

## АНАЛИЗ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРРОЛИДИНОФЕНОНА В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ

И.В. Сынбулатов<sup>1</sup>, А.В. Воронин<sup>1</sup>, Т.В. Воронина<sup>2</sup><sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара;<sup>2</sup> ГБУЗ «Самарское областное бюро судебно-медицинской экспертизы», Самара

Для цитирования: Сынбулатов И.В., Воронин А.В., Воронина Т.В. Анализ производных пирролидинофенона в биологических жидкостях // Аспирантский вестник Поволжья. – 2019. – № 1–2. – С. 33–40. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2019.19.1.33-40>

Поступила: 27.12.2018

Одобрена: 28.02.2019

Принята: 18.03.2019

■ Производные пирролидинофенона — группа наркотических средств, подлежащих государственному контролю на территории РФ. В обзоре представлены направления биотрансформации  $\alpha$ -пирролидиновалерофенона и 3,4-метилendioксипировалерона, приведена информация об их «маркерных» метаболитах. Обсуждаются различные варианты пробоподготовки биологических жидкостей при химико-токсикологических исследованиях на вещества группы производных пирролидинофенона. Применение ферментативного гидролиза с последующей твердофазной экстракцией (сорбцией) обеспечивает получение низких пределов обнаружения для нативных веществ данной группы и «маркерных» метаболитов при использовании малых объемов проб биологических жидкостей (0,5 и 1,0 нг/мл крови для  $\alpha$ -пирролидиновалерофенона и 3,4-метилendioксипировалерона соответственно). Приведены основные характеристики производных пирролидинофенона (индексы удерживания Ковача на неполярных неподвижных жидких фазах и основные характеристические ионы в масс-спектрах электронного удара), позволяющие идентифицировать производные пирролидинофенона и их «маркерные» метаболиты в биологических жидкостях при хромато-масс-спектрометрическом скрининге (ГХ-МС). Обсуждаются аналитические возможности альтернативного варианта скрининга для биологических жидкостей — анализа с применением современных иммунохимических тест-систем, в том числе биосенсоров («биочипов»). Основные методы достоверной идентификации и количественного определения производных пирролидинофенона: хромато-масс-спектрометрия и высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС). Предел обнаружения 3,4-метилendioксипировалерона в крови методом ГХ-МС составляет 1,0 нг/мл. Диапазоны определяемых концентраций методики количественного определения методом ГХ-МС — 2,0–2000,0 нг/мл для крови и 0,05–50,0 нг/10 мм для волос. Метод ВЭЖХ-МС/МС с тройным квадруполом в режиме мониторинга множественных молекулярных реакций позволяет добиться практически полного подавления «шумов» аналитического фона образца и получать пределы обнаружения и количественного определения для 3,4-метилendioксипировалерона в трупной крови на уровне 10–100 пкг/мл и 1–10 нг/мл соответственно. Одним из преимуществ ВЭЖХ-системы с тройным квадруполом является возможность скрининга.

■ **Ключевые слова:** производные пирролидинофенона; химико-токсикологический анализ; скрининг; хромато-масс-спектрометрия; высокоэффективная жидкостная хроматография; тандемная масс-спектрометрия; иммунохимический анализ.

## ANALYSIS OF PYRROLIDINOPHENONE DERIVATIVES IN BIOLOGICAL FLUIDS

I.V. Synbulatov<sup>1</sup>, A.V. Voronin<sup>1</sup>, T.V. Voronina<sup>2</sup><sup>1</sup> Samara State Medical University, Samara, Russia;<sup>2</sup> Samara Regional Bureau of Forensic Medical Expertise, Samara, Russia

For citation: Synbulatov IV, Voronin AV, Voronina TV. Analysis of pyrrolidinophenone derivatives in biological fluids. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhya*. 2019;(1-2):33-40. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2019.19.1.33-40>

Received: 27.12.2018

Revised: 28.02.2019

Accepted: 18.03.2019

■ Pyrrolidinophenone derivatives are the group of narcotic drugs controlled in the Russian Federation. The review presents the trends of biotransformation of  $\alpha$ -pyrrolidinovalephophenone and 3,4-methylenedioxypropyvalerone, the data about their primary metabolites is provided. Various techniques of the sample preparation of biological fluids for analytical toxicology studies for substances of the pyrrolidinophenone derivative group are discussed. The use of enzymatic hydrolysis followed by solid-phase extraction (sorption) provides low detection limits for native sub-



