

УДК 61

DOI 10.21661/r-118680

А.В. Анцыборов, В.В. Мрыхин

СИНТЕТИЧЕСКИЕ КАННАБИНОИДЫ: НОВАЯ МАТРИЦА АДДИКЦИИ

Аннотация: большинство синтетических каннабиноидов (SC), принадлежит к группе т.н. дизайнерских наркотиков, распространяемых через нелегальные интернет-магазины. Первые сообщения о данной группе психоактивных веществ появились в 70-х годах прошлого века. На сегодняшний день по разным подсчетам насчитывается более 160 разновидностей синтетических каннабиноидов, и эта цифра ежегодно увеличивается за счет синтеза новых веществ данной группы. Данная группа психоактивных веществ создана для «копирования» психоактивных эффектов каннабиса. Изначально данные вещества создавались исключительно в научных целях, для исследования эндоканнабиноидной системы человека. Натуральный ТГК является частичным агонистом каннабиноидных рецепторов. Синтетические каннабиноиды являются полными агонистами каннабиноидных рецепторов CB1R и CB2R типов. Большинство стран в мире, включая Россию, на законодательном уровне приняли меры ограничительного характера для препятствования распространению данной группы психоактивных веществ. Для того чтобы обойти меры законодательного характера, производители синтетических каннабиноидов регулярно меняют химическую формулу. Ежегодно растет число неотложных госпитализаций, связанных с употреблением синтетических каннабиноидов, в рецензируемой литературе описаны летальные исходы, непосредственно связанные с соматическими осложнениями после употребления. Многочисленными исследованиями доказана возможность развития психической зависимости вследствие употребления синтетических каннабиноидов. Предлагаемый обзор литературы представлен с целью систематизации данных в области изучения синтетических каннабиноидов.

Ключевые слова: синтетические каннабиноиды, «спайсы», дизайнерские наркотики, психическая зависимость, физическая зависимость, психозы, каннабиноидные рецепторы, лабораторная диагностика, классификация, метаболиты, синдром отмены синтетических каннабиноидов, обзор.

A.V. Antsyborov, V.V. Mrykhin

SYNTHETIC CANNABINOID: NEW MATRIX ADDICTION

Abstract: the majority of synthetic cannabinoids (SC), belongs to the group of so-called designer drugs distributed through illegal online shopping. The first reports of this group of psychoactive substances appeared in the 70s of the last century. Today, according to various estimates, there are over 160 varieties of synthetic cannabinoids, and this figure is increasing annually due to the synthesis of new substances in the group. This group of substances is designed to «copy» the psychoactive effects of cannabis. Initially, these substances were created solely for research purposes, to study the endocannabinoid system of the person. Natural THC is a partial agonist of cannabinoid receptors. Synthetic cannabinoids are full agonists CB1R and CB2R types of cannabinoid receptors. Most countries in the world, including Russia, at the legislative level have taken restrictive measures for preventing the spread of this group of substances. In order to circumvent the legislative measures, the producers of synthetic cannabinoids regularly changing the chemical formula. Each year, an increasing number of emergency hospital admissions associated with the use of synthetic cannabinoids in the peer-reviewed literature describes the deaths directly attributable to medical complications after taking synthetic cannabinoids. Numerous studies have proven the possibility of developing psychological dependence due to the use of synthetic cannabinoids. The proposed review of the literature is presented for the purpose of organizing data in the field of synthetic cannabinoids.

Keywords: synthetic cannabinoids, «spice», designer drugs, psychic dependence, physical dependence, psychosis, cannabinoid receptors, laboratory diagnosis, classification, metabolites, synthetic cannabinoids withdrawal syndrome, review.

Цель: систематизация накопленных научных данных в области изучения синтетических каннабиноидов, влиянии данной группы психоактивных веществ на организм человека, оказываемых соматовегетативных и психоактивных эффектах, возможности формирования явлений психической и физической зависимости, клиники синдрома отмены.

Материалы: использовались три основные базы репрезентативных данных: PubMed, ScienceDirect и Google Scholar периода с 2005–2016гг., а также правительственные сайты некоторых Европейских стран, WEB-платформа Европейского Центра Мониторинга Наркотических Веществ и злоупотребления наркотиками (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction [EMCDDA], Lisbonne), анализ нелегальных теневых магазинов в сети Интернет, располагающихся в сегментах DarkNet/DarkWeb, тематические сайты, форумы для специалистов

Методы: применялись сочетания поисковых запросов: «synthetic cannabinoids», «Spice», «New Psychoactive Substances», «Substance use disorder», «adverse effects», «fatalities», «club drugs», «legal high», «toxicology Designer drugs», «pharmacology Designer drugs», «dependence on Designer drugs», „ spice addiction».

Введение

Синтетические каннабиноиды (СКБ) – многочисленная, химически гетерогенная группа психоактивных веществ, известная как «legal highs» («легальные наркотики»), включает в себя различные ароматические травы, обработанные смесью искусственно синтезированных каннабиноидов. Популярность синтетических каннабиноидов, не смотря на ограничительные меры законодательного характера, и медицинские последствия, связанные с употреблением, ежегодно растет в среде потребителей [1]. Синтетические каннабиноиды созданы с целью копирования психоактивных эффектов $\Delta 9$ -тетрагидроканнабинола ($\Delta 9$ -ТГК или ТГК), синтезированного из растительной конопли. Теневые производители синтетических каннабиноидов постоянно обходят законодательные ограничения, принятые во многих странах мира, синтезируя новые вещества с измененной

химической формулой, и сопровождая продукцию надписями «не для приема внутрь», «не глотать», «не для применения человеком» – что приносит множество юридических проблем [2]. В последние 3–4 года выросло количество госпитализаций по неотложным показаниям, связанных с употреблением синтетических каннабиноидов, также растет количество летальных исходов, непосредственно связанных с употреблением синтетических каннабиноидов [3]. Данная ситуация подчеркивает необходимость реорганизации системы неотложной помощи для данной группы пациентов, и показывает неготовность профессионального сообщества к приходу на теневой рынок, данной группы психоактивных веществ. Определенные шаги в ряде Европейских стран, уже сделаны в направлении мониторинга и контроля за распространением новых психоактивных веществ [4; 5]. В Российской Федерации, данный вопрос регулируется Постановлением Правительства Российской Федерации от 18.01.2017 №26 «О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации в связи с совершенствованием контроля за оборотом наркотических средств». Настоящий обзор литературы выполнен с целью обобщения накопленных научных данных в области изучения синтетических каннабиноидов, их влиянии на организм человека, способности вызывать явления зависимости, последствиях длительного употребления. Для написания обзора мы использовали три основные базы репрезентативных данных: PubMed, ScienceDirect и Google Scholar, а также правительственные сайты некоторых Европейских стран. В качестве поисковых запросов использовались сочетания: «synthetic cannabinoids», «Spice», «New Psychoactive Substances», «Substance use disorder», «adverse effects», «fatalities», «club drugs», «legal high», «toxicology Designer drugs», «pharmacology Designer drugs», «dependence on Designer drugs», «spice addiction». Поисковые запросы были ограничены периодом с 2005 г. по 2016 г. Все рецензируемые статьи оценивались посредством анализа резюме, для определения актуальности последних для настоящего обзора. Дополнительные данные для обзора были получены при помощи платформы Европейского Центра Мониторинга Наркотических Веществ и злоупотребления наркотиками (European

Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction [EMCDDA], Lisbonne), а также посредством анализа нелегальных теневых магазинов в сети Интернет, располагающихся в сегментах Darknet/Darkweb, тематических сайтов и форумов для специалистов.

Краткая история синтетических каннабиноидов.

Законодательные аспекты

В 1970-х годах прошлого столетия, в научных лабораториях ряда стран, впервые были синтезированы синтетические каннабиноиды, с целью изучения эндоканнабиноидной системы человека, а также разработки новых методов лечения болевого синдрома при онкологической патологии [6]. В 2003–2004 гг., вещества, называемые «спайсами» впервые появились на теневых рынках Великобритании, Германии, и Швейцарии [7]. Данный термин, по мнению некоторых авторов пришел из произведений Фрэнка Херберта, в частности романа «Дюна», где герои употребляли специальную смесь, облегчающую их межзвёздные путешествия [8]. Первоначально данная группа веществ, была распространена среди потребителей, которые любят «все новое, и эксперименты». В описываемый период немецкие и австрийские исследователи были одними из первых, кто типировал состав новых психоактивных веществ: это был аминоалкилиндол JWH-018 [9]. Именно это вещество было найдено в образцах спайс, в различных пропорциях, и сочетаниях [10–13]. Синтетические каннабиноиды первой-второй генерации обозначаются по первым буквам имен ученых, в чьих лабораториях они впервые были синтезированы: JWH-John W. Huffman; AM-Alexandros Makriyannis; CP- Carl Pfizer; HU- Hebrew University (Еврейский Университет, Иерусалим, Израиль) [11]. Входящие в состав третьей генерации синтетических каннабиноидов вещества получили свое название по первым буквам химического соединения: APICA (2NE1, SDB-001, N-(1-adamantyl)-1-pentyl-1H-indole-3-carboxamide; CHMINACA: N-[[1-(cyclohexylmethyl)-1H-indazol-3-yl] carbonyl]-3- methyl-L-valine) [6]. В различных странах мира, в том числе и Российской Федерации, синтетические каннабиноиды имеют множе-

ство сленговых названий, используемых в субкультуре потребителей. Наиболее распространенные из них представлены в таблице 1.

