

Изучение метаболического профиля каннабимиметика MDMB-2201 в моче методом газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием

Катаев С. С.¹

к.х.н., заведующий, судебно-химическое отделение

Дворская О. Н.²

к.ф.н., доцент, кафедра токсикологической химии

Гофенберг М. А.³⁻⁵

заведующая, химико-токсикологическая лаборатория^{3,4}; старший преподаватель⁵

Дунилин А. В.⁶

заведующий, химико-токсикологическая лаборатория

1 – ГКУЗОТ «Пермское краевое бюро судебно-медицинской экспертизы», 614077, г. Пермь, ул. Старцева, 61.

2 – ФГБОУ ВО Пермская государственная фармацевтическая академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, 614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2.

3 – ГАУЗ СО «Областная наркологическая больница», 620030, г. Екатеринбург, ул. Халтурина, 44А.

4 – ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая психиатрическая больница», 620034, г. Екатеринбург, Сибирский тракт, 8км.

5 – ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3.

6 – ГБУ «Курганский областной наркологический диспансер», г. Курган, ул. Кирова, 78.

Автор для корреспонденции: Дворская Оксана Николаевна, **e-mail:** dvoksnik@gmail.com

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Аннотация

Первые случаи выявления потребителей каннабимиметика MDMB-2201 при исследовании мочи на наркотические вещества в Российской Федерации произошли в марте-апреле 2019 года в городах Тюмень, Екатеринбург, Курган. В моче потребителей курительных смесей с использованием твердофазной экстракции и газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием выявлены 15 основных метаболитов и маркеров каннабимиметика MDMB-2201. Получены масс-спектры электронной ионизации выявленных метаболитов MDMB-2201, результаты расчетов ряда физико-химических характеристик и степени конъюгации метаболитов для установления фактов приема каннабимиметика MDMB-2201 при анализе изъятых биообъектов.

Ключевые слова: MDMB-2201, каннабимиметики, метаболиты, моча, твердофазная экстракция, газовая хроматография - масс-спектрометрия

doi: 10.29234/2308-9113-2019-7-3-104-120

Для цитирования: Катаев С. С., Дворская О. Н., Гофенберг М. А., Дунилин А. В. Изучение метаболического профиля каннабимиметика MDMB-2201 в моче методом газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. *Медицина* 2019; 7(3): 104-120

Введение

Многие синтетические каннабимиметики, синтезированные в научных целях при поиске новых лекарственных средств, стали предметом неправомерного использования в качестве наркотических средств, способствуя, таким образом, расширению номенклатуры нелегальных веществ на рынке незаконного оборота наркотиков.

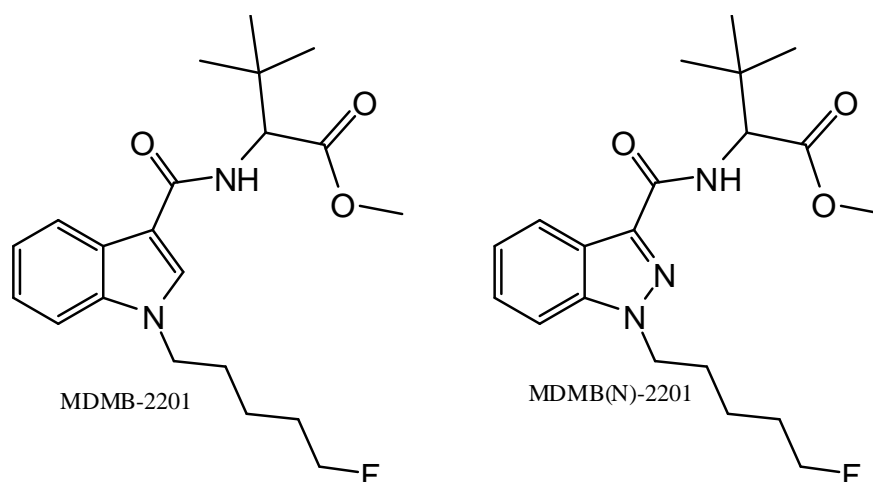
В ноябре 2016 года в Бельгии с использованием различных аналитических прикладных методов был идентифицирован новый каннабимиметик 5F-MDMB-PICA (MDMB-2201) в образцах порошка и «спайсов», поступивших в лабораторию на токсикологическое исследование [8]. С фармакологической точки зрения MDMB-2201 является мощным высокоэффективным агонистом каннабиноидных рецепторов (CB1 EC₅₀ = 0.45 нМ; CB2 EC₅₀ = 7.4 нМ) с преимущественной активацией рецепторов 1-го типа [4].

В работе Mogler с соавторами [7] представлены результаты исследования метаболизма MDMB-2201 *in vivo* на гепатоцитах печени человека и *in vivo* в моче потребителей с использованием ЖХ-МС/МС.

Первые случаи выявления потребителей каннабимиметика MDMB-2201 при исследовании мочи на наркотические вещества в Российской Федерации произошли в марте и апреле 2019 года в городах Тюмень, Екатеринбург, Курган.

Каннабимиметик MDMB-2201, как производное метилового эфира 3-метил-2-(1-пентил-1H-индол-3-карбоксамидо) бутановой кислоты, отнесен к I Списку Постановления Правительства РФ № 578 от 23.06.2014 [3]. MDMB-2201 является аналогом известного соединения MDMB(N)-2201 [4-6] и отличается от последнего наличием индольного гетероцикла, вместо индазольного в структуре MDMB(N)-2201. Структурные формулы каннабимиметиков MDMB-2201 и MDMB(N)-2201 представлены на рисунке 1.

Рис. 1. Структурные формулы каннабимиметиков MDMB-2201 и MDMB(N)-2201



Учитывая высокую вероятность географического распространения MDMB-2201 и необходимость его идентификации в биологических объектах с целью установления фактов употребления, изучение метаболического профиля мочи нового каннабимиметика MDMB-2201 является важным для работы экспертных лабораторий.

Целью работы является изучение метаболического профиля каннабимиметика MDMB-2201 в моче для целей скрининга с использованием твердофазной экстракции и газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ГХ/МС).

Используемое оборудование, объекты и методы исследования

- Газовый хроматограф с масс-спектрометром Agilent 7820/5975 с колонкой HP-5MS (Agilent, США);
- вакуумный манифолд на 12 образцов (Supelco);
- вакуумный насос KNF lab LABOPORT (Франция);
- термоблок ПЭ-4030 (Россия);
- испаритель одноканальный ПЭ-2300 (Россия);
- микровстряхиватель ПЭ-2 (Россия);
- СВЧ печь Supra MWS-1824SW (Россия);
- патроны SampliQ EVIDEX (200 мг, 3 мл) (Agilent, США);
- пипетки-дозаторы полуавтоматические для отбора жидкостей (4-40, 40-200 мкл, 0,2-1, 1-5 мл).
- Семь проб мочи, поступивших в химико-токсикологическую лабораторию от пациентов отделения острых отравлений и освидетельствуемых на состояние опьянения.

В исследовании применялись растворители и реактивы чистоты «хч». Образцы мочи до исследования хранились в холодильнике при + 4 °С.

Пробоподготовка [1]. Пробоподготовка образцов мочи (с ферментативным гидролизом): к 1 мл мочи добавляли по 50 мкл этанольных растворов внутренних стандартов:

гидрохлорид этилморфина (0,02 мг/мл), гексенал (0,2 мг/мл), *N*-этилбензиламин (0,01 мг/мл). Для одной параллели проб мочи (с ферментативным гидролизом): к пробе мочи добавляли 250 мкл 0,067 М буфера фосфатного (рН 6) и 50 мкл β -глюкуронидазы и выдерживали 2 часа при 45° С.

В образцы мочи (с гидролизом и без) вносили 2 мл 0,067 М буфера фосфатного (рН 4.8). После центрифугирования при 3000 об / мин (10 минут) супернатант отделяли от осадка.

Сорбент патрона для ТФЭ (смешанная фаза) кондиционировали, пропуская по 2 мл 95% этанола и 0,067 М буфера фосфатного (рН 4.8), пропускали образец (скорость – 1 мл/мин). Для промывки использовали 1 мл 0,067 М буфера фосфатного с рН 4.8, 1 мл 10% этанола. Сушка патрона – под вакуумом (20 минут). Получали два элюата: дважды по 2 мл пропускали элюент гексан – этилацетат (2:1), при этом получали I элюат. Затем при двукратном пропускании через патрон по 2 мл элюента метиленхлорид – 2-пропанол – 25% раствор аммиака (2:1:0.1) получали II элюат. Оба элюата испаряли при 45° С в токе азота.

Дериватизация [1]. Получение метильных производных. К сухому остатку первого элюата вносили 500 мкл ацетона безводного, 40 мкл метилиодида, 20-25 мг карбоната калия безводного, нагревали в термоблоке 60 минут при 60° С после герметичного укупоривания. Жидкую фракцию смеси после охлаждения флакона отбирали в чистую виалу, испаряли при 40° С в токе азота. Сухой остаток реконструировали в 100 мкл этилацетата безводного.

