

УДК 61

DOI 10.21661/r-117272

*А.В. Анцыборов, В.В. Мрыхин***СИНТЕТИЧЕСКИЕ КАННАБИНОИДЫ: РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ, МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ЗАВИСИМОСТИ, ПСИХИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С УПОТРЕБЛЕНИЕМ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ**

Аннотация: авторы статьи отмечают, что среди новых психоактивных веществ, число которых ежегодно растет, несмотря все меры борьбы, направленные на препятствия к их распространению, в клинической практике наиболее часто встречаются нарушения психотического уровня, связанные с употреблением синтетических каннабиноидов (СКБ). На теневом рынке они распространяются через онлайн-магазины под видом травяных смесей для курения. При попадании в организм данная группа наркотических веществ на пике интоксикации вызывает ряд психических (различные по глубине нарушения сознания, слуховые и зрительные галлюцинации, панические атаки, острые паранойяльные психотические нарушения, кататонический ступор, полярные аффективные нарушения, развитие острой политематической бредовой симптоматики) и соматических нарушений (нарушения сердечного ритма и проводимости, острое развитие ишемических нарушений, артериальную гипертензию, угнетение дыхательной деятельности, нарушение терморегуляции, развитие острой почечной недостаточности, рвоту, выраженные цефалгии, клинику гипокалемии). В рецензируемой литературе и собственных наблюдениях исследователей отмечены случаи развития психической зависимости от синтетических каннабиноидов. При анализе новых литературных данных и материалов собственных клинических наблюдений авторы предприняли попытку сравнения психоактивных эффектов вызываемых данной группой наркотических веществ по отношению к другим известным ПАВ. Токсическое воздействие СКБ на организм значительно превышает таковое, чем при

употреблении растительных каннабиноидов, практически сравнима с воздействием синтетических катинонов. Быстрота формирования психической зависимости оказывается ниже по сравнению с синтетическими катинонами. Выработка актуальных стратегий диагностики, лечения и реабилитации пациентов, употребляющих синтетические каннабиноиды, остается одной из важных задач для практического здравоохранения.

Ключевые слова: синтетические каннабиноиды, «спайсы», дизайнерские наркотики, психическая зависимость, психозы, синтетические катиноны, каннабиноидные рецепторы, лабораторная диагностика.

A.V. Antsyborov, V.V. Mrykhin

**SYNTHETIC CANNABINOID: PREVALENCE, MECHANISMS
OF ADDICTION DEVELOPMENT, MENTAL DISORDERS ASSOCIATED
WITH THE USE OF SYNTHETIC CANNABINOID**

Abstract: according to the authors among the new psychoactive substances, the number of which is growing every year, despite the measures aimed at the obstacles to their dissemination there discovered the most frequent violations of psychotic conditions associated with use of synthetic cannabinoid in clinical practice. On the black market, they are distributed through online shops, under the guise of herbal mixtures for Smoking. When ingested, this group of drugs at the peak of intoxication raises a number of mental (different according to the depth of impaired consciousness, auditory and visual hallucinations, panic attacks, acute psychotic paranoid disorders, catatonic stupor, polar affective disorders, acute polythematic delusional symptoms) and somatic disorders (disorders of heart rhythm and conduction, acute ischemic disorders, hypertension, depression of respiratory activity, violation of thermoregulation, development of acute renal failure, vomiting, expressed cephalgia, clinic of hypokalemia). In the reviewed literature and authors own observations there have been discovered some cases of mental addiction development to synthetic cannabinoids. The analysis of new literature data and own clinical observations helped the authors to compare the psychotropic effects caused by this group of drugs, relative to

other known surfactants. The toxic effects of CSC on the body greatly exceeds the use of plant cannabinoids, and it has almost the same effects as the synthetic cathinone's. The speed of formation of psychological dependence is lower compared to synthetic cathinone. Developing current strategies for diagnosis, treatment, and rehabilitation of patients who use synthetic cannabinoids remains an important task for practical healthcare.

Keywords: *synthetic cannabinoids, spice, designer drugs, mental addiction, psychosis, synthetic cathinone, cannabinoid receptors, laboratory diagnosis.*

Цель: сравнение психоактивных эффектов и механизмов формирования зависимости, биологических, токсикологических, клинических аспектов, вызванных употреблением синтетических каннабиноидов, с синтетическими катинонами и растительными каннабиноидами.

Материалы: рецензируемая научная литература по синтетическим каннабиноидам последних 5–7 лет, собственные клинические наблюдения.

Методы: при написании статьи были использованы данные мировых исследований, и собственные клинические наблюдения (34 случая). Поиск рецензируемых литературных источников осуществлялся с помощью международных медицинских электронных баз PubMed®, Embase™, Web of Science™, Scopus™, Cochrane, платформы SciFinder® и Google Scholar. Поиск включал в себя комбинации следующих слов: «synthetic cannabinoids», «Spice», «herbal blend», «cannabinoids», «New Psychoactive drugs», «Designer drugs», «club drugs», «legal high», «toxicology Designer drugs», «pharmacology Designer drugs», «bioavailability Designer drugs», «metabolism Designer drugs», «self-application Designer drugs», «rewarding», «reinforcing», «conditioned place preference», «discrimination test», «intoxication», «withdrawal», «dependence on Designer drugs», «spice addiction», «cannabinoid-receptor», «receptors», «binding capacity», «affinity», «damage», «detection», «immunoassay», «screening NPS», «psychosis due to the use NPS», «clinic intoxication».

Введение

В настоящее время в научной литературе термин «Новые психоактивные вещества» (НПАВ), пришел на смену давно устоявшимся «легальные наркотики», и «дизайнерские наркотики». Данный термин включает в себя те вещества, которые представлены в теневых интернет-магазинах, а в некоторых странах и вполне легальных торговых точках, которые не подпадают под действующие антинаркотические законы, и позиционируются производителями как легальные, не приносящие вреда здоровью. Огромное распространение за последние 5–7 лет получили синтетические катиноны (с амфетамин-подобными эффектами), и синтетические каннабиноиды (СКБ) [1; 2]. В Российской Федерации, как и в большинстве Европейских стран, данные группы наркотических веществ, занимают лидирующее положение среди НПАВ, и причин неотложной госпитализации в специализированные медицинские учреждения [3–5; 108–109]. Согласно лабораторным и клиническим данным по фактам неотложной госпитализации доля психотических нарушений, вызванных употреблением синтетических каннабиноидов составляет 23% по сравнению с другими ПАВ. В России случаи злоупотребления синтетическими каннабиноидами стали регистрироваться с 2010–2011 года, к 2014 году приобретаю характер, близкий к эпидемическому [108]. Введение мер государственного реагирования (Постановление Правительства РФ от 31 декабря 2009 г. No 1186 «О внесении изменений в некоторые постановления Правительства Российской Федерации по вопросам, связанным с оборотом наркотических средств»), указывают на серьезную озабоченность государства и общества. В больших городах федерального значения, и совсем маленьких районных центрах России, не смотря на принятые меры, сегодня можно приобрести JWH-073; CP 47,497; HU-210; JWH-196; JWH-194; JWH-197; JWH-007; JWH-149; JWH-098; JWH-195; JWH-192; JWH-199; JWH-200; JWH-193; JWH-198; JWH-176; JWH-122; JWH-081; JWH-018; JWH-175; JWH-184; JWH-185; JWH-116- невзирая на отнесение их к наркотическим средствам, оборот которых на территории РФ запрещен, в соответствии с законодательством РФ и международными договоренностями (Список I Перечня

наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации) [109]. Постановление Правительства Российской Федерации 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», разрешающее отнесение к наркотическим средствам и психотропным веществам производных ряда наркотических средств и психотропных веществ, включенных в указанный Перечень, не снимают проблем медицинского и юридического характера [142]. Теневые производители позиционируют СКБ, как «юридически законную альтернативу» растительным каннабиоидам, продавая последние под видом благовоний для курения, ароматического ладана [6]. Для привлечения покупателей используются самые причудливые названия типа «Spice Gold», «Spice Diamond», «Skunk», «K2», «Lava Red», «Yucatan Fire», «Sence», «Chill X», «Smoke», «Genie», «Pandora Box», «Exodus», «Exodus Damnation», «Abyss», «Psyclone», «Sensate Clockwork Orange», «Magic Dragon», «New Bonzai Sommernight», «AK 47», «Aliens», «Beach Party», «Goa Party», «Ibiza More», «Annihilation». Вне зависимости от броского названия, все травяные смеси обработаны синтетическими каннабиоидами (СКБ), и оказывают психотропный эффект [7,8]. Изначально синтетические каннабиноиды были разработаны в исследовательских лабораториях, с целью изучения каннабиноидных рецепторов, с помощью необходимых инструментов [9]. Широко известный химик John W. Huffman на базе Clemson University (США), стал автором JWH-серии синтетических каннабиноидов, с целью изучения влияния синтезированных веществ на каннабиноидные рецепторы первого типа CB_1 [10]. Найденные в образцах спайс JWH-018, в 45 раз обнаруживают большее сродство с рецепторами CB_1 , чем дельта-9-тетрагидроканнабинол (ТГК). Для других представителей данной химической подгруппы, как JWH-122-показатель составляет 60, а для JWH 210 уже 82 раза [9; 10]. Большинство известных представителей JWH-подгруппы СКБ содержат в своей структуре Naphtoyl-группу, предназначенную прежде всего для улучшения прохождения через ГЭБ. Канцерогенный потенциал, пути

метаболизма, и механизмы токсичности веществ данной подгруппы на сегодняшний день еще мало изучены. Особую озабоченность вызывают факты выявления в спайсах по мимо растительные основы, и СКБ-других ПАВ (психостимуляторов, седативных препаратов, галлюциногенов, опиоидов, гашиша («Afghan Insense»), марихуаны («Bang Solid»)) [11,12]. Кроме этого, СКБ были обнаружены в т.н. «грязных» «Экстази», и в некоторых образцах жидкости для электронных сигарет [11].

