

Современные психоактивные вещества и их обнаружение в биомедицинских пробах

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022
УДК: 615.214.2; 343.9.018
<https://doi.org/10.35825/2587-5728-2022-6-4-320-341>
<https://elibrary.ru/eukkms>



А.М. Григорьев, В.Н. Фатеенков

Федеральное государственное бюджетное учреждение «27 Научный центр»
Министерства обороны Российской Федерации, 111004, Российская Федерация,
г. Москва, Проезд Энтузиастов, д. 19

Поступила 25.09.2022 г. Принята к публикации 23.12.2022 г.

Научные и технологические достижения середины и конца XX в. привели к созданию большого количества новых психоактивных веществ (НПВ), разнообразных по составу и спектру действия. Первичными этапами борьбы с распространением НПВ являются информированность об их характеристиках, а также возможность обнаружения как самих веществ, так и биомаркеров их употребления (метаболитов) в биологических объектах человека. *Цель работы* – обзор психоактивных соединений и способов их обнаружения, выполняемых с диагностическими целями. В работе представлены краткие характеристики наиболее распространенных НПВ, а также особенности их метаболизма в организме человека. Показано, что анализ биопроб, отбираемых у предполагаемых потребителей наркотиков, сложен ввиду малого содержания аналитов, влияния матрицы, метаболизма и образования разнообразных артефактов. Общая схема скрининга биообъектов предполагает наличие двух стадий – предварительного экспресс-анализа, выполняемого с помощью иммунохимических тест-систем, и подтверждающего анализа, выполняемого методами газовой и жидкостной хроматомасс-спектрометрии. В статье рассмотрены возможности и ограничения целевого и нецелевого скрининга. Предметом специального рассмотрения стали проблемы применения хроматомасс-спектрометрических методов анализа НПВ в российских условиях – вопросы доступа к стандартным веществам, поисковым библиотекам и т.д. В работе также представлены краткие характеристики отдельных семейств НПВ – стимуляторов, синтетических каннабиноидов, синтетических опиоидов и галлюциногенов. Кроме того, в статье показано, что в ряде иностранных армий, в частности, в вооруженных силах Украины (ВСУ), наркотики и психостимуляторы используются для создания «бесстрашных солдат». Так, в пробах с объектов, доставленных с позиций ВСУ для анализа, были обнаружены метадон, амфетамин и другие психоактивные вещества, а также психотомиметик – структурное и фармакологическое подобие запрещенного ВЗ.

Ключевые слова: амфетамин; биообъекты; газовая хроматомасс-спектрометрия; галлюциногены; жидкостная хроматомасс-спектрометрия; иммунохимический анализ; метаболизм; метадон; наркотические средства; психоактивные вещества; Россия; синтетические каннабиноиды; синтетические опиоиды; скрининг; стимуляторы; Украина; экспресс-анализ; ВЗ.

Библиографическое описание: Григорьев А.М., Фатеенков В.Н. Современные психоактивные вещества и их обнаружение в биомедицинских пробах // Вестник войск РХБ защиты. 2022. Т. 6, № 4. С. 320-341. EDN: EUKKMS. <https://doi.org/10.35825/2587-5728-2022-6-4-320-341>

К военно-химическим аспектам проблемы наркомании относятся предпринимаемые в ряде зарубежных армий – в частности, в вооруженных силах Украины (ВСУ), попытки использовать препараты, содержащие психоактивные вещества, для формирования «бесстрашного солдата». Научные и технологи-

ческие достижения середины и конца XX в. привели к созданию большого количества новых психоактивных веществ (НПВ), чрезвычайно разнообразных как по составу, так и по спектру действия. Первичными этапами борьбы с распространением классических и новых психоактивных веществ является ин-

формированность об их характеристиках и возможность обнаружения как самих веществ, так и биомаркеров их употребления (метаболитов) в биологических объектах человека.

Цель работы – обзор психоактивных соединений и способов их обнаружения, выполняемый с диагностическими целями.

В ходе исследования анализировались характеристики наиболее распространенных НПВ, особенности их метаболизма в организме человека, возможности и ограничения скрининга таких соединений и использование психостимуляторов в ВСУ для создания «бесстрашных солдат».

Законодательное определение наркотических средств и психоактивных веществ. Наркотические средства и психотропные вещества – обширная и чрезвычайно разнообразная группа веществ или компонентов смесей (в том числе природных биологических объектов), которой затруднительно дать исчерпывающее и непротиворечивое определение.

Во-первых, само понятие «наркотическое средство» не предполагает указания однозначно идентифицируемого вещества (или их смеси), подлинность и концентрация которых может быть подтверждена физико-химическим инструментальным анализом. В качестве примера можно привести: (1) растительные объекты – каннабис (марихуана), лист кока, маковая солома; (2) смеси, получаемые из растительных объектов – гашиш и гашишное масло (продукты переработки каннабиса), экстракт маковой соломы, опий; (3) продукты химического синтеза – кустарно изготовленные препараты из эфедрина, псевдоэфедрина, фенилпропаноламина или из препаратов, их содержащих¹. Каждый из перечисленных объектов должен содержать идентифицируемое психоактивное вещество, однако его допустимая концентрация не принимается во внимание и, следовательно, определяется только возможностями аналитической лаборатории. Поэтому для внесения однозначности далее в тексте понятие «наркотик» будет ограничено только определенными химическими структурами, допускающими неопределенность только в плане оптической изомерии.

Во-вторых, известная официальная трактовка понятия «наркотическое средство» предполагает обязательное наличие трех взаимосвязанных факторов (медицинский, социальный и юридический) [1, 2], из которых достаточно определенным можно считать только последний.

Медицинский фактор. Наркотическое вещество должно оказывать специфическое действие на центральную нервную систему человека, причем все разнообразие формируемых психоэффектов подразделяется на три основных направления – стимулирующее, седативное и галлюциногенное [1]. Медицинский фактор можно считать сравнительно хорошо определенным, поскольку, кроме психоактивности, он должен предполагать наличие дополнительной явной симптоматики, в том числе: формирование зависимости (физической или психической), толерантности (необходимость увеличения дозировки) и абстиненции (токсикогенные явления, вызванные прекращением приема наркотика).

Однако существует значительное количество веществ, отнесенных к наркотикам при крайне ограниченной информации о медицинском факторе их употребления. В первую очередь это связано с затруднениями в получении необходимой медицинской статистики. Очень часто опубликованные данные собраны по сообщениям в социальных сетях в сети Интернет. Для немалого количества веществ, считающихся наркотиками, медицинский фактор почти не определен ввиду отсутствия информации о психоэффектах. Более того, известные характеристики, полученные *in vitro* (например, активность по отношению к рецепторам), могут уверенно указывать на малую психоактивность или ее отсутствие. В наибольшей степени это относится к некоторым веществам семейства синтетических каннабиноидов («спайсы»), синтезированных Дж. Хуффманом с сотр. (англ. John William Huffman, 1932–2022) и отнесенных к наркотикам в 2010 г.

Социальный фактор. Он определен значительно хуже, чем медицинский, поскольку является результатом его влияния на крупные общественные группы и, следовательно, содержит дополнительные подфакторы, которые трудно или невозможно предсказать. Так, существует огромное количество психоактивных веществ, для которых значимость медицинского фактора является безусловной. Тем не менее, на рынках наркотиков распространяются только некоторые из них, причем определить причины предпочтения крайне затруднительно. Не исключено, что весомой причиной является вмешательство субъективных подфакторов – когда решение о выборе распространяемого вещества принимают руководители крупных наркоконцернов.

¹ Постановление Правительства РФ от 30 июня 1998 г. № 681 (ред. от 24 января 2022 г.) «Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации». URL: https://мвд.рф/upload/site25/folder_page/024/045/581/Postanovlenie_Pravitelstva_RF_ot_30_06_1998_N_681_red__ot.pdf (дата обращения: 03.10.2022).

Юридический фактор. Решение о законодательном ограничении оборота вещества является фактической квалификацией его в качестве наркотика. При этом юридический фактор должен базироваться на строгих заключениях двух других факторов. Это правило, в целом, соблюдалось при принятии Постановления Правительства Российской Федерации от 30 июня 1998 г. № 681 в базовой редакции («Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации»). Данное постановление было принято в условиях преимущественного распространения «классических» наркотиков – веществ, известных человечеству ранее.

Однако с конца 1990-х гг. появились и начали быстро распространяться новые психоактивные вещества искусственного происхождения (НПВ), и законодательные органы государств попали в цейтнот. Отмечены случаи продаж продуктов, содержащих НПВ, через уличные автоматы розничной торговли. Естественным следствием необходимости быстрого реагирования на распространение НПВ стали следующие подходы.

1. Снижение роли медицинского и социального факторов при помещении нового вещества под законодательный контроль. Поводом для ограничения оборота нового вещества может стать его появление в продаже, что фиксируется при физико-химическом анализе продуктов, изымаемых правоохранительными органами. Исследования медицинского и социального факторов могут носить лишь оценочный характер.

2. Введение правительствами ряда стран «законов о производных», в которых под контроль помещаются не конкретные вещества, а их группы, объединенные сходством структур, несмотря на отсутствие информации об их свойствах. Вслед за другими государствами, в России подобное законодательство было принято в 2012 г.² (Постановление Правительства РФ от 19 ноября 2012 г. № 1178). Оно лишь закрепило уже существующую практику отношения НПВ к понятию «производное», которая появилась на два года ранее³ (Постановление Правительства РФ от 30 октября 2010 г. № 882) и была технически обоснована ведомственными инструкциями Федеральной службы по контролю за оборотом наркотиков, Министер-

ства внутренних дел и Министерства юстиции России.

Контроль оборота наркотиков в России. Согласно Постановлению Правительства РФ № 681 от 30 июня 1998 г. (ред. от 24 января 2022 г.), существует три уровня ограничений психотропных веществ и смесей. Ниже они перечислены в порядке уменьшения жесткости контроля (приведены количества позиций без учета производных и прекурсоров).

Список I (наркотические средства, психотропные вещества и их прекурсоры, оборот которых в Российской Федерации запрещен). Содержит около 370 позиций (в том числе амфетамин, героин, дезоморфин, каннабис, LSD, маковая солома, 3-метилфентанил). Операции с этими веществами допустимы только в лицензированных организациях (лабораториях).

Список II (наркотические средства, психотропные вещества и их прекурсоры, оборот которых в Российской Федерации ограничен и в отношении которых устанавливаются меры контроля). Содержит около 66 позиций (в том числе карфентанил, кодеин, кокаин, морфин, промедол, фентанил, кетамин). В частности, вещества этого списка используются при общей анестезии в стационарных или полевых условиях.

Список III (наркотические средства, психотропные вещества и их прекурсоры, оборот которых в Российской Федерации ограничен и в отношении которых допускается исключение некоторых мер контроля). Содержит около 92 позиций (в том числе апрофен, декстрометорфан, диазепам, клоназепам, тарен, фенобарбитал). Многие вещества этого списка распространяются через аптечные сети при наличии рецепта.

В *дополнительном списке* (список IV) перечислены прекурсоры, оборот которых в Российской Федерации ограничен и в отношении которых устанавливаются меры контроля (в том числе уксусный ангидрид, бензальдегид, псевдоэфедрин, эфедрин, фенэтиламин).

Новые психоактивные вещества. Новые синтетические психоактивные вещества появлялись на рынке психоактивных средств и в XX в. Однако их появление носило эпизодический характер и не всегда было надежно подтверждено. Примерно с 2005 г. Европейское мониторинговое агентство по наркотикам и наркопотреблению (The European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, EMCDDA)

² Постановление Правительства РФ от 19 ноября 2012 г. № 1178 «О внесении изменения в перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации». URL: <https://base.garant.ru/70262354/?ysclid=la71a793b2471891809> (дата обращения: 03.10.2022).

³ Постановление Правительства РФ от 30 октября 2010 г. № 882 «О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации по вопросам, связанным с оборотом наркотических средств и психотропных веществ» (с изменениями и дополнениями). URL: <https://base.garant.ru/12180026/?ysclid=la71d92zd810167834> (дата обращения: 03.10.2022).

и аналогичная структура ООН (The United Nations Office on Drugs and Crime, UNODC – Служба по наркотикам и преступности,) начали систематический обзор рынка НПВ (рисунок 1)^{4,5}. В структуре Евросоюза для этого была создана Система раннего предупреждения (англ. The EU Early Warning System, EWS), куда правоохранительные органы разных государств могли сообщать об изъятии нового вещества, сопроводив сообщение аналитическими характеристиками согласно классическим правилам идентификации в органической химии (как правило, спектры ядерного магнитного резонанса, масс-спектры низкого и высокого разрешения, спектры поглощения в инфракрасной области). Сообщение в EWS обычно не содержит фармакологических характеристик; эти сведения появляются в научной периодике несколько позже.

Значительная часть НПВ не является действительно новыми. В ранний период их распространения на рынке появлялись вещества, сведения о которых (синтез, физико-химические и некоторые фармакологические характеристики) были уже опубликованы. Однако впоследствии они были вытеснены действительно новыми веществами, характеристики которых отсутствовали и поэтому должны были нарабатываться и распространяться среди аналитиков. Это свидетельствует о повышении возможностей изготовителей, включая предсказание психоактивных структур (или практический биоскрининг), оптимизация синтеза, инструментальный анализ и возможность натуральных испытаний.

Важнейшей причиной появления НПВ является рост возможностей телекоммуникаций, что позволяет производителям легко находить синтетические прописи для веществ, представляющих интерес, закупать необходимые реактивы и столь же легко организовывать каналы сбыта в пределах планеты. Еще одной причиной можно назвать простоту синтеза подавляющего числа НПВ. Несомненно, особую важность имеют социологические факторы, но рассмотрение этой проблемы выходит за рамки настоящей статьи.

