

УДК 615.212.7

КУРДИЛЬ Н.В.

Украинская военно-медицинская академия, кафедра военной токсикологии, радиологии и медицинской защиты, г. Киев

## АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ТОКСИКОЛОГИИ И ЛАБОРАТОРНОЙ ИДЕНТИФИКАЦИИ СИНТЕТИЧЕСКИХ КАННАБИНОИДОВ (подготовлено по материалам Европейского центра мониторинга наркотиков и наркомании — EMCDDA)

**Резюме.** Появление новых курительных травяных продуктов с добавкой синтетических каннабиноидов можно рассматривать как новую разработку в области дизайнерских наркотиков. Во многих странах, где доступны спайсы и подобные вещества, они стали существенной проблемой. Государственные мероприятия по контролю курительных смесей за последние 10 лет были активно разработаны и реализованы в Австрии, Германии, Франции, Люксембурге, Польше, Литве, Швеции и Эстонии и находятся в стадии рассмотрения в других государствах — членах Евросоюза. Тем не менее огромное количество доступных и вместе с тем потенциально опасных психотропных синтетических каннабиноидов означает, что мероприятия, осуществляемые государствами по контролю, являются неэффективными.

В настоящее время почти ничего неизвестно о фармакологии, токсикологии и безопасности таких соединений для человека. Виды и количество добавленных синтетических каннабиноидов в продуктах могут значительно варьировать, и некоторые из соединений могут быть активными в очень малых дозах, что формирует возможность случайной передозировки с риском серьезных психических осложнений. Кроме того, появление полных агонистов СВ-рецепторов может привести к опасным для жизни состояниям. Рост числа острых отравлений синтетическими каннабиноидами и высокие показатели госпитальной летальности требуют безотлагательного поиска эффективных методов интенсивной терапии и лабораторной диагностики, выводя сегодня проблему синтетических каннабиноидов в приоритетную задачу клинической токсикологии и интенсивной терапии. Случаи острых отравлений курительными смесями наблюдаются в Киеве в течение последних 5 лет. В группе отравлений психотропными веществами травяные смеси составляют около 1%. Летальных случаев за период 2012–2014 гг. отмечено не было. Возраст пострадавших регистрировался в пределах от 18 до 39 лет, преимущественно мужчины. Клиническая картина характеризуется поражением функции центральной нервной системы, галлюцинациями, возбуждением, двигательной активностью. Интенсивная терапия состоит из симптоматического лечения, направленного на профилактику осложнений со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем; специфические антидоты и фармакологические антагонисты не использовались. Тест-системы для диагностики наркотиков и психотропных веществ в моче положительных результатов не дали, в единичных случаях наблюдался положительный тест на марихуану. По сообщениям региональных отделений по лечению отравлений, отмечаются крайне тяжелые случаи отравлений, имеющие летальный результат. В тяжелых случаях характерна картина отека мозга, дыхательной и циркуляторной недостаточности. В описанных клинических проявлениях острого поражения центральной нервной системы усматривалась аналогия с тяжелыми и необратимыми нарушениями, возникшими при отравлении ингаляционными наркотиками (клей БФ). Свободное распространение курительных смесей представляет существенную токсикологическую проблему. Сложности токсико-химической идентификации продуктов не позволяют своевременно выявлять токсические компоненты и разрабатывать адекватные лечебные мероприятия. Изменчивость химического состава курительных смесей делает их потенциально опасными для потребителя. Остаются неизученными такие эффекты смесей, как канцерогенность, способность формировать физическую зависимость. Массовые случаи отравлений среди молодежи, высокие показатели летальных исходов требуют рассматривать проблему распространения опасных продуктов с участием всех заинтересованных сторон. Совместные исследования токсикологов, криминалистов, клиницистов, государственных органов контроля помогут сформировать эффективную систему профилактики нежелательных последствий, возможных в результате употребления дизайнерских наркотиков.

**Ключевые слова:** синтетические каннабиноиды, курительные смеси.

Адрес для переписки с авторами:

Курдиль Н.В.

E-mail: kurdil\_nv@ukr.net

© Курдиль Н.В., 2015

© «Медицина неотложных состояний», 2015

© Заславский А.Ю., 2015

## Введение

В последнее десятилетие наркологи и токсикологи все чаще сталкиваются с последствиями применения различных продуктов спайс (англ. — spice) и подобных им, изготовленных на основе растительных смесей. Содержимое травяных продуктов варьирует от безобидных веществ растительного происхождения до сложных синтетических химических веществ с выраженным психотропным действием. Разнообразные спайсы и подобные продукты продаются чаще всего под видом лекарственных средств альтернативной медицины или как пищевые добавки. Спайс и другие травяные продукты часто называют легальными наркотиками, причем большинство ингредиентов, перечисленных на упаковке, на самом деле отсутствует в продуктах спайс, а яркие психотропные эффекты возникают из-за добавления синтетических каннабиноидов, которые не указаны на этикетке.

Нет убедительных доказательств, что JWH, CP и/или соединения HU присутствуют во всех продуктах спайс или даже в порциях одного и того же продукта. Различные количества или комбинации этих веществ, по всей видимости, используются в различных продуктах спайс, чтобы произвести эффект, схожий по действию с эффектом, который появляется от курения марихуаны. Вполне возможно, что вещества из этих или других химических групп с эффектом агониста каннабиноидов или другой фармакологической активностью могут быть добавлены к любой травяной смеси. Появление новых курительных травяных продуктов с добавкой синтетических каннабиноидов также можно рассматривать как принципиально новую разработку в области так называемых дизайнерских наркотиков на основе фенилэтиламина и триптамина.

Сегодня известно более 100 соединений с каннабиноидной рецепторной активностью с прямой или косвенной стимуляцией рецепторов CB<sub>1</sub>. В препаратах спайс и им подобных обнаружено по меньшей мере девять новых веществ из трех химических групп синтетических каннабиноидов (JWH, CP и HU), а также амид жирной кислоты с каннабиноидным действием — олеамид. Это представляет проблему не только для судебной и токсикологической идентификации, но и для оценки рисков и разработки возможных стратегий по контролю этих продуктов.

В настоящее время почти ничего неизвестно о фармакологии, токсикологии и безопасности этих соединений для человека. Тип и количество добавленных синтетических каннабиноидов могут значительно варьировать в каждой отдельной партии спайс, а некоторые соединения могут быть активными в очень малых дозах, формируя угрозу случайной передозировки с риском развития серьезных психических осложнений. Кроме того, появление полных агонистов CB-рецепторов потенциально может привести к опасным для жизни состояниям в случае передозировки. Подтверждением данных предположений стали массовые случаи отравления

в некоторых северных регионах Российской Федерации, зарегистрированные в октябре 2014 года. Из открытых источников известно о более чем 700 госпитализациях в результате применения дизайнерских наркотиков, 25 из которых закончились летально.

**Целью** исследования была необходимость обобщения последних данных о происхождении продуктов спайс, характеристике синтетических каннабиноидов, входящих в их состав, особенностях развития психотропных эффектов и степени их опасности для конечного потребителя.

## Объект и методы исследования

Проведен анализ исследований, выполненных в отдельных странах Европы, по вопросам идентификации каннабиноидов в курительных смесях и регулирования продуктов спайс. Изучены материалы Европейского центра по борьбе с наркотиками и наркоманией (EMCDDA) по вопросам политики по контролю за дизайнерскими наркотиками. Проведен анализ случаев острых отравлений, связанных с применением курительных смесей в Украине.