Результаты

Согласно отчетам, за 2013, 2014 годы Организации Объединенных Наций, ситуация на рынке нелегальных наркотических веществ, в целом остается стабильной [1; 2]. Однако, по данным за 2013 год, прослеживается рост Новых Психоактивных Веществ (НПАВ), по сравнению с теми, что находятся под международным контролем. В группе НПАВ прослеживается рост синтетических каннабиноидов на 23%-где лидирующие позиции занимают JWH-018 и JWH – 073 [1]. Данное положение дел особенно затрагивает страны Восточной и Западной Европы, где распространение синтетических каннабиноидов достигает до 39% среди всех НПАВ [13]. В 2013 году Европейским Центром Мониторинга за незаконным оборотом наркотиков и наркозависимости было зарегистрировано 29 новых синтетических каннабиноидов в составе различных курительных смесей от общего числа (250) НПАВ, зарегистрированных в течении последних четырех лет [14]. В США около 25% респондентов отметили регулярное потребление синтетических каннабиноидов в течении месяца [15]. В Германии 0,2% взрослого населения в течении года хотя бы однократно, но употребляли синтетические каннабиноиды, возрастные группы потребителей были представлены от 18 до 20 лет (0,7%), 25–29 лет (0,7%). Потребление растительного каннабиса в течении года в аналогичных возрастных группах распределяется следующим образом: 18–20 лет (16,2%), 25–29 лет (9,8%) [16]. Типирование НПАВ является одной из первоочередных задач в комплексе мероприятий, препятствующих их дальнейшему распространению [17].

Биологические аспекты

Синтетические каннабиноиды являются веществами обладающими высоким сродством к каннабиноидным рецепторам. На сегодняшний день хорошо известны и изучены два типа каннабиноидных рецепторов. Каннабиноидные рецепторы первого типа (CB1R) принимают участие в формировании различного рода аффективных реакций (страх, тревога), поведенческих и волевых актов (импульсивность, компульсивность), формировании познавательных процессов, и процессов обучения, механизме боли, двигательных навыков. Рецепторы второго типа (CB2R) – принимают участие в регуляции различных иммунных реакций [18]. Активация пресинаптических CB1R рецепторов в Nucleus accumbens (мезолимбическая система вознаграждения), вызывает стимуляцию дофаминергических нейронов в медиальных пучках переднего мозга в опытах на лабораторных мышах, с использованием синтетического каннабиноида WIN 55,212–2 [19]. При этом происходит «включение» опиоидных рецепторов, отвечающих за эйфорию, как при употреблении растительной конопли, что происходит у человека [20]. Недавние исследования показали, что Орексин/Гипокретин-системе, являющейся одним из звеньев в системе подкрепления (последняя занимает центральное место в мезолимбическом и мезокортикальном путях)-принадлежит одна из ведущих ролей в формировании аддиктивного поведения, при употреблении WIN 55,212 – 2 [21]. Молекулы синтетических каннабиноидов отличаются от таковых с природными каннабиноидами, что создает трудности при иммунологической диагностике наличия СКБ в организме [18; 22; 23]. Исходя из химической структуры основные известные на сегодняшний день синтетические каннабиноиды, условно можно разделить на девять групп или классов, по данным EMCDDA [25] (таблица 1). О взаимодействии синтетических каннабиноидов с другими рецепторными системами, и непосредственном влиянии последних на сложные поведенческие акты, на сегодняшний день известно мало. Последствия хронического потребления синтетических каннабиноидов, также не изучены. В опытах на крысах был доказан механизм активации 5-HT_{2A} рецепторов гипоталамуса, непосредственно свя-

занный с активацией CB1R рецепторов, после поступления в кровь CP-55940 (синтетический каннабиноид). Ощущение страха у лабораторных животных вызывалось введением CP 55940 [24].

Таблица 1

Основные группы синтетических каннабиноидов известных на сегодняшний день по данным EMCDDA [25]

<i>Naphthoylindole</i> JWH-007; JWH-015; JWH-018; JWH-019; JWH-073; JWH-081; JWH-122; JWH-200; JWH-210; 5-Fluoropentyl-JWH-122 (MAM-2201).	<i>Phenylacetylindole</i> JWH-203; JWH-250; JWH-251; RCS-8.	<i>Benzoylindole</i> AM-694; AM-1220; AM-1220-Azepan; AM-1221; AM-1241; AM-2201; AM-2232; AM-2233; RCS-4; O-RCS-4.
<i>Cyclohexylphenole</i> CP47,497; CP47,497-C6; CP47,497-C8; CP47,497-C9.	<i>Cyclopropanoylindole</i> UR-144; 5F-UR-144 (XLR-11); A-834,735; A-796,260.	<i>Naphthoylpyrrole</i> JWH-030; JWH-147; JWH-307.
<i>Indazol-дериваты</i> AKB-48 (APINACA); AKB-48F; AB-FUBI-NACA; ADB-FUBINA-CA; ADB-PINACA.	<i>Quinolinylnylcarboxylat u Indolcarboamid-дериваты</i> PB-22 (QUPIC); PB-22 (QUCHIC); F-PB-22 (5F-QUPIC); ADBICA; APICA.	<i>Другие химические вещества и адмантил-производные</i> Win-55,212 – 2; AB-001; CP-55 – 940; HU-210; HU-211; HU-331; Q-1812, 1-Adamentyl (1-pentyl-1H-indol-3-yl) methanone.

Большинство СКБ обнаруживают аффинитет к каннабиноидным рецепторам как первого, так и второго типов. Однако, СКБ А796,260 и UR-144 прочно связываются лишь с рецепторами второго типа (CB2R). Кроме этого, большинство СКБ, в отличие от ТГК, являющегося парциальным агонистом каннабиноидных рецепторов, выступают в роли полных агонистов CB1R рецепторов. В опытах *in vitro* доказано, что при повышении активации CB1R рецепторов при введении СКБ, происходит гибель нейронов в культурах клеток переднего мозга лабораторных мышей [27]. СКБ типа CP- 47,497-C8 обладают слабовыраженным цитотоксическим эффектом по отношению к клеткам человека [28; 29]. Селективное влияние на CB рецепторы СКБ А796,260-на сегодняшний день изучено недостаточно хорошо [18,22,23]. В исследованиях *in vivo* проведенных в 1990-х годах прошлого столетия, было установлено центральное влияние ТГК на биологические объекты, в состоянии острой интоксикации: снижение спон-

танной локомоторной активности, ректальная гипотермия, гипоалгезия, неподвижность вплоть до каталепсии [32]. СКБ выступающие в роли ТГК-миметика были идентифицированы в следующих смесях: NU-201, CP-47,497, JWH-007, JWH-030, JWH-018, JWH-073, JWH-081, JWH-210 AM-2233 [22; 23; 33; 34]. При длительном использовании высоких доз СКБ типа JWH-073, JWH-081 и JWH-210 в опытах на животных было показано развитие выраженного синдрома отмены, при прекращении введения последних [33]. В то время как основные проявления абстинентного синдрома у крыс, после долгосрочного введения ТГК, носят сглаженный и мягкий характер. В описанном эксперименте, при длительном поступлении в организм лабораторных животных, СКБ типа CP-55940 и WIN-55.212–2, и затем, при резкой отмене-явления абстинентного синдрома носили тяжелый и выраженный характер [19; 22]. Явления роста толерантности и развитие синдрома отмены при использовании СКБ типа CP-55940, JWH-018 и JWH-073, были описаны в опытах на обезьянах. При этом отмечается медленный рост толерантности и слабовыраженный синдром отмены при использовании ТГК [35]. О биодоступности и метаболизме СКБ на сегодняшний день известно мало. Предполагается, что расщепление СКБ в печени происходит под непосредственным влиянием цитохрома P450-реакции окисления (первый этап), с последующей конъюгацией (второй этап), и затем, почечной экскрецией [36,37]. Больше всего на сегодняшний день, о данном процессе известно на примере JWH-018 и его фторированного аналога AM-2201. Микросомальная система печени, и рекомбинантные белки CYP2C9 и CYP1A2, выступают в качестве основных изоферментов при окислении данных СКБ [38]. Участие УДФ-глюкуронозилтрансферазы (ассоциированный с мембранами фермент, контролирующий образование конъюгатов билирубина) UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, UGT1A10 и UGT2B7, было доказано при изучении почечной элиминации JWH-018 [39]. Подобный механизм метаболизма был описан при изучении JWH-200: на первом этапе образовывается 22 метаболита, на втором этапе-глюкуронидные и сульфатные конъюгаты [40]. Пиковая концентрация JWH-018 сохраняется в течении гораздо меньшего времени, чем таковая у

