

## ЛЕКЦИЯ / LECTURE

УДК 351.761

<https://doi.org/10.22328/2413-5747-2024-10-1-7-22>**УПОТРЕБЛЕНИЕ ДИЗАЙНЕРСКИХ НАРКОТИКОВ КАК ПРИЧИНА ПРОТИВОПОКАЗАНИЙ К РАБОТЕ НА СУДНЕ**<sup>1</sup>А. И. Головки\*, <sup>1,2</sup>В. А. Баринов, <sup>1</sup>Б. С. Литвинцев, <sup>1</sup>В. Л. Рейнюк, <sup>1</sup>Ю. Ю. Ивницкий<sup>1</sup> Научно-клинический центр токсикологии имени академика С. Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Распространение и нелегальный оборот новых психоактивных веществ, относящихся к дизайнерским наркотикам (ДН), создает предпосылки для роста числа потенциально наркозависимых пациентов, в том числе среди учащихся морских учебных заведений и лиц, относящихся к плавсоставу. Выявление признаков наркозависимости, а также наличия в организме человека наркотических средств, психотропных веществ и их метаболитов при проведении медицинских осмотров, включающих химико-токсикологические исследования, является причиной противопоказаний к работе на судне. В статье представлен обзор большой группы наркотических средств синтетического происхождения, относящихся к ДН и различающихся по структуре, механизмам токсичности, наркогенному потенциалу, поведенческим нарушениям. Рассмотрены классификации ДН, различные аспекты проблемы их употребления и распространенности в популяции. Обсуждаются механизмы токсического действия наиболее распространенных ДН из групп синтетических каннабиноидов, синтетических катинонов и синтетических опиоидов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** морская медицина, противопоказания к работе на судне, дизайнерские наркотики, классификации, механизмы токсичности, синтетические каннабиноиды, синтетические катиноны, синтетические опиоиды

\*Для корреспонденции: Головки Александр Иванович, e-mail: [prgolovko@inbox.ru](mailto:prgolovko@inbox.ru)

\*For correspondence: Alexandr I. Golovko. e-mail: [prgolovko@inbox.ru](mailto:prgolovko@inbox.ru)

**Для цитирования:** Головки А. И., Баринов В. А., Литвинцев Б. С., Рейнюк В. Л., Ивницкий Ю. Ю. Употребление дизайнерских наркотиков как причина противопоказаний к работе на судне // *Морская медицина*. 2024. Т. 10, № 1. С. 7-22, <https://doi.org/10.22328/2413-5747-2024-10-1-7-22>; EDN: <https://elibrary.ru/AKUSZW>

**For citation:** Golovko A. I., Barinov V. A., Litvintsev B. S., Reynyuk V. L., Ivnitsky Yu. Yu. Designer drug use as reason for contradictions to work on vessel // *Marine Medicine*. 2024. Vol. 10, № 1. P. 7-22, <https://doi.org/10.22328/2413-5747-2024-10-1-7-22>; EDN: <https://elibrary.ru/AKUSZW>

**DESIGNER DRUG USE AS REASON FOR CONTRADICTIONS TO WORK ON VESSEL**<sup>1</sup>Alexander I. Golovko, <sup>1,2</sup>Vladimir A. Barinov, <sup>1</sup>Bogdan S. Litvintsev, <sup>1</sup>Vladimir L. Reynyuk, <sup>1</sup>Yuri Yu. Ivnitsky<sup>1</sup>Golikov Research Center of Toxicology, St. Petersburg, Russia<sup>2</sup>North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

Distribution and illegal trafficking of new psychoactive substances, related to designer drugs, create preconditions for growth in the number of potentially drug-addicted patients, including among students of maritime educational institutions and persons, belonging to crew personnel. Signs of drug addiction as well as the presence of drugs in the human body, psychotropic substances and their metabolites during medical check-ups, including chemical-toxicological studies, are the

© Авторы, 2024. Издатель Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Научно-исследовательский институт промышленной и морской медицины федерального медико-биологического агентства». Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа» в соответствии с лицензией ССВУ-NC-SA 4.0 («Attribution-Non-Commercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-Сохранение Условий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>

reasons for contradictions to work on the vessel. The article presents the review of a large group of synthetic narcotic drugs, related to designer drugs and differed in structure, mechanisms of toxicity, narcotic potential and behavioral disturbance. Classifications of designer drugs, different aspects of the problem of their use and prevalence in the population are considered. Mechanisms of a toxic effect of most prevalent designer drugs from groups of synthetic cannabinoids, synthetic cathinones and synthetic opioids are discussed.

**KEYWORDS:** marine medicine, contraindications to work on the vessel, designer drugs, classification, mechanisms of toxicity, synthetic cannabinoids, synthetic cathinones, synthetic opioids

**Введение.** Уровень заболеваемости наркома- нией среди населения России остается высоким, однако официальные данные о распространенности наркотоксикомании носят противоречи- вый характер, поскольку способы распростра- нения психоактивных веществ (ПАВ) постоянно совершенствуются, а современная зависимость продолжает видоизменяться, что, в свою оче- редь, создает трудности при выявлении «нарко- тизма» с установлением диагноза «наркомания». В настоящее время постепенно происходит за- замена ранее популярного в наркосреде спектра инъекционных наркотических средств и пси- хотропных веществ (НСПВ) на более доступные и удобные в способе приема (пероральные, ин- галяционные) препараты. Употребление кокаи- на, амфетаминов, каннабиноидов и никотинсо- держащих изделий («снюс», «насвай», аэрозоли электронных сигарет и пр.), ставших «модным» увлечением среди значительной части совре- менной молодежи, создает предпосылки для роста числа потенциально наркозависимых па- циентов. Несмотря на профилактические меры, от этого нельзя полностью оградить и курсан- тов морских учебных заведений. Группа не- инъекционных синтетических ПАВ постоянно пополняется новыми дизайнерскими средства- ми, механизм действия которых не изучен, а последствия хронической интоксикации не из- вестны. Появившаяся у наркопотребителя воз- можность получения эйфории от использования подобных синтетических препаратов, совме- щенная с ошибочным представлением об от- сутствии медицинских последствий, возможно, является одной из причин низкой обращаемости за наркологической помощью. Кроме того, за- труднено и выявление лиц, наркотизируемых дизайнерскими ПАВ. Это связано с рядом объективных причин, в том числе с отсутстви- ем следов от инъекций и характерных рубцов вдоль сосудов после регулярных введений опи- оидных препаратов. Поэтому детекция интокси- кации неинъекционными синтетическими ПАВ нередко происходит уже по месту выполнения

фактической трудовой деятельности наркопо- требителя при получении травм в результате нарушения правил техники безопасности или после совершения правонарушений. Указанная проблема вызвала необходимость постоянной разработки мер по противодействию незакон- ному потреблению и обороту НСПВ, что акту- ально не только для гражданского населения, но также для силовых ведомств развитых стран. В образовательных учреждениях, охваченных си- стемой профессионального отбора, профилак- тика наркотизации среди кандидатов на службу и учебу осуществляется как за счет применения общепринятых мер ранней диагностики, так и за счет внедрения новых методик, направлен- ных на выявление претендентов с аддиктивным поведением.

Разработка и совершенствование методик, направленных на выявление фактов эпизоди- ческого употребления ПАВ в указанной «це- левой группе», перманентно остается приори- тетным направлением, имеющим высокую практическую значимость. В настоящее время наиболее эффективным способом детекции ин- токсикации по-прежнему рекомендуется стан- дартное, в том числе внеплановое определение ПАВ в биосредах. Так, в частности, с 2019 г. в военно-морских силах Великобритании после получивших широкую огласку инцидентов, связанных с групповым употреблением плавсо- ставом катинона и кокаина, проводятся обяза- тельные регулярные проверки на содержание ПАВ в биосредах у всех британских моряков, которые несут службу на подводных лодках. Считается также, что многие портовые и при- морские города до сих пор отличаются высоким уровнем сопутствующих наркомании заболе- ваний, поскольку небезосновательно остаются перевалочными базами для наркотрафика дизайнерских наркотиков (ДН). Ситуация ос- ложняется недостаточной подготовкой специа- листов в области морской медицины, включая судовых врачей, психиатров-наркологов и дру- гих врачей, занимающихся медицинским отбо-

ром и освидетельствованием моряков на предмет годности к работе на судне.

Важным этапом в упорядочении мер по предупреждению наркомании в плавсоставе является принятие Приказа Минздрава России от 01.11.2022 N 714н «Об утверждении Порядка проведения медицинского осмотра на наличие медицинских противопоказаний к работе на судне, включающего в себя химико-токсикологические исследования наличия в организме человека наркотических средств, психотропных веществ и их метаболитов, и формы медицинского заключения об отсутствии медицинских противопоказаний к работе на судне» (Зарегистрировано в Минюсте России 30.11.2022 N 71249). В соответствии с пп. 19–20 данного Приказа у осматриваемого в обязательном порядке иммунохимическими методами проводятся предварительные химико-токсикологические исследования мочи на следующие химические вещества, включая их производные, метаболиты и аналоги: опиаты, канбиноиды (с обязательным указанием их растительного и синтетического происхождения), фенилалкиламины (амфетамин, метамфетамин), синтетические катиноны, кокаин, метадон, бензодиазепины, барбитураты и фенциклидин. Подтверждающее химико-токсикологическое исследование проводится при наличии в образце мочи наркотических средств, психотропных веществ и их метаболитов, независимо от концентрации, а также вне зависимости от результатов предварительного химико-токсикологического исследования в случае выявления у осматриваемого врачом психиатром-наркологом не менее трех клинических признаков девиантного поведения, которые могут быть связаны в том числе и с употреблением ДН, не всегда выявляемых в биосредах организма наиболее распространенными иммунохимическими методами.

