



УДК 543.51:543.544.3:615.099.07

Обнаружение синтетических каннабимиметиков JWH-018 и JWH-073 методом газовой хромато-масс-спектрометрии дезалкилированных метаболитов

Григорьев А.М.^{1,2}, Данилюк А.А.^{1,2}, Савчук С.А.³, Рудаков О.Б.¹

¹Воронежский государственный архитектурно-строительный университет, Воронеж

²ГУЗ «Бюро судебно-медицинской экспертизы по Белгородской области», Белгород

³Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва

Поступила в редакцию 7.07.2013 г.

Аннотация

Рассмотрен анализ мочи на наличие метаболитов каннабимиметиков JWH-018 и JWH-073 методом газовой хромато-масс-спектрометрии с кислотной деконъюгацией метаболитов и дериватизацией метилированием. Приведены хромато-масс-спектрометрические характеристики определяемых метаболитов.

Ключевые слова: синтетические каннабимиметики JWH-018, JWH-073, метаболиты, ГХ-МС, ЖХ-МС/МС

The analysis of urine for the presence of metabolites cannabimimetics JWH-018 and JWH-073 by gas chromatography-mass spectrometry with acid deconjugation of metabolites and derivatization methylation considered. Given gas chromatography-mass spectrometric characteristics defined metabolites.

Keywords: synthetic cannabimimetics JWH-018, JWH-073, metabolites, GC-MS, LC-MS/MS

Введение

Синтетические каннабимиметики – сравнительно новая группа психоактивных соединений, обнаруженных в конце 2008 г. в составе курительных смесей («спайсы», «Spice») и продуцирующих каннабиноидоподобные эффекты [1]. Впоследствии обнаружение этих соединений, используемых в качестве компонентов в коммерчески доступных продуктах, было подтверждено европейскими и японскими исследователями [2-6]. Одними из первых членов этой группы были нафтоиндолные производные JWH-018 и JWH-073, распространяемые на полулегальных рынках ряда стран мира, и – в том числе – в России, особенно среди мигрантов, активно привлекаемых в строительной индустрии в качестве дешевой рабочей силы. В настоящее время эти соединения включены в *Список наркотических средств и психотропных веществ, оборот которых в Российской Федерации запрещен*. Учитывая рекреационный характер употребления курительных смесей, следует ожидать их распространения среди молодежных групп, и – в том числе – среди студентов. Это замечание, а также запрет оборота JWH-018 и JWH-073

требуют проведения наркологического и химико-токсикологического контроля над их употреблением.

Каннабимиметики JWH-018 и JWH-073 подвержены быстрому и интенсивному метаболизму, что делает крайне маловероятной возможность их обнаружения в нативном виде в моче. Кроме того, методы обнаружения идентифицированных к настоящему времени метаболитов слишком дороги или неудобны для большинства специализированных аналитических лабораторий. Методами газовой и жидкостной хромато-масс-спектрометрии мы идентифицировали в моче 5 дезалкилированных метаболитов JWH-073, структурно аналогичных метаболитам JWH-018. Это наблюдение было использовано для разработки дешевого способа определения факта употребления указанных каннабимиметиков без возможности их дифференциации. Анализ образцов мочи основан на применении газовой хромато-масс-спектрометрии с кислотной деконъюгацией метаболитов и дериватизацией метилированием.

Известно, что JWH-018 (1-пентил-1Н-индол-3-ил)(нафталин-1-ил)метанон) и его гомолог JWH-073 (1-бутил-1Н-индол-3-ил)(нафталин-1-ил)метанон) были синтезированы и охарактеризованы в процессе работ по поиску безопасных фармакологических заменителей Δ^9 -тетраканнабинола (психоактивного компонента конопли) и изучению каннабиноидных рецепторов CB1 and CB2 [7, 8]. Оба соединения продемонстрировали высокую аффинность к рецептору CB1 (константы аффинности $K_i = 9$ и 8.9 нМ, соответственно), принимающему участие в механизмах формирования боли и эмоционального состояния [7-9]. Продукты, содержащие JWH-018 и JWH-073, запрещены в ряде стран, и в том числе – в России [1]. Описанные в научной литературе симптомы интоксикации, вызванной употреблением синтетических каннабимиметиков, включают тахикардию, возбуждение, галлюцинации и гипертензию [10, 11]. Кроме того, описан, по крайней мере, один случай формирования синдрома зависимости [12].