Таблица 1

**Уличные и сленговые названия наиболее распространенных
синтетических каннабиноидов**

Буква алфавита	Названия
A	Albino Rhino Buds, Aroma
B	Black Mamba, Bliss, Bombay Blue
C	Caneff 5 star, Chillin XXX
D	D-Raw, Dark Matter, (thid) Dream
E	Everlast; Experience: Chill; Experience: Ignite; Experience: Red Ball
F	Fake marijuana, Fake weed
G	Galaxy, Genie, Gorilla
H	Herb Dream, Herbal incense Ice Bud Extra
K	(Cold) K2, Kronic, K3, K3 Legal, Krypto Buds
M	Magic Mojo, Moon Rocks
S	Spice, (Pep) Spice, Spice Arctic, Synergy Spice Tropical, Synergy Spice Diamond Spice Gold, Spice Gold Spirit, Spice Silver, Spicey XXX, Spice-World420 Spice99 (Ultra), Spike99, Smoke Spice Platinum, Star Fire Syn (Red Magic) Sence Skunk, Smoke Solar, Flare Space, Space Truckin
XYZ	Yucatan Fire, Zohai, Zohai SX

На теневом рынке синтетические каннабиноиды представленные в виде таблеток, капсул, порошка, смесей для курения [14]. Также могут быть представлены в виде специальной пасты для жевания [15]. Относительно недавно появились жидкие формы для курения с помощью электронных сигарет [16]. В настоящее время доза спайса в пакете весом около 3-х граммов, в США стоит в районе 35 долларов, в Европейских странах-25 евро. В Российской Федерации цена варьируется в зависимости от региона: от 800 рублей до 1,5 тысяч рублей за дозу (от 1,5 до 3,0 граммов) [8]. По темпам синтеза и производства синтетических каннабиноидов, в нелегальных химических лабораториях, Китай давно удерживает лидирующие позиции. Следом за ним идет Индия, где также находится большое количество нелегальных лабораторий. По последним данным Интерпола в некоторых странах ЕС, на сегодняшний день развернуто более 10 крупных подпольных лабораторий по синтезу и производству синтетических

каннабиноидов [2; 4]. В 2014 году большие объемы синтетических каннабиноидов 5F-PINACA в жидкой форме были ввезены в ряд Европейских стран, а также тонны необработанных смесей в этот же период были перехвачены в Австралии, куда были доставлены из Китая [7; 17]. В последнем по времени докладе EMCDDA, обнародованном в 2016 году, говорится о том, что из 50000 изъятий наркотических веществ в 2014 году, около 30000, приходится на синтетические каннабиноиды, что составляет 60% от общего количества (около 1,3 тонн порошка, таблеток, материалов для изготовления спайсов). Пять типов синтетических каннабиноидов в составе крупных партий, были изъяты в ходе специальных операций силовых структур на территории ЕС в 2014 году: AM-2201-70 кг, MDMB-CHMINACA-40 кг., AB-FUBINACA-35кг., MAM-2201-27кг., XLR-11 (5F-UR-144)-26кг [4]. Синтетические каннабиноиды являются самой большой группой среди новых психоактивных веществ, находящейся под контролем EMCDDA. Уже в конце 2008 года – начале 2009 года, стали появляться научные публикации о последствиях употребления спайсов [3], привлекая внимание СМИ и политиков [11; 18]. Одной из серьезных проблем употребления спайсов, является факт, что наркотические вещества одного и того же типа, могут содержать различные примеси, другие ПАВ, в различной концентрации и пропорциях, образовывая т.н. «миксы» [1; 19; 20]. За последние 5 лет, было типировано около 380 Новых Психоактивных Веществ, а их суммарное количество достигло 560. Начиная с 2008 года, более 160 новых синтетических каннабиноидов было обнаружено лабораторным путем, в различных составах спайсов, из них 24 обнаружено в 2015 году [4]. Каждый представитель группы синтетических каннабиноидов, имеет среднюю «продолжительность жизни» на теневом рынке от 12 до 24 месяцев, прежде чем заменяется новыми аналогами [21]. Скорость синтеза новых разновидностей синтетических каннабиноидов, заставляет специалистов практически ежегодно обновлять реестр Новых Психоактивных Веществ. В США в целях наиболее полного контроля за незаконным оборотом синтетических каннабиноидов, последние сгруппированы по классам и химическим группам, что упрощает осуществлять контроль на

федеральном уровне. Например, МАВ-CHMINACA [22], АВ-CHMINACA, THJ-2201 [23], были добавлены в «Список I», к уже существующим РВ-22, 5F-PB-22, АВ-FUBINACA и АВ-PINACA «Закона о Контролируемых Веществах (Controlled Substances Act)» [24]. Европейские Нормативы о Новых Психоактивных Веществах имеют цель ограничить распространение уже существующих наркотиков, и вновь синтезированных аналогов [7; 19; 25]. В конце мая 2016 года, новый закон о борьбе с незаконным оборотом наркотиков, вступил в силу в Великобритании. Согласно новой редакции замена химической формулы известного наркотического вещества, а также его производство, и распространение, попадает в категорию «нелегальных психоактивных веществ». Это привело к закрытию нескольких крупных точек распространения синтетических каннабиноидов [26; 27]. На сегодняшний день во Франции, Швейцарии, Германии, Нидерландах, Венгрии, Польше, Люксембурге, Литве, Эстонии и Швеции, приняты законодательные меры, препятствующие распространению большинства Новых Психоактивных Веществ [28]. В Российской Федерации, данный вопрос регулируется введением 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»), а также Постановлением Правительства Российской Федерации от 18.01.2017 №26 «О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации в связи с совершенствованием контроля за оборотом наркотических средств».

Эпидемиологические данные

Синтетические каннабиноиды продаются в нелегальных Интернет-магазинах, позиционируясь, как легальная замена растительной конопли. В ряде Европейских стран, где законодательные ограничения в отношении растительной конопли отсутствуют, или носят либеральный характер, синтетические каннабиноиды могут продаваться в магазинах торгующими аксессуарами для курения растительной конопли. Причины потребления синтетических каннабиноидов, весьма разнообразны: фактор любопытства, декларируемая юридиче-

ская законность, вызываемые психоактивные эффекты, трудности типирования при лабораторном исследовании по сравнению с другими психоактивными веществами [29]. Некоторые потребители используют синтетические каннабиноиды, с целью уменьшения потребления каннабиса, или для уменьшения интенсивности симптомов отмены каннабиса, или наркотиков опийной группы. Различные социологические опросы студентов университетов и колледжей, указывают на большую предпочтительность синтетических каннабиноидов, чем растительных продуктов, в виду декларируемой легальности синтетиков [25; 30]. Ежегодно на теневой рынок выходят новые синтетические каннабиноиды с уникальной химической формулой, с целью обхода мер запретительного характера, при этом новые генерации практически не поддаются лабораторному типированию, сохраняя при этом желаемые потребителями психоактивные эффекты [29]. Практически все синтетические каннабиноиды являются агонистами каннабиноидных рецепторов, а заявления потребителей о их рекреационных свойствах, делают данную группу веществ популярной среди подростков [31]. Последние отчеты EMCDDA за 2015 г. и 2016 г. указывают, что процент употребления синтетических каннабиноидов, в общей численности населения остается на низком уровне [3]. Показатели проникновения синтетических каннабиноидов в общей массе населения ежегодно пересматриваются, благодаря проводимым эпидемиологическим исследованиям [11]. Данные показатели значительно варьируют в зависимости от страны, социальной характеристики населения, региона проживания [120]. В 2012 году по данным проведенного исследования Global Drug Survey, около 5% посетителейочных клубов Великобритании в год, употребляют синтетические каннабиноиды [32]. Однако по данным другого исследования распространенность употребления синтетических каннабиноидов в течение года, в возрастной группе от 16 до 64 лет, составляет всего 0,2%, за период 2010–2011 гг., и 0,1% за период 2011–2012 гг. [33; 34]. Для сравнения, по данным проведенного исследования в Испании, уровень проникновения спайсов в молодежной среде от 14 до 18 лет, чрезвычайно низок, и составляет 1,4 процента. Потребление синтетических каннаби-