## Результаты и их обсуждение

Случаи острых отравлений курительными смесями наблюдаются в Киеве в течение последних 5 лет. В группе отравлений психотропными веществами травяные смеси составляют около 1 %. Летальных случаев за период 2012–2014 гг. отмечено не было. Возраст пострадавших регистрировался в пределах от 18 до 39 лет, преимущественно это были мужчины. Клиническая картина характеризуется поражением функции центральной нервной системы, галлюцинациями, возбуждением, двигательной активностью. Интенсивная терапия состоит из симптоматического лечения, направленного на профилактику осложнений со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем; специфические антидоты и фармакологические антагонисты не использовались. Тест-системы для диагностики наркотиков и психотропных веществ в моче положительных результатов не дали, в единичных случаях наблюдался положительный тест на марихуану. По сообщениям региональных отделений по лечению отравлений, отмечаются крайне тяжелые случаи отравлений, имеющие летальный результат. В тяжелых случаях характерна картина отека мозга, дыхательной и циркуляторной недостаточности. В описанных клинических проявлениях острого поражения центральной нервной системы усматривалась аналогия с тяжелыми и необратимыми нарушениями, возникшими при отравлении ингаляционными наркотиками (клей БФ).

Во многих странах спайс и подобные вещества стали существенной проблемой в течение последних 10 лет. Различные меры по контролю оборота курительных смесей были реализованы в Австрии, Германии, Франции, Люксембурге, Польше, Литве, Швеции и Эстонии и находятся в стадии рассмотрения в других государствах — членах Европейского

союза. Тем не менее огромное количество потенциально опасных синтетических каннабиноидов на рынках указанных стран означает, что существующие меры контроля неэффективны.

Отличительной особенностью продукта спайс от наркотиков является то, что товар реализуется через Интернет или сеть специализированных магазинов, а не через сеть подпольных производителей и распространителей. Такой открытый маркетинговый механизм не повлек за собой процедуры изъятия товара и его открытую криминализацию, не вызвал интереса и участия специальных государственных контрольных органов.

Ограниченность знаний о химизме и токсическом воздействии новых соединений способствовала формированию зоны неведения, в которой потенциально ответственные учреждения (органы здравоохранения или органы контроля за оборотом лекарственных средств) не несли прямой ответственности за распространение подобного товара.

Истинный масштаб потребления продуктов спайс в Европе неизвестен, а группа потребителей, по всей видимости, является крайне неоднородной. Она может включать в себя тех, кто хочет получить легальную альтернативу запрещенным наркотикам, или наркоманов, желающих успешно пройти процедуру тестирования на наркотики при принятии на работу.

Очевидно, что легально доступные вещества могут иметь больший потенциал для распространения, значительно превышающий потенциал контролируемых веществ, особенно если их цена сопоставима и они дают ожидаемый эффект. Вещества JWH-018, JWH-073, JWH-398, JWH-250, CP 47497, C<sub>6</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>, HU-210 не использовались широко в качестве психотропных препаратов по отдельности, но периодически выявлялись в продуктах спайс и ложно позиционировались как компоненты растительного происхождения в составе курительных смесей.

Существуют различные мнения о том, что некоторые продукты спайс могут быть произведены в странах Азии, например в Китае, в то время как синтетические каннабиноиды — в странах, где наличествует дешевый органический синтез. Остается неясным, где и как происходит фактическое производство травяных смесей, синтетических каннабиноидов и их добавление к травяным смесям. Отсутствие эталонных компонентов значительно усложняет химико-токсикологический анализ и своевременную идентификацию токсичных компонентов в травяных продуктах.

Курительные травяные смеси под названием «спайс» стали продаваться через Интернет и различные специальные магазины с 2004 года. Несмотря на то, что этикетки содержат информацию «экзотическая смесь благовоний, которая обладает богатым ароматом, не предназначенная для потребления человеком», при курении продуктов спайс были отмечены эффекты, схожие по действию с эффектами, которые появляются от курения марихуаны. Наиболее распространенные продукты, про-

даваемые под маркой «спайс»: серебряный спайс, золотой спайс, алмазный спайс, спайс арктической синергии, спайс тропической синергии, египетский спайс и т.д. Кроме того, есть множество других растительных смесей, которым приписывается схожий эффект: «Юкатанский огонь», «Дым», «Чувство», «Удар Земли», «Лунные камни», «Голубой лотос», «Галактическое золото» и т.д. Следует отметить, что скорость инноваций в этой области настолько высока, что любой список продуктов на момент его публикации устареваает.

Фармацевтической компанией из Франкфурта (Германия) 15 декабря 2008 года были обнародованы результаты аналитического исследования самых популярных психоактивных курительных миксов: спайс голд (Spice Gold), спайс даймонд (Spice Diamond), чилин (Chillin XXX), зохай (ZoHai SX Hydro) и «Юкатанский огонь» (Yucatan Fire). В проанализированных пробах смесей для курения химики обнаружили синтетический каннабиноид JWH-018. Его точное химическое название — 1-Pentyl-3-(1-Naphthoyl)-Indole. Данное вещество воздействует на СВ<sub>1</sub>- и СВ<sub>2</sub>-рецепторы мозга и по силе воздействия превосходит психотропные каннабиноиды растительного происхождения. Подобные версии возникали и раньше: ведь многим было очевидно, что заявленный состав курительных смесей не может обладать такой схожестью с коноплей, в том числе и по силе психоделических эффектов. Теперь же эти догадки подтвердили ученые-химики.

Указанные курительные смеси появились в широкой продаже в 2007 году. Существует информация о том, что миксы производятся на территории Северной Ирландии компанией The Psyche Deli и позиционируются как легальные смеси для курения растительного происхождения, не дающие положительного результата на наркотические пробы. Именно это их качество определило огромную популярность среди курильщиков во многих странах мира, даже несмотря на то, что покупателю продукт продается по ценам большим, чем имеет нелегальная марихуана на черном рынке. Используя химическое вещество JWH-018 и «обогащая» им различный набор слабоактивных энтеогенов и трав, изготовителю удается получить разные по психоделическим эффектам курительные смеси.

Вещество JWH-018 (1-pentyl-3-naphthoylindole) — одно из многих среди сотен других в серии JWH-xxx, разработанных в последние годы химиком J.W. Huffman (откуда и пошло название JWH) в научной лаборатории университета в Клемсоне, США. Первичной задачей ученого были синтезы аналогов тетрагидроканнабинола (ТГК — THC), активного компонента марихуаны. На JWH-018 получены американские патенты 7241799 и 6900236.

Другие ученые, изучавшие действие нового наркотического препарата на рецепторы мозга СВ<sub>1</sub> и СВ<sub>2</sub>, подтвердили примерно пятикратное превосходство JWH-018 над стандартным ТГК при употреблении его людьми и животными. Эффек-

тивная доза при курении составляет от 0,5 до 3 мг, при пероральном приеме — от 3 до 10 мг. При этом установлено, что последствия передозировки JWH-018 менее пагубные, чем у той же марихуаны или другого синтетического каннабинола (например, HU-210).

