

## Феномен Spice

РОЖАНЕЦ В.В. к.б.н., вед.н.с. лаборатории токсикологии Национального научного центра наркологии Росздора, Москва 119002, Москва, Малый Могильцевский пер., 3; тел.: +7(495) 241-06-03; e-mail: vladimirroz@mail.ru

Начиная с 2004 г. на Интернет-рынке, как и в легальной торговле появились травяные смеси под общей торговой маркой Спайс (Spice), а также десятки аналогичных смесей под иными названиями. Номинально заявленные в качестве благовоний, эти смеси при их использовании для курения, оказывают выраженное психотропное действие, подобное эффекту марихуаны. Анализ химического состава этих смесей выявил наличие в них синтетических каннабиноидов серии JWH (JWH-018 и его аналоги), серии CP (CP 47,497 и его аналоги), серии HU (HU-210) и синтетических аналогов предполагаемых эндогенных каннабиноидов типа олеамида. Состав компонентов этих смесей, заявляемый производителями, не содержит растений, обладающих галлюциногенным действием. Некоторые из указываемых растений вообще не упоминаются в научной литературе. Представляется очевидным, что травяные смеси типа Спайс являются не более чем биологической матрицей (носителем) синтетических каннабиноидов, приемлемой для их ингаляционного использования. Метаболизм синтетических каннабиноидов у человека в настоящее время не исследован. Установление факта употребления этих наркотиков по анализу биологических жидкостей на сегодняшний день является нерешенной задачей. Единственным документом, ограничивающим бесконтрольный оборот синтетических каннабиноидов в РФ, является «Постановление Правительства Российской Федерации от 31 декабря 2009 г. №1186», согласно которому указанные соединения внесены в «Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации». **Ключевые слова:** Спайс, растительные компоненты Спайс, синтетические каннабиноиды, JWH-018, CP 47,497, HU-210, запрещенные травяные смеси, Перечень наркотических средств

### Введение

**А**роматические травяные смеси под брендом Спайс (Spice, англ. «пряность») по оценкам Google появились на Интернет-рынке начиная с 2004 г. Несмотря на заявленное предназначение Спайс в качестве «благовоний», потребители, немедленно начавшие применять эти смеси для курения, отмечали, что их эффект подобен действию марихуаны.

Под маркой Спайс производятся различные разновидности: Spice Silver, Spice Gold, Spice Diamond, Spice Arctic Synergy, Spice Tropical Synergy, Spice Еgypt и т.д. Помимо этого, в Интернете и специализированных легальных и нелегальных торговых точках продаются смеси, для которых заявлено действие, аналогичное действию Спайс: Yucatan Fire, Smoke, Sence, ChillX, Highdi's Almdrohner, Earth Impact, Gorillaz, Skunk, Genie, Galaxy Gold, Space Truckin, Solar Flare, Moon Rocks, Blue Lotus, Aroma, Score и др., причем номенклатура этих разновидностей непрерывно увеличивается. В дальнейшем изложении термин *Спайс* употребляется для обозначения лю-

бой марки «благовоний» этого типа, обладающих выраженным психотропным действием<sup>1</sup>.

После конфискации первых партий Спайс в Швеции (2007 г.), начиная с декабря 2008 г. верифицированные данные о психотропном действии этих препаратов систематизируются Европейским центром мониторинга наркотиков и наркотической зависимости (EMCDDA) [7].

### Психотропные соединения Спайс

Изучение природы психотропных соединений, входящих в Спайс, началось в конце 2008 г. в Германии и Австрии. В трех смесях: Spice Gold, Silver, и Diamond немецкие исследователи обнаружили нафтоиндольное соединение **JWH-018** (1-Pentyl-3-(1-naphthoyl) indole), принадлежащее к группе аминоалкилиндолов. JWH-018 был синтезирован в 1998 г. группой Хаффмана (Clemson University, USA) при исследовании структурно-функциональных аналогов нестероидных противовоспалительных средств [18]. Несмотря на то, что структура JWH-018 и ряда других соединений, синтезированных в этой лаборатории, не давала оснований предполагать наличие у них каннабиноидной активности, многие из них оказывали на животных действие, подобное  $\Delta^9$ -тетрагидроканнабинолу (THC) и обладали аффинностью к каннабиноидным рецепторам центрального и периферического типов (CB<sub>1</sub> и CB<sub>2</sub> соответственно). В течение 2009 г. JWH-018 был об-

