



Н

Ежемесячный научно-практический журнал наркология

Подписные индексы:

по каталогу агентства
Роспечать —
80831

по каталогу агентства
Пресса России —
42964

Телефон:
(495) 518 14 51

Факс:
(495) 601 23 74

E-mail:
genius-media@mail.ru

Адрес для писем:
125315, Москва, а/я 9

12
2014

Читайте в номере

Иванов В.П.

О создании национальной системы комплексной реабилитации и ресоциализации лиц, потребляющих наркотические средства и психотропные вещества в немедицинских целях

Доклад Международного комитета по контролю над наркотиками за 2013 год.

Рекомендации правительствам, Организации Объединённых Наций и другим соответствующим международным и региональным организациям

Васильев В.Н.

Комплексный подход к лечению и профилактике наркозависимости на примере израильской модели

Калинина А.Г., Ульянова Л.И., Гамалея Н.Б., Берзина А.Г., Ульянова М.А.

Особенности влияния двух «энергетических» напитков и раствора, содержащего 7%-ный спирт + 10%-ный сахар, на синтез ДНК-культур лимфоцитов крови здоровых лиц *in vitro*

Толпиго С.М., Певцова Е.И., Наумова Т.А., Баронец В.Ю.,

Лагутина Л.В., Шойбонов Б.Б., Котов А.В.

Ангиотензин-II и ангиотензин-III в механизмах алкогольной мотивации у крыс: сравнительные аспекты

Соловьева Н.В., Бажукова Т.А., Соловьев А.Г.

Механизмы нарушения функций печени у больных с синдромом зависимости от алкоголя

Меликсетян А.С.

Особенности течения ремиссии у больных хроническим алкоголизмом

Гофенберг М.А., Уразаев Т.Х., Шевырин В.А.,

Брусин К.М., Варламов И.В.

Лабораторная диагностика острых отравлений синтетическими каннабимиметиками

Васильев А.Б., Ризванова Л.Н., Булыгина И.Е. и др.

Опыт определения MDMB(N)-Bz-F в моче методами газовой хроматографии с моноквадрупольным масс-селективным детектированием и высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-селективным детектированием в случае массовых отравлений в гг. Сургут, Чебоксары, Киров

Менделевич В.Д.

Кальянокурение: медицинские, социокультурные и психологические аспекты

Станько Э.П.

Демографические и медико-социальные особенности пациентов с опийной зависимостью и ВИЧ-инфекцией

Доровских И.В., Козлов А.А., Понизовский П.А.

Место цитиколина в наркологической практике

Кардашян Р.А., Голубинская О.И.

Аналитический обзор компьютерной и игровой зависимости

Андреев И.Л., Назарова Л.Н.

Методологические аспекты наркологии

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Лабораторная диагностика острых отравлений синтетическими каннабимиметиками

ГОФЕНБЕРГ М.А.^{1,2}

проводор-аналитик химико-токсикологической лаборатории¹;

зав. клинико-диагностической лабораторией²;

e-mail: hoffenberg@yandex.ru

УРАЗАЕВ Т.Х.¹

к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики химико-токсикологической лаборатории

ШЕВЫРИН В.А.³

к.х.н., ведущий эксперт базового экспертно-криминалистического отдела

БРУСИН К.М.¹

д.м.н., зав. Областным центром острых отравлений

ВАРЛАМОВ И.В.¹

зав. химико-токсикологической лабораторией

¹ – ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая психиатрическая больница»

² – ГБУЗ СО «Областной наркологический диспансер», г. Екатеринбург

³ – УФСКН России по Свердловской области

Среди отравлений наркотическими средствами в последние 3 года преобладают отравления новыми психоактивными веществами, причём со второй половины 2014 г. среди острых отравлений этими веществами превалируют отравления синтетическими каннабиноидами. Цель работы — разработать алгоритм идентификации метаболитов и маркеров новых психоактивных соединений при проведении химико-токсикологического анализа (ХТА). Предложен следующий алгоритм: методом ГХ-МС проводятся скрининговые исследования двух проб. Для выявления «традиционных» наркотиков и производных фенилпирролидинилэтанона проводится жидкость-жидкостная экстракция при щелочных значениях pH. Щелочной гидролиз, жидкость-жидкостная экстракция при кислых значениях pH и дериватизация (метилирование или силилирование) применяются для определения синтетических каннабимиметиков. Использование масс-спектрометрии высокого разрешения позволяет идентифицировать наличие новых соединений. При выявлении неизвестного масс-спектра можно предположить, какой химической структуре он принадлежит и метаболитом (маркером) какого наркотического или лекарственного соединения он является.

Ключевые слова: отравление; химико-токсикологический анализ; новые психоактивные вещества; масс-спектрометрия

Основной задачей химико-токсикологических лабораторий Областного центра острых отравлений (ОЦОО) и отделения неотложной наркологической помощи Областного наркологического диспансера является идентификация токсических веществ в биологических средах пострадавшего для верной постановки диагноза и проведения детоксикационной терапии.