Поэтому в данной статье рассмотрены различные аспекты проблемы употребления ДН. Представлены классификации таких веществ, их распространенность в популяции, обсуждаются токсикологические вопросы наиболее распространенных ДН из групп синтетических канбиноидов, синтетических катинонов и синтетических опиоидов.

**Определение дизайнерских наркотиков.** Под дизайнерскими наркотиками понимают новые психоактивные вещества, предназначенные для внедрения в нелегальный оборот. После появления на наркорынке таких соединений при-

нимаются меры по включению их в ограничительные списки<sup>1</sup>. Затем процесс повторяется: разрабатывается новый или используется уже синтезированный аналог запрещенного ПАВ. Такое явление называют игрой в кошки-мышки «A cat-and-mouse process», или «A cat-and-mouse game between regulators and illicit drug manufacturers».

Следует отметить, что термин «дизайнерские наркотики» чаще встречается в научных публикациях, в то время как в официальных документах Европейского мониторингового Центра по наркотикам и наркомании (The European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, EMCDDA) и Управления ООН по наркотикам и преступности (United Nations Office on Drugs and Crime, UNODC) используется понятие «новые психоактивные вещества» – new (novel) psychoactive substances<sup>2</sup>.

Десятки новых ПАВ ежегодно появляются на наркорынке, в то время как попавшие в ограничительные списки наркотики исчезают из оборота. Например, за период с 2013 по 2017 г. таких агентов было не менее 60. Подобное многообразие веществ, отличающихся высокой токсичностью и выраженным наркогенным потенциалом, затрудняет оказание неотложной помощи при передозировках и проведение мероприятий по профилактике наркоманий.

**Классификации дизайнерских наркотиков.** Чаще ДН распределяются в различные группы по принципу химического строения (индолы, фенилэтиламины, аминоканданы, бензофураны, синтетические катиноны и пр.), а также нейромедиаторной системы-мишени (опиоиды, синтетические канбиноиды). В некоторых случаях новые ПАВ объединяют в зависимости от ведущего поведенческого эффекта (психостимуляторы, галлюциногены, эмпагогены<sup>3</sup> и т. д.).

<sup>1</sup>В России перечень наркотических средств и психоактивных веществ, в том числе и тех, оборот которых запрещен, представлен в Постановлении Правительства РФ от 30 июня 1998 г. № 681.

<sup>2</sup>В данной работе термины «дизайнерские наркотики» и «новые ПАВ» будут носить одинаковый смысл. Но следует помнить, что дизайнерские наркотики – это синтетические ПАВ, а под словосочетанием «drug design» понимают именно разработку новых препаратов для последующего внедрения их в нелегальный оборот. Новые ПАВ включают не только синтетические агенты, но и соединения, выделенные из растений.

<sup>3</sup>Вещества, усиливающие сопереживание эмоционального состояния другого человека; синоним: энтактогены.

Специалисты UNODC выделяют следующие группы дизайнерских наркотиков: аминоканданы, галлюциногены, триптамины, паперазины, производные фенциклидина, фенилэтиламины, синтетические катионы, синтетические каннабиноиды, опиоиды и др. При этом общее число новых ПАВ, выявленных с 2009 по 2016 г., составило 739 наименований (данные правоохранительных органов 106 стран). Наибольшее число приходилось на синтетические каннабиноиды, синтетические катионы и фенилэтиламины (соответственно 32, 19 и 18 %). К 2022 г. число обнаруженных в мире новых ДН превысило 1000 веществ. Ежегодно EMCDDA представляет новые ПАВ, выявленные в странах Евросоюза. Они классифицируются преимущественно по принципу структурного сходства (см. таблицу).

Весьма обширный список ДН представлен на сайте Wikipedia, the free encyclopedia. Выделены 11 классов веществ, различающихся как по химическому строению, так и по вызываемым поведенческим нарушениям. Каждый класс, кроме того, включает по несколько групп и подгрупп. Общее число соединений на начало 2018 г. – 699.

**Психоделики**, в том числе амиды лизергиновой кислоты (1P-LSD, ALD-52, AL-LAD, LSZ и др.), триптамины (5-MeO-DMT, 5-MeO-DPT,

5-MeO-EiPT, 4-AcO-DALT и др.), бензофураны (5-MeO-DiBF и Dimemebfe), фенилэтиламины (Allylescaline, Proscaline, 2C-C, 2C-D, 25B-NBOH, DOB и др.).

**Диссоциативные вещества («диссоциативы»)**, в том числе арилциклогексилламины (2-Fluorodeschloroketamine, 3-НО-PCP, Deschloroketamine и др.), диарилэтиламины (2-Chloro-Ephedrine, Fluorolintane, Methoxphenidine и др.), разные (Dizocilpine, Glaucine и PD-137889).

**Пиперазины** (2C-B-BZP, 4-FPP, Benzylpiperazine и др.).

**Эмпатогены**, в том числе замещенные метилendioксифенилэтиламины (5-Methoxymethylone, Butylone, MBDB и др.), бензофураны (5-APB, 5-EAPB, 5-MAPB и др.), разные полициклические фенилэтиламины (MDMAI, 5-APDI, MEAI и др.), триптамины ( $\alpha$ ET, 5-MeO- $\alpha$ ET и др.), амфетамины (2-BA, 4-CA, 4CMA и др.).

**Стимуляторы**, в том числе амфетамины (2-FA, 2-FMA, 2-MA и др.), катионы (2-Chloromethcathinone, 4-Methylcathinone, Buphedrone и др.), пирролидинофеноны (Methylenedioхурповалероне, Pyrovalerone,  $\alpha$ -Pyrrolidinohexiophenone и др.), тиофены (Thiopropamine, Methiopropamine и Thiothinone), тропаны и пиперидины (2-Diphenylmethylpyrrolidine, 4'-Fluorococaine, HDEP-28 и др.), оксазолидин 4,4'-Dimethylami-

Таблица

**Новые ПАВ, выявленные в незаконном обороте в странах ЕС  
(по данным ежегодных отчетов EMCDDA)**

Table

**New surfactants identified in illicit trafficking in EU countries  
(according to annual reports of EMCDDA)**

Химическая группа <sup>1</sup>	Год												Σ
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	
Синтетические каннабиноиды				1	9	11	23	30	29	30	24	11	168 <sup>2</sup>
Фенилэтиламины	3		4	1	5	5	5	14	14	9	9	6	75
Синтетические катионы	1			6	4	15	8	5	7	31	26	14	117
Арилалкиламины									7 <sup>3</sup>	4	4	3	18
Опиоиды									5	5	4	9	23
Бензодиазепины							2 <sup>4</sup>		2	4	5	6	19
Триптамины	7		1	2	2	1		4	1	5	3		26
Аминоканданы		1				1	1		1				4
Арилциклогексилламины									1		2	6	9
Пиперидин/пирролидины							1		1		6	1	9
Пиперазины	2	3	2			1		1	1		3		13
Аминоалкилбензофураны		1				1	2						4

Продолжение таблицы см. на стр. 11

Химическая группа <sup>1</sup>	Год												Σ
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	
Производные амфетамина	1	2	1				1						5
Производные фенциклидина и кетамина						2	1						3
Вещества растительного происхождения			3	2		1 <sup>5</sup>							6
Синтетические производные кокаина				1		1							2
Алифатические амины						1							1
Вещества других химических групп			4		4	1	5 <sup>6</sup>	19	12	13 <sup>7</sup>	12	10	80
<b>Всего</b>	<b>14</b>	<b>7</b>	<b>15</b>	<b>13</b>	<b>24</b>	<b>41</b>	<b>49</b>	<b>73<sup>8</sup></b>	<b>81</b>	<b>101</b>	<b>98</b>	<b>66</b>	<b>582</b>

Примечания: <sup>1</sup>Химическая принадлежность новых ПАВ в ежегодных докладах EMCDDA может варьировать. Наиболее стабильные группы наркотиков – синтетические каннабиноиды, фенилэтиламины, синтетические катиноны, пиперазины, триптамины. Группа «вещества других химических групп» более разнородна. Так, если в 2012 г. бензодиазепины (флуромазепам и диклазепам) вынесены в отдельную группу «бензодиазепины», то бензодиазепины феназепам и этизолам в докладе 2011 г. включены в группу «designer medicines». В этой группе, кроме бензодиазепинов, – психостимуляторы этилфенидат, камфетамин, 5-гидрокситриптофан и другие соединения.

<sup>2</sup>Общее количество синтетических каннабиноидов, выявленных в незаконном обороте в странах Евросоюза в 2008–2016 гг. – 168 наименований. Сумма агентов, отраженных в строке «Синтетические каннабиноиды» – 167, поскольку препарат JWH-302 включен в списки позднее (см. примечание 8). По данным UNODC, за период 2008-2016 гг. во всем мире в нелегальном обороте обнаружено более 240 синтетических каннабиноидов.

<sup>3</sup>По мнению R. A. Glennon (2014), арилалкиламины целесообразно делить на две группы: индолалкиламины и фенилалкиламины с общей формулой «Ar-C-C-N», где Ar (арил) представлен индолом (индолалкиламины), либо фенилом (фенилалкиламины). Какие конкретно вещества включены в группу ариламинов, из материалов докладов EMCDDA не совсем понятно.