Получение ацетильных производных. К сухому остатку II элюата или I элюата (последний после процедуры метилирования) добавляли 40 мкл пиридина безводного, 60 мкл ангидрида уксусного, замывая стенки виалы; укупоренную виалу на 5 минут помещали в СВЧ-печь с мощностью 560 Вт. После охлаждения флакона избыток реагентов удаляли не выше 40° С в токе азота. Сухой остаток реконструировали в 100 мкл этилацетата безводного.

Триметилсилилирование. К сухому остатку I или II элюатов вносили 100 мкл BSTFA (с 1% триметилхлорсиланом), перемешивали на микровстряхивателе после герметичной укупорки, выдерживали в термоблоке в течение часа при 80° С. После охлаждения виалы 2 мкл вводили в испаритель газового хроматографа.

Режим работы ГХ/МС. Поток гелия (газ-носитель) через колонку со скоростью 1,5 мл/мин, испаритель хроматографа работал в режиме split/splitless (при делении потока – 15:1, задержка включения после ввода пробы – 1 мин). Температуры интерфейса детектора и испарителя хроматографа устанавливались 280 и 250° С, соответственно. Температура колонки: начальная 70° С (2 мин), прогрев до 280° С (скорость программирования – 20 град/мин, 8 мин. – выдержка при конечной температуре). Напряжение на умножителе детектора соответствует показателю автоматической настройки детектора.

Масс-спектры ацетильных и метильных дериватов (при полном сканировании ионов) регистрировали в интервале масс 42-450 Да. Масс-спектры триметилсилильных дериватов (при полном сканировании ионов) регистрировали в интервале масс 43-650 Да.

Идентификация компонентов проб была проведена с применением программ MSD ChemStation E.02.01.1177 (Agilent) и AMDIS.

Долю конъюгирования метаболитов MDMB-2201 для их метиловых эфиров определяли по величине отношения площади пиков иона с величиной m/z : для M 1 и артефакта M8 – 232, M2 и артефакта M9 – 230, M3 – 158, M4 – 262, M6 и артефакта M5 – 258, M7.1, M7.2 и M10 – M12 – 188, M13.1 и M13.2 – m/z 248 к площади пика иона m/z 235 для внутреннего стандарта *N*-метилгексенала в I элюате мочи (с гидролизом и без). Содержание M1 было принято за 100%, расчет значения прочих метаболитов проведен по соотношению площади пиков характеристических ионов со 100% интенсивностью в масс-спектре метаболитов.

Расчет констант ($\log P$, K_{oc}) проведен с применением пакета программ ACD/Labs v6.0.

Результаты и обсуждение

Химическое название каннабимиметика MDMB-2201 – 2-[1-(5-фторпентил)-1*H*-индол-3-карбоксамид]-3,3-диметилбутановой кислоты метиловый эфир; брутто формула: $C_{21}H_{29}FN_2O_3$; молекулярная масса = 376 г/моль. CAS № 1971007-88-1 Синонимы: 5-fluoro-MDMB-2201, 5-fluoro MDMB-PICA.

Структурные формулы предполагаемых метаболитов MDMB-2201, выявленных в реальных пробах мочи, представлены на рисунке 2.

Структуры метаболитов определяли на основании данных масс-фрагментации пиков на хроматограммах при анализе мочи потребителей наркотических средств с учетом характерных закономерностей. Для установления типа функциональных групп, имеющих в структуре метаболитов, получали различные производные метаболитов.

На рисунках 3-15 приведены структурные формулы, масс-спектры и аналитические характеристики ряда полученных производных метаболитов MDMB-2201.

Рис. 2. Структурные формулы метаболитов MDMB-2201

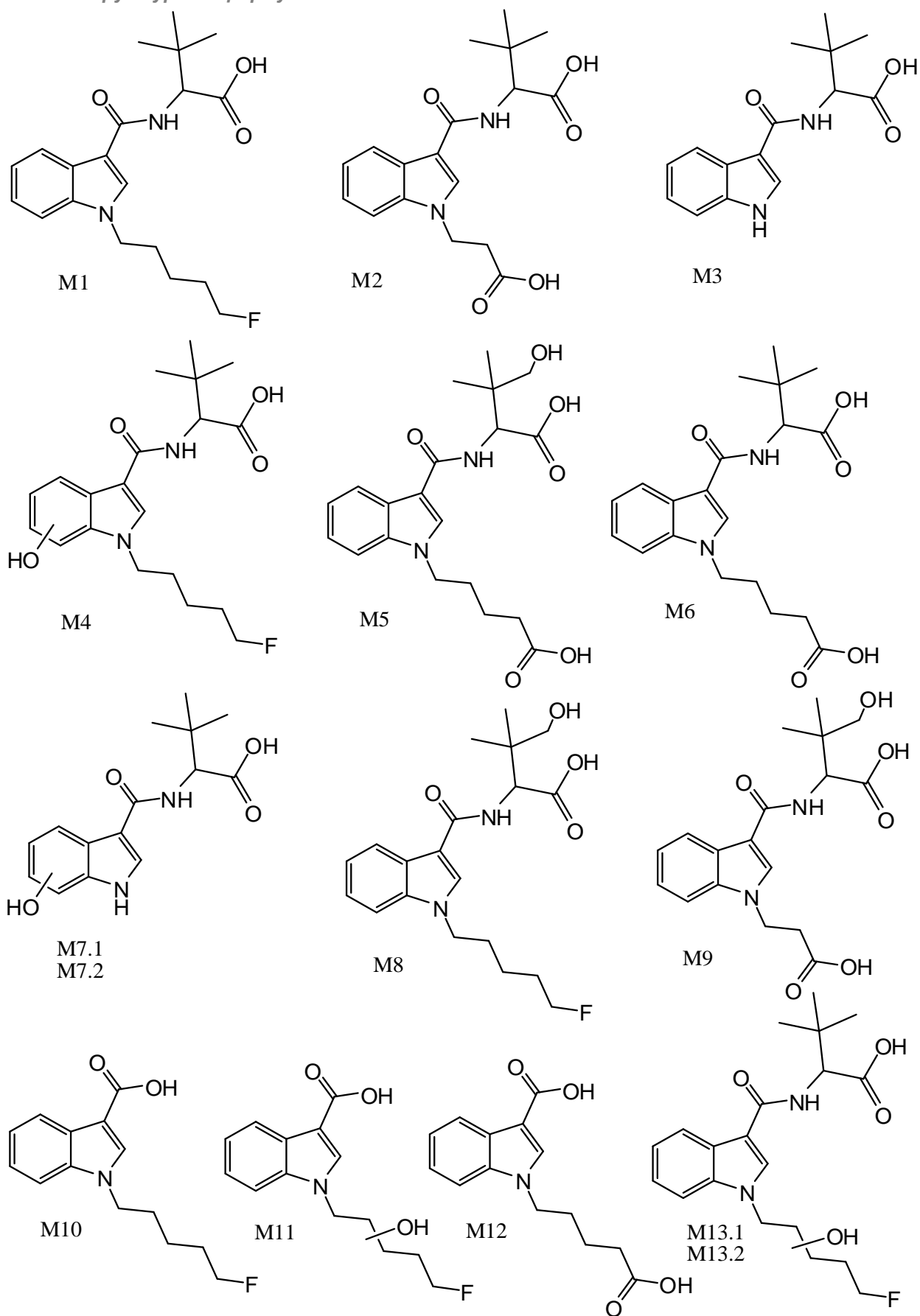


Рис. 3. Структура, масс-спектр и аналитические характеристики метилового эфира метаболита M1

