

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИЗАЙНЕРСКИХ НАРКОТИКОВ

Головко А.И., Баринов В.А., Бонитенко Е.Ю., Зацепин Э.П., Иванов М.Б.,
Носов А.В., Шестова Г.В.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт
токсикологии Федерального медико-биологического агентства»,*

Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1

Тел. (812) 365-06-80; e-mail: institute@toxicology.ru

Резюме: Дизайнерские наркотики представляют большую группу психоактивных веществ синтетического происхождения, которые разрабатываются и внедряются в незаконный оборот с целью обойти действующее законодательство. Рассматриваются основные проблемы токсикокинетики и токсикодинамики синтетических каннабиноидов, триптаминов, фенилэтиламина и синтетических катинонов.

Ключевые слова: дизайнерские наркотики, синтетические каннабиноиды, триптамины, фенилэтиламина, синтетические катиноны, токсикокинетики, токсикодинамика.

TOXICOLOGICAL CHARACTERIZATION OF DESIGNER DRUGS

Golovko A.I., Barinov V.A., Bonitenko E.Y., Zatsepin E.P., Ivanov M.B., Nosov A.V.,
Shestova G.V.

«Institute of Toxicology» of Federal Medico-Biological Agency,

St. -Petersburg, Russia, 192019, ul. Bekhtereva, 1

Tel. (812) 365-06-80, e-mail: institute@toxicology.ru

Abstract: Designer drugs are a large group of psychoactive substances of synthetic origin, which are developed and implemented in trafficking with the to evade drug legislation. The main problems of toxicokinetic and toxicodynamic synthetic cannabinoids, tryptamines, phenylethylamines and synthetic cathinones are discussed.

Key words: designer drugs, synthetic cannabinoids, tryptamines, phenylethylamines, synthetic cathinones, toxicokinetic, toxicodynamic.

Введение

Дизайнерские наркотики (ДН) – это психоактивные вещества (ПАВ) синтетического происхождения, разрабатываемые и внедряемые в незаконный оборот с целью обойти ограничения действующего законодательства. По химическому строению ДН могут напоминать, либо отличаться от уже известных запрещённых наркотических средств и психотропных веществ. Важным свойством дизайнерских наркотиков является присутствие наркогенного потенциала в спектре их биологической активности.

Термин «дизайнерские наркотики» связан с понятием «drug design» – разработка новых лекарственных препаратов. По мнению F.I.Carroll и др. [1], многочисленные публикации в научной литературе по проблеме ДН способствовали активизации разработок и внедрению на нелегальный рынок большого числа новых психоактивных веществ. Механизмы токсического действия многих из них изучены недостаточно. Это затрудняет оказание неотложных мероприятий при лечении острых отравлений. В данном обзоре дается краткая токсикологическая характеристика некоторых дизайнерских наркотиков, появившихся на нелегальном рынке в последние годы.

История вопроса

В историческом плане сложно определить конкретное время наступления эпохи ДН. Действительно, до конца 60-х гг. – начала 70-х гг. 20-го века основными наркотиками были героин, морфин, кокаин, каннабис, диэтиламид лизергиновой кислоты (ДЛК), амфетамин, метамфетамин [1]. Из них героин относится к полусинтетическим ПАВ (синтезируется посредством ацелирования морфина), а ДЛК, амфетамин и метамфетамин – синтетические агенты. В отечественном законодательстве психоактивные вещества, оборот которых регламентируется, обозначаются следующими терминами: «сильнодействующие и ядовитые вещества» [2], «наркотические средства, психотропные вещества и их прекурсоры» [3], «аналоги наркотических средств и психотропных веществ» [4] и «производные наркотических средств и психотропных веществ» [5]. В данной статье используются понятия «наркотики» и «дизайнерские наркотики», под которыми подразумеваются, в основном, наркотические средства и психотропные вещества. Первоначально разработка этих веществ вовсе не преследовала цель внедрения на наркорынок новых препаратов. Так, ДЛК и ее производные (синтезированы в 30-е гг. 20-го века) представляли интерес для психиатров (создание моделей психических болезней), а также для военных химиков (возможность использования против живой силы противника в качестве отравляющих веществ несмертельного действия) [6-9]. Амфетамин

и метамфетамин (оба синтезированы еще в конце 19-го века) широко использовались во второй мировой войне как союзниками, так и странами «оси» [10-11].

Сложно было считать дизайнерскими наркотиками созданные в 30-е гг. 20-го века катиноны: полусинтетический меткатинон (эфедрон) и синтетический мефедрон. Оба препарата создавались в интересах фармакологии [12-13]. Например, в СССР в 30-40-е гг. 20-го века предпринимались попытки использовать меткатинон для лечения депрессии [12]. Связана ли с этими событиями вспышка эфедроновой наркомании в нашей стране в 60-70-е гг. – неясно [14].

Схожая история произошла и с фенциклидином (РСР), диссоциативным наркотиком, разработанным в 50-е гг. 20-го века с целью клинического использования для лечения последствий закрытой травмы мозга, инсультов, судорог. Предполагалось его внедрение в анестезиологическую практику в качестве диссоциативного анестетика. К примеру, фенциклидин выпускался в виде 0,25% раствора под названием «сернил». Присутствие выраженной психотомиметической активности способствовало быстрому запрету агента в клинике [8, 15].

Точка зрения о значительно более раннем наступлении эры ДН высказывается в исследовании [16]. Такая позиция имеет довольно убедительное обоснование в виде исторических фактов: распространение в незаконном обороте героина вскоре после его синтеза (1874 г.), психоделическая эпидемия 60-х гг. 20-го века на Западе, вызванная ДЛК, и иные события. Схожего мнения придерживаются авторы работы [17]: они полагают, что период начала активной разработки ДН – 60-е гг. 20-го в.

Тем не менее, специалисты из Великобритании [18] считают, что реальная история дизайнерских наркотиков началась с момента синтеза фенилэтиламина (фенэтиламина), выполнявшегося под руководством А.Ф.Шульгина [19]. С конца 70-х гг. прошлого века синтезировано более 200 новых ПАВ, многие из которых широко представлены на наркорынке: 2С-В – 2,5-диметокси-4-бромфенэтиламин; 2С-С – 2,5-диметокси-4-хлорфенэтиламин; 2С-D – 2,5-диметокси-4-метилфенэтиламин; 3,4-метилендиоксиметамфетамин – MDMA, «экстази»; 3,4-метилендиоксиамфетамин – MDA и др. При этом следует признать, что в реальности синтез MDMA и MDA выполнен намного раньше – в начале 20-го века [20-21].

И все же настоящий «бум» проникновения ДН на наркорынок приходится на первое десятилетие 21-го века: фенилэтиламины, пиперазины, триптамины, синтетические катиноны, синтетические каннабиноиды и психоактивные вещества других групп [22-23].

О нарастании незаконного оборота новых психоактивных веществ свидетельствуют ежегодные доклады Европейского центра мониторинга наркотиков и наркозависимости – EMCDDA и Управления ООН по наркотикам и преступности – UNODC [22-23], материалы опросов и анкетирования больших групп населения различных стран, данные по лечению острых отравлений дизайнерскими наркотиками, рост числа передозировок, в том числе и летальных, и другая информация [12, 18, 24-25]. Следует отметить, что в официальных документах Европейского центра мониторинга наркотиков и наркозависимости и Управления ООН по наркотикам и преступности используется термин «новые психоактивные вещества (new psychoactive substances, NPS)», под которым понимают не только синтетические ПАВ, но и агенты природного происхождения. Понятие «new (novel) psychoactive substances» в настоящее время все чаще используется и в научных публикациях.

Механизмы токсичности некоторых дизайнерских наркотиков

Судя по докладам Европейского центра мониторинга наркотиков и наркозависимости и Управления ООН по наркотикам и преступности, общее число ДН, находящихся в незаконном обороте, превышает 300 наименований [22-23]. Анализ динамики прироста новых ПАВ, в том числе и дизайнерских наркотиков, в странах Евросоюза за последние годы показывает, что наиболее многочисленными группами считаются синтетические каннабиноиды, фенилэтиламины, синтетические катиноны, триптамины, пиперазины [22]. В данной статье наибольшее внимание будет уделено веществам из перечисленных групп ДН. Ведущее место по числу агентов и по распространенности среди потребителей занимают синтетические каннабиноиды.

Синтетические каннабиноиды

На нелегальном рынке синтетические каннабиноиды (СК) появились в середине нулевых годов 21-го века в составе курительных смесей. В Европе такие смеси называют «спайсами», а в США – «K2» (по имени второй после Джомолунгмы горы Чогори в системе Каракорума, имеющей обозначение «K2») [26-27].

В Европе в 2008 г. в незаконном обороте обнаружен первый СК – JWH-018 (JWH – по имени и фамилии профессора John William Huffman – руководителя группы исследователей по поиску новых лекарственных препаратов среди синтетических каннабиноидов). В 2010, 2011, 2012 и 2013 гг. в странах Евросоюза на наркорынке

выявлено соответственно 11, 23, 30 и 29 агентов. Как следует из доклада [28], на конец 2013 г. общее число СК, зарегистрированных EMCDDA, составило 104 наименования. Непрерывно возрастал как общий список наркотиков, так и число химических групп, к которым они принадлежали: «классические» каннабиноиды, «неклассические» каннабиноиды, нафтоиндолы, нафтилметииндолы, фенилацетииндолы, бензоиндолы, нафтоилпирролы, адамантоиндолы, циклопропииндолы, индазолкарбоксамиды, хиолининдолкарбоксилаты и др. (рис. 1).

Окончательные представления о токсикокинетике СК не сформировались. Отчасти – из-за многочисленности данной группы дизайнерских наркотиков, отчасти – по причине довольно короткого периода их изучения. Тем не менее, предполагается, что СК – это липофильные агенты, легко проникающие в мозг [29]. В экспериментах на грызунах получены и количественные характеристики кинетики СК. Такие данные имеются для JWH-018, JWH-073 JWH-122 и JWH-210 [30-31].