Согласно диаграмме на рисунке 1, количество появляющихся НПВ увеличилось вплоть до 2014–2015 гг. В это время производители активно изменяли структуры веществ, пытаясь уйти от законодательных ограничений. Как только продаваемое вещество попадало под контроль, его продажи прекращались, и

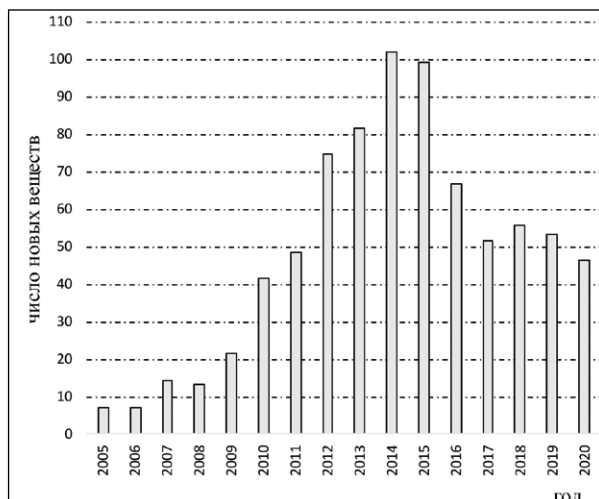


Рисунок 1 – Количество новых психоактивных веществ, зафиксированных на рынках наркотиков с 2005 г. по данным Европейского мониторингового агентства по наркотикам и наркопотреблению (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. European Drug Report 2021: Trends and Developments. Publications Office of the European Union, Luxembourg.

URL: <https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/13838/TDAT21001ENN.pdf>; дата обращения: 03.10.2022)

на рынок поступали новые, заранее разработанные вещества. Эта схема минимизировала конфликт продавцов с государственными законами. Она же привела к непрерывной законодательной гонке, в которой государства стали догоняющими. Как правило, НПВ, попавшее под запрет, более не продавалось, и большинство НПВ, появившихся когда-то, в настоящее время на рынке отсутствуют. Отсюда появилось понятие «время жизни» НПВ, которое определяется скоростью реагирования правоохранительных и законодательных органов.

Спад количества новых НПВ с возможной стабилизацией, наблюдаемый в последние годы, можно объяснить: (1) привыканием потребителей наркотиков к определенным веществам, что формирует устойчивый спрос на них и делает приемлемыми убытки продавцов из-за действий правоохранительных органов и (2) дискомфортом условиями для производителей, стремящихся унифицировать производство и снизить затраты на новые разработки.

За весь период наблюдения (до конца 2021 г.) EMCDDA зарегистрировала около 880 НПВ.

⁴ European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. European Drug Report 2021: Trends and Developments. Publications Office of the European Union, Luxembourg. URL: <https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/13838/TDAT21001ENN.pdf> (дата обращения: 03.10.2022).

⁵ United Nations Office on Drugs and Crime. World Drug Report 2022. 4. Drug Market Trends. United Nations Publication, Vienna. URL: https://www.unodc.org/res/wdr2022/MS/WDR22_Booklet_4.pdf (дата обращения: 03.10.2022).

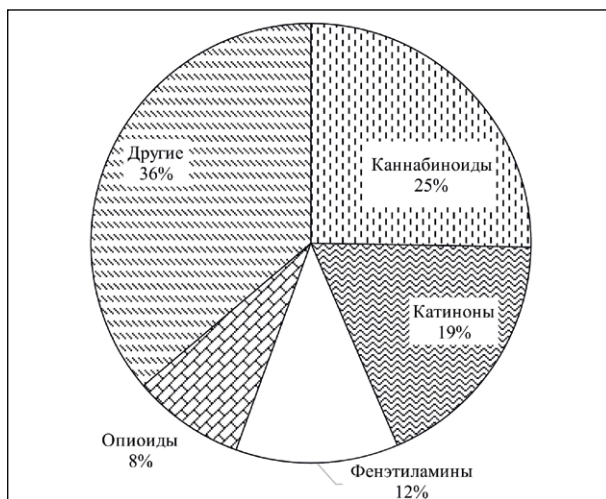


Рисунок 2 – Распределение НПВ по структурным и фармакологическим особенностям по данным Европейского мониторингового агентства по наркотикам и наркопотреблению (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. European Drug Report 2022: Trends and Developments. Publications Office of the European Union, Luxembourg. URL: <https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/14644/TDAT22001ENN.pdf>; дата обращения: 03.10.2022)

К настоящему времени сложилась общая классификация НПВ. Она имеет весьма условный характер и основана как на структурных, так и на фармакологических характеристиках (рисунок 2). Отсутствие более жестких критериев классификации объясняется повышенным структурным разнообразием одних фармакологически подобных семейств (синтетические каннабиноиды, опиоиды) и сравнительно малой вариабельностью структурного ядра других (катиноны, фенэтиламины). Сектор «Другие» включает ряд малочисленных семейств (триптамины, арилалкиламины, бензодиазепины, арилциклогексиламины, пиперазины, пиперидины и пирролидины, растения и их экстракты, аминоканноиды и неклассифицированные вещества). Ниже будут рассмотрены четыре семейства (катиноны, фенэтиламины, синтетические каннабиноиды, опиоиды), выбранные на основе общественной значимости и структурного разнообразия.

Метаболизм НПВ в человеческом организме. Как и любой ксенобиотик, НПВ подвержены метаболическим трансформациям, которые завершаются формированием структур, достаточно гидрофильных для облегчения экскреции [3, 4]. Значительная часть метаболитов (возможно, вместе с исходным веществом) экскретируется с мочой. Поэтому доля метаболитов по отношению к неизмененному НПВ в моче и

крови, в целом, определяется гидрофильностью исходного вещества. Следовательно, из выбранных НПВ в наименьшей степени подвержены метаболическим модификациям катиноны и фенэтиламины, а в наибольшей – синтетические каннабиноиды. Степень метаболизма опиоидов определяется их структурой.

Вид образуемых метаболитов и их доли в смеси определяются как исходной структурой ксенобиотика, так и физиологией (состоянием) организма. Количество обнаруженных метаболитов может превышать многие десятки. В качестве примера приведены основные направления метаболизма синтетического каннабиноида ММВ-022, присутствие которого на рынке психоактивных средств в РФ зафиксировано в конце 2019 г. (рисунок 3) [5].

В ходе первой (I) фазы метаболизма исходная структура может быть как упрощена, так и усложнена, а основными направлениями являются гидролиз и окисление. Если ксенобиотик является сложным эфиром или амидом, то в метаболической смеси присутствуют продукты гидролиза, причем благодаря наличию кровяных эстераз сложные эфиры гидролизуются уже в крови, и в метаболическом наборе доминируют продукты. Как правило, амиды гидролизуются медленнее, чем сложные эфиры.

Окислительные процессы, катализируемые преимущественно изоформами цитохрома P450, чрезвычайно разнообразны и, ввиду сложности окислительных ферментных комплексов, локализованы, в основном, в печени. Наиболее простым направлением является гидроксилирование алифатического (преимущественно) или ароматического остатка. Алифатические цепи подвержены карбоксилированию; ароматические остатки и изолированные двойные связи – образованию дигидродиолов. N- или O-деалкилирование – сложный процесс, в начальной стадии которого, по-видимому, происходит окисление α-метиленовой группы. Если гидрофильность метаболита, образованного на первичной стадии фазы I, недостаточна для экскреции с мочой, то продукты этой стадии претерпевают дополнительные модификации в рамках фазы I. Так получают полигидроксилированные и комбинированные метаболиты, которые обычно доминируют в метаболических смесях высокогидрофобных ксенобиотиков.

Фаза II метаболизма всегда предполагает усложнение молекулы за счет присоединения высокогидрофильных остатков глюкуроновой (чаще всего) или серной (редко) кислот. Она является дополнительным путем повышения гидрофильности и протекает только в том случае, если молекула субстрата (метаболит фазы I или

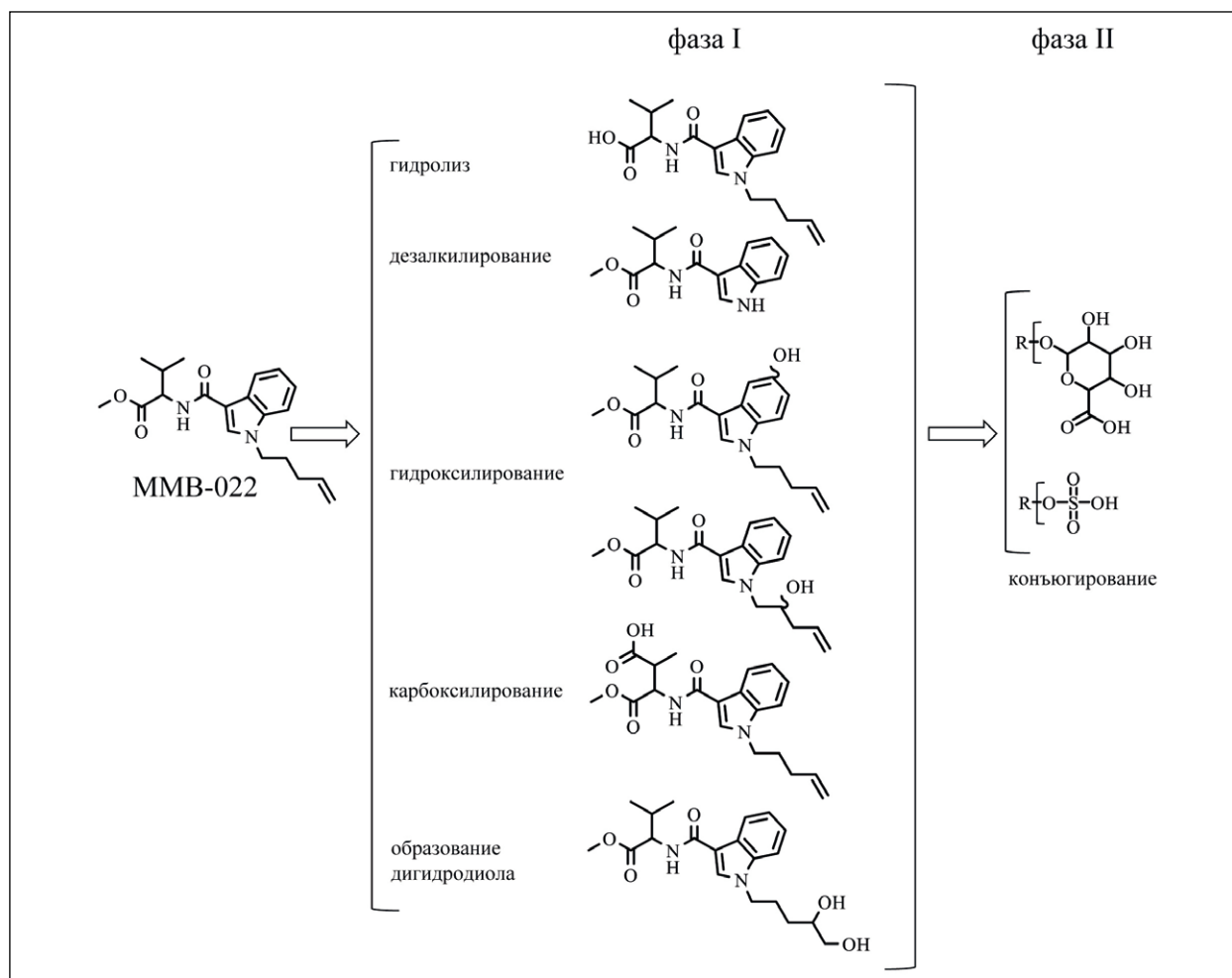


Рисунок 3 – Основные направления метаболизма на примере синтетического каннабиноида MMB-022. Волнистой связью обозначено неопределенное положение гидроксильной группы в пределах остатка [5]

исходный ксенобиотик) имеет необходимые функциональные группы, в том числе гидроксильную, карбоксильную или аминогруппу. Тем не менее, в ряде случаев метаболизм проходит с повышением гидрофобности; так, при протекании фазы II возможно образование метилированных или ацетилированных метаболитов.

Как уже отмечалось, виды и количества метаболитов являются особенностью структуры ксенобиотика. В случае гидрофобных структур, к которым относятся как сам тетрагидроканнабинол (психоактивный компонент каннабиса), так и синтетические каннабиноиды, исходное соединение может быть найдено в крови потребителя лишь в течение небольшого времени после употребления [6] и, как правило, отсутствует в моче [7]. Следовательно, аналитические заключения должны быть сделаны по наличию метаболитов, а не исходного вещества.

Подобная ситуация является вынужденной, но отнюдь не редкой и не приводящей

к снижению достоверности заключений, хотя может вести к некоторой неопределенности при установлении исходного вещества. В случае «классических» наркотиков заключение об употреблении тетрагидроканнабинола (ТГК, при курении каннабиса) может быть сделано только по наличию в моче основных метаболитов – 11-нор-9-карбокси-ТГК и его глюкуронида (рисунок 4) [2]. Содержание метаболита 11-гидрокси-ТГК в моче, как правило, очень мало. Поскольку в настоящее время иные способы диагностики употребления каннабиса отсутствуют, то вынесение заключений по наличию метаболитов, а не исходного вещества является общепринятым [8].

