрометрию высокого разрешения, поскольку, как уже было отмечено выше, практически все синтетические каннабиноиды в организме полностью метаболизируют, а учитывая их разнообразие, проведение целевого скрининга крайне затруднено. Нами предложен подход по нецелевому скринингу синтетических каннабиноидов с использованием масс-спектрометрии высокого разрешения, основанный на том, что большинство известных синтетических каннабиноидов «конструируются» вокруг известной базовой структуры – индольной или индазольной. 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 и рассчитать их точную массу. В качестве иллюстраций в таблице приведены несколько подобных фрагментов.

Основным преимуществом такого подхода является возможность проведения ретроспективного анализа по выбранным ионам с учетом вновь поступившей информации, что особенно важно в случаях работы с малыми количествами испытуемого образца.

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

Точная масса фрагмента (а.е.м)	Структурная формула фрагмента	Точная масса фрагмента (а.е.м)	Структурная формула фрагмента
145.0396		214.1226	
144.0443		215.1179	

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 ПУБЛИКАЦИЙ

1. Темердашев, А.З. Эволюция новых наркотических средств и методы их определения / А.З. Темердашев, А.М. Григорьев, И.В. Рыбальченко // Журн. аналит. химии. – 2014. – Т. 69. – № 9. – С. 899.

2. Темердашев, А.З. Определение некоторых наркотических средств природного и синтетического происхождения с использованием методов хромато-масс-спектрометрии / А.З. Темердашев, Н.В. Киселева, В.Г. Матвиенко // Аналитика и контроль. – 2014. – Т. 18. – № 3. – С. 266.

3. Темердашев, А.З. Хроматографическое определение некоторых тропановых алкалоидов в дурмане индийском / А.З. Темердашев, И.А. Колычев, Н.В. Киселева // Журн. аналит. химии. – 2012. – Т. 67. – № 12. – С. 1084.

4. Темердашев, А.З. ГХ-МС и ВЭЖХ-МС-определение некоторых наркотических средств природного и синтетического происхождения – производных п-алкил-3-индолилкетонов, α-аминоарилкетонов, п-аминобензойных кислот, каннабиноидов и тропановых алкалоидов / А.З. Темердашев, Н.В. Киселева, И.А. Колычев, А.Г. Кальницкий // Аналитика и контроль. – 2012. – Т. 16. – № 3. – С. 240.

5. Колычев, И.А., Темердашев А.З., Киселева Н.В., Кальницкий А.Г. ВЭЖХ определение некоторых алкалоидов опия на семенах мака пищевого / И.А. Колычев, А.З. Темердашев, Н.В. Киселева, А.Г. Кальницкий // Заводская лаборатория. Диагностика материалов. – 2011. – Т. 77. – № 6. – С. 14.

6. Лабутин, А.В. Нецелевой скрининг маркеров синтетических каннабиноидов в моче методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием / А.В. Лабутин, А.З. Темердашев // Масс-спектрометрия. – 2015. – Т. 12. – № 1. – С. 30.

7. Колычев, И.А., Киселева, Н.В., Кальницкий, А.Г., Темердашев А.З. Способ определения опийных алкалоидов // Патент РФ на изобретение № 2429238. 2010.

8. Колычев, И.А. Определение наркотических алкалоидов опия на семенах масличного пищевого мака методом ВЭЖХ / И.А. Колычев, А.З. Темердашев, Н.В. Киселева, А.Г. Кальницкий // Материалы III Всероссийской конференции «Аналитика России» с международным участием. Краснодар. 2009. – С. 76.

9. Темердашев, А.З. Определение наркотических алкалоидов опия на семенах мака пищевого хроматографическими методами / А.З. Темердашев, И.А. Колычев, Н.В. Киселева, А.Г. Кальницкий // Материалы Всероссийской конференции «Аналитическая хроматография и капиллярный электрофорез» с международным участием. 2010. – С. 130.

10. Темердашев, А.З. ВЭЖХ-определение атропина и скополамина в дурмане индийском / А.З. Темердашев, И.А. Колычев, Н.В. Киселева // Материалы Всероссийской конференции «XIX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии» с международным участием. 2011. – Т.4. – С. 476.

11. Темердашев, А.З. Хроматографическое определение атропина и скополамина в дурмане индийском / А.З. Темердашев, И.А. Колычев, Н.В. Киселева // Материалы III Всероссийского симпозиума «Разделение и концентрирование в аналитической химии и радиохимии» с международным участием. 2011. – С. 276.

12. Темердашев, А.З. Определение содержания атропина и скополамина в различных частях растения дурман индийский / А.З. Темердашев, И.А. Колычев, Н.В. Киселева // Материалы VI всероссийской конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием «Менделеев-2012». 2012. – С. 285.

13. Темердашев, А.З. Определение некоторых наркотических средств природного и синтетического происхождения / А.З. Темердашев,

Н.В. Киселева, И.А. Колычев, А.Г. Кальницкий // Материалы Всероссийской конференции по аналитической спектроскопии с международным участием. 2012. – С. 208.

14. Темердашев, А.З. Хромато-масс-спектрометрическое определение некоторых наркотических средств природного и синтетического происхождения / А.З. Темердашев, Н.В. Киселева, В.Г. Матвиенко // Материалы II Всероссийской конференции «Аналитическая хроматография и капиллярный электрофорез» с международным участием. 2013. – С. 137.

15. 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.

16. Темердашев, А.З. О некоторых методических аспектах идентификации наркотических соединений, характеризующихся малоинформативными спектрами электронной ионизации / А.З. Темердашев, Н.В. Киселева // Материалы второго съезда аналитиков России. 2013. – С. 301.

17. Азарян, А.А. Определение некоторых стимуляторов в биологических жидкостях / Азарян А.А., Темердашев А.З., Киселева Н.В., Светличная Е.В. // Материалы IV Всероссийского симпозиума «Разделение и концентрирование в аналитической химии и радиохимии» с международным участием. 2014. – С. 192.

Автор выражает глубокую признательность к.х.н. И.А. Колычеву, а также сотрудникам ЭКС регионального управления ФСКН России по Краснодарскому краю, ЭКЦ МВД по Краснодарскому краю и ХТЛ наркодиспансера г. Краснодара за оказанную помощь и содействие.

Подписано в печать. Формат 60x84 1/16
Печать трафаретная. Бумага тип. № 1.
Усл. печ. л. 1,5. Тираж 100 экз. Заказ №
350040 г. Краснодар, ул. Ставропольская, д. 149.
Центр “Универсервис”, тел. 219-95-51