stances of this group and primary metabolites using small volumes of biological fluids (0.5 and 1.0 ng/ml blood for  $\alpha$ -pyrrolidinovalerophenone and 3,4-methylenedioxypropylvalerone respectively). The main characteristics of pyrrolidinophenone derivatives (Kovac's retention indices in nonpolar stationary liquid phases and the main characteristic ions in the mass spectra of electron impact) are presented. They allow to identify pyrrolidinophenone derivatives and their primary metabolites in biological fluids during chromatographic-mass spectrometric screening. Analytical possibilities of an alternative variant of screening for biological fluids i.e. analysis by using current immunochemical test systems, including "biochips" are discussed. The main methods of reliable identification and quantitative determination of pyrrolidinophenone derivatives are chromatography-mass spectrometry and high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. The detection limit of 3,4-methylenedioxypropylvalerone in blood by gas chromatography-mass spectrometry is 1.0 ng/ml. The ranges of the determined concentrations of the method of quantitation by gas chromatography-mass spectrometry are 2.0–2000.0 ng/ml for blood and 0.05–50.0 ng/10 mm for hair. The high-performance chromatography-tandem mass spectrometry method with a triple quadrupole in the monitoring mode of multiple molecular reactions makes it possible to achieve a nearly complete suppression of analytical background "noise" for a sample, and to obtain detection and quantification limits for 3,4-methylenedioxypropylvalerone in cadaveric blood at a level of 10.0–100.0 pg/ml and 1.0–10.0 ng/ml, respectively. One of the advantages of the high-performance chromatography-tandem mass spectrometry system is the screening possibility.

■ **Keywords:** pyrrolidinophenone derivatives; analytical toxicology; screening; gas chromatography-mass spectrometry; high-performance chromatography; tandem mass spectrometry; immunoassay.

## Введение

Производные пирролидинофенона — одна из групп синтетических катинонов, которые представляют собой структурные аналоги фенилалкиламина. К данной группе относятся пирролидинопропиофенон (PPP),  $\alpha$ -пирролидинобутиофенон ( $\alpha$ -PBP),  $\alpha$ -пирролидиновалерофенон ( $\alpha$ -PVP),  $\alpha$ -пирролидиногексифенон ( $\alpha$ -PHP), 3,4-метилendioксибутиофенон (MDPBP), 3,4-метилendioксипировалерон (MDPV). В настоящее время все производные пирролидинофенона являются контролируемые соединениями и входят в Список I перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю на территории Российской Федерации как производные N-метилэфедрона. Исключение составляет метилendioксипировалерон, который включен в Список I в качестве самостоятельной позиции [4]. В рамках химико-токсикологического анализа при медицинском освидетельствовании живых лиц данная группа наркотических средств подлежит обязательному исследованию [5].

Актуальность изучения данной группы наркотических средств вызвана их токсикологическим значением, которое определяется доступностью этих веществ и высокой летальностью при употреблении. В ряде регионов Приволжского федерального округа в 2016 г. частота обнаружения синтетических катинонов при медицинском освидетельствовании живых лиц составляет 33 % от общего числа исследований. В 2017 г. отмечен рост данного показателя до 42 %. Следует отметить, что при судебно-химических исследованиях в этих же регионах данные вещества выявляются от-

носительно редко. Наиболее употребляемый синтетический катинон — 3,4-метилendioкси-пировалерон, который относится к «дизайнерским» наркотическим средствам и является основным компонентом так называемых «солей для ванн» [1].

В настоящем обзоре рассмотрены пути биотрансформации, методы подготовки проб к исследованию и методы анализа производных пирролидинофенона при проведении химико-токсикологического анализа.

## Механизмы биотрансформации производных пирролидинофенона

Биотрансформация производных пирролидинофенона является ключевым моментом, определяющим характер пробоподготовки проб и процедуры последующего анализа. Большинство исследований биотрансформации производных пирролидинофенона проводилось на лабораторных животных, а также клетках печени человека. Продукты биотрансформации идентифицировали при помощи хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС) и высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС). Были определены основные пути биотрансформации изучаемых веществ для дальнейшей идентификации «маркерных» метаболитов в объектах исследования биологического происхождения — крови, моче, желчи, печени, волосах [2, 13, 18, 19]. Основные метаболические реакции производных пирролидинофенона: окисление алкильной цепи (алифатическое гидроксильное с последующим окислением до кетонной