Дополнительной сложностью при формировании заключений о результатах анализа следует назвать образование артефактов. Это вещества, формирующиеся самопроизвольно при деградации исходного соединения на любой стадии обращения наркотика – от приема до инструментального анализа. В каче-

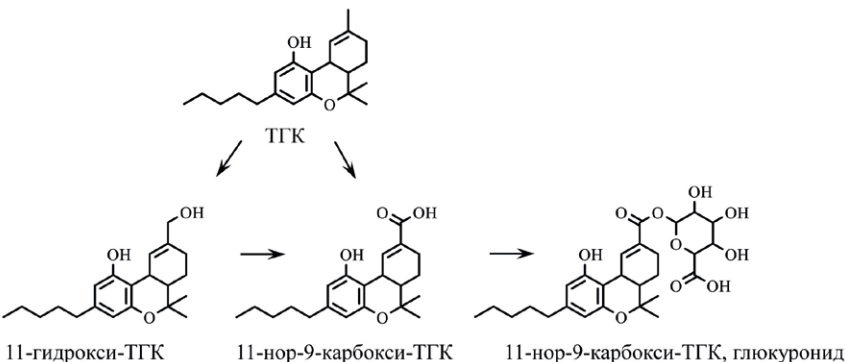


Рисунок 4 – Основные пути метаболизма тетрагидрокканнабинола, психоактивного компонента каннабиса [2]

стве примера можно привести термоллиз тетраметилциклопропанового цикла, входящего в структуру молекул ряда синтетических каннабиноидов (рисунок 5).

В данном случае деградация исходного вещества обусловлена способом приема веществ этого семейства – курением. Как исходное соединение, так и продукт термоллиза имеют свой набор метаболитов и дополнительных артефактных соединений, образующихся уже в ходе анализа [9].

Особенности обнаружения наркотиков, их метаболитов и артефактов в биологических объектах. Обнаружение наркотиков в изымаемых продуктах, предназначенных для дальнейшего употребления, не представляет серьезных методических затруднений и поэтому не рассматривается. Однако анализ биологических объектов, отбираемых у предполагаемых потребителей наркотиков и имеющий диагностические цели, сложен ввиду малого содержания аналитов, влияния матрицы, метаболизма и образования разнообразных артефактов [10, 11]. Общая схема скрининга биообъектов предполагает наличие двух стадий [2, 12].

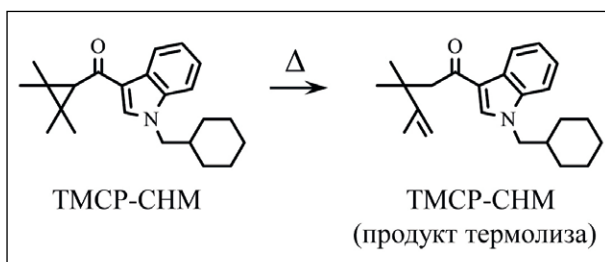


Рисунок 5 – Температурная деградация тетраметилциклопропановых синтетических каннабиноидов [9]

1. Предварительный экспресс-анализ, выполняемый иммунохимическими методами. В большинстве случаев проводится с помощью иммунохимических тест-систем («бумажных полосок»). В России наиболее распространены тест-системы производства НаркоЛаб и ФакторМед^{6,7}. Иммунохимический анализ может выполняться в полевых условиях в течение нескольких минут и дает ответ о вероятном наличии ряда наркотиков и их производных в биообъекте (чаще всего – в моче). Главными недостатками иммунохимического анализа следует назвать недостаточную селективность к структурам аналитов, приводящую к трудноинтерпретируемым и ложноположительным результатам, а также ориентированность лишь на определенные группы веществ. Ввиду медленного обновления иммунохимических систем значительное количество НПВ не обнаруживается. Результат иммунохимического анализа не может быть вынесен в окончательном заключении, а должен быть причиной проведения подтверждающего анализа.

2. Подтверждающий анализ. Выполняется только инструментальными физико-химическими методами, позволяющими достичь высокой чувствительности и достоверности результатов. В настоящее время для этого пригодны только «дефисные» методы, совмещающие возможности разделения смесей и селективного детектирования их компонентов: это газовая и жидкостная хромато-масс-спектрометрия (ГХ-МС и ЖХ-МС). Такое совмещение двух независимых технологий, позволяющее реализовывать обнаружение аналита по двум независимым параметрам – хроматографическому удерживанию и масс-спектру – и есть причина высокой надежности хромато-масс-спектрометрии.

⁶ «ФАКТОР-МЕД». Тесты на наркотические и психотропные вещества. URL: <http://faktor.ru/catalog/category/1> (дата обращения: 03.10.2022).

⁷ Тест-система НаркоЛаб. URL: <http://www.narkolab.ru/category/test-systema-narkolab> (дата обращения: 03.10.2022).

Таблица 1 – Примерные характеристики хроматомасс-спектрометрических методов при определении наркотиков в биообразцах*

Метод разделения	Тип масс-спектрометра	Приблизительные характеристики аналитов			Возможность скрининга		Особенности	
		Масса	Полярность	Стабильность	целевой	нецелевой	Чувствительность	Информативность
Газовая хроматография	Моноквадрупольный	< 400	Малая и средняя	Термостабильные аналиты	да	да	Средняя	Высокая
	Трехквадрупольный	"_"	"_"		да	нет	Высокая**	Низкая**
	Времяпролетный	"_"	"_"				Средняя	Очень высокая
Жидкостная хроматография	Трехквадрупольный	> 100	Средняя и высокая	Аналиты, стабильные к гидролизу	да	да	Очень высокая**	Низкая**
	Ионная ловушка	"_"	"_"		да	да	Средняя	Высокая
	Квадруполь-времяпролетный	"_"	"_"		да	да	Средняя	Очень высокая
	Квадруполь-орбитальная ловушка	"_"	"_"		да		Очень высокая	Очень высокая

Примечание:
 * составлена авторами
 ** в режиме наблюдения ионных переходов

Оба метода – газовый и жидкостной – подразумевают множество модификаций, отличающихся преимущественно процессами разделения (хроматография) и схемами масс-спектрометров (таблица 1) [13–15]. Для нашего рассмотрения наиболее важны характеристики, относящиеся к чувствительности и общей информативности методов. Они могут быть сгруппированы в два основных способа анализа: целевой скрининг [14, 15] и нецелевой скрининг [13, 16–18].

1. Возможности целевого скрининга:

- обнаружение ограниченного (до нескольких сотен) количества веществ;
- высокая чувствительность;
- пониженная достоверность обнаружения;
- невозможность ретроспективной обработки экспериментальных данных.

Следствие: если метод не настроен на обнаружение конкретного аналита, то его присутствие в пробе приведет к ложноотрицательному результату.

Для целевого скрининга используются, в основном, трехквадрупольные масс-спектрометры. Разработка метода обязательно требует наличия стандартных веществ [14].

2. Возможности нецелевого скрининга:

- обнаружение веществ, количество которых ограничено только имеющейся информацией о них (поисковыми библиотеками) и физико-химическими свойствами;
- пониженная чувствительность;

– достоверность обнаружения, зависящая от специфичности масс-спектров;

– возможность ретроспективной обработки экспериментальных данных, позволяющая пересматривать результаты анализа спустя любое время после его выполнения.

Следствие: если содержание аналита в пробе невелико, то вероятность его обнаружения при нецелевом скрининге также мала.

Для нецелевого скрининга используются масс-спектрометры, позволяющие получать расширенную информацию об аналите: ионные ловушки (получение последовательных масс-спектров) [16, 17] и системы высокого разрешения (времяпролетные спектрометры и орбитальные ловушки, позволяющие определять элементный состав молекулы аналита) [18, 19].

Выбор метода разделения между газовой и жидкостной хроматографией зависит не только от общих характеристик аналита, приведенных в таблице 1, но и от его способности ионизироваться при вводе в масс-спектрометр. Для газовой хроматомасс-спектрометрии чаще всего используется электронная ионизация, позволяющая детектировать любые молекулы, попадающие в спектрометр из хроматографической колонки. Для жидкостной хроматомасс-спектрометрии обычно применяются более селективные источники ионизации, что приводит к невозможности детектирования многих – чаще всего неполярных – аналитов. Отсюда следует вывод о комплементарности газового и жидкостного методов и, следовательно, необхо-

димости совместного применения при анализе смесей неизвестного состава.

Основная проблема обнаружения НПВ и применение поисковых библиотек. Широкие возможности хроматомасс-спектрометрических методов основываются на их высокой селективности. Следовательно, для того, чтобы вещество было обнаружено, необходимо знать его аналитические параметры: хроматографическое удерживание и масс-спектры, пригодные для практического анализа. Такое знание может быть получено тремя путями, формирующими три независимые аналитические стратегии.

1. Наличие стандартного вещества. Эта стратегия наиболее надежна и принята, в частности, в ОЗХО и в допинговом анализе [20, 21]. Однако в России стандартные вещества наркологической тематики крайне труднодоступны. Очень ограниченный набор стандартов «классических» наркотиков (в том числе морфин, фентанил, фенobarбитал, некоторые вещества группы diazepinov) выпускается в ФГУП «Московский эндокринный завод». С расширением ассортимента НПВ изготовлением стандартов как самих наркотиков, так и ряда их метаболитов занялись ряд зарубежных производителей, из которых наиболее известным является Cayman Chemical⁸. Однако ввоз их продукции на территорию РФ невозможен из-за таможенных ограничений. Более того, сайт Cayman Chemical ранее был длительное время блокирован надзорными органами РФ. В сложившейся ситуации в качестве стандартного вещества могут выступать лишь суррогаты в виде биологических образцов, содержащих требуемое вещество согласно некоей сторонней информации.

2. Наличие справочной информации, в том числе поисковых библиотек. Данная стратегия не подразумевает использование стандартных веществ, а ее достоверность базируется на специфичности масс-спектров и опыте оператора-аналитика [22, 23]. Использование поисковых библиотек актуализировано как ускоренным обновлением ассортимента НПВ, так и необхо-

димостью быстрой диагностики при скрининге биообъектов пациентов, поступающих в больницы с симптомами острого отравления. Следующие библиотеки используются наиболее часто при скрининге на наркотики.

2.1. Библиотека, выпускаемая Американским национальным бюро стандартов (NIST)⁹. Обширная библиотека, ценность которой сильно ограничена из-за редкой обновляемости и ограниченности информации о метаболитах.

2.2. Библиотека дизайнерских наркотиков, формируемая Питером Рёсснером (Peter Rösner)¹⁰. Период обновлений – около 2 лет. Содержит, в основном, характеристики исходных соединений.

2.3. Токсикологическая библиотека группы Ханса Маурера (Hans Maurer)¹¹. Наиболее полная библиотека, включающая как исходные соединения, так и их метаболиты, и производные. В настоящее время является основным справочным инструментом в области аналитической токсикологии.

2.4. Библиотека информационной системы АИПСИН¹², выпускаемая белорусскими разработчиками и в настоящее время находящаяся под российской юрисдикцией. Является быстрообновляемым и высокопрофессиональным изделием, прошедшим длительную апробацию в лабораториях Министерства внутренних дел России и ряда иных ведомств. К недостаткам можно отнести неполную информацию о метаболитах.

2.5. Бесплатная библиотека СУДМЕД-МС (SUDMED-MS), формируемая на общественных началах российским профессиональным сообществом¹³. Быстро обновляемая и весьма полная библиотека, главным недостатком которой является неполная выверенность масс-спектров.

В условиях современной международной обстановки при обнаружении НПВ актуальны лишь российские библиотеки.

3. Проведение работ по структурной идентификации НПВ и их метаболитов.

3.1. Исходные (неизмененные) НПВ. Базовые работы, проводимые при изъятии

⁸ Cayman Chemical. 1180 East Ellsworth Road. Ann Arbor, Michigan 48108 USA. URL: <https://www.caymanchem.com/> (дата обращения: 03.10.2022).

⁹ CHEMDATA.NIST.GOV. Mass Spectrometry Data Center. URL: <https://chemdata.nist.gov/dokuwiki/doku.php?id=chemdata:start> (дата обращения: 03.10.2022).

¹⁰ URL: <https://sciencesolutions.wiley.com/wp-content/uploads/2022/05/Wiley-Mass-Spectra-of-Designer-Drugs-Datasheet.pdf> (<https://sciencesolutions.wiley.com/solutions/technique/gc-ms/mass-spectra-of-designer-drugs/>) (дата обращения: 03.10.2022).

¹¹ URL: <https://sciencesolutions.wiley.com/wp-content/uploads/2018/05/MPW-5e-Sell-Sheet.pdf> (<https://sciencesolutions.wiley.com/solutions/technique/gc-ms/mass-spectral-library-of-drugs-poisons-pesticides-pollutants-and-their-metabolites-5th-edition/>) (дата обращения: 03.10.2022).

¹² AIP SIN WEB. URL: <https://aipsin.com/information/> (дата обращения: 03.10.2022).

¹³ SUDMED MASS SPECTRA. Non-commercial MS-EI Library of Russian Professional Community. URL: <https://sudmed-ms.ru/> (дата обращения: 03.10.2022).

ранее неизвестного НПВ, обязательно включают стандартные процедуры, принятые для структурной идентификации нового соединения, и проводятся, как правило, в экспертно-криминалистических центрах Министерства внутренних дел. Также, как правило, для структурной идентификации не используется выполнение встречного синтеза, особенно для тех НПВ, которые попадают под действие законодательных ограничений. Получаемые характеристики НПВ (в первую очередь, газовые масс-спектры) чаще всего вводятся в базу данных системы АИПСИН для последующей публикации. Только после этого поиск данного НПВ может осуществляться региональными лабораториями Минздрава. Однако следует заметить, что данный канал публикации спектров не является следствием работы государственной организации, а существует только благодаря коммерческой деятельности сотрудников АИПСИН. Дополнительным источником данных о НПВ могут быть масс-спектры, прецедентно записанные в региональных лабораториях Минздрава и распространяемые через АИПСИН или СУДМЕД-МС. Однако достоверность этих данных обычно существенно ниже ввиду отсутствия процедуры идентификации.

