

Особливості токсикології природних каннабіоїдів та їхніх синтетичних похідних (огляд)

О.Є. Левченко, О.А. Євтодьєв

Українська військово-медична академія, м. Київ

Наводяться докладні дані про препарати групи каннабіоїдів, які виготовляють з різних частин конопель. Підкреслюється, що в даний час каннабіс – найбільш поширений наркотик у всьому світі. Підкреслено, що каннабіоїди можуть спричинити тривалій сон, як транквілізатори, і в той самий час підвищують тонус, як амфетаміни. У високих дозах наркотики з конопель діють як галюциноген, але в той самий час вони не мають перехресної толерантності, як ЛСД, псилоцилін і мескалін. Приділяється увага токсикокінезиці та біотрансформації. Установлено, що постійне вживання призводить до втрати сексуального потягу, а надалі до еректильної дисфункції, а також можуть виникати необоротні зміни в людських хромосомах.

Ключові слова: каннабіоїди, гашиш, марихуана, наркотичний ефект, токсикокінезица, біотрансформація, статеві розлади.

До групи каннабіоїдів входять наркотичні засоби, препарати, що виготовляють з різних частин конопель. Марихуана – верхівкові частини конопель з квітками чи плодами, з яких не була витягнута смола. **Гашиш** – неочищена чи очищена смола конопель. **Гашишна олія** – концентрований екстракт конопель чи смоли каннабісу [1].

Марихуана, як й інші психоактивні речовини, стала надзвичайно популярною в США у 60-і та 70-і рр. XX сторіччя серед юних американців як спосіб самопізнання і експериментування. Оскільки відношення до застосування наркотиків за останні 20 років стало терпимим, споживання марихуани дещо зменшилося. Застосування марихуани асоціюють з асоціальними тенденціями особистості й експериментуванням молодих людей.

Мета дослідження: проаналізувати джерела отримання, основні токсикологічні властивості наркотичних речовин рослинного і синтетичного походження з групи каннабіоїдів, їхній вплив на сексуальне здоров'я.

Рослину каннабіс, марихуану використовують людство не менш ніж 8000 років. Спочатку це було пов'язано з використанням волокон стебел рослини, з яких прядли нитки, що використовували для виготовлення тканин, одягу, плетіння мотузок, канатів й інших предметів. Близько 5000 років тому у Китаї стали використовувати каннабіс для медичних цілей при лікуванні малярії, ревматизму, судом і відсутності апетиту, а також для виготовлення паперу. Пізніше грецький історик Геродот засвідчив психоактивні властивості цієї рослини.

Гашиш згадується в Старому Завіті й у «Одисеї» Гомера. Популярність гашишу на Сході була не меншою, ніж алкоголю в Європі. Близько 500 р. н.е. коноплі з'являються в Центральній Європі. У середні століття в Європі коноплі активно вирощували для виробництва морських канатів і мотузок через їхню підвищену стійкість у морській воді. В Америку коноплі завезли іспанці в XVI столітті.

У даний час каннабіс – найбільш поширений наркотик у всьому світі [3, 4]. Каннабіоїди – речовини, що накопичуються в рослині конопель (*Cannabis sativa L.*), яка росте у дикому вигляді від тропічних широт до регіонів з помірним кліматом. Це рослина, що відноситься до роду *Can-*

nabinaceae, є однолітнім деревоподібним кущем і може досягати 4-метрової висоти. Коноплі мають характерну непарну кількість [1–3] відгалужень з характерними листами. При цвітінні на черешках верхніх листів виділяється смолиста речовина, що захищає рослину від сонця (так звана смола).