N-алкилиндольные каннабимиметики, к которым относят JWH-018 и JWH-073, подвержены быстрому и экстенсивному метаболизму фаз I и II [13-24, 27-30], что приводит к отсутствию или очень малому содержанию исходных соединений в моче и, следовательно, затрудняет диагностику интоксикации. Употребление синтетических каннабимиметиков может быть диагностировано по наличию исходных соединений в сыворотке крови [25], хотя их концентрация быстро снижается [26]. Опубликованные сообщения, касающиеся идентификации метаболитов JWH-018 и JWH-073 позволяют заключить, что основными мочевыми метаболитами являются продукты гидроксирования исходных структур при расположении гидроксильных групп на N-алкильной цепи, а также продукты N-дезалкилирования, совмещенного с гидроксированием ароматических остатков. Гидроксированные метаболиты присутствуют в моче в конъюгированном состоянии [13-24, 27-29].

Рассматривая результаты исследований, описывающих обнаружение метаболитов JWH-018 и JWH-073 в моче, можно сделать вывод о том, что наиболее удобным и современным методом является жидкостная тандемная хромато-масс-спектрометрия (ЖХ-МС/МС) при деконъюгации метаболитов фазы II с помощью ферментов-глюкуронидаз. Однако данный метод дорог и, следовательно, недоступен для большинства российских химико-токсикологических и судебно-химических лабораторий. Более приемлемым для рутинного анализа является применение газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС) после кислотной деконъюгации метаболитов и дериватизации силилирующими агентами. Этот способ хорошо зарекомендовал себя в токсикологической практике, но может являться

неприемлемым для ряда аналитиков вследствие некоторых затруднений, возникающих при совместном анализе недериватизированных и триметилсилилированных образцов на одной ГХ-МС системе.

Целью данной работы является разработка сравнительно недорогого способа установления факта приема JWH-018 и JWH-073, включающего кислотную деконъюгацию образцов мочи и последующее обнаружение дезалкилированных метаболитов в виде метильных дериватов методом ГХ-МС. Для этого метаболиты были идентифицированы методами ГХ-МС и ЖХ-МС/МС. Основным недостатком данного способа является невозможность дифференцирования вида принимаемого соединения (JWH-018, JWH-073 или иной гомолог) вследствие того, что структуры обнаруживаемых метаболитов не имеют боковых N-алкильных цепей, и, следовательно, не содержат информации об исходных соединениях. Тем не менее, факты приема обоих соединений должны фиксироваться в соответствующих лабораториях, поскольку оборот рассматриваемых каннабимиметиков в России запрещен. Согласно нашим сведениям, информация об идентификации дезалкилированных гидроксильных метаболитов (JWH-073) приведена впервые.

Эксперимент

Реактивы. N,O-Бис(триметилсилил)трифторацетамид, содержащий 1% триметилхлорсилана (BSTFA), метилиодид и гидроксид тетраметиламмония (25 масс.% в метаноле) были куплены в Acros Organics (Гел, Бельгия). Ацетонитрил (для градиентной ВЭЖХ) был поставлен Panreac Quimica S.A. (Барселона, Испания). Формиат аммония (аналитической чистоты) и β -глюкуронидаза (тип HP-2) получали в Sigma-Aldrich (Стейнхем, Германия). Остальные растворители и реактивы получали в Экос-1 (Москва, Россия). Полоски для иммунохроматографического обнаружения наркотических средств и их метаболитов в моче (ИХА-4-Мульти-Фактор, ИХА-Марихуана-Фактор and ИХА-ТАД-Фактор) покупали в ООО Фактор-Мед (Москва, Россия).

Образцы мочи. Семь образцов мочи были собраны у персон, доставленных в наркологический диспансер в состоянии наркотического одурманивания. В результате анализа, проведенного методом ГХ-МС [16, 17], в трех из этих образцов были выявлены гидроксильные метаболиты JWH-018, и в четырех – JWH-073. Проведенные далее иммунохроматографический и обзорный ГХ-МС анализы образцов (при использовании собственной поисковой библиотеки и базы NIST, США) не выявили каких-либо иных наркотических средств (включая опиаты, тетрагидроканнабинол, амфетамины, кокаин, бензодиазепины и пр).

Пробоподготовка. Деконъюгацию метаболитов фазы II выполняли кислотным и ферментативным методами. При кислотном деконъюгировании к 2.5 мл мочи добавляли 0.25 мл соляной кислоты (конц.) и нагревали в течение 60 мин при температуре 90–95°C. Затем охлаждали и подстраивали pH образцов водным раствором аммиака (конц.) до 9-10. Смесь экстрагировали хлороформом (3 мл), центрифугировали и отделенную органическую фазу упаривали досуха в токе азота при температуре не выше 45°C. При ферментативном деконъюгировании к 2.5 мл мочи добавляли 50 мкл β -глюкуронидазы и 1 мл фосфатного буфера (0.8 М, pH 5.5). Смесь инкубировали при 37°C в течение 24 ч. Последующие стадии были теми же, что и при кислотном деконъюгировании. Сухой остаток растворяли в 100 мкл фазы

А (для ЖХ-МС/МС) или (для ГХ-МС) дериватизировали триметилсилилированием или метилированием.