3.2. Метаболиты НПВ. Как отмечено выше, многие НПВ подвержены экстенсивному метаболизму и поэтому отсутствуют в биообъектах. В этом случае характеристики исходного вещества (даже если они доступны) не помогут сделать заключение о возможном употреблении НПВ. Следовательно, необходимо проведение работ по структурной идентификации метаболитов. Эта процедура весьма специфична ввиду разнообразия метаболических путей, малого содержания продуктов метаболизма в биообъектах и частого наличия богатых матриц. Она может включать (но не ограничиваться) следующими пунктами [9, 24]:

- генерация метаболитов *in vitro* ферментацией исходного соединения на гепатоцитах (живых клетках человеческой печени) или на печеночных фракциях, содержащих активные ферментные системы;
- генерация метаболитов *in vivo* с использованием лабораторных животных;
- поиск биообъектов потребителей НПВ, поскольку только так можно получить метаболические смеси, характерные для человека;
- обнаружение и структурная идентификация метаболитов исключительно методами газовой и жидкостной хроматомасс-спектрометрии и химических модификаций;
- выбор метаболитов, наиболее удобных для практического обнаружения;
- уверенная дифференциация найденных веществ от соединений матрицы;

- статистически значимая выборка человеческих биообразцов (моча, кровь);
- распространение полученной информации через общедоступные библиотеки.

Следует отметить, что обнаружение метаболитов (тем более, вместе с исходным соединением) значительно повышает достоверность заключений, поскольку элиминирует риск возможного загрязнения и фальсификации проб.

В настоящее время в России отсутствуют государственные или частные организации, штатно занятые решением подобных задач, исключая редкие научно-исследовательские разработки некоторых организаций. Однако эти разработки носят крайне ограниченный характер и не предусматривают выполнения большинства перечисленных пунктов.

Отдельные семейства НПВ

Стимуляторы. Два семейства в сумме составляют самую многочисленную группу НПВ (268 веществ, формально зарегистрированных EMCDDA с 2005 г). Оба семейства объединены по структурным признакам, в основе которых лежит фенэтиламиновое ядро, как показано на рисунке 6. Родоначальники семейств имеют разное происхождение: амфетамин синтезирован в конце XIX века, катинон является психоактивным компонентом кустарника ката (*Catha edulis*). В целом фенэтиламины и катиноны оказывают стимулирующее и галлюциногенное действие, причем оно связано с модификацией обмена дофамина, норэпинефрина и серотонина, выполняющих функции нейротрансмиттеров [25, 26]. Употребление стимуляторов носит, в основном, развлекательный (рекреационный, клубный) характер, что, по-видимому, явилось важным побудительным мотивом для синтеза новых веществ. Так, множество психоактивных производных фенэтиламина было синтезировано и испытано американцем русского происхождения Александром Шульгиным (А. Shulgun; 1925–2014), активно пропагандирующим употребление стимуляторов и галлюциногенов в своей книге, написанной в соавторстве с супругой «Фенэтиламины, которые я знал и любил: химическая история любви». Часть книги, содержащая синтетические прописи, запрещена в РФ.

В России наиболее распространены по крайней мере три стимулятора: метилendioксиметамфетамин (МДМА), мефедрон и α -пирролидиновалерофенон (α -PVP) (рис. 6), причем употребление двух последних носит массовый характер. Все три вещества можно лишь условно назвать «новыми», поскольку впервые они были синтезированы в начале и в середине XX века (мефедрон – в 1929 г. [25]). По-видимому, именно

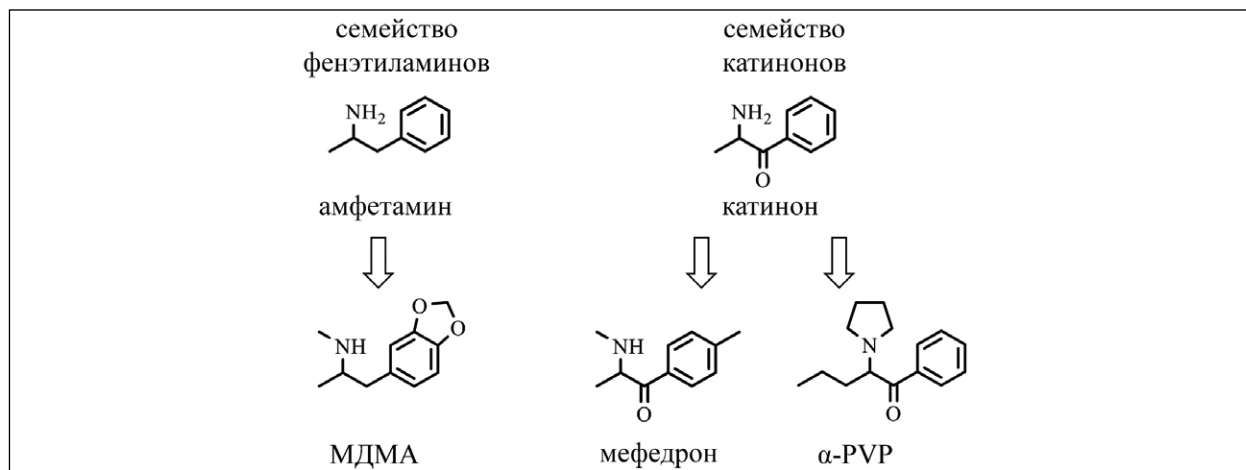


Рисунок 6 – Родоначальники семейств фенэтиламинов и катинонов и их производные, наиболее часто встречающиеся в России (составлено авторами)

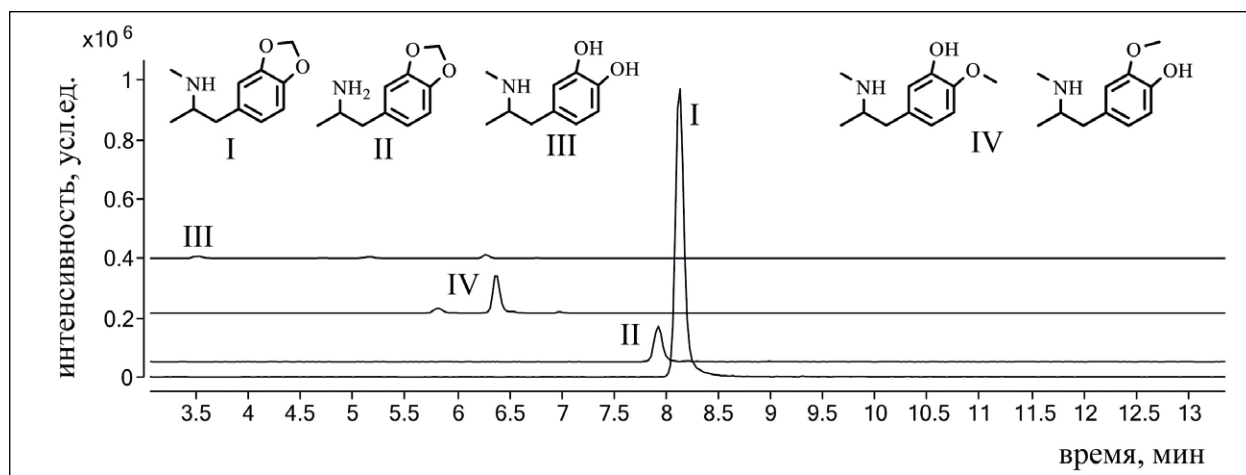


Рисунок 7 – ЖХ-МС хроматограмма мочи потребителя МДМА (I). Метаболиты: II – деметилированный; III – деметилированный; IV – деметилированные метилированные (данные авторов, ранее не публиковались)

мефедрон и α-пирролидиновалерофенон являются самыми распространенными наркотиками в России, если не принимать во внимание каннабис. Перечисленные стимуляторы чаще всего принимают орально и интраназально, дозировка зависит от способа приема и составляет от единиц до десятков миллиграмм (α-PVP) и от десятков до сотен миллиграмм (МДМА, мефедрон). Зафиксированы случаи передозировки с летальным исходом [25–27].

Все три соединения метаболизируются в организме. Для МДМА, как и для других производных амфетамина (катинона) с бензодиксольным остатком, характерно раскрытие пятичленного цикла, причем последующее образование метилированных метаболитов следует отнести к фазе II метаболизма (рисунок 7). Обычно пики таких метаболитов весьма интенсивны.

Как отмечалось выше, α-PVP весьма распространен в России и нередко встречается в биообразцах вместе с другими наркотиками (чаще всего семейства опиоидов). α-PVP экстенсивно метаболизируется, и содержание метаболитов в моче относительно исходного вещества зависит от времени, прошедшего от приема вещества до отбора мочи. Если это время значительно (несколько суток), то доля исходного соединения очень мала, поэтому заключение следует выдавать по наличию метаболитов. Основные пути метаболизма α-PVP заключаются в восстановлении кетогруппы до спирта и раскрытие пирролидинового цикла с окислительным дезаминированием (рисунок 8).

Важнейшим метаболитом мефедрона является продукт его карбоксилирования (рисунок 9), что согласуется с результатами опубликованных работ [28]. В отличие от α-PVP, содержание восстановленного метаболита

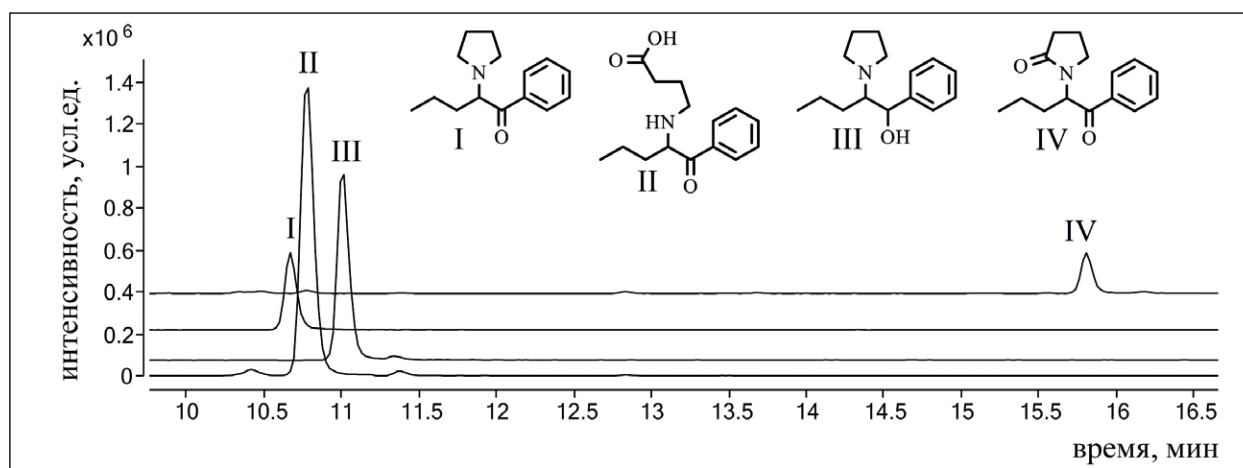


Рисунок 8 – ЖХ-МС хроматограмма мочи потребителя α-PVP (I). Метаболиты: II – дезаминированный карбоксилированный; III – восстановленный; IV – амидированный [26]

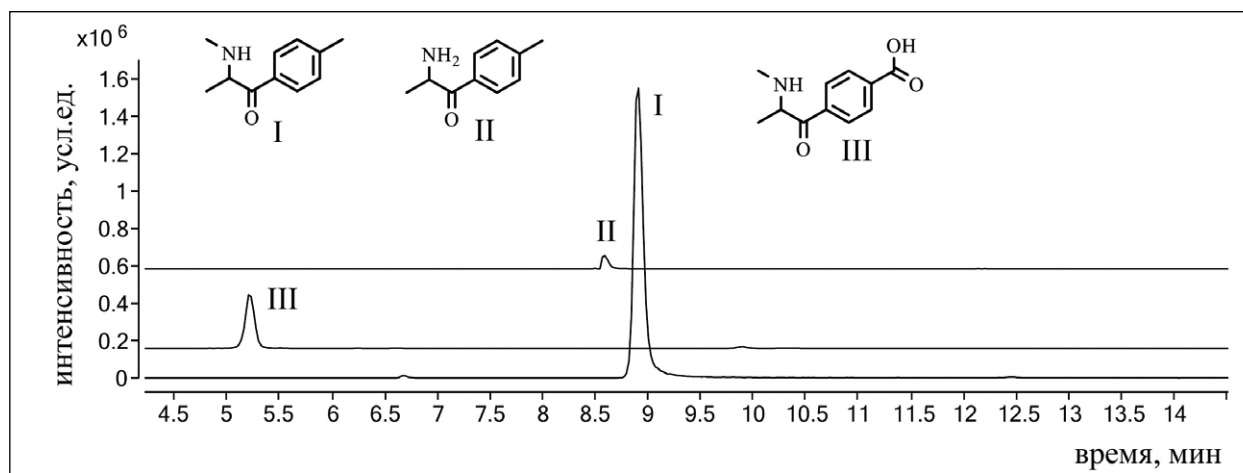


Рисунок 9 – ЖХ-МС хроматограмма мочи потребителя мефедрона (I). Метаболиты: II – деметилированный; III – карбоксилированный (данные авторов, ранее не публиковались)

невелико. N-деметилирование также следует признать малоинтенсивным направлением метаболизма.

