

УДК 340.67:543.51/.544.43:615.074



## ИДЕНТИФИКАЦИЯ МЕТАБОЛИТОВ КАННАБИМИМЕТИКА MDMB(N)-073F В МОЧЕ МЕТОДОМ ГАЗОВОЙ ХРОМАТОГРАФИИ С МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКИМ ДЕТЕКТИРОВАНИЕМ

С.С. Катаев<sup>1</sup>, О.Н. Дворская<sup>2</sup>, М.А. Гофенберг<sup>3,4,5</sup>

<sup>1</sup>Государственное казенное учреждение особого типа Пермского края

«Пермское краевое бюро судебно-медицинской экспертизы»

614077, Россия, Пермский край, г. Пермь, ул. Старцева, 61

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская

государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

614990, Россия, Пермский край, г. Пермь, ул. Полевая, 2

<sup>3</sup>Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области

«Областная наркологическая больница»

620030, Россия, Свердловская область, г. Екатеринбург, ул. Халтурина, 44А

<sup>4</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Свердловской области

«Свердловская областная клиническая психиатрическая больница»,

620034, Свердловская область, г. Екатеринбург, Сибирский тракт, 8 км.

<sup>5</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский

государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

620028, Свердловская область, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3.

E-mail: dvoksnik@gmail.com

Поступила в редакцию: 15.04.2019

Принята к печати: 30.04.2019

В начале 2019 года в ряде областей Российской Федерации появился новый представитель синтетических каннабимиметиков группы метилбутаноатиндазолкарбоксамидов – MDMB(N)-073F. Особенности фармакологического действия, клиническая картина отравлений MDMB(N)-073F не изучены, психоактивные эффекты, производимые MDMB(N)-073F, являются неисследованными. В этой связи изучение метаболизма нового каннабимиметика является важным аспектом в установлении факта приема MDMB(N)-073F при экспертных исследованиях биологических объектов.

**Цель исследования** – выявление метаболитов синтетического каннабимиметика MDMB(N)-073F в реальных образцах мочи с использованием твердофазной экстракции (ТФЭ) и газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ГХ-МС).

**Материалы и методы.** 10 образцов мочи были собраны в период с 15 по 29 марта 2019г. 8 проб мочи были доставлены из кабинетов медицинского освидетельствования г. Екатеринбурга и Свердловской области от лиц, освидетельствуемых на состояние опьянения; 2 образца мочи были получены от пациентов Свердловского областного центра острых отравлений при поступлении в токсико-реанимационное отделение с предварительным диагнозом «острое отравление синтетическими каннабимиметиками». В исследовании для подготовки проб применялись патроны для ТФЭ SampliQ EVIDEX – 200 мг – 3 мл (Agilent, США), для ферментативного гидролиза использовалась β-глюкуронидаза, Type HP-2, From Helix Pomatia, 100000 ЕД/мл (Sigma-ALDRICH CHEMI, Германия), в качестве инструментального метода анализа – газовая хроматография – масс-спектрометрия с использованием газового хроматографа Agilent 7820 с масс-селективным детектором Agilent 5975 (Agilent, США).

**Результаты и обсуждение.** Описаны метаболиты, позволяющие установить факт употребления каннабимиметика MDMB(N)-073F в процедуре скрининга мочи на наличие наркотических и лекарственных веществ с применением методов твердофазной экстракции и газовой хроматографии с масс-спектрометрией. Выполнена идентификация основных метаболитов MDMB(N)-073F в моче потребителей курительных смесей. Установлено, что метаболизм MDMB(N)-073F, главным образом, обусловлен гидролизом сложноэфирной группы, гидроксигированием, окислительным дефторированием и N-деалкилированием; большая часть образующихся метаболитов выводится с мочой в конъюгированном виде.

**Заключение.** Получены газохроматографические и масс-спектрометрические характеристики некоторых производных основных метаболитов нового синтетического каннабимиметика MDMB(N)-073F, которые могут быть полезны в практике судебно-химического и химико-токсикологического анализа.

**Ключевые слова:** MDMB(N)-073F, каннабимиметики, метаболизм, ферментативный гидролиз, твердофазная экстракция, газовая хроматография – масс-спектрометрия

**Для цитирования:** С.С. Катаев, О.Н. Дворская, М.А. Гофенберг. Идентификация метаболитов каннабимиметика MDMB(N)-073F в моче методом газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. *Фармация и фармакология*. 2019;7(2): 70-83. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-2-70-83

© С.С. Катаев, О.Н. Дворская, М.А. Гофенберг, 2019

**For citation:** S.S. Kataev, O.N. Dvorskaya, M.A. Gofenberg. Identification of cannabimimetic MDMB(N)-073F metabolites in urine by method of gas chromatography with mass spectrometric detection. *Pharmacy & Pharmacology*. 2019;7(2): 70-83. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-2-70-83

## IDENTIFICATION OF CANNABIMIMETIC MDMB(N)-073F METABOLITES IN URINE BY METHOD OF GAS CHROMATOGRAPHY WITH MASS SPECTROMETRIC DETECTION

S.S. Kataev<sup>1</sup>, O.N. Dvorskaya<sup>2</sup>, M.A. Gofenberg<sup>3,4,5</sup>

<sup>1</sup> Perm Regional Bureau of Forensic-Medical Expertise  
61, Startsev Str, Perm, Russia, 614077

<sup>2</sup> Perm State Pharmaceutical Academy  
2, Polevaya Str., Perm, Russia, 614990

<sup>3</sup> Regional Narcological Hospital  
144 A, Khalturin Str., Yekaterinburg, Russia, 620030

<sup>4</sup> Regional Clinical Psychiatric Hospital  
8 km, Sibirsky Trakt, Yekaterinburg, Russia, 620034

<sup>5</sup> Ural State Medical University  
3, Repin Str., Yekaterinburg, Russia, 620028

E-mail: dvoksnik@gmail.com

Received: 15.04.2019

Accepted for publication: 30.04.2019

**Background.** At the beginning of 2019, the use of a new representative of synthetic cannabimimetics of the methylbutanoate indazole carboxamides group, MDMB(N)-073F, was recorded in a number of regions in the Russian Federation. Characteristic features of the pharmacological effect, the clinical picture of MDMB(N)-073F poisoning have not been studied, the psychoactive effects produced by MDMB(N)-073F remain unexplored. In this regard, the study of the new cannabimimetic metabolism is an important aspect in establishing the fact of taking MDMB(N)-073F during expert studies of biological objects.

**The aim** of the research is identifying metabolites of synthetic MDMB(N)-073F cannabimimetics in real urine samples using solid-phase extraction (SPE) and gas chromatography (GC) with mass spectrometric detection (GC-MS).

**Materials and methods.** 10 urine samples were collected from March 15 to March 29, 2019. 8 urine samples were taken from the medical examination offices of the city of Yekaterinburg and the Sverdlovsk region from the persons examined for intoxication; 2 urine samples were obtained from the patients of the Sverdlovsk regional center of acute poisoning upon enrolment to the toxic-intensive care unit with a preliminary diagnosis of "acute poisoning by synthetic cannabimimetics". In the research, SampliQ EVIDEX-200 mg – 3 ml (Agilent, USA) cartridges were used for the sample preparation;  $\beta$ -glucuronidase Type HP-2, From Helix Pomatia, 100000 U/ml (Sigma-ALDRICH CHEMI, Germany) was used for enzymatic hydrolysis. Gas chromatography – mass spectrometry with the use of Agilent 7820 gas chromatograph with Agilent 5975 mass selective detector (Agilent, USA) was used as an instrumental method of the analysis.

**Results.** The metabolites that make it possible to establish the fact of taking MDMB(N)-073F cannabimimetics via urine screening procedure to detect the presence of narcotic and medicinal substances with the use of solid-phase extraction and gas chromatography methods with mass spectrometry, have been described. The major metabolites MDMB(N)-073F in the urine of smoking mixtures consumers have been identified. The metabolism of MDMB(N)-073F has been found to be mainly due to hydrolysis of the ester group, hydroxylation, oxidative defluorination and N-dealkylation. Most of the resulting metabolites are excreted in the urine in the conjugated form.

**Conclusion.** Gas chromatographic and mass spectrometric characteristics of some derivatives of the main metabolites of the new synthetic MDMB(N)-073F cannabimimetic have been obtained. This data can be used in the practice of forensic chemical and chemical toxicological analysis.

**Keywords:** MDMB(N)-073F, cannabimimetics, metabolism, enzymatic hydrolysis, solid-phase extraction (SPE), gas chromatography – mass spectrometry

### ВВЕДЕНИЕ

Законодательные усилия в области контроля за оборотом наркотических средств и психотропных веществ, предпринимаемые в последние годы, сократили масштабы появления серий новых «дизайнерских наркотиков», но тенденция к периодическому появлению новых представителей синтетических каннабимиметиков сохраняется. Синтетические каннабимиметики (СК) являются наиболее разнообразно представленной группой психоактивных веществ на

рынке нелегального оборота наркотических средств. За несколько последних лет сменилось несколько «поколений» синтетических каннабимиметиков.

Так, по химической структуре большинство СК, выявленных в 2014–2015 годах, входило в группы нафтоиндолов, 1-амино-1-оксобутаниндазолкарбоксамидов и метилбутаноатиндазолкарбоксамидов [1].

В начале 2019 года в ряде субъектов Российской Федерации появился новый представитель

СК группы метилбутаноатиндазолкарбоксамидов – MDMB(N)-073F, являющийся 4-фторпроизводным ранее встречавшегося MDMB(N)-073 [2].

СК MDMB(N)-073F согласно Постановлению Правительства РФ № 1097 (от 12 октября 2015 года) подпадает под действие перечня I списка наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров [3]. Исходя из химической структуры, MDMB(N)-073F является производным 2-(1-бутил-1H-индазол-3-карбоксамидо)уксусной кислоты.

Особенности фармакологического действия, клиническая картина отравлений MDMB(N)-073F не изучены, психоактивные эффекты, производимые MDMB(N)-073F являются неисследованными. В этой связи изучение метаболизма нового каннабимиметика представляется актуальным в практике экспертных учреждений, осуществляющих химико-токсикологический и судебно-химический анализ объектов.