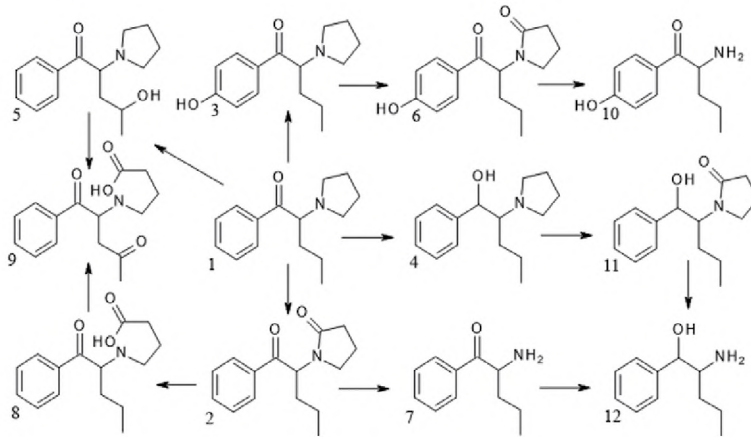


Рис. 1. Схема биотрансформации  $\alpha$ -пирролидиновалерофенона

Fig. 1. The metabolism of  $\alpha$ -PVP

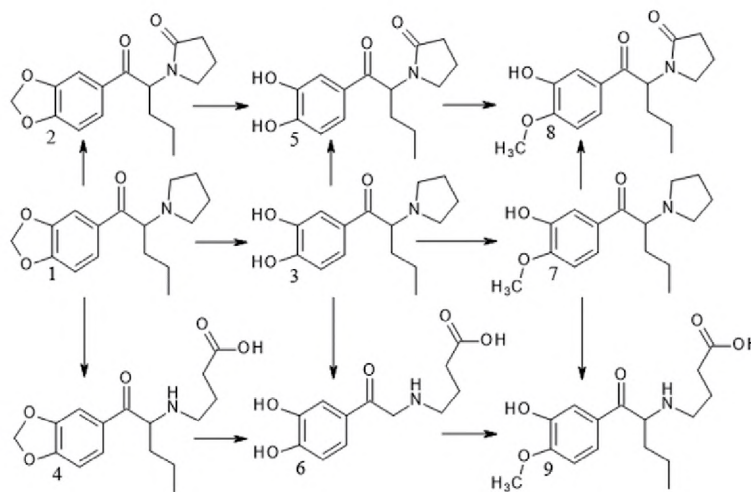


Рис. 2. Схема биотрансформации 3,4-метилендиоксипировалерона

Fig. 2. The metabolism of MDPV

группы), окисление пирролидинового кольца (с образованием лактамов), восстановление кетонной группы до алифатической гидроксильной группы и разрушение пирролидинового кольца с образованием первичного амина (рис. 1).

Метилендиокси-производные пирролидинофенона подвергаются дезалкилированию с последующим метилированием одного из образующихся фенольных гидроксидов (рис. 2).

Метаболиты  $\alpha$ -пирролидиновалерофенона и 3,4-метилендиоксипировалерона, содержащие фенольную гидроксильную группу, способны образовывать конъюгаты с глюкуроновой кислотой (табл. 1).

В большинстве случаев химико-токсикологический анализ производных пирролидинофенона направлен на обнаружение «маркерных» метаболитов, концентрация которых в исследуемых пробах не превышает 100,0 нг/мл. При идентификации  $\alpha$ -пирро-

лидиновалерофенона «маркерным» метаболитом является 1-(1-оксо-1-фенилпентан-2-ил) пирролидин-2-он; 3,4-метилендиоксипировалерона — 1-[1-(1,3-бензодиоксол-5-карбонил)бутил]пирролидин-2-он, продукты реакции окисления пирролидинового кольца [13, 18].

### Подготовка биологических проб к исследованию на производные пирролидинофенона

При подозрении на отравление наркотическими средствами и психотропными веществами в обязательном порядке проводится судебно-химическое исследование крови, мочи и желчи [6]. Объектами исследования при проведении клинического химико-токсикологического анализа и химико-токсикологического анализа при медицинском освидетельствовании живых лиц становятся биологические жидкости — кровь и моча

Таблица 1 / Table 1

**Основные метаболиты  $\alpha$ -пирролидиновалерофенона и 3,4-метилendioксипировалерона**  
**Main metabolites of  $\alpha$ -PVP and MDPV**