«классического» ТГК. В сыворотке крови потребителей спайсов с содержанием JWH-018, спустя 2–3 часа после употребления, было обнаружено только 10% от всей дозы употребленного наркотика [41]. Недавно обнаруженные активные метаболиты СКБ типа JWH-018 и AM-2201 являются более мощными агонистами CB1R рецепторов, чем ТГК [18]. Для клинической практики, существующие методы типирования большинства СКБ, оказываются либо не эффективными, либо дорогостоящими, занимающими много времени. В настоящее время лабораторные исследования направлены на выявление корреляций между различными метаболитами СКБ, с использованием иммуноферментного анализа (ИФА). Так, выявленные недавно 11 метаболитов СКБ типа АКВ-48, показали структурное сходство с JWH-производными СКБ [42]. Данная методика является одной из первых среди подобных на рынке лабораторной диагностики [43–45]. Существующие в настоящее время тесты для определения в моче СКБ типа JWH-018, JWH-019, JWH-073, JWH-250, AM – 2201, показывают точность до 98%, а чувствительность и специфичность составляют более 95% [44]. Другая существующая методика иммуноферментного анализа, позволяет типировать 27 разновидностей СКБ и 37 активных метаболитов последних, с точностью до 88%, а чувствительность и специфичность составляют 85% [45]. При разработке новых тестов для типирования СКБ предлагается учитывать перекрестные реакции между различного типа СКБ, и их метаболитами [43].

Клиническая токсикология

По мимо общих симптомов интоксикации, или передозировки, при употреблении растительных каннабиноидов (различные нарушения ритма сердечной деятельности, преходящие ишемические явления в сердечной мышце, явления ОНМК, различные по глубине нарушения сознания, эпизоды слуховых галлюцинаций, острые паранойяльные реакции), в состоянии острой интоксикации от употребления СКБ развиваются более серьезные нарушения (выраженное моторное возбуждение, развитие различных кататоноподобных состояний, повышение АД по кризовому типу, эпилептиформные нарушения, развитие острой почечной недостаточности, рабдомиолиза, гипокалемии, неукроти-

мой рвоты) [9; 46–51]. В мировой литературе также был описан «синдром некротимой каннабис-рвоты» при употреблении СКБ. Основные клинические проявления данного синдрома сводятся к рецидивирующей тошноте, рвоте, пароксизмальным болям в области живота. Данные нарушения уменьшались при приеме горячего душа или ванны, а также при полном отказе от употребления СКБ, или при проведении клиренсовой детоксикации с использованием эфферентных методов. Синдром был впервые описан Алленом и коллегами в 2004 году, в 2009 году Сонтинени с коллегами разработал критерии для диагностики синдрома. В дальнейшем, проведенное исследование, сообщало о 98 случаях, развития данного синдрома после употребления СКБ [52]. Основные эффекты при острой интоксикации СКБ представлены в таблице 2. После прекращения длительного употребления СКБ, в состоянии многих потребителей, развивались явления абстиненции: постоянное чувство страха, жажда, тревога, тахикардия, устрашающие сновидения, боли в различных группах мышц, тошнота, боли в области сердца, профузное потоотделение, интенционный тремор, озноб. Данные нарушения неоднократно описаны в различных публикациях мировых исследований [31; 53]. Формирование явлений психической и физической зависимости при длительном употреблении СКБ, соответствуют критериям, изложенным в МКБ-10 и DSM-V [31,54,55]. На сегодняшний день описано 7 летальных случаев с четкой причинно-следственной связью при употреблении СКБ, без каких-либо примесей, и сочетаний с другими ПАВ [31; 56–62]. В рецензируемой литературе описан летальный случай у 56-летнего мужчины, имеющего в анамнезе ИБС, спустя час после употребления спайса «K2». На аутопсии- при отсутствие острой окклюзии коронарных артерий, выявлен ишемический некроз миокарда, который скорее всего возник вследствие активации симпатической нервной системы, после употребления СКБ [58]. Также описаны случаи самоубийств при употреблении спайсов «K2» [59]. Недавно проведенные анонимные интернет-опросы показали, что многие потребители СКБ, при отсутствие последних, предпочитают употребление растительных каннабиноидов [63]. Во многом этом связано с развитием неприятных эффектов от упо-

требления СКБ (панические атаки, различного рода паранойяльные нарушения, угнетением дыхания, выраженными цефалгиями, жаждой, соматовегетативными нарушениями на следующий день после употребления) [64; 65]. Данные факты говорят о том, что многие потребители СКБ стали употреблять последнее, пытаясь найти вещества близкие к «чистой» марихуане [15; 45]. Отсюда прослеживается тенденция широкого проникновения СКБ в массы потребителей, как со стажем, так и для тех, у кого нет опыта потребления. Декларируемая теневыми производителями юридическая чистота, и большая выраженность психоактивных эффектов, чем у растительных аналогов, делают СКБ популярными для тех, для кого является основополагающей чистота нарколологических тестов (водителей, машинистов железнодорожных составов, военных, моряков, и т. д.). Все эти факторы создают дополнительные вызовы для врачей, и сотрудников силовых ведомств [66–68].

Таблица 2

Основные эффекты фазы острой интоксикации,
вызванной употреблением синтетических каннабиноидов [31; 68; 80]

Типичные проявления	Атипичные проявления
<p><i>часто</i>: эритематозный конъюнктивит, резь и жжение в глазах, расширение зрачков, угнетение фотореакций, тошнота, рвота, сухость во рту, головная боль, тахикардия, повышение АД, головокружение, боль за грудиной, одышка, седация, оглушение, острые дисмнестические нарушения, различные по структуре психотические нарушения, транзиторные эпизоды дереализации и деперсонализации, психосенсорные нарушения, нарушение внимания, полярные аффективные нарушения, делириозные нарушения, тревога, панические атаки, различного рода острые паранойяльные нарушения, слуховые галлюцинации, психические автоматизмы [4; 9; 31; 49–51; 65];</p> <p><i>редко</i>: инсульт, инфаркт миокарда без видимых сосудистых нарушений [40; 48; 54; 69; 70].</p>	<p><i>редко</i>: кататонический ступор [48], выраженное моторное возбуждение, агрессия, эпилептиформные нарушения, рабдомиолиз [9; 51; 71–74], зрительные галлюцинации, острая почечная недостаточность [47], внезапная остановка сердца [47], кома [75], профузное потоотделение, гипертермия [76].</p>
<p><i>Лабораторные показатели:</i> <i>часто</i>: лейкоцитоз, гипергликемия, повышение креатинина, метаболический ацидоз, повышение с-реактивного белка [9; 51].</p>	<p><i>Лабораторные показатели:</i> не отмечено.</p>

<p><i>Причины смерти:</i> <i>часто:</i> острая коронарная недостаточность [58], внезапная коронарная смерть [59], остановка дыхания в сочетании с амфетаминами [57], синтетическими катинонами [62]. <i>редко:</i> самоубийства [59].</p>	<p><i>Причины смерти:</i> <i>редко:</i> острая печеночная недостаточность [56].</p>
<p><i>Последствия злоупотребления/хронического потребления СКБ:</i> <i>редко:</i> «синдром неукротимой каннабис-рвоты» [52], развитие физической зависимости [31; 54; 55], рост толерантности [31; 54] <i>часто:</i> психотические нарушения, манифестация эндогенных психозов, рецидив уже имеющегося эндогенного заболевания, без суицидальных тенденций [68; 77], развитие хронических тревожных расстройств [77], развитие симптомов отмены: эмоциональная гиперестезия, агрессивность, дисфорические реакции, тревога, инсомнические нарушения, яркие устрашающие сновидения, потеря аппетита, снижение веса, различные по структуре депрессивные состояния, боли в эпигастральной области, упорные не снимающиеся приемом анальгетиков цефалгии, интенционный тремор, гипергидроз, гипертермия, артериальная гипертензия, боли в различных мышечных группах, тахикардия [31; 53; 78].</p>	<p><i>Последствия злоупотребления/хронического потребления СКБ:</i> <i>редко:</i> развитие диффузных легочных инфильтратов [56; 79].</p>

Токсическое влияние на организм синтетических каннабиноидов в многочисленных исследованиях оказывается значительно ниже, чем у синтетических катинонов, либо сопоставимо с таковыми [102]. Аналогичный параметр для оценки является значительно более высоким, чем у растительных каннабиноидов [100; 101]. Потенциал развития психической зависимости [81; 82; 83] у синтетических каннабиноидов является более низким, чем при употреблении синтетических катинонов, и «классических психостимуляторов» [84–94; 95–99].