Психотропные эффекты синтетического каннабинола JWH-018 очень похожи на таковые у ТГК как по общему характеру, так и по времени действия — примерно 3–5 часов. По сравнению с еще одним химическим аналогом каннабинола — CP-55940, который уже применяется продвинутыми курильщиками и имеет длительность действия 10–18 часов, это является плюсом. Среди отличий JWH-018 от ТГК в составе конопли отмечается то, что психоделические эффекты при курении JWH-018 наступают незамедлительно, в то время как у ТГК они проявляются в полной мере только через 10–15 минут. Это связано с тем, что при поступлении в организм вещество не метаболизируется, в то время как тетрагидроканнабинолу требуется некоторое время, чтобы в организме курильщика частично превратиться в 11-гидрокси-тетрагидроканнабинол, который более психоактивен. И самое главное: каннабиноид JWH-018 не регистрируется ни одним стандартным тестом на марихуану! В настоящее время вещество легально во всех странах мира.

Курительные смеси Spice Gold и Spice Diamond включают в себя Baybean, Blue Lotus, Lion's Tail, Lousewort, Indian Warrior, Dwarf Scullcap, Maconha Brava, Pink Lotus, Marshmallow, Red Clover, Rose, Siberian Motherwort, Vanilla и Honey. А микс для курения ZoHai SX Hydro состоит из *Nymphaea caerulea* (голубой лотос), *Zornia diphylla*, *Canavalia rosea*, *Leonotis leonorus*, *Leonotis sibiricus*, *Pedicularis densiflora*, *Scutellaria nana*. Смесь для курения Chillin XXX содержит *Rosa centifolia*, *Horminium pyrenaicum*, *Ruta graveolens*, *Styrax benzoin*, *Turnera aphrodisiaca*. Все эти компоненты обладают очень слабо выраженной психоактивностью и ни вместе, ни сами по себе не могут оказывать заметного психотропного влияния при курении.

Интересно отметить, что психоактивное вещество JWH-018 массово реализуется многими китайскими химическими компаниями. А вот купить его в каком-либо другом регионе проблематично. По всей видимости, именно из Китая синтетический каннабиноид JWH-018 и поступает в ирландскую компанию The Psyche Deli, где принимает форму курительных миксов и затем реализуется по всему миру.

Скандалное открытие немецких исследователей в 2008 году JWH-018 в составе спайс вызвало большой резонанс как среди любителей накуриться легальным полунаркотиком, так и среди властей, которые реагируют очень оперативно. В частности, согласно постановлению Министерства здравоохранения Австрии с 18 декабря 2008 года в стране введен запрет на продажу, распространение и курение легкого наркотика спайс, который пользуется популярностью благодаря производимому галлю-

циногенному эффекту. Спайс продается на законных основаниях в ряде стран, однако в Австрии эта курительная смесь будет исключена из продажи, поскольку в ней обнаружено вещество, похожее на каннабис, — JWH-018. Несмотря на то, что последствия употребления этого вещества еще не известны, считается, что принимать его равносильно употреблению наркотиков. Австрийский запрет был введен в экстренном порядке. Планируется, что после обсуждения в органах власти появится постановление, действующее на постоянной основе. Тем не менее некоторые другие курительные миксы, одним из компонентов которых является спайс, можно легально приобрести в магазинах энтеогенов.

Изначально Spice Gold в стране появился в продаже как благовоние, однако посетители интернет-форумов, посвященных энтеогенам и наркотикам, распространили весть о галлюциногенном действии при курении этой смеси. Стоит отметить, что спайс уже был запрещен в Швейцарии. К концу 2008 года судебные расследования были проведены немецкими и австрийскими властями в целях выявления психотропных ингредиентов спайс. Австрийский национальный центр по контролю за наркотиками официально довел до сведения EMCDDA информацию о том, что новое психотропное вещество JWH-018 — агонист синтетических каннабиноидных рецепторов CB — был найден в продуктах спайс (золотой, серебряный и бриллиантовый спайс).

В то же время команда немецких экспертов-криминалистов в 2009 году обнаружили в продуктах спайс гомолог C<sub>8</sub> синтетического каннабиноида CP 47497. Управление по борьбе с наркотиками США сообщило, что еще один мощный синтетический каннабиноид — HU-210 был обнаружен в «небольших, но поддающихся определению количествах» в продуктах спайс. Дания и Нидерланды информировали EMCDDA о конфискации другого синтетического каннабиноида из семейства JWH — JWH-073 — низшего алкильного гомолога JWH-018. Аналогично JWH-018 данное соединение действует как частичный агонист CB<sub>1</sub>- и CB<sub>2</sub>-рецепторов и формирует схожий с марихуаной эффект.

В октябре 2009 года были впервые обнаружены два новых JWH синтетических каннабиноида на территории Соединенного Королевства и Германии, JWH-398 (naphthoylindole) был обнаружен в трех отдельных благовониях продукта Tic Tac. JWH-398 действует как агонист как для CB<sub>1</sub>-, так и для CB<sub>2</sub>-рецептора и имеет небольшую селективность по отношению ко второму. JWH-250 был идентифицирован немецкими исследователями, которые показали, что он действует как агонист преимущественно на CB<sub>1</sub>-рецепторы.

Эти относительно неизвестные вещества, добавляемые к травяным смесям, которые продавались как спайс, были первоначально разработаны в процессе исследований, направленных на расшифровку молекулярных и биохимических тонкостей эндоканнабиноидной системы. Ни один из выше-

перечисленных синтетических каннабиноидов не находится под международным контролем в качестве лекарственного средства, также не существует никакой информации о том, что какой-либо из них был разрешен в качестве лекарственного средства в Европейском союзе. Важно отметить, что нет никаких официально опубликованных данных по их безопасности и почти ничего неизвестно об их воздействии на человека. Некоторые из характеристик этих соединений, например нестабильность (и следовательно, возможность их курения) и их воздействие в малых дозах, требуют дальнейшего тщательного изучения и сегодня представляют аналитическую и токсикологическую проблему.

Этикетки на красочных упаковках продукта спайс указывают на то, что продукт содержит от 0,4 до 3,0 г смеси, которая состоит из нескольких потенциально психотропных растений (табл. 1).

Большинство вышеперечисленных растений традиционно известны как заменители марихуаны, так что потребители вправе ожидать эффекта, аналогичного курению марихуаны. Существует предположение, основанное на доступных данных химического состава растений, что по крайней мере два из указанных ингредиентов — «индейский воин» (*Pedicularis densiflora*) и «львиный хвост» (*Leonotis leonuru*) — могут оказывать некоторый психотропный эффект.

Энтеогены включают в себя большой ареол психоделических растений, вызывающих у человека изменение состояния сознания. Этим названием объединяют ряд энтеогенов и их производных, имеющих выраженные психоактивные свойства. Психотропные компоненты энтеогенных растений содержатся в виде смол, эфирных масел в коре, стеблях, цветках, семенах и корнях энтеогенов.