№	Метаболиты $\alpha$ -пирролидиновалерофенона	Метаболиты 3,4-метилendioксипировалерона
1	1-фенил-2-(пирролидин-1-ил)-пентан-1-он ( $\alpha$ -PVP)	1-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-2-пирролидин-1-ил-пентан-1-он (MDPV)
2	1-(1-оксо-1-фенилпентан-2-ил)пирролидин-2-он	1-[1-(1,3-бензодиоксол-5-карбонил)бутил]пирролидин-2-он
3	1-(4-гидроксифенил)-2-пирролидин-1-ил-пентан-1-он	1-(3,4-дигидроксифенил)-2-пирролидин-1-ил-пентан-1-он
4	1-фенил-2-пирролидин-1-ил-пентан-1-ол	4-[1[(1,3-бензодиоксол-5-карбонил)бутиламино]бутановая кислота
5	4-гидрокси-1-фенил-2-пирролидин-1-ил-пентан-1-он	1-[1-(3,4-дигидроксибензоил)бутил]пирролидин-2-он
6	1-[1-(4-гидроксибензоил)бутил]пирролидин-2-он	4-[[2-(3,4-дигидроксифенил)-2-оксо-этил]амино]бутановая кислота
7	2-амино-1-фенил-пентан-1-он	1-(3-гидрокси-4-метокси-фенил)-2-пирролидин-1-ил-пентан-1-он
8	4-(1-бензоилбутиламино)бутановая кислота	1-[1-(3-гидрокси-4-метокси-бензоил)бутил]пирролидин-2-он
9	4-[(1-бензоил-3-оксо-бутил)амино]бутановая кислота	4-[1-(3-гидрокси-4-метокси-бензоил)бутиламино]бутановая кислота
10	2-амино-1-(4-гидроксифенил)пентан-1-он	–
11	1-[1-[гидрокси(фенил)метил]бутил]пирролидин-2-он	–
12	2-амино-1-фенил-пентан-1-ол	–

соответственно. Схема подготовки проб мочи и крови для ненаправленного скрининга «маркерных» метаболитов производных пирролидинофенона состоит из последовательных этапов кислотного гидролиза, изолирования анализируемых веществ из биообъекта при помощи жидкость-жидкостной экстракции (ЖЖЭ) смесями хлороформа и *n*-бутанола (неполярными экстрагентами) и последующей дериватизации метилирующими, ацетилирующими, либо силилирующими реагентами [14, 20, 26].

Широко применяется вариант подготовки проб с применением ферментативного гидролиза и твердофазной экстракцией (ТФЭ) на обращенно-фазных и смешанных сорбентах [3, 9]. Ферментативный гидролиз с последующей ТФЭ позволяет добиваться получения низких пределов обнаружения для нативных веществ и «маркерных» метаболитов (до 0,5 и 1,0 нг/мл для  $\alpha$ -пирролидиновалерофенона и 3,4-метилendioксипировалерона соответственно) при использовании малых объемов проб биологических жидкостей. Это возможно за счет разделения анализируемых веществ кислотного и основного характера, балласт-

ных веществ, высокой степени концентрирования. При использовании ТФЭ отмечено достоверное повышение отношения «сигнал-шум» при последующем хроматографическом анализе. Недостаток подобной схемы подготовки проб к исследованию — достаточно сложная по сравнению с ЖЖЭ техника пробоподготовки, требующая дорогостоящих расходных материалов и квалифицированного персонала, что приводит к повышению экономических затрат на исследование, а также ряд ограничений к использованию этой схемы пробоподготовки при ненаправленном химико-токсикологическом анализе [3, 9].

**Анализ производных пирролидинофенона и их «маркерных» метаболитов**

В качестве скринингового метода для идентификации компонентов биологических проб, предположительно содержащих наркотические средства, психотропные вещества и их метаболиты, в настоящее время эффективно применяется ГХ-МС [16, 27, 30]. Преимущество метода — удовлетворительная воспроизводимость результатов исследования



Таблица 2 / Table 2

**Хромато-масс-спектрометрические характеристики  $\alpha$ -пирролидиновалерофенона, 3,4-метилendioксипировалерона и их «маркерных» метаболитов**

**GC-MS characteristics of  $\alpha$ -PVP, MDPV and primary metabolites**

Название вещества	Характеристический ион, $m/z$ (интенсивность, %)	Индекс удерживания
$\alpha$ -пирролидиновалерофенон	77 (15); 84 (8); 105 (7); 126 (100); 188 (2)	2185
1-(1-оксо-1-фенилпентан-2-ил) пирролидин-2-он	77 (16); 86 (12); 98 (39); 105 (8); 140 (100)	1875
3,4-метилendioксипировалерон	84 (7); 121 (5); 126 (100); 149 (8); 232 (2)	2110
1-[1-(1,3-бензодиоксол-5-карбонил)бутил]пирролидин-2-он	86 (41); 98 (84); 121 (24); 140 (100); 149 (41); 206 (61)	2330

и возможность идентификации анализируемого вещества по двум критериям: времени удерживания и масс-спектру вещества. В табл. 2 представлены значения параметров удерживания и основные характеристические ионы масс-спектров электронного удара ( $m/z$ ) для производных пирролидинофенона и некоторых «маркерных» метаболитов [7, 12, 13, 18, 21, 25]. В качестве параметров удерживания используются индексы удерживания Ковача, полученные при газохроматографическом анализе на капиллярных колонках с неполярными неподвижными фазами.