Метаболизм синтетических каннабиноидов происходит в системе цитохрома P-450 (I фаза биотрансформации). В основном, наши сведения о метаболизме СК базируются на показателях биотрансформации JWH-018 [32-34], хотя появились данные и о путях метаболизма других синтетических каннабиноидов [35-36]. Основными процессами первой фазы биотрансформации являются гидроксирование, карбоксилирование и N-деалкилирование. Гидроксилируются индольное и нафталиновое кольца или алкильный радикал. В последующем алкильный радикал подвергается карбоксилированию. Метаболиты, образовавшиеся посредством гидроксирования по индольному кольцу, обозначают приставкой M1-M4, по алкильному радикалу – M5, а карбоксилированный интермедиат – M6. Вторая фаза биотрансформации – глюкуронидная конъюгация – проходит в печени с участием изоферментов уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы УДФ-ГТ1A1, УДФ-ГТ1A9 и УДФ-ГТ1B7. В легких эту функцию выполняет энзим УДФ-ГТ1A7, а в головном мозге – УДФ-ГТ1A3 и УДФ-ГТ2B7. Существует также экстрагепатическая глюкуронизация, иницируемая УДФ-ГТ1A10 [32]. С мочой выделяются преимущественно M5- и M6-метаболиты JWH-018 и JWH-073 [37].

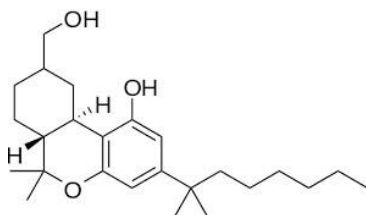
Особенностью превращений СК в I фазе биотрансформации является образование нескольких (а не одного, как в случае с Δ^9 -тетрагидроканнабиолом, Δ^9 -ТГК) активных метаболитов. Например, при метаболизме JWH-018 активными являются девять моногидроксированных интермедиатов [38]. По-видимому, высокий наркотический потенциал синтетических каннабиноидов, значительная токсичность и большая (в

сравнении с препаратами конопли) продолжительность действия обусловлены не только выраженным сродством интактных агентов к каннабиноидным рецепторам первого подтипа (CB₁-рецепторы), но и биологическими эффектами метаболитов первой фазы биотрансформации. Например, в работе [38] оценивали биологическую активность моногидроксилированных интермедиатов аминокислотиндола JWH-018: JWH-018-M1, JWH-018-M2, JWH-018-M3, JWH-018-M4, JWH-018-M5 и монокарбоксилированного агента JWH-018-M6. В радиолигандном исследовании установлено высокое сродство JWH-018 и его метаболита JWH-018-M1 к CB₁-рецепторам синаптических мембран головного мозга мышей. Аффинитет названных каннабиноидов приблизительно в 10 раз превышал соответствующий показатель для Δ⁹-тетрагидроканнабинола, а у метаболитов JWH-018-M2-M5 и у Δ⁹-ТГК сродство к рецепторам было одинаковым. JWH-018 и JWH-018-M1 по тестам гипотермии и угнетения спонтанной двигательной активности (опыты на мышах) в несколько раз превосходили Δ⁹-ТГК. Следовательно, в проявлении токсичности JWH-018 существенную роль играют активные метаболиты I фазы биотрансформации. Высказано предположение, что эффекты интермедиатов JWH-018 могут реализовываться как через эндоканнабиноидные механизмы, так и с участием других нейромедиаторных систем (медиаторных аминокислот, биогенных аминов), а также натриевых, кальциевых каналов и т.д.

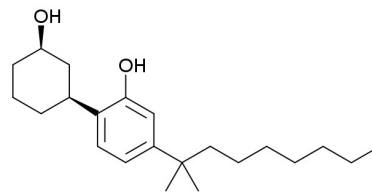
Токсикодинамика синтетических каннабиноидов основывается на их способности активировать эндоканнабиноидные системы через каннабиноидные рецепторы первого подтипа. Многие СК обладают высоким аффинитетом к названным рецепторам, многократно превышающим таковой для Δ⁹-ТГК [39-41].

Токсическое действие синтетических каннабиноидов реализуется посредством возбуждения пресинаптических CB₁-гетерорецепторов (расположены на пресинаптических окончаниях нейронов иной химической модальности). Возбуждение CB₁-рецепторов приводит к модуляции высвобождения (экзоцитоза) нейромедиаторов-аминокислот (ГАМК, глутамат, аспартат, глицин), биогенных аминов (норадреналин, дофамин, серотонин), ацетилхолина, пептидов и т.д. Следовательно, изменение активности эндоканнабиноидных систем под влиянием СК отражается на процессах нейротрансмиссии, синаптической пластичности, обучения и памяти. Не исключается возможность того, что СК могут проявлять эффекты и с вовлечением иных, неканнабиноидных механизмов (см. обзор [42]).

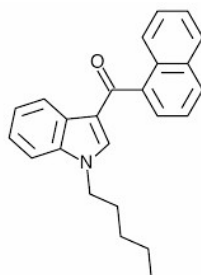
Имеются указания на присутствие цитотоксического действия в спектре биологической активности СК [43-44], но делать окончательное заключение по данному вопросу преждевременно.



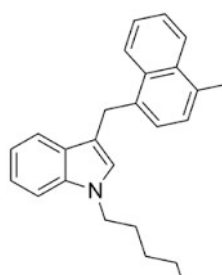
«Классический» каннабиноид HU-210



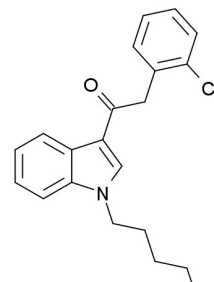
«Неклассический» каннабиноид CP-47497 (C8)



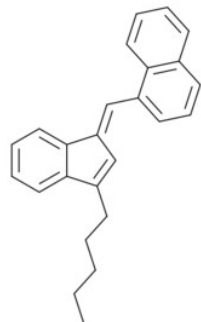
Нафтоилиндо́л JWH-018



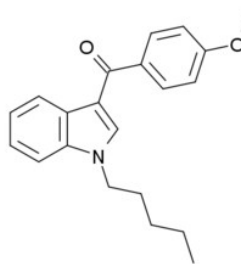
Нафтилмети́ндо́л JWH-184



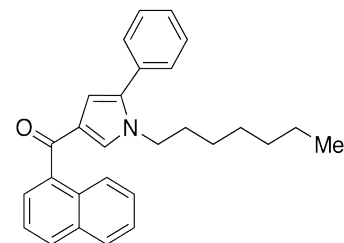
Фенилацети́ндо́л JWH-203



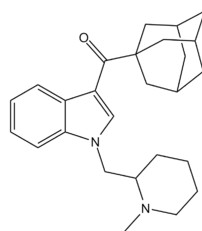
Нафтилмети́линде́н JWH-176



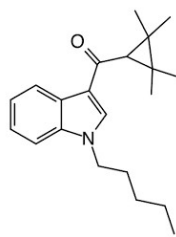
Бензои́линдо́л RCS-4



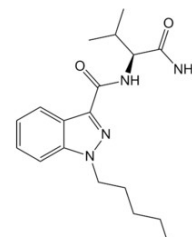
Нафтои́лпирро́л JWH-146



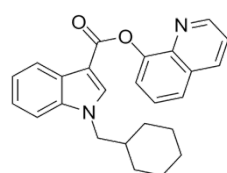
Адамантои́линдо́л AM-1248



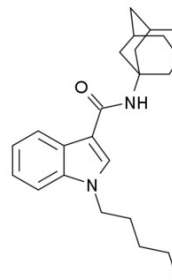
Циклопропи́линдо́л UR-144



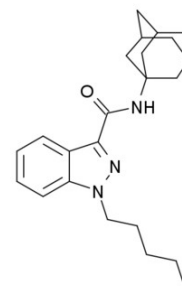
Индазо́лкарбокса́мид АВ-
PINACA



Хиноли́ниндо́лкарбокса́лат
QUINIC



Адаманти́линдо́лкарбокса́мид
APICA



Адаманти́линдазо́лкарбокса́мид
APINACA

Рис. 1. Структурные формулы некоторых синтетических каннабиноидов

В целом, можно говорить, что синтетические каннабиноиды по токсичности и наркогенному потенциалу существенно превосходят натуральный каннабиноид – Δ^9 -ТГК. Причинами такого несоответствия являются:

- более высокое сродство СК к СВ₁-рецепторам;
- образование в процессе биотрансформации СК нескольких биологически активных интермедиатов (при метаболизме Δ^9 -ТГК – только один активный промежуточный продукт);
- при курении травяных смесей возможно поступление в организм сразу нескольких СК, каждый из которых значительно превосходит Δ^9 -ТГК по сродству к СВ₁-рецепторам, а следовательно – и по биологической активности. Нельзя исключать возможности не только суммации эффектов нескольких агентов, поступивших в организм, но и взаимного потенцирования токсического действия [27].

Не следует также забывать, что курительные смеси, содержащие СК, имеют в составе и другие биологически активные субстанции:

- дитерпены сальвинорины А, В, С, D, Е, F – компоненты шалфея предсказателей (*Sálvia divinórum*);
- амиды лизергиновой кислоты, в том числе эргин, эргоновин, изоэргин – содержатся в семенах малой гавайской древовидной розы (*Argyrea nervosa*);
- апорфин и нуциферин – компоненты цветов голубого лотоса (*Nymphaea caerulea*), обладающие седативной и эйфоризирующей активностью;
- психоактивные вещества других групп: галлюциногены, энтактогены, психостимуляторы и пр.

Данные агенты могут модифицировать токсические эффекты синтетических каннабиноидов.

Первые публикации о неблагоприятных последствиях систематического потребления травяных смесей, содержащих синтетические каннабиноиды, появились в СМИ. В научной литературе этот вопрос активно обсуждается с 2009-2010 гг.