### **Психоактивные растения — деревья, кустарники и травы**

Психоактивностью у этих энтеогенов обладают кора, листья и побеги растений:

— наркотическая конопля и производные конопля (марихуана, анаша, каннабис, гашиш);

— энтеоген из Мексики сальвия дивинорум (*Salvia divinorum*, шалфей предсказателей);

— растение кратом (*Kratom*), экстракты кратома и традиционное употребление кратома;

— цветок с психоактивными эффектами растения голубой лотос (*Nymphaea caerulea*);

— растительный энтеоген хеймия иволистная (*Heimia salicifolia*), содержащая криогенин;

— снотворный или опиный мак (*Papaver somniferum*), основной источник макового опия;

— кустарник кока и листья коки, кокаин и крэк из коки, употребление кокаина и крэка;

— могильник или гармала (сирийская рута), алкалоиды гармалы гармин и гармалин в руте;

— растение кат (*Khat*) с содержанием катинона (*cathinone*) и катина в листьях растения;

— энтеогенное растение каляя закатеичи (каляя, *Calea Zacatechichi*, горькая трава);

— энтеоген ибога (*Tabernanthe iboga*) и алкалоид ибогаин, выделенный из растения ибоги;

— дерево йохимбе и псу-алкалоид йохимбин из коры дерева йохимбе (*Pausinystalia yohimbe*).

### **Психотропные плоды и семена растений, корни энтеогенов**

В этих растениях «магическая сила» заключена в плодах, орехах, семенах и корнях:

— малая гавайская древовидная роза (*Argyrea nervosa*) и семена гавайской розы;

— психоактивные сорта семян ипомеи, ипомея «утренняя слава» и ипомея небесно-голубая;

— семена растения йопо (бобы растения йопо) *Anadenanthera Colubrina* с буфотенином;

— растение мандрагора и корень мандрагоры, употребление корня мандрагоры и трипы;

— знаменитый энтеоген бетель, орех бетеля (бетельный орех) и сама бетельная пальма;

— мускат или мускатный орех (*nutmeg*, *Myristica fragrans* Houtt), трип-репорты о мускате;

— галлюциногенное растение ололиуки (ололюки) и семена ололиуки с лизергином LSA;

— растительный галлюциноген дурман (*Datura* — датура), опыты по употреблению дурмана.

**Таблица 1. Травяные компоненты спайс (неполный список)**

Общепринятое название	Разновидность	Семейство
Прибрежный боб	<i>Canavalia maritima</i> (син. <i>Canavalia rosea</i> )	Бобовые
Белая и голубая лилии	<i>Nymphaea alba</i> и <i>Nymphaea caerulea</i>	Кувшинки
Карликовый шлемник	<i>Scutellaria nana</i>	Яснотковые
Индейский воин	<i>Pedicularis densiflora</i>	Заразиховые
Леонотис пустырниковый/львиный хвост	<i>Leonotis leonuru</i>	Яснотковые
Смолевка широколистная	<i>Zornia latifolia</i> или <i>Zornia diphylla</i>	Бобовые
Голубой лотос	<i>Nelumbo nucifera</i>	Кувшинки
Сибирский пустырник	<i>Leonurus sibiricus</i>	Яснотковые
Алтей лекарственный	<i>Althaea officinalis</i>	Мальвовые
Шиповник	<i>Rosa canina</i>	Розовоцветные

### Грибы, миксы и смеси энтеогенов, прочие виды пси-растений

Смеси и миксы энтеогенных растений, кактусы, грибы и другие галлюциногены:

- «волшебные» псилоцибиновые грибы (*Psilocybe*, *Stropharia*) с псилоцибином и псилоцином;
- психотропные грибы красные мухоморы и мухомор пантерный, мухоморные алкалоиды;
- галлюциногенные мескалиновые кактусы пейот и сан-педро с содержанием мескалина;
- священный напиток шаманов аяхуаска (аява-ска, уаге, яге, аява-ска), рецепт аяхуаски;
- курительные смеси Spice, ZoHai, Chillin XXX, Hydro, Eclipse и другие миксы для курения;
- вещество туйон из горькой полыни (*Artemisia Absinthum*), основной компонент абсента;
- насыбай или насвай (нацвай, нас), энтеоген Средней Азии, модный среди молодежи.

Тем не менее существует недостаток информации об их полном химическом составе, и в целом мало что известно о фармакологии и токсикологии растительных материалов, якобы содержащихся в продукции спайс. Конкретная обеспокоенность по поводу фармакологии и токсикологии данных трав должна быть оценена в контексте того, что большинство ингредиентов, указанных на упаковке, на самом деле отсутствуют в продуктах спайс.

В настоящее время принято считать, что биологические и психотропные эффекты, описанные потребителями, обусловлены по большей части дополнением синтетических каннабиноидов, о которых не сообщается на этикетке.

Современные синтетические агонисты каннабиноидных рецепторов, которые часто называют синтетическими каннабиноидами, представляют собой большое семейство химически не связанных структур, функционально аналогичных дельта-9-тетрагидроканнабинолу, активному веществу марихуаны. Как и ТГК, они соединяются с такими же каннабиноидными рецепторами в головном мозге и других органах, например с эндогенным лигандом анандамидом. Разработка каннабиноидов в течение последних 40 лет велась с позиции их рассмотрения в качестве потенциальных лекарственных средств, в основном предназначенных для лечения боли. Тем не менее невозможным оказалось отделение желаемых свойств от нежелательного психотропного эффекта.

Два основных каннабиноидных рецептора (CB) были обнаружены еще в 1980-х годах. Тип CB<sub>1</sub> в основном находится в центральной нервной системе и связан с психотропными эффектами, в то время как тип CB<sub>2</sub> связан с иммунной системой. Другие рецепторы, как полагают, существуют в центральной нервной системе и других тканях. Анандамид (*Anandamide*) был обнаружен в 1992 году и являлся первым выявленным веществом из нескольких тесно связанных эндогенных агонистов каннабиноидных рецепторов. На сегодняшний день два эндогенных рецептора каннабиноидов CB<sub>1</sub> и CB<sub>2</sub> хорошо описаны. CB<sub>1</sub> и CB<sub>2</sub> являются G<sub>i</sub>/O-белком

рецепторов (GPCRs), который ингибирует активность аденилатциклазы и тем самым тормозит превращение аденозинтрифосфата (АТФ) в цАМФ (АМФ). Они также ингибируют N- и P/Q-типы кальциевых каналов. При определенных условиях CB<sub>1</sub>-рецепторы также могут действовать через Gs-белки, чтобы активировать аденилатциклазу. Существует также доказательство того, что CB<sub>1</sub> может мобилизовать арахидоновую кислоту и 5-HT<sub>3</sub>-ионные каналы.

Хотя рецепторы CB<sub>1</sub> могут быть найдены за пределами нейрональных клеток и тканей (репродуктивные органы, гипофиз, иммунные клетки), они преимущественно находятся в центральной и периферической нервной системе, где опосредованно ингибируют передачу импульсов. CB<sub>1</sub>-рецепторы плотно сосредоточены в головном мозге, в корковых и подкорковых областях, спинном мозге, периферической нервной системе, влияющей на передачу болевых импульсов от периферических органов и тканей. CB<sub>1</sub> вызывает повышение настроения и формирование эмоций, таких как страх и паника. Этот рецептор отвечает за большинство психоактивных эффектов каннабиноидов, например за способность индуцировать аналгезию, снижать двигательные функции, ухудшать память и устранять чувство времени, вызывать слуховые и зрительные эффекты. Активация рецепторов CB<sub>2</sub> определяет появление противовоспалительных и иммунных эффектов центрального и периферического типа, управляя рецепторами высвобождения цитокинов и миграцией иммунных клеток.