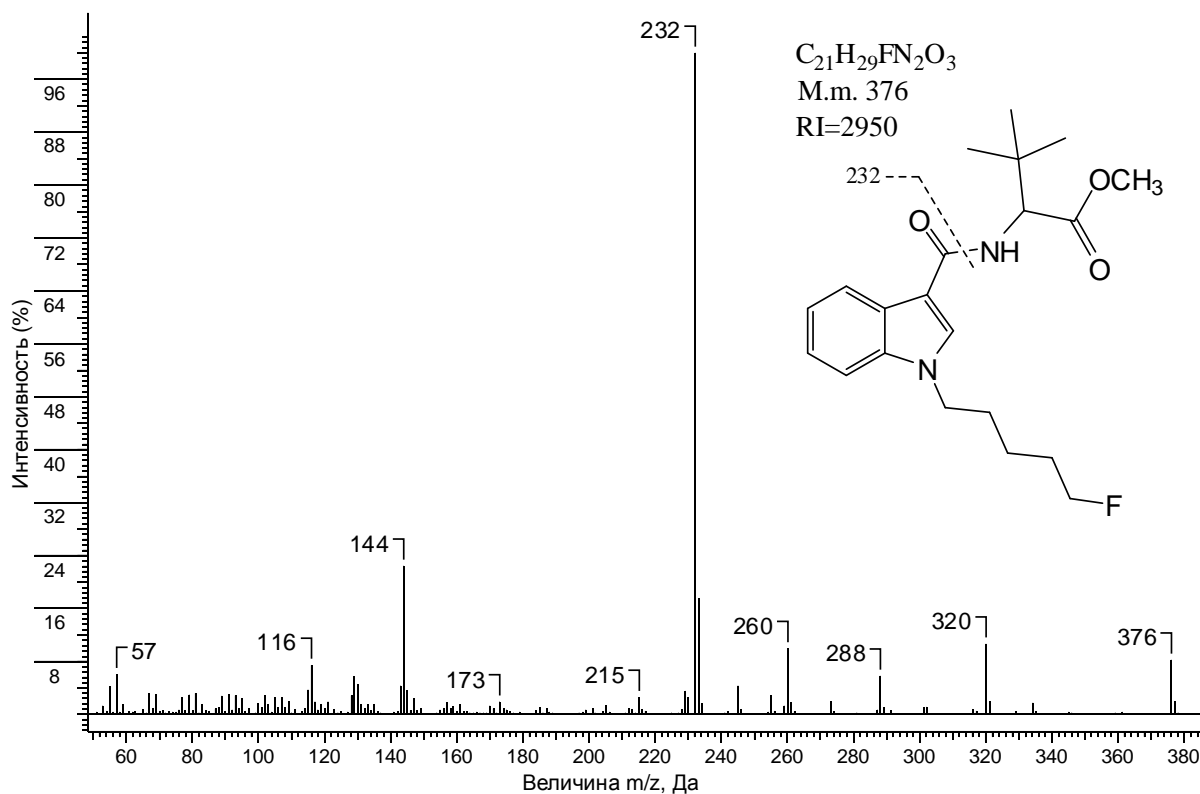


Рис. 4. Структура, масс-спектр и аналитические характеристики диметилового эфира метаболита M2

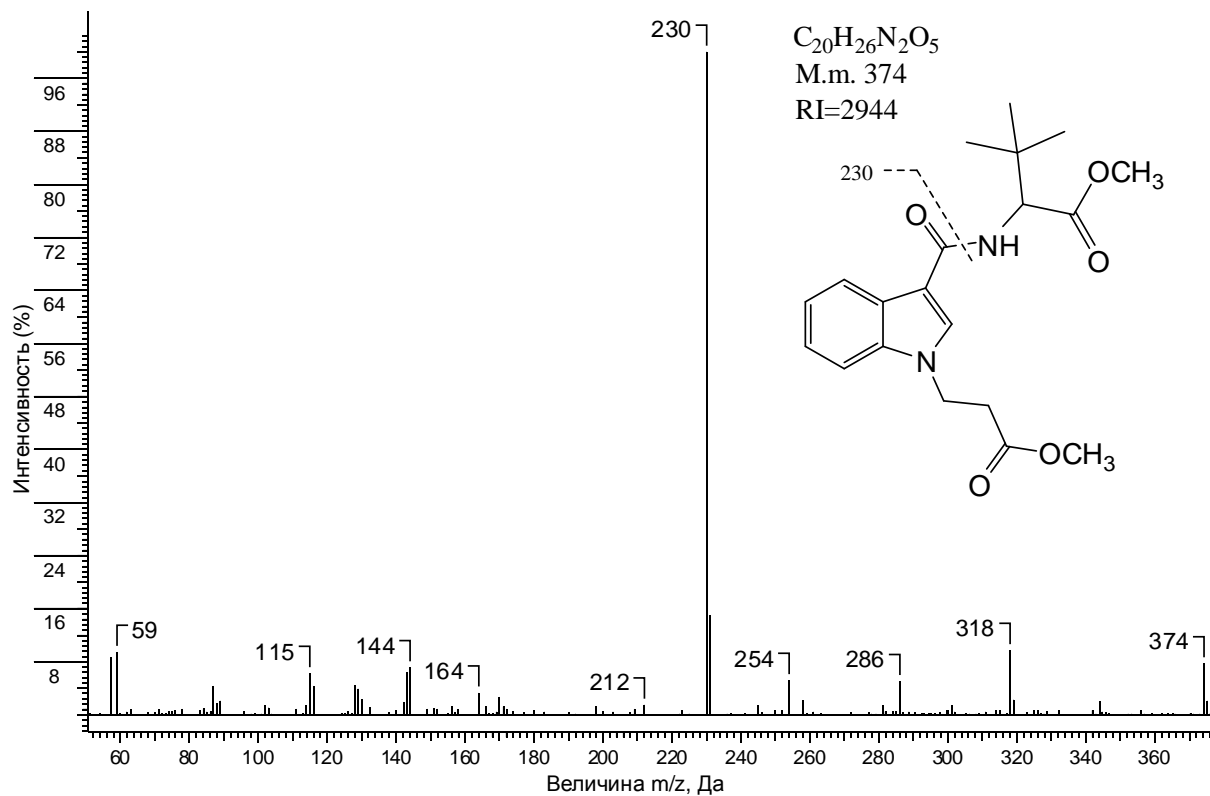


Рис. 5. Структура, масс-спектр и аналитические характеристики диметильного производного МЗ

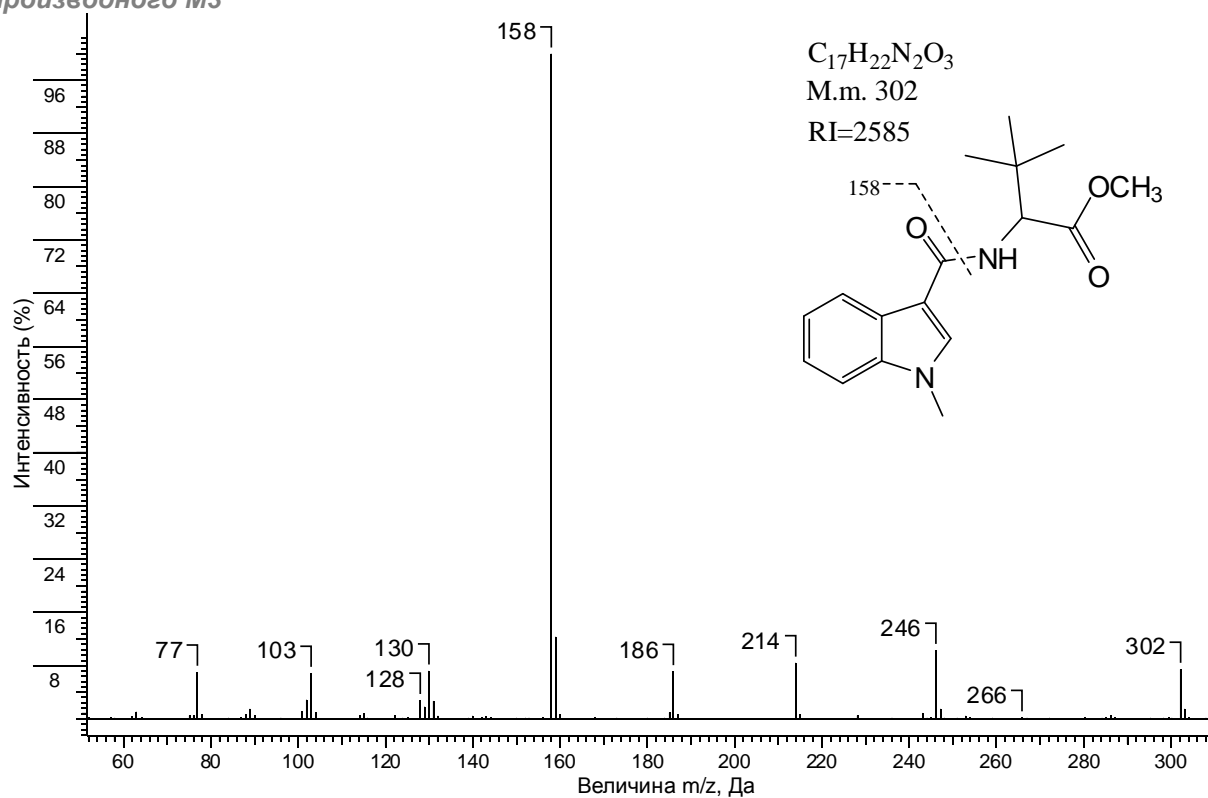


Рис. 6. Структура, масс-спектр и аналитические характеристики диметилового эфира метаболита М4