Острые проявления воздействия синтетическими каннабиноидами сходны с эффектами каннабиса [45]. При систематическом приеме рассматриваемых агентов формируется «традиционные» синдромы толерантности, психической зависимости, абстинентный, что позволяет отнести данную патологию к F12 «Психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением каннабиноидов».

Следует отметить, что наркологические аспекты клинических наблюдений представлены менее значимо по сравнению с токсикологической (токсикокинетической) и психиатрической составляющими.

Учитывая прямую корреляционную зависимость между сродством агонистов к СВ₁-рецепторам и их биологической активностью, можно предположить, что высокоаффинные препараты (JWH-018, JWH-122, JWH-081, HU-210 и др.) будут вызывать выраженные интоксикации с тяжелыми психическими, вегето-сосудистыми и иными нарушениями. Действительно, за последние годы опубликованы наблюдения множества случаев передозировок при употреблении травяных смесей, содержащих СК, формирования психотических состояний [46-52], однако психопатологические аспекты (скорость формирования синдромов зависимости, прогрессивность течения болезни, коморбидность и пр.) до настоящего времени не оценивались.

Следует заметить, что за период 2012-2013 гг. в США наметилась тенденция по снижению числа острых отравлений СК. Так, после пика в 2011 г. (6968 случаев) в 2012 г. общее число передозировок за год уменьшилось до 5230 случаев, а в 2013 г. – до 2668. Явное снижение количества отравлений рассматриваемыми агентами хорошо прослеживается при анализе числа случаев с января по сентябрь 2012/2013 гг.: январь – 657/177; февраль – 634/251; март – 644/253; апрель – 498/267; май – 507/276; июнь – 497/227; июль – 459/184; август – 346/200; сентябрь – 315/193 (данные на 25.10.2013 г.). Следовательно, общее число случаев за указанный период в 2012 г. составило 4257, в то время как в 2013 г. – 2028. Впрочем, судя по последним данным Американской ассоциации центров по контролю за отравлениями (American Association of Poison Control Centers), в 2014 г. выявился новый подъем числа передозировок СК – 3677 случаев [46].

Фенилэтиламины

Фенилэтиламины, именуемые также фенэтиламинами, относятся к одной из наиболее многочисленных групп ДН. Основными проявлениями токсичности являются нарушения восприятия (иллюзии и галлюцинации), психостимулирующие и эмпатогенные (эмпатоген – вещество, усиливающие сопереживание эмоционального состояния другого человека; сходный термин: энтактоген) эффекты. В соответствии с представлениями R.A.Glennon [53], фенилэтиламины являются составной частью группы соединений под названием «фенилалкиламины». Фенилалкиламины, кроме фенилэтиламинов, включают фенилизопропиламины. Наконец, сами фенилалкиламины входят в состав более общей

группы – арилалкиламинов. В последней, наряду с фенилалкиламинами, находятся и индолалкиламины (делятся на N-замещенные триптамины, α -алкилтриптамины, эрголины или лизергамиды и β -карболины). Сходную с фенилалкиламинами структуру имеют синтетические катионы – см. рис. 2.

Фенилэтиламины нередко называют 2C-агентами, 2C-дизайнерскими наркотиками (2C-designer drugs) [12, 17, 54-55]. Акроним «2C» означает наличие двух атомов углерода между бензольным кольцом и азотом. Большинство 2C-агентов – это 2,3,4,5-замещенные фенилэтиламины. Чаще в положениях 2 и 5 – метоксигруппы (рис. 3).

Первый агент серии 2C был синтезирован в 1974 г. А.Ф.Шульгиным. Это вещество 2C-B – 2,5-диметокси-4-бромфенэтиламин. В начале 1990-х гг. 2C-B стал продаваться на черном рынке как заменитель MDMA («экстази»). К 1991 г. общее число ПАВ, синтезированных под руководством А.Ф.Шульгина, превысило 200 наименований [19]. Многие из полученных веществ принадлежали к семейству фенилэтиламинов: 2,5-диметокси-4-(n)-пропилтиофенэтиламин (2C-T-7); 2,5-диметокси-4-этилфенэтиламин (2C-E); 2,5-диметокси-4-метилфенэтиламин (2C-D); 2,5-диметокси-4-хлорфенэтиламин (2C-C); 2,5-диметокси-4-йодофенэтиламин (2C-I); 2,5-диметокси-4-этилтиофенэтиламин (2C-T2); 2,5-диметокси-4-изопропилтиофенэтиламин (2C-T-4); 2,5-диметокси-4-нитрофенэтиламин (2C-N); 2,5-диметокси-4-пропилфенэтиламин (2C-P) и др.

Сведения о токсикокинетике фенилэтиламинов весьма ограничены [56-58]. Предполагается, что I фаза биотрансформации протекает с участием MAO-A и MAO-B, а также микросомальных монооксигеназ (изофермент CYP2D6).

Основные процессы:

- окислительное дезаминирование с последующим окислением и образование соответствующей кислоты, либо восстановление в соответствующий спирт;
- O-деметилирование;
- N-ацетилирование;
- окисление серы (для соединений типа 2C-T-7, 2C-T-2).

Наиболее активный путь деградации 2C-веществ состоит в отщеплении метильных групп в позициях 2 и 5 ароматического кольца [56-59]. Образующиеся интермедиаты способны вступать в реакции серной и/или глюкуронидной конъюгации и N-ацетилирования [56, 59-60].

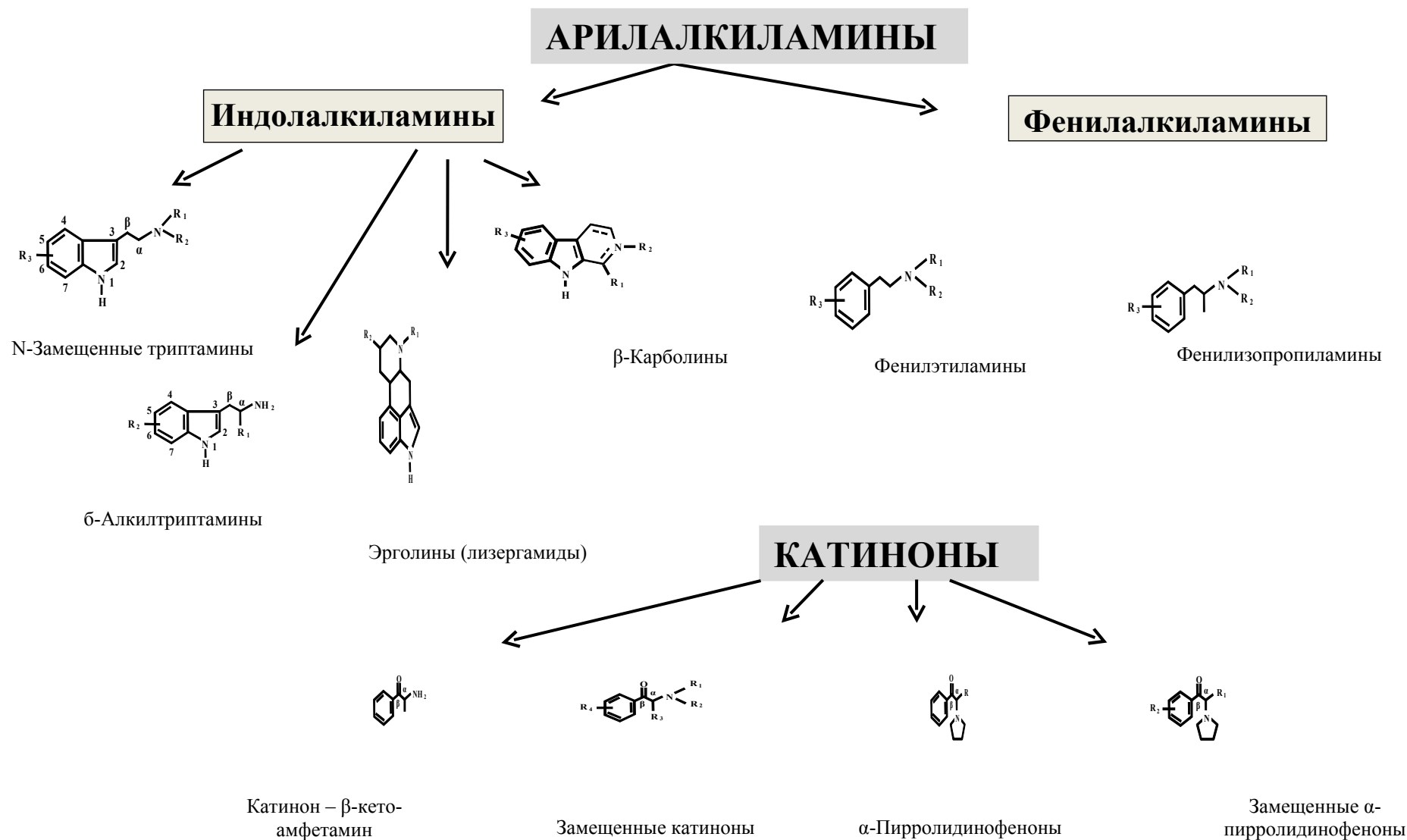


Рис. 2. Структурные формулы арилалкиламинов и катинонов

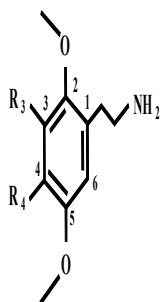


Рис. 3.
2,3,4,5-Замещенные
фенилэтиламины.

*Примечание: радикалы
обозначены в
соответствии с
номером атома
углерода*

Механизмы токсичности и наркотический потенциал соединений 2С определяются, в основном, их сродством к серотониновым рецепторам первого-третьего подтипов: 5-НТ₁–5-НТ₃-рецепторы. Ведущий механизм – агонистическое взаимодействие преимущественно с 5-НТ_{2А}-рецепторами [55, 61]. При этом следует признать, что до настоящего времени нет четкого представления о конкретных подтипах 5-НТ₂-серотониновых рецепторах, вовлеченных в реализацию галлюциногенных и аддитивных эффектов фенилэтиламинов. Относятся ли эти рецепторы к пре- или постсинаптическим. Не ясно, на каких структурах нейрона они расположены (соматические, аксональные, дендритные, смешанные). До конца не изучены трансдукторные системы,

модуляция которых сопровождается токсическим действием галлюциногенов. Непонятна роль сопряженных нейромедиаторных систем (глутаматергические, дофаминергические и др.).