Триметилсилильные (ТМС) дериваты получали в 50 мкл смеси этилацетата и BSTFA (1:1 по объему) при 50 °С в течение 30 мин. Для метилирования (Me) остаток растворяли в смеси сухого диметилсульфоксида (100 мкл) и гидроксида тетраметиламмония (5 мкл) при непрерывном перемешивании в течение 2 мин, после чего добавляли 20 мкл метилиодида и снова перемешивали 10 мин. Затем добавляли водный раствор аммиака (0.1 М, 2 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 мл). Отделенную органическую фазу промывали 2 мл раствора аммиака такой же концентрации и упаривали досуха. Остаток растворяли в 50 мкл этилацетата и вводили в хроматограф.

Обогащение дезалкилированных метаболитов. Обогащение метаболитов выполняли для получения чистых масс-спектров. 30 мл образца мочи, содержащего наибольшее количество метаболитов JWH-073, гидролизovali согласно методике, описанной выше, и экстрагировали 30 мл хлороформа. После упаривания органической фазы, полученный сухой остаток растворяли в элюенте (0.15 мл) и разделяли методом ВЭЖХ, используя хроматограф Agilent 1200, оборудованный бинарным насосом, диодно-матричным детектором и колонкой Zorbax Eclipse XDB-C18, 4.6×150 мм). Элюирование проводили в изократическом режиме смесью воды и ацетонитрила (3:7 по объему) при скорости потока 1 мл/мин со стадией промывки (ацетонитрил, 1 мин, через 8.5 мин после ввода 30 мкл раствора образца). В этих условиях удерживание урацила (применяемого для оценки величины мертвого объема системы) и JWH-073 составляло 1.25 и 9.59 мин, соответственно. Отбирали 8 фракций (мин): 1 (1.2-1.5), 2 (1.5-1.8), 3 (1.8-2.2), 4 (2.2-4.2), 5 (4.2-6.2), 6 (6.2-8.2), 7 (8.2-10.2), 8 (10.2-12.0). Каждую фракцию упаривали до трети ее начального объема на вакуумном концентраторе (Concentrator 5301, Eppendorf AG, Гамбург, Германия), добавляли воду (1:1 по объему) и экстрагировали этилацетатом (1:1 по объему). Экстракты упаривали и дериватизировали для последующего анализа методом ГХ-МС. Дезалкилированные метаболиты обнаружили во фракции 3.

ГХ-МС. Для обнаружения и идентификации метаболитов использовали газовые хроматографы 6890, соединенные с моноквадрольными масс-спектрометрами 5975VL (Agilent Technologies, Санта-Клара, США). Разделение выполняли с помощью колонок: слабополярной HP-5ms (30 м × 0.25 мм × 0.25 мкм) и среднеполярной DB-5ms (15 м × 0.25 мм × 0.25 мкм), работающих в трех градиентных режимах. Все три программы имели одинаковые начальные стадии: 50°С (0.5 мин), 99°С/мин (100°С, 1 мин) и отличались в двух последующих (Табл. 1).

Таблица 1. Завершающие стадии температурных программ двух колонок для трех режимов

Режим, №	Колонка			
	HP-5ms		DB-17ms	
	Подъем, °С/мин	Плато, °С	Подъем, °С/мин	Плато, °С
1	15	280	9	280
2	35	300	20	300
3	60	320	40	320

Температуры инжектора и интерфейса составляли 270 °С и 290 °С, соответственно. Пробы (0.2 мкл) вводили без сброса (splitless), газ-носитель гелий (1 мл/мин). Масс-спектры регистрировали при ионизации электронным ударом (70 эВ), температуры источника ионов и квадруполя были 230°С и 150°С, соответственно.

ЖХ-МС/МС. Жидкостные хромато-масс-спектрометрические измерения выполняли с помощью микропоточкового хроматографа 1200 с колонкой Zorbax Eclipse XDB-C18 (2.1×150 мм, 3.5 мкм, 40°C), связанного с tandemным (трехкврупольным) масс-спектрометром 6460 (Agilent Technologies). Разделения проводили в градиентном режиме с подвижными фазами А (формиат аммония, рН 5, 20 мМ) и В (ацетонитрил) по следующей программе: 40 об.% фазы В (1 мин); линейный градиент до 90 об.% фазы В (15 мин) с сохранением состава в течение 4 мин. Скорость потока 0.25 мл/мин, объем вводимой пробы 5 мкл. Масс-спектры регистрировали в режиме положительной электрораспылительной ионизации; осушающий газ азот, 300°C (7 л/мин). Напряжения на капилляре, наконечнике и фрагменторе составляли 3500, 500 и 80 В, соответственно; энергия коллизий 20 В.