В структуре отравлений наркотическими средствами в ОЦОО в последние 3 года преобладают новые психоактивные вещества, так называемые дизайнерские наркотики. При этом можно отметить, что в июле 2014 г. впервые количество выявленных случаев отравлений синтетическими каннабимиметиками превысило количество отравлений веществами психостимулирующего действия.

Если при медицинском освидетельствовании на состояние опьянения клиническая картина позволяет определить направление поиска вещества, которое послужило причиной опьянения, то дифференциальная диагностика отравлений новыми психоактивными веществами, в частности психостимуляторами и син-

тетическими каннабимиметиками, по клинической картине сложна и не всегда возможна, так как большей находится в бессознательном состоянии, особенно если речь идёт о сочетанных отравлениях.

В 2014 г. в ХТА ОЦОО в биологических средах пациентов выявлялись метаболиты и маркеры следующих каннабимиметиков: (1-пентил-1Н-индол-3-ил)(нафталин-1-ил)метанона (JWH-018), хинолин-8-ил-1-пентил-1Н-индол-3-карбоксилата (PB-22), хинолин-8-ил-1-(5-фторпентил)-1Н-индол-3-карбоксилата (PB-22-F), (2,2,3,3-тетраметилциклогексилпропил)[1-(5-фторпентил)-1Н-индол-3-ил]метанона (TMCP-2201), N-(1-карбамоил-2-метилпропил)-1-(4-фторбензил)-1Н-индазол-3-карбоксамида (AB-FUBINACA), N-(1-карбамоил-2-метилпропил)-1-пентил-1Н-индазол-3-карбоксамида (AB-PINACA), N-(1-карбамоил-2-метилпропил)-1-(5-фторпентил)-1Н-индазол-3-карбоксамида (AB-PINACA-F), N-(1-карбамоил-2-метилпропил)-1-(циклогексиметил)-1Н-индазол-3-карбоксамида (AB-PINACA-CHM), хинолин-8-ил-1-(4-фторбензил)-1Н-индол-3-карбоксилата (FUB-PB-22), хинолин-8-ил-1-(5-фторпентил)-1Н-индазол-3-карбок-

силата (QCBL(N)-2201), (нафталин-1-ил)[1-(5-фторпентил)-1*H*-индазол-3-ил] метанона (AM(N)-2201), метилового эфира 3,3-диметил-2-(1-циклогексилметил-1*H*-индазол-3-карбоксамидо) бутановой кислоты (MDMB(N)-CHM), метилового эфира 3,3-диметил-2-(1-(4-фторбензил)-1*H*-индазол-3-карбоксамидо) бутановой кислоты (MDMB(N)-BZ-F), метилового эфира 3,3-диметил-2-(1-(4-фторбензил)-1*H*-индол-3-карбоксамидо) бутановой кислоты (MDMB-BZ-F) [1—8].

Следует отметить, что наиболее тяжёлые случаи отравлений встречались при употреблении РВ-22F, ТМСР-2201 и АВ-PINACA-CHM. Вместе с тем, в последнее время в Свердловской области получила распространение курительная смесь, содержащая как производное фенилпирролидинилэтанона — α -пирролидиновалерофеон (PVP), так и синтетические каннабимиметики ТМСР-2201 и АВ-PINACA-CHM. Одновременное выявление метаболитов и маркеров последних двух каннабимиметиков в большинстве случаев соответствовало крайне тяжёлому состоянию пациента и сопровождалось судорожным синдромом и комой.

В связи с этим, можно сказать, что ключевым звеном диагностики отравления наркотическими средствами (НС) является химико-токсикологическое исследование, так как только химико-токсикологический анализ (ХТА) позволяет установить токсический агент. А от правильно поставленного этиологического диагноза будет зависеть выбор тактики лечения. Лабораторная диагностика должна быть быстрой, надёжной, достаточно чувствительной и воспроизводимой. В клинической токсикологии на ХТА от регистрации биологического материала до выдачи результата отводится не более 2 ч с момента поступления больного в стационар. Однако в случае исследования на синтетические каннабимиметики проведение анализа в столь сжатые сроки является трудновыполнимой задачей.

Нами предложена следующая схема проведения ХТА при острых отравлениях НС. Параллельно методом ГХ-МС проводятся скрининговые исследования двух проб, подготовленных в разных условиях, на наличие психоактивных веществ и их метаболитов. Одно направление пробоподготовки предполагает жидкость-жидкостную экстракцию при щелочных значениях pH. При таком способе пробоподготовки возможно выявить как «традиционные» наркотические средства (опиаты, амфетамины), так и вещества психостимулирующего действия (производные фенилпирролидинилэтанона), нейролептики, транквилизаторы, миорелаксанты и др. Второе направление включает щелочной гидролиз, жидкость-жидкостную экстракцию при кислых значениях pH и дериватизацию (метилирование или силирирование). В этих условиях возможно определение каннабиноидов, синтетических

каннабимиметиков, а также некоторых психотропных веществ (барбитураты, 1,4-бензодиазепины).