Мало что известно о фармакокинетике и токсикологии синтетических каннабиноидов, и лишь немногие официальные исследования, проведенные на добровольцах, были опубликованы за последние годы. Опыт показывает, что синтетические каннабиноиды обладают более мощным действием по сравнению с компонентами конопли и могут иметь более длительный период полураспада, что обеспечивает длительные токсикологические эффекты.

В 2009 году Auwarter провел эксперимент по определению фармакологической активности 0,3 г курительной смеси «Алмазная специя», во время которого курили сигареты и записывали эффекты. Примерно через 10 мин после ингаляции были выявлены первые заметные эффекты: покраснение конъюнктивы, значительное увеличение частоты пульса, сухость во рту, изменения настроения и восприятия. Патологические эффекты продолжались около 6 часов, постепенно угасая, однако остаточные явления длились в течение 36 часов.

Клинические проявления спайс крайне разнообразны. В большинстве случаев присутствуют изменения психического состояния, яркие сны, тревога, галлюцинации, синусовая тахикардия, тремор конечностей, судороги, возбуждение с последующим угнетением функции центральной нервной системы. Опасность для здоровья связана с развитием галлюцинаций, возможностью причинения физического вреда и смерти. У многих пациентов

с повышенной физической активностью есть риск развития рабдомиолиза (риск повышения уровня креатинкиназы) и почечной недостаточности.

Сегодня идентификация синтетических каннабиноидов затруднительна. Несколько исследований, опубликованных в Германии и США, были посвящены метаболизму синтетического каннабиноида JWH-018, одного из наиболее распространенных активных веществ, используемых в спайс и других травяных смесях. Описывались методики определения гидроксированных метаболитов в моче и крови с использованием жидкостной хроматографии и хромато-масс-спектрометрии для JWH-018, JWH-073, и JWH-250, JWH-019, однако единой библиотеки для таких исследований не существует. Масс-спектрометрия показала наличие ряда не психоактивных веществ (например, витамин E), которые, вероятнее всего, используются для маскировки активных компонентов.

Важный компонент — дельта-9-ТГК является основным природным экзогенным агонистом для СВ<sub>1</sub> и СВ<sub>2</sub>. После выделения ТГК в 1960 г. было синтезировано большое количество агонистов синтетических экзогенных каннабиноидов, которые представлены четырьмя основными группами. Первую группу составили аналоги ТГК, так называемых классических каннабиноидов, которые основаны на дибензоперамовом кольце: HU-210, набилон, дронабинол, которые имеют ограниченное терапевтическое применение в лечении тошноты после химиотерапии. Вторую группу представляют циклогексилфенолы (ЦФ), такие как ЦФ 59540, ЦФ 47497 и их N-алкильные гомологи. В научной литературе они упоминаются как неклассические каннабиноиды. Третья серия синтетических веществ была представлена J.W. Huffman и соавт. в 1990-х годах (США), ученые создали большую серию веществ: naphthoylindoles, naphthylmethylindoles, naphthoylpyrroles, naphthylmethylindenes и phenylacetylindoles (т.е. benzoylindoles, известный как aminoalkylindoles, или соединения JWH — по имени их изобретателя). Примерами naphthoylindoles являются JWH-015, его N-пентил-гомологи JWH-018, JWH-073 (алкил гомолога JWH-018) и JWH-398. Примером phenylacetylindole является JWH-250, выявленный в продуктах спайс в Германии. Четвертая группа синтетических продуктов включает разные соединения, возможно — жирные кислоты, например олеамид. Хотя олеамид по структуре схожий с анандамидом, его статус в качестве агониста каннабиноидных рецепторов является неопределенным; он используется в качестве добавки, понижающей трение, и является общим загрязнителем, используемым в производстве пластмасс. Представители всех четырех групп были обнаружены в спайс и подобных образцах в Европе — HU-210, CP 47497 и его гомологи, JWH-018, JWH-073, JWH-398, JWH-250 и олеамид. Приведенные выше агонисты СВ<sub>1</sub>/СВ<sub>2</sub> являются липидорастворимыми, неполярными, состоящими из малых молекул (обычно 20–26 атомов углерода), достаточно летучими (курительными).

Многие из них являются гораздо более мощными, чем ТГК, таким образом, обычные дозы могут быть меньше, чем 1 мг. Их подробная фармакология не была окончательно исследована.

Токсикологическая идентификация компонентов спайс затруднительна, так как продукт имеет сложный химический дизайн; усложняет поиск указание на этикетке различных трав, которые сами по себе могут иметь схожий с марихуаной эффект; экстракты смесей имеют очень сложные матрицы; добавление больших количеств непсихотропных веществ, таких как токоферол, маскирует активные компоненты. В продуктах содержатся каннабиноиды, которые не присутствуют в обычных библиотеках лабораторий или УФ-спектрах и не показывают перекрестную реактивность к часто используемым тестам на наркотики на основе антител. Именно по этим причинам синтетические добавки трудно обнаружить и идентифицировать.

Фармакология марихуаны и ТГК, главного психотропного ингредиента растения, а также эндоканнабиноидная система человека активно изучаются в течение последних 15–20 лет. Несколько исследований в пробирке и на животных (Aung и др., 2000), в том числе по изучению взаимосвязи между структурой вещества и его рецепторной активностью, проводились с целью отделения нежелательных психотропных эффектов от терапевтически полезных (Wileyetal., 1998; Huffman, 2009; Comptonetal., 1993; Huffmanetal., 2005; Vannetal., 2009). Тем не менее ни один фармацевтический продукт на их основе не был создан и никаких завершённых исследований на людях с этими каннабиноидами не было проведено.

На сегодняшний день мало что известно о метаболизме и токсикологии синтетических каннабиноидов, однако можно предположить, что они обладают значительным токсическим потенциалом. Поскольку синтетические каннабиноиды в продуктах спайс были протестированы только в условиях лаборатории, риск для здоровья человека от вдыхаемого дыма полностью неизвестен. В случае JWH-018 можно предположить, что из-за структурных особенностей существует потенциальная канцерогенность. Кроме того, вполне вероятно могут быть случайные передозировки с риском тяжелых психических осложнений, потому что тип и количество каннабиноидов могут значительно меняться от порции к порции даже в пределах одного и того же продукта. В общем, может существовать риск появления полного агониста рецептора СВ, ведущего к опасности для жизни в случае передозировки (в отличие от ТГК, который действует только как частичный агонист). Кроме того, существует вероятность того, что толерантность к этим синтетическим каннабиноидам может развиваться довольно быстро, и, следовательно, это может вызвать относительно высокий потенциал для формирования физической зависимости. Совершенно ясно, что необходимы дальнейшие исследования для надежной оценки этих рисков.

В некоторых лабораториях стран Европы, США применяются методы судебно-медицинской экспертизы, позволяющие определять в образцах крови наличие синтетических каннабиноидов, которые используются в составе травяных дымов. Тем не менее методики по обнаружению метаболитов в образцах мочи, которые потенциально обеспечивают большее окно для клинических наблюдений, все еще требуют дальнейшего развития.

## Заключение

Свободное распространение курительных смесей представляет существенную токсикологическую проблему. Сложности токсико-химической идентификации продуктов не позволяют своевременно выявлять токсические компоненты и разрабатывать адекватные лечебные мероприятия. Изменчивость химического состава курительных смесей делает их потенциально опасными для потребителя. Остаются неизученными такие эффекты смесей, как канцерогенность, способность вызывать зависимость. Массовые случаи отравлений среди молодежи, высокие показатели летальных исходов требуют рассматривать проблему распространения опасных продуктов с участием всех заинтересованных сторон. Совместные исследования токсикологов, криминалистов, клиницистов, государственных органов контроля помогут сформировать эффективную систему профилактики нежелательных последствий, возможных в результате употребления дизайнерских наркотиков.