Обсуждение результатов

На рис. 1 представлены структурные формулы рассматриваемых каннабимиметиков и их метаболитов. Основные направления метаболизма JWH-018 и JWH-073 рассмотрены в [14-17, 23, 27, 28](рис.1). В большинстве случаев наибольшим содержанием характеризуются моногидроксилированные формы (М6), у которых гидроксильные группы расположены на (ω-1)-ых углеродных атомах боковых N-алкильных цепей. Для обнаружения этих форм наиболее удобным способом дериватизации является триметилсилилирование [14, 16-21].

Дезалкилированные гидроксилированные метаболиты (М1-М4) были первоначально обнаружены в мочевых образцах в существенных концентрациях для случая JWH-018 [14, 16, 17]. В их структурах гидроксильные группы могут находиться в разных положениях индольного и нафталинового остатков.

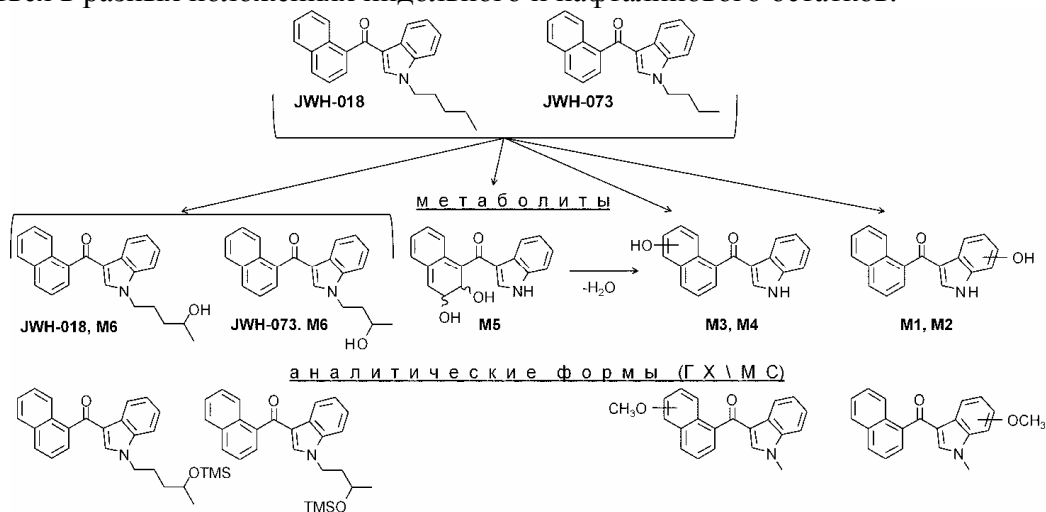


Рис. 1. Основные метаболиты JWH-018 и JWH-073 и их аналитические формы (ГХ-МС)

Согласно нашим измерениям, дигидродиольный метаболит М5 (по-видимому, образующийся в результате эпексидирования и последующего гидролиза нафталинового остатка [31]) может быть обнаружен только после проведения ферментативной деконъюгации мочевых образцов глюкуронидазами. Кроме того, кислотный гидролиз М5 приводит к дегидратации, в результате которой также образуются формы М3 и М4. Поскольку в настоящее время неизвестно, являются ли соединения М3 и М4 продуктами ферментативного гидролиза М5 *in vivo*, или они

элиминируют воду в результате спонтанных неферментативных процессов, то эти соединения могут считаться как метаболитами, так и артефактными формами, или же их смесью. Для упрощения, соединения М3 и М4 в дальнейшем изложении будут называться метаболитами.