**ЦЕЛЬЮ РАБОТЫ** является выявление метаболитов синтетического каннабимиметика MDMB(N)-073F в реальных образцах мочи с использованием твердофазной экстракции и газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Оборудование

- Газовый хроматограф – *Agilent 7820* (капиллярная колонка HP-5MS с внутренним диаметром 0,25 мм, длиной 30 м, толщиной пленки 0,25 мкм (*Agilent*, США);
- масс-селективный детектор *Agilent 5975* (*Agilent*, США);
- система с вакуумной камерой (12 позиций) (*Supelco*);
- насос низкого вакуума *KNF lab LABOPORT* (Франция);
- термоблок ПЭ-4030 (ОАО «Экрос», Россия);
- одноканальный испаритель ПЭ-2300 (ОАО «Экрос», Россия);
- микровстряхиватель ПЭ-2 (ОАО «Экрос», Россия);
- бытовая микроволновая печь *Supra MWS-1824SW* (Россия);
- патроны для ТФЭ *SampliQ EVIDEX* – 200 мг – 3 мл (*Agilent*, США);
- полуавтоматические пипетки-дозаторы (для отбора объемов жидкостей: 4–40, 40–200 мкл и 0,2–1, 1–5 мл).

### Материалы

Бис-триметилсилил-трифторацетамид (BSTFA), содержащий 1% триметилхлорсилана; β-глюкуронидаза, *Type HP-2, From Helix Pomatia*, 100000 ЕД/мл (*Sigma-ALDRICH CHEMI*, Германия). Используемые в исследовании реактивы и растворители марки «х.ч.». Хранение проб мочи до исследования осуществляли при + 4°C.

### Подготовка проб

10 образцов мочи были собраны в период с 15 по 29 марта 2019 г. 8 проб мочи были доставлены из кабинетов медицинского освидетельствования г. Екатеринбурга и Свердловской области от лиц, освидетельствуемых на состояние опьянения; 2 образца мочи были получены от пациентов Свердловского областного центра острых отравлений при поступлении в токсико-реанимационное отделение с предварительным диагнозом «острое отравление синтетическими каннабимиметиками». Подготовка образцов мочи с применением ферментативного гидролиза: к пробам мочи объемом по 1 мл прибавляли по 50 мкл спиртовых растворов внутренних стандартов: этилморфина гидрохлорида (0.02 мг/мл), *N*-этилбензиламина (0.01 мг/мл) и гексенала (0.2 мг/мл). Далее для одной параллели образцов мочи проводили предварительную подготовку образцов с применением ферментативного гидролиза. К пробе мочи прибавляли 250 мкл 1/15M фосфатного буфера pH 6 и 50 мкл β-глюкуронидазы, флакон укупоривали и выдерживали при 45°C в течение 2 часов.

К образцам мочи без гидролиза и после гидролиза прибавляли 2 мл 1/15 М фосфатного буфера (pH 4.8). Содержимое флаконов центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 минут, центрифугат отделяли от осадка.

Для экстракции использовали патроны для ТФЭ *SampliQ EVIDEX* (200 мг/3 мл) со смешанной фазой. Кондиционирование сорбента осуществляли путем последовательного пропускания через картридж 2 мл 95% этанола и 2 мл 1/15 М фосфатного буфера (pH 4.8). Далее загружали образец со скоростью 1 мл/мин. Промывку проводили последовательно: 1 мл 1/15 М фосфатного буфера (pH 4.8) и 1 мл 10% этанола. Сушку патрона производили под вакуумом в течение 20 минут. Элюат I получали двукратным пропусканием через патрон смеси *n*-гексан–этилацетат (2:1) по 2 мл. Элюат II - двукратным пропусканием через патрон смеси дихлорметан-2-пропанол – 25% аммиак (2:1:0.1) по 2 мл. Элюаты I и II испаряли в токе азота при 45°C.

### Дериватизация и исследование

#### Метилирование

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

#### Ацетилирование

К сухому остатку элюата II или элюата I (последний после процедуры метилирования) прибавляли 40

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

#### Получение триметилсилиловых эфиров

К сухому остатку элюата I или II прибавляли 100 мкл BSTFA, содержащего 1% триметилхлорсилана, герметично закрывали, перемешивали на микровстряхивателе и нагревали при 80°C в течение 60 минут в термоблоке. Виалу охлаждали и 2 мкл вводили в испаритель газового хроматографа.

#### Режим работы газового хроматографа с масс-селективным детектором

Скорость потока газа-носителя (гелий) через колонку 1.5 мл/мин, режим работы split/splitless (деление потока 15:1, с задержкой включения 1 мин после ввода пробы). Температура испарителя хроматографа и интерфейса детектора задавалась 250 и 280°C. Температура колонки: начальная 70°C в течение 2 мин и прогрев до 280°C со скоростью программирования 20 град/мин, выдержка при конечной температуре 8 мин.

Напряжение на умножителе масс-селективного детектора устанавливали равной величине автоматической настройки детектора. Регистрация масс-спектров для ацетильных и метильных производных в режиме полного сканирования ионов в интервале масс 42–450 а.е. Регистрация масс-спектров триметилсилильных производных в режиме полного сканирования ионов в интервале масс 43–650 а.е.

Обработку хроматограмм с целью идентифика-

ции компонентов проб проводили с использованием программ *MSD ChemStation E.02.01.1177 (Agilent)* и *AMDIS (The Automatic Mass Spectral Deconvolution and Identification System, NIST)*.

Степень конъюгирования метаболитов MDMB(N)-073F определяли для их метиловых эфиров по отношению площади пиков иона с величиной  $m/z$ : для M1 и артефакт M4 – 219, M2 – 249, M3 – 159, M5 – 245, M6 – 235, M7 и M9 – 189, M8 –  $m/z$  217 и площади пика иона  $m/z$  235 для *N*-метилгексенала (внутренний стандарт) в элюате I мочи без гидролиза и с ферментативным гидролизом. Для их триметилсилиловых эфиров M1, M10, M4 и артефакта M4 относительное содержание определяли путем внутренней нормализации по отношению площади пиков иона с величиной  $m/z$  219 в элюате I мочи с ферментативным гидролизом.

Результаты расчетов физико-химических констант ( $\log P$ ,  $K_{oc}$ ) получены с использованием пакета программ *ACD/Labs v6.0 (Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Canada)*.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Химическое название каннабимиметика MDMB(N)-073F – 2-[1-(4-фторбутил)-1*H*-индазол-3-карбоксамид]-3,3-диметилбутановой кислоты метиловый эфир; брутто формула:  $C_{19}H_{26}FN_3O_3$ ; молекулярная масса = 363.4 г/моль. Синонимы: 4-fluoro MDMB-BINACA, 4F-MDMB-BINACA, 4-fluoro MDMB-BUTINACA.

MDMB(N)-073F является производным уже известного соединения MDMB(N)-073 [2] и отличается от последнего наличием фтора в положении 4 алкильного заместителя индазольного гетероцикла. Химические структуры каннабимиметиков MDMB(N)-073 и MDMB(N)-073F приведены на рисунке 1.

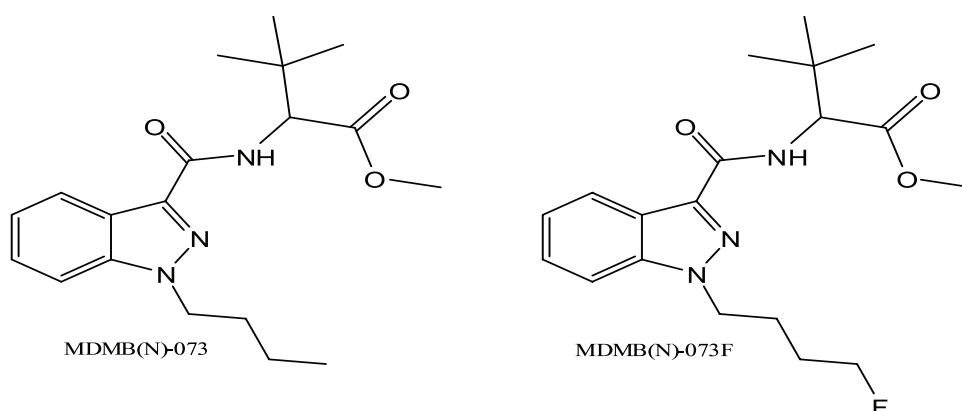


Рисунок 1 – Химические структуры каннабимиметиков MDMB(N)-073 и MDMB(N)-073F

Предполагаемая химическая структура метаболитов MDMB(N)-073F, идентифицированных при исследовании образцов мочи лиц, употреблявших курительные смеси, представлена на рисунке 2.

Структуры метаболитов определяли на основании масс-фрагментации пиков, выявленных на хроматограммах, полученных при исследовании проб мочи потребителей наркотических средств, а также, исходя

из литературных данных по масс-фрагментации метаболитов MDMB(N)-073 [2] и 5F-AB-PINACA [4]. Для установления свойств функциональных групп в структуре метаболитов применяли различные виды

derivatизации, а также последовательное их сочетание. На рисунках 3–16 приведены предполагаемые структуры и масс-спектры производных метаболитов M1-M10 MDMB(N)-073F.