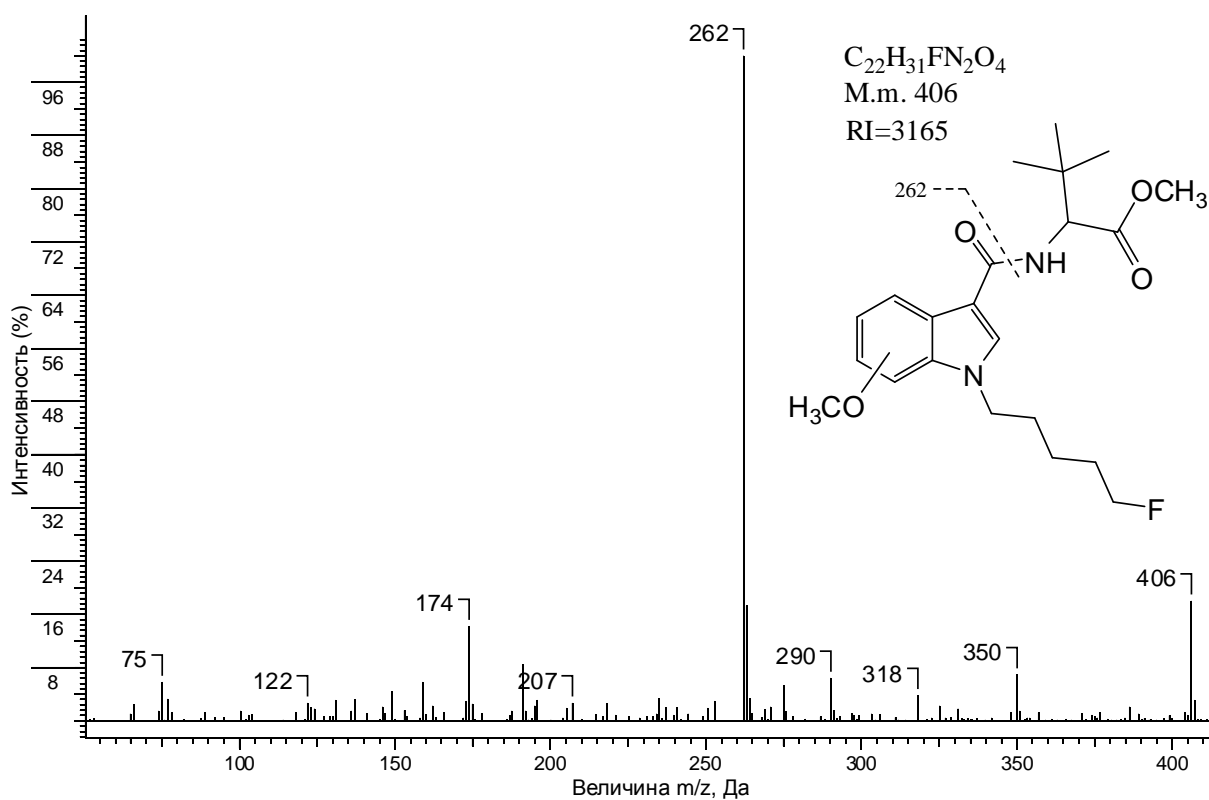


Рис. 7. Структура, масс-спектр и аналитические характеристики артефакта метилового эфира метаболита М5

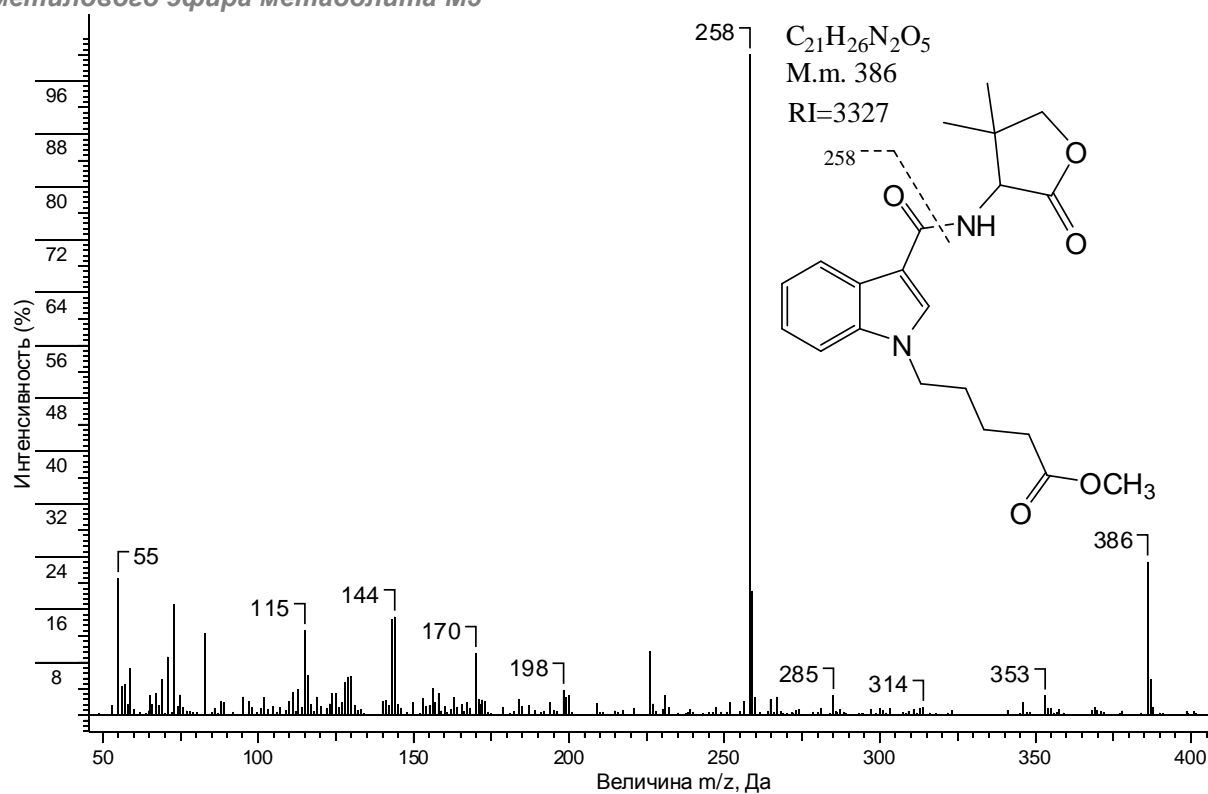


Рис. 8. Структура, масс-спектр и аналитические характеристики диметилового эфира метаболита М6

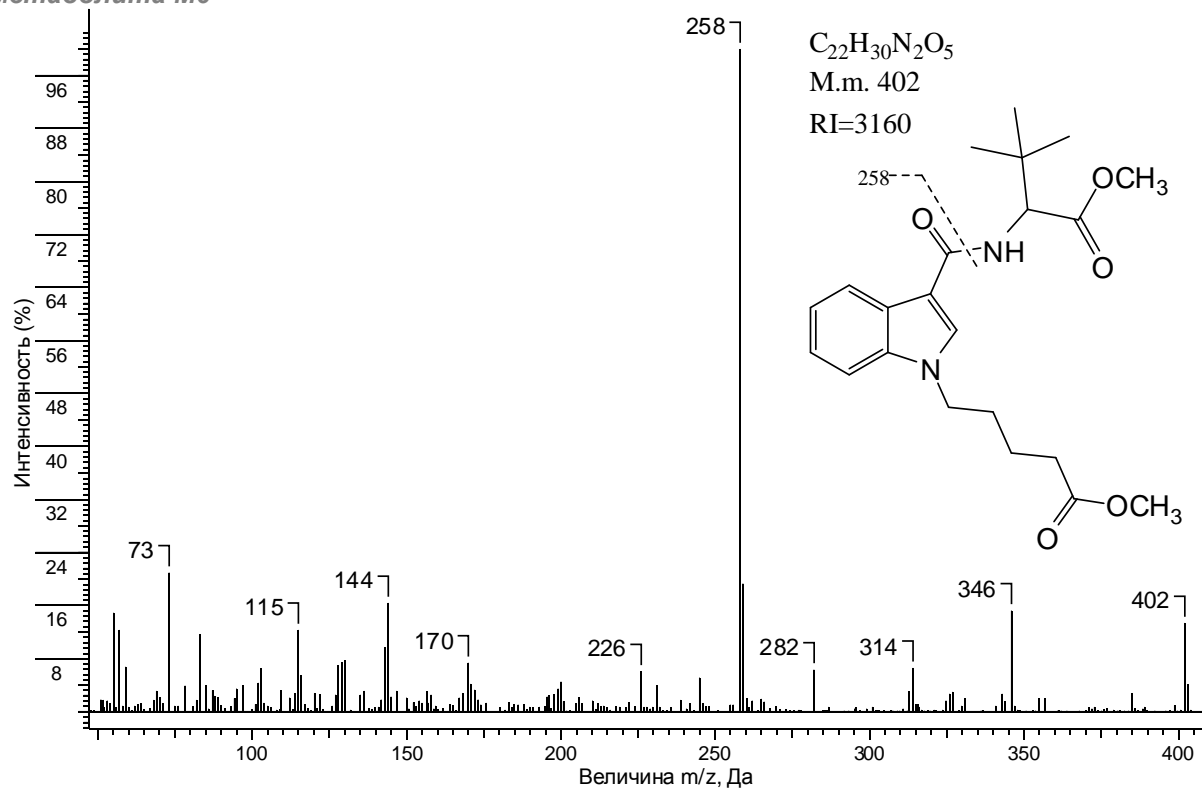


Рис. 9. Структура, масс-спектр и аналитические характеристики триметильных производных метаболитов М7.1 и М7.2