ноидов в год составляет 1%, в месяц – 0,6% [35]. По данным анонимного социологического опроса учащихся школ в возрасте от 15 до 18 лет, Германии, проведенного в 2013 году, уровень проникновения синтетических каннабиноидов в данной среде, составил 5%. Согласно данным проведенного опроса Национальным Институтом профилактики и образования в здравоохранении (INPES) – Франция, в 2014 году, среди взрослого населения в возрасте от 18 до 64 лет, показатели уровня проникновения спайсов составили 1,7%, среди опрошенных преобладали мужчины (2,3%), 4% из опрошенных были моложе 35 лет [36]. Центр контроля наркотиков и наркомании (OFDT)-Франция, сообщает, что 1,7% молодых людей от 17 лет и старше, употребляли, или продолжают употреблять спайс [37]. В 2014 году на территории США уровень проникновения синтетических каннабиноидов среди молодежи в возрасте от 17 до 18 лет, составил 5,8% [38]. По гендерным признакам полученные данные свидетельствуют о преобладании юношей (5% от общего числа), против 4% девушек от общего числа. На фоне появления новых генераций синтетических каннабиноидов, многие исследователи отмечают рост потребителей данной группы психоактивных веществ [39; 40]. В некоторых странах отмечается рост потребления синтетических каннабиноидов в тюрьмах, что зачастую не входит в общую статистику [41].

Фармакология

По результатам научных исследований, посвященных эндоканнабиноидной системе человека, можно говорить о том, что последняя оказывает влияние на аппетит, настроение, механизмы боли, и процессы воспаления [42]. В научных работах, посвященных эндоканнабиноидной системе, проведенных в 1990-х годах прошлого столетия, были описаны основные места локализации эндоканнабиноидных рецепторов в организме. Каннабиноидные рецепторы первого типа (CB1R), были обнаружены и описаны в 1990 году. В дальнейшем, в 1993 году были обнаружены и описаны каннабиноидные рецепторы второго типа (CB2R) [42]. Эти два типа эндогенных каннабиноидных рецепторов, принадлежат к суперсемейству G-протеинсвязанных мембранных рецепторов [43].

Рецепторы первого типа представлены в основном в центральной нервной системе, периферической нервной системе, в некоторых периферийных органах и тканях. Основная масса CB1R рецепторов локализована в коре головного мозга, базальных ганглиях, мозжечке, таламусе, миндалевидном теле, боковых рогах спинного мозга. Данный тип рецепторов участвует в ингибиции аденилатциклазы, обуславливая взаимодействие с ионными каналами. Активность CB1R рецепторов может влиять на процессы памяти, механизмы регуляции боли, двигательные функции [42; 43]. Рецепторы CB2R типа располагаются в свою очередь в клетках иммунной системы, а также в периферической нервной системе. Данный тип рецепторов принимает определенное участие в активации каскада МАР-киназ. Функции рецепторов CB2R типа, задействованы в регуляции процессов воспаления, действуя на миграцию медиаторов воспаления, влияют на цитокины, за счет образования обратных связей [15; 43]. Эволютивно система эндоканнабиноидов существует на протяжении миллионов лет, обнаруживая огромное сходство в процессах кодирования генетической информации, у многих биологических видов. Например, последовательность кодирования генов, связанная с CB1R рецепторами, обезьяны вида *Macaca mulata*, совпадает с человеком на 100%, у крыс на 90%. Аналогичные показатели, но в отношении рецепторов CB2R типа, показывают сходство материала, полученного от крыс, по отношению к человеку, на 81%. Полученные результаты могут быть воспроизведены в максимально короткие сроки, посредством применения методов клонирования биологических объектов, для проведения дальнейших научных исследований [42]. Молекулы, входящие в состав большинства синтетических каннабиноидов, отличаются большой липофильностью [15], действуя как полные агонисты CB1R и CB2R рецепторов [44]. В отличие от Δ9-тетрагидроканнабинола, содержащегося в растительном каннабисе, синтетические каннабиноиды обладают сильным сродством активных центров к лигандам CB1R и CB2R рецепторов [45]. На самом деле сродство молекул Δ9-тетрагидроканнабинола к рецепторам CB1R типа, является небольшим ($KI = 35-80$ нмоль). Синтетические каннабиноиды, как отмечалось выше, обладают

гораздо более высоким сродством ($KI = 27\text{--}29$ нмоль), а некоторые из них, как АМ-694, практически максимальным ($KI = 0,1$ нмоль) [15]. Приведенные значения указывают, на возможность быстрого формирования токсических эффектов, при употреблении синтетических каннабиноидов, а также на быстрое формирование синдрома зависимости. Данные эффекты могут быть максимально выражены, по причине того, что синтетические каннабиноиды не содержат в себе табака, и растительной конопли [46]. Некоторые из синтетических каннабиноидов могут содержать вещества, максимально схожие по своему действию с $\Delta 9$ -тетрагидроканнабинолом. При этом, большинство разновидностей синтетических каннабиноидов не содержат каннабидиол, который может оказывать определенное нейропротективное действие [47; 48]. Приведенные различия в фармакологическом действии растительного каннабидиола и синтетических каннабиноидов, объясняют разницу в токсическом влиянии данных веществ на организм, в частности-разности производимых психоактивных эффектов [49; 50]. В опытах на животных моделях, с применением синтетических каннабиноидов, отмечается повышение секреции дофамина, угнетение действия ГАМК на постсинаптическую мембрану вентральной области коры. Как предполагают данный механизм наряду с другими, может быть задействован в формировании явлений зависимости от синтетических каннабиноидов, так как последний приводит к активации рецепторов CB1R типа [45]. В последние годы были достигнуты значительные достижения в идентификации и количественной оценки синтетических каннабиноидов. Это стало возможным благодаря использованию гибридного метода жидкостной хроматографии, tandemной масс-спектрометрии (ЖХ-МС/МС). Тем не менее, в области лабораторного типирования синтетических каннабиноидов, остается еще много нерешенных проблем. В частности, темпы синтеза новых генераций синтетических каннабиноидов, а также включение в состав некоторых видов спайсов витамина Е, для создания дополнительных трудностей при лабораторной диагностике, значительно опережают развитие методик лабораторного типирования [15; 50].

Классификация синтетических каннабиноидов

На сегодняшний день, не существует общепринятой классификации синтетических каннабиноидов, что объясняется быстрыми темпами развития теневого рынка синтеза новых генераций данных ПАВ [121]. Предложенная EMCDDA классификация синтетических каннабиноидов, на самом деле, таковой не является, предлагая разделение синтетических каннабиноидов по химическому строению, не затрагивая спектр вызываемых психоактивных эффектов, клиники острой интоксикации, что может сильно различаться, в зависимости от типа вещества (таблица 2).

Таблица 2

Основные группы синтетических каннабиноидов известных на сегодняшний день (EMCDDA 2016)

Нафтоилиндолы JWH-007; JWH-015; JWH-018; JWH-019; JWH-073; JWH-081; JWH-122; JWH-200; JWH-210; 5-Fluoropentyl-JWH-122 (MAM-2201).	Фенилацетилиндолы JWH-203; JWH-250; JWH-251; RCS-8.	Бензойлиндолы AM-694; AM-1220; AM-1220-Azepan; AM-1221; AM-1241; AM-2201; AM-2232; AM-2233; RCS-4; O-RCS-4.
Циклогексилфенолы CP47,497; CP47,497-C6; CP47,497-C8; CP47,497-C9.	Циклопропанойлиндолы UR-144; 5F-UR-144 (XLR-11); A-834,735; A-796,260.	Нафтоилпирролы JWH-030; JWH-147; JWH-307.
Индазол-дериваты AKB-48 (APINACA); AKB-48F; AB-FUBI-NACA; ADB-FUBINA-CA; ADB-PINACA.	Квинолинилкарбоксилат и Индолкарбоамид-дериваты PB-22 (QUPIC); PB-22 (QUCHIC); F-PB-22 (5F-QUPIC); ADBICA; APICA.	Другие химические вещества и адмантил-производные 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.

Практически тем же путем, пошли Howlett et al [46,51], и Thakur et al [52] (таблица 3).

