

# Нецелевой скрининг маркеров синтетических каннабиноидов в моче методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием

Андрей Валерьевич Лабутин<sup>1\*</sup>, Азамат Зауалевич Темердашев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения  
«Томский областной наркодиспансер»,  
Россия, 634000, г. Томск, ул. Лебедева 4

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное общеобразовательное учреждение высшего  
профессионального образования «Кубанский государственный университет»,  
Россия, 350040, г. Краснодар, ул. Ставропольская, 149,  
E-mail: lav877@rambler.ru

Поступила в редакцию 13.10.2014 г.; после переработки — 10.11.2014 г.

Для обнаружения ряда синтетических каннабимиметиков и их метаболитов в биологических объектах предложен способ нецелевого скрининга маркеров употребления синтетических каннабиноидов, основывающийся на постоянстве базовой структуры аналитов. Для поиска метаболитов синтетических каннабимиметиков реализованы два подхода, основанные на детектировании метаболитов известного соединения с использованием масс-спектров высокого разрешения метаболитов, и на целевом поиске ионов-продуктов, характерных для наиболее распространенных классов психоактивных соединений. Возможность применения предложенных подходов изучена на реальных образцах на примере поиска метаболитов в биологических жидкостях людей, употреблявших синтетические каннабиноиды AM(N)-2201 и AB-PINACA.

**Ключевые слова:** синтетические каннабиноиды, метаболиты, нецелевой скрининг, ВЭЖХ-МС/МС, масс-спектрометрия высокого разрешения, «Спайс».

## Non-target screening of markers of synthetic cannabinoids in urine using HPLC-MS/MS

A.V. Labutin<sup>1\*</sup>, A.Z. Temerdashev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Tomsk Regional narkodispenser  
Lebedeva ul. 4, Tomsk, Russia, 634000

<sup>2</sup> Kuban State University  
Stavropolskaya ul. 149, Krasnodar, Russia, 350040,  
E-mail: lav877@rambler.ru

A method of non-target screening for determination of some synthetic cannabinoids and their metabolites in biological samples has been suggested. It was based on the preservation of the basic structure of the analytes in samples. The discussed two approaches included the identification of known compound metabolites with the aid of high-resolution mass spectra and target screening of characteristic product ions of the most common classes of psychoactive compounds. The possibility of applying the proposed approach were examined on the real samples of biological fluids of people used such synthetic cannabinoids as AM(N)-2201 and AB-PINACA.

**Keywords:** synthetic cannabinoids, metabolites, non-target screening, HPLC-MS/MS, HRMS, "Spice".

## Введение

В последние годы широкое распространение получили новые синтетические наркотические средства, в частности, курительные смеси «Спайс», действующими веществами которых являются синтетические каннабиноиды. Несмотря на то, что неклассические синтетические каннабиноиды (вещества, являющиеся аффинными лигандами по отношению к СВ1

и СВ2 рецепторам, но не являющиеся каннабиноидами по своей сути) известны с конца 1960-х гг. [1], в качестве наркотических средств они стали активно применяться лишь в начале 2000-х. Это привело к внесению данных соединений в список запрещенных к обороту веществ, однако на смену запрещенным постоянно приходят новые, не уступающие, а порой и превосходящие по своему воздействию вещества [2, 3].

Короткое время присутствия этих психоактивных веществ на рынке (как правило, не более двух лет) и их разнообразие существенно затрудняют процесс идентификации данных соединений, а также обнаружение нативных соединений и их метаболитов в биологических жидкостях.

На сегодняшний день описано большое количество новых синтетических наркотических средств и их метаболитов, в большинстве работ приводится описание единичных каннабимиметиков и их метаболитов с использованием методов *in vitro* и *in vivo* [3–10]. Кроме них, известно небольшое количество работ, посвященных целевому скринингу некоторых синтетических каннабиноидов и катинонов с использованием методов хроматомасс-спектрометрии [11–18].

Целью данной работы является разработка методических подходов к нецелевому скринингу некоторых синтетических каннабимиметиков и других психоактивных веществ (на примере AM(N)-2201 и AV-PINACA) в биологических жидкостях с использованием метода ВЭЖХ-МС/МС.

## Экспериментальная часть

**Пробоподготовка.** Подготовку проб мочи осуществляли с помощью минерального гидролиза. Для этого отбирали две аликвоты мочи объемом 4 мл, в одну пробу добавляли 0.4 мл 10 N раствора щелочи, а в другую – 0.4 мл 35 %-ной соляной кислоты, после чего пробы укупоривали. Щелочной гидролиз проводили в течение 20 мин при температуре 60 °С, кислотный – 60 мин при температуре 90 °С.

Охлажденные до комнатной температуры гидролизаты вскрывали и смешивали, после чего, в случае необходимости, доводили pH до слабокислого значения, (pH = 3 по индикаторной бумаге) и проводили жидкость-жидкостную экстракцию смесью циклогексан: этилацетат (7:1 по объему). Полученный экстракт упаривали в токе воздуха и затем повторно растворяли в смеси ацетатного буфера (pH = 5) и этанола (3:2 по объему).

Все используемые реагенты имели квалификацию не ниже «х.ч.» и применялись без предварительной очистки.

**Хроматомасс-спектрометрический анализ.** Для проведения исследований использовался жидкостный хроматограф Agilent 1200 (Agilent, США) соединенный с масс-спектрометром высокого разрешения – гибридного квадрупольного масс-спектрометра с времяпролетным масс-анализатором Agilent 6540 (Agilent, США). Скрининг маркеров синтетических каннабиноидов в моче проводили с применением ионизации электрораспылителем в режиме регистрации положительных ионов. Хроматомасс-спектрометрические исследования проводили при помощи программного обеспечения Mass Hunter 6.0 в следующих условиях: температура источника ионов – 350 °С, напряжение на капилляре – 3.5 кВ, напряжение на фрагментаторе – 100 В, напряжение на скиммере – 65 В, расход газа-осушителя 8 л мин<sup>-1</sup>,

расход омывающего газа 8 л мин<sup>-1</sup>, диапазон сканирования ионов-предшественников – 100–500 Да, диапазон регистрации ионов-продуктов – 50–500 Да. Газ для соударений – азот, давления газа для соударений в ячейке соударений – 1.37 кПа, энергия соударений 20 эВ. Режим работы детектора – высокое разрешение (40 000 на половине высоты при *m/z* 622, с точностью определения масс 5 ppm), скорость сканирования – 5 сканов в секунду.