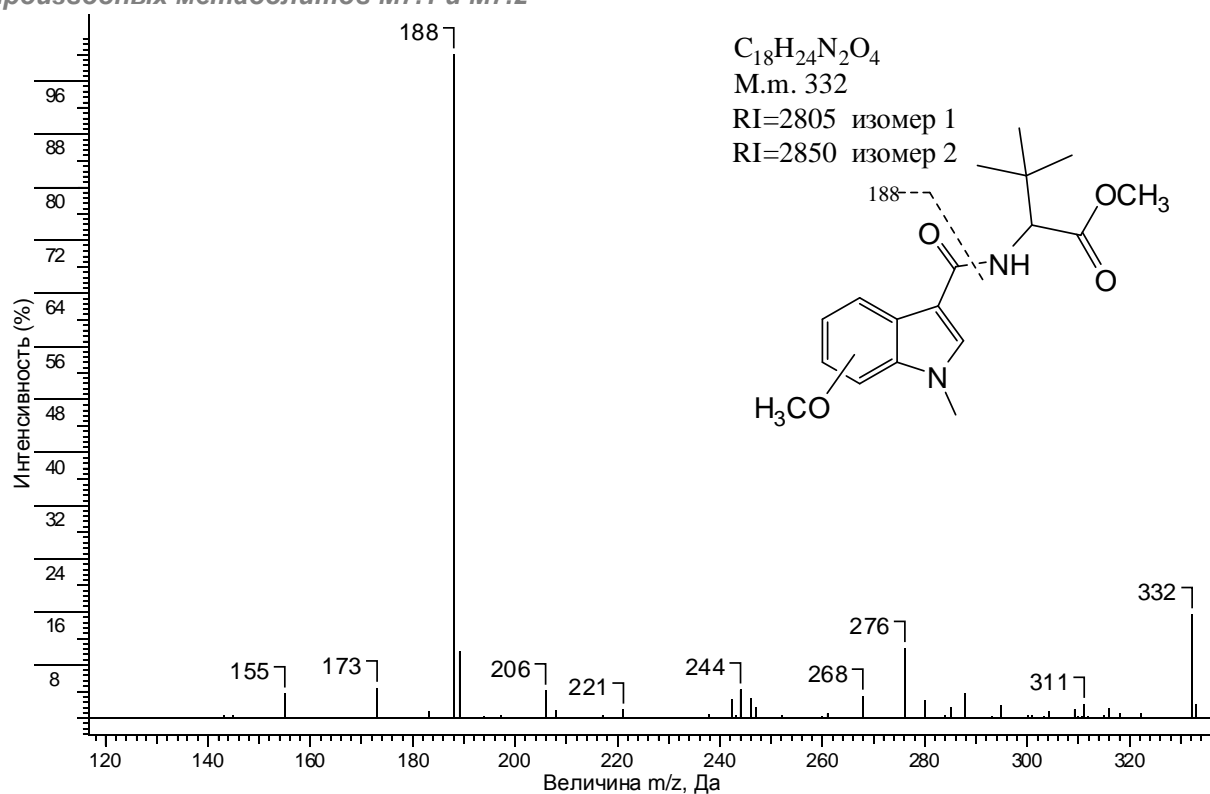


Рис. 10. Структура, масс-спектр и аналитические характеристики артефакта метаболита М8

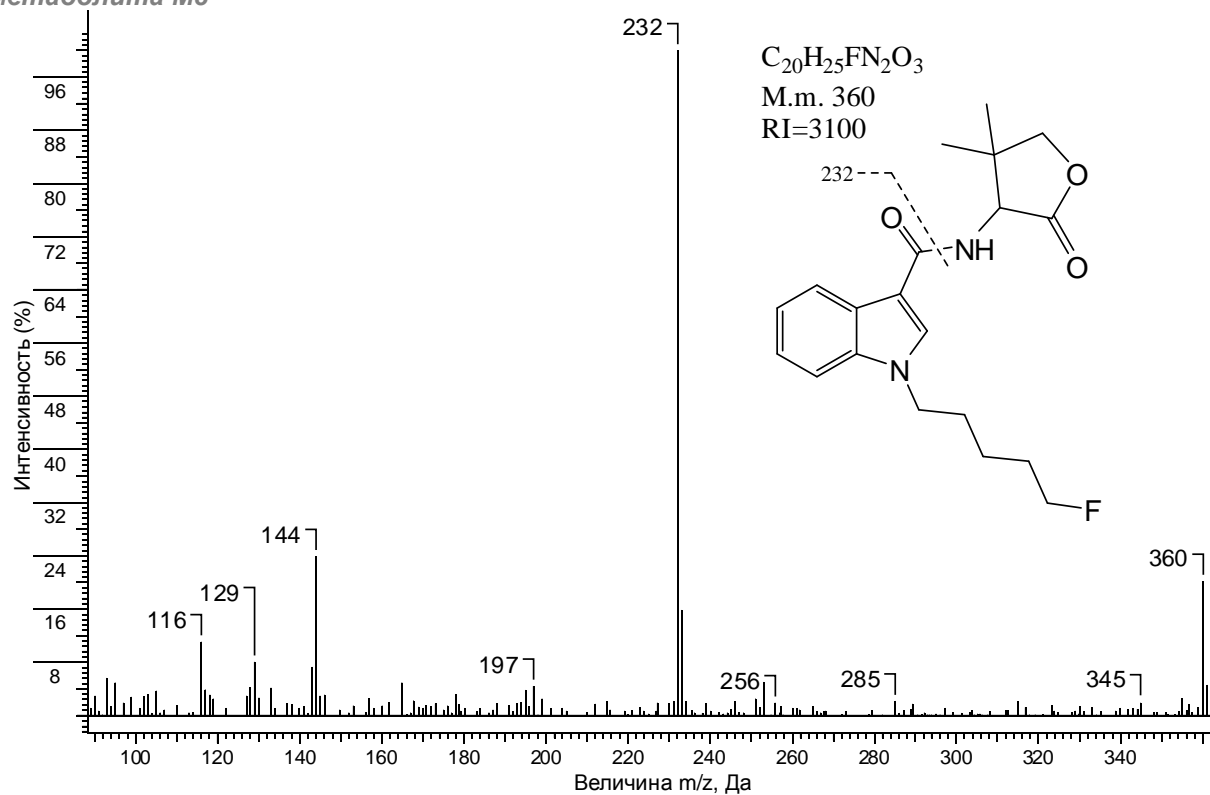


Рис. 11. Структура, масс-спектр и аналитические характеристики артефакта метилового эфира метаболита М9

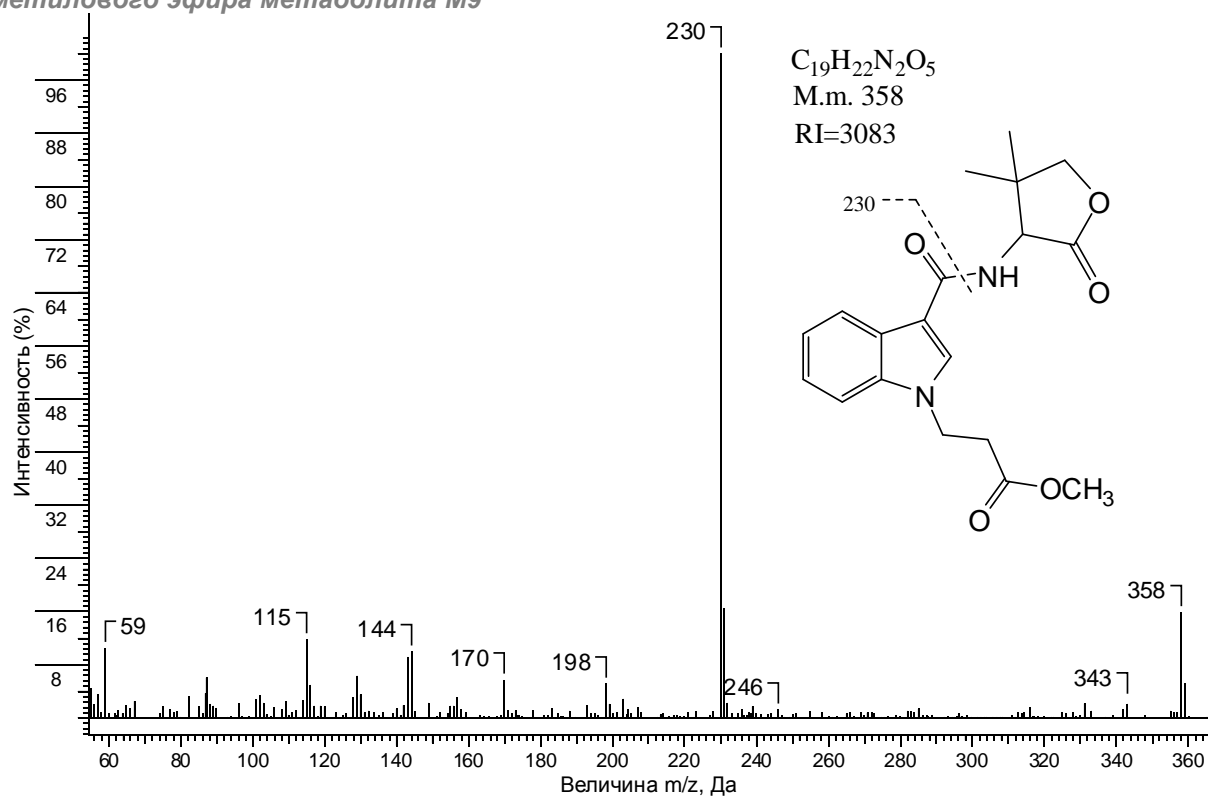


Рис. 12. Структура, масс-спектр и аналитические характеристики метильного эфира метаболитов М13.1 и М13.2