<sup>4</sup>См. примечание 1.

<sup>5</sup>Это алкалоид ареколин, относящийся к агонистам мускариновых рецепторов.

<sup>6</sup>В списке EMCDDA – 7 агентов, обозначенных как «designer medicines». В данной таблице эти 2 препарата бензодиазепинового ряда вынесены в соответствующую строку.

<sup>7</sup>В этом списке отчета за 2014 г. встречаются ПАВ, которые можно было бы включить в имеющиеся в данной таблице строки diphenidine и 2-MeO-diphenidine в группу «Производные фенциклидина и кетамина», мезембрин – в группу «Вещества растительного происхождения». Для других такая задача неразрешима, например, для нейрорептика кветиапина.

<sup>8</sup>В отчете «EMCDDA-Europol 2013 Annual Report\_final» указаны 74 агента, хотя в отчете за 2012 г. фигурировала цифра 73. Дополнительно включен синтетический каннабиноид JWH-302.

Notes: <sup>1</sup>The chemical identity of new surfactants in EMCDDA annual reports may vary. The most stable groups of drugs are synthetic cannabinoids, phenylethylamines, synthetic cathinones, piperazines, and tryptamines. The group “substances of other chemical groups” is more heterogeneous. Thus, if in 2012 the benzodiazepines (flubromazepam and diclazepam) were placed in a separate group “benzodiazepines”, then the benzodiazepines phenazepam and etizolam in the 2011 report were included in the group “designer medicines”. In this group, in addition to benzodiazepines, there are psychostimulants ethylphenidate, camphetamine, 5-hydroxytryptophan and other compounds.

<sup>2</sup>The total number of synthetic cannabinoids identified in illicit trafficking in the European Union in 2008-2016. – 168 titles. The total of agents included in the line “Synthetic cannabinoids” is 167, since JWH-302 was included in the lists later (see note 8). According to UNODC, for the period 2008-2016. More than 240 synthetic cannabinoids have been found in illegal circulation around the world.

<sup>3</sup>According to R.A. Glennon (2014), it is advisable to divide arylalkylamines into two groups: indolealkylamines and phenylalkylamines with the general formula “Ar-C-C-N”, where Ar (aryl) is represented by indole (indolealkylamines) or phenyl (phenylalkylamines). It is not entirely clear from the materials of the EMCDDA reports which specific substances are included in the group of arylamines.

<sup>4</sup>See note 1.

<sup>5</sup>It is an arecoline alkaloid and is a muscarinic receptor agonist.

<sup>6</sup>The EMCDDA list includes 7 agents designated as “designer medicines”. In this table, 2 benzodiazepine drugs are listed in the corresponding line.

<sup>7</sup>In this list of the 2014 report, there are surfactants that could be included in the rows available in this table: diphenidine and 2-MeO-diphenidine - in the group “Phencyclidine and ketamine derivatives”, mesembrine - in the group “Substances of plant origin”. For others, this task is impossible, for example, for the antipsychotic quetiapine.

<sup>8</sup>The EMCDDA-Europol 2013 Annual Report\_final lists 74 agents, although the 2012 report listed 73. Additionally, the synthetic cannabinoid JWH-302 is included.

norex, фенилморфолины (Isophenmetrazine, 3-Fluorophenmetrazine, Viloxazine и др.), разные (1,3-Dimethylbutylamine, Diclofensine, Homomazindol и др.).

**Седативные вещества**, в том числе опиоиды (3-Methylbutyrfentanyl, 3-Methylfentanyl, Acrylfentanyl и др.), бензодиазепины (Flubromazepam, Flubromazolam, Flunitrazolam и др.), аналоги оксибутирата натрия ( $\gamma$ -Butyrolactone, 1,4-Butanediol и др.), аналоги метаквалона (Afloqualone, Etaqualone, Mebroqualone и др.), разные (2-Methyl-2-butanol, 2-Methyl-2-pentanol, Pagoclonе и др.).

**Синтетические каннабиноиды**, в том числе «классические»<sup>4</sup> каннабиноиды, производные индола и индазола (JWH-018, MDMB-FUBICA, 5F-APINACA, HU-210 и др.).

**Андрогены**, в том числе аналоги тестостерона и дигидротестостерона, эстраны, селективные модуляторы андрогеновых рецепторов, прочие (Adrenosterone, Drostanolone, Dimethandrolone и др.).

**Петиды**, в том числе аналоги соматотропин-релизинг-фактора и агонисты соответствующих рецепторов, прочие (CJC-1293, GHRP-2, BPC-157 и др.).

**Ингибиторы фосфодиэстеразы ФДЭ-5** (Acetildenafil, Aildenafil, Sulfoaildenafil и др.).

**Ноотропы** (Alagebrium, Pramipexole, Pyritinol и др.).

В приведенной классификации не все соединения являются наркотическими средствами и психотропными веществами. Кроме того, представленный список ДН не является исчерпывающим. Например, в нем отсутствуют сведения о синтетических каннабиноидах, появившихся на наркорынке в 2016-2017 гг. (CUMYL-5-F-7AICA, CUMYL-4CN-B7AICA и др.).

По-видимому, создание адекватной классификации ДН является сложной, а, возможно, и невыполнимой задачей. Это затрудняется непрерывным ростом количества таких соединений и появлением новых химических групп, объединяющих ДН. Нельзя не учитывать многовекторность нейрохимических, нейрофизиологических, поведенческих и токсических эффектов новых ПАВ.

**Приобщенность населения к дизайнерским наркотикам и последствия злоупотребления**

<sup>4</sup>То есть имеющий структурное сходство с  $\Delta^9$ -тетрагидроканнабинолом ( $\Delta^9$ -ТТК).

**ими**. В соответствии с данными доклада ООН «World Drug Report, Pt. 2, 2017», в 2015 г. общее число людей на планете, употребивших хотя бы 1 раз в год запрещенное ПАВ<sup>5</sup>, составило 255 млн (около 5,3 % от всей человеческой популяции). В основном это относится к использованию конопли, амфетаминов, опиоидов. Численность же употреблявших новые ПАВ установить сложно. Имеются отдельные исследования в некоторых странах, посвященные этому вопросу.

Например, в Германии годовая распространенность употребления ДН<sup>6</sup> составила 0,9 % среди людей в возрасте 18–64 лет (данные за 2015 г.). Среди европейской молодежи (15–24 лет) годовая распространенность новых ПАВ достигала 3 %, а употребляли их хотя бы 1 раз в жизни 8 % респондентов (данные за 2014 г., общее число опрошенных – 13 128 чел.).

Выпускники 12-го класса в США стали меньше употреблять синтетические каннабиноиды (СК). Так, если в 2011 г. число выпускников, пробовавших СК хотя бы 1 раз в год, составило 11,4 % от всей выборки, то в 2016 г. соответствующее значение снизилось до 3,5 %. Распространенность употребления марихуаны за данный период практически не менялась (~ 35 %).

Судя по данным социологических опросов, среди студентов Ижевска знакомы с наркотическими средствами, в том числе и с дизайнерскими наркотиками (синтетические катиноны, синтетические каннабиноиды, галлюциногены), 19 % респондентов. Из них 7,6 % употребляли наркотические средства многократно – от 3–5 раз до нескольких раз, 11,5 % пробовали наркотики 1–2 раза. Остальные 80 % студентов, ответили, что пробовать наркотики им не приходилось. Возможно, представленные данные можно с определенной долей вероятности экстраполировать и на студентов (курсантов) системы подготовки судебных специалистов.

Проведен анализ большого (881) массива публикаций, посвященных распространению синтетических каннабиноидов и синтетических катинонов (преимущественно психостимулирующего действия) в различных популяциях населения стран Западной Европы, Австралии и Северной Америки. Результаты свидетель-

<sup>5</sup>Обозначается как распространенность употребления (prevalence).

<sup>6</sup>То есть имело место употребление какого-либо дизайнерского наркотика хотя бы 1 раз в год.

ствуют о более высокой распространенности использования синтетических катинонов в сравнении с синтетическими каннабиноидами. В частности, в генеральной популяции распространенность использования синтетических катинонов составляет около 4 %, тогда как для синтетических каннабиноидов – менее 1 %.

Этой тенденции соответствуют сведения о понижении числа передозировок СК в США (данные American Association of Poison Control Centers). Число подобных случаев в стране составило по годам: 2011 – 6968, 2012 – 5230, 2013 – 2668, 2014 – 3682, 2015 – 7779, 2016 – 2695, 2017 – 1950. Постепенное увеличение доли стимуляторов (включая и синтетические катиноны) на нелегальном рынке при одновременном снижении количества синтетических каннабиноидов является общемировой тенденцией, о чем сообщают специалисты UNODC.

Однако появление новых синтетических каннабиноидов, как правило, сопровождается возрастанием числа передозировок, в том числе и смертельных. В нашей стране примером могут являться случаи употребления препарата MDMB-FUBINACA (синоним: MDMB(N)-Bz-F, MDMB-FUBINACA, DMB-FUB, производное метилбутаноатиндазолкарбоксамид), а в США – вещества ADB-FUBINACA (производное 1-амино-1-оксобутаниндазолкарбоксамид) и CUMYL-4CN-BINACA (синоним: SGT-78, CUMYL-CUBINACA, CUMYL-CB-PINACA, производное N-бензилиндазолкарбоксамид). В странах Евросоюза массовые отравления, в том числе 28 случаев со смертельным исходом, связаны с появлением на наркорынке агента MDMB-CHMICA (производное метилбутаноатиндолкарбоксамид). Следовательно, новые СК, появляющиеся регулярно на наркорынке, отличаются высокой токсичностью.