При ГХ-МС-исследовании возможно выполнение анализа в режиме селективного ионного мониторинга (SIM) по заданным ионам. Для изучаемых соединений наиболее интенсивными в масс-спектрах считаются ионы с  $m/z$  126 (пирролидиновый фрагмент) и 140 (оксо-производное пирролидина). Следует отметить, что данные ионы находятся в «неинформативном» диапазоне — менее 150 а. е. м., поэтому на результаты идентификации, возможно, сильно влияют компоненты матрицы исследуемого образца и «фона» хроматографической колонки. Для устранения вышеуказанных недостатков целесообразно применение дериватизации — ацетилирования и силилирования [3, 9].

Альтернативный вариант при скрининге биологических жидкостей — иммунохимический анализ. Применение методов иммунохимического анализа в практике химико-токсикологических исследований обеспечивает экспрессность и снижение дополнительной нагрузки на дорогостоящее хроматографическое оборудование.

В литературных источниках имеются данные о ряде иммунохимических тест-систем, с помощью которых возможно проводить исследования биологических объектов, содержащих производные пирролидинофенона [8, 10, 11, 17, 23, 24].

На территории РФ для проведения вышеуказанных исследований к использованию рекомендованы биосенсорные системы ИК 200609. В основе метода лежат иммунохроматографические и иммуноферментные способы определения анализируемых веществ. Количественное определение осуществляется путем сравнения интенсивности окрашивания зоны детекции на биосенсоре с фиксированной информацией об интенсивности окрашивания стандартного образца анализируемого вещества. Предел обнаружения метода при определении синтетических катионов в моче составляет 20 нг/мл [24].

В практике химико-токсикологического анализа в США применяются аналитические тест-системы Randox DOA-V, в основе которых лежит метод конкурентного иммуноферментного взаимодействия, с использованием одиннадцати типов поликлональных антител, два из которых специфичны синтетическим катионам. Первый тип антител специфичен к меткатиону, второй тип — к 3,4-метилendioксипировалерону/3,4-метилendioксибутиофенону [10]. Прочие синтетические катионы проявляют способность к кросс-реактивности с вышеуказанными антителами, что является основным недостатком всех иммунохимических методов анализа [11, 23]. Валидационные исследования метода с применением тест-системы Randox DOA-V проводились путем анализа около 20000 образцов мочи, при этом положительные результаты подтверждались методом ВЭЖХ-МС/МС. Предел обнаружения метилendioксипировалерона при исследовании образцов мочи составил 9,2 нг/мл. Для метода соблюдается линейность в диапазоне концентраций 30,0–1050,0 нг/мл, коэффициент детерминации  $r^2$  достоверно превышает значение 0,98 [10].

Прочие иммунохимические методы имеют недостаточный уровень доказательности по



достоверности идентификации или не обла- дают приемлемым для рутинного анализа по- кажателем селективности к производным пир- ролидинофенона [8, 17].

Рассмотрены варианты количественного определения производных пирролидинофе- нона в образцах крови и мочи при летальных отравлениях [15, 22, 28, 29]. Описан случай летального отравления 3,4-метилendioксипи- ровалероном, концентрация которого в кро- ви составила 1200,0 нг/мл, также в крови был обнаружен  $\alpha$ -пирролидиновалерофенон. Авторами в дополнение к исследованию кро- ви был выполнен секционный анализ проб волос, в результате которого был обнаружен 3,4-метилendioксипировалерон в количестве 20,0 нг на 10 мм волос. Предел обнаружения 3,4-метилendioксипировалерона в крови со- ставил 1,0 нг/мл. Рабочие диапазоны мето- дики количественного определения методом ГХ-МС составили 2,0–2000,0 нг/мл для крови и 0,05–50,0 нг/10 мм для волос [28].

Исследованы закономерности посмертно- го распределения 3,4-метилendioксипи- ровалерона в крови, печени, почках, головном мозге, мышцах, спинномозговой жидкости и волосах; установлено, что его летальная концентрация составляет около 4,0 мкг/мл. Диапазон определяемых концентраций в во- лосах для метода ВЭЖХ-МС/МС составил 2,0–3000,0 пг/мг [15].