Кроме перечисленных соединений, в России распространяются и другие вещества семейств фенэтиламинов и катинонов, являющиеся производными и гомологами МДМА и α-PVP [29, 30].

Синтетические каннабиноиды. Синтетические каннабиноиды (СК) – наиболее структурно-вариабельная группа НПВ (рисунок 10), поэтому она объединена по признаку фармакологического действия. Все СК являются активными по отношению к каннабиноидным рецепторам человека CB1 и CB2 и обязательно являются агонистами CB1, расположенного в центральной нервной системе. С 2005 г. EMCDDA зарегистрировала 224 СК и, следовательно, это семейство доминирует по численности. Ни один из распространяемых СК (как и тетрагидроканнабиол – психоактивный

компонент каннабиса) не имеет значительного структурного сходства с анандамидом – эндогенным каннабиноидом человека.

Очень большое количество СК было синтезировано ранее в процессе работ по исследованию каннабиноидной системы человека и поиску безопасных заместителей тетрагидроканнабинола [31, 32]. Однако только немногие из них примерно с 2008 г. стали появляться на рынках психоактивных веществ, и с середины 2010-х гг. рынок стал наполняться новыми, неизвестными ранее веществами. Обычная дозировка СК составляет единицы миллиграмм, способ потребления – исключительно ингаляционный (курение).

До недавнего времени большинство СК имели сходную структуру, состоящую из индольного или индазольного ядра, карбоксамидной цепи в 3-м положении и алкильного (арилалкильного) заместителя у атома азота, подобно ADB-BUTINACA или MDMB-4en-PINACA. В

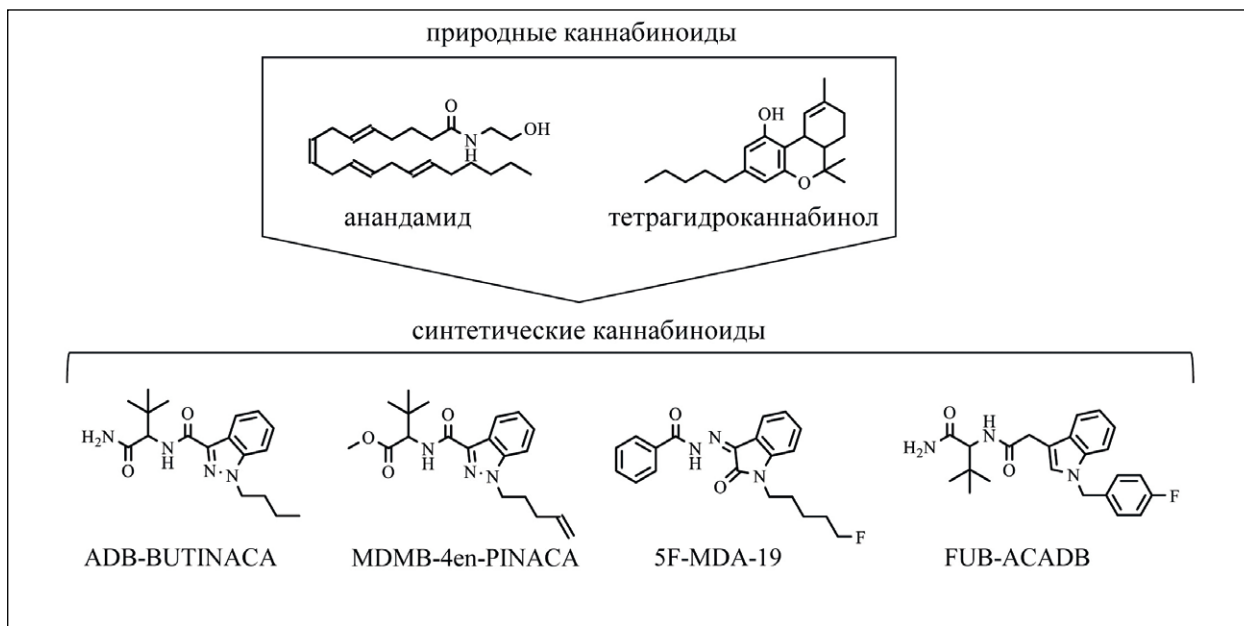


Рисунок 10 – Природные и некоторые синтетические каннабиноиды, встречающиеся в России (составлено авторами)

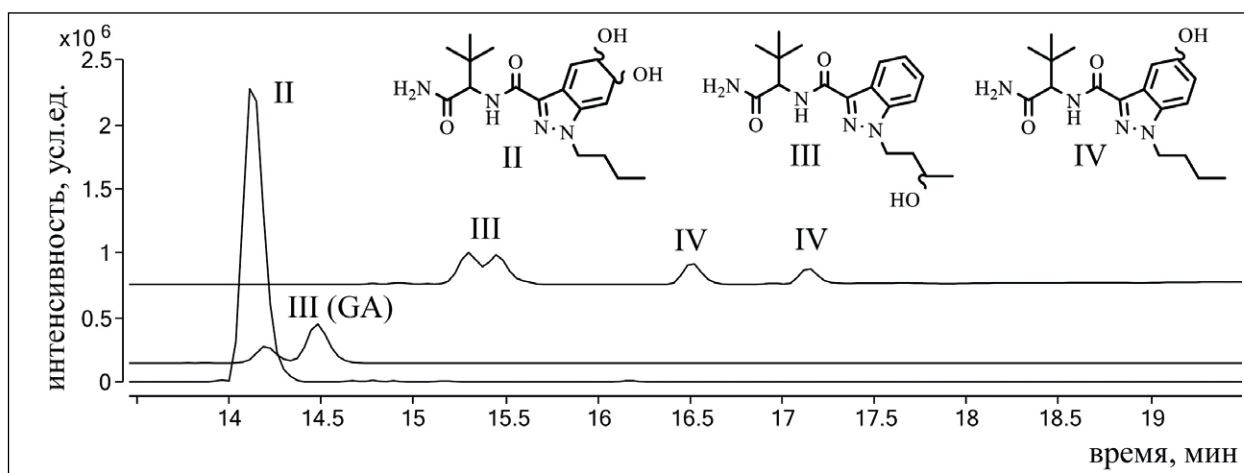


Рисунок 11 – ЖХ-МС хроматограммы мочи потребителя ADB-BUTINACA. Волнистой связью обозначено неопределенное положение гидроксильной группы в пределах остатка. Метаболиты: II – дигидродиол; III – гидроксильированный по боковой цепи; IV – гидроксильированный по индазольному остатку. GA – глюкуронид [35]

настоящее время разнообразие структур возросло (например, 5F-MDA-19 и FUB-ACADB) [33, 34]. Метаболиты только первых двух веществ авторы настоящей работы наблюдали в биоматериалах человека (рисунки 11 и 12), метаболизм двух других СК исследовали методом *in vitro*.

Наиболее интенсивный пик на хроматограмме мочи принадлежит дигидродиолу. Интенсивность пиков остальных метаболитов значительно меньше. Такое распределение метаболических путей можно считать особенностью ADB-BUTINACA.

MDMB-4en-PINACA – сложный эфир, и основным направлением его метаболизма, как

отмечалось выше, является гидролиз. Большинство остальных метаболитов образованы трансформацией продукта гидролиза, причем основной вклад в их образование вносит боковая пентенильная цепь. Образующийся дигидродиол по двойной связи боковой цепи и продукты дигидроксилирования боковой цепи формируют наиболее интенсивные пики на хроматограмме.

Синтетические опиоиды. Синтетические опиоиды в группе НПВ – сравнительно небольшое семейство (73 соединения, зарегистрированные EMCDDA), представляющее особую опасность, как минимум, ввиду формирования физической

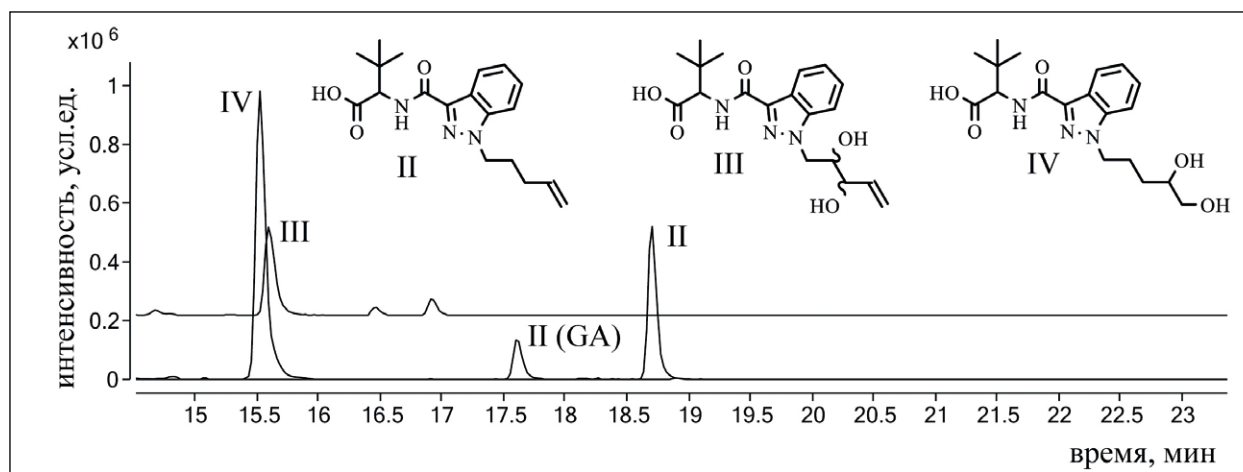


Рисунок 12 – ЖХ-МС хроматограммы мочи потребителя MDMA-4ep-PINACA. Волнистой связью обозначено неопределенное положение гидроксильной группы в пределах остатка. Метаболиты: II – гидролизированный; III – гидролизированный дигидроксилированный; IV – дигидродиол. GA – глюкуронид (данные авторов, ранее не публиковались)

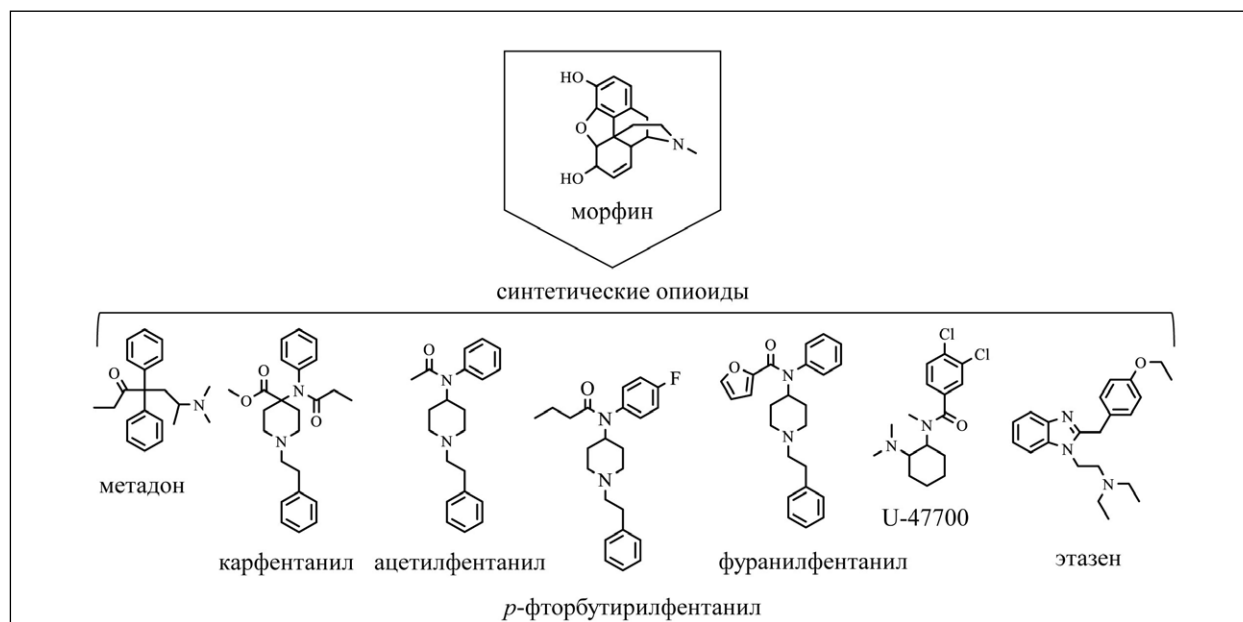


Рисунок 13 – Природные и некоторые синтетические опиоиды, встречающиеся в России (составлено авторами)

зависимости, в связи с чем рассматриваемое как «тяжелые» наркотики. Пять соединений из приведенных на рисунке 13 можно отнести к НПВ (ацетилфентанил, *p*-фторбутирилфентанил, фуранилфентанил, U-47700 и этазен). Подобно СК, синтетические опиоиды структурно разнообразны и выделены в отдельное семейство по признаку активности по отношению к μ -опиоидным рецепторам человека.

В РФ запрещен оборот метадона (вещество внесено в Список I), однако это вещество позиционируется рядом государств как лекарство-заместитель при лечении опиатной (героиновой) зависимости. Это облегчает доступ-

ность метадона. В 2000–2010 гг. в большинстве нестоличных регионов России частота обнаружения метадона была невысокой. Впоследствии употребление метадона значительно увеличилось, в первую очередь в Московской области. В настоящее время метадон распространен почти повсеместно и чаще всего встречается в трупных объектах, исследуемых в рамках судебно-химических исследований.