В последние годы отмечается повышение числа новых дизайнерских опиоидов на наркорынке. В странах Евросоюза эта величина составила по годам: 2013 – 5, 2014 – 5, 2015 – 4, 2016 – 9. Соответственно, нередко передозировки этими агентами, в том числе и со смертельным исходом. В 2016 г. отмечено 42 смертельных отравления акрилоилфентанилом. Реальная цифра смертельных отравлений новыми опиоидами, конечно, больше, так как подобные наркотики продаются на нелегальном рынке под брендом «героин» (чаще это – смесь героина с карфентанилом, или смесь окфентанила с кофеином и парацетамолом).

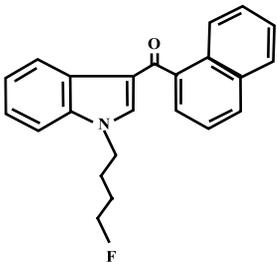
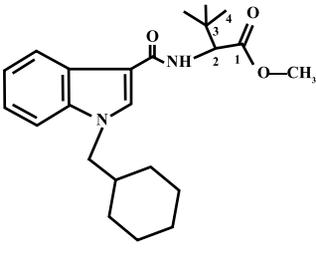
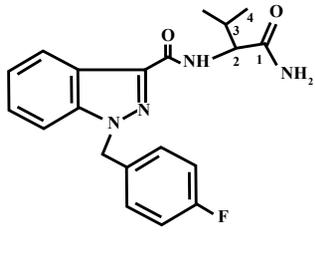
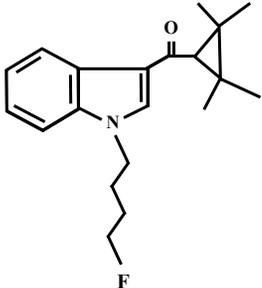
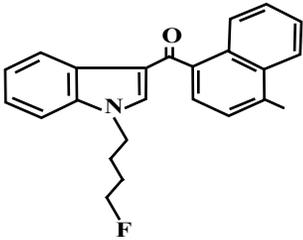
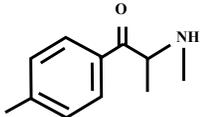
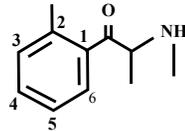
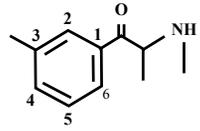
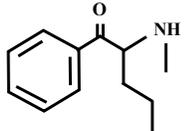
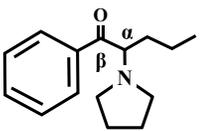
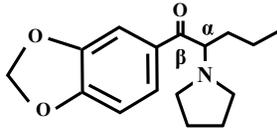
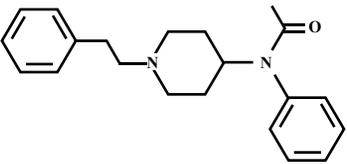
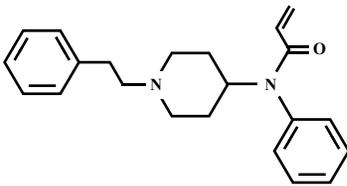
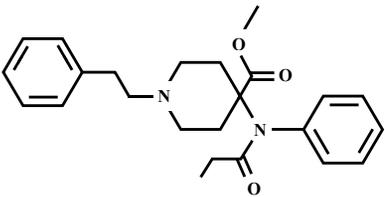
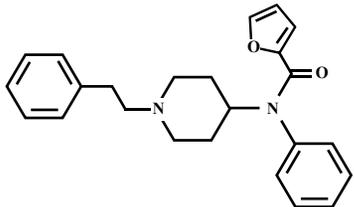
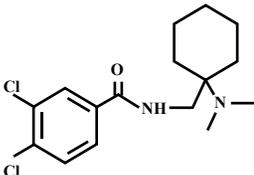
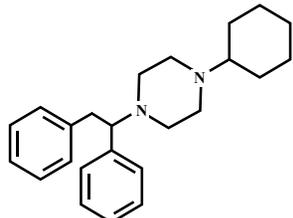
В США количество смертельных передозировок синтетическими опиоидами с 2012 г. по 2015 г. возросло на 265 % в основном за счет смертельных отравлений производными фентанила. В 2019 г. в США число летальных передозировок наркотических средств и психоактивных веществ составило 70 630 случаев. От отравления синтетическими опиоидами умерли 36 359 человек. Для сравнения смертельных передозировок героина и кокаина зафиксировано соответственно 14 019 и 15 883. Прирост всех смертельных отравлений ПАВ в США с 2010 по 2018 г. составил 1,8. Соответствующее значение для синтетических опиоидов – 12,1, для психостимуляторов (преимущественно метамфетамин) – 8,7, для героина – 4,6, для кокаина – 3,8. Предполагается, что в США к 2025 г. число смертельных передозировок опиатов/опиоидов приблизится к 82 000.

Косвенным показателем распространенности ДН являются данные правоохранительных органов о количестве изъятий наркотиков и массе конфискованных веществ<sup>7</sup>. Так, в странах Евросоюза в последние годы из синтетических каннабиноидов чаще изымались AM-2201, MDMB-CHMICA, AB-FUBINACA, MAM-2201 и XLR-11 (5F-UR-144). Наиболее распространенными синтетическими катинонами являлись мефедрон, его изомеры 2-ММС и 3-ММС, пентедрон,  $\alpha$ -пирролидиновалерофенон и 3',4'-метилендиоксипировалерон. Среди опиоидов чаще были конфискованы ацетилфентанил, акрилоилфентанил, карфентанил, фуранилфентанил, АН-7921, МТ-45 и др. (см. рисунок).

Как следует из докладов Управления ООН по наркотикам и преступности, объемы изымаемых из незаконного оборота новых ПАВ за период 2012–2015 гг. колебались в пределах 23–54 т. Для сравнения: в 2015 г. марихуаны и гашиша конфисковано более 7 тыс. т, кокаина – 864 т, опия – 587 т, героина и морфина – 90 т.

Предпринимались попытки оценить гендерные различия в приобщенности молодых людей (16–24 года) к дизайнерским наркотикам в странах Евросоюза. В Англии, Албании, Грузии, Греции, Черногории, Нидерландах, Молдове,

<sup>7</sup>Количество конфискованного наркотического средства или психотропного вещества от всего произведенного называют показателем перехвата. Чаще его выражают в процентах. Так, в 2015 г. показатель перехвата кокаина составил около 50%, а для опиатов – около 30%.

Синтетические каннабиноиды		
		
AM-2201	MDMB-CHMICA	AB-FUBINACA
		
XLR-11	MAM- 2201	
Синтетические катионы		
		
Мефедрон	2-MMC	3-MMC
		
Пентедрон	α-Пирролидиновалерофенон	3',4'-Метилendioксипировалерон
Опиоиды		
		
Ацетилфентанил	Акрилоилфентанил	Карфентанил
		
Фуранилфентанил	АН-7921	МТ-45

**Рис.** Структуры дизайнерских наркотиков, наиболее распространенных в странах Евросоюза  
**Fig.** Structures of designer drugs most common in EU countries

Уэльсе и на Кипре число юношей, пробовавших новое ПАВ хотя бы 1 раз в год, было достоверно выше в сравнении с девушками, тогда как в Чехии и Исландии наблюдалась противоположная картина. Гендерных различий в частоте употребления ДН в Германии не выявлено.

В завершении раздела следует отметить, что экономический ущерб, связанный со злоупотреблением дизайнерскими наркотиками, не изучен. Нет обобщающих данных о смертности, заболеваемости, инвалидизации. Это не позволяет определить роль, которую оказывает распространение новых ПАВ на наркологическую ситуацию конкретной страны. Можно лишь предполагать, что подобное влияние значительно слабее в сравнении с воздействием наркотизации «классическими» наркотическими средствами и психотропными веществами (героин, метамфетамин, каннабис, кокаин и др.). Неблагоприятным фактором является избирательное распространение ДН в молодежной среде. В этом случае потребление новых ПАВ молодыми людьми становится фактором риска формирования зависимости от других (так называемых «тяжелых») наркотиков, например, метамфетамина, героина, кокаина и др.<sup>8</sup>

**Токсикологическая характеристика дизайнерских наркотиков.** Рассмотрим механизмы токсичности новых ПАВ трех наиболее важных групп: синтетических каннабиноидов, синтетических катинонов и синтетических опиоидов. Их объединяет способность модулировать различные нейромедиаторные системы, что обеспечивает высокую токсичность и выраженный наркогенный потенциал.

**Синтетические каннабиноиды** – наиболее многочисленная группа ДН. Свое название эти соединения получили вследствие сходства нейрохимических, поведенческих и наркогенных эффектов с основным алкалоидом конопли  $\Delta^9$ -тетрагидроканнабиолом. К агонистам относятся СК каннабиноидных рецепторов первого и второго подтипов ( $CB_1$ - и  $CB_2$ -рецепторы). Рецепторы первого подтипа находятся преимущественно в ЦНС, а  $CB_2$ -рецепторы локализуются в периферических органах. В головном мозге млекопитающих наибольшая плотность

$CB_1$ -рецепторов отмечена в гиппокампе, базальных ганглиях, коре больших полушарий, миндалине и мозжечке. Поведенческие эффекты  $CB_1$ -агонистов, по-видимому, связаны именно с такой локализацией рецепторов.  $CB_1$ -рецепторы преимущественно расположены на пресинаптических окончаниях нейронов иной химической принадлежности (пресинаптические гетерорецепторы) и регулируют высвобождение различных нейромедиаторов: моноаминов, ацетилхолина, возбуждающих и тормозных аминокислот, нейропептидов и т. д.