Поскольку в нативном виде большинство синтетических каннабимиметиков в моче не встречается, анализ ориентирован на поиск их маркеров и их метаболитов [9—15]. Оптимизация пробоподготовки позволяет значительно сократить время ХТА. Использование заранее приготовленных реагентов и расходных материалов (там, где это возможно), использование микроволновой подготовки в процессе дериватизации, применение программы автоматической деконволюции AMDIS и собственных постоянно пополняемых библиотек масс-спектров привело к тому, что даже в сложных случаях общее время от момента поступления пациента в стационар до выдачи результата ХТА составляет приблизительно 3 ч.

Так, при использовании данной схемы ХТА в течение трёх часов с момента поступления в реанимационное отделение ОЦДО пациенту Б. с предварительным клиническим диагнозом «Острое отравление психостимуляторами, синтетическими каннабимиметиками», при анализе мочи на хроматограмме были обнаружены два соединения (рис. 1), одно из которых было идентифицировано с использованием библиотеки масс-спектров EKDRUGS (версия 14.1) и соответствовало метиловому эфиру 3,3-диметил-2-(1-(4-фторбензил)-1*H*-индазол-3-карбоксамидо) бутановой кислоты. Интерпретация зарегистрированного масс-спектра второго соединения, библиотечным спектром которого мы не располагали, позволила предположить в качестве наиболее вероятной химическую структуру метилового эфира 3,3-диметил-2-(1-(4-фторбензил)-1*H*-индазол-3-карбоксамидо) бутановой кислоты, представляющего собой индолиновый аналог первого соединения.

Полученные данные позволили сделать вывод о том, что молекулы метаболитов каннабимиметиков, обнаруженных в моче, содержат карбоксильную группу, подвергающуюся дериватизации метилиодидом с образованием метиловых эфиров. Химические структуры метильных производных метаболитов полностью совпадают со структурами «нативных» каннабимиметиков MDMB(N)-BZ-F и MDMB-BZ-F.

В то же время, необходимо учесть, что метаболиты, содержащие карбоксильную группу, могли образоваться в организме из других соединений в результате гидролиза сложноэфирной или карбоксамидной группы, поэтому для точного установления структуры синтетических каннабимиметиков, вызвавших отравление, было проведено дополнительное исследование, направленное на обнаружение «нативных» каннабимиметиков в крови пациента. В качестве пробоподготовки крови использовали жидкость-жидкостную эк-