Таблица 3

Группы синтетических каннабиноидов по Howlett et al. и Thakur et al

Класс синтетических каннабиноидов	Основные представители
«Классические каннабиноиды» – максимально схожие с растительными каннабиноидами	HU-210, AM-906, AM-411, O-1184
«Атипичные» каннабиноиды	Циклогексилфенолы, 3-арициклогексанолы:

	СР-47,497-С8, СР-55,940, СР-55,244
«Гибридные каннабиноиды»-сочетание в химической структуре «классических» и «атипичных» элементов	AM-4030
Аминоалкилиндолы	Нафтоилиндолы: JWH-018, JWH-073, JWH-398, JWH-015, JWH-122, JWH-210, JWH-081, JWH-200, WIN-55,212. Фенилацетилиндолы: JWH-250, JWH-251. Нафтилметилиндолы, Бензойлиндолы: правадолин, AM-694, RSC-4.
Эйкозаноиды	Анандамид Другие синтетические аналоги: метанандамид
Другие классы	Диарилпиразолы: (селективные антагонисты CB1R) Нафтойлпирролы: JWH-307 Нафтилметилиндолы Производные нафталина

Как видно из представленных данных, приведённая классификация не лишена тех же недостатков, что и предыдущая: отсутствует клиническая составляющая, спектр вызываемых психоактивных эффектов, упор сделан на деление синтетических каннабиноидов по химической структуре, что затрудняет применение классификации в клинической практике.

Психоактивные эффекты синтетических каннабиноидов.

Острая интоксикация. Желающие эффекты

(согласно самоотчетам потребителей)

Механизмы реализации психоактивных эффектов спайсов на организм человека, можно условно свести в следующие группы: химический состав смеси, доза активного вещества, стаж употребления [53; 54]. Некоторые из психоактивных эффектов, вызываемые после потребления спайсов, клинически имеют сходство с таковыми, как при употреблении Δ9-тетрагидроканнабинола. Основными желательными эффектами спайса у потребителей являются: ощущение благополучия, блаженства, эйфория, легкость в установлении новых социальных контактов [9]. Некоторые потребители в качестве желательных эффектов указывают на: легкую седацию, незначительную гиперестезию, эпизоды парейдомии, определенную «социальную индифферентность» (когда окружаю-

щие события не волнуют, не тревожат, не приковывают внимание) [55]. За описанными выше общими для всех типов спайсов психоактивными эффектами, скрываются различные по степени выраженности нарушения, уже зависящие от типа употребляемого вещества, в виде нарушений чувственного восприятия, транзиторных галлюцинаторных нарушений, нарушение восприятия времени (тахихрония, брадихрония) [55]. К наиболее распространенным соматовегетативным эффектам употребления спайсов относятся: гиперемия конъюнктивы, повышение аппетита, сухость во рту, эпизоды подъема АД, тахикардия (частота пульса может увеличиваться от 20% до 50% от исходной нормы, в течении нескольких минут, до 15 минут, максимально-до 3 часов [11]), слюнотечение, незначительный бронхоспазм [55]. После выкуривания дозы спайса в количестве 0,3г., в составе «Spice Diamond» (содержит СР47,497), психоактивные эффекты развиваются в течении 10 минут, и включают в себя: полярные аутохтонные аффективные колебания, парейдолии, эпизоды акоазм, фонем. Аналогичные эффекты описаны при употреблении смесей спайсов содержащих JWH-018 в сочетании с СР47,497 [56]. При анализе самоотчетов потребителей спайсов, убедительных данных о том, что после употребления развиваются двигательные нарушения, нарушения тонкой моторики-не получены, хотя некоторые потребители отмечают у себя незначительно выраженную гипокинезию. В целом, клиника острой интоксикации может сохраняться в состоянии до 6 часов, после употребления. У несовершеннолетних потребителей некоторых образцов спайсов, клиника острой интоксикации может наблюдаться спустя 24 часа, после употребления [56]. По сравнению с ТГК, период острой интоксикации для образцов спайсов содержащих JWH-018 составляет 1–2 часа. Для образцов спайсов содержащих СР47,497 и гомологи С8–5-6 часов. Большинство потребителей описывают фазу острой интоксикации длительностью в 6 часов, затем, согласно самоотчетам потребителей, наблюдается спад проявлений острой интоксикации в течении ночи [15].

Нежелательные эффекты (согласно самоотчетам потребителей)

В рецензируемой научной литературе на сегодняшний день описаны различные по степени тяжести соматические осложнения в следствие употребления спайсов, развитие психических нарушений, неврологической патологии [15; 57]. Большинство вызванных употреблением спайсов соматических нарушений, разделены по группам, в зависимости от соматогенных эффектов [8; 58]. Только за период с 2010 года по 2011 год, количество обращений жителей США в пункты скорой и неотложной помощи, связанных с употреблением спайсов, возросло в два раза. Показатель амбулаторного обращения за медицинской помощью потребителей спайсов, молодых людей в возрасте от 18 до 20 лет, за аналогичный период, вырос в четыре раза [59]. Основные соматовегетативные нарушения фазы острой интоксикации синтетическими каннабиноидами, представлены в таблице 4.

Таблица 4

Соматовегетативные и неврологические нарушения характерные для фазы острой интоксикации вызванной синтетическими каннабиноидами

Нарушения общего характера [60–62]	Гиперемия конъюнктивы, мидриаз, цианоз, гипергидроз, тошнота, незначительно выраженная дизартрия, отышка, учащенное сердцебиение, боль в области сердца, фибриллярные подергивания различных мышечных групп
Сердечно-сосудистые нарушения	Тахикардия [63], аритмия [64], эндокардит [65], инфаркт миокарда [66], удлинение QT, (в случае взаимодействие с другими лекарственными средствами), гипертензия [68], гипотония [69].
Легочные нарушения	Острый бронхит [73], неспецифические поражения легких [42], развитие легочных диффузных инфильтратов [71,72, 74]
Нарушения со стороны пищеварительной системы	Тошнота, рвота, боли в животе, синдром неукротимой каннабис-рвоты [75,76]
Нарушения со стороны мочевыделительной системы [77]	Развитие острой почечной недостаточности [79–82], повышение креатинина [80], рабдомиолиз [83–85]
Дерматологические нарушения [86]	Потемнение век, преждевременное старение кожи, акне, преждевременное облысение, снижение тонуса кожи.
Неврологические нарушения [87]	Интенционный тремор, атаксия, миоклонии, спастичность, мидриаз [55], нистагм [55],

	замедление темпа речи [55], нарушения памяти, сосудистая спутанность [78], кровоизлияние [79], преходящие нарушения мозгового кровообращения [77, 90–92], эпилептиформные припадки, когнитивные нарушения без явных внешних причин [55]
--	---

При длительном употреблении АМ- 2201, описано развитие диффузных легочных инфильтратов [71; 72]. Развитие пневмонии описано после употребления АDB- PINACA [73]. Постоянное употребление синтетических каннабиноидов типа JWH-018, JWH-073, JWH-122, АМ-220, АМ-694, может приводить к развитию синдрома неукротимой каннабис-рвоты [75; 76]. О развитии острой почечной недостаточности, сообщалось после употребления синтетических каннабиноидов типа XLR-11 [78; 79], а также JWH-073 [80–82]. Развитие в состоянии эпилептиформных нарушений было описано после употребления JWH-018, JWH-122, JWH-210 et АМ- 2201, также отмечается развитие когнитивных нарушений, вне связи с «классическим» этиологическим фактором [55].

Психические нарушения. Аддиктивный потенциал.

Длительное употребление синтетических каннабиноидов, может приводить к развитию в состоянии полярных аффективных расстройств, от депрессий различной структуры, до атипичных маниакальных состояний [93]. У потребителей синтетических каннабиноидов, чей стаж потребления составляет свыше 3–4 месяцев, в период лишения наркотика отмечается инсомнические нарушения, эпизоды ажитации, эмоционально-гиперестетические расстройства, эпизоды панических атак, нарушения со стороны кратковременной памяти, в сочетании с другими когнитивными нарушениями, паранойяльные реакции, появление суицидальных мыслей [60; 78; 94–96]. Кроме этого, некоторые синтетические каннабиноиды могут вызывать фармакологические эффекты, такие как антагонизм в отношении N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторов, и способность оказывать ингибирующее влияние на моноаминоксидазу (МАО). Почти все синтетические каннабиноиды являются индол-производными, что может способствовать дисфункции 5-HT2A рецепторов, в конечном итоге приводящей к развитию в психическом состоянии галлюцинаторных расстройств. Новое по-