Группа фентанилов крайне опасна ввиду очень высокой активности (в сотни и тысячи раз выше морфина) и малого фармакологического диапазона [36, 37]. Данное сочетание часто приводит к передозировке, особенно

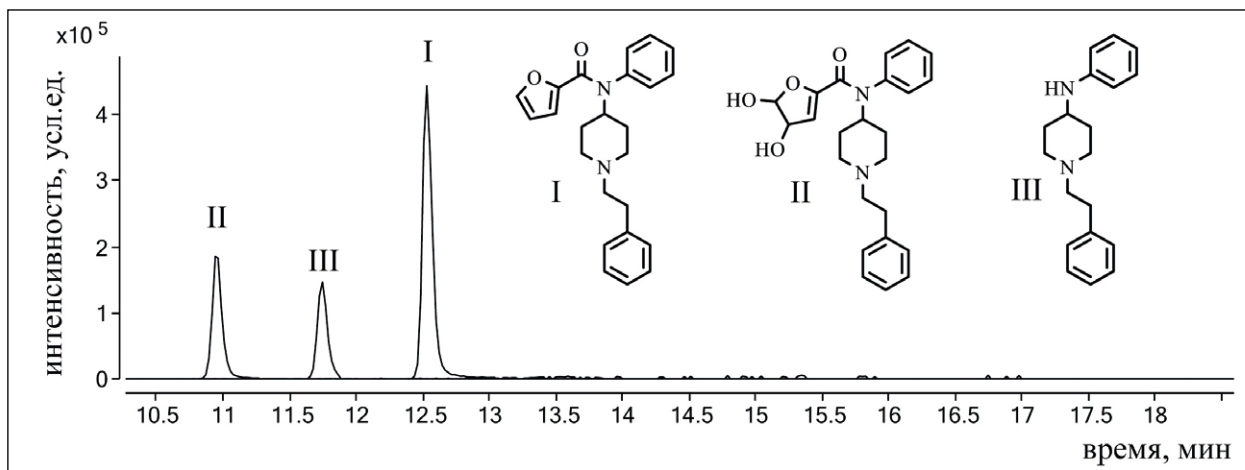


Рисунок 14 – ЖХ-МС хроматограммы мочи потребителя фуранилфентанила (I).
Метаболиты: II – дигидродиол; III – гидролизированный [39]

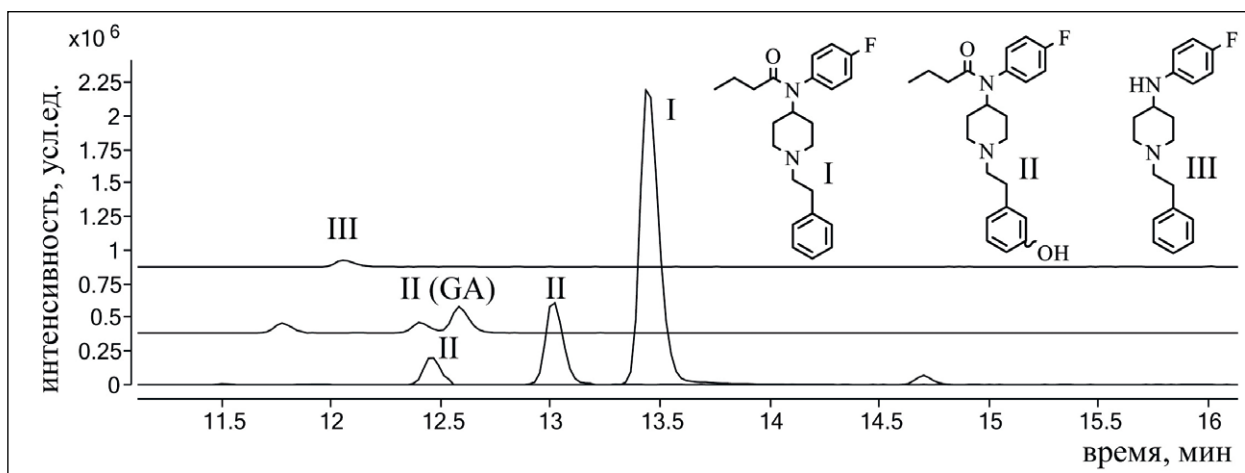


Рисунок 15 – ЖХ-МС хроматограммы мочи потребителя р-фторбутирилфентанила (I). Волнистой связью обозначено неопределенное положение гидроксильной группы в пределах остатка.
Метаболиты: II – гидроксированный; III – гидролизированный.
GA – глюкуронид (данные авторов, ранее не публиковались)

при поставках фентанилов в смеси с неактивным (или малоактивным) наполнителем в виде плохо перемешанных порошков [37, 38]. Обнаружение фентанилов в биологических образцах весьма затруднено ввиду очень малого содержания, поэтому проведение нецелевого скрининга часто ведет к получению ложноположительных результатов.

Метаболизм фентанилов в значительной степени определяется особенностями структуры. Несмотря на то, что карфентанил является сложным эфиром, его гидролизированные метаболиты не были нами найдены в десятках анализируемых нами образцах мочи или присутствовали в виде следов [38]. Метаболизм фуранилфентанила, вначале изученный при экспозиции крыс, сопровождается, в основном, образованием дигидродиола по двойной связи фуранового цикла и гидролизом амидной

связи (рисунок 14). Впоследствии сам фуранилфентанил и его метаболиты были найдены в трупных биообъектах [39]. Метаболизм ацетилфентанила у человека заключается в гидролизе, N-деалкилировании и гидроксировании; метаболизм р-фторбутирилфентанила – в гидроксировании (данные не опубликованы).

По сведениям авторов настоящей работы, U-47700 – вещество, сравнительно редко встречающееся в России. При метаболизме р-фторбутирилфентанила образуются гидролизированный и гидроксированные продукты; конъюгирование (вклад фазы II метаболизма) невелик (рисунок 15).

Вещества, структурно-подобные этазену, были весьма распространены в Соединенных Штатах. Этазен изымался в России, по крайней мере, однократно. Высокая гидрофобность этазена ведет к экстенсивному метаболизму (ри-

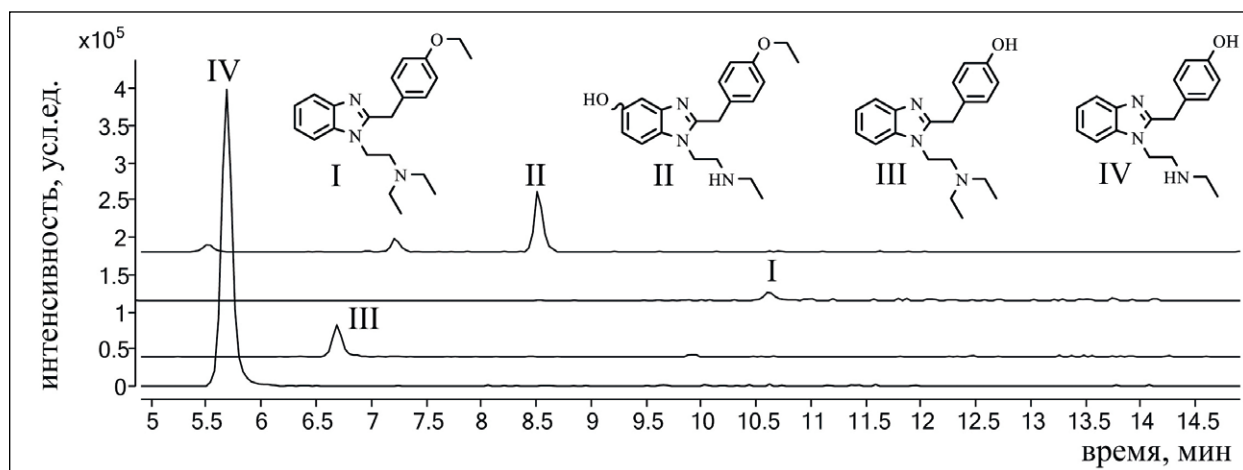


Рисунок 16 – ЖХ-МС хроматограммы мочи крысы, экспонированной этазеном (I). Волнистой связью обозначено неопределенное положение гидроксильной группы в пределах остатка. Метаболиты: II – гидроксилированный дезэтилированный; III – дезэтилированный, IV – ди-дезэтилированный [24]

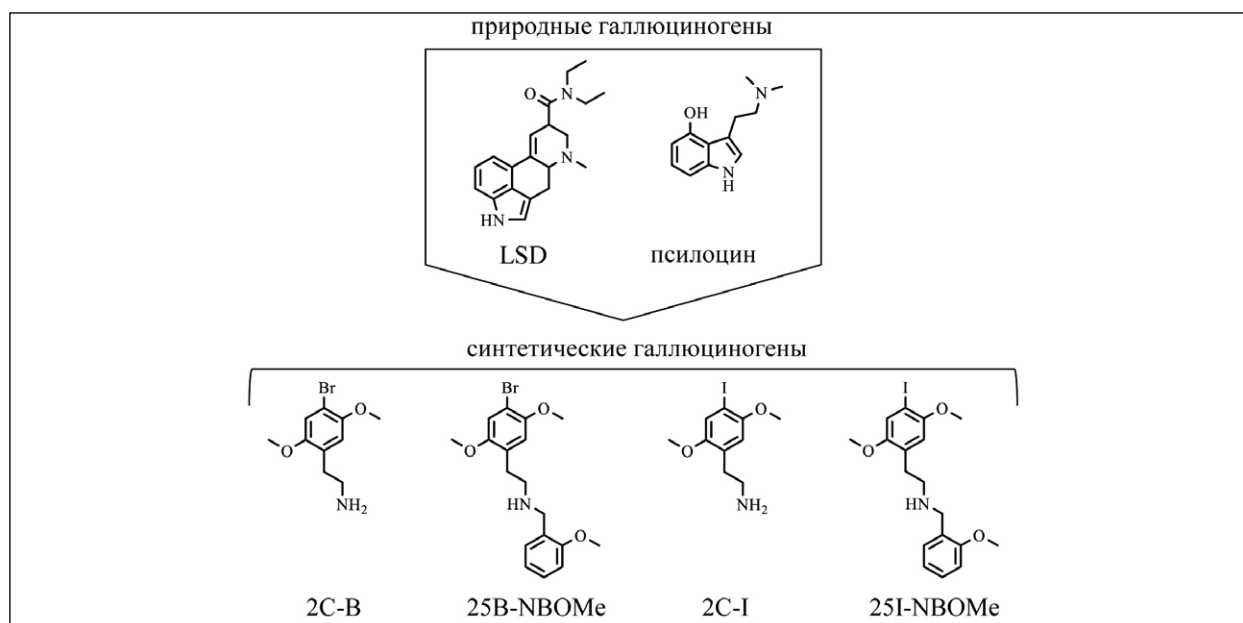


Рисунок 17 – Природные и некоторые синтетические галлюциногены, встречающиеся в России (составлено авторами)

суюнок 16). В целом, метаболизм крыс обычно более интенсивен, чем человеческий. Однако полученное содержание метаболитов по отношению к исходному соединению качественно согласуется с результатами исследования потребителей родственного вещества – изонитезена [40].

Галлюциногены. Галлюциногенные вещества затруднительно классифицировать по структурным признакам. Так, природные галлюциногены (LSD и псилоцин) следовало бы отнести к триптамину, в то время как синтетические продукты (например, 2C-B, 2C-I, 25B-NBOMe, 25I-NBOMe, рисунок 17) являются производными фенэтиламина, уже рассмо-

тренными выше. Однако все они влияют на функционирование серотониновой системы человека и могут являться аффинными лигандами серотонинового рецептора 5-HT_{2A} [41, 42]. Галлюциногенной активностью обладают многие соединения семейства фенэтиламинов, и пути повышения разнообразия структур обычно заключаются в замене заместителей и их положения при сохранении общего фенэтиламинового ядра. Синтез и психоактивные свойства легких соединений (группы 2C) описаны в цитированной выше книге А. Шульгина, в то время как более тяжелые соединения (группа NBOMe), по-видимому, были синтезированы при проведении работ по поиску аф-

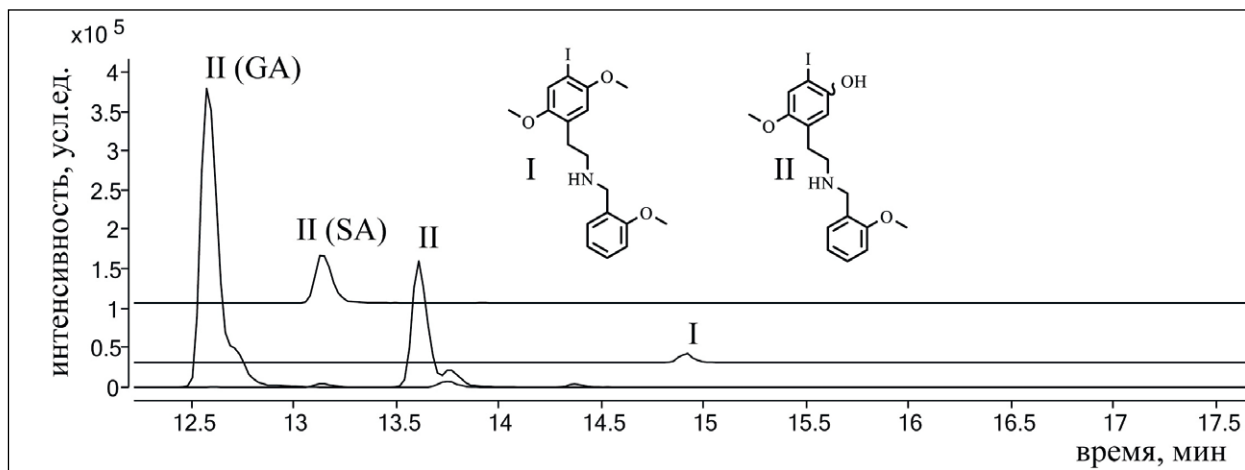


Рисунок 18 – ЖХ-МС хроматограммы мочи потребителя 25I-NBOMe (I). Волнистой связью обозначено неопределенное положение гидроксильной группы в пределах остатка. Метаболит: II – деметилированный. GA – глюкуронид, SA – сульфат [44]