Уміст діючої речовини в рослинах, отриманих з різних регіонів, значно коливається. В американських сортах конопель частка тетрагідроканнабінолу (ТГК) складає менш 0,5%, у коноплях, що ростуть у Колумбії, Ямаїці, Мексиці, – від 0,5% до 7%. У коноплях з Південно-Східної Азії вміст ТГК сягає 20%. Однак найбільша кількість ТГК (до 30%) міститься в необпиленних жіночих рослинах конопель, що називають «син-семілла». Цим самим терміном позначається технологія вирощування тільки жіночих рослин конопель без запилення їх чоловічими. При відділенні жіночої рослини від чоловічої вона дає більше соку, що містить ТГК. Середній вміст ТГК у син-семілле коливається від 8% до 14%, максимальний – складає 30%. Активний початок міститься у всіх частинах конопель, але більше за все ТГК у квітучих верхівках і листах. Препарати конопель, що продають на ринках, значно розрізняються між собою за вмістом діючих речовин. Одна доза кустарно виготовленого препарату містить звичайно 10–30 г рослинної сировини.

Розрізняють такі препарати з конопель: марихуана, гашиш і гашишна олія.

Марихуана (каннабіс, трава конопель, «травичка», «дурниця», «план», «коноюшина», «божа травичка», «сіно», «Мері Джейн», «нот», «грас», «хей» – приготовлена суміш висушених чи невисушених верхівок з листами і залишками дрібних стебел будь-яких сортів конопель (без центрального стебла). При виготовленні марихуани обривають плодоносні і квітучі верхівки, оскільки ТГК міститься головним чином у цих частинах рослини. Центральний стовбур і гілки рослини при виготовленні наркотику не використовують. Уживається як галюциноген. Спричинює помірну психічну залежність. Наркотично активним компонентом марихуани є ТГК. Уміст ТГК у марихуані складає 0,5–5%, хоча цілеспрямовано вирощені сорти конопель містять до 40% ТГК. Колір марихуани залежно від ступеня висушування і часу збору змінюється від ясно-зеленого до коричневого. Марихуана має характерний пряний запах. Доза марихуани дорівнює приблизно 0,5 г. Марихуану найчастіше курять. При вживанні марихуани можливий так званий flashback, коли через кілька днів після вживання марихуани людина зненацька знову впадає в стан наркотичного сп'яніння, не вживаючи при цьому наркотик [3, 4].

Гашиш (смола каннабісу, «анаша», «обпилювання», «план», «дурниця», «чорнушка») – спеціально приготовлена суміш відділеної смоли і пилка рослини каннабіс чи суміш, виготовлена шляхом оброблення (здрібнювання, пресування і т.д.) верхівок рослини каннабіс з різними наповнювачами. Суміш може бути різної форми – таблетки, пігулки, спресовані плитки, пасти й ін. Колір гашишу від ясно-зеленого до коричневого. Має характерний пряний запах. Доза гашишу дорівнює приблизно 0,15 г. Зміст ТГК у гашиші дорівнює 2–10%. Дія гашишу аналогічна дії марихуани. Як і марихуана, гашиш спричинює помірну психічну залежність.

Гашишна олія («химка», олія каннабісу, «медяна олія», рідкий каннабіс) – наркотичний засіб, одержуваний з частин рослин будь-яких видів і сортів конопель шляхом витягу (екстракції) різними розчинниками чи жирами (може зустрічатися у формі розчину чи в'язкої маси); екстракти і настійки каннабісу. Є рідиною чи густою масою. Колір гашишної олії від зеленого до коричневого. Зустрічається також у формі суміші з молоком і рослинними оліями. Уміст ТГК у гашишній олії дорівнює 10–30%, іноді – до 60%. Гашишну олію наносять на тютюн чи сигарети та курять. Продукти екстракції з молока чи жирами вживають через рот. Дія гашишної олії аналогічна дії марихуани. Як і марихуана, вона спричинює помірну психічну залежність [2, 5].

На підставі Списку I «Переліку наркотичних засобів, психотропних речовин та їхніх прекурсорів, що підлягають контролю в Україні» марихуана, гашиш і гашишна олія віднесені до наркотичних засобів, обіг яких заборонений на території України.

У світі існує безліч назв наркотичних препаратів, приготовлених з конопель. На Середньому Сході, у Європі і Росії препарат називають гашишем, в Індії – charas, ganga, bhang, bang, у Північній Африці – kif, у Південній Африці – dagga, у Бразилії – maconha. У країнах Америки цей наркотик найчастіше називають марихуаною. У США існують сленгові назви препаратів конопель: weed (бур'ян), staff (ліки), indian hay (сіно), grass (трава), rot (напій).