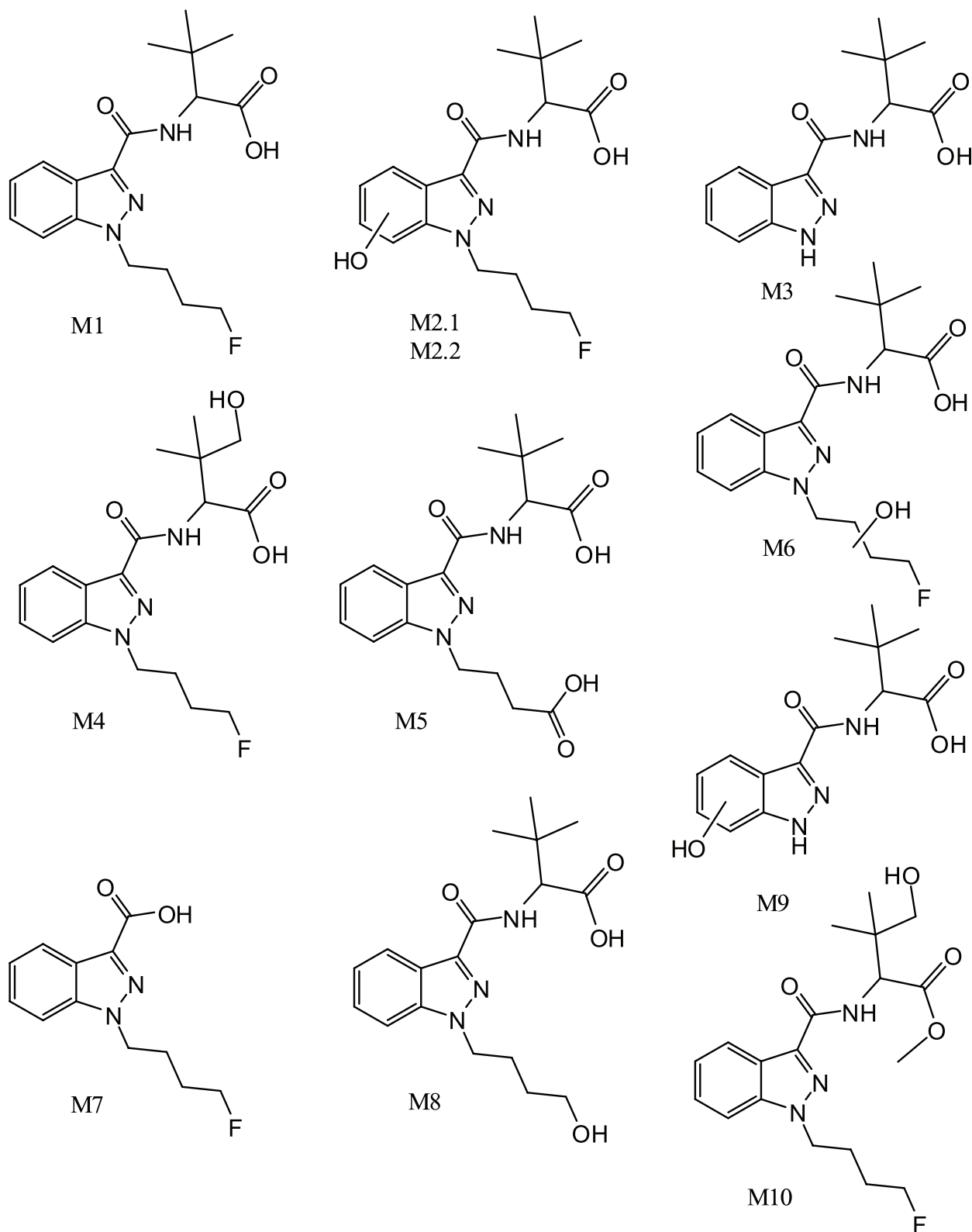


Рисунок 2 – Предполагаемые химические структуры метаболитов каннабимиметика MDMB(N)-073F

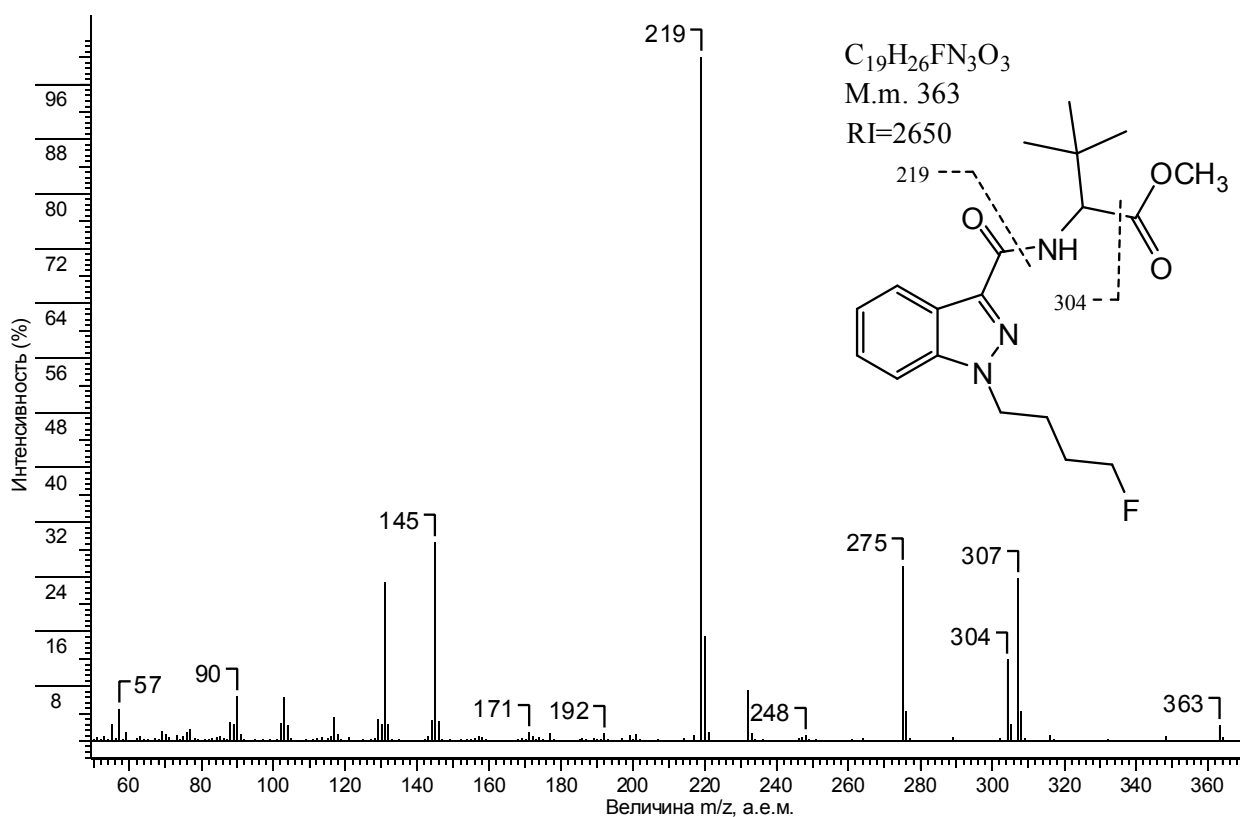


Рисунок 3 – Масс-спектр, индекс удерживания и структура метилового эфира метаболита M1

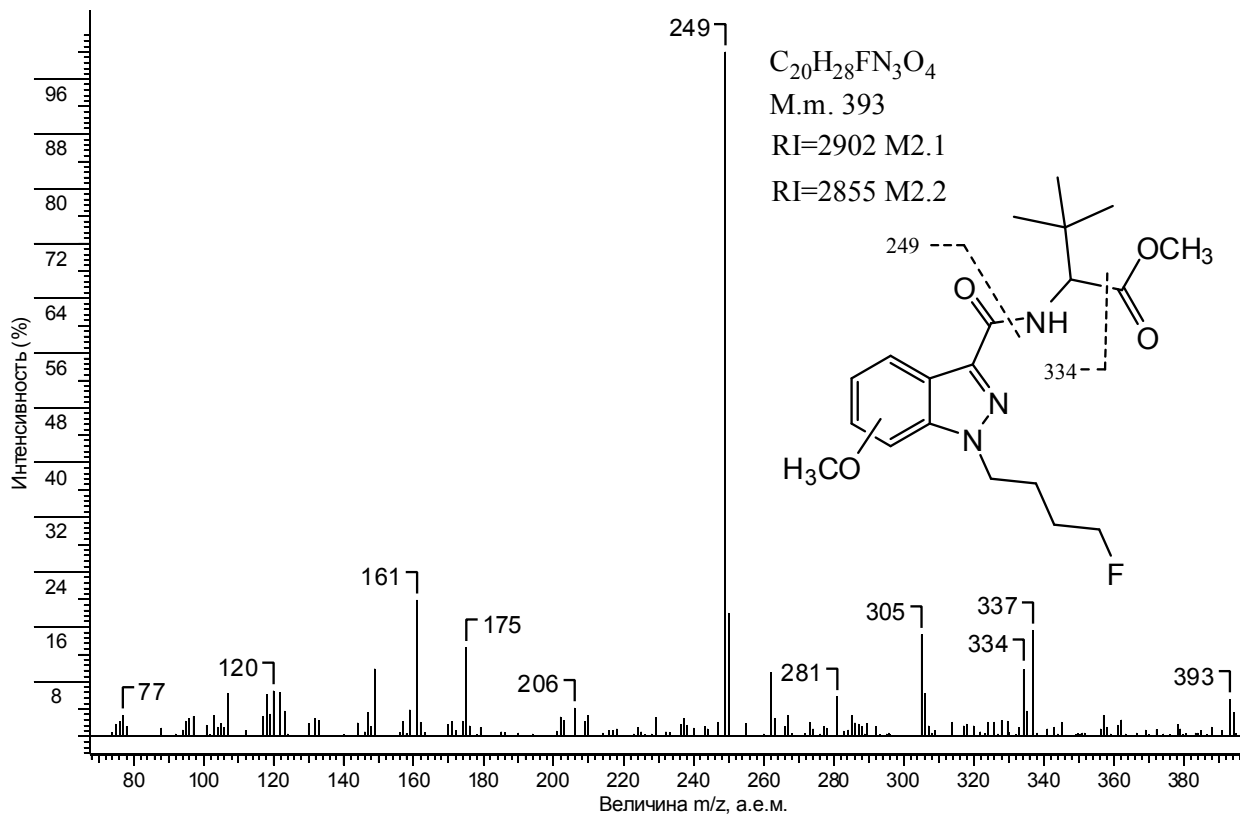


Рисунок 4 – Масс-спектр, индекс удерживания и структура диметилового эфира метаболита M2.2.