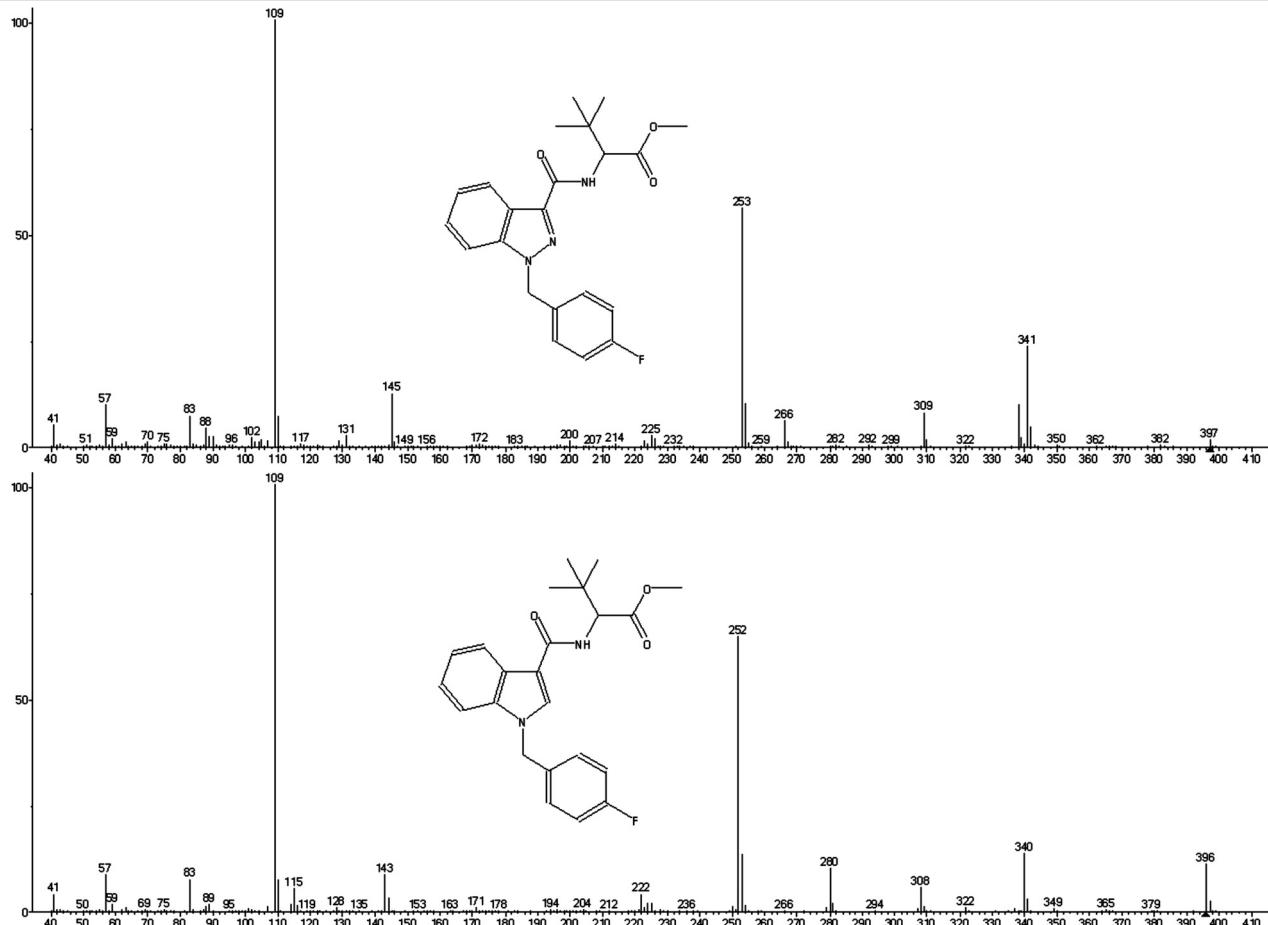


Рис. 1. Масс-спектры метилированных дериватов метаболитов MDMB(N)-BZ-F и MDMB-BZ-F.

стракцию ацетонитрилом без последующей дериватизации полученного экстракта.

В результате, в крови были обнаружены и идентифицированы методом ГХ-МС метиловые эфиры 3,3-диметил-2-(1-(4-фторбензил)-1*H*-индазол-3-карбоксамидо) бутановой кислоты (MDMB(N)-BZ-F) и, предположительно, 3,3-диметил-2-(1-(4-фторбензил)-1*H*-индол-3-карбоксамидо) бутановой кислоты (MDMB-BZ-F). Таким образом, мы установили, что обнаруженные при анализе мочи вещества являются метаболитами соответствующих синтетических каннабимиметиков.

При диагностике острых отравлений всегда необходимо учитывать возможность обнаружения на хроматограммах соединений, масс-спектры которых отсутствуют в поисковых библиотеках. Как известно, существует проблема, связанная с отсутствием в ХТЛ специализированных баз данных масс-спектров маркеров и метаболитов наркотических средств, записанных для чистых веществ, полученных встречным синтезом, структура которых доказана методом ЯМР. При интерпретации масс-спектра низкого разрешения нового соединения можно лишь с определённой долей вероятности предполагать, какой

структуре принадлежит неизвестный масс-спектр. Тем не менее, использование масс-спектрометрии высокого разрешения (МСВР) существенно облегчает задачу установления химической структуры нового соединения. Так, точную структуру основного метаболита AM(N)-2201 удалось установить только с использованием ГХ/МСВР и ВЭЖХ/МСВР (рис. 2).

В том случае, когда можно предположить, какой химической структуре принадлежит неизвестный масс-спектр, необходимо определить, метаболитом (маркером) какого наркотического или лекарственного соединения он является. Так, 2-[1-(циклогексилметил)-1*H*-индазол-3-карбоксамило]-3,3-диметилбутановая кислота может являться метаболитом двух каннабимиметиков: MDMB(N)-CHM и его карбоксамидного аналога ADB-CHM; 1-(4-фторбензил)-1*H*-индазол-3-карбоновая кислота может быть метаболитом AB-FUBINACA и MDMB(N)-BZ-F; 1-(циклогексилметил)-1*H*-индазол-3-карбоновая кислота может являться метаболитом AB-PINACA-CHM и MDMB(N)-CHM и т.д.