Клинические аспекты

Синтетические каннабиноиды могут вызывать фармакологические эффекты, являющиеся дополнительным фактором тревоги для врачей-клиницистов, такие как антагонизм в отношении N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторов [110], и способность оказывать ингибирующее влияние [111] на моноаминоксидазу (MAO). Почти все синтетические каннабиноиды являются индол-производными, что может способствовать дисфункции 5-HT_{2A} рецепторов, в

конечном итоге приводящей к развитию в психическом состоянии галлюцинаторных расстройств [112–114]. Новое поколение синтетических каннабиноидов в теневых химических лабораториях, часто подвергается процессу фторирования, что приводит к быстрейшему проникновению через гематоэнцефалический барьер конечного вещества [115; 116]. Симптомы острой интоксикации синтетическими каннабиноидами включают в себя моторное возбуждение, выраженную тревогу, доходящую до степени раптуса, зрительные галлюцинации (с клиникой нарушенного сознания), слуховые галлюцинации императивного характера, выраженную тахикардию, подъем артериального давления, острую гипергликемию, диспноэ, рвоту, эпилептиформные припадки. Из других значимых соматических нарушений в клинике острой интоксикации синтетическими каннабиноидами, можно отметить преходящие нарушения мозгового кровообращения, развитие энцефалопатии, острого инфаркта миокарда, развитие острой почечной недостаточности [117–120]. Рядом аналитических исследований подтверждается смерть в результате самоубийства после употребления синтетических каннабиноидов внутрь, либо сочетанного употребления синтетических каннабиноидов и других ПАВ [121–131]. Длительное злоупотребление синтетическими каннабиноидами может вызвать рост толерантности, и развитие зависимости [120; 132], а в период лишения наркотика-тяжелый и длительный абстинентный синдром [133–136]. Развитие психотических нарушений, в корреляции с дозой наркотического вещества, у хронических потребителей марихуаны, неоднократно описано в литературе [137]. Аналогичным образом употребление синтетических каннабиноидов часто связано с развитием острых транзиторных психотических нарушений с полиморфной клинической картиной, а также способствует обострению ранее имевшихся хронических психических нарушений. Катамнестически у некоторых пациентов можно проследить сохранение психотической симптоматики, не смотря на проводимую психофармакотерапию. Подобные состояния некоторые исследователи называют «Spiceophrenia» [138]. Отдельную категорию могут представлять больные с маниакальными состояниями, и те, у которых на фоне употребления синтети-

ческих каннабиноидов развивается фаза ранее имевшегося биполярного расстройства [139; 140]. В наших собственных наблюдениях 34 пациентов с клиникой острого психоза после употребления «спайсов», в 9 случаях (26,47% – при лабораторном исследовании выявлено содержание CP-47,497) – отмечалась клиника острого вербального галлюциноза; в 2 случаях (5,88% – при лабораторном исследовании выявлено содержание JWH-251) – клиника депрессивно-галлюцинаторного синдрома; в 13 случаях (38,24% – лабораторными тестами выявлено содержание JWH-018) – клиника параноидного синдрома (галлюцинаторный вариант); в шести случаях (17,65% – лабораторными тестами типировано содержание AM-2201) ведущими нарушениями являлись аффективные расстройства (маниакально-бредовый синдром); и в четырех случаях имела место клиника нарушенного сознания по типу неразвернутого онейроидного синдрома (11,76% – при лабораторном исследовании выявлено наличие JWH-250).

Летальность

Согласно официальным отчетам смертность от употребления «спайсов» в Российской Федерации, ежегодно составляет около восьми тысяч человек [141]. В период 2015г. и 2016г., данный показатель приближается к девяти тысячам (Таблица 3). Официальная статистика, как водится, в подобных случаях, редко отображает реальную ситуацию. Официальные показатели отстают от реальных цифр примерно в два раза. Большой процент летальных случаев приходится на возрастную категорию 14–16 лет. Согласно данным бюро судебно-медицинских экспертиз типировать наличие в организме синтетических каннабиноидов, при существующих методах диагностики-достаточно сложно, так как, большинство известных соединений-быстро разлагаются. При этом морфологические и анатомические изменения, вызванные вследствие употребления СКБ остаются значимым диагностическим фактором. За период с 2012 по 2016 годы на территории нашей страны было зарегистрировано 80 разновидностей ранее не известных синтетических каннабиноидов. На продавцов курительных смесей было заведено свыше 400 уголовных дел.

Показатели летальности, связанные с употреблением
синтетических каннабиноидов

Регион	2013 г.	2016 г.
Белгородская область	27	52
Брянская область	47	68
Владимирская область	66	88
Воронежская область	49	68
Санкт-Петербург	584	782
Москва	1267	1862
Курганская область	19	37
Московская область	1520	1973
Ростовская область	10	30
Тульская область	89	125

Прирост смертности приближающийся к нулевому показателю отмечен в Еврейской автономной области. Небольшой рост летальности отмечен в Оренбургской, Тюменской, Новгородской областях, республике Бурятия. Высокая летальность отмечается в республиках Дагестан, Северная Осетия, Ингушетия, Хакассия, Кабардино-Балкария.

Законодательство

Производство, хранение, распространение, употребление наркотических веществ под видом смесей для курения («спайсов») запрещены на территории Российской Федерации (Список I Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации) и большинстве Европейских стран [103; 109]. Введение мер государственного реагирования (Постановление Правительства РФ от 31 декабря 2009 г. №1186 «О внесении изменений в некоторые постановления Правительства Российской Федерации по вопросам, связанным с оборотом наркотических средств»), указывают на общественную опасность распространения новых психоактивных веществ (НПАВ). В Германии к 2014 году незаконный оборот СКБ не подпадающих под действие законодательства, было предложено регулировать с помощью действующего закона о лекарственных препаратах. Десятого июля 2014 года Европейский суд принял поправки, предложенные немецким

правительством, о том, что «травяные смеси для курения» больше не считаются лекарственными средствами, а относятся к наркотическим [104]. Следовательно, незаконный оборот новых синтетических каннабиноидов, приравнивается к незаконному обороту наркотиков. Теневые производители синтетических каннабиноидов постоянно используют законодательные пробелы, выпуская на нелегальный рынок, все новые и новые СКБ. Основная масса СКБ представленных на теневом рынке производится либо в Китае, либо в Индии. На сегодняшний день в большинстве Европейских стран законодательно определено ежегодное изменение Списка Запрещенных Наркотических Веществ [26]. Так по состоянию на декабрь 2014 года EMCDDA [25] в Список внесено 42 новых синтетических каннабиноида из 108 уже известных, по данным на март 2014 года, найденных в травяных смесях [26] (таблица 1).