## Список литературы

- Ahmedzai S., Carlyle D., Calder I., Moran F. Anti-emetic efficacy and toxicity of nabilone, a synthetic cannabinoid, in lung cancer chemotherapy // *British Journal of Cancer*. — 1983. — 48. — 657-663.
- Arntson A., Ofsa B., Lancaster D., Simon J.R., McMullin M., Logan B. Validation of a novel immunoassay for the detection of synthetic cannabinoids and metabolites in urine specimens // *J. Anal. Toxicol.* — 2013. — 37. — 284-287.
- Aung M.M., Griffin G., Huffman J.W. et al. Influence of the N-1 alkyl chain length of cannabimimetic indoles upon CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub> receptor binding // *Drug Alcohol Depend.* — 2000. — 60. — 133-40.
- Auwärter V., Dresen S., Weinmann W. et al. «Spice» and other herbal blends: harmless incense or cannabinoid designer drugs? // *J. Mass Spectrom.* — 2009. — 44. — 832-7.
- Ashton J.C., Wright J.L., McParland J.M., Tyndall J.D.A. Cannabinoid CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub> receptor ligand specificity and the development of CB<sub>2</sub>-selective agonists // *Curr. Med. Chem.* — 2008. — 15. — 1428-43.
- Atwood B.K., Mackie K. CB<sub>2</sub>: A cannabinoid receptor with an identity crisis // *Brit. J. Pharmacol.* — 2010. — 160. — 467.
- Banerji S., Deutsch C.M., Bronstein A.C. Spice ain't so nice // *Clin. Toxicol. Phila.* — 2010. — 48. — 632.
- Bebarata V., Ramirez S., Varney S. Spice: A new «legal» herbal mixture abused by young active duty military personnel // *Subst. Abuse*. 2012. — 33. — 191.
- Castellanos D., Singh S., Thornton G., Avila M., Moreno A. Synthetic cannabinoid use: A case series of adolescents // *J. Adolescent Health*. — 2011. — 49. — 347.
- Cohen J., Morrison S., Greenberg J., Saidinejad M. Clinical presentation of intoxication due to synthetic cannabinoids // *Pediatrics*. — 2012. — 129. — e1064.
- Compton D.R., Rice K.C., De Costa B.R., Razdan R.K., Melvin L.S., Johnson M.R., Martin B.R. Cannabinoid structure-activity relationships: Correlation of receptor binding and in vivo activities // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1993. — 265. — 218.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Forensic identification, pharmacology and toxicology of synthetic cannabinoids // *Thematic papers. Understanding the 'Spice' phenomenon*. — Lisbon: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2009. — Available at: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/thematic-papers/spice>.
- Every-Palmer S. Synthetic cannabinoid JWH-018 and psychosis: An explorative study // *Drug Alcohol Depend.* — 2011. — 117. — 152.
- Faircloth J., Khandheria B., Shum S. Case report: Adverse reaction to synthetic marijuana // *Am. J. Addict.* — 2012. — 21. — 289.
- Felder C.C., Joyce K.E., Briley E.M., Mansouri J., Mackie K., Blond O., Lai Y., Ma A.L., Mitchell R.L. Comparison of the pharmacology and signal transduction of the human cannabinoid CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub> receptors // *Mol. Pharmacol.* — 1995. — 48. — 443.
- Forrester M., Kleinschmidt K., Schwarz E., Young A. Synthetic cannabinoid and marijuana exposures reported to poison centers // *Hum. Exp. Toxicol.* — 2012. — 31. — 1006.
- Forrester M., Kleinschmidt K., Schwarz E., Young A. Synthetic cannabinoid exposures reported to Texas poison centers // *J. Addict. Dis.* — 30. — 351. — 2011.
- Frank B., Serpell M.G., Hughes J., Matthews J.N.S., Kapur D. Comparison of analgesic effects and patient tolerability of nabilone and dihydrocodeine for chronic neuropathic pain: randomised, crossover, double blind study // *Brit. Med. J.* — 2008. — 336. — 199.
- Gunderson E., Haughey H., Alt-Daoud N., Joshi A., Hart C. «Spice» and «K2» herbal highs: A case series and systematic review of the clinical effects and biopsychosocial implications of synthetic cannabinoid use in humans // *Am. J. Addict.* — 2012. — 21. — 320.
- Heath T., Burroughs Z., Thompson J., Tecklenburg F. Acute intoxication caused by a synthetic cannabinoid in two adolescents // *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* — 2012. — 17. — 177.
- Henquet C., Krabbendam L., Spauwen J., Kaplan C., Lieb R., Wittchen H.U., Van Os J. Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people // *BMJ*. — 2005. — 330. — 11.
- Hermanns-Clausen M., Kneisel S., Hutter M., Szabo B., Auwärter V. Acute intoxication by synthetic cannabinoids — Four case reports // *Drug Test. Anal.* — 2013. — 5. — 790.
- Hopkins C.Y., Gilchrist B.L. A case of cannabinoid hyperemesis syndrome caused by synthetic cannabinoids // *J. Emerg. Med.* — 2013. — 45. — 544.
- Howlett A.C., Breivogel C.S., Childers S.R., Deadwyler S.A., Hampson R.E., Porrino L.J. Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress // *Neuropharmacology*. — 2004. — 47. — 345.
- Hoyte C.O., Jacob J., Monte A.A., Al-Jumaan M., Bronstein A.C., Heard K.J. A characterization of synthetic cannabinoid exposures reported to the National Poison Data System in 2010 // *Ann. Emerg. Med.* — 2012. — 60. — 435.
- Huffman J., Zengin G., Wu M., Lu J., Hynd G., Bushell K., Thompson A., Bushell S., Tartal C., Hurst D. et al. Structure-activity relationships for 1-alkyl-3-(1-naphthoyl)indoles at the cannabinoid CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub> receptors: Steric and electronic effects of naphthoyl substituents. New highly selective CB<sub>2</sub> receptor agonists // *Bioorg. Med. Chem.* — 2005. — 13. — 89.
- Huffman J.W., Dai D., Martin B.R., Compton D.R. Design, synthesis and pharmacology of cannabimimetic indoles // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 1994. — 4. — 563.
- Huffman J.W., Szklennik P.V., Almond A., Bushell K., Selley D.E., He H., Cassidy M.P., Wiley J.L., Martin B.R. 1-Pentyl-3-phenylacetylindoles, a new class of cannabimimetic indoles // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2005. — 15. — 4110.
- Hoffman A.F., Lupica C.R. Mechanisms of cannabinoid inhibition of GABA<sub>A</sub> synaptic transmission in the hippocampus // *J. Neurosci.* — 2000. — 20. — 2470-9.
- Huffman J.W., Marriott K.C. Recent advances in the development of selective ligands for the cannabinoid CB<sub>2</sub> receptor // *Curr. Top. Med. Chem.* — 2008. — 8. — 187-204.
- Hurst D., Loeffler G., McLay R. Psychosis associated with synthetic cannabinoid agonists: A case series // *Am. J. Psychiatry*. — 168. — 1119. — 46.