коление синтетических каннабиноидов часто подвергается процессу фторирования, что приводит к быстрейшему проникновению через гематоэнцефалический барьер конечного вещества [120]. Нанесение самоповреждений было отмечено после употребления спайсов типа «Black Diamond». Описаны два случая развития в состоянии кататонический симптоматики после употребления синтетических каннабиноидов, у пациентов, ранее не обращавшихся за психиатрической помощью, нозологическая принадлежность данных нарушений в рецензируемых работах не обсуждается [98]. Важно помнить, что синтетические каннабиноиды не содержат каннабидиол. Вероятно, по данной причине при лечении психотических состояний, вызванных употреблением синтетических каннабиноидов, часто возникают «медикаментозные психозы» [49; 99]. В структуре психотических нарушений, вызванных употреблением синтетических каннабиноидов, были описаны бредовые переживания, галлюцинаторные нарушения вербального характера, диссоциативные нарушения [100;101]. Употребление синтетических каннабиноидов, может вызвать появление психотической симптоматики у пациентов, ранее проходивших лечение у психиатра, а также провоцировать развитие психических заболеваний у лиц с отягощенной психопатологической наследственностью [15]. Аддиктивному потенциалу синтетических каннабиноидов посвящено множество научных исследований [1; 8; 27; 102]. Рост толерантности при употреблении спайсов, а также развитие симптомов абстиненции в период лишения наркотика, также были описаны в рецензируемой литературе [46; 68; 103]. Однако, феноменология абстинентного периода в результате употребления синтетических каннабиноидов, а также разработка психометрических инструментов для оценки степени тяжести проявлений абстиненции, на сегодняшний день нуждаются в дальнейшем изучении и разработке. По некоторым данным развитие и формирование явлений БНС происходит в относительно короткие сроки-от трех до шести месяцев, от начала потребления, и напрямую зависит от типа потребляемого вещества (химической структуры). Так, например, при употреблении PB-22 (QUPIC); PB-22 (QUCHIC)-формирование БНС может затянуться на годы [68]. Госпитализиро-

ванные в состоянии абстиненции вследствие употребления синтетических каннабиноидов, в профильные медицинские учреждения города Окленд в Новой Зеландии, в период с мая 2013 года по май 2014 года, составили около 30% от общего числа пациентов [104; 105]. Zimmermann et al. пишут о случае развития тяжелого абстинентного синдрома, вследствие употребления «Spice Gold», с флешбэками, выраженной ажитацией, нарушением сердечного ритма и проводимости, кризовыми подъемами АД. Согласно другим исследованиям, в период лишения наркотика развивается тяжелый и длительный (до одного месяца) абстинентный синдром, включающий в себя: тревогу, моторное возбуждение, нарушение темпа мышления, достигающее до степени скачки идей, полярные аффективные колебания, транзиторные эпизоды дереализации, постоянное чувство «автономного» страха (т.н. первобытный страх), сонливость (вялость), отсутствие чувства насыщения после принятия пищи, наряду со снижением аппетита, стойкие инсомнические нарушения [46; 104; 107]. На фоне симптоматического лечения, отмеченные выше нарушения, в течении недели полностью нивелировались [106]. Nacca et al., сообщают о случае развития абстинентного синдрома с выраженным тревожными нарушениями, устрашающими сновидениями, клонусами мышц, профузным потоотделением, анорексией, в течении 6 суток, после последнего употребления вещества [107]. Развитие выраженных симптомов крейвинга в результате употребления синтетических каннабиноидов, описано в некоторых работах [106; 107]. Несмотря на это, попыток психометрической оценки клиники абстинентного синдрома, на сегодняшний день, в рецензируемой литературе встретить не удалось, что по всей видимости связано, с отсутствием «эталонного вещества» среди синтетических каннабиноидов. Также отсутствуют валидные психометрические инструменты для описания феномена аддиктивного влечения к синтетическим каннабиноидам.

Летальность

Ежегодно в Европейских странах, и на территории США, регистрируются смертельные случаи, находящиеся в непосредственной связи с употреблением синтетических каннабиноидов [108]. Как правило по каждому летальному слу-

чаю, публикуется подробный токсикологический отчет [3]. В США, пик летальных исходов, связанных непосредственно с синтетическими каннабиноидами, приходится на 2012 год. В 2013 году в США было официально зарегистрировано 4 летальных исхода, связанных с употреблением F-PB-22 [88]. В конце 2014 года были отмечены случаи передозировок в южных штатах США с летальным исходом, в результате употребления ADB-PINACA [109]. В рецензируемой литературе описано несколько случаев развития острой сердечно-легочной недостаточности, после употребления спайсов «K2», приведшей к летальному исходу [110; 111]. В 2015–2016 годах в российских СМИ появилась информация о росте летальности связанной с употреблением различных химических групп спайсов [6]. В 2015 году Shanks et al., сообщают о случаях смертельных исходов, непосредственно связанных с употреблением «новой волны» спайсов ADB-FUBINACA [112], 5F- AMB [113], XLR-11 [114]. В последние 6–7 месяцев, появляются данные о смертельных случаях, связанных с употреблением MDMB-CHMICA, в сочетании с алкоголем [115]. Также приводятся данные о летальных исходах после употребления синтетических каннабиноидов «третьей генерации» – 5F-AKB-48, и 5F-PB-22 [4]. В 2015 году в Польше в результате массовых отравлений спайсами, было зарегистрировано около 200 обращений за медицинской помощью в течении недели, связанных напрямую с употреблением спайсов [116]. В последнем по времени сообщении о токсических свойствах MDMB-CHMICA, говорится о 42 зарегистрированных случаях тяжелой передозировки, связанной с употреблением данного синтетического каннабиноида – без летального исхода, и 29 летальных случаев, имевших место в период с 2014–2016 гг., непосредственно связанных с употреблением данного вещества. В шести летальных случаях имело место сочетанное употребление MDMB-CHMICA и других ПАВ [117]. Согласно официальным отчетам смертность от употребления «спайсов» в Российской Федерации, ежегодно составляет около восьми тысяч человек [118]. В период 2015 г. и 2016 г., данный показатель приближается к девяти тысячам. Официальная статистика, как водится, в подобных случаях, редко отображает реальную ситуацию. Официальные пока-

затели 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 [119].

Выводы

Остаются мало изученными нейробиологические механизмы роста толерантности, формирование явлений психической зависимости, последствий длительного (хронического) употребления синтетических каннабиноидов, единичные публикации в полной мере не позволяют судить об этапах формирования БНС. Мало изучена феноменология синдрома отмены синтетических каннабиноидов (этапы, длительность, симptomология), нет эффективных психометрических инструментов для оценки данного состояния. 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. Проблема самоубийств в результате употребления СКБ, практически не освещена в научной литературе, единичные публикации по данному вопросу, не позволяют составить единое мнение. Существующие классификации синтетических каннабиноидов отражают только химическую структуру веществ, без описания клинических аспектов воздействия на организм, что затрудняет применение последних в ежедневной практике. 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 определения синтетических каннабиноидов в лабораторных условиях не отличаются быстрой, и экономически дорогостоящие, что препятствует их более широкому распространению [119].

Заключение

Не смотря на усилия большинства стран направленные на препятствия к распространению синтетических каннабиноидов, последние остаются доступными через Всемирную Сеть. Эпидемиологические различия по уровню распространения синтетических каннабиноидов, в зависимости от стран и регионов, с каждым годом будут сокращаться, за счет появления новых классов веществ данной группы. Аддиктивный потенциал синтетических каннабиноидов, гораздо выше, чем у натуральных продуктов, за счет особенностей химической структуры, и механизмов действия на человеческий организм. Последствия употребления СКБ, как соматовегетативные, психические, неврологические- гораздо более опасны, чем таковые, но при употреблении растительной конопли. Особую тревогу и беспокойство у специалистов разных стран, вызывают развитие психических нарушений, связанных с употреблением СКБ. Вопрос о разработке эффективных методов лабораторной диагностики употребления синтетических каннабиноидов-остается открытым. Ресурсы профессионального сообщества необходимо направить на разработку эффективных лечебных мер в отношении расстройств, вызываемых употреблением синтетических каннабиноидов, разработку стандартов и протоколов ведения данной группы пациентов.

Заявление о конфликте интересов: авторы заявляют об отсутствие конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело финансовой поддержки.

Условные сокращения:

СКБ – синтетические каннабиноиды;

ТГК – дельта-9-тетрагидроканнабинол;

CB1R – каннабиноидные рецепторы первого типа;
CB2R – каннабиноидные рецепторы второго типа;
NMDA – N-метил-D-аспартат;
MAO – моноаминоксидаза;
5-HT2A-рецептор – один из серотониновых рецепторов, входящих в семейство 5-HT2. Кодируется геном HTR2A на 13-й хромосоме;
EMCDDA – Европейский Центр Мониторинга Наркотических Веществ и злоупотребления наркотиками.

БНС – большой наркоманический синдром. Основной клинико-диагностический маркер болезни (алкоголизма или наркомании).

Список литературы

1. Cottencin O., Rolland B., Karila L. New designer drugs (synthetic cannabinoids and synthetic cathinones): review of literature. *Curr Pharm Des* 2014;20(25):4106–11 [Electronic resource]. – Access mode: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/pods/synthetic-cannabinoids>
2. Mills B., Yepes A., Nugent K. Synthetic cannabinoids. *Am J Med Sci* 2015;350 (1):59–62.
3. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. European drug report 2016: trends and developments. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2016 [Electronic resource]. – Access mode: <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/2637/TDAT16001ENN.pdf> [p. 12, p. 30, p. 47. doi: 10.2810/04312. Catalog Number: TD-AT- 16-001-EN-N].
4. Johnson L.A., Johnson R.L., Portier R.B. Current «legal highs». *J Emerg Med* 2013;44(6):1108–15.
5. Karila L. Emergency of synthetic drugs in the general landscape of addiction. *Rev Prat* 2012;62(5):661–3.
6. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Perspectives on drugs – synthetic cannabinoids. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2016.