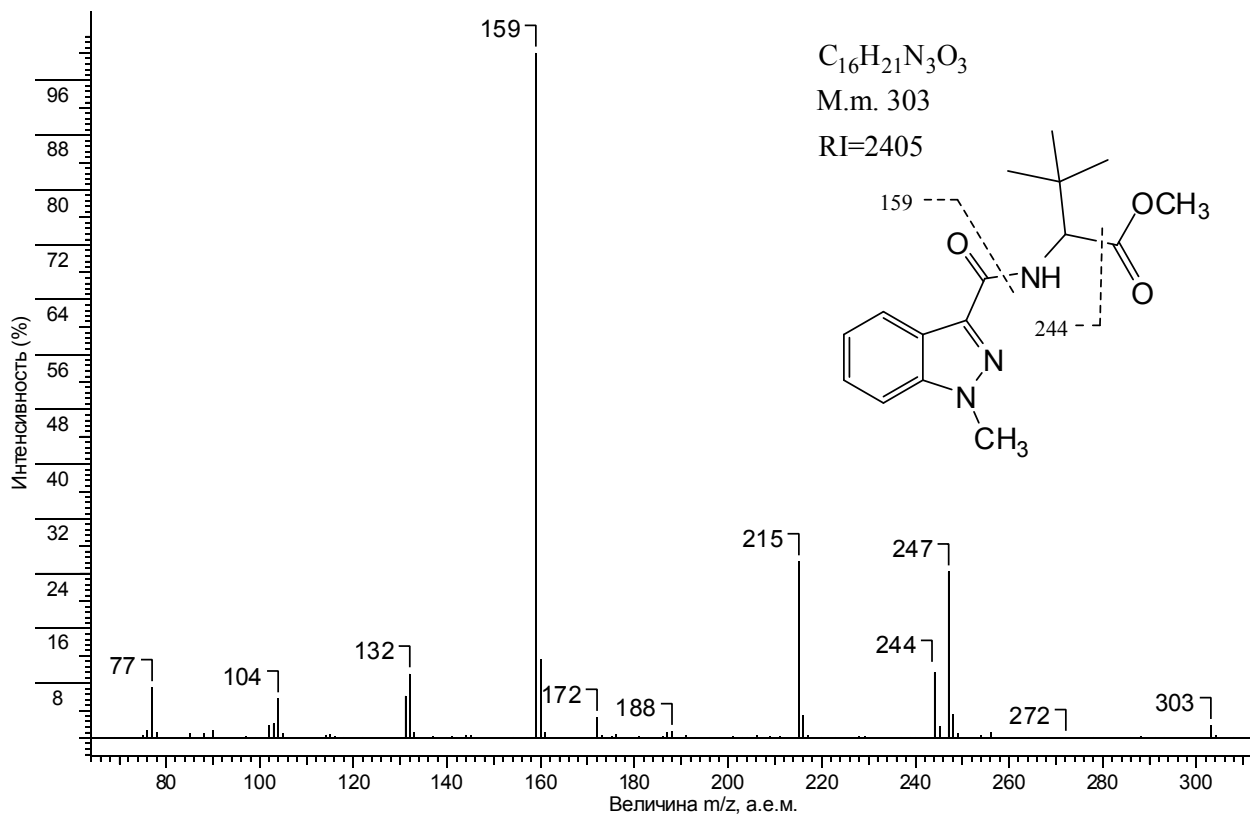


Рисунок 5 – Масс-спектр, индекс удерживания и структура диметильного производного М3

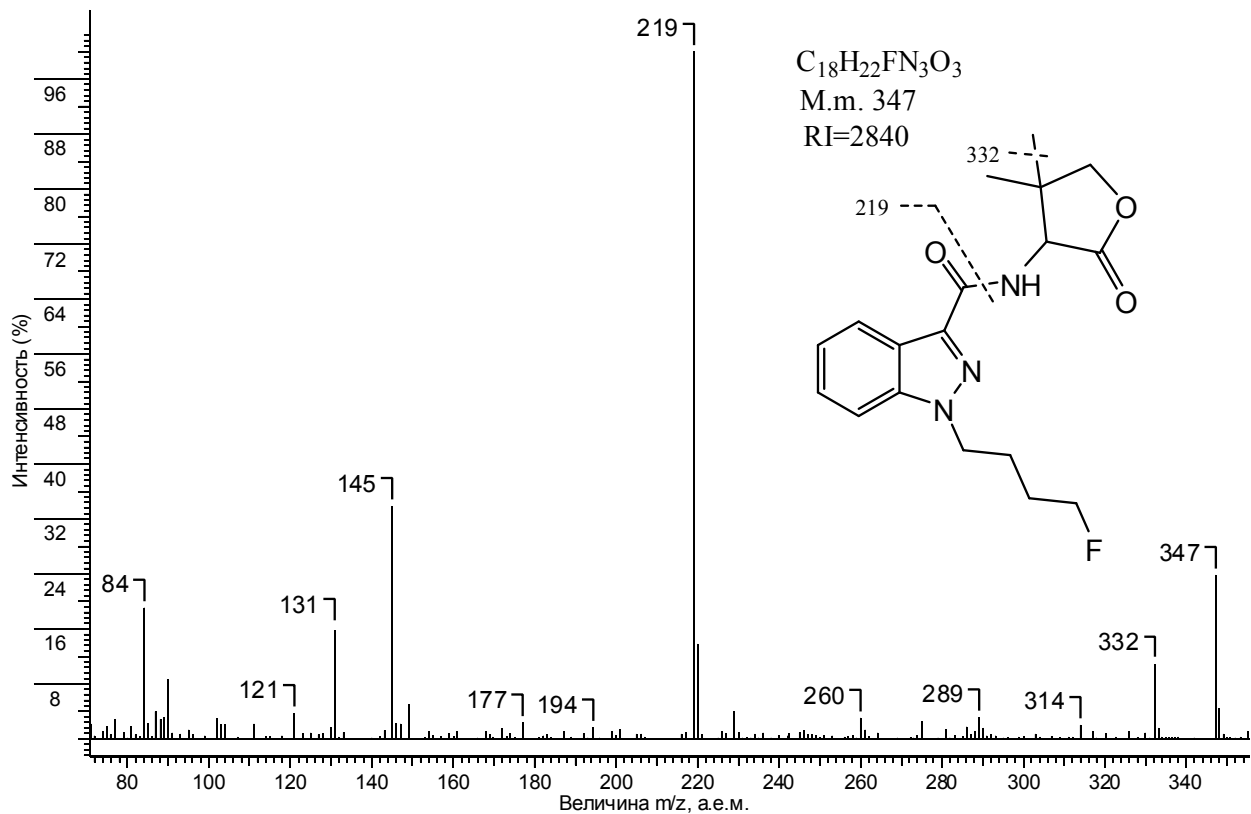


Рисунок 6 – Масс-спектр, индекс удерживания и структура артефакта метаболита М4

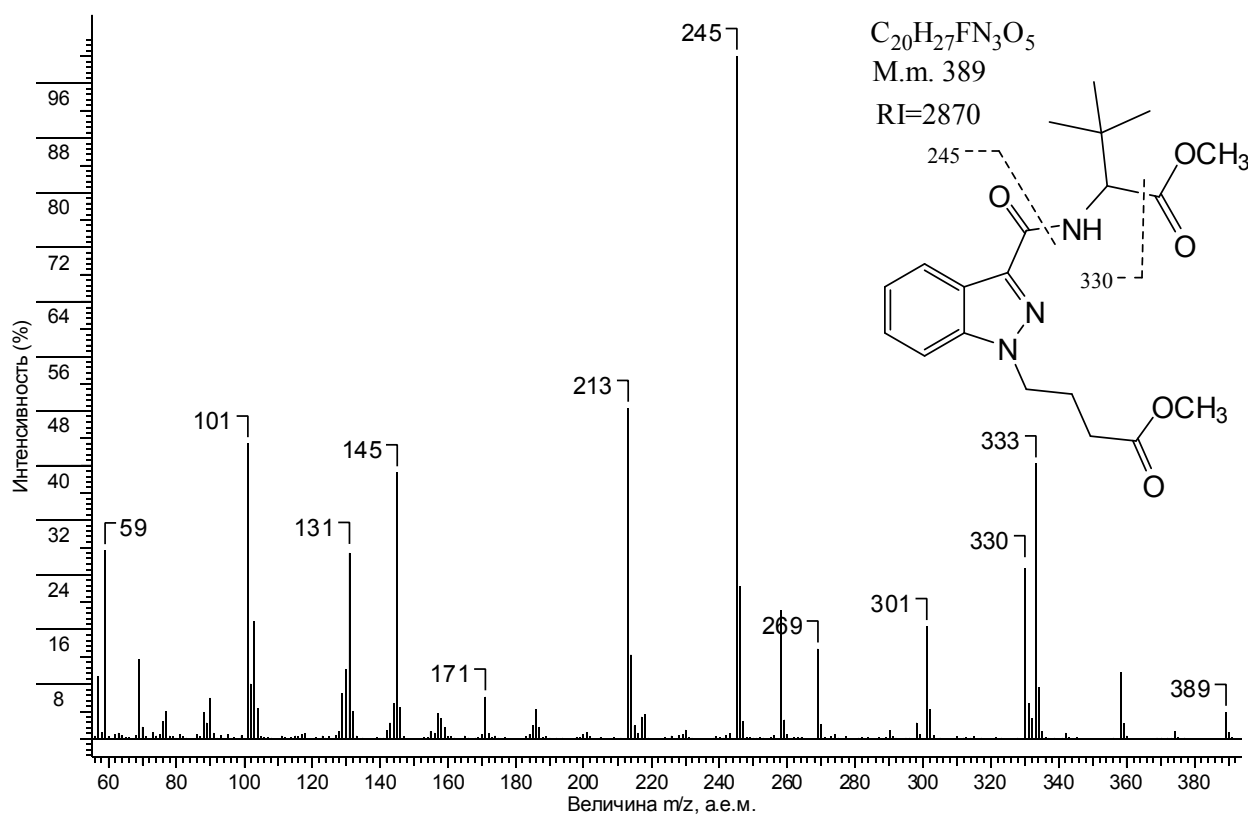


Рисунок 7 – Масс-спектр, индекс удерживания и структура диметилового эфира метаболита М5