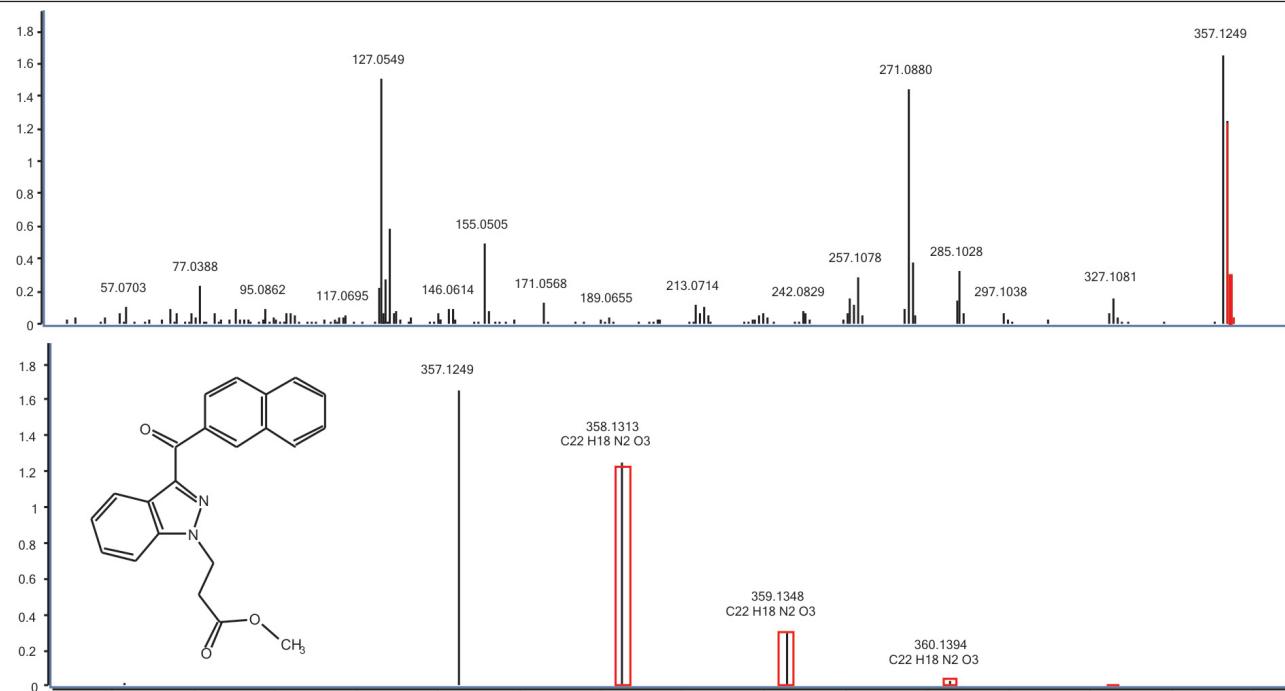


Рис. 2. Масс-спектр ИЭ ВР метилированного производного метаболита AM(N)-2201.

При проведении экспертиз в криминалистических лабораториях специалист-эксперт «отталкивается» от вещества: обнаруженное соединение необходимо идентифицировать, определить его структуру и подтвердить результат. Специалист в клинической лабораторной диагностике (как и в других клинических дисциплинах) «отталкивается» от пациента и его состояния: клинической картины, анамнеза, данных физикального и инструментального обследования. Результат лабораторного исследования, включающий полученную хроматограмму, в том числе с неидентифицированными пиками, так же как и другие данные обследования пациента, должен рассматриваться как симптом (или комплекс симптомов), связанный с развивающимся заболеванием — отравлением.

В связи с изложенным выше, можно рассматривать наличие неидентифицированных пиков как вероятный симптом, соответствующий определённому заболеванию. Если удастся предположить или даже расшифровать структуру обнаруженного вещества, затем сопоставить с клинической картиной, то с определённой вероятностью можно описать полученный хроматографический пик (с учётом условий пробоподготовки, времени удерживания) и соответствующий масс-спектр как лабораторный симптом, характеризующий данное отравление.

Таким образом, с одной стороны, ХТА помогает установить точный диагноз, скорректировать детоксикационную терапию. Предложенная схема ХТА при острых отравлениях психоактивными веществами

позволяет провести подготовку проб и исследования в течение не более 3-х часов с момента поступления пациента в стационар. С другой стороны, учитывая то, что на нелегальном рынке психоактивных веществ постоянно появляются всё новые и новые химические соединения, в процессе ХТА зачастую возникает проблема достоверной идентификации обнаруженных соединений по их масс-спектрам низкого разрешения. На наш взгляд, перед химико-токсикологической лабораторной диагностикой отравлений встаёт непростая задача: должен быть разработан алгоритм идентификации метаболитов и маркеров новых психоактивных соединений при проведении ХТА, базирующийся на современных научных знаниях и методических подходах.

Список литературы

- Shevyrin V., Melkozerov V., Nevero A., Eltsov O., Morzherin Yu., Shafran Yu. Identification and analytical properties of new synthetic cannabimimetics bearing 2,2,3,3-tetramethylcyclopropanecarbonyl moiety // Forensic Sci. Int. — Vol. 226. — 2013. — P. 62—73.
- Shevyrin V., Melkozerov V., Nevero A., Eltsov O., Shafran Yu. Analytical characterization of some synthetic cannabinoids, derivatives of indole-3-carboxylic acid // Forensic Sci. Int. — Vol. 232. — 2013. — P. 1—10.
- Shevyrin V., Melkozerov V., Nevero A., Eltsov O., Morzherin Yu., Shafran Yu. 3-Naphthoylindazoles and 2-naphthoylbenzoimidazoles as novel chemical groups of synthetic cannabinoids: Chemical structure elucidation, analytical characteristics and identification of the first representatives in smoke mixtures // Forensic Sci. Int. — Vol. 242. — 2014. — P. 72—80.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