Наркотики з конопель не є ні стимуляторами, ні транквілізаторами, ні галюциногенами, ні опіоїдами в повному розумінні слова. Каннабіоїди можуть сприяти тривалому сну, як транквілізатори, і в той самий час підвищувати тонус, як амфетаміни. У високих дозах наркотики з конопель діють як галюциногени, але в той самий час вони не мають перехресної толерантності, як ЛСД, псилоцин і мескалін. Основні діючі речовини каннабісу – ізомери і похідні ТГК. Характерною рисою ТГК є здатність до кумуляції. Метаболіти ТГК зберігаються в організмі протягом декількох тижнів після вживання. Смола конопель містить близько 60 похідних 2-(2-ізопропіл-5-метилфеніл)-5-пентилрезорцинолу, відомих як каннабіоїди. Серед каннабіоїдів, що містяться в рослині, є каннабінол, каннабидіол, каннабінолова кислота, каннабігерол, каннабіхромен, ізомери ТГК: (-)-транс-Д⁹-ТГК (Д⁹-ТГК), (-)-транс-Д⁸-ТГК (Д⁸-ТГК), а також Д⁹-тетрагідроканнабінолова кислота (Д⁹-ТГК-кислота). Д⁹-ТГК-кислота відповідає за найбільш характерний психоміметичний ефект каннабісу.

Д⁹-ТГК – речовина, що володіє психоактивною дією, каннабінол (КБН) у десять разів менш активний, ніж ТГК, каннабидіол (КБД) не володіє психоактивністю. Мінорні компоненти каннабидиварин, каннабіварин, каннабіхромін, каннабіциклोल і бутілові аналоги ТГК залежно від виду сировини містяться в рослині в різних співвідношеннях.

Наркотичний ефект марихуани може широко варіювати через розходження між видами конопель. У результаті цілеспрямованої селекції деякі уживані в даний час сорти рослин можуть містити в 10–20 разів більше ТГК, ніж коноплі, що росла 50 років тому. Коноплі містять більш 400 інших хімічних речовин, багато властивостей яких дотепер не вивчені. Відомо, що до складу каннабісу входять азотмісні речовини (амінокислоти, білки, глікопротеїни), ферменти, вуглеводи, спирти, альдегіди, кетони, жирні кислоти, ефіри, лактони, терпени, стероїди, неканнабідні феноли, флавоноїдні глікозиди й інші класи речовин.

У разі низької дози ТГК настає відчуття благополуччя, розслаблення і деякої дезорієнтації в часі. Особи, що вживають середні дози речовини, переживають ті самі ефекти, тільки в більш інтенсивній формі: притуплення уваги, сплутаність свідомості, ослаблення пам'яті, зміна емоційного стану.

Високі дози наркотику порушують деякі функції організму, посилюючи сприйняття звуків і зорових образів, спричинюючи галюцинації. Зміна свідомості може тривати до 2 тиж, такі відчуття зникають тільки після повного виведення ТГК з організму. Тривале зловживання препаратами конопель призводить до зниження інтелекту і пам'яті, купулятивних порушень.

Мінімальна доза ТГК 5 мг, ефективна пероральна доза 50–200 мг; ефективна доза під час паління 25–50 мкг/кг. Звичайно «наркотичні сигарети» містять 300–750 мг марихуани зі вмістом ТГК до 15% (останнім часом і до 40%). Середня добова доза – 2 «сигарети». Ефект після паління звичайно триває 4–6 год, але може тривати і після 24 год.

Ідентифіковано два типи каннабіодних рецепторів – СВ1 і СВ2. Їхніми фізіологічними лігандами є похідні арахідонової кислоти і простагландини («ендогенні каннабіоїди»).

СВ1-рецептори розташовуються в центральній і периферійній нервовій системі, найбільш висока їхня щільність спостерігається в гангліях головного мозку. Головний ефект порушення СВ1-рецепторів пов'язаний зі зменшенням виділення медіаторів – дофаміну, норепінефрину і серотоніну, що пояснює протиблювотну дію каннабіоїдів і їхній вплив на емоційний стан, рухову активність, нормалізацію апетиту і болю.