Метод ВЭЖХ-МС/МС с тройным квадра- полем в режиме мониторинга множественных молекулярных реакций позволяет добиться практически полного подавления «шумов» ана- литического фона образца и получать пределы обнаружения и количественного определения для 3,4-метилendioксипировалерона в труп- ной крови на уровне 10–100 пкг/мл и 1–10 нг/мл соответственно. Одно из преимуществ выше- указанной ВЭЖХ-МС/МС-системы — возмож- ность масс-спектрометрического скрининга. Для количественного определения нативного 3,4-метилendioксипировалерона применяли метод внутреннего стандарта, в качестве ко- торого использовали  $d_3$ -метилон [29].

### Заключение

Таким образом, производные пирролиди- нофенона имеют токсикологическое значе- ние, поэтому вопросы методического и ма- териально-технического обеспечения их ана- лиза в биологических жидкостях актуальны в течение последнего десятилетия. Наиболее распространены на территории РФ  $\alpha$ -пирро- лидиновалерофенон и 3,4-метилendioксипи- ровалерон — наркотические средства, которые

относятся к категории так называемых «дизай- нерских» наркотических средств. В настоящее время вышеуказанные вещества достаточно сложны для исследования в большинстве экс- пертных учреждений, что обусловлено рядом факторов:

- невысоким уровнем концентрации произ- водных пирролидинофенона в биологиче- ских объектах (в плазме крови не превы- шает 200,0 нг/мл);
- интенсивной биотрансформацией и обра- зованием большого количества метаболитов, среди которых необходимо определять «маркерные» метаболиты;
- невозможностью дифференциации раз- личных производных пирролидинофено- на и их метаболитов в ходе хромато-масс- спектрометрического скрининга;
- отсутствием достаточного количества до- ступных иммунохимических тест-систем для рутинного анализа;
- необходимостью применения для иденти- фикации и количественного определения в биологических объектах высокотехноло- гичного и дорогостоящего метода анали- за — ВЭЖХ МС/МС;
- отсутствием на территории РФ доступных коммерческих стандартных образцов ве- ществ, относящихся к производным пир- ролидинофенона.

*Конфликт интересов отсутствует.*

### Литература

1. Асадуллин А.Р., Анцыборов А.В. Синтетические ка- тиноны: эпидемиология, экспериментальная фар- макология, токсикология, клинические аспекты // Вопросы наркологии. – 2018. – № 8. – С. 58–71. [Asadullin AR, Antsyborov AV. Synthetic cathinones: epidemiology, experimental pharmacology, toxicology, clinical aspects. *Voprosy narkologii*. 2018;(8):58-71. (In Russ.)]
2. Катаев С.С., Крылова Е.А., Зеленина Н.Б., Курди- на Л.Н. Идентификация метилendioксипирова- лерона и его метаболитов в моче методом ГХ-МС // Проблемы экспертизы в медицине. – 2010. – Т. 10. – № 3-4. – С. 32–35. [Kataev SS, Krylova EA, Zeleni- na NB, Kurdina LN. Identifikatsiya metilendioksipirova- leronu i ego metabolitov v moche metodom GKh-MS. *Problemy ekspertizy v meditsine*. 2010;10(3-4):32-35. (In Russ.)]
3. Катаев С.С., Дворская О.Н., Крохин И.П. Опти- мизация процедуры твердофазной экстракции для скрининга лекарственных и наркотических веществ в крови методом газовой хроматогра- фии с масс-спектрометрическим детектированием // Судебно-медицинская экспертиза. – 2017. –