Обсуждение

Из приведенных данных рецензируемой литературы следует, что синтетические каннабиноиды, являются более токсичными, чем растительный каннабис. В большинстве «спайсов», СКБ в отличие от ТГК, выступают в роли мощных агонистов по отношению к CB1R рецепторам, что объясняет цитотоксические свойства СКБ в опытах *in vitro* [27]. Высокопотентные агонисты JWH-122 и JWH-210 [6] в отношении CB1R рецепторов, по сравнению с ТГК, вызывают более медленный рост толерантности, развитие психоактивных эффектов, а также синдрома отмены [35]. Это приводит к формированию тяжелых психических и соматических нарушений, что не типично для растительной конопли [18]. Другой причиной развития психических и соматических нарушений, является образование активных метаболитов СКБ, что доказано в опытах *in vitro*, являющихся синергическими агонистами по отношению CB1R рецепторам. Особенно справедливо данное наблюдение в отношении JWH-018, AM-2201 [18] и JWH – 200 [40]. Роль синтетических каннабиноидов в отношении влияния на CB2R рецепторы, по сравнению с ТГК, на сегодняшний день остается малоизученной [28]. Полученные путем селекции новые сорта марихуаны, при длительном употреблении, могут вызывать тяжелые психические и сомати-

ческие осложнения, сопоставимые с таковыми как при употреблении СКБ, за счет увеличения содержания ТГК, и уменьшения содержания каннабидиола [80]. В результате появления на теневом рынке новых СКБ различных по химической структуре, в ближайшее время следует ожидать развитие у потребителей последних ранее не описанных психических нарушений, и соматических осложнений. Вновь синтезированные СКБ благодаря самоотчетам потребителей, будут получать широкое распространение через социальные сети, и нелегальные интернет-магазины, благодаря «новым» производимым эффектам, и декларируемой «юридической чистоте». Все это неизбежно повлечет за собой сложности в лабораторной диагностике [105]. Исходя из степени выраженности психоактивных эффектов, вследствие употребления СКБ, можно сделать вывод о том, что эндоканнабиноидная система организма, оказывается более «устойчивой» к действию растительных каннабиноидов (длительное употребление марихуаны), чем к таковому при употреблении СКБ. Примером тому может служить развитие полиморфных психотических нарушений, даже после однократного употребления СКБ, а также клинических состояний сходных по структуре с эндогенными психозами [6,68]. В литературе последних лет, даже можно встретить термин «спайсофрения», наиболее емко описывающий подобные состояния [68]. По степени выраженности «желательных» эффектов, многие потребители предпочитают употребление растительного каннабиса [64; 65], чем употребление СКБ [1; 2; 13; 14; 16]. Между тем, появляется все больше доказательств того, что СКБ второго и третьего поколения, являются более токсичными, чем СКБ первой генерации. Например, описаны случаи возникновения в состоянии эпилептического статуса, острой мозговой ишемии, токсического миокардита, после употребления ADB-PINACA (одна из последних генераций СКБ), что объясняется прямым токсическим действием [2; 74]. Употребление MAM-2201 вызывает психотическое состояние параноидной структуры, с выраженным моторным возбуждением, агрессивными действиями, эпилептиформные припадки, циклическую рвоту [72; 73]. При употреблении AM-2001 описаны случаи возникновения эпилептического статуса [73]. Установлена

причинно-следственная связь развития летального исхода и употребления СКБ последних поколений [59; 60]. Отдельное беспокойство врачей вызывает сочетанное употребление СКБ и других, ставших уже «классическими» ПАВ, а также сочетанное употребление СКБ и алкоголя [81; 82]. Из всей массы НПАВ, наибольший удельный вес составляют синтетические каннабиноиды. Токсические и фармакологические эффекты синтетических каннабиноидов, несмотря на обилие научных публикаций, остаются на сегодняшний день не до конца изученными. Одновременно с ростом числа вновь синтезированных соединений, в ближайшее время следует ожидать рост летальных случаев, непосредственно связанных с их употреблением. Методы лабораторного типирования СКБ нуждаются в существенной доработке и расширении. В конце 2014-начале 2015 года были обнаружены новые СКБ: АВ-СНМІНАСА и ММВ-СНМІНАСА [106], вследствие употребления которых развиваются выраженные состояния агрессии с разрушительными действиями. Данные вещества не подпадают под действие существующих Европейских законов об обороте наркотических веществ, и законов США [107], что указывает на необходимость существенной доработки законодательства в данной области.

Выводы

Несмотря на обилие научных исследований посвященных синтетическим каннабиноидам, и воздействию последних на организм, на сегодняшний день остаются практически не изученными в долгосрочной перспективе, нейробиологические механизмы роста толерантности, формирование явлений психической зависимости, последствия длительного (хронического) употребления. Остается малоизученной феноменология синдрома отмены синтетических каннабиноидов (этапы, длительность, симптоматология). Отдельную проблему представляют собой активные метаболиты практически всех синтетических каннабиноидов, их влияние на организм, способность вызывать психотические нарушения: в рецензируемой литературе практически отсутствуют исследования по данной тематике. С появлением на теневом рынке «миксов» курительных смесей, растёт число тяжелых психотических нарушений, вызываемых

употреблением последних, и возникает ситуация, когда существующие стандарты терапии-оказываются не эффективны. Проблема самоубийств в результате употребления СКБ, практически не освещена в научной литературе, единичные публикации по данному вопросу, не позволяют составить единое мнение. Не решенным остается вопрос лабораторной диагностики при употреблении синтетических каннабиноидов. Существующие в настоящий момент методы часто оказываются не чувствительными как новой генерации синтетических каннабиноидов, так и к тем веществам, которые давно известны. Методы типирования СКБ в лабораторных условиях не отличаются быстротой, и экономически дорогостоящие, что препятствует их более широкому распространению.

Заключение

Сложность работы силовых структур с распространением синтетических каннабиноидов на территории РФ, представляет траффик синтетических наркотиков, идущий в нашу страну из Китая и Индии. Включение новых синтетических каннабиноидов в реестр запрещенных веществ, явно запаздывает. Данный факт оказывает существенное влияние на работу лабораторий, занимающихся типированием НП АВ. Новое поколение синтетических каннабиноидов очень быстро завоевывает криминальный рынок, вновь созданные вещества не поддаются обычным методам лабораторной диагностики, не оставляют следовых в биологических средах организма. Отмеченные обстоятельства ставят перед врачами специалистами новые задачи по диагностике, лечению, и реабилитации пациентов с зависимостью от НП АВ.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствие конфликта интересов.

Финансирование: публикация не имела финансовой поддержки.

Условные сокращения:

СКБ – синтетические каннабиноиды;

ПАВ – психоактивные вещества;

НПАВ – новые психоактивные вещества;

ТГК – дельта-9-тетрагидроканнабинол;

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер;

CB1R – каннабиноидные рецепторы первого типа;

CB2R – каннабиноидные рецепторы второго типа;

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения;

ИФА – иммуноферментный анализ;

NMDA – N-метил-D-аспартат;

МАО – моноаминоксидаза;

5-HT_{2A}-рецептор – один из серотониновых рецепторов, входящих в семейство 5-HT₂. Кодирован геном HTR2A на 13-й хромосоме.

Список литературы

1. UNDOC. World Drug Report 2013-new psychoactive substances (NPS) [Electronic resource]. – Access mode: <http://www.unodc.org/wdr/en/nps.html> (retrieved: 08.02.2015).

2. UNDOC. World Drug Report 2014-amphetamine-type substances (ATS) and new psychoactive substances (NPS) [Electronic resource]. – Access mode: http://www.unodc.org/documents/wdr2014/ATS_NPS_2014_web.pdf (retrieved: 08.02.2015).

3. Schneir A.B., Cullen J., Ly B.T. «Spice» girls: synthetic cannabinoid intoxication. J Emerg Med 2011; 40: 296–299.

4. Harris C.R., Brown A. Synthetic cannabinoid intoxication: a case series and review. J Emerg Med 2013; 44: 360–366.

5. Helander A. Bäckberg M. Hultén P. Et al. Detection of new psychoactive substance use among emergency room patients: Results from the Swedish STRIDA project. Forensic Sci Int 2014; 243: 23–29.

6. Seely K.A., Patton A.L., Moran C.L. et al. Forensic investigation of K2, Spice, and «bath salt» commercial preparations: a three-year study of new designer drug products containing synthetic cannabinoid, stimulant, and hallucinogenic compounds. Forensic Sci Int 2013; 233: 416–422.

7. Auwärter V., Dresen S., Weinmann W. et al. «Spice» and other herbal blends: harmless incense or cannabinoid designer drugs? J Mass Spectrom 2009; 44: 832–837.

8. Atwood B.K., Huffman J., Straiker A. et al. JWH018, a common constituent of «Spice» herbal blends, is a potent and efficacious cannabinoid CB receptor agonist. *Br J Pharmacol* 2010; 160: 585–593.

9. Spaderna M., Addy P.H., D'Souza D.C. Spicing things up: synthetic cannabinoids. *Psychopharmacology (Berl)* 2013; 228: 525–540.

10. Huffman J.W., Zengin G., Wu M.J. et al. Structure-activity relationships for 1-alkyl-3-(1-naphthoyl) indoles at the cannabinoid CB (1) and CB (2) receptors: steric and electronic effects of naphthoyl substituents. New highly selective CB (2) receptor agonists. *Bioorg Med Chem* 2005; 13: 89–112.

11. Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht: Drogenangebot in Europa (EMCDDA). Perspectives on drugs. Synthetic cannabinoids in Europe, update 16.5. 2014 [Electronic resource]. – Access mode: http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_212361_EN EMCDDA_POD_2013_Synthetic%20cannabinoids.pdf (retrieved: 08.02.2015).

12. Uchiyama N. Matsuda, S. Kawamura M et al. The new-type cannabimimetic quinolinyl carboxylates, QUPIC and QUCHIC, two new cannabimimetic carboxamide derivatives, ADP-FUBINACA and ADBICA, and five cannabinoids detected with thiophene derivative α -PVT and an opioid agonist AH-7921 identified in illegal products. *Forensic Toxicol* 2013; 31: 223–230.

13. Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht: Drogenangebot in Europa (EMCDDA). In: *Europäischer Drogenbericht 2013: Trends und Entwicklungen*. Luxemburg: Amt für Veröffentlichungen der Europäischen Union; 2013: 28–29.

14. Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht: Drogenangebot in Europa (EMCDDA). *Europäischer Drogenbericht 2014: Trends und Entwicklungen* [Electronic resource]. – Access mode: http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_228272_DE_TDAT14001DEN.pdf (retrieved: 08.02.2015).

15. Gunderson E.W., Haughey H.M. Ait-Daoud N. et al. A survey of synthetic cannabinoid consumption by current cannabis users. *Subst Abus* 2014; 35: 184–189.

16. Pabst A., Kraus L., Gomes de Matos E. et al. Substanzkonsum und substanzbezogene Störungen in Deutschland im Jahr 2012. *Sucht* 2013; 59: 321–331.
17. Reid M.J., Baz-Lomba J.A., Ryu Y. et al. Using biomarkers in wastewater to monitor community drug use: a conceptual approach for dealing with new psychoactive substances. *Sci Total Environ* 2014; 487: 651–658.
18. 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; 46: 72–85.
19. Fadda P., Scherma M., Spano M.S. et al. Cannabinoid self-administration increases dopamine release in the nucleus accumbens. *Neuroreport* 2006; 17: 1629–1632.
20. Maldonado R., Berrendero F., Ozaita A. Et al. Neurochemical basis of cannabis addiction. *Neuroscience* 2011; 181: 1–17.
21. Flores Á., Maldonado R., Berrendero F. The hypocretin/orexin receptor-1 as a novel target to modulate cannabinoid reward. *Biol Psychiatry* 2014; 75: 499–507.
22. Fantegrossi W.E., Moran J.H., Radomska-Pandya A. et al. Distinct pharmacology and metabolism of K2 synthetic cannabinoids compared to $\Delta(9)$ -THC: mechanism underlying greater toxicity? *Life Sci* 2014; 97: 45–54.
23. Järbe T.U., Gifford R.S., «Herbal incense»: designer drug blends as cannabinimimetics and their assessment by drug discrimination and other in vivo bioassays. *Life Sci* 2014; 97: 64–71.
24. Franklin J.M., Mathew M., Carrasco G.A. Cannabinoid-induced upregulation of serotonin 2A receptors in the hypothalamic paraventricular nucleus and anxiety-like behaviors in rats. *Neurosci Lett* 2013; 548: 165–169.
25. EMCDDA. Molekülstrukturen [Electronic resource]. – Access mode: <http://www.emcdda.europa.eu/topics/pods/synthetic-cannabinoids#panel2>
26. Bundesministeriums der Justiz und für Verbraucherschutz. Gesetz über den Verkehr mit Betäubungsmitteln (Betäubungsmittelgesetz-BtMG). Letzte Änderung am 5.12.2014 [Electronic resource]. – Access mode: http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/btmg_1981/gesamt.pdf (retrieved: 08.02.2015).

27. 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; 274: 17–23.

28. Koller V.J., Auwärter V., Grummt T. et al. Investigation of the in vitro toxicological properties of the synthetic cannabimimetic drug CP-47,497-C8. *Toxicol Appl Pharmacol* 2014; 277: 164–171.

29. Dhopeswarkar A., Mackie K. CB2 cannabinoid receptors as a therapeutic target-What does the future hold? *Mol Pharmacol* 2014; 86: 430–437.

30. Shanks K.G., Behonick G.S., Dahn T. et al. Identification of novel third-generation synthetic cannabinoids in products by ultra-performance liquid chromatography and time-of-flight mass spectrometry. *J Anal Toxicol* 2013; 37: 517–525.

31. Castaneto M.S., Gorelick D.A., Desrosiers N.A. et al. Synthetic cannabinoids: epidemiology, pharmacodynamics, and clinical implications. *Drug Alcohol Depend* 2014; 144: 12–41.

32. Martin B.R., Compton D.R., Thomas B.F. et al. Behavioral, biochemical, and molecular modeling evaluations of cannabinoid analogs. *Pharmacol Biochem Behav* 1991; 40: 471–478.

33. Cha H.J., Lee K.W., Song M.J. et al. Dependence Potential of the Synthetic Cannabinoids JWH-073, JWH-081, and JWH-210: In Vivo and In Vitro Approaches. *Biomol Ther. (Seoul)* 2014; 22: 363–369.

34. Ginsburg B.C., Schulze D.R., Hrubá L. et al. JWH-018 and JWH-073: Δ^9 -tetrahydrocannabinol-like discriminative stimulus effects in monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 2012; 340: 37–45.

35. Hrubá L., Ginsburg BC., McMahon LR. Apparent inverse relationship between cannabinoid agonist efficacy and tolerance/cross-tolerance produced by Δ^9 -tetrahydrocannabinol treatment in rhesus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 2012; 342: 843–849.

36. Hyatt W.S., Fantegrossi W.E. Δ^9 -THC exposure attenuates aversive effects and reveals appetitive effects of K2/'Spice' constituent JWH-018 in mice. *Behav Pharmacol* 2014; 25: 253–257.

37. Gronewold A., Skopp G. A preliminary investigation on the distribution of cannabinoids in man. *Forensic Sci Int* 2011; 210: e7-e11.
38. Chimalakonda K.C., Seely K.A., Bratton S.M. et al. Cytochrome P450-mediated oxidative metabolism of abused synthetic cannabinoids found in K2/Spice: identification of novel cannabinoid receptor ligands. *Drug Metab Dispos* 2012; 40: 2174–2184.
39. 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; 39: 1967–1976.
40. De Brabanter N., Esposito S., Tudela E et al. In vivo and in vitro metabolism of the synthetic cannabinoid JWH-200. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2013; 27: 2115–2126.
41. Teske J., Weller J.P., Fieguth A. et al. Sensitive and rapid quantification of the cannabinoid receptor agonist naphthalen-1-yl-(1-pentylindol-3-yl) methanone (JWH-018) in human serum by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2010; 878: 2659–2663.
42. Gandhi A.S., Zhu M., Pang S. et al. First characterization of AKB-48 metabolism, a novel synthetic cannabinoid, using human hepatocytes and high-resolution mass spectrometry. *AAPS J* 2013; 15: 1091–1098.
43. Krasowski M.D., Ekins S. Using cheminformatics to predict cross reactivity of «designer drugs» to their currently available immunoassays. *J Cheminform* 2014; 6: 22.
44. Arntson A., Ofsa B., Lancaster D. et al. Validation of a novel immunoassay for the detection of synthetic cannabinoids and metabolites in urine specimens. *J Anal Toxicol* 2013; 37: 284–290.
45. Castaneto M.S., Desrosiers N.A., Ellefsen K. et al. Method validation of the biochip array technology for synthetic cannabinoids detection in urine. *Bioanalysis* 2014; 21: 2919–2930.
46. Smith D.L., Roberts C. Synthetic marijuana use and development of catatonia in a 17-year-old male. *Minn Med* 2014; 97: 38.

47. Buser G.L., Gerona R.R., Horowitz B.Z. et al. Acute kidney injury associated with smoking synthetic cannabinoid. *Clin Toxicol (Phila)* 2014; 52: 664–673.

48. Mir A., Obafemi A., Young A. Myocardial infarction associated with use of the synthetic cannabinoid K2. *Pediatrics* 2011; 128: e1622-e1627.

49. Gunderson E.W., Haughey H.M., Ait-Daoud N. et al. «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: 320–326.

50. Every-Palmer S. Synthetic cannabinoid JWH-018 and psychosis: an explorative study. *Drug Alcohol Depend* 2011; 117: 152–157.

51. Hermanns-Clausen M., Kneisel S., Szabo B. et al. Acute toxicity due to the confirmed consumption of synthetic cannabinoids: clinical and laboratory findings. *Addiction* 2013; 108: 534–544.

52. Hopkins C.Y., Gilchrist B.L. A case of cannabinoid hyperemesis syndrome caused by synthetic cannabinoids. *J Emerg Med* 2013; 45: 544–546.

53. Nacca N., Vatti D, Sullivan R. et al. The synthetic cannabinoid withdrawal syndrome. *J Addict Med* 2013; 7: 296–298.

54. Zimmermann U.S., Winkelmann P.R., Pilhatsch M. et al. Withdrawal phenomena and dependence syndrome after the consumption of «spice gold». *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106: 464–467.

55. Rominger A., Cumming P., Xiong G. et al. Effects of acute detoxification of the herbal blend «Spice Gold» on dopamine D2/3 receptor availability: a [18F] fallypride PET study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23: 1606–1610.