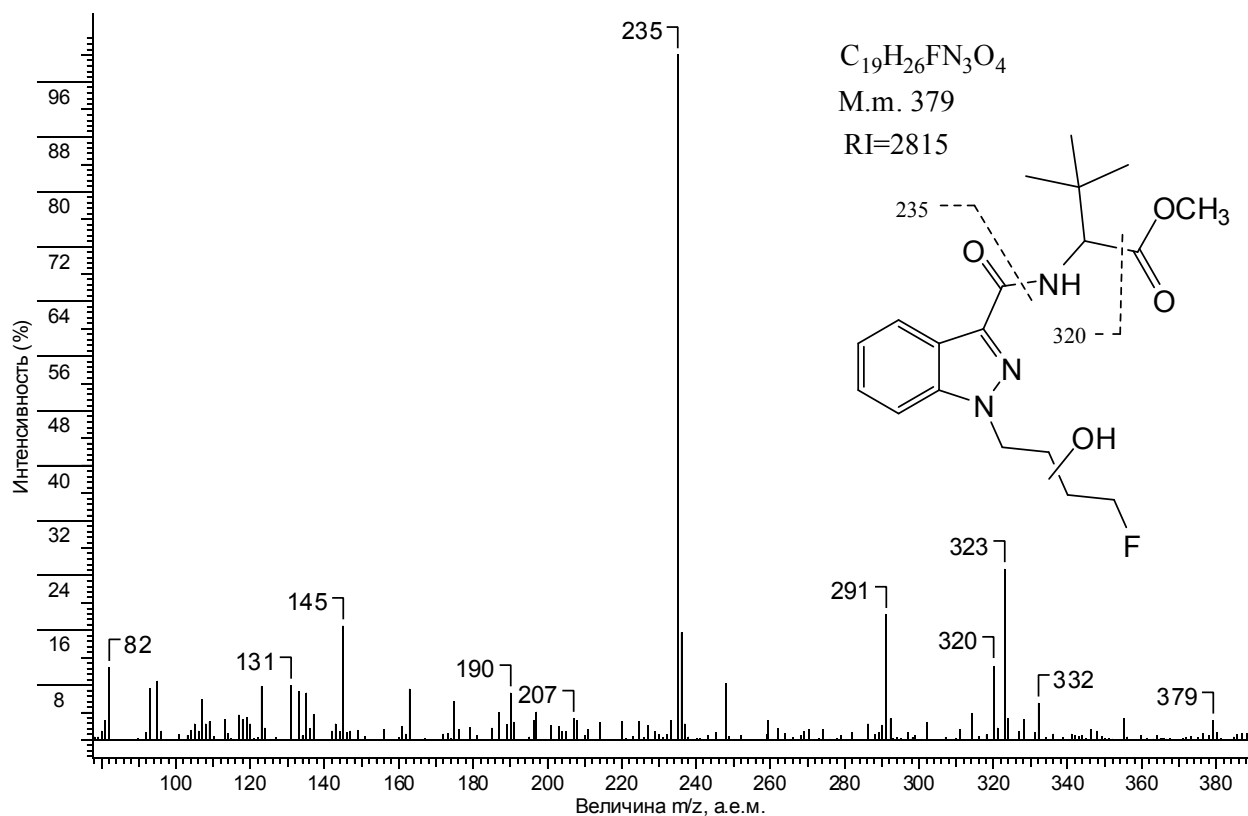


Рисунок 8 – Масс-спектр, индекс удерживания и структура метилового эфира метаболита М6



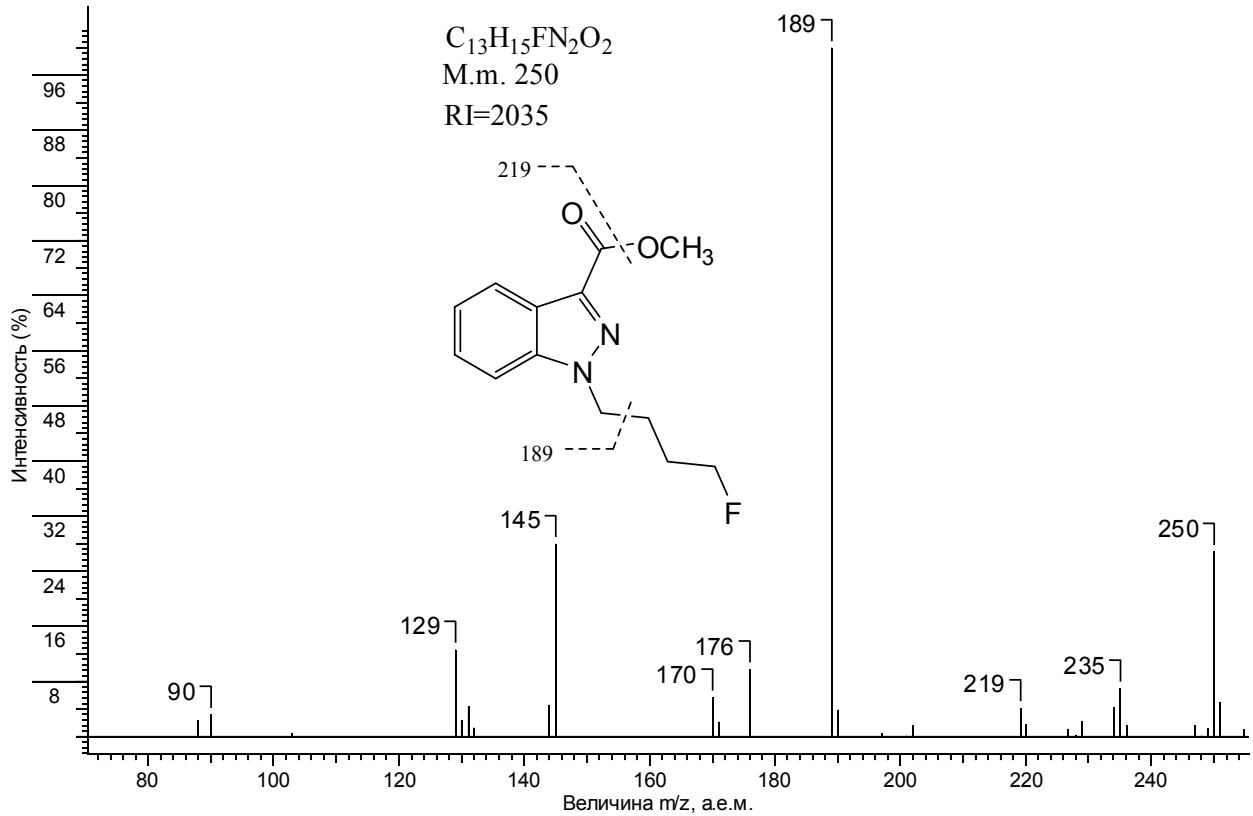


Рисунок 9 – Масс-спектр, индекс удерживания и структура метилового эфира метаболита М7

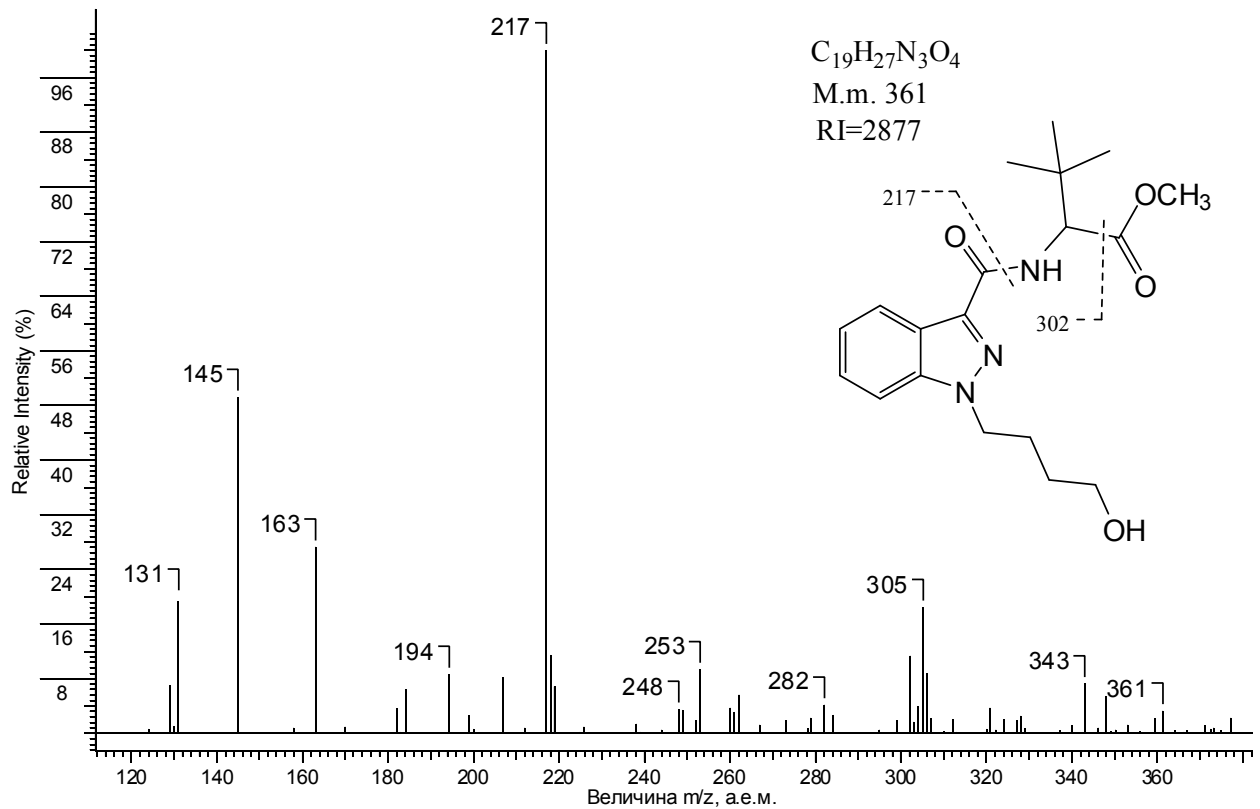


Рисунок 10 – Масс-спектр, индекс удерживания и структура метилового эфира метаболита М8