- Т. 60. – № 1. – С. 29–35. [Kataev SS, Dvorskaya ON, Krokhin IP. Optimization of the solid-phase extraction procedure for the screening of the medicinal and narcotic substances in the blood by gas chromatography with mass-spectrometric detection. *Sud Med Ekspert.* 2017;60(1):29-35. (In Russ.)] <https://doi.org/10.1017116/sudmed201760129-35>.
4. Постановление правительства Российской Федерации «Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации» от 30 июня 1998 г. № 681 с изм. и допол. в ред. от 22 июня 2018. [Resolution of the Government of the Russian Federation “Ob utverzhenii perechnya narkoticheskikh sredstv, psikhotroponykh veshchestv i ikh prekursorov, podlezhashchikh kontrolyu v Rossiyskoy Federatsii” of 30 Jun 1998 № 681 with changes and additions in the wording of 22 Jun 2018. (In Russ.)]
  5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 18 декабря 2015 г. № 933н «О порядке проведения медицинского освидетельствования на состояние опьянения (алкогольного, наркотического или иного токсического)». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 18 Dec 2015 № 933n “O poryadke provedeniya meditsinskogo osvidetel'stvovaniya na sostoyanie op'yaneniya (alkogol'nogo, narkoticheskogo ili inogo toksicheskogo)”. (In Russ.)]
  6. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 12.05.2010 № 346н «Об утверждении Порядка организации и производства судебно-медицинских экспертиз в государственных судебно-экспертных учреждениях Российской Федерации». [Order of the Ministry of Healthcare and Social Development of 12.05.2010 № 346n “Ob utverzhenii Poryadka organizatsii i proizvodstva sudebno-meditsinskikh ekspertiz v gosudarstvennykh sudebno-ekspertnykh uchrezhdeniyakh Rossiyskoy Federatsii”. (In Russ.)]
  7. Adamowicz P, Gil D, Skulska A, Tokarczyk B. Analysis of MDPV in blood – determination and interpretation. *J Anal Toxicol.* 2013;37(5):308-312. <https://doi.org/10.1093/jat/bkt025>.
  8. Agius R, Nadulski T. Utility of ELISA screening for the monitoring of abstinence from illegal and legal drugs in hair and urine. *Drug Test Anal.* 2014;6 Suppl 1:101-109. <https://doi.org/10.1002/dta.1644>.
  9. Dvorskaya ON, Krokhin IP, Kataev SS. Experience in the Use of Solid-Phase Extraction in the Screening of Pharmaceuticals and Narcotics in the Blood by Gas Chromatography with Mass Spectrometric Detection. *Pharm Chem J.* 2017;51(3):216-221. <https://doi.org/10.1007/s11094-017-1585-4>.
  10. Ellefsen KN, Anizan S, Castaneto MS, et al. Validation of the only commercially available immunoassay for synthetic cathinones in urine: Randox Drugs of Abuse V Biochip Array Technology. *Drug Test Anal.* 2014;6(7-8):728-738. <https://doi.org/10.1002/dta.1633>.
  11. Macher AM, Penders TM. False-positive phencyclidine immunoassay results caused by 3,4-methylenedioxypropioverone (MDPV). *Drug Test Anal.* 2013;5(2):130-132. <https://doi.org/10.1002/dta.1371>.
  12. Marinetti LJ, Antonides HM. Analysis of synthetic cathinones commonly found in bath salts in human performance and postmortem toxicology: method development, drug distribution and interpretation of results. *J Anal Toxicol.* 2013;37(3):135-146. <https://doi.org/10.1093/jat/bks136>.
  13. Meyer MR, Du P, Schuster F, Maurer HH. Studies on the metabolism of the alpha-pyrrolidinophenone designer drug methylenedioxy-propioverone (MDPV) in rat and human urine and human liver microsomes using GC-MS and LC-high-resolution MS and its detectability in urine by GC-MS. *J Mass Spectrom.* 2010;45(12):1426-1442. <https://doi.org/10.1002/jms.1859>.
  14. Namera A, Kawamura M, Nakamoto A, et al. Comprehensive review of the detection methods for synthetic cannabinoids and cathinones. *Forensic Toxicol.* 2015;33(2):175-194. <https://doi.org/10.1007/s11419-015-0270-0>.
  15. Namera A, Urabe S, Saito T, et al. A fatal case of 3,4-methylenedioxypropioverone poisoning: coexistence of  $\alpha$ -pyrrolidinobutioverone and  $\alpha$ -pyrrolidinoverone in blood and/or hair. *Forensic Toxicol.* 2013;31(2):338-343. <https://doi.org/10.1007/s11419-013-0192-7>.
  16. Ojanpera IA, Heikman PK, Rasanen IJ. Urine analysis of 3,4-methylenedioxypropioverone in opioid-dependent patients by gas chromatography-mass spectrometry. *Ther Drug Monit.* 2011;33(2):257-263. <https://doi.org/10.1097/FTD.0b013e318208b693>.
  17. Roda E, Lonati D, Buscaglia E, et al. Evaluation of Two Different Screening ELISA Assays for Synthetic Cathinones (Mephedrone/Methcathinone and MDPV) with LC-MS Method in Intoxicated Patients. *J Clin Toxicol.* 2016;6(3). <https://doi.org/10.4172/2161-0495.1000302>.
  18. Sauer C, Peters FT, Haas C, et al. New designer drug alpha-pyrrolidinoverone (PVP): studies on its metabolism and toxicological detection in rat urine using gas chromatographic/mass spectrometric techniques. *J Mass Spectrom.* 2009;44(6):952-964. <https://doi.org/10.1002/jms.1571>.
  19. Shima N, Katagi M, Kamata H, et al. Metabolism of the newly encountered designer drug  $\alpha$ -pyrrolidinoverone in humans: identification and quantitation of urinary metabolites. *Forensic Toxicol.* 2013;32(1):59-67. <https://doi.org/10.1007/s11419-013-0202-9>.
  20. Spiller HA, Ryan ML, Weston RG, Jansen J. Clinical experience with and analytical confirmation of “bath salts” and “legal highs” (synthetic cathinones) in the United States. *Clin Toxicol (Phila).* 2011;49(6):499-505. <https://doi.org/10.3109/15563650.2011.590812>.
  21. Springer D, Fritschi G, Maurer HH. Metabolism of the new designer drug  $\alpha$ -pyrrolidinopropioverone (PPP)