Нельзя исключать возможность влияния фенилэтиламинов на системы транспорта, обеспечивающие обратный захват и экзоцитоз моноаминов (дофамина, серотонина и норадреналина). Убедительных доказательств такой гипотезы пока нет. В частности, в исследовании [62] 2С-агенты 2С-I, 2С-E, 2С-C и ТМА-2 слабо влияли на высвобождение и на реаптейк всех трех моноаминов изолированными синапсосомами крыс. Выявленное же усиление высвобождения дофамина в прилежащем ядре грызунов под влиянием фенилэтиламина [63-64] следует интерпретировать как нейрохимический эквивалент наркотического действия данного ПАВ. Это обычная реакция при воздействии различными веществами, обладающими аддитивным потенциалом.

Клиника отравления меняется по мере увеличения токсической дозы: стимулирующие эффекты при использовании малых доз → появление галлюцинаций на фоне роста дозы → развитие делириозных состояний, гипертермия, судороги, отек легких, сердечно-сосудистая недостаточность и иные осложнения [17]. Обзор зафиксированных передозировок, в том числе и со смертельным исходом выполнен в работе [17].

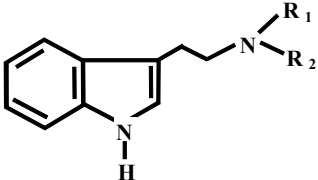
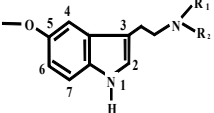
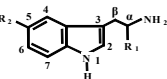
Триптамины

По химической структуре триптамины (ТА) относятся к индолалкиламинам, среди которых выделяют N-замещенные триптамины и α-алкилтриптамины (рис. 2). Первая группа соединений более многочисленна, особенно с учетом усложнения структуры

посредством замещения в молекуле индола. Основные представители триптаминов представлены в табл.

Таблица

Структурные формулы некоторых триптаминов

 N-Замещенные триптамины	 5-Метокситриптамины	 α-Алкилтриптамины
• Диэтилтриптамин; R₁=R₂=этил • Дипропилтриптамин; R₁=R₂=пропил • Диизопропилтриптамин; R₁=R₂=изопропил • N-Метил-N-изопропилтриптамин; R₁=метил, R₂=изопропил	• 5-Метоксидиэтилтриптамин; R₁=R₂=этил • 5-Метоксидипропилтриптамин; R₁=R₂=пропил • 5-Метоксидиизопропилтриптамин; R₁=R₂=изопропил • 5-Метоксидиаллилтриптамин; R₁=R₂=аллил • 5-Метокси- N-метил-N-изопропилтриптамин; R₁=метил, R₂=изопропил	• α-Метилтриптамин; R₁=метил, R₂=H • α-Этилтриптамин; R₁=этил, R₂=H • 5-Метокси-α-метилтриптамин; R₁=метил, R₂=оксиметил

Примечание: триптамины природного происхождения буфотенин, норбуфотенин, диметилтриптамин, 5-бромодиметилтриптамин, псилоцин, псилоцибин, 5-метоксидиметилтриптамин и др. в таблице не представлены.

Триптамины рассматриваются как одна из групп ПАВ, обладающих галлюциногенной активностью [24, 65-67]. Некоторые из природных ТА издавна использовались в религиозных обрядах: псилоцин, псилоцибин, диметилтриптамин. На наркорынке синтетические ТА появились в конце 1990-х гг. [68]. Среди новых ПАВ, появляющихся в нелегальном обороте, триптамины занимают четвертое место, уступая лишь синтетическим каннабиноидам, фенилэтиламинам и синтетическим катинонам [22-23].

В структуре ТА важное значение имеет наличие 2-х атомов углерода между индолом и аминогруппой. Такая же закономерность, как указывалось выше, характерна и для галлюциногенов из группы фенилэтиламина. Наличие метоксигруппы в положении 5 индола усиливает галлюцинаторную активность. Модификация же индола по 6-й и 7-й позициям, как правило, понижает биологическую активность соединения [66].

В биотрансформацию ТА вовлечены моноаминоксидаза и цитохром P-450. Наиболее активно идут процессы О-деметилирования, 6-гидроксилирования, N-деалкилирования. Образующиеся метаболиты вступают в реакции глюкуронидной и сульфатной конъюгации [69-70].

В формировании галлюцинаторного эффекта триптаминов, по-видимому, решающее значение имеет возбуждение 5-HT_{2A}- и 5-HT_{1A}-гистаминовых рецепторов [61, 64]. Есть доказательства того, что развитие галлюцинаций и наркогенный потенциал дипропилтриптамина (DPT) определяются агонистическим взаимодействием наркотика с выше названными популяциями серотониновых рецепторов. Так, у мышей-самцов линии Swiss Webster DPT вызывал стереотипные подергивания головой (поведенческий эквивалент галлюциногенной активности у грызунов). Данное явление подавлялось селективным 5-HT_{2A}-антагонистом M100907 и в меньшей степени - селективным 5-HT_{1A}-антагонистом WAY-100635 (WAY-100635 также является агонистом D₄-дофаминовых рецепторов). Антагонист 5-HT_{2A}-рецепторов также превосходил 5-HT_{1A}-антагониста по способности подавлять наркогенный потенциал DPT (тест дискриминации на крысах-самцах линии Fischer-344). Сделано заключение, что галлюциногенные и аддиктивные эффекты DPT в диапазоне малых доз вероятнее всего реализуются с вовлечением 5-HT_{1A}-рецепторов, тогда как на фоне больших доз возрастает роль 5-HT_{2A}-рецепторов [71]. В целом же аффинитет и селективность триптаминов к серотониновым рецепторам ниже в сравнении с соответствующими показателями для фенилэтиламина [72]. ТА могут влиять на процессы транспорта серотонина как в пресинаптическом окончании (за счет модуляции транспортных систем синаптических везикул), так и за счет изменения транспортных систем моноаминов в пределах пресинаптической мембраны [62, 73].

У людей психотомиметики эрголин ДЛК, триптамин псилоцибин, фенилэтиламин мескалин и производное амфетамина 2,5-диметокси-4-метиламфетамин (DOM) вызывают сходные нарушения, хотя перечисленные ПАВ имеют значительные структурные различия. С другой стороны, эффекты перечисленных ПАВ, в том числе и триптаминов, отличаются от проявлений токсического действия других галлюциногенов: мускариновых антагонистов, психостимуляторов, энтактогенов и антагонистов NMDA-рецепторов [19, 74-76]. Сходство клинических проявлений интоксикации и развитие перекрестной

толерантности при экспозициях к триптаминам и фенилэтиламинам свидетельствует об общности их биологических мишеней. В первую очередь речь идет о 5-НТ_{2А}-рецепторах серотонина [72].

Случаи передозировок триптаминами, в том числе и фатальных, весьма редки [46, 66, 77]. Передозировки сопровождаются тахикардией, гипертонией, ажитацией и галлюцинациями [78].

Синтетические катиноны

Данная группа ПАВ по масштабам внедрения на нелегальный рынок соответствует фенилэтиламинам и уступает только синтетическим каннабиноидам [23, 28].

Катинон и катин являются алкалоидами кустарникового растения ката (*Catha edulis*), произрастающего на Аравийском полуострове и в восточных районах Африки.

Жевание листьев ката относится к многовековой традиции народов, населяющих названные регионы. Психостимулирующий эффект при этом определяется катиноном, поскольку катин не обладает заметной биологической активностью. Систематическое жевание листьев ката создавало определенные медицинские проблемы для потребителей [79]. Но ситуация стала быстро меняться во второй половине нулевых годов, когда в незаконном обороте появились сразу 6 синтетических катинонов (см. рис. 4). Однако, как отмечалось выше, еще в 1970-х гг. в СССР наркопотребителями широко использовался меткатинон (эфедрон). В США этот наркотик получил распространение в начале 90-х гг. прошлого века [80].

В последние годы происходит непрерывный прирост числа синтетических катинонов на наркорынке стран Евросоюза. Самым «урожайным» пока остается 2010 г. – 15 наименований [28]. Структурные формулы некоторых из них представлены на рис. 4. Быстрое распространение синтетических катинонов происходило и в США. В частности, в этой стране до 2011 г. основными наркотиками данной группы были мефедрон, 3',4'-метилендиоксипировалерон (MDPV), метилон, нафирон, 4-фторметкатинон (флефедрон), 3-фторметкатинон, метедрон и бутилон. Психоактивные вещества перечисленной группы назвали первой генерацией «солей для ванн» [80-82]. Обычно они продавались под названиями «соли для ванн», «удобрения для растений», «репелленты», «пятновыводители» и др. В незаконном обороте наиболее часто встречались MDPV, мефедрон и метилон. Например, в США эти агенты занимали до 98% от всего нелегального рынка синтетических катинонов [80].

После 2011 г. на нелегальных рынках многих стран появились синтетические катиноны 2-го поколения: 4-метил-N-этилкатинон, 4-метил- α -пирролидинопропиофенон,

α -пирролидинопентиофенон, пентедрон, пентилон [80, 82]. Общее число синтетических катинонов, находящихся в незаконном обороте, к 2014 г. превысило 40 наименований [83]. Единственным разрешенным к клиническому применению катиноном является бупропион. Используется в качестве антидепрессанта и средства для лечения никотиновой зависимости [13, 84].

Нынешняя популярность синтетических катинонов – это отражение динамических процессов, сопутствующих феномену «дизайнерские наркотики», когда после запрета очередного ПАВ, на наркорынок немедленно поступает его легальная альтернатива.