56. Behonick G., Shanks K.G., Firchau D.J. et al. Four Postmortem Case Reports with Quantitative Detection of the Synthetic Cannabinoid, 5F-PB-22. *J Anal Toxicol* 2014; 38: 559–562.

57. Schaefer N., Peters B., Bregel D. et al. A fatal case involving several synthetic cannabinoids. *Toxichem Krimtech* 2013; 80 (Special Issue): 248–251.

58. Ibrahim S., Al-Saffar F., Wannenburg T., A Unique Case of Cardiac Arrest following «K2» Abuse. *Case Rep Cardiol* 2014; 2014: 120607.

59. Patton A., Chimalakonda K.C., Moran C.L. et al. K2 toxicity: fatal case of psychiatric complications following AM2201 exposure. *J Forensic Sci* 2013; 58: 1676–1680.
60. Saito T., Namara A., Miura N. et al. A fatal case of MAM-2201 poisoning. *Forensic Toxicol* 2013; 31: 333–337.
61. Kronstrand R., Roman M., Andersson M. et al. Toxicological findings of synthetic cannabinoids in recreational users. *J Anal Toxicol* 2013; 37: 534–541.
62. Wikström M., Thelander G., Dahlgren M. et al. An accidental fatal intoxication with methoxetamine. *J Anal Toxicol* 2013; 37: 43–46.
63. Ware M.A., St Arnaud-Trempe E. The abuse potential of the synthetic cannabinoid nabilone. *Addiction* 2010; 105: 494–503.
64. Winstock A.R., Barratt M.J. Synthetic cannabis: a comparison of patterns of use and effect profile with natural cannabis in a large global sample. *Drug Alcohol Depend* 2013; 131: 106–111.
65. Winstock A.R., Barratt M.J. The 12-month prevalence and nature of adverse experiences resulting in emergency medical presentations associated with the use of synthetic cannabinoid products. *Hum Psychopharmacol* 2013; 28: 390–393.
66. Musshoff F., Madea B., Kernbach-Wighton G. et al. Driving under the influence of synthetic cannabinoids («Spice»): a case series. *Int J Legal Med* 2014; 128: 59–64.
67. Bonar E.E., Ashrafioun L., Ilgen M.A. Synthetic cannabinoid use among patients in residential substance use disorder treatment: prevalence, motives, and correlates. *Drug Alcohol Depend* 2014; 143: 268–271.
68. Papanti D., Schifano F., Botteon G. et al. Spiceophrenia»: a systematic overview of «spice»-related psychopathological issues and a case report. *Hum Psychopharmacol* 2013; 28: 379–389.
69. Hodcroft C.J., Rossiter M.C., Buch A.N. Cannabis-associated Myocardial Infarction in a Young Man with Normal Coronary Arteries. *J Emerg Med* 2014; 47: 277–281.

70. Bernson-Leung M.E., Leung L.Y., Kumar S. Synthetic cannabis and acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23: 1239–1241.

71. Hohmann N., Mikus G., Czock D., Wirkungen und Risiken neuartiger psychoaktiver Substanzen. *Dtsch Arztebl* 2014; 111: 139–147.

72. Derungs A., Schwaninger A.E., Mansella G. et al. Symptoms, toxicities, and analytical results for a patient after smoking herbs containing the novel synthetic cannabinoid MAM-2201. *Forensic Toxicol* 2013; 31: 164–171.

73. McQuade D., Hudson S., Dargan P.I. et al. First European case of convulsions related to analytically confirmed use of the synthetic cannabinoid receptor agonist AM-2201. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69: 373–376.

74. Monte A.A., Bronstein A.C., Cao D.J. et al. An outbreak of exposure to a novel synthetic cannabinoid. *N Engl J Med* 2014; 370: 389–390.

75. Tofighi B., Lee JD. Internet highs-seizures after consumption of synthetic cannabinoids purchased online. *J Addict Med* 2012; 6: 240–241.

76. Lapoint J., James L.P., Moran C.L. et al. Severe toxicity following synthetic cannabinoid ingestion. *Clin Toxicol (Phila)* 2011; 49: 760–764.

77. Seely K.A., Lapoint J., Moran J.H. et al. Spice drugs are more than harmless herbal blends: a review of the pharmacology and toxicology of synthetic cannabinoids. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012; 39: 234–243.

78. APA (American Psychiatric Association). *Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5™)*. Cannabis Withdrawal (292.0/F12.88). Washington, DC: APA; 2013: 517–519.

79. Alhadi S., Tiwari A., Vohra R. et al. High times, low sat: diffuse pulmonary infiltrates associated with chronic synthetic cannabinoid use. *J Med Toxicol* 2013; 9: 199–206.

80. Swift W., Wong A., Li K.M. et al. Analysis of cannabis seizures in NSW, Australia: cannabis potency and cannabinoid profile. *PLoS One* 2013; 8: e70052.

81. Nutt D.J., King L.A., Phillips L.D. Independent Scientific Committee on Drugs. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *Lancet* 2010; 376: 1558–1565.

82. Van Amsterdam J., Opperhuizen A., Koeter M. et al. Ranking the harm of alcohol, tobacco and illicit drugs for the individual and the population. *Eur Addict Res* 2010; 16: 202–207.

83. Griffiths R.R., Johnson M.W. Relative abuse liability of hypnotic drugs: a conceptual framework and algorithm for differentiating among compounds. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 (Suppl 9): 31–41.

84. Halpin L.E., Collins S.A., Yamamoto B.K. Neurotoxicity of methamphetamine and 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *Life Sci* 2014; 97: 37–44.

85. Miotto K., Striebel J., Cho A.K. et al. Clinical and pharmacological aspects of bath salt use: a review of the literature and case reports. *Drug Alcohol Depend* 2013; 132: 1–12.

86. Musselman M.E., Hampton J.P. «Not for human consumption»: a review of emerging designer drugs. *Pharmacotherapy* 2014; 34: 745–757.

87. German C.L., Fleckenstein A.E., Hanson G.R. Bath salts and synthetic cathinones: an emerging designer drug phenomenon. *Life Sci* 2014; 97: 2–8.

88. Paillet-Loilier M., Cesbron A., Le Boisselier R. et al. Emerging drugs of abuse: current perspectives on substituted cathinones. *Subst Abuse Rehabil* 2014; 5: 37–52.

89. Hawley L.A., Auten J.D., Matteucci M.J. et al. Cardiac complications of adult methamphetamine exposures. *J Emerg Med* 2013; 45: 821–827.

90. Panenka W.J., Procyshyn R.M., Lecomte T. et al. Methamphetamine use: a comprehensive review of molecular, preclinical and clinical findings. *Drug Alcohol Depend* 2013; 129: 167–179.

91. Carvalho M., Carmo H., Costa V.M. et al. Toxicity of amphetamines: an update. *Arch Toxicol* 2012; 86: 1167–1231.

92. Cottencin O., Rolland B., Karila L., New designer drugs (synthetic cannabinoids and synthetic cathinones): review of literature. *Curr Pharm Des* 2014; 20: 4106–4111.

93. McNabb C.B., Russell B.R., Caprioli D., et al. Single chemical entity legal highs: assessing the risk for long term harm. *Curr Drug Abuse Rev* 2012; 5: 304–319.

94. Liechti M. Novel psychoactive substances (designer drugs): overview and pharmacology of modulators of monoamine signaling. *Swiss Med Wkly* 2015; 145: w14043.

95. Bonnet U. Einschätzung des Abhängigkeitsrisikos von Propofol. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2011; 79: 442–452.

96. Brennan R., Van Hout M.C. Gamma-Hydroxybutyrate (GHB): A Scoping Review of Pharmacology, Toxicology, Motives for Use, and User Groups. *J Psychoactive Drugs* 2014; 46: 243–251.

97. Brunt T.M., van Amsterdam J.G., van den Brink W. GHB, GBL and 1,4-BD addiction. *Curr Pharm Des* 2014; 20: 4076–4085.

98. Corazza O., Assi S., Schifano F. From «Special K» to «Special M»: the evolution of the recreational use of ketamine and methoxetamine. *CNS Neurosci Ther* 2013; 19: 454–460.

99. Kalsi S.S., Wood D.M., Dargan P.I. The epidemiology and patterns of acute and chronic toxicity associated with recreational ketamine use. *Emerg Health Threats J* 2011; 4: 7107.

100. Bonnet U., Scherbaum N. Cannabisbezogene Störungen. Teil I: Pharmakologie, Epidemiologie und Therapieverfahren. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2010; 78: 297–305.

101. Bonnet U., Scherbaum N. Cannabisbezogene Störungen. Teil II: Psychiatrische und somatische Folgestörungen und Komorbiditäten. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2010; 78: 360–370.