7. Simolka K., Lindigkeit R., Schiebel H.M., Papke U., Ernst L, Beuerle T. Analysis of synthetic cannabinoids in «spice-like» herbal highs: snapshot of the German market in summer 2011. *Anal Bioanal Chem* 2012;404 (1):157–71.
8. Spaderna M., Addy P.H., D'Souza D.C. Spicing things up: synthetic cannabinoids. *Psychopharmacology (Berl)* 2013;228(4):525–40.
9. Gunderson E.W., Haughey H.M., Ait-Daoud N., Joshi A.S., Hart CL. «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(4):320–6.
10. Ernst L., Kruger K., Lindigkeit R., Schiebel H.M., Beuerle T. 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(1–3):216–22.
11. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Thematic paper – Understanding the «Spice" phenomenon. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2009 [doi: 10.2810/27063 (37 pp. p. 3, p.5, p.10, p.13, p.16, p.18, p.22)].
12. Dresen S., Ferreiros N., Putz M., Westphal F., Zimmermann R., Auwarter V. Monitoring of herbal mixtures potentially containing synthetic cannabinoids as psychoactive compounds. *J Mass Spectrom* 2010;45 (10):1186–94.
13. Atwood B.K., Lee D., Straker A., Widlanski T.S., Mackie K. CP47,497-C8 and JWH073, commonly found in «Spice» herbal blends, are potent and efficacious CB (1) cannabinoid receptor agonists. *Eur J Pharmacol* 2011;659 (2–3):139–45.
14. Seely K.A., Patton A.L., Moran C.L., Womack M.L., Prather P.L., Fantegrossi W.E. 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(1–3):416–22.
15. Fattore L. Synthetic cannabinoids-further evidence supporting the relationship between cannabinoids and psychosis. *Biol Psychiatry* 2016;79(7):539–48.

-
16. Castellanos D., Gralnik L.M. Synthetic cannabinoids 2015: an update for pediatricians in clinical practice. *World J Clin Pediatr* 2016;5 (1):16–24.
 17. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. New psychoactive substances in Europe. An update from the EU early warning system (March 2015). Luxembourg: Publications Office of the European Union; 20157 [Electronic resource]. – Access mode: http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_235958_EN_TD0415135ENN.pdf [ISBN: 978-92-9168-764-0.doi:10.2810/372415].
 18. Fattore L., Fratta W. Beyond THC: the new generation of cannabinoid designer drugs. *Front Behav Neurosci* 2011; 5:60.
 19. Debruyne D., Le Boisselier R. Emerging drugs of abuse: current perspectives on synthetic cannabinoids. *Subst Abus Rehabil* 2015; 6:113–29.
 20. Abdulrahim D., Bowden-Jones O., on behalf of the NEPTUNE Expert Group. Guidance on the management of acute and chronic harms of club drugs and novel psychoactive substances. London: Novel Psychoactive Treatment UK Network (NEPTUNE); 201511 [Electronic resource]. – Access mode: <http://neptune-clinical-guidance.co.uk/wp-content/uploads/2015/03/NEPTUNE-Guidance-March-2015.pdf>
 21. Sarpong I., Jones F. A critical analysis of national policy relating to legal highs. *Nurs Stand* 2014;28(52):35–41.
 22. Drug Enforcement Administration DoJ. Schedules of controlled substances: temporary placement of the synthetic cannabinoid MAB-CHMINACA into Schedule I. Final order. *Fed Regist* 2016;81(24):6171–5.
 23. Drug Enforcement Administration DoJ. Schedules of controlled substances: temporary placement of three synthetic cannabinoids into Schedule I. Final order. *Fed Regist* 2015;80(20):5042–7.
 24. Drug Enforcement Administration DoJ. Schedules of controlled substances: extension of temporary placement of PB-22, 5F-PB-22, AB- FUBINACA and ADB-PINACA in Schedule I of the controlled substances Act. Final order. *Fed Regist* 2016;81(24):6175–7.

25. Mounteney J., Griffiths P., Sedefov R., Noor A., Vicente J., Simon R. The drug situation in Europe: an overview of data available on illicit drugs and new psychoactive substances from European monitoring in 2015. *Addiction* 2016;111(1):34–48.
26. Rt Hon Karen Bradley MP, Home Office. Land-mark law to tackle legal highs commences later this month; 2016 [Electronic resource]. – Access mode: <https://www.gov.uk/government/news/landmark-law-to-tackle-legal-highs-commences-later-this-month>
27. Chavant F., Boucher A., Le Boisselier R., Deheul S., Debruyne D. New synthetic drugs in addictovigilance. *Therapie* 2015;70(2):167–89.
28. Csete J., Kamarulzaman A., Kazatchkine M., Altice F., Balicki M., Buxton J. et al. Public health and international drug policy. *Lancet* 2016;387(10026):1427–80. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00619-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00619-X) [Epub 2016 Mar 24].
29. Gunderson E.W., Haughey H.M., Ait-Daoud N., Joshi A.S., Hart C.L. A survey of synthetic cannabinoid consumption by current cannabis users. *Subst Abus* 2014;35(2):184–9.
30. Archer J.R., Dargan P.I., Lee H.M., Hudson S., Wood D.M. Trend analysis of anonymized pooled urine from portable street urinals in central London identifies variation in the use of novel psychoactive substances. *Clin Toxicol (Phila)* 2014;52(3):160–5.
31. Nelson M.E., Bryant S.M., Aks S.E. Emerging drugs of abuse. *Emerg Med Clin North Am* 2014;32(1):1–28.
32. Survey G.D. Global Drug Survey; [stable 1st January 2017] [Electronic resource]. – Access mode: http://www.globaldrugsurvey.com/wp-content/uploads/DRUG_SURVEY_FINAL_1.pdf
33. Smith K., Flatley J. Drug misuse declared: findings from the 2010/11 British crime survey. London: England and Wales, Home Office; 2011 p. 11–23 [Electronic resource]. – Access mode: <https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachmentdata/file/116333/hosb1211.pdf>

-
34. Statistics OfN. Drug misuse declared: findings from the 2011/12 Crime Survey for England and Wales. London: Statistics OfN, Home Office; 2012.
35. Spanish Observatory on Drugs (SOOD). Survey on alcohol and drugs in Spain (EDADES); 2013 [Electronic resource]. – Access mode: http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_228526_EN_EMCDAA_NR2013_Spain.pdf
36. Inpes. Usages de psychoactifs illicites en France: les résultats du baromètre santé Inpes 2014; [stable 1st January 2017] [Electronic resource]. – Access mode: <http://www.inpes.sante.fr/30000/actus2015/023-drogues-illicites.asp>
37. Spilka S, Le Nezet O, Ngantcha M, Beck F. Drug use among 17-year-olds: results of the ESCAPAD 2014 survey. *Tendances* 2015;100: 1–8.
38. Johnston L.D., O'Malley P.M., Miech R.A., Bachman J.G., Schulenberg J.E. Monitoring the Future national survey results on drug use: 1975–2014: overview, key findings on adolescent drug use. Ann Arbor: Institute for Social Research, The University of Michigan; 2015 [Electronic resource]. – Access mode: <http://www.monitoringthefuture.org/pubs/monographs/mtf-overview2014.pdf>
39. ESPAD Group, EMCDDA. ESPAD Report 2015 – results from the European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs; 2015, http://www.espad.org/sites/espad.org/files/ESPAD_report_2015.pdf [p. 41, 62, 84].
40. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Hospital emergency presentations and acute drug toxicity in Europe: update from the Euro-DEN Plus research group and the EMCDDA. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 201614 [Electronic resource]. – Access mode: http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/2973/TD0216713ENN-1_Final%20pdf.pdf [doi: 10.2810/894142].
41. Drugs in Prison© The Centre for Social Justice. Centre for Social Justice; 2015 [Electronic resource]. – Access mode: http://www.centreforsocialjustice.org.uk/core/wp-content/uploads/2016/08/CSJJ3090_Drugs_in_Prison.pdf
42. Grotenhermen F. Cannabinoids. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2005;4(5):507–30.