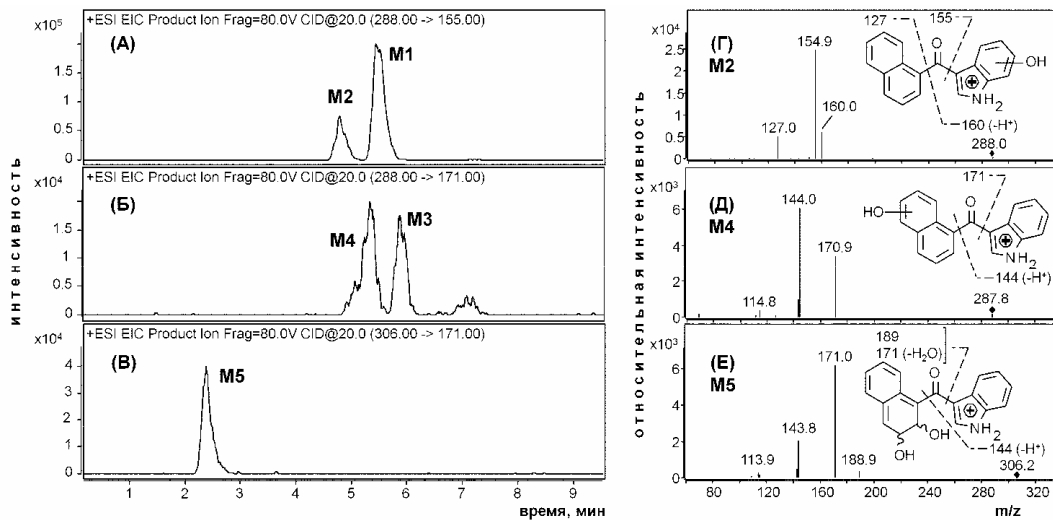


Рис. 2. Ионные хроматограммы (ЖХ-МС/МС) экстрактов дезалкилированных метаболитов JWH-073 (А-В), ферментативное деконъюгирование. Масс-спектры ионов-продуктов и фрагментация протонированных структур дезалкилированных метаболитов (Г-Е)

Гомологичность структур JWH-073 и JWH-018 позволяет предположить, что их метаболические профили будут включать сходные наборы дезалкилированных метаболитов. Действительно, все дезалкилированные формы, приведенные на рис. 1, были обнаружены методом ЖХ-МС/МС с ферментативной деконъюгированием при анализе мочевых образцов, положительных как по JWH-018, так и по JWH-073, рис. 2.

Фрагментация протонированных молекул метаболитов М1-М5 заключается в разрыве связей между карбонильной группой и ароматическими остатками, а также (для М5) в дегидратации дигидродиольного производного. Как следует из рис. 2А-В, наблюдаемое содержание метаболитов М3 и М4 несколько меньше, чем М1, М2 и М5.

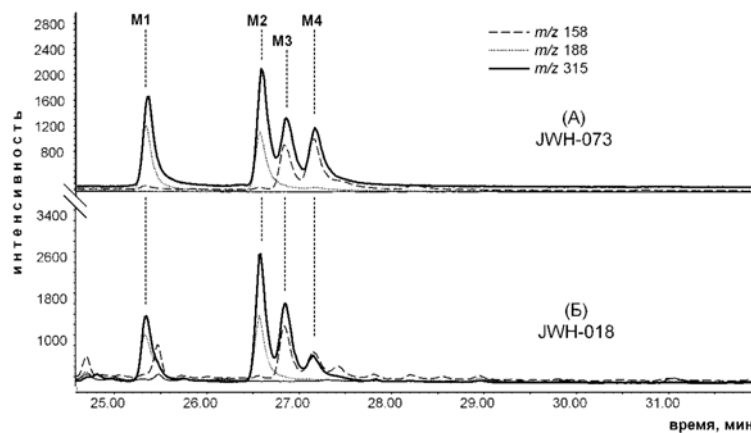


Рис. 3. Ионные хроматограммы экстрактов (режим SIM, ГХ-МС) метилированных метаболитов М1-М4 в мочевых образцах, положительных по JWH-073 (А) и JWH-018 (Б). Кислотное деконъюгирование, колонка НР-5ms, режим 3

Обнаружение метилатов M1-M4 (ГХ-МС). На рис. 3 приведены ГХ-МС хроматограммы метаболитов M1-M4, найденные в мочевых образцах положительных по JWH-073 и JWH-018, после проведения кислотного деконъюгирования и метилирования. Спектры этих соединений приведены на рис. 4.

Фрагментация метилатов M1-M4 в условиях ионизации электронным ударом (ГХ-МС) подобна их фрагментации при электрораспылительной ионизации и последующей коллизионно-индуцированной диссоциации (ЖХ-МС/МС). Основной особенностью спектров можно считать наличие интенсивных ионов с m/z 158 и 188, соответствующих неизменному и гидроксированному индольному остатку. Изменение условий элюирования (табл. 1 и 2) не приводило к обнаружению новых соединений с молекулярной массой 315.