102. Brown S.D., Melton T.C. Trends in bioanalytical methods for the determination and quantification of club drugs: 2000–2010. *Biomed Chromatogr* 2011; 25: 300–321.

103. Ernst L., Krüger K., Lindigkeit R. et al. Synthetic cannabinoids in «spice-like» herbal blends: first appearance of JWH-307 and recurrence of JWH-018 on the German market. *Forensic Sci Int* 2012; 222: 216–222.

104. Info Curia. Rechtsprechung des Gerichtshofs [Electronic resource]. – Access mode: <http://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?jssionid=9ea7d2dc30>

d6686695f92d2b4b5d94a6c225f2d2b8f0.e34KaiLc3qMb40Rch0SaxuOa310?text=&docid=154827&pageIndex=0&doclang=de&mode=req&dir=&occ=first&part=1&cid=214760 (retrieved: 08.02.2015).

105. Bonnet U., Specka M., Stratmann U Et al. Abstinence phenomena of chronic cannabis-addicts prospectively monitored during controlled inpatient detoxification: Cannabis withdrawal syndrome and its correlation with delta-9-tetrahydrocannabinol and -metabolites in serum. *Drug Alcohol Depend* 2014; 143: 189–197.

106. Drug and Chemical Evaluation Section, Office of Diversion Control, Drug Enforcement Administration, Washington, DC 20537, December 2014 [Electronic resource]. – Access mode: <http://www.grassley.senate.gov/sites/default/files/news/upload/3-factor%20analysis%20AB-CHMINACA%20AB-PINACA%20THJ2201%2012172014.pdf> (retrieved: 14.03.2015).

107. Werse B., Morgenstern C. Der Trend geht zur Reinsubstanz-Entwicklungen im Konsum von »Legal highs«/neuen psychoaktiven Substanzen (NPS) auf Basis zweier Online-Befragungen. *Suchttherapie* 2015; 16: 36–41.

108. Зобнин Ю.В. Острые отравления синтетическими каннабиноидами («Спайсам») / Ю.В. Зобнин, Е.М. Стадлер // *Сибирский медицинский журнал*. – 2014. – №8. – С. 130–135.

109. Макиев К.Т. Современные угрозы национальной безопасности России (курительные смеси, содержащие аналоги каннабиноидов) и пути их преодоления / К.Т. Макиев, В.В. Гладырев, Г.В. Любецкий, Д.В. Кайргалиев, Д.В. Васильев // *Современные проблемы науки и образования*. – 2015. – №2–1.

110. Papanti G.D., Orsolini L., Francesconi G. et al. «Noids»; what you (don't) want to know about synthetic cannabinoids. *Adv Dual Diagn* 2014; 7:137–48.

111. Fisar Z. Inhibition of monoamine oxidase activity by cannabinoids. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2010; 381:563–72.

112. Morgan D., Kondabolu K., Kuipers A. et al. Molecular and behavioral pharmacology of two novel orally-active 5HT₂ modulators: potential utility as anti-psychotic medications. *Neuropharmacology* 2013; 72:274–81.

113. Halberstadt A.L. Recent advances in the neuropsychopharmacology of serotonergic hallucinogens. *Behav Brain Res* (in press).

114. Wells D.L., Ott C.A. The new marijuana. *Ann Pharmacother* 2011; 45:414–7.

115. Yip L., Dart C.R. Is there something more about synthetic cannabinoids? *Forensic Toxicol* 2014; 32:340–1.

116. Boyer E.W., Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352:1112–20.

117. Ismail F. Important fluorinated drugs in experimental and clinical use. *J Fluor Chem* 2002; 118:27–33.

118. Wilkinson S.M., Banister S.D., Kassiou M. et al. Bioisosteric fluorine in the clandestine design of synthetic cannabinoids. *Aust J Chem* (in press).

119. Hermanns-Clausen M., Kneisel S., Szabo B. et al. Acute toxicity due to the confirmed consumption of synthetic cannabinoids: clinical and laboratory findings. *Addiction* 2013; 108:534–44.

120. Spaderna M., Addy P.H., D'Souza D.C. Spicing things up: synthetic cannabinoids. *Psychopharmacology* 2013; 228:525–40.

121. Winstock A.R., Barratt M.J. The 12-month prevalence and nature of adverse experiences resulting in emergency medical presentations associated with the use of synthetic cannabinoid products. *Hum Psychopharmacol* 2013; 28:390–3.

122. Freeman M.J., Rose D.Z., Myers M.A. et al. Ischemic stroke after use of the synthetic marijuana «spice». *Neurology* 2013; 81:2090–3.

123. Freeman W.D., Jacksonville F.L., Louh I.K. «Spice encephalopathy». Response to «Ischemic stroke after use of the synthetic marijuana «spice'». *Neurology* 2014; 81:2090–3.

124. Mir A., Obafemi A., Young A. et al. Myocardial infarction associated with use of the synthetic cannabinoid K2. *Pediatrics* 2011; 128: e1622–7.

125. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Acute kidney injury associated with synthetic cannabinoid use – multiple states, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 62:93–8.

126. Saito T., Namera A., Miura N. et al. A fatal case of MAM-2201 poisoning. *Forensic Toxicol* 2013; 31:333–7.
127. Shanks K.G., Dahn T., Terrell A.R. Detection of JWH-018 and JWH-073 by UPLC-MS-MS in postmortem whole blood case- work. *J Anal Toxicol* 2012; 36:145–52.
128. Schaefer N., Peters B., Bregel D. et al. A fatal case involving sever – al synthetic cannabinoids. *Toxichem Krimtech* 2013; 80:248–51.
129. Savasman C.M., Peterson D.C., Pietak B.R. et al. Two fatalities due to the use of synthetic cannabinoids alone. Presented at the 66th Annual Meeting of the American Academy of Forensic Sciences, Seattle. Denver: Publication Printers Inc., 2014:316.
130. Patton A.L., Chimalakonda K.C., Cindy L. et al. K2 toxicity: fatal case of psychiatric complications following AM2201 exposure. *J Forensic Sci* 2013; 58:1676–80.
131. Behonick G., Shanks K.G., Firchau D.J. et al. Four postmortem case reports with quantitative detection of the synthetic cannabinoid, 5F-PB-22. *J Anal Toxicol* 2014; 38:559–62.
132. Gunderson E.W., Haughey H.M., Ait-Daoud N. et al. «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 Addiction* 2012; 21:320–6.
133. Nacca N., Vatti D., Sullivan R. et al. The synthetic cannabinoid withdrawal syndrome. *J Addict Med* 2013; 7:296–8.
134. New Zealand Ministry of Health. Revoked interim product approvals [Electronic resource]. – Access mode: www.health.govt.nz
135. Rominger A., Cumming P., Xiong G. et al. Effects of acute detoxification of the herbal blend «Spice Gold’ on dopamine D2/3 receptor availability: a [18F] fallypride PET study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23:1606–10.

136. Zimmermann U.S., Winkelmann P.R., Pilhatsch M. et al. Withdrawal phenomena and dependence syndrome after the consumption of «spice gold». *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106:464–7. 137.

137. Di Forti M., Sallis H., Allegri F. et al. Daily use, especially of high potency cannabis, drives the earlier onset of psychosis in cannabis users. *Schizophr Bull* (in press).

138. Papanti D., Schifano F., Botteon G. et al. «Spiceophrenia»: a systematic overview of «Spice»-related psychopathological issues and a case report. *Hum Psychopharmacol* 2013; 28:379–89.

139. Celofiga A., Koprivsek J., Klavz J. Use of synthetic cannabinoids in patients with psychotic disorders: case series. *J Dual Diagn* 2014; 10:168–73.

140. Oluwabusi O.O., Lobach L., Akhtar U. et al. Synthetic cannabinoid-induced psychosis: two adolescent cases. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2012; 22:393–5.

141. Смерть от спайсов – статистика смертности 2016 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://netnarkotiki.ru/blog/smert-ot-spajsov.html> (дата обращения: 01.12.2016).

142. Синтетические каннабиноиды: особенности формирования синдрома зависимости и подходы к терапии: Методические рекомендации / М.А. Винникова, С.М. Шахова. – М., 2016.

Анцыборов Андрей Викторович – заведующий стационарным отделением Лечебно-реабилитационного медицинского центра «Ковчег», х. Курган, Ростовская область, Россия.

Antsyborov Andrei Viktorovich – head of the Inpatient Department of Treatment and Rehabilitation Medical Center «Kovcheg», Kurgan, Rostov Region, Russia.

Мрыхин Владимир Валерьевич – канд. мед. наук, доцент кафедры психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

Mrykhin Vladimir Valeryevich – candidate of medical sciences, associate professor of the Department of Psychiatry and Narcology FSBEI of HE “Rostov State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Rostov-on-don, Russia.