Для реализации токсических эффектов СК наиболее важна активация каннабиноидных рецепторов первого подтипа, что приводит к эйфории, седации, ослаблению спонтанной двигательной активности, каталепсии, обезболивающим эффектам, гипотермии. Совокупность перечисленных поведенческих и физиологических эквивалентов составляет основу наркогенного потенциала каннабиноидов. Если говорить о влиянии на психическую сферу человека, к этим эффектам можно добавить также галлюциногенное действие.

Активация  $CB_2$ -рецепторов сопровождается модуляцией иммунных систем, митотической активности клеток и их апоптоза, процессов нейродегенерации и др. Среди агонистов  $CB_2$ -рецепторов ведется поиск перспективных лекарственных средств для лечения болезни Альцгеймера, хореи Гентингтона, рассеянного склероза, ожирения, шизофрении, последствий закрытой травмы головного мозга, алкоголизма и других видов патологии.

Следовательно, модуляция каннабиноидных рецепторов под влиянием СК отражается на процессах нейротрансмиссии, синаптической пластичности, обучения и памяти. Имеются сведения о способности оказывать цитотоксическое действие, но делать окончательное заключение по данному вопросу преждевременно.

Считается, что синтетические каннабиноиды по токсичности и наркогенной активности превосходят натуральный каннабиноид –  $\Delta^9$ -ТГК. Этому есть причины:

- более высокое сродство СК к  $CB_1$ -рецепторам;
- в процессе биотрансформации СК образуется несколько биологически активных интермедиатов (при метаболизме  $\Delta^9$ -ТГК – только один активный промежуточный продукт);

<sup>8</sup>Трансформация модели приема ПАВ от более «легких» к более «тяжелым» соответствует концепции «ворот». Часто данную концепцию называют теорией (гипотезой) «входных ворот» («gateway theory», «gateway hypothesis»).

- при курении травяных смесей возможно поступление в организм сразу нескольких СК, каждый из которых значительно превосходит  $\Delta^9$ -ТГК по сродству к  $CB_1$ -рецепторам. Может иметь место как суммация эффектов, так и взаимное потенцирование токсического действия.

Не следует также забывать, что курительные смеси, содержащие СК, имеют в составе и другие биологически активные субстанции: сальвинорины, производные лизергиновой кислоты, компоненты цветов голубого лотоса, ПАВ других групп (галлюциногены, энтактогены, психостимуляторы и пр.). Данные агенты могут модифицировать токсические эффекты синтетических каннабиноидов. Поиск каннабиноидов с определенной терапевтической активностью предполагает синтез все новых соединений, среди которых встречаются агенты с высоким сродством к  $CB_1$ -рецепторам. Многие из вновь синтезированных агентов были внедрены в нелегальный оборот. Первыми синтетическими каннабиноидами на наркорынке стали нафтоиндол JWH-018 и циклогексилфенол CP-47494-C8 (2008 г.). В последующем появились другие нафтоиндолы (JWH-019, JWH-019, JWH-073, JWH-122 и др.), бензоиндол AM-694, «классический» каннабиноид HU-210 и наркотики других химических групп. Основной формой распространения СК были курительные смеси с различными названиями: Spice Gold, Spice Diamond, Spice Silver, Zoom, Ex-ses, Pep Spice, Yucatan Fire, Dream, Magic Gold, K-2, Summit, Lion's Tail, Buzz, Pulse, Chill Out и др. В СМИ Европы их чаще называют «спайсами», а в США – «K2»<sup>9</sup>.

Ведущими клиническими проявлениями токсичности СК у животных являются наркотическое, обезболивающее, каталептогенное и гипотермическое действия, иммуносупрессия, изменение пищевого поведения, угнетение спонтанной двигательной активности. У людей отмечают тахикардию, гипертензию, галлюцинации, психотические реакции, угнетение функции внешнего дыхания, нарастание суицидальной активности и иные эффекты. У потребителей курительных смесей нередко передозировки. Сообщается также и о смертельных

случаях при острых отравлениях. Лечение состоит в детоксикации организма и применении симптоматических средств. Антидотная терапия не разработана.

**Синтетические катиноны.** Эти соединения принадлежат к ПАВ психостимулирующего действия. Группа психостимуляторов включает кокаин, амфетамин, метамфетамин, кат и синтетические психостимуляторы второго поколения<sup>10</sup> (синтетические катиноны, пиперазины, 2-аминоинданы, пипрадролы, 2-аминотетралины, бензофураны). Наиболее многочисленным классом считаются синтетические катиноны, получившие на наркорынке названия «bath salts» – «соли для ванн» или «plant food» – «удобрения для растений». Нередко синтетические психостимуляторы, в том числе и синтетические катиноны, объединяют в группу амфетаминоподобных стимуляторов «amphetamine-type stimulants, ATS». Иногда к психостимуляторам причисляют и 3,4-метилендиоксиметамфетамин (MDMA, «экстази»).

Первыми синтетическими психостимуляторами стали амфетамин и метамфетамин. Синтез амфетамина выполнен в 1887 г. в Германии Лазером Еделяну, а метамфетамина в – 1893 г. в Японии Нагаи Нагаёси. Оба препарата внедрялись в клиническую практику в качестве антидепрессантов со стимулирующей активностью. Кроме того, их применяли как средство повышения боеспособности военнослужащих, широко использовали во второй мировой войне во многих армиях. В настоящее время появляются сведения об их использовании военнослужащими ВСУ в период проведения СВО. В это же время оба агента распространялись на наркорынке в дополнение к кокаину.

Первым синтетическим катиноном стал метакатинон (эфедрон). В СССР в 30–40-е гг. 20-го столетия наркотик применялся как антидепрессант. Психостимуляторы больше известны как наркотические средства. Еще в конце 19-го в. началась эпидемия кокаиновой наркомании, в результате чего оборот данного ПАВ был запрещен во многих странах. Сменившие кокаин амфетамин и метамфетамин также вызывали синдром зависимости, что потребовало ограничения их оборота. Результатом стало появле-

<sup>9</sup>По названию второй после Джомолунгмы горной вершины. Другое название – Чогори, Дапсанг, Годуин-Остен, Урду. Принадлежит к горной системе Каракорум.

<sup>10</sup>Синтетические психостимуляторы первого поколения – амфетамин и метамфетамин.

ние на наркорынке новых психостимуляторов: синтетических катинонов, бензофуранов, пиперазинов и др. В частности, в Европе активное внедрение синтетических катинонов началось в 2008 г. В последние годы происходит непрерывный прирост числа синтетических катинонов на наркорынке стран Евросоюза (см. табл.) и в США. Например, в США до 2011 г. основными наркотиками данной группы были мефедрон, 3',4'-метилендиоксипировалерон (MDPV), метилон, нафирон, 4-фторметкатинон (флефедрон), 3-фторметкатинон, метедрон и бутилон. ПАВ перечисленной группы относили к первой генерацией «солей для ванн». На наркорынке чаще встречались MDPV, мефедрон и метилон, занимающая до 98 % от всего нелегального рынка синтетических катинонов. После 2011 г. в незаконном обороте во многих странах появились синтетические катиноны 2-го поколения: 4-метил-N-этилкатинон, 4-метил- $\alpha$ -пирролидинопропиофенон,  $\alpha$ -пирролидинопентиофенон, пентедрон, пентилон. Нынешняя популярность синтетических катинонов является отражением динамических процессов, сопутствующих феномену «дизайнерские наркотики», когда после запрета очередного ПАВ, на наркорынок немедленно поступает его легальная альтернатива.

Механизмы токсичности синтетических катинонов основаны на возбуждении моноаминергических систем головного мозга и организма в целом. Активация названных систем обусловлена накоплением моноаминов (дофамина, норадреналина и серотонина) в синаптической щели. Нейрохимическими мишенями наркотиков считаются системы обратного захвата (реаптейка) моноаминов на пресинаптических мембранах и на мембранах синаптических пузырьков:

- система транспорта дофамина (dopamine transporter – DAT) обеспечивает его транспорт из синаптической щели в пресинаптическое пространство;
- система транспорта норадреналина (norepinephrine transporter – NET) обеспечивает транспорт норадреналина из синаптической щели в пресинаптическое пространство;
- система транспорта серотонина (serotonin transporter – SERT) обеспечивает транспорт серотонина из синаптической щели в пресинаптическое пространство;
- везикулярный транспортер моноаминов (vesicular monoamine transporter 2 –

VMAT2) обеспечивает перемещение моноаминов из цитозоля пресинаптического пространства в синаптические пузырьки.

Ингибирование DAT, SERT и NET синтетическими катинонами сопровождается ослаблением обратного захвата моноаминов и нарастанием их концентрации в синаптической щели (такой механизм токсичности свойствен кокаину). Кроме того, данные ДН могут также выступать в качестве субстратов систем транспорта моноаминов, т. е. после взаимодействия с транспортером вещество перемещается в цитозоль пресинаптического окончания и инициирует реверсивный транспорт моноамина. Другими словами, система реаптейка начинает «выкачивать» нейромедиатор из пресинаптического пространства в синаптическую щель (такой механизм свойствен амфетамину и метамфетамину). Подобные наркотики называют релизерами.