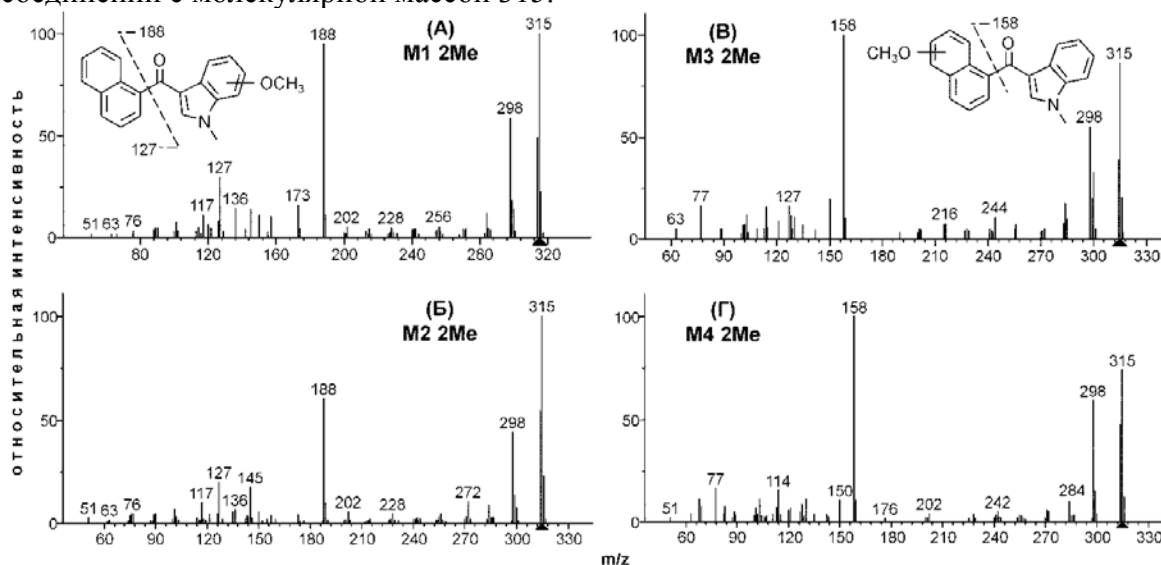


Рис. 4. Масс-спектры метилированных метаболитов M1-M4 (ГХ-МС)

Таблица 2. Линейные индексы удерживания метилатов дезалкилированных моногидроксилированных метаболитов

Метаболиты (метилаты)	Режимы элюирования, №		
	1	2	3
Колонка HP-5ms			
M1	3323	3292	3249
M2	3364	3332	3293
M3	3375	3343	3304
M4	3383	3351	3311
Колонка DB-17ms			
M1	4199	4130	4064
M2	4236	4168	4104
M3	4262	4195	4132
M4	4272	4206	4145

Надежность обнаружения метаболитов определяется, в частности, их концентрацией в образцах мочи, которая зависит от времени отбора образца после курения, вводимой дозы и индивидуальных физиологических особенностей организма курильщика. В табл. 3 приведены площади пиков дезалкилированных метаболитов относительно моногидроксилированных метаболитов JWH-018 и JWH-073 во всех рассмотренных образцах. Несмотря на то, что в случае JWH-018

отмечается некоторое снижение чувствительности (в 3-5 раз), мы полагаем, что обнаружение дезалкилированных метаболитов приемлемо для определения факта употребления JWH-018 и JWH-073.

Таблица 3. Площади пиков дериватизированных метаболитов (% от наибольшего). Режим измерения SIM при регистрации ионов, m/z 158, 188, 315 (M1-M4, метилирование); 270, 285, 429 (M6, JWH-018, ТМС) и 270, 285, 415 (M6, JWH-073, ТМС)

Образец, №	M6	M1	M2	M3	M4
JWH-018					
1	100	11	22	20	6
2	100	21	39	35	10
3	100	13	20	22	11
JWH-073					
4	100	68	98	83	31
5	100	46	69	84	21
6	97	49	100	74	31
7	79	50	100	71	25

Заключение

Методами ГХ-МС и ЖХ-МС/МС показана идентичность четырех дезалкилированных моногидроксилированных мочевых метаболитов JWH-018 и JWH-073 и приведены их хромато-масс-спектрометрические характеристики. Предложен экономичный способ определения факта употребления JWH-018 и JWH-073 без возможности их дифференциации. Способ основан на обнаружении дезалкилированных метаболитов в моче курильщиков методом ГХ-МС после подготовки проб, включающей кислотное деконъюгирование и синтез метильных дериватов. В этом способе по сравнению со способом определения триметилсилильных дериватов имеет место некоторое падение чувствительности, однако его достоинством является отсутствие необходимости применения силилирующих дериватирующих агентов, вызывающих модифицирование неподвижных фаз.

Список литературы

1. Synthetic cannabinoids in herbal products. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Available at: http://www.unodc.org/documents/scientific/Synthetic_Cannabinoids.pdf (проверено 07.07.2013).
2. Lindigkeit R., Boehme A., Eiserloh I., Lubbecke M., Wiggermann M., Ernst L., Beuerle T. Spice: A never ending story? //Forensic Sci. Int. 2009, V. 191, p. 58-63.
3. Uchiyama N., Kikura-Hanajiri R., Ogata J., Goda Y.. Chemical analysis of synthetic cannabinoids as designer drugs in herbal products //Forensic Sci. Int. 2010, V. 198, p. 31-38.
4. Uchiyama N., Kawamura M., Kikura-Hanajiri R., Goda Y. Identification and quantitation of two cannabimimetic phenylacetylindoles JWH-251 and JWH-250, and four

cannabimimetic naphthoylindoles JWH-081, JWH-015, JWH-200, and JWH-073 as designer drugs in illegal products //Forensic Toxicol. 2011, V.29, p. 25-37.