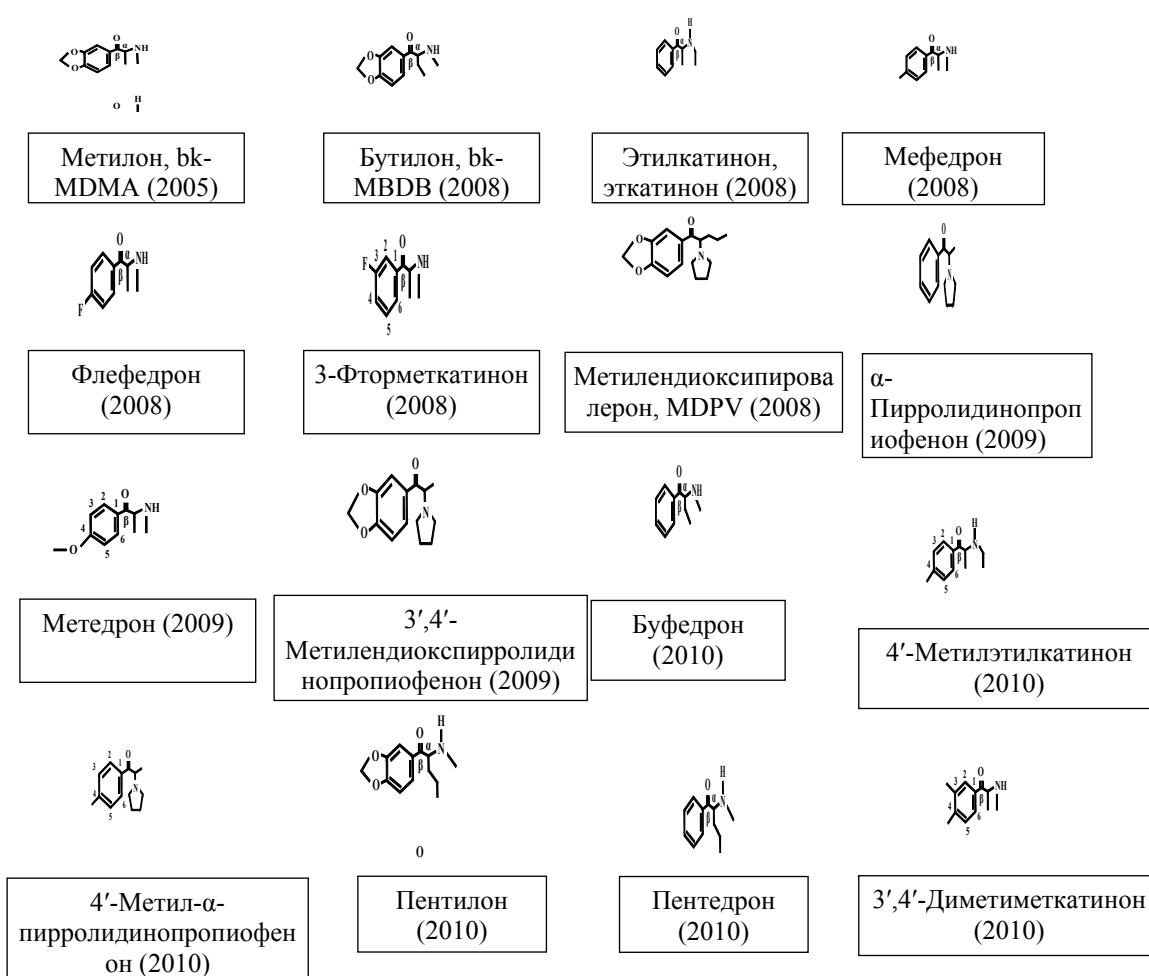


Рис. 4. Структурные формулы некоторых синтетических катинонов (в скобках указан год обнаружения на наркорынке стран Евросоюза).

Примечания:

аббревиатура «bk» означает присутствие кетонной группы при β -углеродном атоме;

существуют и другие названия синтетических катинонов:

фенилпропаноламины, β -кето-амфетамины, β -кето-фенилизопропиламины, бензил-кетоамфетаминами, bk-амфетаминами

Действительно, появлению синтетических катинонов на черном рынке предшествовали меры по ограничению оборота «классических» психостимуляторов амфетамина, метамфетамина, кокаина, MDMA («экстази»). Ответом на запретительные мероприятия стало внедрение на наркорынок дизайнерских психостимуляторов другого класса – пиперазинов (начиная с 1970-х гг.) [85]. Появление на нелегальном рынке в середине-конце нулевых годов дизайнерских психостимуляторов еще одного класса, синтетических катинонов, можно считать ответной реакцией на ограничение оборота пиперазинов [80]. Как и в случае с пиперазинами, новые ДН должны стать альтернативой уже запрещенным психостимуляторам амфетамину, кокаину, «экстази», метамфетамину [80-85].

Считается, что процессы токсикокинетики и биотрансформации синтетических катинонов, амфетаминов и фенилэтиламинов весьма сходны, поскольку имеется очевидная близость структур веществ [56]. Присутствие кетогруппы несколько снижает проницаемость синтетических катинонов через ГЭБ [86-88]. Кроме того, кетогруппа может подвергаться восстановлению с образованием алкоголя.

В качестве примера биотрансформации катинонов можно рассмотреть метаболизм мефедрона у крыс-самцов линии Спрейг-Доули, получавших наркотик перорально в дозе 30 мг/кг. В образцах крови грызунов через 30, 60 и 120 мин выявлялись продукты N-деметилирования, гидроксилирования, карбоксилирования [86]. Для более детального представления о возможных путях биотрансформации мефедрона данные работы [86] дополнены сведениями из других источников [57, 89-91] (рис. 5). Видно, что гидроксилированию подвергается как неизменная молекула мефедрона, так и метаболит после N-деметилирования. В первой фазе биотрансформации основную роль играет цитохром P-450 CYP2D6. Как и в случае с амфетаминами, присутствие метильной группы в α -позиции этильного радикала катинонов затрудняет их деградацию с участием моноаминоксидаз. Вторая фаза протекает с вовлечением процессов ацетилирования и глюкуронидной конъюгации [89, 92].

Наличие пирролидинового кольца обуславливает некоторые особенности токсикокинетики и метаболизма α -пирролидинофенонов. Так, пирролидинофеноны превосходят другие катиноны по способности преодолевать ГЭБ, но уступают по этому показателю амфетаминоподобным психостимуляторам [87, 93]. Основные пути метаболизма α -пирролидинофенонов [87]:

- восстановление кетонной группы с образованием спирта;
- гидроксилирование в положении 2 пирролидинового кольца с последующим окислением до γ -лактама;

- гидроксилирование 4'-метильной группы с последующим карбоксилированием. Такой путь метаболизма характерен для 4'-метил- α -пирролидинопропиофенона, 4'-метил- α -пирролидинобутиофенона, пировалерона, 4'-метил- α -пирролидиногексиофенона, т.е. для наркотиков, имеющих метильный радикал в 4-ом положении ароматического кольца;
- деметилирование 4'-метоксигруппы с образованием 4'-гидрокси метаболита (для 4'-метокси- α -пирролидинопропиофенона, 4'-метокси- α -пирролидинобутиофенона, 4'-метоксипировалерона, 4'-метокси- α -пирролидиногексиофенона);
- деметилирование 3',4'-метилendioксигруппы с последующим метилированием 3'- или 4'-гидроксилов (для 3',4'-метилendioкси- α -пирролидинопропиофенона, 3',4'-метилendioкси- α -пирролидинобутиофенона, 3',4'-метилendioксипировалерона, 3',4'-метилendioкси- α -пирролидиногексиофенона);
- конъюгация протекает по типу ацетилирования, связывания с глюкуроновой кислотой и с сульфатами.

Имеются особенности метаболизма различных α -пирролидинофенонов (см. обзоры [87, 94]).

Предпринимаются попытки оценить закономерности биотрансформации синтетических катинонов и у людей [90, 95]. У людей лучше всего изучены процессы метаболизма катинона, поскольку период исследований охватывает несколько десятилетий (см. обзор [91]).

Токсикодинамика синтетических катинонов, в основном, соответствует механизмам токсичности «классических» психостимуляторов: кокаина, амфетамина, метамфетамина, «экстази». Следовательно, катиноны являются психостимуляторами, хотя и уступают по этому показателю своим фенилизопропиламиновым аналогам. Более низкая активность связана со слабым проникновением через ГЭБ (присутствие полярной кетогруппы) [13, 28, 93].

Главные клинические и наркологические проявления экспозиций к катинонам основаны на возбуждении моноаминергических систем головного мозга и организма в целом. Причиной активации является нарастание синаптической концентрации дофамина, норадреналина и серотонина. Нейрохимические мишени синтетических катинонов – системы транспорта моноаминов, обеспечивающие их обратный захват (реаптейк) из синаптической щели:

- система транспорта дофамина (dopamine transporter – DAT);
- система транспорта норадреналина (norepinephrine transporter – NET);
- система транспорта серотонина (serotonin transporter – SERT);

- везикулярный транспортер моноаминов (vesicular monoamine transporter 2 – VMAT2).

Ингибирование DAT, SERT и NET сопровождается ослаблением реаптейка моноаминов и увеличением их концентрации в синаптической щели. Такой путь активации сходен с механизмом действия кокаина – этот психостимулятор блокирует обратный захват преимущественно дофамина и норадреналина [18, 93, 96].

Синтетические катиноны могут выступать в качестве субстратов систем транспорта моноаминов (DAT, NET и SERT). После взаимодействия с транспортером агент транслоцируется в пресинаптическое окончание и индуцирует реверсивный транспорт моноамина (т.е. система транспорта начинает «выкачивать» нейромедиатор из пресинаптического пространства в синаптическую щель). Такие вещества принято называть релизерами. Подобный механизм токсичности свойственен амфетамину, метамфетамину и MDMA [97-99].