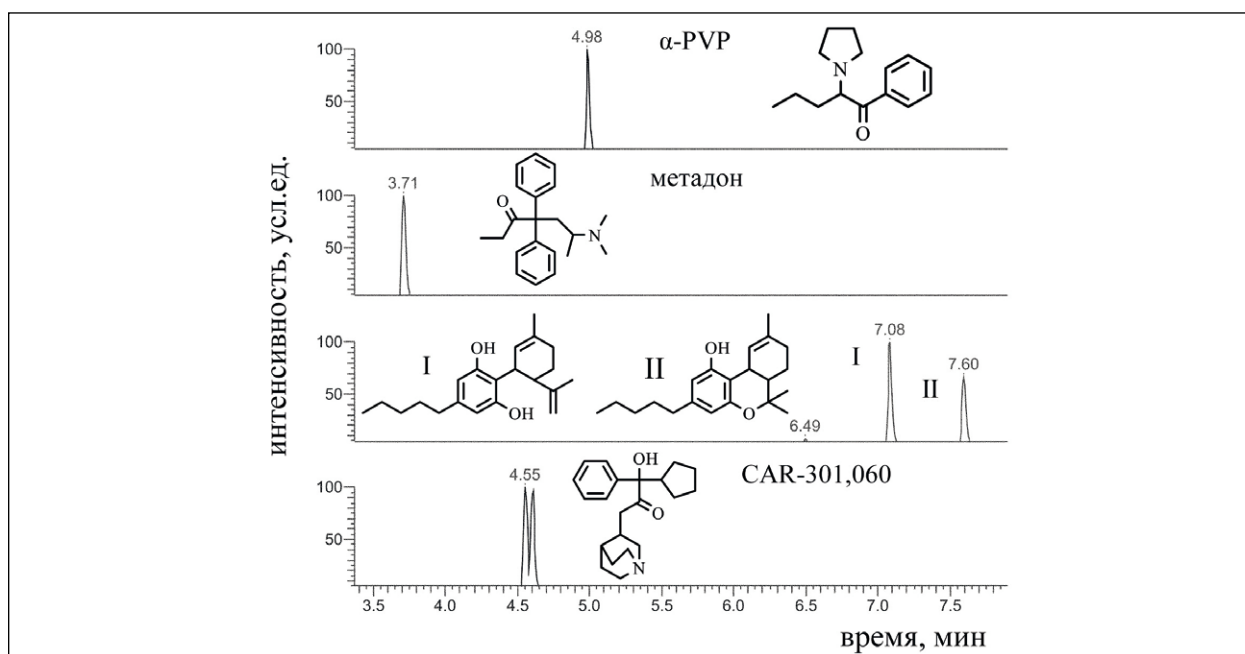


Рисунок 19 – Хроматограммы спиртосодержащей жидкости. I – каннабидиол; II – тетрагидроканнабинол (данные авторов)

финных лигандов рецептора 5-HT_{2A} в начале нового века.

Соединения группы NBOMe встречались в биообъектах значительно чаще, нежели 2C, и ранее позиционировались как «легальная замена» запрещенному LSD. Дозировка NBOMe невелика и составляет примерно от десятков до сотен микрограмм [43, 44].

Соединения группы NBOMe экстенсивно метаболизируются в организме, и содержание исходных веществ обычно очень невелико (рисунок 18). Основными направлениями метаболизма фазы I найдены моно- и ди-О-деметилирование. Гидроксילирование наблюдали

также, но пики соответствующих метаболитов малоинтенсивны. Продукты метаболизма фазы I большей частью конъюгированы глюкуроновой и (в меньшей степени) серной кислотами.

Анализ объектов, доставленных с территории Украины. В зоне проведения специальной военной операции на Украине, на оставленных военными позициях, часто обнаруживаются объекты, свидетельствующие об употреблении боевиками психоактивных веществ. Многочисленные факты таких обнаружений позволяют сделать вывод о том, что командование вооруженных формирований Украины целенаправленно накачи-

вает своих подопечных наркотиками и различными психостимуляторами с целью создания «универсального солдата». Об отдаленных последствиях употребления таких веществ украинское командование, вероятно, не думает.

Так, в качестве примера приведем лишь три объекта, обнаруженных на позициях и доставленных для анализа.

1. Белый кристаллический порошок, в котором идентифицированы метадон (список I) и димедрол. Подобные смеси распространяются и на территории России и, по сведениям авторов, нередко встречались в трупных объектах.

2. Серый кристаллический порошок, в котором обнаружены амфетамин (список I), метамфетамин (список I) и кофеин.

3. Спиртосодержащие жидкости, в которых был обнаружен «коктейль», состоящий из трех наркотиков: α -PVP (список I), метадона (список I) и тетрагидроканнабинола (список I) (рисунок 19). Кроме того, в этих образцах было найдено значительное количество малоизвестного вещества, сведения о котором отсутствовали в обычно используемых масс-спектро-

метрических библиотеках. В дальнейшем оно было идентифицировано как психотомиметик CAR-301,060, синтезированный в 1960-х гг. в Эджвудском арсенале [45]. Найденное вещество является структурным и фармакологическим подобием BZ, включенного в Список II Приложения по химикатам Конвенции о запрещении химического оружия.

Заключение. Обнаружение психоактивных веществ и их маркеров (метаболитов и артефактов) в биомедицинских объектах осложнено рядом факторов. В их число входит малое содержание аналитов в объектах, что справедливо для производных фентанила, синтетических каннабиноидов и ряда галлюциногенов. Однако основные затруднения следует отнести к появлению новых веществ, их структурному разнообразию, метаболизму и крайней ограниченностью любых сведений об аналитических характеристиках. Последнее требует проведения время- и трудозатратных работ по структурной идентификации, которые, в свою очередь, возможны только при наличии достаточно представительных образцов.

Вклад авторов/Authors Contribution

Все авторы внесли свой вклад в концепцию рукописи, участвовали в обсуждении и написании этой рукописи, одобрили окончательную версию. Все авторы прочитали и согласились с опубликованной версией рукописи. / All authors contributed to the conception of the manuscript, the discussion, and writing of this manuscript, approved the final version. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Информация о конфликте интересов

Авторы заявляют, что исследования проводились при отсутствии любых коммерческих или финансовых отношений, которые могли бы быть истолкованы как потенциальный конфликт интересов.

Сведения о рецензировании

Статья прошла открытое рецензирование двумя рецензентами, специалистами в данной области. Рецензии находятся в редакции журнала и в РИНЦе.

Финансирование. Федеральное государственное бюджетное учреждение «27 Научный центр» Министерства обороны Российской Федерации.

Список источников / References

1. Симонов Е.А., Найденова Л.Ф., Ворнаков С.А. Наркотические средства и психотропные вещества, контролируемые на территории Российской Федерации. М.: «InterLab», 2003. 413 с.

Simonov E.A., Naydenova L.F., Vornakov S.A. Narcotic drugs and psychotropic substances controlled on the territory of the Russian Federation. Moscow: «InterLab», 2003. 413 p. (in Russian).

2. Еремин С.К., Изотов Б.Н., Веселовская Н.В. Анализ наркотических средств. М.: «Мысль», 1993. 272 с.

Eremin S.K., Izotov B.N., Veselovskaya N.V. Analysis of drugs. Moscow: «Mysl», 1993. 272 p. (in Russian).

3. Граник В.Г. Метаболизм экзогенных соединений. М.: «Вузовская книга», 2015. 526 с.

Granik V.G. Metabolism of exogenous compounds. Moscow: «Vuzovskaya Kniga», 2015. 526 p. (in Russian).

4. Smith D., van de Waterbeemd H., Walker D.K. Pharmacokinetics and metabolism in drug design. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH, 2001. 141 p.

5. Григорьев А.М., Крупина Н.А., Никитин Е.В. и др. Исследование метаболизма нового синтетического каннабиноида ММВ-022 в моделях *in vivo* и *in vitro* методом жидкостной хромато-масс-спектрометрии // Масс-спектрометрия. 2020. Т. 17. № 3. С. 151–161. <https://doi.org/10.25703/MS.2020.17.33>

Grigoryev A.M., Krupina N.A., Nikitin E.V. et al. Study of the metabolism of the new synthetic cannabinoid MMB-022 in *in vivo* and *in vitro* models

by liquid chromatography-mass spectrometry // Mass Spectrometry. 2020. V. 17. № 3. P. 151–161. (in Russian). <https://doi.org/10.25703/MS.2020.17.33>

6. Teske J., Weller J.P., Fieguth A. et al. 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. 2959–2663.

7. Grigoryev A., Savchuk S., Melnik A. et al. 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.

8. Brenneisen R., Meyer P., Chtioui H. et al. Plasma and urine profiles of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and its metabolites 11-hydroxy- Δ^9 -tetrahydrocannabinol and 11-nor-9-carboxy- Δ^9 -tetrahydrocannabinol after cannabis smoking by male volunteers to estimate recent consumption by athletes // Anal. Bioanal. Chem. 2010. V. 396. P. 2493–2502.

9. Grigoryev A., Kavanagh P., Labutin A. et al. Tentative identification of the metabolites of (1-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-3-yl)-(2,2,3,3-tetramethylcyclopropyl)methanone, and the product of its thermal degradation, by *in vitro* and *in vivo* methods // Drug Test Anal. 2019. V. 11. № 9. P. 1387–1402. <https://doi.org/10.1002/dta.2668>

10. Темердашев А.З., Григорьев А.М., Рыбальченко И.В. Наркотические средства природного происхождения и методы их определения // Ж. аналит. химии. 2016. Т. 71. № 1. С. 3–22. <https://doi.org/10.7868/S004445021601014X>

Temerdashev A.Z., Grigoryev A.M., Rybalchenko I.V. Narcotic drugs of natural origin and methods for their determination // J. Anal. Chem. 2016. V. 71. № 1. P. 3–22. (in Russian). <https://doi.org/10.7868/S004445021601014X>

11. Темердашев А.З., Григорьев А.М., Рыбальченко. И.В. Эволюция новых наркотических средств и методы их определения // Ж. аналит. химии. 2014. Т. 69. № 9. С. 1–28. <https://doi.org/10.7868/S0044450214090114>

Temerdashev A.Z., Grigoryev A.M., Rybalchenko I.V. The evolution of new drugs and methods for their determination // J. Anal. Chem. 2014. V. 69. № 9. P. 1–28. (in Russian). <https://doi.org/10.7868/S0044450214090114>

12. Flanagan R.J., Cuypers E., Maurer H.H., Whelpton R. Fundamentals of analytical toxicology. New York: John Wiley & Sons, Ltd, 2020. 599 p.

13. Григорьев А.М., Реброва С.Г., Крупина Н.А. Скрининговые процедуры при анализе объектов биологического происхождения методом жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии: возможные затруднения // Наркология. 2016. № 10. С. 88–100.

Grigoryev A.M., Rebrova S.G., Krupina N.A. Screening procedures in the analysis of objects of biological origin by liquid chromatography/mass

spectrometry: possible difficulties // Narcology. 2016. № 10. P. 88–100. (in Russian).

14. Hutter M., Kneisel S., Auwärter V., Neukamm M.A. Determination of 22 synthetic cannabinoids in human hair by liquid chromatography-tandem mass spectrometry // J. Chromatogr. B. 2012. V. 903. P. 95–101. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2012.07.002>

15. Maurer H.H. Multi-analyte procedures for screening for and quantification of drugs in blood, plasma, or serum by liquid chromatography-single stage or tandem mass spectrometry (LC-MS or LC-MS/MS) relevant to clinical and forensic toxicology // Clin. Biochem. 2005. V. 38. № 4. P. 310–318. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2005.01.014>

16. Kempf J., Traber J., Auwärter V., Huppertz L.M. 'Psychotropics caught in a trap' – adopting a screening approach to specific needs // Forensic Sci. Int. 2014. V. 243. P. 84–89. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2014.04.035>

17. Wissenbach D.K., Meyer M.R., Remane D. et al. Drugs of abuse screening in urine as part of a metabolite-based LC-MSn screening concept // Anal. Bioanal. Chem. 2011. V. 40. № 10. P. 3481–3489. <https://doi.org/10.1007/s00216-011-5032-1>

18. Broecker S., Herre S., Pragst F. General unknown screening in hair by liquid chromatography-hybrid quadrupole time-of-flight mass spectrometry (LC-QTOF-MS) // Forensic Sci. Int. 2012. V. 218. № 1-3. P. 68–81. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2011.10.004>

19. Li Z., Huang X., Wang X., Ren J., Xu B., Wang Y., Zou X., Wang L. Establishment and application of a screening method for 354 organic toxicants in blood and urine with high-performance liquid chromatography-high resolution orbitrap mass spectrometry // Anal. Bioanal. Chem. 2022. In press.