5. Hudson S., Ramsey J. The emergence and analysis of synthetic cannabinoids //Drug Testing Anal. 2011, V.3, p. 466-478.

6. Dresen S., Ferreirós N., Pütz M., Westphal F., Zimmermann R., Auwärter V. Monitoring of herbal mixtures potentially containing synthetic cannabinoids as psychoactive compounds. J. Mass Spectrom. 2010, V.45, p. 1186-1194.

7. Aung M.M., Griffin G., Huffman J.W., Wu M.-J, Keel C., Yang B., Showalter V.M., Abood M. E., Martin B.R.. Influence of the N-1 alkyl chain length of cannabimimetic indoles upon CB1 and CB2 receptor binding//Drug Alcohol Depend. 2000, V. 60, p. 133-140.

8. Wiley J.L., Compton D.R., Dai D., Lainton J.A.H., Phillips M., Huffman J.W., Martin B.R. Structure-Activity Relationships of Indole- and Pyrrole-Derived Cannabinoids//J. Pharmacol. Exp. Ther. 1998, V. 285, p. 995-1004.

9. Brents L.K., Gallus-Zawada A., Radomska-Pandya A., Vasiljevik T., Prisinzano T.E., Fantegrossi W.E., Moran J.H., Prather P.L.. Monohydroxylated metabolites of the K2 synthetic cannabinoid JWH-073 retain intermediate to high cannabinoid 1 receptor (CB1R) affinity and exhibit neutral antagonist to partial agonist activity//Biochem. Pharmacol. 2012, V.83, p. 952-961.

10. Schneir A.B., Cullen J., Ly B.T.. “Spice” Girls: Synthetic Cannabinoid Intoxication//J. Emerg. Med. 2011, V.40, p. 296-299.

11. Simmons J.R., Cookman L., Kang C., Skinner C.. Three cases of “spice” exposure//Clin. Toxicol. 2011, V. 49, p. 431-433.

12. Zimmermann U.S., Winkelmann P.R., Pilhatsch M., Nees J.A., Spanagel R., Schulz K. Withdrawal phenomena and dependence syndrome after the consumption of ‘Spice Gold’//Dtsch Arztebl Int. 2009, V.106, p. 464-467.

13. Kraemer T., Rust K.Y., Meyer M.R., Wissenbach D.K., Bregel D., Hopf M., Maurer H.H., Wilske J. Studies on the metabolism of JWH-018 and of a homologue of CP 47,497, pharmacologically active ingredients of different misused incense (‘Spice’) using GC-MS and LCMSn techniques//Ann. Toxicol. Anal. 2009, V.21(S1), p. O43-45.

14. Sobolevsky T., Prasolov I., Rodchenkov G. Detection of JWH-018 metabolites in smoking mixture post-administration urine//Forensic Sci. Int. 2010, V. 200, p.141-147.

15. Möller I., Wintermeyer A., Bender K., Jübner M., Thomas A., Krug O., Schänzer W., Thevis M. Screening for the synthetic cannabinoid JWH-018 and its major metabolites in human doping controls//Drug Testing Anal. 2011, V.3, p. 609-620.

16. Grigoryev A., Savchuk S., Melnik A., Moskaleva N., Dzhurko J., Ershov M., Nosyrev A., Vedenin A., Izotov B., Zabiroya I., Rozhanets V. Chromatography–mass spectrometry studies on the metabolism of synthetic cannabinoids JWH-018 and JWH-073, psychoactive components of smoking mixtures//J. Chromatogr. B. 2011. V.879, p. 1126-1136.

17. Григорьев А.М., Савчук С.А., Мельник А.А., Ершов М.Б., Джурко Ю.А., Веденин А.Н., Носырев А.Е., Изотов Б.Н., Рожанец В.В. Установление факта приема синтетического каннабиноида JWH-018 хромато-масс-спектрометрическими методами//Журн. аналит. химии. 2012. Т.67, с. 995-1004.

18. Grigoryev A., Melnik A., Savchuk S., Simonov A., Rozhanets V. Gas and liquid chromatography–mass spectrometry studies on the metabolism of synthetic phenylacetylindole cannabimimetic JWH-250, psychoactive components of smoking mixtures, J. Chromatogr. B. 2011, V. 879, p. 2519-2526.