- and the toxicological detection of PPP and 4'-methyl- $\alpha$ -pyrrolidinopropiophenone (MPPP) studied in rat urine using gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr B*. 2003;796(2):253-266. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2003.07.008>.
22. Swortwood MJ, Boland DM, DeCaprio AP. Determination of 32 cathinone derivatives and other designer drugs in serum by comprehensive LC-QQQ-MS/MS analysis. *Anal Bioanal Chem*. 2013;405(4):1383-1397. <https://doi.org/10.1007/s00216-012-6548-8>.
  23. Swortwood MJ, Hearn WL, DeCaprio AP. Cross-reactivity of designer drugs, including cathinone derivatives, in commercial enzyme-linked immunosorbent assays. *Drug Test Anal*. 2014;6(7-8):716-727. <https://doi.org/10.1002/dta.1489>.
  24. td-inno.com [Internet]. T&D Innovationen [cited 20 Sep 2018]. Available from: <https://td-inno.com/files/Manual%20R1%20IK200609.pdf>.
  25. Uchiyama N, Matsuda S, Kawamura M, et al. Identification of two new-type designer drugs, piperazine derivative MT-45 (I-C6) and synthetic peptide Noopept (GVS-111), with synthetic cannabinoid A-834735, cathinone derivative 4-methoxy- $\alpha$ -PVP, and phenethylamine derivative 4-methylbuphedrine from illegal products. *Forensic Toxicol*. 2013;32(1):9-18. <https://doi.org/10.1007/s11419-013-0194-5>.
  26. Uralets V, Rana S, Morgan S, Ross W. Testing for designer stimulants: metabolic profiles of 16 synthetic cathinones excreted free in human urine. *J Anal Toxicol*. 2014;38(5):233-241. <https://doi.org/10.1093/jat/bku021>.
  27. Westphal F, Junge T, Rosner P, et al. Mass and NMR spectroscopic characterization of 3,4-methylenedioxypropiovalerone: a designer drug with alpha-pyrrolidinophenone structure. *Forensic Sci Int*. 2009;190(1-3):1-8. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2009.05.001>.
  28. Wright TH, Cline-Parhamovich K, Lajoie D, et al. Deaths involving methylenedioxypropiovalerone (MDPV) in Upper East Tennessee. *J Forensic Sci*. 2013;58(6):1558-1562. <https://doi.org/10.1111/1556-4029.12260>.
  29. Wyman JF, Lavins ES, Engelhart D, et al. Postmortem tissue distribution of MDPV following lethal intoxication by "bath salts". *J Anal Toxicol*. 2013;37(3):182-185. <https://doi.org/10.1093/jat/bkt001>.
  30. Zuba D. Identification of cathinones and other active components of 'legal highs' by mass spectrometric methods. *Trends Analyt Chem*. 2012;32:15-30. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2011.09.009>.

#### ■ Информация об авторах

*Ирек Вадимович Сынбулатов* — аспирант кафедры химии фармацевтического факультета, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», Самара. E-mail: [only.rodin@gmail.com](mailto:only.rodin@gmail.com).

*Александр Васильевич Воронин* — кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой химии фармацевтического факультета, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», Самара. E-mail: [dimmu2000@mail.ru](mailto:dimmu2000@mail.ru).

*Татьяна Владимировна Воронина* — химик-эксперт судебно-химического отделения, ГБУЗ «Самарское областное бюро судебно-медицинской экспертизы», Самара. E-mail: [dimmu.81@mail.ru](mailto:dimmu.81@mail.ru).

#### ■ Information about the authors

*Irek V. Synbulatov* — Postgraduate Student, Department of Chemistry of Pharmaceutical Faculty, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: [only.rodin@gmail.com](mailto:only.rodin@gmail.com).

*Aleksandr V. Voronin* — Candidate of Pharmaceuticals Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Chemistry of Pharmaceutical Faculty, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: [dimmu2000@mail.ru](mailto:dimmu2000@mail.ru).

*Tatyana V. Voronina* — Forensic expert of the Forensic Chemistry Department, Samara Regional Bureau of Forensic Medical Expertise, Samara, Russia. E-mail: [dimmu.81@mail.ru](mailto:dimmu.81@mail.ru).