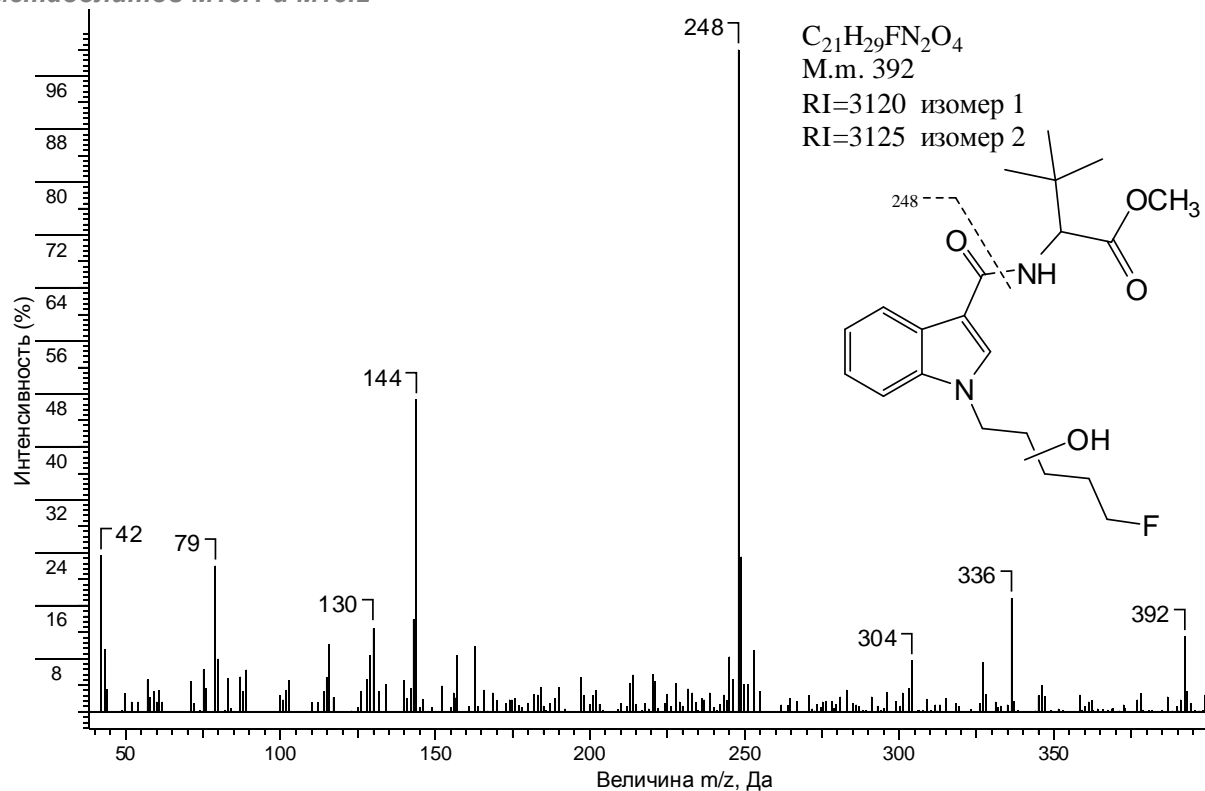


Рис. 13. Структура, масс-спектр и аналитические характеристики метилового эфира метаболитов M13.1 и M13.2 после ацетилирования

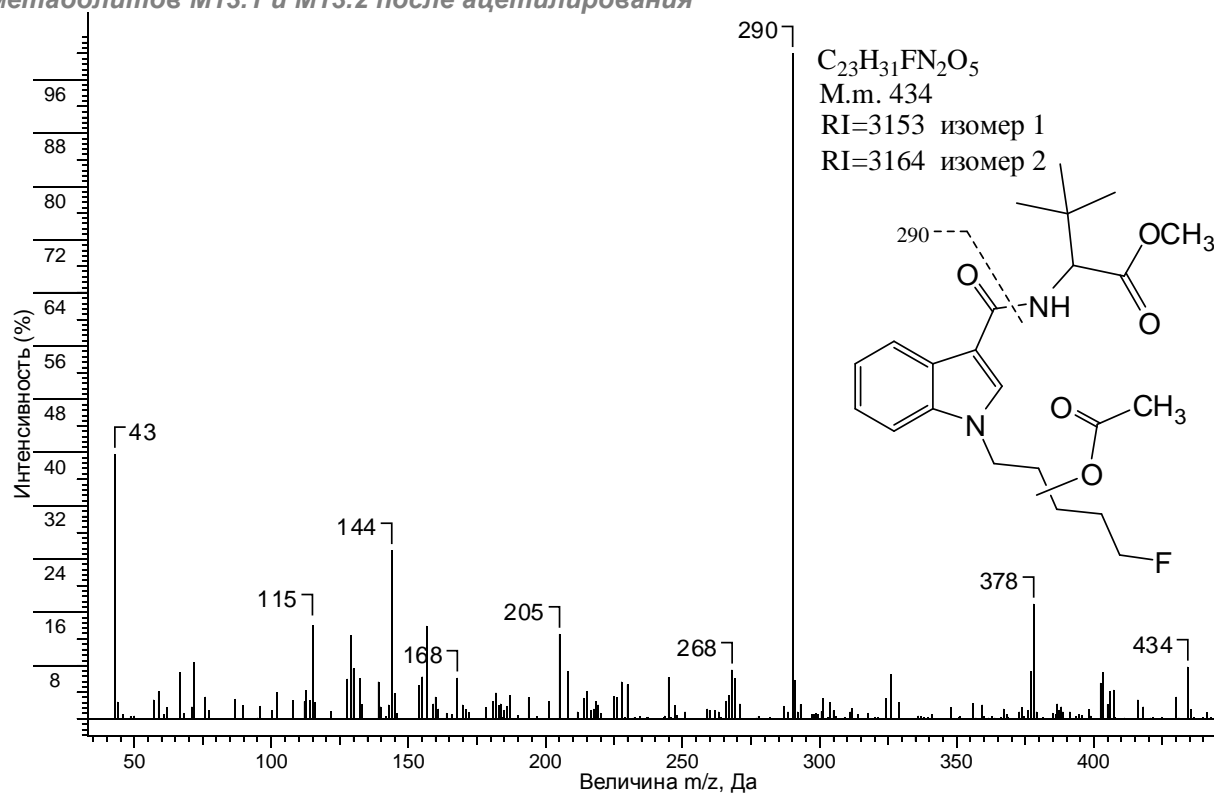


Рис. 14. Структура, масс-спектр и аналитические характеристики триметилсилильного эфира метаболита M1