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

В соответствии с приведенными выше сведениями нейрохимический профиль синтетических катинонов позволяет распределить их в следующие группы:

- катиноны, являющиеся неселективными ингибиторами систем транспорта моноаминов, т. е. по механизму действия напоминают кокаин. В эту группу включают мефедрон, метилон, этилон, бутилон, нафирон. Нафирон, кроме того, проявляет свойства релизера серотонина, что приближает его к «экстази»;
- катиноны, являющиеся релизерами моноаминов и напоминающие по нейрохимическому профилю амфетамин и метамфетамин (катинон, меткатинон, флефедрон). Наиболее характерным для них считается усиление высвобождения дофамина;
- пировалерон и метилендиоксипировалерон являются мощными и селективными ингибиторами реаптейка дофамина и норадреналина и не обладают свойствами релизеров моноаминов. Следовательно, по механизму действия они напоминают кокаин.

Клиническая картина интоксикации синтетическими катинонами сходна с таковой для

«классических» психостимуляторов: после приема препарата повышается двигательная активность, ускоряется мышление, возникает чувство эйфории, нарастает сексуальное влечение. Дальнейшее развитие отравления сопровождается присоединением галлюцинаций, паранойи, бессонницы, ажитации, суицидальных мыслей. Признаками симпатомиметического действия являются мидриаз, тахикардия, гипертония. Отмечены случаи судорог, серотонинового синдрома, рабдомиолиза, поражения почек и иных осложнений. Нередки и смертельные передозировки.

Оказание неотложной помощи состоит в проведении детоксикации организма и применении симптоматических средств. Специфические антидоты не разработаны.

**Синтетические опиоиды** относятся к большой группе соединений, модулирующих опиоидергические нейромедиаторные системы. Следует различать понятия «опиаты» и «опиоиды». Опиятами являются морфин и другие алкалоиды опия (кодеин, носкапин или наркотин, папаверин, тебаин, неопин, протопин, порфиросин, криптопин, псевдоморфин, лауданозин и др.). Опиоиды (т.е. напоминающие опиаты) – большая группа веществ различной химической структуры, сходная по фармакологической активности с опиатами. Сюда включают опиоидные пептиды эндорфины, энкефалины, динорфины (естественные лиганды опиоидных рецепторов), а также синтетические гетероциклические агенты промедол, фентанил, трамал и др.

Первым в этом ряду стоит героин (лучше называть его полусинтетическим опиоидом). Препарат синтезирован в 1874 г. посредством ацетилирования опия. Его анальгетическая активность в несколько раз превосходила соответствующий показатель для морфина, но и наркогенный потенциал также был выше. Поэтому связываемые с героином надежды медиков на получение безопасного болеутоляющего средства не оправдались, и в начале 20-го в. препарат стали относить к запрещенным наркотикам. Ограниченное применение героин получил в некоторых странах в качестве средства купирования тяжелого опиоидного абстинентного синдрома.

К полусинтетическим опиоидам принадлежит также дезоморфин. В России рост его потребления наблюдался в 2007–2009 гг. Сленговые названия препарата «крокодил», «седло» и др. Сырьем являлись кодеинсодержащие ап-

течные препараты, находящиеся в свободной продаже. Для грызунов дезоморфин токсичнее морфина в 5 раз, а по анальгетической активности превосходит его в 9 раз. Наркогенный потенциал также выше. Однако по длительности действия (2–4 ч) уступает морфину. Для потребителей препарат представляет серьезную опасность также по причине высокой гепато- и нейротоксичности из-за присутствия многочисленных примесей. Считается, что в 2011–2012 гг. дезоморфин занял не менее четверти наркорынка героина. Название «крокодил», как полагают, связано с интенсивными процессами десквамации эпидермиса, приобретением кожей характерного серовато-зеленого оттенка и образованием язв у дезоморфиновых наркоманов. Для снижения распространения дезоморфина с 2012 г. оборот кодеинсодержащих препаратов в РФ ограничен.

Метадон (6-диметиламино-4,4-дифенил-3-гептанон) – синтетический опиоид, впервые полученный в 1937 г. в Германии Максом Бокмюлем и Густавом Эрхартом с использованием дифенилацетонитрила и диметиламин-2-хлорпропана. При более простом синтезе в качестве прекурсора использовалась дифенилбутансульфокислота. Первоначальное название – долафин. В 1942 г. был налажен промышленный выпуск препарата амидон, использовавшегося в качестве анальгетика в экспериментальных целях. Другие названия лекарственных форм метадона: гептадон, физептон, долофин, фенадон и др. Нынешнее название препарат получил лишь в 1954 г. Сленговые названия: «белый (розовый) китаец», «лошадка», «мет», «мед», «done», «virgin stuff» и др. При этом следует помнить, что под названием «белый китаец» могут выступать и другие опиоиды, например, производные фентанила.

Некоторое время метадон использовали в качестве анальгетика, поскольку его обезболивающие эффекты сопоставимы с таковыми для морфина. Действие препарата продолжается до 24 ч и более, он значительно эффективнее морфина при приеме внутрь. Толерантность к метадону развивается медленно.

В 1964 г. V. Dole и M. Nyswander разработали методику использования метадона при заместительной терапии героиновой зависимости. Первые результаты оказались положительными: удержание опиоидных наркоманов в ремиссии на фоне метадона значительно возросло, снизилось число преступлений, связанных с наркотиками,

происходила социализация больных, уменьшился риск возникновения сопутствующих заболеваний (вирусные гепатиты, ВИЧ-инфицирование) и пр. Однако к середине 1970-х гг. стало понятно, что препарат обладает выраженным наркотическим потенциалом, способен вызывать смертельные передозировки, наконец, он стал распространяться на наркорынке.

В России оборот метадона запрещен, хотя дискуссия о целесообразности его включения в схемы терапии опиоидной наркомании продолжается. При этом следует заметить, что позиция ВОЗ по данному вопросу давно определена: метадон может быть рекомендован для проведения заместительной терапии при опиоидной зависимости. В странах, где метадон используется для заместительной терапии, его выпускают в растворах, таблетках. Суточная доза в 5–10 мг выдается пациенту в специальных пунктах под контролем врача. Доза 40–50 мг для интактных людей – смертельна.

С конца 70-х гг. 20-го века на наркорынке начался период внедрения запрещенных производных фентанила: альфаметилфентанила, 3-метилфентанила и др. Появление в продаже таких психоактивных веществ сопровождалось резким возрастанием смертельных передозировок у наркоманов. Причина заключалась в том, что фармакологическая активность производных фентанила значительно выше по сравнению с опиатами. За период 1979–1988 гг. отмечены случаи массовых отравлений синтетическими опиоидами в США ( $\alpha$ -метилфентанил, 3-метилфентанил, 4-фторфентанил). Число смертельных передозировок превысило 100 случаев. В последние годы ситуация только ухудшилась. Например, в США (данные по 27 штатам) число смертельных отравлений синтетическими опиоидами возросло с 3105 в 2013 г. до 5544 в 2014 г. В это число вошли и случаи смертей от отравлений опиоидами лекарственными препаратами. В США смертность (1 случай на 100 тыс. чел.) от героина за период 2006–2012 гг. составила 0,17, тогда как в 2013–2015 гг. она достигла величины 0,33 (двукратный прирост). В те же периоды наблюдения смертность от синтетических опиоидов составила соответственно 0,01 и 0,6 (прирост в 60 раз). Если учитывать смерти, вызванные приемом смеси героина и синтетических опиоидов, то прирост будет еще существенней. В 2006–2012 гг. показатель смертности для таких случаев составил

0,001, а в 2013–2015 гг. – 0,384 (прирост в 384 раза). Нет сомнения, что подобная негативная тенденция характерна и для других стран.

В основе токсичности синтетических опиоидов лежит их способность активировать опиоидные рецепторы в первую очередь –  $\mu$ -рецепторы. Ведущим является возбуждение пресинаптических гетерорецепторов, что сопровождается модуляцией высвобождения различных нейромедиаторов (моноаминов, ацетилхолина и др.). Физиологическими эквивалентами воздействия опиоидами являются обезболивающее, седативное, эйфоризирующее действия, угнетение дыхания, подавление перистальтики кишечника, катаlepsия. Отравления синтетическими опиоидами сопровождаются миозом с подавлением фотореакции (мидриаз наблюдается лишь в агональной стадии), гипертонусом скелетной мускулатуры, иногда (главным образом – у детей) – генерализованными судорогами. Пирамидные знаки, менингеальные симптомы не характерны. Центральное происхождение имеет нередкая у этих больных гипотермия.

Схема лечения передозировок синтетических опиоидов включает мероприятия детоксикации, антидотную терапию и использование симптоматических средств. Антидот налоксон вводится внутривенно или (реже) внутримышечно в начальных дозах 0,4–1,2 мг (некоторые авторы рекомендуют 2 мг). Предварительно устанавливают венозный катетер. В особенности это важно в случаях передозировок опиатами/опиоидами опиоидных наркоманов, поскольку периферические вены у них, как правило, облитерированы. Внутривенную инъекцию осуществляют медленно, ориентируясь главным образом на выраженность угнетения дыхания. Длительность действия налоксона невелика (время его элиминации из плазмы составляет 1 ч), поэтому при тяжелых интоксикациях целесообразно длительное капельное внутривенное введение препарата до общей дозы 10 мг (в ампуле налоксона содержатся 0,4 мг препарата – 1,0 мл 0,04 % раствора) со скоростью 2,5–5,0 мг/час. При отравлениях наркотическими анальгетиками длительного действия (типа метадона) или агонистами-антагонистами (типа нубаина, стадола) антидот вводится в течение нескольких суток и эффективные дозы увеличиваются в 2–3 раза. Следует помнить, что антагонисты необходимо вводить после устранения гипоксии (восстановление проходимости дыхательных путей, инга-

ляция кислорода, ИВЛ). В противном случае эти препараты нередко вызывают судороги и утяжеляют течение интоксикации.