Наконец, третий механизм фармакологической активности катинонов – ингибирование системы транспорта нейромедиаторов-моноаминов в синаптические пузырьки (система VMAT2). В результате моноамины накапливаются в цитоплазме пресинаптического окончания, что облегчает их последующее высвобождение в синаптическую щель [100-101].

В зависимости от нейрохимического профиля синтетические катиноны могут быть распределены в следующие группы [102]:

- катиноны, являющиеся неселективными ингибиторами систем транспорта моноаминов, т.е. по механизму действия напоминают кокаин (мефедрон, метилон, этилон, бутилон, нафирон). Нафирон также проявляет свойства релизера серотонина, что приближает его к MDMA;

- катиноны, напоминающие метамфетамин (катинон, меткатинон, флефедрон). Ингибируют системы реаптейка моноаминов и усиливают высвобождение дофамина (т.е. являются релизерами дофамина);

- пировалерон и метилендиоксипировалерон являются мощными и селективными ингибиторами реаптейка дофамина и норадреналина и не обладают свойствами релизеров моноаминов.

Клинические эффекты синтетических катинонов и «классических» психостимуляторов сходны: после приема наркотиков ускоряется мышление, повышается двигательная активность, появляется чувство эйфории, возрастает сексуальное влечение. Нарастание интоксикации сопровождается присоединением галлюцинаций, паранойи, бессонницы, ажитации, суицидальных мыслей. Признаками симпатомиметического

действия являются мидриаз, тахикардия, гипертония. Отмечены случаи судорог, серотонинового синдрома, рабдомиолиза, поражения почек и иных осложнений [13, 87, 103-105].

В США пик острых отравлений катинонами пришелся на 2011 и 2012 гг. – 6137 и 2691 случай соответственно. В 2013 г. – 995 случаев, в 2014 г. – 582 случая [46]. Имеются сведения и о смертельных передозировках этими наркотиками (см. обзоры [13, 46, 91, 105]).

ФАЗА I БИОТРАНСФОРМАЦИИ МЕФЕДРОНА

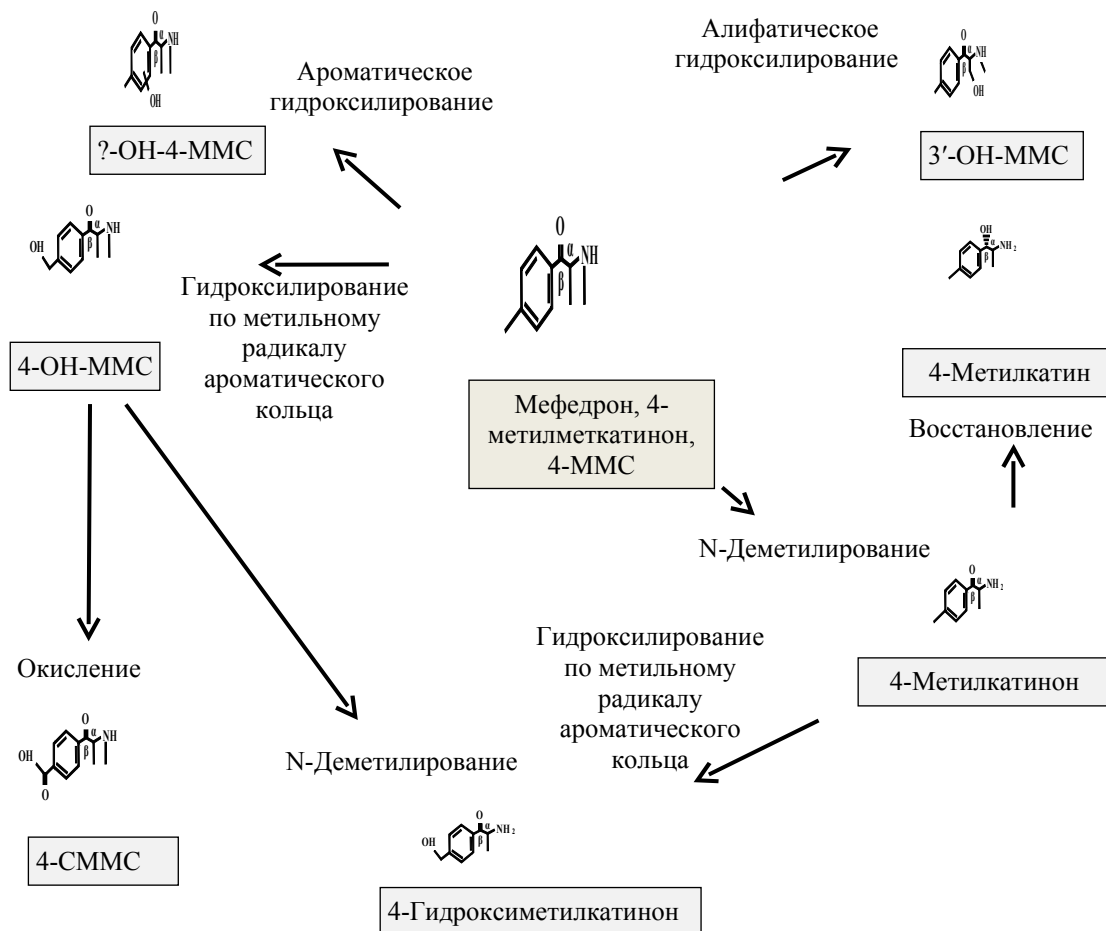


Рис. 5. Возможные пути биотрансформации мепедрона [57, 86, 89-91], с изменениями и дополнениями.

Примечания:

4-СММС – 4-карбоксиметилметкатинон;

интермедиаты I фазы биотрансформации вступают в реакции конъюгации (ацетилирование, глюкуронидная)

Заключение

Дизайнерские наркотики представляют серьезную проблему для современной наркологии. Они являются легальной альтернативой для многих наркотических средств и психотропных веществ, запрещенных к обороту. Дизайнерские наркотики различных групп, как правило, не уступают по токсичности и наркогенному потенциалу своим предшественникам. Токсикологическая характеристика многих агентов до конца не

изучена, что затрудняет оказание неотложной помощи при острых отравлениях и проведение рациональной терапии в случаях сформировавшейся зависимости.

Литература

1. Carroll F.I., Lewin A.H., Mascarella S.W. et al. Designer drugs: a medicinal chemistry perspective // Ann. N Y Acad. Sci. – 2012. – Vol. 1248. – P. 18-38.
2. Постановление Правительства РФ от 29 декабря 2007 г. № 964 «Об утверждении списков сильнодействующих и ядовитых веществ для целей статьи 234 и других статей Уголовного кодекса Российской Федерации, а также крупного размера сильнодействующих веществ для целей статьи 234 Уголовного кодекса Российской Федерации», в ред. от 07 ноября 2013 г.
3. Постановление Правительства РФ от 30 июня 1998 г. № 681 «Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации», в ред. от 09 декабря 2014 г.
4. Федеральный закон от 8 января 1998 г. № 3-ФЗ «О наркотических средствах и психотропных веществах», в ред. от 03 февраля 2015 г.
5. 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», в ред. от 01 октября 2012 г.
6. Антонов Н.С. Химическое оружие на рубеже двух столетий. – М.: Прогресс, 1994. – 174 с.
7. Мильштейн Г.И., Спивак Л.И. Психотомиметики. – Л.: Медицина, 1971. – 150 с.
8. Шелыгин К.В. Галлюциногенные вещества: классификация, интоксикация, осложнения // Наркология. – 2007. – № 12. – С. 80-90.
9. Херш С. Химическое и биологическое оружие. Тайный арсенал Америки. – М.: Воениздат, 1970. – 208 с.
10. A brief history of methamphetamine – methamphetamine prevention in vermont // URL: http://healthvermont.gov/adap/meth/brief_history.aspx
11. Rasmussen N. Medical science and the military: the Allies' use of amphetamine during World War II // J. Interdiscip. Hist. – 2011. – Vol. 42, № 2. – P. 205-233.
12. Nelson M.E., Bryant S.M., Aks S.E. Emerging drugs of abuse // Emerg. Med. Clin. North Am. – 2014. – Vol. 32, № 1. – P. 1-28.
13. Prosser J.M., Nelson L.S. The toxicology of bath salts: a review of synthetic cathinones // J. Med. Toxicol. – 2012. – Vol. 8, № 1. – P. 33-42.
14. Шабанов П.Д., Штакельберг О.Ю. Наркомании: патопсихология, клиника, реабилитация. – СПб.: Лань, 2000. – 386 с.

15. Aniline O., Pitts F.N. Jr. Phencyclidine (PCP): a review and perspectives // *Crit. Rev. Toxicol.* – 1982. – Vol. 10, № 2. – P. 145-177.
16. Ленчик М.В. Пути совершенствования национального законодательства, направленного на противодействие распространению «дизайнерской» наркомании // *Вестник Сибирского юридического института ФСКН России.* – 2014. – № 4. – С. 53-62.
17. Dean B.V., Stellpflug S.J., Burnett A.M., Engebretsen K.M. 2C or not 2C: phenethylamine designer drug review // *J. Med. Toxicol.* – 2013. – Vol. 9, № 2. – P. 172-178.
18. Iversen L., White M., Treble R. Designer psychostimulants: Pharmacology and difference // *Neuropharmacology.* – 2014. – Vol. 87. – P. 59-65.
19. Shulgin A., Shulgin Ann. «Pihkal: A Chemical Love Story». – Berkeley: Transform Press, 1991. – 978 p.
20. Benzenhöfer U., Passie T. Rediscovering MDMA (ecstasy): the role of the American chemist Alexander T. Shulgin // *Addiction.* – 2010. – Vol. 105, № 8. – P. 1355-1361.
21. Sreenivasan V.R. Problems in identification of methylenedionyl and methoxy amphetamines // *J. Crim. Law Crim.* – 1972. – Vol. 63, № 2. – P. 304-312.
22. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) // URL: <http://www.emcdda.europa.eu/>
23. United Nations Office On Drugs and Crime (UNODC) // URL: <http://www.unodc.org/>
24. Liechti M. Novel psychoactive substances (designer drugs): overview and pharmacology of modulators of monoamine signaling // *Swiss. Med. Wkly.* – 2015. – Article 145:w14043. – 12 p.
25. Papaseit E., Farré M., Schifano F., Torrens M. Emerging drugs in Europe // *Curr. Opin. Psychiatry.* – 2014. – Vol. 27, № 4. – P. 243-250.
26. Brents L.K., Prather P.L. The K2/Spice phenomenon: emergence, identification, legislation and metabolic characterization of synthetic cannabinoids in herbal incense products // *Drug Metab. Rev.* – 2014. – Vol. 46, № 1. – P. 72-85.
27. Fantegrossi W.E., Moran J.H., Radomska-Pandya A., Prather P.L. Distinct pharmacology and metabolism of K2 synthetic cannabinoids compared to Δ^9 -THC: Mechanism underlying greater toxicity? // *Life Sci.* – 2014. – Vol. 97, № 1. – P. 45-54.
28. EMCDDA–Europol 2013 Annual Report on the implementation of Council Decision 2005/387/JHA // URL: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/implementation-reports/2013>
29. Dresen S., Ferreirós N., Pütz M. et al. Monitoring of herbal mixtures potentially containing synthetic cannabinoids as psychoactive compounds // *J. Mass Spectrom.* – 2010. – Vol. 45, № 10. – P. 1186-1194.