32. Jankovics P., Váradi A., Tölgyesi L., Lohner S., Németh-Palotás J., Balla J. Detection and identification of the new potential synthetic cannabinoids 1-pentyl-3-(2-iodobenzoyl)indole and 1-pentyl-3-(1-adamantyl)indole in seized bulk powders in Hungary // *Forensic Sci. Int.* — 2012. — 214. — 27. 33. Jiang W., Zhang Y., Xiao L., Van Cleemput J., Ji S., Bai G., Zhang X. Cannabinoids promote embryonic and adult hippocampus neurogenesis and produce anxiolytic- and antidepressant-like effects // *J. Clin. Invest.* — 2005. — 115. — 3104.
34. Jinwala F.N., Gupta M. Synthetic cannabis and respiratory depression // *J. Child Adol. Psychop.* — 2012. — 22. — 459.
35. Johnston L.D., O'Malley P.M., Bachman J.G., Schulenberg J.E. The Rise in Teen Marijuana Use Stalls, Synthetic Marijuana Use Levels, and Use of «Bath Salts» Is Very Low (a Monitoring the Future report) // <http://www.monitoringthefuture.org/data/12data.html> (accessed November 15, 2013)
36. Kikura-Hanajiri R., Uchiyama N., Kawamura M., Ogata J., Goda Y. Prevalence of new designer drugs and their legal status in Japan // *Yakugaku Zasshi.* — 2013. — 133. — 31.
37. King J., Singleton N., Howard R. Analogue Controls: An Imperfect Law; UK Drug Policy Commission // <http://www.ukdpc.org.uk/publication/analogue-controls-an-imperfectlaw/> (accessed November 15, 2013)
38. Kuster J.E., Stevenson J.I., Ward S.J., D'Ambra T.E., Haycock D.A. Aminoalkylindole binding in rat cerebellum: selective displacement by natural and synthetic cannabinoids // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1993. — 264. — 1352.
39. Lapoint J., James L., Moran C., Nelson L., Hoffman R., Moran J. Severe toxicity following synthetic cannabinoid ingestion // *Clin. Toxicol.* — 2011. — 49. — 760.
40. Laaris N., Good C.H., Lupica C.R. D9-tetrahydrocannabinol is a full agonist at CB1 receptors on GABA neuron axon terminals in the hippocampus // *Neuropharmacology.* — 2010. — 59. — 121-7.
41. Little P.J., Compton D.R., Johnson M.R., Melvin L.S., Martin B.R. Pharmacology and stereoselectivity of structurally novel cannabinoids in mice // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1988. — 247. — 1046.
42. Logan B.K. Marijuana and driving impairment / ElSohly M.A. (Ed.) *Marijuana and the Cannabinoids*, Chap 12; Humana Press: Totowa, N.J., 2007.
43. Logan B.K., Reinhold L.E., Xu A., Diamond F.X. Identification of synthetic cannabinoids in herbal incense blends in the United States // *J. Forensic. Sci.* — 2012. — 57. — 1168.
44. Maccarrone M., Valensise H., Bari M., Lazzarin N., Romanini C., Finazzi-Agrò A. Relation between decreased anandamide hydrolase concentrations in human lymphocytes and miscarriage // *Lancet.* — 2000. — 355. — 1326.
45. Matsuda L.A., Lolait S.J., Brownstein M.J., Young A.C., Bonner T.I. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA // *Nature.* — 1990. — 346. — 561.
46. McLaughlin P., Lu D., Winston K., Thakur G., Swezey L., Makriyannis A., Salamone J. Behavioral effects of the novel cannabinoid full agonist AM 411 // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 2005. — 81. — 78.
47. McQuade D., Huds Gay M., Vardakou I., Pistos C., Spiliopoulou C. Spice drugs as a new trend: mode of action, identification and legislation // *Toxicol. Lett.* — 2010. — 197. — 157-62.
48. Mc Carberg B.H., Barkin R.L. The future of cannabinoids as analgesic agents: a pharmacologic, pharmacokinetic, and pharmacodynamic overview // *Am. J. Ther.* — 2007. — 14. — 475-83.
49. Pertwee R.G. Pharmacology of cannabinoid receptor ligands // *Curr. Med. Chem.* — 1999. — 6. — 635-64.
50. Pertwee R.G. Cannabinoid pharmacology: the first 66 years // *Br. J. Pharmacol.* — 2006. — 147(Suppl 1). — P. 163-71.
51. Pertwee R.G. The pharmacology of cannabinoid receptors and their ligands: an overview // *Int. J. Obes. (Lond).* — 2006. — 30(Suppl 1). — P. 13-8.
52. Thornton S.L., Wood C., Friesen M.W., Gerona R.R. Synthetic cannabinoid use associated with acute kidney injury // *Clin. Toxicol.* — 2013. — 51. — 189.
53. Tofighi B., Lee J.D. Internet highs — Seizures after consumption of synthetic cannabinoids purchased online // *J. Addict. Med.* — 2012. — 6. — 240.
54. Tung C.K., Chiang T.P., Lam M. Acute mental disturbance caused by synthetic cannabinoid: A potential emerging substance of abuse in Hong Kong // *East Asian Arch. Psychiatry.* — 2012. — 22. — 31.
55. Van Sickle M.D., Duncan M., Kingsley P.J. et al. Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors // *Science.* — 2005. — 310. — 329-32.
56. Vardakou I., Pistos C., Spiliopoulou C. Spice drugs as a new trend: mode of action, identification and legislation // *Toxicol. Lett.* — 2010. — 197. — 157-62.
57. Van der Veer N., Friday J. Persistent psychosis following the use of Spice // *Schizophr. Res.* — 2011. — 130. — 285.
58. Vandrey R., Dunn K.E., Fry J.A., Girling E.R. A survey study to characterize use of Spice products (synthetic cannabinoids) // *Drug Alcohol Depen.* — 2012. — 120. — 238.
59. Wiley J.L., Marusich J.A., Lefever T.W., Grabenauer M., Moore K.N., Thomas B.F. Cannabinoids in disguise:  $\Delta(9)$ -Tetrahydrocannabinol-like effects of tetramethylcyclopropyl ketone indoles // *Neuropharmacology.* — 2013. — 75C. — 145.
60. Wiley J.L., Marusich J.A., Martin B.R., Huffman J.W. 1-Pentyl-3-phenylacetylindoles and JWH-018 share in vivo cannabinoid profiles in mice // *Drug Alcohol. Depen.* — 2012. — 123. — 148.
61. Wintermeyer A., Müller I., Thevis M. et al. In vitro phase I metabolism of the synthetic cannabinimimetic JWH-018 // *Anal. Bioanal. Chem.* — 2010. — 398. — 2141-53.
62. Yeakel J.K., Logan B.K. Blood synthetic cannabinoid concentrations in cases of suspected impaired driving // *J. Anal. Toxicol.* — 2013.
63. Young A.C., Schwarz E., Medina G., Obafemi A., Feng S.Y., Kane C., Kleinschmidt K. Cardiotoxicity associated with the synthetic cannabinoid, K9, with laboratory confirmation // *Am. J. Emerg. Med.* — 2012. — 30. — e5.
64. Zimmermann U.S., Winkelmann P.R., Pilhatsch M., Nees J.A., Spanagel R., Schulz K. Withdrawal phenomena and dependence syndrome after the consumption of «Spice Gold» // *Deut. Ärzteblatt Int.* — 106. — 464. — 20.