СВ2-рецептори відповідальні за імуномодулювальні ефекти каннабіоїдів і розташовані в тканинах, що виконують в організмі людини імунологічні функції (лейкоцити крові, кістковий мозок, селезінка, за груднинна залоза, мигдалики, макрофаги і мастоцити). Припускають, що протиблювотний ефект каннабіоїдів може бути зумовлений взаємодією з рецепторами серотоніну.

Фізико-хімічні властивості каннабіоїдів. Д⁹-ТГК і Д⁹-ТГК-кислота мають температуру кипіння відповідно 200 і 210–213 °С. Добре розчиняються в етанолі, ацетоні. Розчинність Д⁹-ТГК у воді 3 мг/л. Д⁹-ТГК-кислота обмежено розчиняється у хлороформі і діетиловому ефірі і практично нерозчинна у воді, бензолі, петролейному ефірі, Д⁹-ТГК відноситься до слабких кислот і має рK_a, що дорівнює 10,6.

Токсикокінетика і біотрансформація

Каннабіоїди активно абсорбуються з травного тракту (90–95%), але через ефект першого проходження через печінку біодоступність при пероральному вживанні складає тільки 5–20% і трохи вище при інгаляційному способі введення. Дуже значно виявляються індивідуальні особливості споживача наркотику, що призводить до зміни біодоступності. Д⁹-ТГК має великий обсяг розподілу (4–14 л/кг) і 97% його метаболітів у плазмі інтенсивно зв'язуються з ліпопротеїнами і значно менше – з альбумінами. У зв'язку з великим обсягом розподілу метаболіти Д⁹-ТГК можуть знаходитися в сечі на низькому рівні протягом тривалого часу. Як ліпофільні речовини, каннабіоїди швидко перерозподіляються з плазми крові і постачаються добре кров'ю тканини і перетинають гематоенцефалічний бар'єр. Перерозподіл наркотику призводить до його накопичення в жирових тканинах. T_{1/2} – 20–57 год для помірковано споживаючих і T_{1/2} – 3–14 год для тих, хто часто споживають і сильно залежить від індивідуальних особливостей організму. Біотрансформація каннабіоїдів здійснюється системою цитохрому P450 печінки. Д⁹-ТГК зазнає інтенсивної біотрансформації в мікросомах печінки (виявлено близько 50 метаболітів), утворюючи гідроксильовані похідні. Максимальні концентрації Д⁹-ТГК у плазмі крові спостерігаються в межах 1–2 хв після внутрішньовенного чи інгаляційного вживання і між 2–4 год після вживання всередину. Фармакологічні ефекти каннабіоїдів не корелюють з їхньою максимальною концент-

рацією в плазмі крові і настають звичайно з затримкою 15–60 хв після досягнення цієї концентрації.

Виведення каннабіоїдів відбувається у вигляді метаболітів через жовч і мочу протягом декількох днів. Д⁹-ТГК і його основні метаболіти виводяться з організму головним чином з фекаліями і сечею. Для Д⁹-ТГК приблизно 80–90% дози виводиться за 5 днів після вживання, причому близько 20% екскретуються із сечею і 65% – з калом. Із сечею каннабіоїди виводяться у вигляді метаболітів, основним з яких є Д⁹-ТГК-кислота, на 80% зв'язана з глюкуронової і сарною кислотами. З фекаліями здебільшого виводяться Д⁹-ТГК і Д⁹-ТГК-кислота, кон'юговані з жовчними і жирними кислотами. Ступінь виведення Д⁹-ТГК залежить від дози і шляхів уведення. Виведення метаболітів відбувається не тільки з сечею і калом, але й з секретом слинних і грудних залоз.

Після вживання разової дози низькі концентрації метаболітів Д⁹-ТГК можуть бути виявлені в сечі протягом 5 тиж. При палінні чи внутрішньовенному введенні в крові

велика частина Д⁹-ТГК-кислоти знаходиться у вільному стані. Метаболіт 8,11-ди-ОН-ТГК виводиться із сечею у вигляді глюкуроніду і може бути виявлений після гідролізу. Його рівень понад 15 нг/мол у сечі свідчить про ймовірне вживання марихуани не більше ніж за 6 год до відбору зразка. При хронічному вживанні Д⁹-ТГК депонується в жировій тканині.