**Заключение.** Дизайнерские наркотики, или новые психоактивные вещества, составляют большую группу наркотических средств синтетического происхождения, различающихся по структуре, механизмам токсичности, наркотическому потенциалу, поведенческим нарушениям. Наиболее многочисленными классами новых психоактивных веществ являются

синтетические каннабиноиды и синтетические катиноны. Наблюдающееся в настоящее время распространение синтетических опиоидов сопровождается значительным увеличением числа смертельных передозировок. Вследствие непрерывного выявления в незаконном обороте все новых агентов, понимание механизмов токсического действия и наркотической активности ДН является важной задачей современной токсикологии, наркологии, морской медицины и медицины в целом.

#### Сведения об авторах:

*Головко Александр Иванович* – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства»; 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1; SPIN: 3074-6767; ORCID: 0000-0003-3817-5319; e-mail: prgolovko@inbox.ru

*Баринов Владимир Александрович* – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства»; 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1; SPIN: 3434-6341; ORCID: 0000-0002-3276-8036; e-mail: vladbar.57@yandex.ru

*Литвинцев Богдан Сергеевич* – доктор медицинских наук, главный врач специализированного клинко-диагностического комплекса ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства»; 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1; SPIN: 4829-8023; ORCID: 0000-0001-6364-2391; e-mail: litvintsevs@yandex.ru

*Рейнюк Владимир Леонидович* – доктор медицинских наук, доцент, врио директора ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства»; 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1; SPIN: 5828-0337; ORCID: 0000-0002-4472-6546; e-mail: vladton@mail.ru

*Ивницкий Юрий Юрьевич* – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства»; 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1; SPIN: 2564-6954; e-mail: neugierig@mail.ru

#### Information about the authors:

*Alexander I. Golovko* – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher of the Federal State Budgetary Institution “Scientific and Clinical Center of Toxicology named after Academician S. N. Golikov Federal Medical and Biological Agency”; 192019, Saint Petersburg, Bekhterev str., 1; SPIN: 3074-6767; ORCID: 0000-0003-3817-5319; e-mail: prgolovko@inbox.ru

*Vladimir A. Barinov* – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher of the Federal State Budgetary Institution “Scientific and Clinical Center of Toxicology named after Academician S. N. Golikov Federal Medical and Biological Agency”; 192019, Saint Petersburg, Bekhterev str., 1; SPIN: 3434-6341; ORCID: 0000-0002-3276-8036; e-mail: vladbar.57@yandex.ru

*Bogdan S. Litvintsev* – Dr. of Sci. (Med.), chief physician of the specialized clinical diagnostic complex of the Federal State Budgetary Institution “Scientific and Clinical Center of Toxicology named after Academician S.N. Golikov Federal Medical and Biological Agency”, 192019, Saint Petersburg, Bekhterev str., 1; SPIN: 4829-8023; ORCID: 0000-0001-6364-2391; e-mail: litvintsevs@yandex.ru

*Vladimir L. Reinyuk* – Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Acting Director of the Federal State Budgetary Institution “Scientific and Clinical Center of Toxicology named after Academician S. N. Golikov Federal Medical and Biological Agency”, 192019, Saint Petersburg, Bekhterev str., 1; SPIN: 5828-0337; ORCID: 0000-0002-4472-6546; e-mail: vladton@mail.ru

*Yuri Yu. Ivnitky* – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher of the Federal State Budgetary Institution “Scientific and Clinical Center of Toxicology named after Academician S. N. Golikov Federal Medical and Biological Agency”, 192019, Saint Petersburg, Bekhterev str., 1; SPIN: 2564-6954; e-mail: neugierig@mail.ru

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Все авторы внесли равнозначный вклад в исследование и подготовку статьи к публикации.

**Author contribution.** All authors according to the ICMJE criteria participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article. All authors made equal contributions to the research and preparation of the article for publication.

**Потенциальный конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Disclosure.** The authors declare that they have no competing interests.

**Финансирование:** исследование проведено без дополнительного финансирования.

**Funding:** the study was carried out without additional funding.

Поступила/Received: 15.12.2023

Принята к печати/Accepted: 15.02.2024

Опубликована/Published: 30.03.2024

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гордеев А. Ю. Современное состояние, тенденции наркотизма в России и система мер по его противодействию // *Вопросы российского международного права*. 2018. Т. 8, № 7А. С. 115–127 [Gordeev A. Yu. The current state of trends in narcotism in Russia and the system of measures aimed at its counteraction. *Matters of Russian and International Law*, 2018, Vol. 8, No. 7A, pp. 115–127 (In Russ.)].
2. Красинская Е. С. К вопросу профилактики наркомании и алкоголизма в подростковой среде // *Modern science*. 2019. № 5–1. С. 227–230 [Krasinskaya E. S. On the prevention of drug addiction and alcoholism in the adolescent environment // *Modern science*, 2019, No. 5–1, pp. 227–230 (In Russ.)].
3. Алексеев В. В., Шамрей В. К., Иванов А. М., Гончаренко А. Ю., Тихенко В. В. Мониторинг аддиктивного поведения военнослужащих: опыт использования методов химико-токсикологического исследования // *Военно-медицинский журнал*. 2016. Т. 337, № 3. С. 14–21 [Alekseev V. V., Shamrey V. K., Ivanov A. M., Goncharenko A. Yu., Tikhenko V. V. Addictive behavior monitoring in military personnel: an experience of chemical-toxicity study. *Military medical journal*, 2016, Vol. 337, No. 3, pp. 14–21 (In Russ.)].
4. Stepanov I., Abrams J., Jain V., Walter K., Kittner D.L. Variation of toxic and carcinogenic constituents in nasvai: call for systematic research and regulation. *Tobacco Control*, 2017, Vol. 26, No. 3, pp. 355–356. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2016-052951.
5. Головки А. И., Иванов М. Б., Головки Е. С., Баринов В. А. Сведения о синтетических каннабиноидах, появившихся в незаконном обороте в 2016–2017 гг. // *Наркология*. 2018. Т. 17, № 3. С. 71–87 [Golovko A. I., Ivanov M. B., Golovko E. S., Barinov V. A. Information about synthetic cannabinoids, which appeared in the illicit trafficking in 2016–2017. *Narcology*, 2018, Vol. 17, No. 3, pp. 71–78 (In Russ.)].
6. Шилов А. И., Оноколов Ю. П. Проблемы алкоголизма и наркотизма в Вооруженных силах Российской Федерации // *Человек: преступление и наказание*. 2010. № 3 (70). С. 70–73 [Shilov A. I., Onokolov Yu. P. Alcohol and drug addiction in the armed forces of the Russian Federation. *Person: crime and punishment*, 2010, No. 3 (70), pp. 70–73 (In Russ.)].
7. Николаева Н. И., Алдошин В. В., Дашков Э. Ш. Профилактическая работа о вреде наркомании и алкоголизма как важный фактор развития личности будущего военного летчика // *Проблемы современной науки и образования*. 2016. № 30 (72). С. 92–97 [Nikolaeva N. I., Aldoshin V. V., Dashkov E. Sh. Preventive measures against drug and addiction as an important factor in future military pilot personality development. *Problems of modern science and education*, 2016, No. 30 (72), pp. 92–97 (In Russ.)].
8. Туровский И. В., Шилов А. И. Предупреждение наркотизма в Вооруженных силах США на современном этапе // *Человек: преступление и наказание*. 2012. № 4 (79). С. 169–172 [Turovsky I. V., Shilov A. I. Prevention of drug abuse in the US Armed Forces at the present stage. *Person: crime and punishment*, 2012, No. 4 (79), pp. 169–172 (In Russ.)].
9. Сопко В. В. Наркомания в армии и проблемы ее предупреждения в обстоятельствах, не связанных с боевой обстановкой // *Территория науки*. 2013. № 2. С. 283–286 [Sopko V. V. Drug addiction in the army and problems of its prevention in circumstances not related to the combat situation. *Territory of science*, 2013, No. 2, pp. 283–286 (In Russ.)].
10. Кувшинов К. Э., Алексеев В. В., Шамрей В. К., Марченко А. А., Гончаренко А. Ю., Лобачев А. В., Тихенко В. В., Пастушенков А. В. Профилактика аддиктивных расстройств в воинской части: методические рекомендации. СПб.: ВМедА. 2014. 28 с. [Kuvshinov K. E., Alekseev V. V., Shamrey V. K., Marchenko A. A., Goncharenko A. Yu., Lobachev A. V., Tikhenko V. V., Pastushenkov A. V. Prevention of addictive disorders in military units: methodological recommendations. St. Petersburg: VMedA, 2014, 28 p. (In Russ.)].
11. Кувшинов К. Э., Алексеев В. В., Шамрей В. К., Марченко А. А., Гончаренко А. Ю., Лобачев А. В., Тихенко В. В., Пастушенков А. В. Раннее выявление и профилактика аддиктивных расстройств у военнослужащих: методические указания для врачей. СПб.: ВМедА. 2015. 74 с. [Kuvshinov K. E., Alekseev V. V., Shamrey V. K., Marchenko A. A., Goncharenko A. Yu., Lobachev A. V., Tikhenko V. V., Pastushenkov A. V. *Early detection and prevention of addictive disorders in military personnel: guidelines for doctors*. St. Petersburg: VMedA, 2015. 74 p. (In Russ.)].
12. Тарумов Д. А., Марченко А. А., Малаховский В. Н., Ушаков В. Л., Гончаренко А. Ю., Мавренков Э. М., Труфанов А. Г., Литвинцев Б. С., Лобачев А. В., Исхаков Д. Н., Железняк И. С., Шамрей В. К., Фисун А. Я. Объективизация латентной наркологической патологии у потенциального воинского контингента с применением специальных методик магнитно-резонансной томографии // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2019. № 3 (67). С. 13–25 [Tarumov D. A., Marchenko A. A., Malachovskiy V. N., Ushakov V. L., Goncharenko A. Yu., Mavrenkov E. M., Trufanov A. G., Litvintsev B. S., Lobachev A. V., Ischakov D. N., Zheleznyak I. S., Shamrey V. K., Fisun A. Ya. Objectification of latent narcological pathology in a potential military contingent using special magnetic resonance imaging techniques. *Bulletin of the Russian military medical academy*, 2019, No. 3 (67), pp. 13–25 (In Russ.)].
13. Мирошниченко Л. Д. Наркотики и наркомания. *Энциклопедический словарь*. М.: Перо. 2014. 404 с. [Miroshnichenko L. D. *Drugs and Drug addiction*. *Encyclopedic dictionary*. Moscow: Pero, 2014, 404 p. (In Russ.)].
14. Репина М. А., Павелец Д. А. ВИЧ-инфекция и материнская смертность // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессивные расстройства*, 2019, Vol. 11, No. 4, pp. 30–39 [Repina M. A., Pavelets D. A. HIV-infection and maternal mortality. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2019, Vol. 11, No. 4, pp. 30–39 (In Russ.)].
15. Симакина О. Е., Беляков Н. А., Рассохин В. В., Халезова Н. Б. Наркомания в распространении и формировании эпидемии инфекционных заболеваний // *Морская медицина*. 2020. Т. 6, № 2. С. 7–24 [Simakina O. E., Belyakov N. A.,