Настройка прибора и автоматическая коррекция точности измерения масс в реальном времени проводилась с использованием стандартных растворов, рекомендованных производителем прибора, состоящих из трифторацетата натрия, пурина и гексакис-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)фосфазина (HP-0921).

Работа проводилась в режиме «auto-ms», предполагающем автоматический отбор пяти наиболее интенсивных ионов-предшественников, и их последующую фрагментацию, активированную соударениями. При проведении отбора иона-предшественника окно пропускания квадрупольного фильтра масс задавалось 1.3 Да.

Разделение осуществлялось с использованием колонки Poroshell 120 EC-C18 (2.1 × 75 мм, 1.8 мкм). Температура термостата колонок – 45 °С. В качестве подвижной фазы использовались 0.1 %-ная муравьиная кислота в воде (А) и ацетонитрил (В). В качестве растворителей применялись вода, квалификации «Ultra Pure» (Agilent), ацетонитрил для ВЭЖХ-МС (Panreac), муравьиная кислота 85 % (Panreac). Скорость потока подвижной фазы – 0.3 мл мин<sup>-1</sup>, объем вводимой пробы – 5 мкл, элюирование градиентное, двухступенчатое: плато 1 мин 1 % (А), 90 % (В); за 9 мин переход от 1 % (А), 99 % (В) к 0 % (А), 100 % (В) с последующим плато в течение 4 мин; возврат к элюенту первой ступени в течение 5 мин с последующей регенерацией в течение 5 мин.

## Результаты и их обсуждение

Синтетические каннабимиметики являются достаточно липофильными соединениями, а, значит, в нативном виде они могут быть обнаружены в плазме крови, в то время как в моче преимущественно определяются их метаболиты [5, 8, 9, 19].

Известно [8, 20], что основным путем выведения каннабимиметиков из организма является их окисление, которое может выражаться в образовании метаболитов I и II фазы. В ходе протекания I фазы метаболизма может происходить как упрощение исходной структуры (например, деалкилирование, гидролиз), так и ее усложнение (моно- или полигидроксилирование, карбоксилирование, карбонилирование). В результате этих процессов, как правило, образуются более гидрофильные соединения, которые могут выводиться из организма с мочой. В ходе протекания II фазы метаболизма происходит образование конъюгатов исходных соединений или метаболитов I фазы с мочевыми кислотами (например, глюкуроновой и сульфоновой), связывание с пептидами и аминокислотами, что также приводит к существенному увеличению гидрофильности дан-

**Таблица 1.** Основные наблюдаемые сдвиги масс при протекании некоторых метаболических процессов I фазы [18].

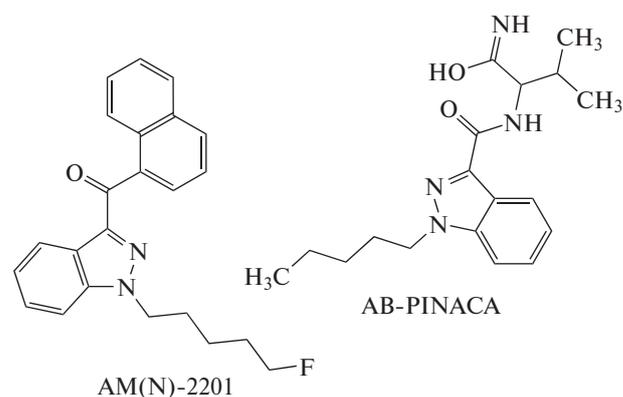
Процесс	Изменение номинальной массы, Да
Гидроксилирование	+15.9949
Дигидроксилирование	+31.9898
Дефторирование с последующим гидроксилированием	-1.9957
Окисление пентильной группы до 4-карбоксибутильной	+29.9741
Дефторирование 5-фторпентильной группы с последующим с окислением до 4-карбоксибутильной	+11.9835
Дезметилирование	-14.0156
Окисление с деградацией пентильной (5-фторпентильной) цепочки до 2-карбоксиилительной группы	-1.9429 (-16.0477 для фторалкилированных психоактивных веществ)

ных продуктов и упрощению выведения из организма [21]. В табл. 1 приведены основные сдвиги масс при протекании некоторых вышеперечисленных метаболических процессов.

В случае гидролиза сложноэфирной связи и гидролиза терминальных амидных групп молекулярная масса метаболита устанавливается исходя из структуры определяемого соединения. Возможно также появление метаболитов, структура которых может обуславливаться комбинированием нескольких описанных выше процессов превращения в ходе протекания обмена веществ.