20. Recommended operating procedures for analysis in the verification of chemical disarmament / Ed. Vannien P. Helsinki: University of Helsinki, 2017. 809 p. <http://www.helsinki.fi/veri-fin/bluebook>

21. Badoud F., Grata E., Perrenoud L., Avois L. et al. Fast analysis of doping agents in urine by ultra-high-pressure liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry I. Screening analysis // J. Chromatogr. A. 2009. V. 1216. № 20. P. 4423–4433. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2009.03.033>

22. Maurer H.H. Systematic toxicological analysis of drugs and their metabolites by gas chromatography-mass spectrometry // J. Chromatogr. B. 1992. V. 580. № 1-2. P. 3–41. [https://doi.org/10.1016/0378-4347\(92\)80526-v](https://doi.org/10.1016/0378-4347(92)80526-v)

23. Maurer H.H. Systematic toxicological analysis procedures for acidic drugs and/or metabolites relevant to clinical and forensic toxicology and/or doping control // J. Chromatogr. B. 1999. V. 733. № 1-2. P. 3–25. [https://doi.org/10.1016/S0378-4347\(99\)00266-2](https://doi.org/10.1016/S0378-4347(99)00266-2)

24. Grigoryev A., Kavanagh P., Dowling G., Rodin I. Tentative identification of etazene (etodesnitazene) metabolites in rat serum and urine by gas chromatography-mass spectrometry and accurate

mass liquid chromatography-mass spectrometry // J. Anal. Toxicol. 2022. bkac001. <https://doi.org/10.1093/jat/bkac001>

25. Papaseit E., Moltó J., Muga R. et al. Clinical pharmacology of the synthetic cathinone mephedrone // Curr. Top. Behav. Neurosci. 2017. V. 32. P. 313–332. https://doi.org/10.1007/7854_2016_61

26. Заикина О.Л., Шилов В.В., Лодягин А.Н. и др. Установление структур свободных и глюкуронидированных метаболитов α -пирролидиновалерофенона в моче человека методом жидкостной хромато-масс-спектрометрии при измерении точных масс // Ж. аналит. химии. 2019. Т. 74. № 5. С. 381–396. <https://doi.org/10.1134/S0044450219020130>

Zaikina O.L., Shilov V.V., Lodyagin A.N. et al. Establishment of the structures of free and glucuronidated metabolites of α -pyrrolidinovalerophenone in human urine by liquid chromatography-mass spectrometry when measuring accurate masses // J. Anal. Chem. 2019. V. 74. № 5. P. 381–396. <https://doi.org/10.1134/S0044450219020130>

27. de la Torre R., Farré M., Roset P.N. et al. Human pharmacology of MDMA: pharmacokinetics, metabolism, and disposition // Ther. Drug Monit. 2004. V. 26. № 2. P. 137–144. (in Russian). <https://doi.org/10.1097/00007691-200404000-00009>

28. Olesti E., Farré M., Papaseit E. et al. Pharmacokinetics of mephedrone and its metabolites in human by LC-MS/MS // AAPS J. 2017. V. 19. № 6. P. 1766–1778. <https://doi.org/10.1208/s12248-017-0132-2>

29. Kavanagh P., Gofenberg M., Shevyrin V. et al. Tentative identification of the phase I and II metabolites of two synthetic cathinones, MDPHP and α -PBP, in human urine // Drug Test. Anal. 2020. V. 12. № 10. P. 1442–1451. <https://doi.org/10.1002/dta.2891>

30. Никитин Е.В., Григорьев А.М., Грибкова С.Е. и др. Хроматомасс-спектрометрические характеристики новых дизайнерских катинонов, а также их метаболитов, полученных с помощью *in vivo* и *in vitro* методов // Масс-спектрометрия. 2020. Т. 17. № 2. С. 112–121. <https://doi.org/10.25703/MS.2020.17.24>

Nikitin E.V., Grigoryev A.M., Gribkova S.E. et al. Chromatography-mass spectrometric characteristics of new designer cathinones, as well as their metabolites obtained using *in vivo* and *in vitro* methods // Mass spectrometry. 2020. V. 17. № 2. P. 112–121. (in Russian). <https://doi.org/10.25703/MS.2020.17.24>

31. The cannabinoid receptors / Ed. Reggio P.H. New York: Humana Press, 2009. 396 p.

32. Makriyannis A., Deng H. Cannabimimetic Indole Derivatives. US Patent No. 208/0090871, 2008.

33. Гончаров Е.В., Кондрасенко А.А., Петерсон И.В. и др. Идентификация и аналитические профили синтетического каннабиноида 3,3-диметил-2-(2-(1-(4-фторбензил)-1H-индол-3-ил)ацетамидо)бутанамида (ADB-FUBIATA, FUB-ACADB) // Бутилеровские сообщения. 2021. Т. 68. № 10. С. 133–140. <https://doi.org/10.37952/ROI-jbc-01/21-68-10-133>

Goncharov E.V., Kondrasenko A.A., Peterson I.V. et

al. Identification and analytical profiles of the synthetic cannabinoid 3,3-dimethyl-2-(2-(1-(4-fluorobenzyl)-1H-indol-3-yl)acetamido)butanamide (ADB-FUBIATA, FUB-ACADB) // Butlerov Readings. 2021. V. 68. № 10. P. 133–140. (in Russian). <https://doi.org/10.37952/ROI-jbc-01/21-68-10-133>

34. Liu C.-M., Hua Z.-D., Jia W., Li T. Identification of AD-18, 5F-MDA-19, and pentyl MDA-19 in seized materials after the class-wide ban of synthetic cannabinoids in China // Drug Test. Anal. 2022. V. 14. № 2. P. 307–316. <https://doi.org/10.1002/dta.3185>

35. Kavanagh P., Pechnikov A., Nikolaev I. et al. Detection of ADB-BUTINACA metabolites in human urine, blood, kidney and liver // J. Anal. Toxicol. 2022. V. 46. № 6. P. 641–650. <https://doi.org/10.1093/jat/bkab088>

36. Meyer M.R., Maurer H.H. Absorption, distribution, metabolism and excretion pharmacogenomics of drugs of abuse // Pharmacogenomics. 2011. V. 12. № 2. P. 215–233. <https://doi.org/10.2217/pgs.10.171>

37. Higashikawa Y., Suzuki S. Studies on 1-(2-phenethyl)-4-(N-propionylanilino)piperidine (fentanyl) and its related compounds. VI. Structure-analgesic activity relationship for fentanyl, methyl-substituted fentanyls and other analogues // Forensic Toxicol. 2008. V. 26. № 1. P. 1–5. <https://doi.org/10.1007/s11419-007-0039-1>

38. Заикина О.Л., Шилов В.В., Лодягин А.Н., Григорьев А.М. Особенности обнаружения производных фентанила в моче методами газовой и жидкостной хроматомасс-спектрометрии // Токсикологический вестник. 2016. № 3. С. 41–46. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2016-3-41-46>

Zaikina O.L., Shilov V.V., Lodyagin A.N. et al. Features of the detection of fentanyl derivatives in urine by gas and liquid chromatography-mass spectrometry // Toxicological Bulletin. 2016. № 3. P. 41–46. (in Russian). <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2016-3-41-46>

39. Родин И.А., Грибкова С.Е., Григорьев А.М. и др. Обнаружение метаболитов нового психоактивного вещества фуранилфентанила в моче и сыворотке крови лабораторных крыс методом жидкостной хроматомасс-спектрометрии // Масс-спектрометрия. 2017. Т. 14. № 4. С. 242–251.

Rodin I.A., Gribkova S.E., Grigoryev A.M. et al. Detection of metabolites of the new psychoactive substance furanylfentanyl in the urine and blood serum of laboratory rats by liquid chromatography-mass spectrometry // Mass spectrometry. 2017. V. 14. № 4. P. 242–251. (in Russian).

40. Krotulski A.J., Papsun D.M., Kacinko S.L., Logan B.K. Isotonitazene quantitation and metabolite discovery in authentic forensic casework // J. Anal. Toxicol. 2020. V. 44. № 6. P. 521–530. <https://doi.org/10.1093/jat/bkaa016>

41. Braden M.R., Parrish J.C., Naylor J.C., Nichols D.E. Molecular interaction of serotonin 5-HT_{2A} receptor residues Phe339(6.51) and Phe340(6.52) with superpotent N-benzyl phenethylamine agonists // Mol.

Pharmacol. 2006. V. 70. № 6. P. 1956–1964. <https://doi.org/10.1124/mol.106.028720>

42. Hansen M., Phonekeo K., Paine J.S. et al. Synthesis and structure-activity relationships of N-benzyl phenethylamines as 5-HT_{2A/2C} agonists // ACS Chem. Neurosci. 2014. V. 5. № 3. P. 243–249. <https://doi.org/10.1021/cn400216u>

43. Заикина О.Л., Шилов В.В., Лодягин А.Н. и др. Практические аспекты диагностики приема соединений группы NBOMe. Краткий обзор фармакологии, токсических свойств и психоактивных эффектов // Наркология. 2018. № 9. С. 78–89. <https://doi.org/10.25557/1682-8313.2018.09.78-89>

Zaikina O.L., Shilov V.V., Lodyagin A.N. et al. Practical aspects of diagnosing the intake of compounds of the NBOMe group. Brief review of pharmacology, toxic properties and psychoactive effects // Narcology. 2018. № 9, P. 78–89. (in Russian). [https://doi.org/10.25557/1682-](https://doi.org/10.25557/1682-8313.2018.09.78-89)

8313.2018.09.78-89

44. Заикина О.Л., Шилов В.В., Лодягин А.Н. и др. Практические аспекты диагностики приема соединений группы NBOMe. Обнаружение NBOMe и их метаболитов методами газовой и жидкостной хромато-масс-спектрометрии в биологических объектах // Наркология. 2018. № 10. С. 86–96. <https://doi.org/10.25557/1682-8313.2018.10.85-96>

Zaikina O.L., Shilov V.V., Lodyagin A.N. et al. Practical aspects of diagnosing the intake of compounds of the NBOMe group. Detection of NBOMe and their metabolites by gas and liquid chromatography-mass spectrometry in biological objects // Narcology. 2018. № 10. P. 86–96. (in Russian). [https://doi.org/10.25557/1682-](https://doi.org/10.25557/1682-8313.2018.10.85-96)

45. Ellison D.H. Handbook of chemical and biological warfare agents. Second ed. Boca Raton, London: CRC Press, 2008.

Об авторах

Федеральное государственное бюджетное учреждение «27 Научный центр» Министерства обороны Российской Федерации, 111004, Российская Федерация, г. Москва, Проезд Энтузиастов, д. 19.

Фатеенков Дмитрий Николаевич. Начальник отдела. Кандидат военных наук, доцент, профессор АВН. Григорьев Андрей Михайлович. Старший научный сотрудник. Доктор химических наук.

Контактная информация для всех авторов: 27nc_1@mil.ru
Контактное лицо: Григорьев Андрей Михайлович; 27nc_1@mil.ru

Modern Psychoactive Substances and Their Detection in Biomedical Samples

A.M. Grigoryev, V.N. Fateenkov

Federal State Budgetary Establishment «27 Scientific Centre» of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Entuziastov passage, 19, Moscow 111024, Russian Federation

Received September 25, 2021. Accepted December 23, 2022

Scientific and technological advancement of the mid- and late twentieth century led to the creation of a large number of new psychoactive substances (NPS), diverse in composition and spectrum of action. The primary stages of fight the spread of NPS are awareness of their characteristics, as well as the possibility of detecting both the substances themselves and biomarkers of their use (metabolites) in human biological objects. The *purpose of the work* is to review psychoactive compounds and methods of their detection performed for diagnostic purposes. The paper presents brief characteristics of the most common NPS, as well as features of their metabolism in the human. It is shown that the analysis of biological specimens collected from susceptible drug users is difficult due to the low content of analytes, the matrix influences, metabolism and the formation of various artifacts. The general scheme of screening of biological objects assumes the presence of two stages – a preliminary express analysis performed using immunochemical test systems, and a confirmatory analysis performed by gas and liquid chromatography-mass spectrometry. The article discusses the possibilities and limitations of targeted and non-targeted screening. The subject of special consideration was the problems of using chromatography-mass spectrometry methods of NPS analysis in Russian – issues of accessibility of standard substances, search libraries, etc. The article also presents brief characteristics of individual families of NPS, such as stimulants, synthetic cannabinoids, synthetic opioids and hallucinogens. In

addition, the article shows that in a number of foreign armies, in particular, in the Armed forces of Ukraine (AFU), drugs and psychostimulants are used to create «fearless soldiers». Thus, methadone, amphetamine and other psychoactive substances, as well as a psychotomimetic – a structural and pharmacological similarity of the prohibited BZ – were found in objects delivered from the positions of the AFU for analysis.

Keywords: amphetamine; biological object; gas chromatography-mass spectrometry; hallucinogen; liquid chromatography-mass spectrometry; immunochemical assay; metabolism; methadone; narcotic drugs; psychoactive substances; Russia; synthetic cannabinoids; synthetic opioids; screening; stimulators; Ukraine; express analysis; BZ.

For citation: Grigoryev A.M., Fateenkov V.N. Modern Psychoactive Substances and Their Detection in Biomedical Samples // *Journal of NBC Protection Corps*. 2022. V. 6. No 4. P. 320–341. EDN: EUKKMS. <https://doi.org/10.35825/2587-5728-2022-6-4-320-341>

Conflict of interest statement

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationship that could be construed as a potential conflict of interest.

Peer review information

The article has been peer reviewed by two experts in the respective field. Peer reviews are available from the Editorial Board and from Russian Science Citation Index database.

Funding. Federal State Budgetary Establishment «27 Scientific Centre» of the Ministry of Defence of the Russian Federation.

References

See P. 337–340.

Authors

Federal State Budgetary Establishment «27 Scientific Centre» of the Ministry of Defence of the Russian Federation. Entuziastov passage, 19, Moscow 111024, Russian Federation.

Dmitry Nikolaevich Fateenkov. Head of Department. PhD in Military Sciences, Associate Professor, Professor at the AMS.

Andrej Mihajlovich Grigoryev. Research associate. Grand PhD in Chemistry.

Contact information for all authors: 27nc_1@mil.ru

Contact person: Andrej Mihajlovich Grigoryev; 27nc_1@mil.ru