Получено 15.01.15 ■

Курділь Н.В.

Українська військово-медична академія, кафедра військової токсикології, радіології та медичного захисту, м. Київ

### АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ТОКСИКОЛОГІЇ ТА ЛАБОРАТОРНОЇ ІДЕНТИФІКАЦІЇ СИНТЕТИЧНИХ КАНАБІНОЇДІВ (підготовлено за матеріалами Європейського центру моніторингу наркотиків і наркоманії — EMCDDA)

**Резюме.** Появу нових курильних трав'яних продуктів із добавкою синтетичних канабіноїдів можна розглядати як нову розробку в сфері дизайнерських наркотиків. У багатьох країнах, де доступні спайси і подібні речовини, вони стали суттєвою проблемою. Державні заходи щодо контролю курильних сумішей за останні 10 років були активно розроблені та реалізовані в Австрії, Німеччині, Франції, Люксембурзі, Польщі, Литві, Швеції та Естонії

і знаходяться в стадії розгляду в інших державах — членах Євросоюзу. Проте величезна кількість доступних і водночас потенційно небезпечних психотропних синтетичних канабіноїдів означає, що заходи з контролю, які здійснюються державами, є неефективними.

У даний час майже нічого невідомо про фармакологію, токсикологію та безпеку таких з'єднань для людини. Види та кількість доданих синтетичних канабіноїдів у про-

дуктах можуть значно варіювати, і деякі із сполук можуть бути активними в дуже малих дозах, що формує можливість випадкового передозування з ризиком серйозних психічних ускладнень. Крім того, поява повних агоністів СВ-рецепторів може призвести до небезпечних для життя станів. Зростання числа гострих отруєнь синтетичними канабіноїдами та високі показники госпітальної летальності вимагають невідкладного пошуку ефективних методів інтенсивної терапії та лабораторної діагностики, виводячи сьогодні проблему синтетичних канабіноїдів у пріоритетну задачу клінічної токсикології та інтенсивної терапії.

Випадки гострих отруєнь курильними сумішами спостерігаються в Києві протягом останніх 5 років. У групі отруєнь психотропними речовинами трав'яні суміші становлять близько 1 %. Летальних випадків за період 2012–2014 рр. відзначено не було. Вік постраждалих реєструвався в межах від 18 до 39 років, переважно чоловіки. Клінічна картина характеризується ураженням функції центральної нервової системи, галюцинаціями, збудженням, руховою активністю. Інтенсивна терапія складається з симптоматичного лікування, спрямованого на профілактику ускладнень із боку дихальної та серцево-судинної систем; специфічні антидоти та фармакологічні антагоністи не використовувалися. Тест-системи для діагностики наркотиків і психотропних речовин у сечі позитивних результатів не дали, у поодиноких випадках спостерігався

позитивний тест на марихуану. За повідомленнями регіональних відділень із лікування отруєнь, відзначаються вкрай тяжкі випадки отруєнь, що мають летальний результат. У тяжких випадках характерна картина набряку мозку, дихальної та циркуляторної недостатності. В описаних клінічних проявах гострого ураження центральної нервової системи вбачалася аналогія з тяжкими та незворотними порушеннями, що виникли при отруєнні інгаляційними наркотиками (клей БФ).

Вільне поширення курильних сумішей представляє істотну токсикологічну проблему. Складності токсико-хімічної ідентифікації продуктів не дозволяють своєчасно виявляти токсичні компоненти і розробляти адекватні лікувальні заходи. Мінливість хімічного складу курильних сумішей робить їх потенційно небезпечними для споживача. Залишаються невивченими такі ефекти сумішей, як канцерогенність, здатність формувати фізичну залежність. Масові випадки отруєнь серед молоді, високі показники летальних результатів вимагають розглядати проблему поширення небезпечних продуктів за участю всіх зацікавлених сторін. Спільні дослідження токсикологів, криміналістів, клініцистів, державних органів контролю допоможуть сформувати ефективну систему профілактики небажаних наслідків, можливих у результаті вживання дизайнерських наркотиків.

**Ключові слова:** синтетичні канабіноїди, курильні суміші.

Kurdil N.V.

Ukrainian Military Medical Academy, Department of Military Toxicology, Radiology and Medical Protection, Kyiv, Ukraine

#### TOPICAL ISSUES OF TOXICOLOGY AND LABORATORY IDENTIFICATION OF SYNTHETIC CANNABINOIDS (Prepared According to the European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction — EMCDDA)

**Summary.** The emergence of new smoking herbal products laced with synthetic cannabinoids can be considered as a new development in the field of designer drugs. In many countries, where spices and similar substances are available, they have become a significant problem. Government measures to control smoking blends for the last 10 years have been actively developed and implemented in Austria, Germany, France, Luxembourg, Poland, Lithuania, Sweden and are under consideration in other member states of the European Union. Nevertheless, a huge number of available and at the same time potentially dangerous psychotropic synthetic cannabinoids means that the activities carried out by states to control are ineffective.

Currently, little is known about the pharmacology, toxicology and safety of these compounds for humans. Types and amount of added synthetic cannabinoids in products may vary considerably, and some of the compounds may be active in very low doses that forms the possibility of accidental overdose with risk of severe psychiatric complications. In addition, the emergence of full cannabinoid receptor antagonists may lead to life-threatening conditions. Increase in the number of acute poisonings with synthetic cannabinoids and high hospital mortality require immediate search for effective methods of intensive care and laboratory diagnosis, bringing today the problem of synthetic cannabinoids in priority task of clinical toxicology and intensive care.

Cases of acute poisonings with smoking blends are observed in Kyiv over the past 5 years. In the group of poisonings with psychotropic drugs, herbal mixtures comprise about 1 %. Deaths during the period of 2012–2014 were not observed. Age of victims, predominantly males, was recorded in the range of 18 to 39 years. The clinical picture is characterized by lesions

of the central nervous system, hallucinations, agitation, motor activity. Intensive therapy consists of a symptomatic treatment aimed at preventing complications from respiratory and cardiovascular systems; specific antidotes and pharmacological antagonists were not used. Test systems for detecting narcotic drugs and psychotropic substances in the urine didn't give positive results, in a few cases there was a positive test for marijuana. According to the regional departments for the treatment of poisonings, there are registered very severe cases of poisonings with lethal outcome. In severe cases, the characteristic pattern is brain edema, respiratory and circulatory failure. In the described clinical manifestations of acute central nervous system damage, an analogy with severe and irreversible damages arising in cases of poisoning with inhaled drugs (glue BF) has been noted.

Free distribution of smoking mixtures is a significant toxicological problem. Complexity of toxic-chemical identification of products does not allow timely detection of toxic components and development of appropriate therapeutic measures. Variability of the chemical composition of smoking mixtures makes them potentially dangerous to the consumer. Such effects of mixtures as carcinogenicity, the ability to form a physical dependency remain unexplored. Mass poisonings among young people, high levels of deaths require to consider the problem of the distribution of dangerous products with the participation of all interested parties. Collaborative researches of toxicologists, forensics, clinicians, state control bodies will help to create an effective system to prevent undesirable consequences which may occur as a result of the use of designer drugs.

**Key words:** synthetic cannabinoids, smoking blends.