43. Pertwee R.G., Howlett A.C., Abood M.E., Alexander S.P., Di Marzo V., Elphick M.R. et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB (1) and CB (2). *Pharmacol Rev* 2010;62(4):588–631.
44. Fantegrossi W.E., Moran J.H., Radominska-Pandya A., Prather P.L. Distinct pharmacology and metabolism of K2 synthetic cannabinoids compared to Delta (9)-THC: mechanism underlying greater toxicity? *Life Sci* 2014;97 (1):45–54.
45. De Luca M.A., Bimpidis Z., Melis M., Marti M., Caboni P., Valentini V. et al. Stimulation of in vivo dopamine transmission and intravenous self-administration in rats and mice by JWH-018, a Spice cannabinoid. *Neuropharmacology* 2015; 99:705–14.
46. Tai S., Fantegrossi W.E., Synthetic cannabinoids: pharmacology, behavioral effects, and abuse potential. *Curr Addict Rep* 2014;1(2):129–36.
47. Van Amsterdam J., Brunt T., Van Den Brink W. The adverse health effects of synthetic cannabinoids with emphasis on psychosis-like effects. *J Psychopharmacol* 2015;29(3):254-63. <http://dx.doi.org/10.1177/0269881114565142> [Epub 2015 Jan 13].
48. Morgan C.J., Schafer G., Freeman T.P., Curran H.V. Impact of cannabidiol on the acute memory and psychotomimetic effects of smoked cannabis: naturalistic study. *Br J Psychiatry* 2010;197(4):285–90. <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.bp.110.077503>
49. Van Amsterdam J., Brunt T., van den Brink W. The adverse health effects of synthetic cannabinoids with emphasis on psychosis-like effects. *J Psychopharmacol* 2015;29(3):254-63.
50. Breitenbach S., Rowe W.F., McCord B., Lurie I.S. Assessment of ultra-high performance supercritical fluid chromatography as a separation technique for the analysis of seized drugs: applicability to synthetic cannabinoids. *J Chromatogr A* 2016; 1440:201–11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chroma.2016.02.047> [Epub 2016 Feb 17].
51. Howlett A.C. et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev* 2002;54 (2):161–202.

-
52. Thakur G.A., Nikas S.P., Duclos Jr R.I., Makriyannis A. Methods for the synthesis of cannabinergic ligands. *Methods Mol Med* 2006; 123:113–48.
53. Prosser J.M., Nelson L.S. The toxicology of bath salts: a review of synthetic cathinones. *J Med Toxicol* 2012;8(1):33–42.
54. Petit A., Karila L., Sananes M., Lejoyeux M. Mephedrone: a new synthetic drug. *Presse Med* 2013;42(10):1310–6.
55. Gurney S.M., Scott K.S., Kacinko S.L., Presley B.C., Logan B.K. Pharmacology, toxicology, and adverse effects of synthetic cannabinoid drugs. *Forensic Sci Rev* 2014;26(1):53–78.
56. Auwarter V., Dresen S., Weinmann W., Müller M., Pütz M., Ferreirós N. Spice' and other herbal blends: harmless incense or cannabinoid designer drugs? *J Mass Spectrom* 2009;44(5):832–7.
57. Barratt M.J.1, Cakic V., Lenton S. Patterns of synthetic cannabinoid use in Australia. *Drug Alcohol Rev* 2013;32(2):141–6. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1465-3362.2012.00519.x>
58. Aoun E.G., Christopher P.P., Ingraham J.W. Emerging drugs of abuse: clinical and legal considerations. *Med Health R I* 2014;97(6):41- 5.
59. Bush D.M., Woodwell D.A. Update: drug-related emergency department visits involving synthetic cannabinoids. The CBHSQ Report. Rockville (MD): substance abuse and mental health services administration (US). *Int J Drug Policy* 2013–2014; 32:77–84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugpo.2016.03.007> [PMID: 27030867] [Electronic resource]. – Access mode: <https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/SR-1378/SR-1378.pdf>
60. Weaver M.F., Hopper J.A., Gunderson E.W. Designer drugs 2015: assessment and management. *Addict Clin Pract* 2015; 10:8.
61. Heath T.S., Burroughs Z., Thompson A.J., Tecklenburg F.W. Acute intoxication caused by a synthetic cannabinoid in two adolescents. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2012;17(2):177–81.

62. Hermanns-Clausen M., Kneisel S., Hutter M., Szabo B., Auwarter V. Acute intoxication by synthetic cannabinoids – four case reports. *Drug Test Anal* 2013;5(9–10):790–4.
63. Atik S.U., Dedeoglu R., Varol F., Cam H., Eroglu A.G., Saltik L. Cardiovascular side effects related with use of synthetic cannabinoids «bonsai»: two case reports. *Turk Pediatri Ars* 2015;50(1):61–4.
64. Lapoint J., James L.P., Moran C.L., Nelson L.S., Hoffman R.S., Moran J.H. Severe toxicity following synthetic cannabinoid ingestion. *Clin Toxicol (Phila)* 2011;49(8):760–4.
65. Young A.C., Schwarz E., Medina G., Obafemi A., Feng S.Y., Kane C. et al. Cardiotoxicity associated with the synthetic cannabinoid, K9, with laboratory confirmation. *Am J Emerg Med* 2012;30(7):1320e5–0e7.
66. McIlroy G., Ford L., Khan J.M. Acute myocardial infarction, associated with the use of a synthetic adamantyl-cannabinoid: a case report. *BMC Pharmacol Toxicol* 2016;17(1):2.
67. Von Der Haar J., Talebi S., Ghobadi F., Singh S., Chirurgi R., Rajeswari P. et al. Synthetic cannabinoids and their effects on the cardiovascular system. *J Emerg Med* 2016;50 (2):258–62.
68. Wells D.L., Ott C.A. The «new» marijuana. *Ann Pharmacother* 2011;45(3):414–7.
69. Pacher P., Batkai S., Kunos G. Cardiovascular pharmacology of cannabinoids. *Handb Exp Pharmacol* 2005;(168):599–625.
70. Kane E.M., Hinson J.S., Jordan C.D., Paziana K., Sauber N.J., Rothman R.E., et al. Bradycardia and hypotension after synthetic cannabinoid use: a case series. *Am J Emerg Med* 2016;34 (10): 2055.e1–5. e. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2016.03.007> [Epub 2016 Mar 4 (PMID: 27037136)].
71. Alhadi S., Tiwari A., Vohra R., Gerona R., Acharya J., Bilello K. High times, low sats: diffuse pulmonary infiltrates associated with chronic synthetic cannabinoid use. *J Med Toxicol* 2013;9(2):199–206.

-
72. Loschner A., Cihla A., Jalali F., Ghamande S. Diffuse alveolar hemorrhage: add «green-house effect» to the growing list. *Chest* 2011; 140:149A [<http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleid=1088295> (stable 1st January 2017)].
73. Drenzek C., Geller R., Steck A., Arnold J., Lopez G., Gerona R. et al. Notes from the field: severe illness associated with synthetic cannabinoid use-Brunswick, Georgia, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013 [<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6246a7.htm> (stable 1st January 2016)].
74. Biswas A., Patel V., Jantz M., Mehta H.J. Synthetic cannabinoids as a cause for black carbonaceous bronchoalveolar lavage. *BMJ Case Rep* 2015;2015. <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2015-211391> [PMID: 26220985. pii: bcr2015211391].
75. Karila L., Roux P., Rolland B., Benyamina A., Reynaud M., Aubin H.J. et al. Acute and long term effects of cannabis use: a review. *Curr Pharm Des* 2014;20(25):4112–8.
76. Hopkins C.Y., Gilchrist B.L. A case of cannabinoid hyperemesis syndrome caused by synthetic cannabinoids. *J Emerg Med* 2013;45 (4):544–6.
77. Pendergraft 3rd W.F., Herlitz L.C., Thornley-Brown D., Rosner M., Niles J.L. Nephrotoxic effects of common and emerging drugs of abuse. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9 (11):1996–2005.
78. Tait R.J., Caldicott D., Mountain D., Hill S.L., Lenton S. A systematic review of adverse events arising from the use of synthetic cannabinoids and their associated treatment. *Clin Toxicol (Phila)* 2016;54(1):1–13.
79. Park M., Yeon S., Lee J., In S. Determination of XLR-11 and its metabolites in hair by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal* 2015; 114:184–9.
80. Centers for Disease C. Prevention. Acute kidney injury associated with synthetic cannabinoid use-multiple states, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013;62(6):93–8.