4. Shevyrin V., Melkozerov V., Nevero A., Eltsov O., Baranovsky A., Shafran Yu. Synthetic cannabinoids as designer drugs: New representatives of indol-3-carboxylates series and indazole-3-carboxylates as novel group of cannabinoids. Identification and analytical data // Forensic Sci. Int. — 2014. — Vol. 244. — P. 263—275.
5. Uchiyama N., Kikura-Hanajiri R., Kawahara N., Goda Y. Identification of a cannabimimetic indole as a designer drug in a herbal product // Forensic Toxicol. — Vol. 27. — 2009. — P. 61—66.
6. Uchiyama N., Matsuda S., Kawamura M., Kikura-Hanajiri R., Goda Y. Two new-type cannabimimetic quinolinyl carboxylates, QUPIC and QUCHIC, two new cannabimimetic carboxamide derivatives, ADB-FUBINACA and ADBICA, and five synthetic cannabinoids detected with a thiophene derivative a-PVT and an opioid receptor agonist AH-7921 identified in illegal products // Forensic Toxicol. — Vol. 31. — 2013. — P. 223—240.
7. Uchiyama N., Matsuda S., Wakana D., Kikura-Hanajiri R., Goda Y. New cannabimimetic indazole derivatives, N-(1-amino-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)- 1-pentyl-1*H*-indazole-3-carboxamide (AB-PINACA) and N-(1-amino-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)- 1-(4-fluorobenzyl)- 1*H*-indazole-3- carboxamide (AB-FUBINACA), identified as designer drugs // Forensic Toxicol. — Vol. 31. — 2013. — P. 93—100.
8. Uchiyama N., Shimokawa Y., Kawamura M., Kikura-Hanajiri R., Hakamatsuka T. Chemical analysis of a benzofuran derivative, 2-(2-ethylaminopropyl) benzofuran (2-EAPB), eight synthetic cannabinoids, five cathinone derivatives, and five other designer drugs newly detected in illegal products // Forensic Toxicol. — Vol. 32. — 2014. — P. 266—281.
9. Катаев С.С., Дворская О.Н. Идентификация метаболитов каннабимиметика AB-CHMINACA в моче методом ГХ-МС // Бутлеровские сообщения. — 2013. — Т. 36, №12. — С. 27—33.
10. Катаев С.С., Дворская О.Н. Идентификация метаболитов каннабимиметика FUB-PB-22 в моче // Бутлеровские сообщения. — 2013. — Т. 36, №12. — С. 15—21.
11. Катаев С.С., Зеленина Н.Б., Дворская О.Н. Идентификация маркеров каннабимиметиков PB-22 и PB-22F в моче методом ГХ-МС // Бутлеровские сообщения. — 2013. — Т. 34, №4. — С. 116—122.
12. Мелентьев А.Б., Катаев С.С., Дворская О.Н., Лабутин А.В. Идентификация маркеров каннабимиметика AB-FUBINACA в моче методом ГХ-МС // Бутлеровские сообщения. — 2013. — Т. 36, №11. — С. 111—118.
13. Савчук С.А., Григорьев А.М. Хромато-масс-спектрометрический анализ в наркологической и токсикологической практике. — М.: ЛЕНАНД, 2013. — 224 с.
14. Шевырин В.А., Гофенберг М.А., Мелкозеров В.П., Неверо А.С., Ельцов О.С., Куприянова О.В., Моржерин Ю.Ю. 3-Нафтоилиндазолы и 2-нафтоилбензимидазолы — новые группы синтетических каннабиноидов: химическая структура, аналитические характеристики и идентификация первых представителей в составе курительных смесей, а также некоторых метаболитов в моче // Бутлеровские сообщения. — 2014. — Т. 37, №1. — С. 156—169.
15. Шитов А.Н., Лабутин 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 сообщения. — 2014. — Т. 38, №4. — С. 94—108.