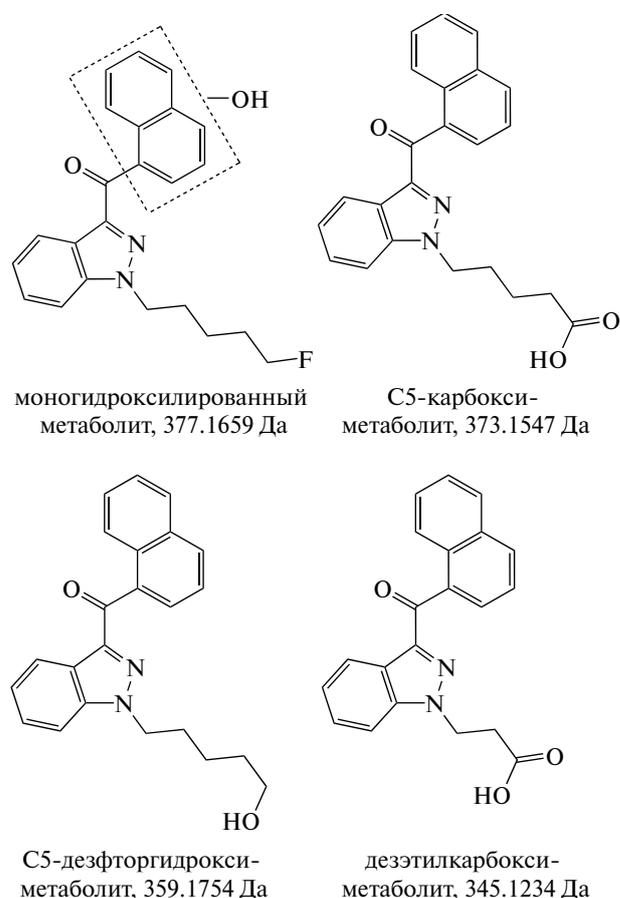
Для проведения нецелевого скрининга синтетических каннабимиметиков и других психоактивных веществ в биологических жидкостях нами предложен подход, основанный на том, что в ходе обмена веществ образуются метаболиты, имеющие в своей основе ту же базовую структуру, что и исходное вещество. Зная массу последнего, а также основные возможные пути метаболизма (табл. 1), можно предположить набор молекулярных и псевдомолекулярных ионов метаболитов, а, исходя из исходной, базовой структуры аналита, можно предположить некоторые общие ионы-продукты (см. рис. 6) и рассчитать их точную массу. Для уменьшения количества вероятных кандидатов предлагается использовать также и точность определяемых масс: для протонированных молекул удовлетворительным является расхождение в массах не более 10 ppm, а для ионов-продуктов – 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 (табл. 1).

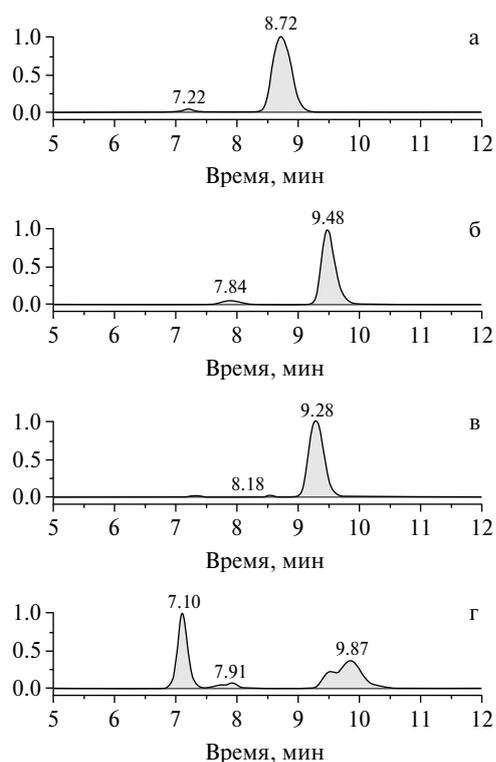
С учетом изложенного алгоритма скрининга нами был проведен поиск и идентификация в моче метаболитов каннабимиметика AM(N)-2201 структура которого приведена на рис. 1. Исходя из этой структуры и известных путей метаболизма, было предположено, что протонированные формы основных ме-

**Рис. 1.** Структурные формулы синтетических каннабиметиков.

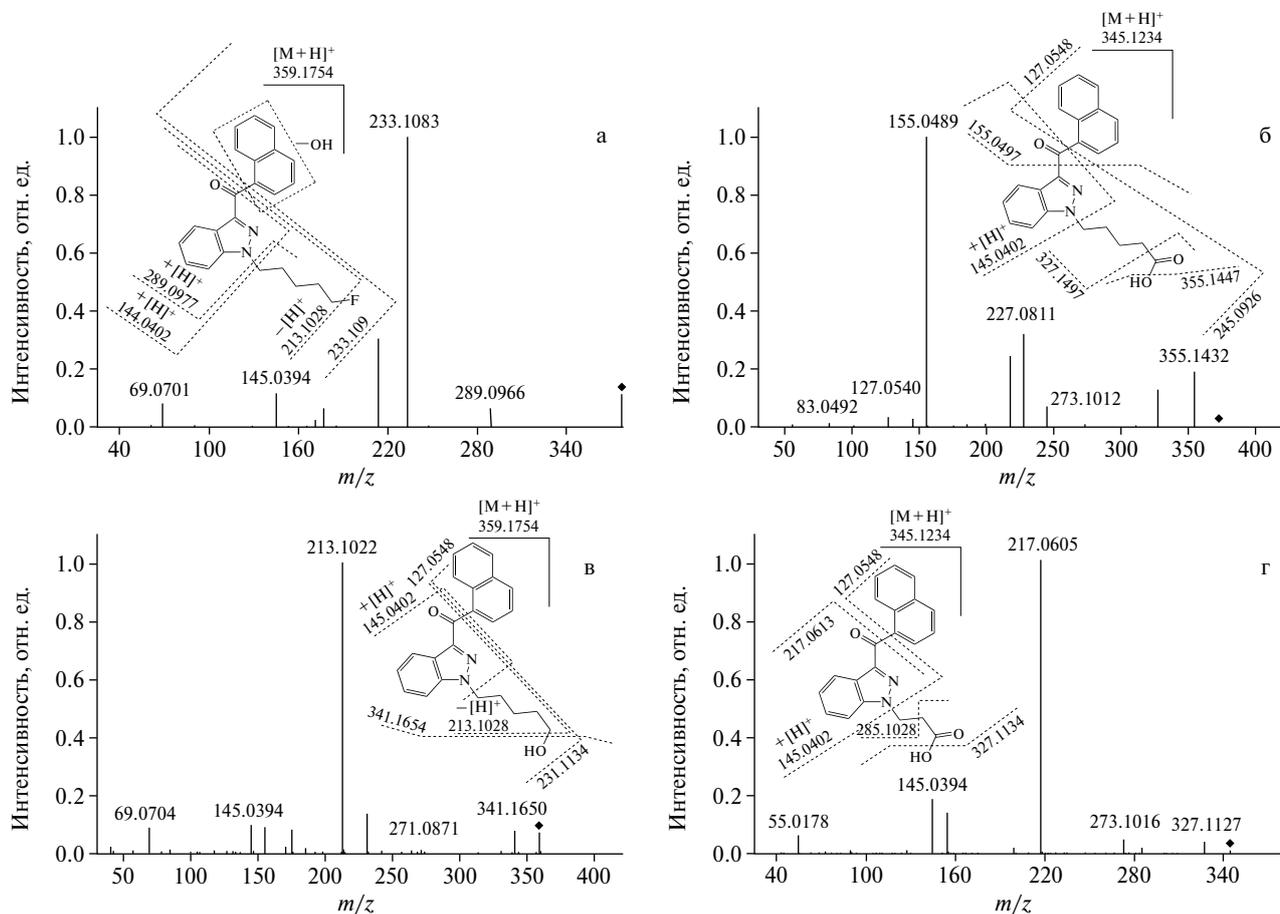
таболитов будут иметь значения  $m/z$ , приведенные на рис. 2.