30. Poklis J.L., Amira D., Wise L.E. et al. Detection and disposition of JWH-018 and JWH-073 in mice after exposure to "Magic Gold" smoke // *Forensic Sci. Int.* – 2012. – Vol. 220, № 1-3. – P. 91-96.
31. Schaefer N., Peters B., Bregel D. et al. Can JWH-210 and JWH-122 be detected in adipose tissue four weeks after single oral drug administration to rats? // *Biomed. Chromatogr.* – 2014. – Vol. 28, № 8. – P. 1043-1047.
32. Chimalakonda K.C., Bratton S.M., Le V.H. et al. Conjugation of synthetic cannabinoids JWH-018 and JWH-073, metabolites by human UDP-glucuronosyltransferases // *Drug Metab. Dispos.* – 2011. – Vol. 39, № 10. – P. 1967-1976.
33. Hutter M., Broecker S., Kneisel S., Auwärter V. Identification of the major urinary metabolites in man of seven synthetic cannabinoids of the aminoalkylindole type present as adulterants in 'herbal mixtures' using LC-MS/MS techniques // *J. Mass Spectrom.* – 2012. – Vol. 47, № 1. – P. 54-65.
34. Sobolevsky T., Prasolov I., Rodchenkov G. Detection of JWH-018 metabolites in smoking mixture post-administration urine // *Forensic Sci. Int.* – 2010. – Vol. 200, № 1-3. – P. 141-147.
35. Gandhi A.S., Zhu M., Pang S. et al. Metabolite profiling of RCS-4, a novel synthetic cannabinoid designer drug, using human hepatocyte metabolism and TOF-MS // *Bioanalysis.* – 2014. – Vol. 6, № 11. – P. 1471-1485.
36. Strano-Rossi S., Anzillotti L., Dragoni S. et al. Metabolism of JWH-015, JWH-098, JWH-251, and JWH-307 in silico and in vitro: a pilot study for the detection of unknown synthetic cannabinoids metabolites // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2014. – Vol. 406, № 15. – P. 3621-3636.
37. Moran C.L., Le V.H., Chimalakonda K.C. et al. Quantitative measurement of JWH-018 and JWH-073 metabolites excreted in human urine // *Anal. Chem.* – 2011. – Vol. 83, № 11. – P. 4228-4236.
38. Brents L.K., Reichard E.E., Zimmerman S.M. et al. Phase I hydroxylated metabolites of the K2 synthetic cannabinoid JWH-018 retain in vitro and in vivo cannabinoid 1 receptor affinity and activity // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6, № 7. – Article e21917. – 9 p.
39. Головкин А.И., Софронов А.Г., Софронов Г.А. "Новые" запрещенные каннабиноиды. Нейрохимия и нейробиология // *Наркология.* – 2010. – № 7. – С. 68-83.
40. Софронов Г.А., Головкин А.И., Баринов В.А. и др. Синтетические каннабиноиды. Состояние проблемы // *Наркология.* – 2012. – № 10. – С. 97-110.
41. Головкин А.И., Леонтьева Л.В., Головкин С.И. и др. Токсикологическая характеристика синтетических каннабиноидов // *Наркология.* – 2014. – № 5. – С. 83-93.

42. Seely K.A., Lapoint J., Moran J.H., Fattore L. Spice drugs are more than harmless herbal blends: a review of the pharmacology and toxicology of synthetic cannabinoids // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. – 2012. – Vol. 39, № 2. – P. 234-243.
43. Tomiyama K., Funada M. Cytotoxicity of synthetic cannabinoids found in "Spice" products: the role of cannabinoid receptors and the caspase cascade in the NG 108-15 cell line // *Toxicol. Lett.* – 2011. – Vol. 207, № 1. – P. 12-17.
44. Tomiyama K., Funada M. Cytotoxicity of synthetic cannabinoids on primary neuronal cells of the forebrain: the involvement of cannabinoid CB1 receptors and apoptotic cell death // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 274, № 1. – P. 17-23.
45. Vandrey R., Dunn K.E., Fry J.A., Girling E.R. A survey study to characterize use of Spice products (synthetic cannabinoids) // *Drug Alcohol Depend.* – 2012. – Vol. 120, № 1-3. – P. 238-241.
46. American Association of Poison Control Centers // URL: <http://www.aapcc.org/>
47. Gugelmann H., Gerona R., Li C. et al. 'Crazy Monkey' poisons man and dog: Human and canine seizures due to PB-22, a novel synthetic cannabinoid // *Clin. Toxicol. (Phila)*. – 2014. – Vol. 52, № 6. – P. 635-638.
48. Locatelli C.A., Lonati D., Giampreti A. et al. New synthetic cannabinoids intoxications in Italy: clinical identification and analytical confirmation of cases // *J. Emerg. Med.* – 2011. – Vol. 41, № 2. – P. 220.
49. Müller H., Huttner H.B., Köhrmann M. et al. Panic attack after spice abuse in a patient with ADHD // *Pharmacopsychiatry*. – 2010. – Vol. 43, № 4. – P. 152-153.
50. Schneir A.B., Cullen J., Ly B.T. "Spice" girls: synthetic cannabinoid intoxication // *J. Emerg. Med.* – 2011. – Vol. 40, № 3. – P. 296-299.
51. Simmons J.R., Skinner C.G., Williams J. et al. Intoxication from smoking "spice" // *Ann. Emerg. Med.* – 2011. – Vol. 57, № 2. – P. 187-188.
52. Van der Veer N., Friday J. Persistent psychosis following the use of Spice // *Schizophr. Res.* – 2011. – Vol. 130, № 1-3. – P. 285-286.
53. Glennon R.A. Arylalkylamine drugs of abuse: an overview of drug discrimination studies // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 1999. – Vol. 64, № 2. – P. 251-256.
54. Stellpflug S.J., Kealey S.E., Hegarty C.B., Janis G.C. 2-(4-Iodo-2,5-dimethoxyphenyl)-N-[(2-methoxyphenyl)methyl]ethanamine (25I-NBOMe): Clinical case with unique confirmatory testing // *J. Med. Toxicol.* – 2014. – Vol. 10, № 1. – P. 45-50.
55. Eshleman A.J., Forster M.J., Wolfrum K.M. et al. Behavioral and neurochemical pharmacology of six psychoactive substituted phenethylamines: mouse locomotion, rat drug

discrimination and in vitro receptor and transporter binding and function // Psychopharmacology (Berl). – 2014. – Vol. 231, № 5. – P. 875-888.

56. Maurer H.H. Chemistry, pharmacology, and metabolism of emerging drugs of abuse // Ther. Drug Monit. – 2010. – Vol. 32, № 5. – P. 544-549.

57. Meyer M.R., Maurer H.H. Metabolism of designer drugs of abuse: an updated review // Curr. Drug Metab. – 2010. – Vol. 11, № 5. – P. 468-482.

58. Мелентьев А.Б., Катаев С.С. Метаболизм дизайнерских наркотиков. Психоделики серии 2С // Наркология. – 2015. – № 1. – С. 58-68.

59. Carmo H., Hengstler J.G., de Boer D. et al. Metabolic pathways of 4-bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-B): analysis of phase I metabolism with hepatocytes of six species including human // Toxicology. – 2005. – Vol. 206, № 1. – P. 75-89.

60. Wink C.S., Meyer M.R., Braun T. et al. Biotransformation and detectability of the designer drug 2,5-dimethoxy-4-propylphenethylamine (2C-P) studied in urine by GC-MS, LC-MSn, and LC-high-resolution-MSn // Anal. Bioanal. Chem. – 2015. – Vol. 407, № 3. – P. 831-843.

61. Fantegrossi W.E., Murnane K.S., Reissig C.J. The behavioral pharmacology of hallucinogens // Biochem. Pharmacol. – 2008. – Vol. 75, № 1. – P. 17-33.

62. Nagai F., Nonaka R., Satoh Hisashi Kamimura K. The effects of non-medically used psychoactive drugs on monoamine neurotransmission in rat brain // Eur. J. Pharmacol. – 2007. – Vol. 559, № 2-3. – P. 132-137.

63. Murata M., Katagiri N., Ishida K. et al. Effect of β -phenylethylamine on extracellular concentrations of dopamine in the nucleus accumbens and prefrontal cortex // Brain Res. – 2009. – Vol. 1269. – P. 40-46.

64. Nakamura M., Ishii A., Nakahara D. Characterization of β -phenylethylamine-induced monoamine release in rat nucleus accumbens: a microdialysis study // Eur. J. Pharmacol. – 1998. – Vol. 349, № 2-3. – P. 163-169.