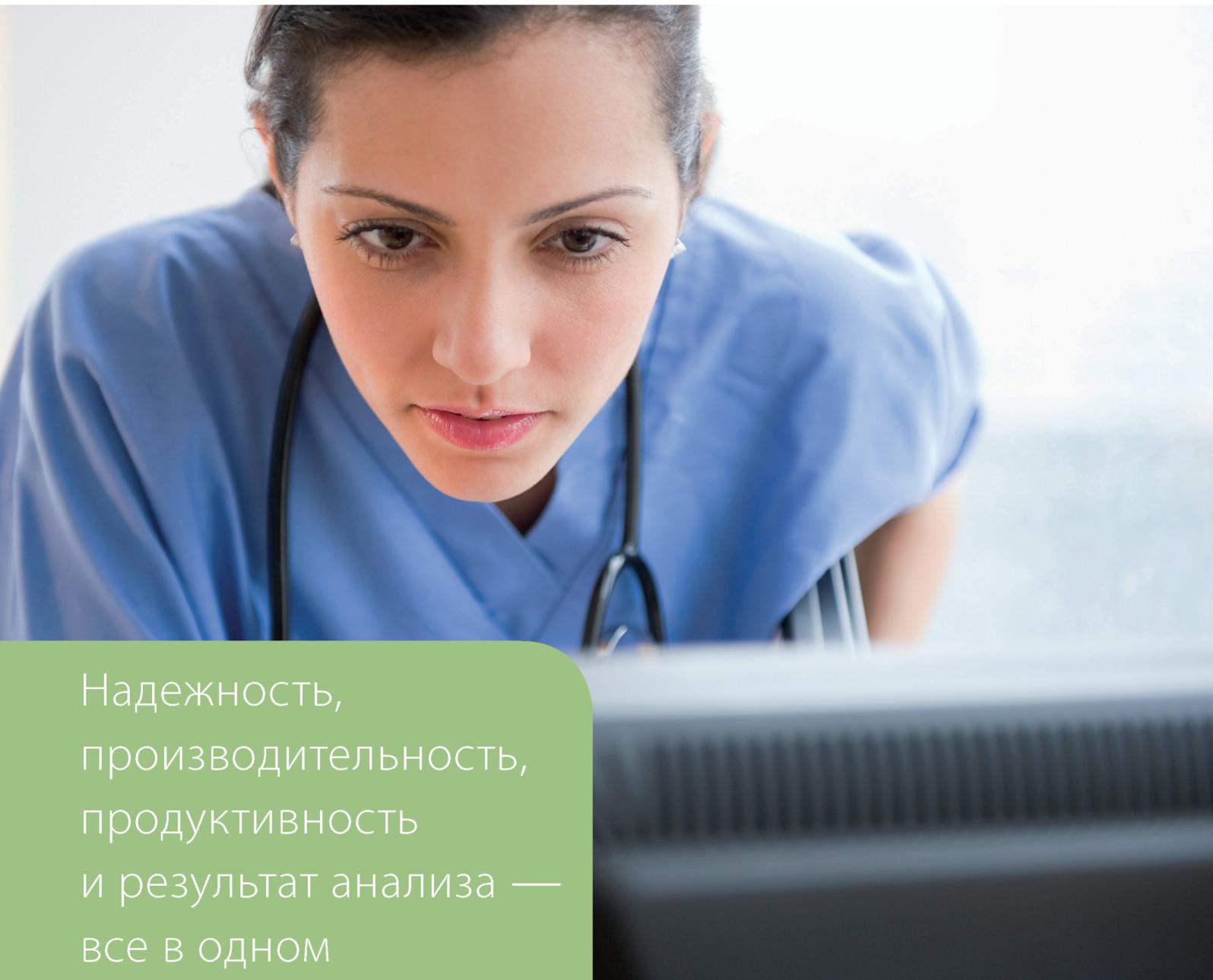
LABORATORY DIAGNOSTICS OF ACUTE POISONING BY SYNTHETIC CANNABINOIDS

GOFENBERG M.A., URAZAEV T.Kh., SHEVYRIN V.A., BRUSIN K.M., VARLAMOV I.V.

Novel recreational drugs poisonings are prevailed among illicit drugs abuse in the last 3 years. Moreover synthetic cannabinoids are prevailed in the second half of this year. The aim was to develop the algorithm of markers and metabolites of novel recreational drugs identification. GC-MS was used for the two probes screening: liquid-liquid extraction with alkali pH for traditional illicit drugs and phenylpyrrolidinylethanone derivates identification and alkali hydrolysis, liquid-liquid extraction with acidic pH and derivatization for synthetic cannabinoids identification. The use of the high resolution mass spectrometry let us to revealed new compounds. In the cases of unknown mass-spectrum it is possible to suppose its chemical structure and to reveal novel recreational drug.

Key words: poisoning; chemical-toxicological analysis, novel recreational drugs, mass-spectrometry