С учетом возможных путей образования гидроксилированных метаболитов синтетических каннабимиметиков в случае AM(N)-2201 можно предположить, что гидроксилирование может протекать по нафтоильному остатку, индольной части молекулы или алкильному радикалу. При этом точные массы протонированных молекул метаболитов будут абсолютно одинаковы, однако, при получении масс-спектров второго порядка возможно появление ионов, соответствующих по точному значению  $m/z$

**Рис. 2.** Структуры и молекулярные массы протонированных молекул наиболее вероятных метаболитов синтетического каннабимиметика AM(N)-2201.



**Рис. 3.** Масс-хроматограмма пробы мочи, содержащей метаболиты AM(N)-2201: а –  $m/z$  345.1234 (дезэтил-карбокси-метаболит), б –  $m/z$  359.1754 (C5-дезфтор-гидрокси-метаболит), в –  $m/z$  373.1547 (C5-карбокси-метаболит), г –  $m/z$  377.1659 (моногидроксилированный метаболит). Окно поиска 5 ppm.



**Рис. 4.** MS/MS спектры вероятных метаболитов синтетического каннабиметика AM(N)-2201: а – моногидроксилированный метаболит, б – C5-карбокси-метаболит, в – C5-дезфторгидрокси-метаболит, г – дезэтилкарбокси- метаболит.

указанным частям молекулы, претерпевшим соответствующие метаболические изменения.

После вычитания химического шума из хроматограммы (в данном случае в качестве химического шума выступает холостая проба – проба, аналогичная исследуемой, но заведомо не содержащая искомые соединения) и построения масс-хроматограмм для ионов потенциальных метаболитов можно сделать вывод об их присутствии в образце (рис. 3).

Масс-спектры второго порядка для вероятных метаболитов AM(N)-2201 приведены на рис. 4. Как видно, полученные значения  $m/z$  вторичных ионов удовлетворительно совпадают с расчетными данными, приведенными на рис. 2: разница в массовых числах наблюдаемых вторичных ионов не превышает 5 ppm от их расчетных значений. Появление ионов с  $m/z$  217.0966 и 227.0811 в масс-спектре C5-карбокси метаболита, вероятно, обусловлено элиминированием соответственно гидроксид- и карбонильной группы из карбоксильной группы метаболита.

Проводилось также сравнение фрагментации ионов с  $m/z$  233.1085 и 145.0396, полученных от предполагаемых метаболитов и от нативного вещества, при повышенном напряжении фрагментатора (рис. 5). В ходе данного сравнения выявлено, что фрагментация указанных ионов, полученных как от нативного вещества, так и от спектров метаболитов, совпадает.

Можно допустить, что данный подход может существенно ограничить возможность обнаружения метаболитов, претерпевших существенные измене-

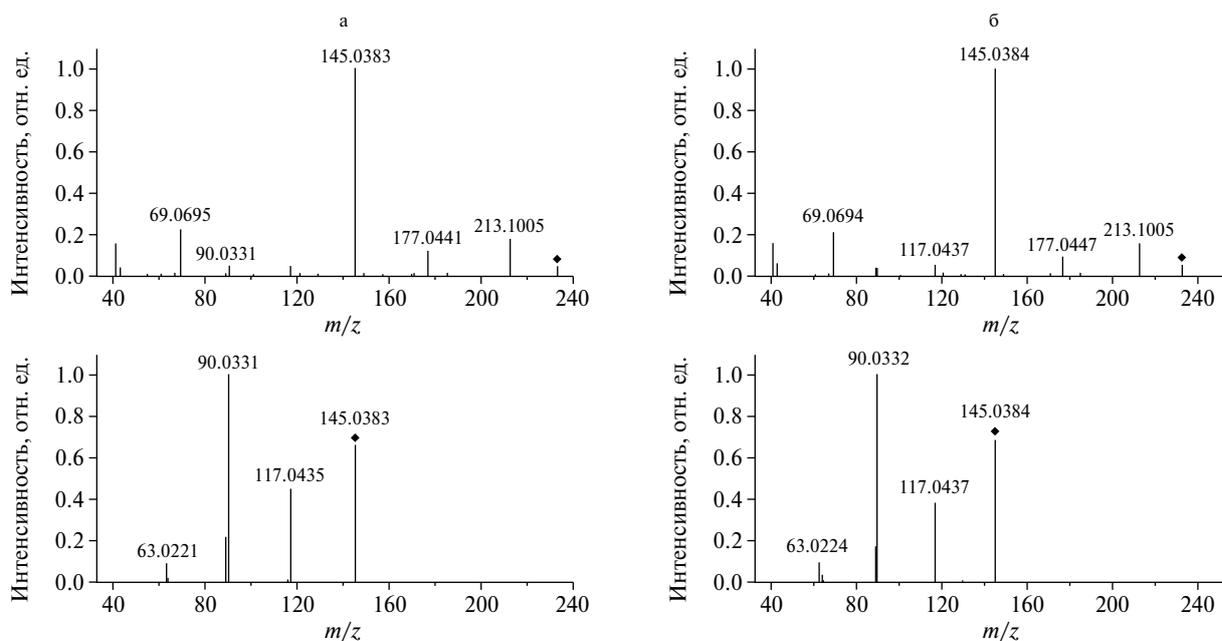


Рис. 5. MS/MS спектры, полученные в результате диссоциации при соударении ионов  $m/z$  233.1085 и 145.0396: а – для нативного вещества AM(N)-2201, б – для метаболита.