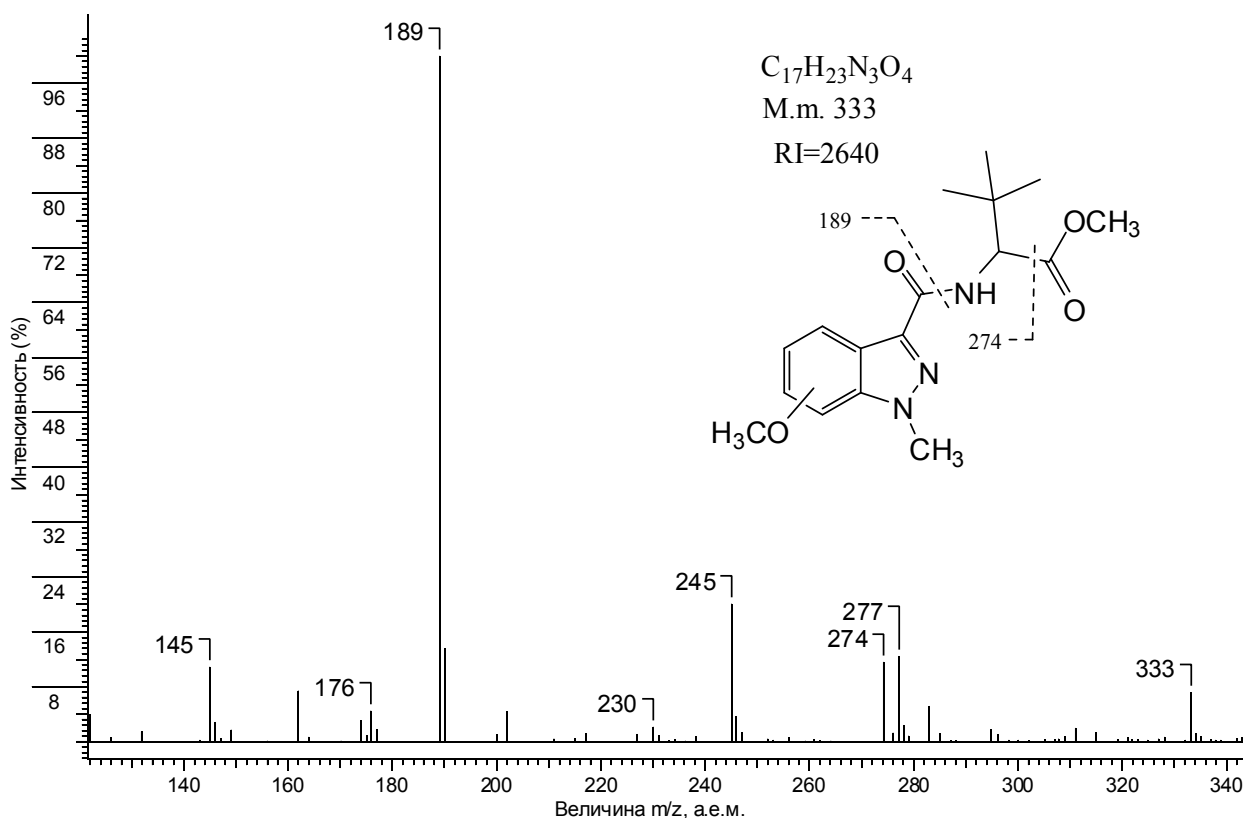


Рисунок 11 – Масс-спектр, индекс удерживания и структура триметильного производного метаболита М9

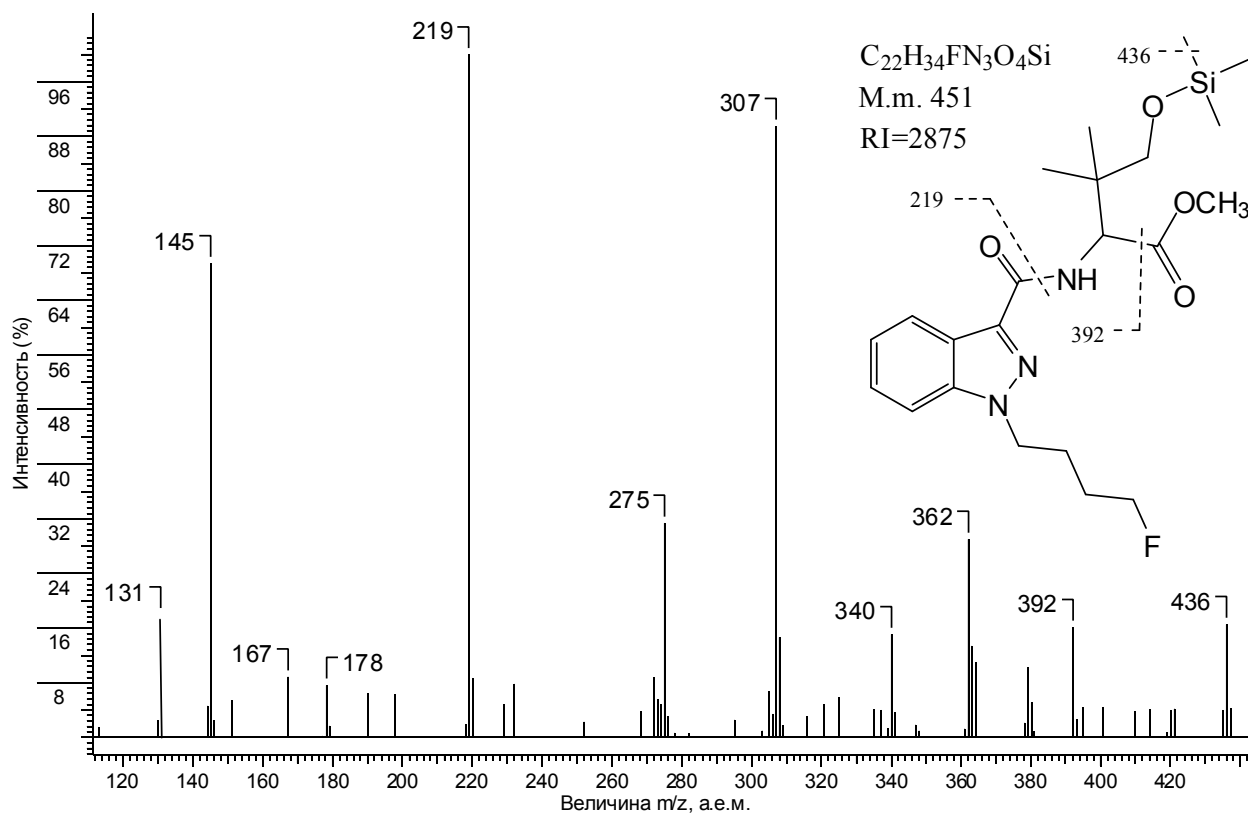


Рисунок 12 – Масс-спектр, индекс удерживания и структура триметилсилильного эфира метаболита М10

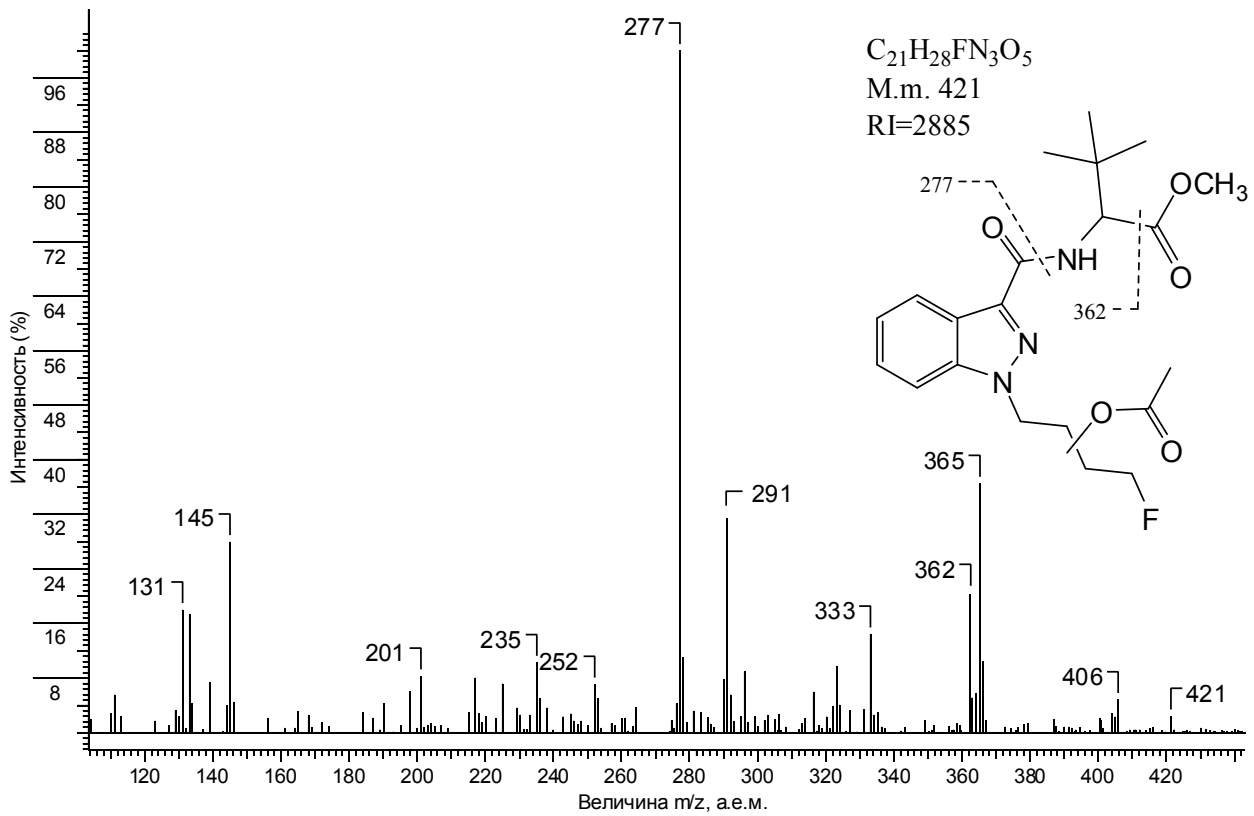


Рисунок 13 – Масс-спектр, индекс удерживания и структура монометилового эфира метаболита М6 после ацетилирования