В ПЕРВУЮ ОЧЕРЕДЬ — ТОЧНОСТЬ



Надежность,
производительность,
продуктивность
и результат анализа —
все в одном

МАСС-СПЕКТРОМЕТРЫ СЕРИИ AB SCIEX 3200MD



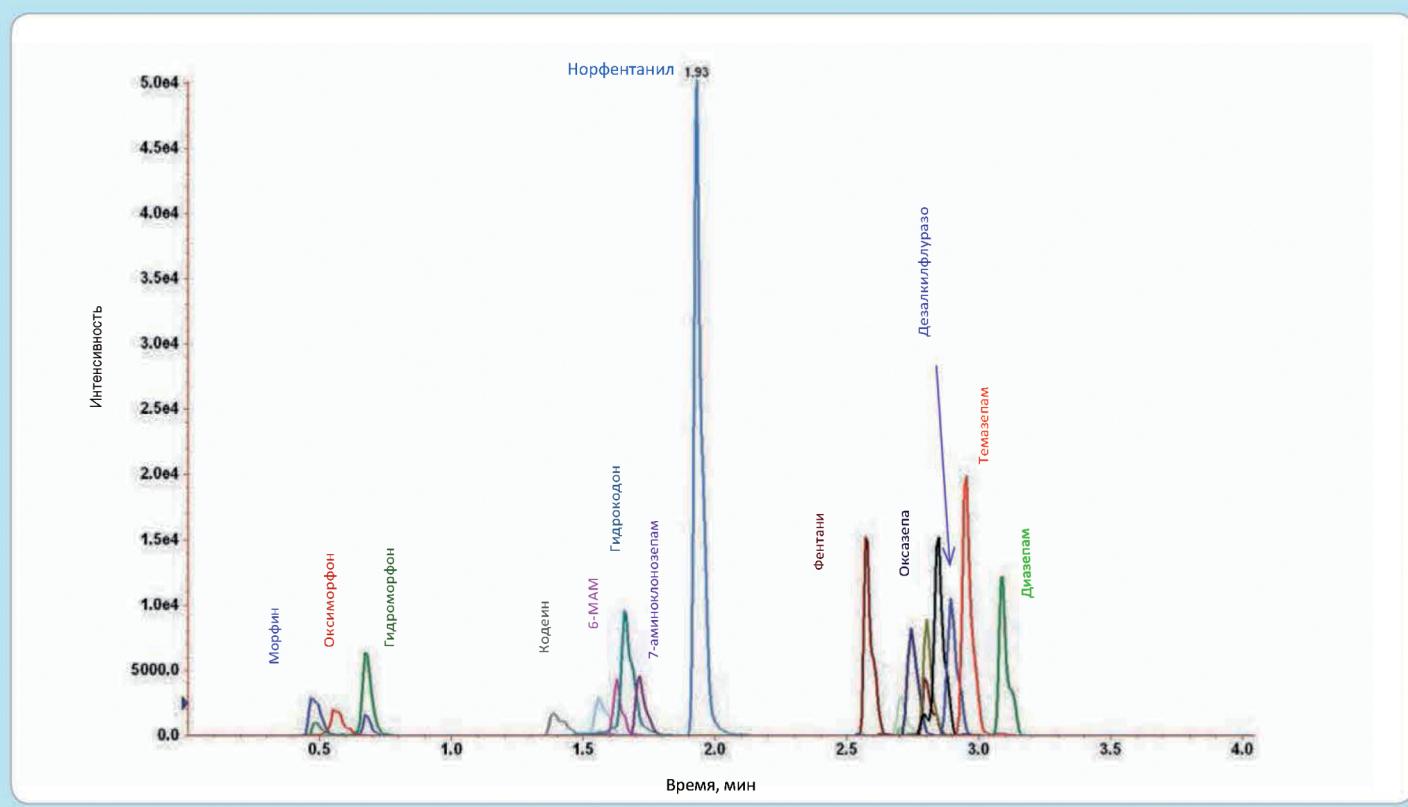
Эксклюзивный дистрибутор компании AB SCIEX в России:
Агентство «Химэксперт», 127006, Москва, ул. Краснопролетарская, дом 7, офис 2
Тел/Факс: +7 (499) 973-92-80
E-mail: info@khimexpert.ru
www.khimexpert.ru

Тандемная масс-спектрометрия для аналитической токсикологии

Тандемные масс-спектрометры превратились в незаменимый инструмент токсикологического скрининга. По сравнению с другими методами, такими как ГХ/МС, использование ВЭЖХ/МС/МС позволяет упростить подготовку образца и сократить время проведения анализа, гарантируя высокую производительность и эффективность. Кроме того, в сравнении с методом ГХ/МС, чувствительность количественных методов систем ВЭЖХ/МС/МС позволяет обнаружить и идентифицировать значительно более низкие концентрации наркотиков и их метаболитов.

Обнаружение и определение количества сотен веществ за один анализ

Уникальная система AB SCIEX QTRAP[®] позволяет сократить время проведения анализа и дает более полную информацию о каждом эксперименте. Благодаря ПО Clivid[®], приложениям iMethod[™] и наличию библиотек, насчитывающих более 1500 соединений, Вы можете быть уверены, что обладаете наиболее быстрым, эффективным и простым в использовании решением.



За один эксперимент, проведенный за 6 минут, определены 9 опиатов и 10 бензодиазепинов. Переход с метода ГХ/МС на метод ВЭЖХ/МС/МС облегчает процесс подготовки образца (отсутствует необходимость в твердофазной экстракции и дериватизации), сокращает время, необходимое для проведения анализа и снижает эксплуатационные расходы