ния, в базовом скелете, однако он позволяет быстро и достаточно надежно обнаружить ряд основных метаболитов, что служит отправной точкой для более глубокого исследования представленного образца, и, в конечном счете, расширяет число выявленных метаболитов.

Таким образом, для обнаружения ряда синтетических каннабимиметиков и их метаболитов можно использовать подход, основывающийся на постоянстве базовой структуры, поскольку большинство современных синтетических каннабимиметиков можно условно отнести к индольным и индазольным производным, имеющим ряд общих структурных фрагментов (рис. 6).

Для исключения большого количества ложноположительных результатов и возможности ретроспективного анализа целесообразным представляется использование в качестве метода анализа масс-спектрометрии высокого разрешения, в частности, гибридных квадрупольных масс-спектрометров с времяпролетными масс-анализаторами, позволяющих получать точные значения масс ионов-предшественников и ионов-продуктов. Применение подобного подхода позволяет получить достаточно надежный результат благодаря возможности регистрации полного спектра ионов-продуктов, в то время как тандемные масс-спектрометры низкого разрешения позволяют проводить целевой поиск маркеров синтетических каннабиноидов с достаточно высокой чувствительностью, но практически непригодны для нецелевого скрининга по описанному выше алгоритму в виду низкой точности определения масс, что неминуемо будет оставлять некую неопределенность при интерпретации масс-спектров.

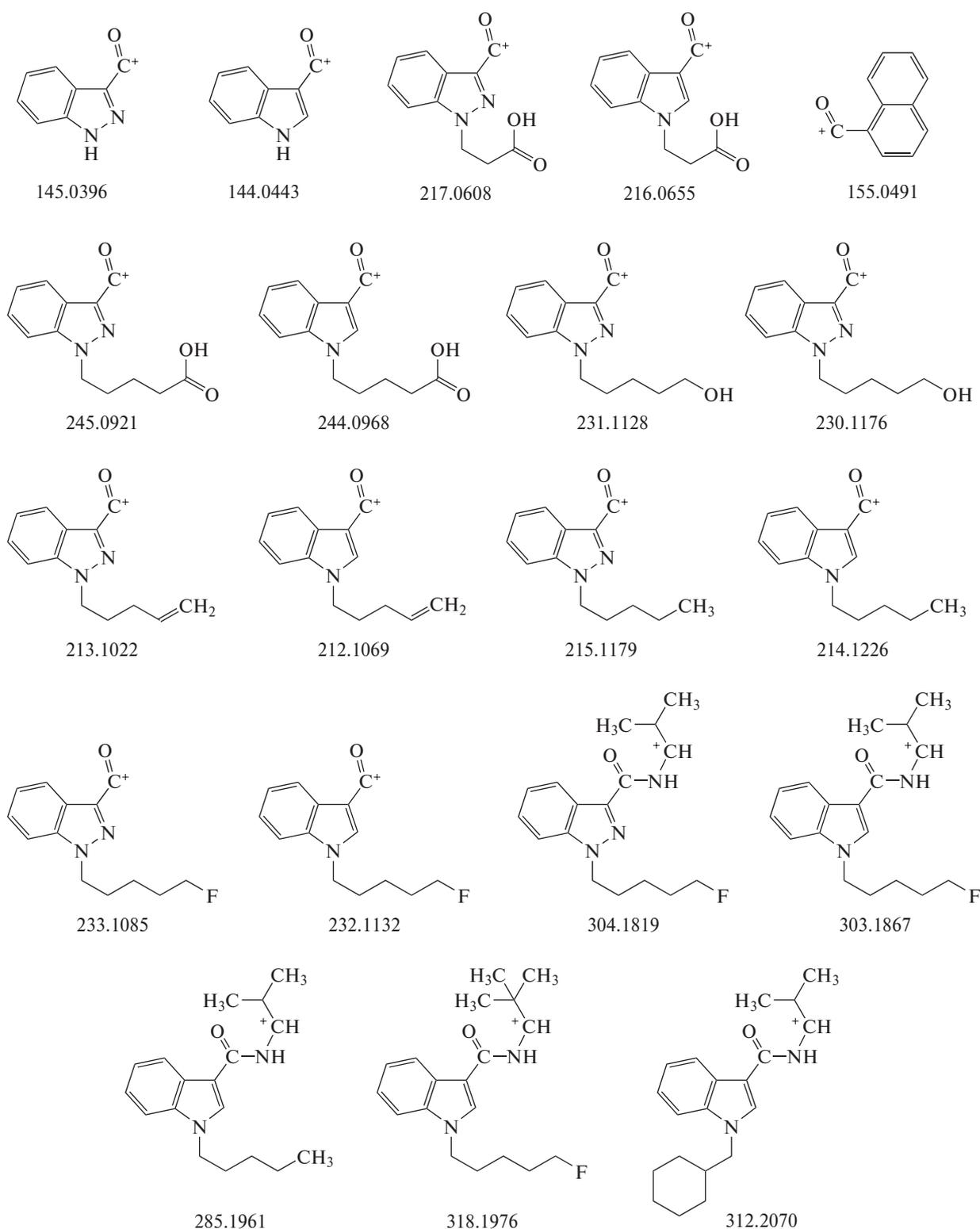
В качестве иллюстрации альтернативного алгоритма скрининга было проведено исследование образца мочи человека, употребившего синтетический

каннабимиметик АВ-PINACA (рис. 1), с целью обнаружения метаболитов данного наркотического средства. В указанных выше условиях была получена хроматограмма, в которой средствами программного обеспечения был проведен поиск по характеристичным ионам-продуктам, характерным для синтетических каннабимиметиков (рис. 2). В результате был выявлен ион-предшественник, в спектре которого в числе прочих были выявлены ионы-продукты с точными массами 215.1179 и 145.0396 Да, точная масса иона-предшественника составила 332.1968 Да. Также в спектре указанного иона-предшественника имелся пик иона-продукта с точной массой 286.1906 Да (рис. 7).