81. Thornton S.L., Wood C., Friesen M.W., Gerona R.R. Synthetic cannabinoid use associated with acute kidney injury. *Clin Toxicol (Phila)* 2013;51(3):189–90.
82. Kamel M., Thajudeen B. A case of acute kidney injury and calcium oxalate deposition associated with synthetic cannabinoids. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2015;26(4):802–3.
83. Zhao A., Tan M., Maung A., Salifu M, Mallappallil M. Rhabdomyolysis and acute kidney injury requiring dialysis as a result of concomitant use of atypical neuroleptics and synthetic cannabinoids. *Case reports in nephrology* 2015; 2015:235982.
84. Durand D., Delgado L.L., de la Parra-Pelot D.M., Nichols-Vinueza D. Psychosis and severe rhabdomyolysis associated with synthetic cannabinoid use: a case report. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2015;8(4):205–8.
85. Sweeney B., Talebi S., Toro D., Gonzalez K., Menoscal J.P., Shaw R. et al. Hyperthermia and severe rhabdomyolysis from synthetic cannabinoids. *Am J Emerg Med* 2016;34(1):121e1-2e.
86. Inci R., Kelekci K.H., Oguz N., Karaca S., Karadas B., Bayrakci A. Dermatological aspects of synthetic cannabinoid addiction. *Cutan Ocul Toxicol* 2016;1–7. <http://dx.doi.org/10.3109/15569527.2016.1169541> [PMID: 27028361].
87. Cha H.J., Seong Y.H., Song M.J., Jeong H.S., Shin J, Yun J. et al. Neurotoxicity of synthetic cannabinoids JWH-081 and JWH-210. *Biomol Ther (Seoul)* 2015;23(6):597–603.
88. Behonick G., Shanks K.G., Firchau D.J., Mathur G., Lynch C.F., Nashelsky M. et al. Four post-mortem case reports with quantitative detection of the synthetic cannabinoid, 5F-PB-22. *J Anal Toxicol* 2014;38(8):559–62.
89. Rose D.Z., Guerrero W.R., Mokin M.V., Gooch C.L., Bozeman A.C. Pearson JM, et al. Hemorrhagic stroke following use of the synthetic marijuana «spice». *Neurology* 2015;85 (13):1177–9.
90. Takematsu M., Hoffman R.S., Nelson L.S., Schechter J.M., Moran J.H., Wiener S.W. A case of acute cerebral ischemia following inhalation of a synthetic cannabinoid. *Clin Toxicol (Phila)* 2014;52(9):973–5.

91. Bernson-Leung M.E., Leung L.Y., Kumar S. Synthetic cannabis and acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014;23(5):1239–41.
92. Freeman M.J., Rose D.Z., Myers M.A., Gooch C.L., Bozeman A.C., Burgin W.S. Ischemic stroke after use of the synthetic marijuana «spice». *Neurology* 2013;81(24):2090–3.
93. Ustundag M.F., Ozhan Ibis E., Yucel A., Ozcan H. Synthetic cannabis-induced mania. *Case reports in psychiatry* 2015; 2015:310930.
94. Müller H.H., Kornhuber J., Sperling W. The behavioral profile of spice and synthetic cannabinoids in humans. *Brain Res Bull* 2016;126 (Pt 1):3–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresbull.2015.10.013> [Epub 2015 Nov 6. PMID: 26548494].
95. Peglow S., Buchner J., Briscoe G. Synthetic cannabinoid induced psychosis in a previously nonpsychotic patient. *Am J Addict* 2012;21 (3):287–8.
96. Klavz J, Gorenjak M, Marinsek M. Suicide attempt with a mix of synthetic cannabinoids and synthetic cathinones: Case report of non- fatal intoxication with AB-CHMINACA, AB-FUBINACA, alpha-PHP, alpha-PVP and 4- CMC. *Forensic Sci Int* 2016; 265:121–4.
97. Meijer K.A., Russo R.R., Adhvaryu D.V. Smoking synthetic marijuana leads to self-mutilation requiring bilateral amputations. *Orthopedics* 2014;37(4): e391–4.
98. Khan M., Pace L., Truong A., Gordon M., Moukaddam N. Catatonia secondary to synthetic cannabinoid use in two patients with no previous psychosis. *Am J Addict* 2016;25 (1):25–7.
99. Zaurova M., Hoffman R.S., Vlahov D., Manini A.F. Clinical effects of synthetic cannabinoid receptor agonists compared with marijuana in emergency department patients with acute drug overdose. *J Med Toxicol* 2016;12(4):335-40. <http://dx.doi.org/10.1007/s13181-016- 0558-4> [Available on 2017-12-01. Epub 2016 Jun 2. PMID: 27255136. PMCID: PMC5135672].
100. Tyndall J.A., Gerona R., De Portu G., Trecki J., Elie M.C., Lucas J. et al. An outbreak of acute delirium from exposure to the synthetic cannabinoid AB-CHMINACA. *Clin Toxicol (Phila)* 2015;53(10):950–6.

101. Morkl S., Blesl C., Wurm W.E., Tmava A. Acute psychosis after consumption of synthetic cannabinoids. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2016;84 (3):150–4.
102. Miliano C., Serpelloni G., Rimondo C., Mereu M., Marti M., De Luca M.A. Neuropharmacology of new psychoactive substances (NPS): focus on the rewarding and reinforcing properties of cannabimimetics and amphetamine-like stimulants. *Front Neurosci* 2016; 10:153.
103. Sampson C.S., Bedy S.M., Carlisle T. Withdrawal seizures seen in the setting of synthetic cannabinoid abuse. *Am J Emerg Med* 2015;33 (11):1712e3.
104. Macfarlane V., Christie G. Synthetic cannabinoid withdrawal: a new demand on detoxification services. *Drug Alcohol Rev* 2015;34 (2):147–53.
105. Andrabi S., Greene S., Moukaddam N., Li B. New drugs of abuse and withdrawal syndromes. *Emerg Med Clin North Am* 2015;33 (4):779–95.
106. Zimmermann U.S., Winkelmann P.R., Pilhatsch M., Nees J.A., Spanagel R., Schulz K. Withdrawal phenomena and dependence syndrome after the consumption of «spice gold». *Dtsch Arztbl Int* 2009;106(27):464–7.
107. Nacca N., Vatti D., Sullivan R., Sud P., Su M., Marrappa J. The synthetic cannabinoid withdrawal syndrome. *J Addict Med* 2013;7 (4):296–8.
108. Labay L.M., Caruso J.L., Gilson T.P., Phipps R.J., Knight L.D., Lemos N.P., et al. Synthetic cannabinoid drug use as a cause or contributory cause of death. *Forensic Sci Int* 2016;260: 31–9.
109. Hasegawa K., Wurita A., Minakata K., Gonmori K., Nozawa H., Yamagishi I. et al. Post-mortem distribution of MAB-CHMINACA in body fluids and solid tissues of a human cadaver. *Forensic Toxicol* 2015;33(2):380–7.
110. Ibrahim S, Al-Saffar F, Wannenburg T. A unique case of cardiac arrest following K2 abuse. *Case Rep Cardiol* 2014;2014: 120607.
111. Davis C, Boddington D. Teenage cardiac arrest following abuse of synthetic cannabis. *Heart Lung Circ* 2015;24(10): e162–3.
112. Shanks K.G., Clark W., Behonick G. Death associated with the use of the synthetic cannabinoid ADB-FUBINACA. *J Anal Toxicol* 2016;40(3):236–9.

113. Shanks K.G., Behonick G.S. Death after use of the synthetic cannabinoid 5F-AMB. *Forensic Sci Int* 2016;262: e21–4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.forsciint.2016.03.004> [Epub 2016 Mar 16. PMID: 27017174].
114. Shanks K.G., Winston D., Heidingsfelder J., Behonick G. Case reports of synthetic cannabinoid XLR-11 associated fatalities. *Forensic Sci Int* 2015;252: e6–9.
115. Adamowicz P. Fatal intoxication with synthetic cannabinoid MDMB-CHMICA. *Forensic Sci Int* 2016;261: e5–10.
116. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. European drug report 2014: trends and developments. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 201436 [Electronic resource]. – Access mode: <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/963/TDAT14001ENN.pdf> [doi:10.2810/32306].
117. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). EMCDDA-Europol Joint Report on a new psychoactive substance: methyl 2-[[1-(cyclohexylmethyl) indole-3-carbonyl] amino]-3,3-dimethylbutanoate (MDMB-CHMICA), Joint Reports. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 201611 [Electronic resource]. – Access mode: http://emcdda.europa.eu/system/files/publications/2873/2016.4528_WEB.pdf [doi:10.2810/08132 I].
118. Смерть от спайсов – статистика смертности 2016 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://netnarkotiki.ru/blog/smert-ot-spajsov.html> (дата обращения: 01.02.2017).
119. Мрыхин В.В. Психиатрические аспекты употребления дизайнерских наркотиков и новых психоактивных веществ [Текст] / В.В. Мрыхин, А.В. Анцыборов // Интерактивная наука. – 2017. – №12. – С. 64–74.
120. Асадуллин А.Р. Анализ распространенности синтетических каннабиноидов в Республике Башкортостан / А.Р. Асадуллин // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – №6. – С. 61–64.
121. Асадуллин А.Р. Approach to Classifying «Design» Drugs and New Potentially Dangerous Chemical Substances, With a Brief Review of the Problem / А.Р. Асадуллин, Е.Х. Галеева, Э.А. Ахметова, И.В. Николаев // International

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.