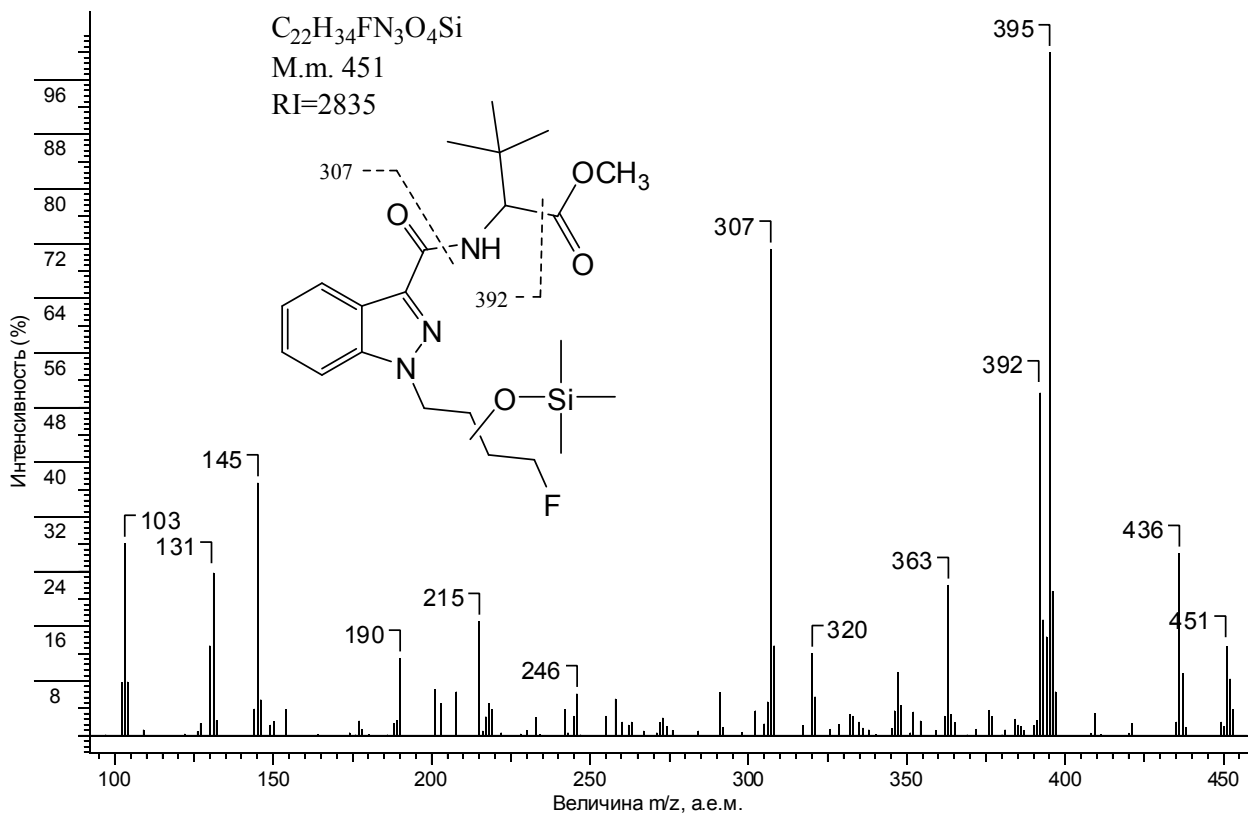


Рисунок 14 – Масс-спектр, индекс удерживания и структура монометилового эфира метаболита М6, после обработки BSTFA

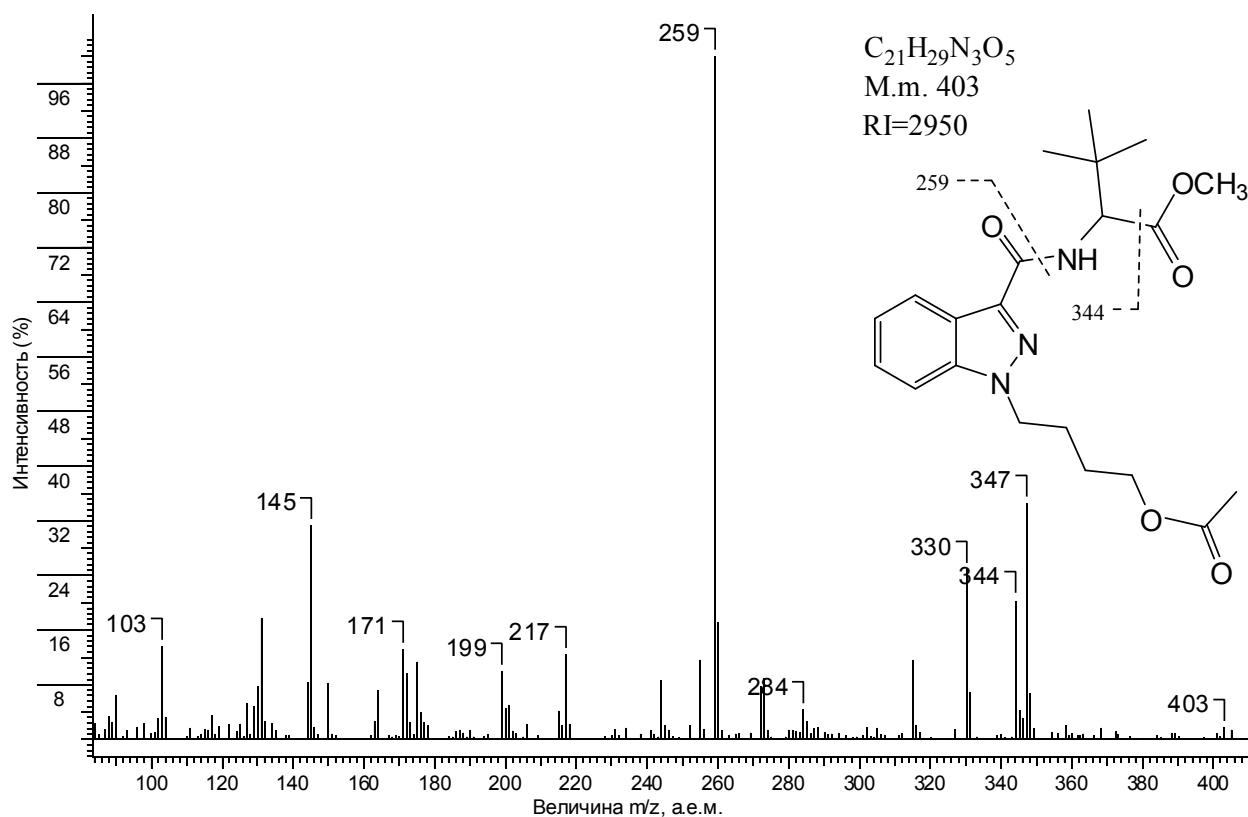


Рисунок 15 – Масс-спектр, индекс удерживания и структура монометилового эфира метаболита М8 после ацетилирования

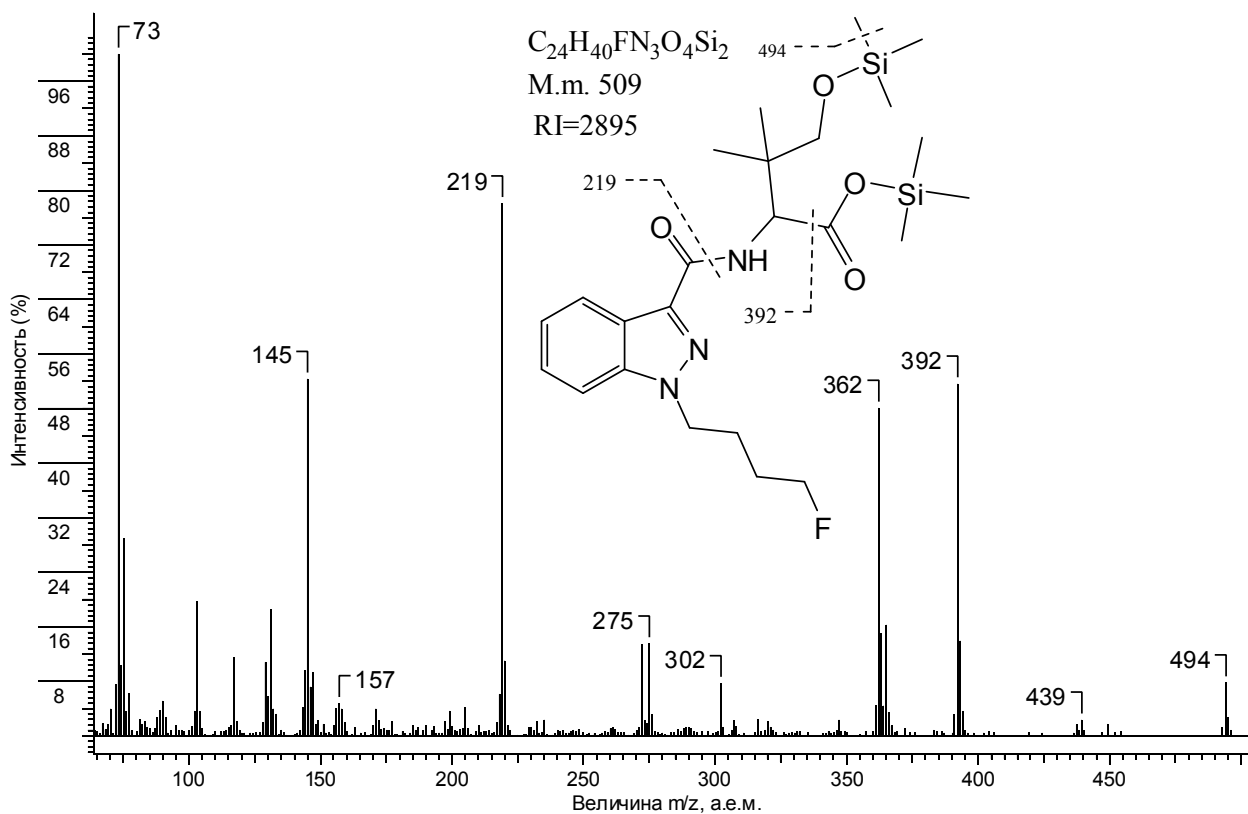


Рисунок 16 – Масс-спектр, индекс удерживания и структура бис-триметилсилильного эфира метаболита М4