Анализируя данные рис. 2, можно сделать вывод, что соединение, образующее молекулярный протонированный ион с  $m/z$  332.1968, содержит в своей структуре 1-Н-пентилиндазольный фрагмент, на что указывают ионы с  $m/z$  215.1179 и 145.0396 в его спектре соударений. По всей видимости, 1-Н-пентилиндазольный фрагмент также является частью иона-продукта с точной массой 286.1906. Далее это предположение будет доказано. Очевидно, что переход  $332.1968 \rightarrow 286.1906$  соответствует потере карбоксильной группы ( $-46.0062$  Да), а структура обнаруженного соединения должна выглядеть так, как показано на рис. 8.

Данное соединение является метаболитом синтетического каннабимиметика АВ-PINACA (МВА(N)-018, N-(1-карбамоил-2-метилпроп-1-ил)-1-пентил-1Н-индазол-3-карбоксамид), и его образование происходит в ходе метаболического гидролиза терминальной амидной группы исходного соединения.

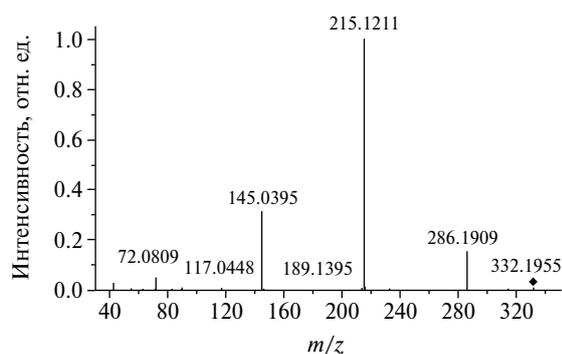
Для подтверждения предположения о наличии в исследуемом образце соединения со структурой, изображенной на рис. 8, проводились анализы этого же образца, но при повышенном напряжении на



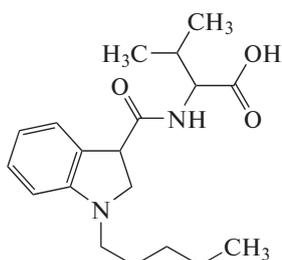
**Рис. 6.** Точные массы некоторых фрагментных ионов и их структурные формулы, соответствующие ряду наиболее распространенных синтетических каннабимиметиков.

фрагментаторе масс-спектрометра, что позволило получить в спектре первого поколения исследуемого соединения помимо пика протонированной молекулы с  $m/z$  332.1968, также и основные фрагментные ионы с точными массами 215.1179, 145.0396, 286.1906 Да, и изучить их фрагментацию в ячейке соударений. Кроме того, в аналогичных условиях было исследовано также нативное соединение, изъятые из незаконного оборота, была сравнена фрагментация

вышеуказанных ионов для нативного соединения и предполагаемого метаболита, результаты исследования приведены на рис. 9. Из иллюстраций видно, что спектры второго порядка для ионов 215.1179, 145.0396, 286.1906 Да как для нативного соединения, так и для его метаболита полностью совпадают, и кроме того подтверждается сделанное выше предположение о том что структура соответствующая иону с  $m/z$  215.1179 входит в состав структуры иона



**Рис. 7.** МС/МС спектр, полученные в результате диссоциации при соударении иона с  $m/z$  332.1968 для АВ-PINACA.



**Рис. 8.** Структура 3-метил-2-(1-пентил-1Н-индазол-3-карбоксамидобутановой кислоты, наиболее вероятного метаболита синтетического каннабимиметика АВ-PINACA.

с  $m/z$  286.1906, так как первый ион присутствует в спектре иона с  $m/z$  286.1906.

Полученные данные также удовлетворительно согласуются с литературными данными [4, 6].

Очевидно, что для корректной работы с использованием данного методического подхода целесооб-

разно формирование базы данных на основе исследования психоактивных и наркотических веществ для выявления закономерностей их фрагментации, установления характеристичных ионов и актуализации применяемого алгоритма поиска. Проведенные исследования также показали возможность использования литературных данных, содержащих информацию о закономерностях фрагментации соединений, для своевременного выявления метаболитов новых психоактивных соединений.