- Rassokhin V. V., Khalezona N. B. Drug use in the spread and forming of epidemic of infectious disease. *Marine medicine*, 2020, Vol. 6, No. 2, pp. 7–24 (In Russ.).
16. Головки А. И., Бонитенко Е. Ю., Башарин В. А., Иванов М. Б., Баринов В. А. Терминологические и биологические парадоксы феномена «дизайнерские наркотики» // *Наркология*. 2015. № 1. С. 69–83 [Golovko A. I., Bonitenko E. Yu., Basharin V. A., Ivanov M. B., Barinov V. A. Terminology and biological paradoxes of the phenomenon of «designer drugs». *Narkologia*, 2015, No. 1, pp. 69–83 (In Russ.).]
  17. Baumeister D., Tojo L. M., Tracy D. K. Legal highs: staying on top of the flood of novel psychoactive substances. *Ther. Adv. Psychopharmacol*, 2015, Vol. 5, No. 2, pp. 97–132. doi: 10.1177/2045125314559539.
  18. Kikura-Hanajiri R., Kawamura N. U., Goda Y. Changes in the prevalence of new psychoactive substances before and after the introduction of the generic scheduling of synthetic cannabinoids in Japan. *Drug Test. Anal*, 2014, Vol. 6, No. 7–8, pp. 832–839. doi: 10.1002/dta.1584.
  19. The European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) // Available at: <http://www.emcdda.europa.eu/> Golovko A. I., Bonitenko E. Yu., Basharin V. A., Ivanov M. B., Barinov V. A. *Narkologiya*. 2015. № 1. S. 69–83.
  20. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC) 20. Global synthetic drugs assessment. UNODC. 2017. 81 p.
  21. World Drug Report. 2017. Pt. 4. 60 p.
  22. Glennon R.A. Arylalkylamine drugs of abuse: an overview of drug discrimination studies. *Pharmacol. Biochem. Behav*, 1999, Vol. 64, No. 2, pp. 251–256. doi: 10.1016/s0091-3057(99)00045-3.
  23. EMCDDA–Europol 2013. Annual Report on the implementation of Council Decision 2005/387/JHA.
  24. EMCDDA–Europol 2014. Annual Report on the implementation of Council Decision 2005/387/JHA.
  25. Wikipedia, the Free Encyclopedia. List of designer drugs // Available at: [https://en.wikipedia.org/wiki/List\\_of\\_designer\\_drugs](https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_designer_drugs) (дата обращения 03.02.2023)
  26. World Drug Report. 2017. Pt. 2. 68 p.
  27. European Commission, Young People and Drugs, Flash Eurobarometer series. 2014. No. 401.162 p.
  28. High-risk drug use and new psychoactive substances. EMCDDA, Luxembourg. 2017. 24 p.
  29. American Association of Poison Control Centers. Synthetic cannabinoid data. 2015. 76 p.
  30. EMCDDA–Europol Joint Report on a new psychoactive substance: 1-(4-cyanobutyl)-N-(2-phenylpropan-2-yl) indazole-3-carboxamide (CUMYL-4CN-BINACA), Joint Reports, Publications Office of the European Union, Luxembourg. 2017. 15 p.
  31. Synthetic cannabinoids in Europe (Perspectives on drugs). EMCDDA, Lisbon, 2017, 9 p.
  32. Suzuki J., El-Haddad S. A review: Fentanyl and non-pharmaceutical fentanyls. *Drug Alcohol Depend*, 2017, Vol. 171, P. 107–116. doi: 10.1016/j.drugalcdep.
  33. World Drug Report. 2017, Pt. 1, 36 p.
  34. Neuropharmacology of new psychoactive substances (NPS). The science behind the headlines. *Curr. Topics Behav. Neurosci*, 2017, Vol. 32, 380 p.
  35. Howlett A. C., Barth F., Bonner T. I., Cabral G., Casellas P., Devane W. A., Felder C. C., Herkenham M., Mackie K., Martin B. R., Mechoulam R., Pertwee R. G. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol. Rev*, 2002, Vol. 54, No. 2, pp. 161–202. doi: 10.1124/pr.54.2.161.
  36. De Felice L. J., Glennon R. A., Negus S.S. Synthetic cathinones: chemical phylogeny, physiology, and neuropharmacology. *Life Sci*, 2014, Vol. 97, No. 1, pp. 20–26. doi: 10.1016/j.lfs.2013.10.029.
  37. German C. L., Fleckenstein A. E., Hanson G. R. Bath salts and synthetic cathinones: an emerging designer drug phenomenon. *Life Sci*, 2014, Vol. 97, No. 1, pp. 2–8. doi: 10.1016/j.lfs.2013.07.023.
  38. Glennon R. A. Bath salts, mepedrone, and methylenedioxypropylvalerone as emerging illicit drugs that will need targeted therapeutic intervention. *Adv. Pharmacol*, 2014, Vol. 69, pp. 581–620. doi: 10.1016/B978-0-12-420118-7.00015-9.
  39. Methamphetamine. A European Union perspective in the global context. EMCDDA. 2009. 32 p.
  40. Nelson M. E., Bryant S. M., Aks S. E. Emerging drugs of abuse. *Emerg. Med. Clin. North Am*, 2014, Vol. 32, No. 1, pp. 1–28. doi: 10.3109/15563650.2012.740637.
  41. Misailidi N., Papoutsis I., Nikolaou P., Dona A., Spiliopoulou C., Athanaselis S. Fentanyls continue to replace heroin in the drug arena: the cases of ocfentanil and carfentanil. *Forensic Toxicol*, 2018, Vol. 36, No. 1, pp. 1–11. doi: 10.1007/s11419-017-0379-4.
  42. Ujváry I., Jorge R., Christie R., Le Ruez T., Danielsson H. V., Kronstrand R., Elliott S., Gallegos A., Sedefov R., Evans-Brown M. Acryloylfentanyl, a recently emerged new psychoactive substance: a comprehensive review. *Forensic Toxicol*, 2017, Vol. 35, No. 2, pp. 232–243. doi:10.1007/s11419-017-0367-8.
  43. History of heroin. UNODC, 1953, 13 p.
  44. Zheluk A., Quinn C., Meylakhs P. Internet search and krokodil in the Russian Federation: an infoveillance study. *J. Med. Internet Res*, 2014, Vol. 16, No. 9. Article e212. 72 p. doi: 10.2196/jmir.3203.
  45. Fentanyl and its analogues - 50 years. UNODC, 2017, 12 p.
  46. Gladden R. M., Martinez P., Seth P. Fentanyl law enforcement submissions and increases in synthetic opioid-involved overdose deaths - 27 States, 2013–2014. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep*, 2016, Vol. 65, No. 33, pp. 837–843. doi: 10.15585/mmwr.mm6533a2.
  47. O'Donnell J. K., Gladden R. M., Seth P. Trends in deaths involving heroin and synthetic opioids excluding methadone, and law enforcement drug product reports, by census region - United States, 2006–2015. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep*, 2017, Vol. 66, No. 34, pp. 897–903. doi: 10.15585/mmwr.mm6634a2.
  48. Dhawan B. N., Cesselin F., Raghurir R., Reisine T., Bradley P. B., Portoghese P. S., Hamon M. International Union of Pharmacology. XII. Classification of opioid receptors. *Pharmacol. Rev*, 1996, Vol. 48, No. 4, pp. 567–592.