В результате исследования проб с применением последовательной дериватизации путем метилирования и последующего ацетилирования или силилирования для метаболитов М6 и М8 наблюдалось изменение характера масс-фрагментации и сдвиг времен удерживания, что указывает на наличие в структуре соединений спиртовых гидроксильных групп. Относительное содержание и степень конъюгации для метаболитов М4 и М10 определяли суммарно после получения метильных производных, так как полученные производные склонны при газохроматографическом исследовании к внутримолекулярной циклизации с образованием соответствующего артефакта. Содержание М10 определяли только после гидролиза и дериватизации с BSTFA, как индивидуальное соединение.

В масс-спектрах метиловых эфиров метаболитов

MDMB(N)-073F наблюдается выраженный молекулярный ион-радикал. Имеются общие направления фрагментации, характерные для метиловых эфиров, за исключением метаболита М7 и артефакта метаболита М4, такие как  $[M-59]^+$  и отщепление 2-метилпроп-1-ена, образующегося из трет-бутильной группировки с образованием ион-радикала  $[M-56]^+$ .

Общие характеристические ионы для метаболитов М1, М4–М8 с величинами  $m/z$  131, 145 представлены на рисунке 17. Для диметиловых эфиров метаболитов М2.1, М2.2 (наличие двух изомеров обусловлено местоположением гидроксильной группы в гетероцикле метаболитов) наблюдаются выраженные ионы с величинами  $m/z$  161 и 175, при этом ионы с величинами  $m/z$  131 и 145 в масс-спектре отсутствуют.

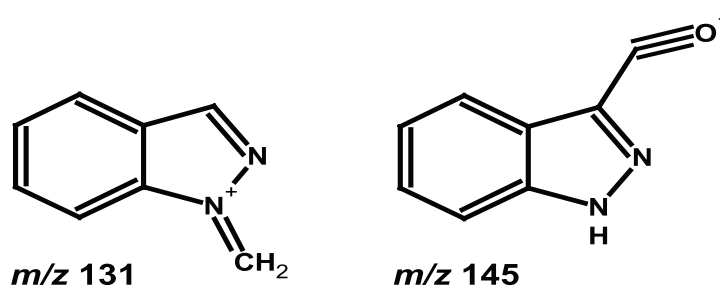


Рисунок 17 – Предполагаемая структура характеристических ионов, свойственных масс-фрагментации метаболитов MDMB(N)-073F

Высокая степень конъюгирования маркеров каннабимиметиков требует проведения гидролиза перед их анализом (оптимально: ферментативного или щелочного), а липофильность маркеров позволяет их выделять с использованием гидрофобных сорбентов, либо сорбентов смешанного типа (сочетание обращеннофазных свойств и свойств катионита). Последние позволяют определять маркеры СК непосредственно в процедуре скрининга мочи на наркотические и лекарственные вещества [5].

Использование при пробоподготовке ТФЭ позволило провести фракционирование веществ на вещества кислотного и основного характера. Все идентифицированные метаболиты MDMB(N)-073F были обнаружены в элюате I.

Расчеты физико-химических констант  $\text{LogP}$  и  $K_{OC}$ , результаты определения степени конъюгирования, относительное содержание в исследованных образцах мочи каннабимиметика MDMB(N)-073F и его метаболитов приведены в таблице 1.

Исследование десяти образцов мочи потребителей каннабимиметиков MDMB(N)-073F показало, что большинство метаболитов выводятся из организма в конъюгированном виде. Неизмененный канна-

бимиметик MDMB(N)-073F в исследованных образцах мочи обнаружен не был.

Из относительного содержания метаболитов в образцах мочи следует, что основным метаболитом каннабимиметика MDMB(N)-073F является М1, являющийся продуктом гидролиза сложноэфирной связи MDMB(N)-073F. В силу выраженного характера в исследованных объектах метаболит М1 может использоваться в качестве маркера употребления каннабимиметика MDMB(N)-073F.

Метаболиты М10, М4 и его производные являются термолабильными и при ГХ/МС исследовании вследствие внутримолекулярной циклизации образуют артефакт (рисунок 6).

Метаболиты М8 и М9 являются общими для каннабимиметиков MDMB(N)-073F и MDMB(N)-073 [2]. Единственным выявленным метаболитом MDMB(N)-073F с сохранением сложноэфирной связи, на уровне чувствительности примененных методов, оказался метаболит М10. Последний был идентифицирован в пяти образцах мочи с относительным содержанием от 0,82 до 8,00% (медиана 2,72%). Прочие метаболиты MDMB(N)-073F не имеют диагностического значения ввиду их незначительного содержания в моче.

Таблица 1 – Характеристика каннабимиметика MDMB(N)-073F и его основных метаболитов

Соединение	Log P	K <sub>oc</sub> (pH=4.8)	Конъюгирование		Относительное содержание*		
			n	медиана, %	Интервал (n=10), %	n медиана, %	
MDMB(N)-073F	2.89	893.54	10	н.д.	н.д.	–	–
M1	2.39	19.05	10	97.5	100	–	–
M2.1	1.65	6.05	10	100	0.13 – 2.14	10	0.37
M2.2	1.65	6.05	10	71.7	0.14 – 0.68	10	0.23
M3	1.29	4.70	10	29.0	2.96 – 14.80	10	6.67
M4**	1.44	3.74	10	26.3	1.66 – 10.11	10	5.18
M5	1.32	8.88	10	52.0	1.47 – 12.77	10	6.14
M6***	1.13–1.28	3.90–4.57	10	85.7	0.18 – 1.33	10	0.51
M7	2.39	27.04	9	83.7	0.07 – 0.98	9	0.49
M8	1.23	4.51	5	100	0.14 – 0.75	5	0.36
M9	0.55	1.66	10	83.1	0.11 – 6.06	10	0.36
M10	2.09	324.71	5	н.о.	0.82 – 8.00	5	2.72

Примечание:

\* Содержание M1 принято за 100%, относительное содержание прочих метаболитов рассчитывали по соотношениям площадей хроматографических пиков, образованных наиболее интенсивными ионами в их спектрах. Н.д. – не детектируется, н.о. – не определяли.

\*\* Относительное содержание и конъюгация определялась суммарно для метаболитов M4 и M10.

\*\*\* Значение величин LogP и K<sub>oc</sub> варьирует в зависимости от местоположения гидроксильной группы в алкильной цепи.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С использованием метода газовой хроматографии – масс-спектрометрии в образцах мочи потребителей MDMB(N)-073F идентифицированы основные его метаболиты; рассчитаны физико-химические и получены

масс-спектральные и хроматографические характеристики некоторых дериватов основных метаболитов MDMB(N)-073F; установлены основные пути метаболизма MDMB(N)-073F; большая часть образующихся метаболитов выводится с мочой в виде конъюгатов.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Головкин, А.И. Краткий обзор синтетических каннабиноидов, появившихся в незаконном обороте в 2014–2015 гг. / А.И. Головкин, М.Б. Иванов, Е.Ю. Бонитенко, В.А. Баринин, В.А. Башарин // Наркология. – 2016. – Т. 15, №2(170). – С. 59–73.
2. Грибкова, С. Е. Исследование нового синтетического наркотика – метилового эфира алкилиндозола (MDMB(N)-073), поиск и идентификация его метаболитов методом ВЭЖХ-МС/МС / С.Е. Грибкова, В.А. Калашников, Е.В. Никитин // Наркология. – 2015. – Т. 14, № 10(166). – С. 87–97.
3. О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации в связи с совершенствованием контроля за оборотом наркотических средств [Электронный ресурс]: постановление Правительства Рос. Федерации от 12.10.2015 № 1097. – Режим доступа: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_187423/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_187423/).
4. Катаев, С.С. Идентификация метаболитов каннабимиметика 5F-AB-PINACA в моче методом ГХ-МС / С.С. Катаев, О.Н. Дворская, М.А. Гофенберг, А.Б. Мелентьев // Бултеровские сообщения. – 2014. – Т. 39, №8. – С. 150–160.
5. Дворская О.Н., Катаев С.С., Мелентьев А.Б. Идентификация маркеров некоторых синтетических каннабиноидов в биологических объектах: информационное письмо. – Ижевск: Принт, 2017. – 34 с.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## АВТОРЫ

**Катаев Сергей Сергеевич** – кандидат химических наук, заведующий судебно-химическим отделением ПКБСМЭ, ГКУЗОТ «Пермское краевое бюро судебно-медицинской экспертизы». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6742-2054>. E-mail: [forenschemist@narod.ru](mailto:forenschemist@narod.ru)

**Дворская Оксана Николаевна** – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры токсикологической химии, ФГБОУ ВО Пермская государственная фармацевтическая академия Министерства здравоохране-

ния Российской Федерации. E-mail: [dvoksnik@gmail.com](mailto:dvoksnik@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4774-8887>.

**Гофенберг Мария Александровна** – заведующий химико-токсикологической лабораторией ГАУЗ СО «ОНБ», провизор-аналитик химико-токсикологической лаборатории ГБУЗ СО «СОКПБ», ассистент кафедры фармации и химии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2877-1301>. E-mail: [Hoffenberg@yandex.ru](mailto:Hoffenberg@yandex.ru)