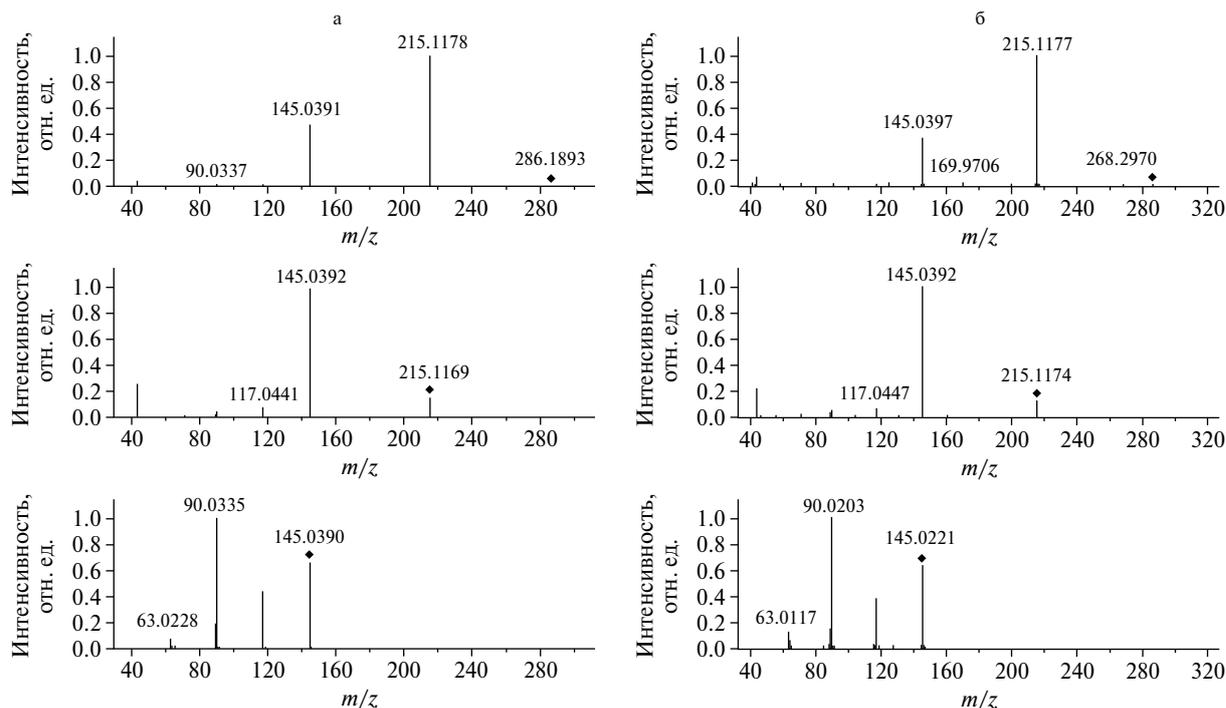
## Заключение

Для обнаружения ряда синтетических каннабимиметиков и их метаболитов в биологических объектах предложен способ нецелевого скрининга маркеров употребления синтетических каннабиноидов, основанный на постоянстве базовой структуры аналитов, поскольку большинство современных синтетических каннабимиметиков можно условно отнести к индольным и индазольным производным, имеющим ряд общих структурных фрагментов.

Для поиска метаболитов синтетических каннабимиметиков реализованы два подхода:

- поиск метаболитов известного соединения с использованием масс-спектра высокого разрешения второго поколения протонированных молекул вероятных метаболитов, который обеспечивает высокую надежность определения;

- целевой поиск ионов-продуктов, характерных для наиболее распространенных классов психоактивных соединений. Данный подход является более универсальным и позволяет обнаружить соединения, претерпевшие более глубокие изменения в ходе обмена веществ (например, гидролиз эфирных или амидных связей), за счет возможности установления



**Рис. 9.** МС/МС спектры, полученные в результате диссоциации при соударении ионов с  $m/z$  215.1179, 145.0396 и 286.1914 для АВ-PINACA (а) и его метаболита (б).

значения точных масс всех ионов, включая ион-предшественник, что в совокупности со знанием точных масс некоторых характеристичных фрагментов, их структур и других литературных данных позволяет сделать вывод о наличии метаболитов психоактивных веществ в анализируемом образце. При этом использование приборов высокого разрешения делает получаемый результат более надежным, так как значительно повышает достоверность идентификации фрагментных ионов.

Возможность применения предложенных подходов рассмотрена на реальных образцах, содержащих метаболиты AM(N)-2201 и АВ-PINACA.

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки РФ, проект № 4.873.2014/К, и проекта РФФИ 14-03-31015 мол\_а.

## Список литературы

- Weissman A, Milne M. G., Melvin S. L. Cannabimimetic activity from CP-47.497, a derivative of 3-phenylcyclohexanol // *J. Pharm. Exp. Therap.* 1982. Vol. 233, N 2. P. 516–523.
- Lindigkeit R., Boehme A., Eiserloh I., Luebbecke M., Wiggermann M., Ernst L., Beuerle T. Spice: A never ending story? // *Forensic Sci. Int.* 2009. Vol. 191. P. 58–63.
- Шевырин В.А. Идентификация и аналитические характеристики новых синтетических каннабиноидов: дис. канд. хим. наук. Екб., 2013. 136 с.
- Шитов Л.Н., Лабути А.В., Катаев С.С., Печников А.Л., Колосова М.В., Шабров В.Н., Джурко Ю.А., Ершов М.Б. Идентификация метаболитов каннабимиметика AM(N)-2201 методом газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием // *Бутлеровские чтения.* 2014. Т. 38, № 4. С. 94–108.
- Шестакова С.В., Новиков А.М., Коледова А.Ю., Коваленко А.Е. Химическое исследование синтетических каннабиноидов ряда индазол-3-карбоксамидов на примере АВ-PINACA и его производных // *Бутлеровские чтения.* 2014. Т. 38, № 4. С. 153–157.
- Grigoryev A., Kavanagh P., Melnik 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 // *Drug Test. Anal.* 2012. Vol. 4, N 2. P. 519–525.
- Катаев С.С., Зелинская Н.Б., Дворская О.Н. Идентификация метаболитов каннабимиметика АВ-PINACA в моче методом ГХ-МС // *Бутлеровские чтения.* 2013. Т. 35, № 9. С. 131–138.
- Sobolevsky T., Prasolov I., Rodchenkov G. Detection of urinary metabolites of AM-2201 and UR-144, two novel synthetic cannabinoids // *Drug Test. Anal.* 2012. Vol. 4, N 10. P. 745–753.
- Соболевский Т.Г., Прасолов И.С., Родченков Г.М. Использование масс-спектрометрии для структурной идентификации продуктов метаболизма синтетического каннабиноида JWH-018 и их определения в моче человека // *Масс-спектрометрия.* 2010. Т. 7, № 3. С. 175–182.
- Zhang Q., Ma P., Cole R.B., Wang G. Identification of in vitro metabolites of JWH-015, an aminoalkylindole agonist for the peripheral cannabinoid receptor (CB2) by HPLC-MS/MS // *Anal. Bioanal. Chem.* 2006. Vol. 386, N 5. P. 1345–1355.
- Wintermeyer A., Möller I., Thevis M., Jübner M., Beike J., Rothschild M.A., Bender K. In vitro phase I metabolism of the synthetic cannabimimetic JWH-018 // *Anal. Bioanal. Chem.* 2010. Vol. 398, N 5. P. 2141–2153.
- Gambaro V., Arnoldi S., Bellucci S., Casagni E., Dell'Acqua L., Fumagalli L., Pallavicini M., Roda G., Rusconi C., Valoti E. Characterization of in vitro metabolites of JWH-018, JWH-073 and their 4-methyl derivatives, markers of the abuse of these synthetic cannabinoids // *J. Chromatogr. B.* 2014. Vol. 957. P. 68–76.
- Castro A., Tarelho S., Silvestre A., Teixeira H. Simultaneous analysis of some club drugs in whole blood using solid phase extraction and gas chromatography–mass spectrometry // *J. Forensic Leg. Med.* 2012. Vol. 12, N 2. P. 77–82.
- Scheidweiler K., Huestis M. Simultaneous quantification of 20 synthetic cannabinoids and 21 metabolites, and semi-quantification of 12 alkyl hydroxy metabolites in human urine by liquid chromatography–tandem mass spectrometry // *J. Chromatogr. A.* 2014. Vol. 1327. P. 105–117.
- Chimalakonda K.C., Moran C.L., Kennedy P.D., Enders G.W., Uzieblo A., Dobrowolski P., Fifer K., Lapoint J., Nelson L., Hoffman R., James L., Radomska-Pandya A., Moran J. Solid-phase extraction and quantitative measurement of omega and omega-1 metabolites of JWH-018 and JWH-073 in human urine // *Anal. Chem.* 2011. Vol. 83, N 16. P. 6381–6388.
- Coulter C., Garnier M., Moore C. Synthetic cannabinoids in oral fluid // *J. Anal. Toxicol.* 2011. Vol. 35, N 7. P. 424–431.
- Strano-Rossi S., Anzillotti L., Castrignano E., Romolo F.S., Chiarotti M. Ultra high performance liquid chromatography–electrospray ionization–tandem mass spectrometry screening method for direct analysis of designer drugs, “spice” and stimulants in oral fluid // *J. Chromatogr. A.* 2012. Vol. 1258. P. 37–42.
- Kneisel S., Auwarter V., Kempf J. Analysis of 30 synthetic cannabinoids in oral fluid using liquid chromatography–electrospray ionization tandem mass spectrometry // *Drug Test. Anal.* 2013. Vol. 5, N 8. P. 657–670.
- Катаев С.С., Зелинская Н.Б., Дворская О.Н. Идентификация маркеров каннабимиметиков РВ-22 и РВ-22F в моче методом ГХ-МС // *Бутлеровские чтения.* 2013. Т. 34, № 4. С. 116–122.
- Peters F.T., Meyer M.R. In vitro approaches to studying the metabolism of new psychoactive compounds // *Drug Test. Anal.* 2011. Vol. 3, N 7–8. P. 483–496.
- Temerdashev A.Z., Grigor'ev A.M., Rybal'chenko I.V. Evolution of new narcotic substances and methods of their determination // *J. Anal. Chem.* 2014. Vol. 69, N 9. P. 899–926.