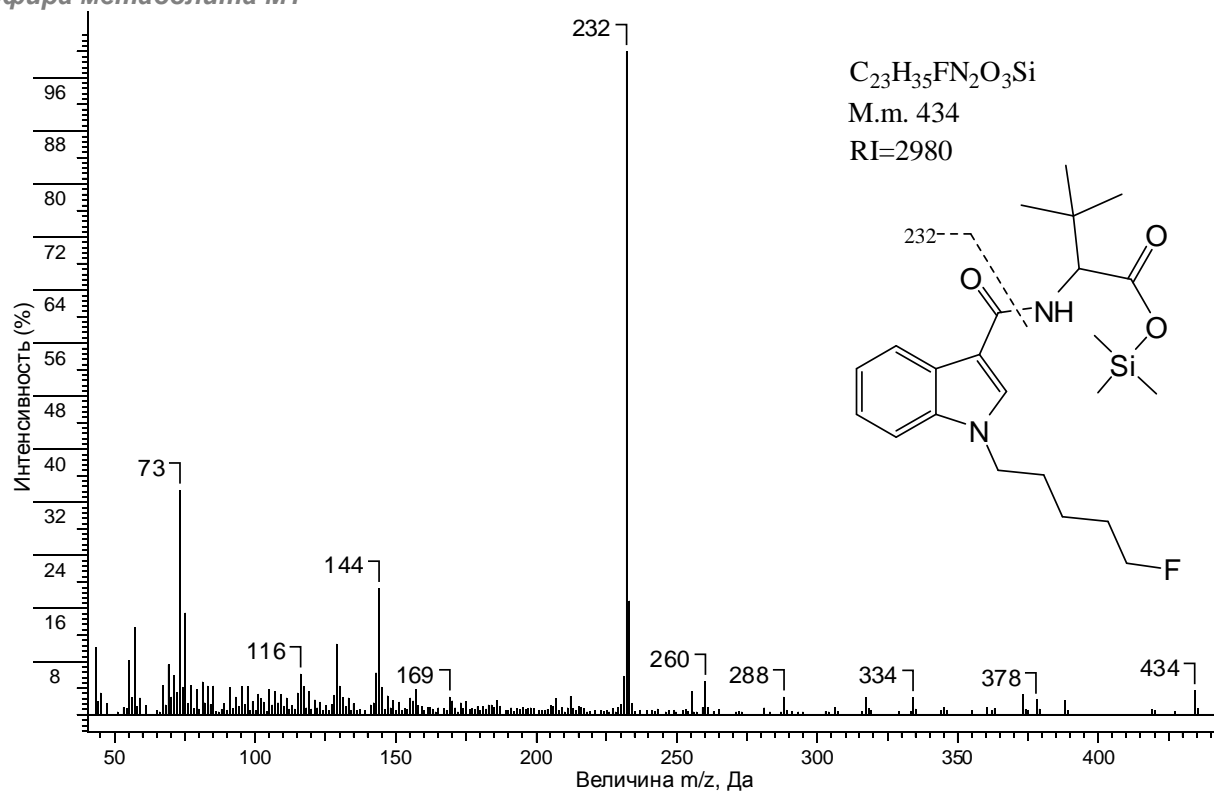
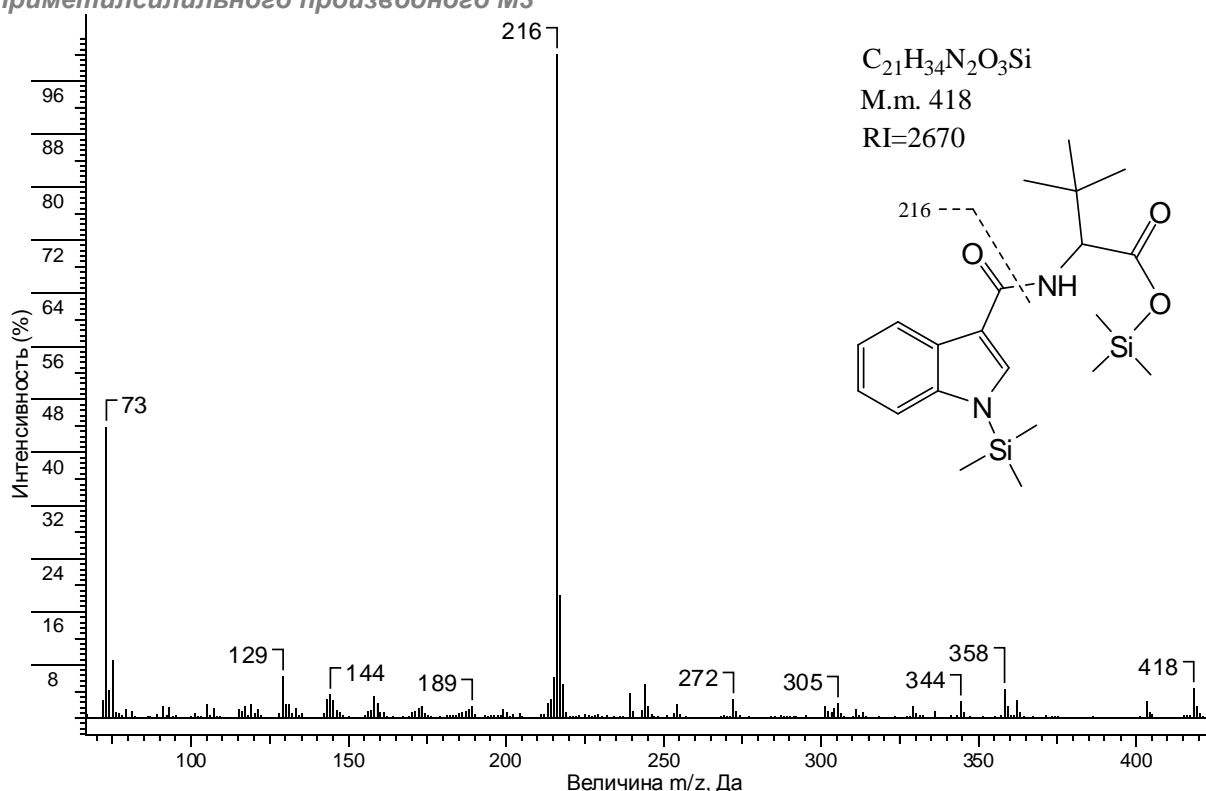


Рис. 15. Структура, масс-спектр и аналитические характеристики бис-триметилсилильного производного МЗ



При исследовании проб с применением различных видов дериватизации метилированием и последующим ацетилизацией в двух образцах мочи были идентифицированы метаболиты М13.1 и М13.2, имеющие в структуре соединений спиртовую гидроксильную группу в N-алкильном заместителе.

В масс-спектрах метильных производных и артефактов метаболитов MDMB-2201 присутствует молекулярный ион-радикал и ион со 100% интенсивностью, образованный разрывом сигма-связи функциональной группы (амидной или сложноэфирной для М10 – М12) в положении 3. Общим направлением фрагментации, характерным для метиловых эфиров, за исключением метаболитов М10 – М12, является отщепление 2-метилпроп-1-ена, образующегося из трет-бутильного фрагмента с получением ион-радикала $[M-56]^+$.

Необходимость проведения гидролиза (ферментативного или щелочного) на предварительной стадии анализа определяется высокой долей конъюгирования маркеров каннабимиметиков; в силу липофильности маркеров их можно выделять, применяя различные гидрофобные сорбенты, либо сорбенты смешанного типа. Последние дают возможность проводить определение маркеров каннабимиметиков в скрининге мочи при поиске наркотических и лекарственных веществ [7].

При использовании на стадии пробоподготовки ТФЭ проведено фракционирование аналитов на фракции кислотного/основного характера. Все выявленные метаболиты MDMB-2201 обнаружены в первом элюате.

При исследовании семи проб мочи потребителей MDMB-2201 исходное соединение обнаружено не было. В анализируемых образцах выявлено 15 метаболитов фазы I биотрансформации MDMB-2201, что свидетельствует об интенсивном метаболизме данного каннабимиметика в организме человека.

В таблице 1 приведены результаты расчета $\text{Log } P$, K_{oc} ($pH=4.8$) и оценки относительного содержания, а также степени конъюгации метаболитов MDMB-2201. Из представленных данных видно, что основная доля метаболитов фазы I биотрансформации каннабимиметика элиминируется с мочой в виде конъюгатов, что обусловлено их значительной липофильностью.

Таблица 1. Характеристика каннабимиметика MDMB-2201 и его основных метаболитов (n-количество образцов, где было обнаружено соединение)

Каннабимиметик/ метаболит	$\text{Log } P$	K_{oc} ($pH=4.8$)	Доля конъюгирования		Относительное содержание*		
			n	медиана, %	Интервал (n=10), %	n	медиана, %
MDMB-2201	4.06	3869	7	н.д.	н.д.	-	-
M1	3.56	170	7	91.5	100	-	-
M2	1.87	7.18	7	55.8	4.1 – 30.1	7	17.7
M3	2.19	30.1	7	19.3	20.6 – 113.8	7	73.9
M4	2.82	60.3	7	85.2	3.6 – 10.4	7	5.0
M5	1.54	4.05	7	88.0	1.6 – 19.3	7	15.4
M6	2.48	20.3	7	80.3	3.1 – 19.3	7	6.5
M7.1	1.46	10.7	6	36.5	1.3 – 8.8	6	2.1
M7.2	1.46	10.7	5	57.3	1.2 – 5.1	5	4.6
M8	2.61	33.9	7	79.3	1.6 – 8.0	7	5.3
M9	0.93	1.43	7	78.1	3.2 – 31.1	7	17.0
M10	3.56	372	4	65.3	3.8 – 11.9	4	7.9
M11**	2.08 – 2.37	55.7 – 68.0	4	83.7	1.2 – 7.4	4	4.4
M12	2.49	49.3	3	68.3	1.3 – 6.6	3	2.4
M13.1**	2.07 - 2.36	26.1 - 37.5	2	95.6	0.65 – 2.6	2	1.6
M13.2**	2.07 - 2.36	26.1 - 37.5	2	93.5	1.5 – 2.3	2	1.9

* Содержание M1 принято за 100%, расчет значения прочих метаболитов проводили по соотношению площади пиков ионов со 100% интенсивностью в масс-спектре метаболитов. Н.д. – не детектируется.

** Величины $\text{Log } P$ и K_{oc} варьируют в зависимости от местоположения в алкильной цепи гидроксильной группы.

Основным направлением метаболизма MDMB-2201 является гидролиз сложноэфирной группы с образованием метаболита M1. Последний может быть использован в качестве маркера употребления MDMB-2201 при скрининговом анализе мочи с применением метода ГХ/МС. Значительное содержание наблюдается так же для N-дезалкильного

метаболита М3. Прочие метаболиты определяются в моче в незначительных количествах. Метаболиты MDMB-2201 с сохранением сложноэфирной связи в исследованных образцах мочи не выявлены.