19. Grigoryev A., Kavanagh P., Melnik A. The detection of the urinary metabolites of 3-[(adamantan-1-yl)carbonyl]-1-pentylindole (AB-001), a novel cannabimimetic, by gas chromatography/mass spectrometry//*Drug Test. Anal.* 2012, V.4. p.519-524.
20. Kavanagh P., Grigoryev A., Melnik A., Simonov A. The identification of the urinary metabolites of 3-(4-methoxybenzoyl)-1-pentylindole (RCS-4), a novel cannabimimetic, by gas chromatography/mass spectrometry//*J. Anal. Toxicol.* 2012, V.36. p. 303-311.
21. 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.* 2013, V.5. p. 110-115.
22. 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, V.398, p. 2141-2153.
23. Beuck S., Möller I., Thomas A., Klose A., Schlörer N., Schänzer W., Thevis M. Structure characterisation of urinary metabolites of the cannabimimetic JWH-018 using chemically synthesised reference material for the support of LC-MS/MS-based drug testing//*Anal. Bioanal. Chem.* 2011, V.401, p. 493-505.
24. Chimalakonda K.C., Bratton S.M., Vi-Huyen Le, Kan Hui Yiew, Dineva A., Moran C.L., James L.P., Moran J.H., Radomska-Pandya A. Conjugation of Synthetic Cannabinoids JWH-018 and JWH-073, Metabolites by Human UDP-Glucuronosyltransferases//*Drug. Metab. Dispos.* 2011, V.39, p. 1967-1976.
25. Dresen S., Kneisel S., Weinmann W., Zimmermann R., Auwärter V. Development and validation of a liquid chromatography–tandem mass spectrometry method for the quantitation of synthetic cannabinoids of the aminoalkylindole type and methanandamide in serum and its application to forensic samples//*J. Mass. Spectrom.* 2011, V.46, p. 163-171.
26. J. Teske, J.P. Weller, A. Fieguth, T. Rothämel, Y. Schulz, H.D. Tröger, Sensitive and rapid quantification of the cannabinoid receptor agonist naphthalen-1-yl-(1-pentylindol-3-yl)methanone (JWH-018) in human serum by liquid chromatography–tandem mass spectrometry//*J. Chromatogr. B.* 2010, V.878, p. 2959-2963.
27. Moran C.L., Le V.-H., Chimalakonda K.C., Smedley A.L., Lackey F.D., Owen S.N., Kennedy P.D., Endres G.W., Ciske F.L., Kramer J.B., Kornilov A.M., Bratton L.D., Dobrowolski P.J., Wessinger W.D., Fantegrossi W.E., Prather P.L., James L.P., Radomska-Pandya A., Moran J.H. Quantitative Measurement of JWH-018 and JWH-073 Metabolites Excreted in Human Urine//*Anal. Chem.* 2011, V.83, p. 4228-4236.
28. Chimalakonda K.C., Moran C.L., Kennedy P.D., Endres G.W., Uzieblo A., Dobrowolski P.J., Fifer E.K., Lapoint J., Nelson L.S., Hoffman R.S., James L.P., Radomska-Pandya A., Moran J.H. Solid-Phase Extraction and Quantitative Measurement of Omega and Omega-1 Metabolites of JWH-018 and JWH-073 in Human Urine//*Anal. Chem.* 2011, V.83, p. 6381-6388.
29. Hutter M., Broecker S., Kneisel S., Auwärter V. Identification of the major urinary metabolites in man of seven synthetic cannabinoids of the aminoalkylindole type present as adulterants in ‘herbal mixtures’ using LC-MS/MS techniques//*J. Mass. Spectrom.* 2012, V.47, p.54-65.
30. Wissenbach D.K., Meyer M.R., Remane D., Philipp A.A., Weber A.A., Maurer H.H. Drugs of abuse screening in urine as part of a metabolite-based LC-MSn screening concept//*Anal. Bioanal. Chem.* 2011, V.400, p. 79-88.
31. 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. V.386. p. 1345-134-55.

Григорьев Андрей Михайлович – к.х.н., ст. научн. сотр. кафедры химии Воронежского государственного архитектурно-строительного университета, Воронеж

Данилюк Александра Александровна - аспирант кафедры химии Воронежского государственного архитектурно-строительного университета, Воронеж

Савчук Сергей Александрович – д.х.н., вед. научн. сотр., Первый Московский государственный медицинский университет, Москва

Рудаков Олег Борисович – д.х.н., зав. кафедрой химии Воронежского государственного архитектурно-строительного университета, Воронеж

Grigoriev Andrew M. - Ph.D., researcher of Department of Chemistry, Voronezh State University of Architecture and Building, Voronezh

Daniluyk Alexandra A. - graduate student of Department of Chemistry, Voronezh State University of Architecture and Building, Voronezh

Savchuk Sergey A. - D. Sc. Chem., researcher of First Moscow State Medical University, Moscow

Rudakov Oleg B. - D.Sc. Chem., Head Department of Chemistry, Voronezh State University of Architecture and Building, Voronezh