## References

- Weissman A, Milne M.G., Melvin S.L. // *J. Pharm. Exp. Therap.* 1982. Vol. 233, N 2. P. 516–523.
- Lindigkeit R., Boehme A., Eiserloh I., et al. // *Forensic Sci. Int.* 2009. Vol. 191. P. 58–63.
- Shevirin V.A. Dis. kand. khim. nauk. Ekb., 2013. 136 p.
- Shytov L.N., Labutin A.V., Kataev S.S., et al. // *Butlerovskie Chtenija.* 2014. Vol. 38, N 4. P. 94–108.
- Shestakova S.V., Novikov A.M., Koledova A.Y., et al. // *Butlerovskie Chtenija.* 2014. Vol. 38, N 4. P. 153–157.
- Grigoryev A., Kavanagh P., Melnik A // *Drug Test. Anal.* 2012. Vol. 4, N 2. P. 519–525.
- Kataev S.S., Zelinskaya N.B., Dvorskaya O.N. // *Butlerovskie Chtenija.* 2013. Vol. 35, N 9. P. 131–138.

8. Sobolevsky T., Prasolov I., Rodchenkov G. // *Drug Test. Anal.* 2012. Vol. 4, N 10. P. 745–753.
9. Sobolevsky T.G., Prasolov I.S., Rodchenkov G.M. // *Mass-spektrometria.* 2010. Vol. 7, N 3. P. 175–182.
10. Zhang Q., Ma P., Cole R.B., et al. // *Anal. Bioanal. Chem.* 2006. Vol. 386. N 5. P. 1345–1355.
11. Wintermeyer A., Möller I., Thevis M., et al. // *Anal. Bioanal. Chem.* 2010. Vol. 398, N 5. P. 2141–2153.
12. Gambaro V., Arnoldi S., Bellucci S., et al. // *J. Chromatogr. B.* 2014. Vol. 957. P. 68–76.
13. Castro A., Tarelho S., Silvestre A., et al. // *J. Forensic Leg. Med.* 2012. Vol. 12, N 2. P. 77–82.
14. Scheidweiler K., Huestis M. // *J. Chromatogr. A.* 2014. Vol. 1327. P. 105–117.
15. Chimalakonda K.C., Moran C.L., Kennedy P.D., et al. // *Anal. Chem.* 2011. Vol. 83, N 16. P. 6381–6388.
16. Coulter C., Garnier M., Moore C. // *J. Anal. Toxicol.* 2011. Vol. 35, N 7. P. 424–431.
17. Strano-Rossi S., Anzillotti L., Castrignano E., et al. // *J. Chromatogr. A.* 2012. Vol. 1258. P. 37–42.
18. Kneisel S., Auwarter V., Kempf J. // *Drug Test. Anal.* 2013. Vol. 5, N 8. P. 657–670.
19. Kataev S.S., Zelinskaya N.B., Dvorskaya O.N. // *Butlerovskie Chtenija.* 2013. Vol. 34, N 4. P. 116–122.
20. Peters F.T., Meyer M.R. // *Drug Test. Anal.* 2011. Vol. 3, N 7–8. P. 483–496.
21. Temerdashev A.Z., Grigor'ev A.M., Rybal'chenko I.V. // *J. Anal. Chem.* 2014. Vol. 69, N 9. P. 899–926.

220 **Нецелевой скрининг маркеров синтетических каннабиноидов в моче методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием**

А.В. Лабутин, А.З. Темердашев

**Non-target screening of markers of synthetic cannabinoids in urine using HPLC-MS/MS**

A.V. Labutin, A.Z. Temerdashev