65. Halberstadt A.L. Recent advances in the neuropsychopharmacology of serotonergic hallucinogens // Behav. Brain Res. – 2015. – Vol. 277. – P. 99-120.

66. Hill S.L., Thomas S.H. Clinical toxicology of newer recreational drugs // Clin. Toxicol (Phila). – 2011. – Vol. 49, № 8. – P. 705-719.

67. Nichols D.E. Hallucinogens // Pharmacol. Ther. – 2004. – Vol. 101, № 2. – P. 131-181.

68. Meyer M.R., Caspar A., Brandt S.D., Maurer H.H. A qualitative/quantitative approach for the detection of 37 tryptamine-derived designer drugs, 5 β -carbolines, ibogaine, and

yohimbine in human urine and plasma using standard urine screening and multi-analyte approaches // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2014. – Vol. 406, № 1. – P. 225-237.

69. Kamata T., Katagi M., Tsuchihashi H. Metabolism and toxicological analyses of hallucinogenic tryptamine analogues being abused in Japan // *Forensic Toxicol.* – 2010. – Vol. 28, № 1. – P. 1-8.

70. Lessin A.W., Long R.F., Parkes M.W. Central stimulant actions of α -alkyl substituted tryptamines in mice // *Br. J. Pharmacol. Chemother.* – 1965. – Vol. 24. – P. 49-67.

71. Fantegrossi W.E., Reissig C.J., Katz E.B. et al. Hallucinogen-like effects of N,N-dipropyltryptamine (DPT): possible mediation by serotonin 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors in rodents // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 2008. – Vol. 88, № 3. – P. 358-365.

72. Halberstadt A.L., Geyer M.A. Multiple receptors contribute to the behavioral effects of indoleamine hallucinogens // *Neuropharmacology.* – 2011. – Vol. 61, № 3. – P. 364-381.

73. Cozzi N.V., Gopalakrishnan A., Anderson L.L. et al. Dimethyltryptamine and other hallucinogenic tryptamines exhibit substrate behavior at the serotonin uptake transporter and the vesicle monoamine transporter // *J. Neural Transm.* – 2009. – Vol. 116, № 12. – P. 1591-1599.

74. Shulgin A., Shulgin Ann. «TIHKAL: The Continuation». – Berkeley: Transform Press, 1997. – 804 p.

75. Gouzoulis-Mayfrank E., Thelen B., Habermeyer E. et al. Psychopathological, neuroendocrine and autonomic effects of 3,4-methylenedioxyethylamphetamine (MDE), psilocybin and d-methamphetamine in healthy volunteers. Results of an experimental double-blind placebo-controlled study // *Psychopharmacology (Berl.)*. – 1999. – Vol. 142, № 1. – P. 41-50.

76. Gouzoulis-Mayfrank E., Heekeren K., Neukirch A. et al. Psychological effects of (S)-ketamine and N,N-dimethyltryptamine (DMT): a double-blind, cross-over study in healthy volunteers // *Pharmacopsychiatry.* – 2005. – Vol. 38, № 6. – P. 301-311.

77. Boland D.M., Andollo W., Hime G.W., Hearn W.L. Fatality due to acute α -methyltryptamine intoxication // *J. Anal. Toxicol.* – 2005. – Vol. 29, № 5. – P. 394-397.

78. Wilson J.M., McGeorge F., Smolinske S., Meatherall R. A foxy intoxication // *Forensic Sci. Int.* – 2005. – Vol. 148, № 1. – P. 31-36.

79. Брагин Р.Б. Психиатрический и наркологический аспекты употребления листьев ката: Монография. – Харьков: Пегас, 2010. – 276 с.

80. Watterson L.R., Watterson E., Olive M.F. Abuse liability of novel 'legal high' designer stimulants: evidence from animal models // *Behav. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 24, № 5-6. – P. 341-355.

81. Shanks K.G., Dahn T., Behonick G., Terrell A. Analysis of first and second generation legal highs for synthetic cannabinoids and synthetic stimulants by ultra-performance liquid chromatography and time of flight mass spectrometry // *J. Anal. Toxicol.* – 2012. – Vol. 36, № 6. – P. 360-371.
82. Watterson L.R., Olive M.F. Synthetic cathinones and their rewarding and reinforcing effects in rodents // *Adv. Neurosci. (Hindawi)*. – 2014. – Vol. 2014. – Article ID 209875. – 15 p.
83. Glennon R.A. Bath salts, mephedrone, and methylenedioxypyrovalerone as emerging illicit drugs that will need targeted therapeutic intervention // *Adv. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 69. – P. 581-620.
84. Paillet-Loilier M., Cesbron A., Le Boisselier R. et al. Emerging drugs of abuse: current perspectives on substituted cathinones // *Subst. Abuse Rehabil.* – 2014. – Vol. 5. – P. 37-52.
85. Yeap C.W., Bian C.K., Fahmi A., Abdullah L. A review on benzylpiperazine and trifluoromethylphenylpiperazine: origins, effects, prevalence and legal status // *Heals environ. J.* – 2010. – Vol. 1, № 2. – P. 38-50.
86. Martínez-Clemente J., López-Arnau R., Carbó M. et al. Mephedrone pharmacokinetics after intravenous and oral administration in rats: relation to pharmacodynamics // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2013. – Vol. 229, № 2. – P. 295-306.
87. Zaitsev K., Katagi M., Tsuchihashi H., Ishii A. Recently abused synthetic cathinones, α -pyrrolidinophenone derivatives: a review of their pharmacology, acute toxicity, and metabolism // *Forensic Toxicol.* – 2014. – Vol. 32, № 1. – P. 1-8.
88. Zawilska J.B. Mephedrone and other cathinones // *Curr. Opin. Psychiatry.* – 2014. – Vol. 27, № 4. – P. 256-262.
89. Khreit O.I., Grant M.H., Zhang T. et al. Elucidation of the Phase I and Phase II metabolic pathways of $(\pm)$ -4'-methylmethcathinone (4-MMC) and $(\pm)$ -4'-(trifluoromethyl)methcathinone (4-TFMMC) in rat liver hepatocytes using LC-MS and LC-MS² // *Pharm. Biomed. Anal.* – 2013. – Vol. 72. – P. 177-185.
90. Meyer M.R., Wilhelm J., Peters F.T., Maurer H.H. Beta-keto amphetamines: studies on the metabolism of the designer drug mephedrone and toxicological detection of mephedrone, butylone, and methylone in urine using gas chromatography-mass spectrometry // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2010. – Vol. 397, № 3. – P. 1225-1233.
91. Valente M.J., Guedes de Pinho P., de Lourdes Bastos M. et al. Khat and synthetic cathinones: a review // *Arch. Toxicol.* – 2014. – Vol. 88, № 1. – P. 15-45.

92. Pedersen A.J., Reitzel L.A., Johansen S.S., Linnet K. In vitro metabolism studies on mephedrone and analysis of forensic cases // *Drug Test. Anal.* – 2013. – Vol. 5, № 6. – P. 430-438.
93. Coppola M., Mondola R. Synthetic cathinones: chemistry, pharmacology and toxicology of a new class of designer drugs of abuse marketed as "bath salts" or "plant food" // *Toxicol. Lett.* – 2012. – Vol. 211, № 2. – P. 144-149.
94. Shima N., Katagi M., Kamata H. et al. Metabolism of the newly encountered designer drug α -pyrrolidinovalerophenone in humans: identification and quantitation of urinary metabolites // *Forensic Toxicol.* – 2014. – Vol. 32, № 1. – P. 59-67.
95. Uralets V., Rana S., Morgan S., Ross W. Testing for designer stimulants: metabolic profiles of 16 synthetic cathinones excreted free in human urine // *J. Anal. Toxicol.* – 2014. – Vol. 38, № 5. – P. 233-241.
96. Reith M.E., Blough B.E., Hong W.C. et al. Behavioral, biological, and chemical perspectives on atypical agents targeting the dopamine transporter // *Drug Alcohol Depend.* – 2015. – Vol. 147. – P. 1-19.
97. Baumann M.H., Partilla J.S., Lehner K.R. Psychoactive "bath salts": not so soothing // *Eur. J. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 698, № 1-3. – P. 1-5.
98. Pariser J.J., Partilla J.S., Dersch C.M. et al. Studies of the biogenic amine transporters. 12. Identification of novel partial inhibitors of amphetamine-induced dopamine release // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2008. – Vol. 326, № 1. – P. 286-295.
99. Rothman R.B., Dersch C.M., Ananthan S., Partilla J.S. Studies of the biogenic amine transporters. 13. Identification of "agonist" and "antagonist" allosteric modulators of amphetamine-induced dopamine release // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2009. – Vol. 329, № 2. – P. 718-728.
100. Eiden L.E., Weihe E. VMAT2: a dynamic regulator of brain monoaminergic neuronal function interacting with drugs of abuse // *Ann. N Y Acad. Sci.* – 2011. – Vol. 1216. – P. 86-98.
101. Eshleman A.J., Wolfrum K.M., Hatfield M.G. et al. Substituted methcathinones differ in transporter and receptor interactions // *Biochem. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 85, № 12. – P. 1803-1815.
102. Simmler L.D., Buser T.A., Donzelli M. et al. Pharmacological characterization of designer cathinones in vitro // *Br. J. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 168, № 2. – P. 458-470.
103. Fass J.A., Fass A.D., Garcia A.S. Synthetic cathinones (bath salts): legal status and patterns of abuse // *Ann. Pharmacother.* – 2012. – Vol. 46, № 3. – P. 436-341.

104. Khullar V., Jain A., Sattari M. Emergence of new classes of recreational drugs-synthetic cannabinoids and cathinones // J. Gen. Intern. Med. – 2014. – Vol. 29, № 8. – P. 1200-1204.

105. Murphy C.M., Dulaney A.R., Beuhler M.C., Kacinko S. "Bath salts" and "plant food" products: the experience of one regional US poison center // J. Med. Toxicol. – 2013. – Vol. 9, № 1. – P. 42-48.