Сексуальний контакт в широкому сенсі є досить потужним позитивним станом, що спричинює ейфорію. Більшість людей не потребують додаткових стимуляторів. Використання каннабіоїдів призводить, з одного боку, до підвищення рівня сексуальності – лібідо і сексуальних можливостей. З іншого боку, тривале вживання призводить до абсолютної дисфункції всіх систем, у тому числі статевої. Тобто, постійне вживання призводить до втрати сексуального потягу, а надалі до еректильної дисфункції. Шкідливим може бути вплив каннабіоїдів на спадковість, вони можуть призвести до необоротних змін в людських хромосомах.

Особенности токсикологии природных каннабиоидов и их синтетических производных (обзор)

О.Е. Левченко, А.А. Евтодъев

Приводятся подробные данные о препаратах группы каннабиоидов, которые изготавливаются из различных частей конопли. Подчеркивается, что в настоящее время каннабис – наиболее распространенный наркотик во всём мире. Подчеркнуто, что каннабиоиды могут вызывать длительной сон, как транквилизаторы, и в то же время повышают тонус, как амфетамины. В высоких дозах наркотика из конопли действуют, как галлюциногены, но в то же время они не имеют перекрестной толерантности, как ЛСД, псилоцин и мескалин. Уделяется внимание токсикокинетике и биотрансформации. Установлено, что постоянное употребление приводит к потере сексуального влечения, а в дальнейшем к эректильной дисфункции, а также могут вызывать необратимые изменения в человеческих хромосомах.

Ключевые слова: каннабиоиды, гашиш, марихуана, наркотический эффект, токсикокинетика, биотрансформация, половые расстройства.

Features toxicology kannabioydiv natyral and synthetic depeivatives (reliev)

O.E. Levchenko, A.A. Yevtodayev

We give details of the preparations of cannabinoids, which are made from different parts of cannabis. It is emphasized that the present cannabis – the most common drug worldwide. Emphasized that cannabinoids mogut vyklikaty long dream as a tranquilizer, and at the same time increases the tone as amphetamine. In larger doses, hemp drugs act as a hallucinogenic, but at the same time they do not have cross tolerance as LSD, mescaline and psilocin. Attention is paid to tok-sikokinetitsi and biotransformation. Established that the constant use leads to loss of sex drive and erectile dysfunction to continue, and may cause irreversible changes in human chromosomes.

Key words: cannabinoids, cannabis, marijuana, narcotic effect, toxicokinetics, biotransformatsiya, sexual dysfunction.

Сведения об авторах

Левченко Олег Евгеньевич – Украинская военно-медицинская академия, 03049, Киев, ул. Курская, 13а

Евтодъев Александр Анатольевич – Украинская военно-медицинская академия, 03049, Киев, ул. Курская, 13а; тел.: (096) 752-82-22

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Веселовская Н.В. Наркотики: свойства, действие, фармакокинетика, метаболизм: пособие для работников наркологических больниц, наркодиспансеров, химико-токсикологических и судебно-химических лабораторий. – М., 2000. – С. 400.
2. Веселовская Н.В. /Веселовская Н.В., А.Е. Коваленко. – М.: Три-ада-Х, 2000. – 206 с.
3. Кузнецов И.Н. /Кузнецов И.Н., Купрейчик С.К. /Наркотики: социальные,

медицинские и правовые аспекты: справочник. – Минск: Новое знание, 2001. – 400 с.
4. Соболев В.А. /Соболев В.А., Рущенко И.П. /Молодежь и наркотики (социология наркотизма). – Харьков,

2000. – 432 с.

5. Фридман Л.С. /Фридман Л.С., Флеминг Н.Ф., Робертс Д.Х., Хайман С.Е./ Наркология: пер. с англ., 2-е изд., испр. – М. – СПб: БИНОМ/ Невский Диалект, 2000. – 320 с.

Статья поступила в редакцию 17.02.2014