Метаболиты M10 – M12, образующиеся в результате гидролиза амидной группы в положении 3 индольного гетероцикла, идентичны мочевым метаболитам потребителей PB-22F [8].

Метилловые эфиры метаболитов M5, M8, M9, будучи термолабильными, при ГХ/МС исследовании образуют лактоны (артефакты) вследствие процесса внутримолекулярной циклизации.

Заключение

В процессе изучения метаболического профиля с использованием ТФЭ и метода ГХ/МС идентифицированы 15 основных метаболитов и маркеров синтетического каннабимиметика MDMB-2201 в моче его потребителей. Основные направления биотрансформации связаны с гидролизом сложноэфирной группы, реакцией N-дезалкилирования и образованием моногидроксилированных производных, которые выводятся с мочой, преимущественно, в конъюгированном виде. Приведены масс-спектры электронной ионизации идентифицированных метаболитов MDMB-2201, результаты расчетов некоторых физико-химических характеристик и степени конъюгации метаболитов. Полученные данные позволяют использовать их при скрининге биологических объектов на наличие синтетических каннабимиметиков.

Список литературы

1. Дворская О.Н., Катаев С.С., Мелентьев А.Б. Идентификация маркеров некоторых синтетических каннабиноидов в биологических объектах: Информационное письмо рекомендовано к изданию Ученым советом ФГБУ РЦСМЭ Минздрава России (протокол № 1 от 17 марта 2017 г.). Ижевск. 34 с.
2. Катаев, С.С., Дворская О.Н. Идентификация метаболитов каннабимиметика PB-22F в моче. *Бутлеровские сообщения* 2014; 37 (2): 114-121.
3. О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации в связи с совершенствованием контроля за оборотом наркотических средств. Постановление Правительства Российской Федерации от 23.06.2014 г. N 578. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_164873/
4. Banister S.D., Longworth M., Kevin R., Sachdev S., Santiago M., Stuart J., Mack J.B., Glass M., McGregor I.S., Connor M., Kassiou M. Pharmacology of Valinate and tert-Leucinate synthetic cannabinoids 5F-AMBICA, 5F-AMB, 5F-ADB, AMB-FUBINACA, MDMB-FUBINACA, MDMB-CHMICA, and their analogues. *ACS Chem. Neurosci.* 2016; 7 (9): 1241-54. doi:10.1021/acschemneuro.6b00137

5. Hasegawa K., Wurita A., Minakata K., Gonmori K., Yamagishi I., Nozawa H., Watanabe K., Suzuki O. Identification and quantification of 5-fluoro-ADB, one of the most dangerous synthetic cannabinoids, in the stomach contents and solid tissues of a human cadaver and in some herbal products. *Forensic Toxicol.* 2015; 33 (1): 112-21.
6. Kaneko S. Motor vehicle collisions caused by the 'super-strength' synthetic cannabinoids, MAM-2201, 5F-PB-22, 5F-AB-PINACA, 5F-AMB and 5F-ADB in Japan experienced from 2012 to 2014. *Forensic Toxicol.* 2017; 35 (2): 244-51.
7. Mogler L., Franz F., Rentsch D., Angerer V., Weinfurter G., Longworth M., Banister S.D., Kassiou M., Moosmann B., Auwärter V. Detection of the recently emerged synthetic cannabinoid 5F-MDMB-PICA in 'legal high' products and human urine samples. *Drug Test Anal.* 2018; 10 (1): 196-205. doi: 10.1002/dta.2201
8. Risseuw M.D.P., Blanckaert P., Coopman V., Van Quekelberghe S., Van Calenberg S., Cordonnier J. Identification of a new tert-leucinate class synthetic cannabinoid in powder and "spice-like" herbal incenses: Methyl 2-[[1-(5-fluoropentyl)indole-3-carbonyl]amino]-3,3-dimethyl-butanoate (5F-MDMB-PICA). *Forensic Sci Int.* 2017; 273: 45-52. doi:10.1016/j.forsciint.2017.01.023

The study of the metabolic profile of cannabimimetic MDMB-2201 in urine using gas chromatography with mass spectrometric detection

Kataev S. S.¹

PhD, Head, Forensic Chemistry Department

Dvorskaya O. N.²

PhD, Assistant Professor, Chair for Toxicological Chemistry

Gofenberg M. A.³⁻⁵

Head, Chemical and Toxicological Laboratory^{3,4}; Senior Lecturer⁵

Dunilin A. V.⁶

Head, Chemical and Toxicological Laboratory

1 – Perm Regional Bureau of Forensic-Medical Expertise, Perm, Russia

2 – Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia

3 – Yekaterinburg Regional Narcological Clinic, Yekaterinburg, Russia

4 – Sverdlovsk Regional Clinical Psychiatric Hospital, Yekaterinburg, Russia

5 – Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia.

6 – Kurgan Regional Narcological Clinic, Kurgan, Russia.

Corresponding Author: Dvorskaya Oksana, **e-mail:** dvoksnik@gmail.com

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest

Abstract

The first cases of identifying consumers of cannabimimetics MDMB-2201 during urine testing for narcotic substances in the Russian Federation were registered in March-April 2019 in the cities of Tyumen, Yekaterinburg, and Kurgan. 15 main metabolites and markers of the cannabimimetic MDMB-2201 were identified in the urine of consumers of smoking mixtures using solid-phase extraction and gas chromatography with mass spectrometric detection. Mass spectra of electronic ionization of the identified metabolites of MDMB-2201 were obtained, the results of calculations of several physicochemical characteristics and the degree of conjugation of metabolites to establish the facts of taking the cannabimimetic MDMB-2201 in the analysis of obtained biologic objects are presented.

Keywords: MDMB-2201, cannabimimetics, metabolites, urine, solid-phase extraction (SPE), gas chromatography - mass spectrometry (GC-MS)

References

1. Kataev S.S., Dvorskaya O.N., Melent'ev A.B. Identifikatsiya markerov nekotorykh sinteticheskikh kannabinoidov v biologicheskikh ob'yektakh: informatsionnoye pis'mo. [Identification of markers of some synthetic cannabinoids in biological objects: Information letter]. Izhevsk. 2017: 34 p. (In Russ.)
2. Kataev S.S., Dvorskaya O.N. Identifikatsiya metabolitov kannabimimetika PB-22F v moche [Identification of PB-22F cannabimimetics' metabolites in urine]. *Butlerovskie soobshcheniya [Butlerov Communications]* 2014; 37 (2): 114-21. (In Russ.)
3. O vnesenii izmeneniy v nekotoryye akty Pravitel'stva Rossiyskoy Federatsii v svyazi s sovershenstvovaniyem kontrolya za oborotom narkoticheskikh sredstv: postanovleniye Pravitel'stva Ros. Federatsii ot 23.03.2015 № 578 [On introducing changes to certain acts of the Government of the Russian Federation due to the improvement of control over the circulation of narcotic drugs: Decree of the Government of Russian Federation from 23 Mar 2015 No 1097]. Available from: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_164873/ (In Russ.)
4. Banister S.D., Longworth M., Kevin R., Sachdev S., Santiago M., Stuart J., Mack J.B., Glass M., McGregor I.S., Connor M., Kassiou M. Pharmacology of valinate and tert-leucinate synthetic cannabinoids 5F-AMBICA, 5F-AMB, 5F-ADB, AMB-FUBINACA, MDMB-FUBINACA, MDMB-CHMICA, and their analogues. *ACS Chem. Neurosci.* 2016;7(9):1241-54. doi:10.1021/acscchemneuro.6b00137
5. Hasegawa K., Wurita A., Minakata K., Gonmori K., Yamagishi I., Nozawa H., Watanabe K., Suzuki O. Identification and quantification of 5-fluoro-ADB, one of the most dangerous synthetic cannabinoids, in the stomach contents and solid tissues of a human cadaver and in some herbal products. *Forensic Toxicol.* 2015; 33 (1): 112-21.
6. Kaneko S. Motor vehicle collisions caused by the 'super-strength' synthetic cannabinoids, MAM-2201, 5F-PB-22, 5F-AB-PINACA, 5F-AMB and 5F-ADB in Japan experienced from 2012 to 2014. *Forensic Toxicol.* 2017; 35 (2): 244-51.
7. Mogler L., Franz F., Rentsch D., Angerer V., Weinfurter G., Longworth M., Banister S.D., Kassiou M., Moosmann B., Auwärter V. Detection of the recently emerged synthetic cannabinoid 5F-MDMB-PICA in 'legal high' products and human urine samples. *Drug Test Anal.* 2018; 10 (1): 196-205. doi: 10.1002/dta.2201.
8. Risseuw M.D.P., Blanckaert P., Coopman V., Van Quekelberghe S., Van Calenbergh S., Cordonnier J. Identification of a new tert-leucinate class synthetic cannabinoid in powder and "spice-like" herbal incenses: Methyl 2-[[1-(5-fluoropentyl)indole-3-carbonyl]amino]-3,3-dimethyl-butanoate (5F-MDMB-PICA). *Forensic Sci Int.* 2017; 273: 45-52. doi:10.1016/j.forsciint.2017.01.023.