<sup>1</sup> К рассматриваемой группе не относятся смеси для курения, в составе которых заявлены энтеогены (растения, используемые для достижения измененного сознания), содержащие галлюциногены. Из растений, внесенных в «Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации», галлюциногенные соединения выявлены в листьях «шалфея предсказателей» (*Salvia divinorum*) и семенах «гавайской розы» (*Argyrea nervosa*). Цветки и листья голубого лотоса *Nymphaea caerulea*, syn. *Nelumbo nucifera* Gaertn., также включенные в этот список, галлюциногенным действием не обладают [Постановление Правительства... 2009; Mukherjee et al., 2009].

наружен в составе образцов Спайс в Польше, Великобритании, Словакии, Финляндии и Ирландии.

Одновременно судебные эксперты университета Фрайбурга совместно с сотрудниками федеральной криминальной полиции Германии сообщили о выявлении в образцах Спайс гомолога синтетических каннабиноидов **CP47,497** (2-[(1R,3S)-3-Hydroxycyclohexyl]-5-(2-methyloctan-2-yl) phenol), обладающего более высокой аффинностью к СВ<sub>1</sub>-рецепторам, чем ТНС, а также, их диастереоизомеров и предполагаемого эндогенного каннабиноида олеамида [9]. Соединение CP 47,497 было обнаружено также в образцах Спайс из Великобритании, Словакии и Финляндии. В Дании и Нидерландах конфискован другой синтетический каннабиноид, гомолог JWH-018, **JWH-073**, обладающий свойствами частичного агониста СВ<sub>1</sub> и СВ<sub>2</sub> каннабиноидных рецепторов. Позже JWH-073 был обнаружен в образцах Спайс из Германии и Финляндии.

В трех травяных смесях, продаваемых *on line* фирмой TICTAC Communications Ltd обнаружен нафтолиндол **JWH-398** (1-Pentyl-3-(4-chloro-1-naphthoyl)indole), обладающий преимущественным сродством к СВ<sub>1</sub>-каннабиноидным рецепторам.

Аналогичными свойствами обладает фенилацетиллиндол **JWH-250** (2-(2-Methoxyphenyl)-1-(1-pentylindol-3-yl)ethanone), партии которого были конфискованы федеральной криминальной полицией Германии.

Управление по борьбе с наркотиками США сообщило о наличии в продуктах Спайс другого синтетического каннабиноида — **HU-210** — (6aR,10aR)-9-(Hydroxymethyl)-6,6-dimethyl-3-(2-methyloctan-2-yl) - 6a,7,10,10a-tetrahydrobenzo[c]chromen-1-ol.

Официально все перечисленные выше соединения были синтезированы в качестве молекулярных инструментов для исследования эндоканнабиноидной системы человека. Ни одно из них не зарегистрировано в качестве лекарственного препарата в ЕС, ни для одного нет официально опубликованных данных о токсичности и почти ничего неизвестно об их воздействии на человека.

Следует признать, что различные комбинации и дозы этих синтетических каннабиноидов добавляются в разнообразные виды продуктов Спайс для достижения действия, подобного эффекту марихуаны. В СМИ высказываются предположения об «азиатском», в частности китайском, происхождении некоторых видов Спайс [7]. Маловероятно, чтобы производство синтетических каннабиноидов ограничивалось лишь азиатскими регионами. По собственному опыту автора, тематический поиск даже в научных базах данных без особых усилий выводит на предложения о продаже через Интернет фирмой Research Chemicalz (США) килограммовых партий соедине-

ний JWH-018 (под торговой маркой Bonsai 18) и JWH-073 [16].

Продукты Спайс доступны в специализированных (легальных или нелегальных) магазинах, однако, основным их источником являются Интернет-магазины вебсайтов большинства стран Европы. Там же представлены многочисленные отзывы о широком диапазоне психотропного действия этих смесей.

### Номинальные компоненты Спайс

Из десяти обычно заявляемых компонентов, указанных в таблице, в базе PubMed, охватывающей более 19 млн научных публикаций, нет ни одной ссылки на растения №№3, 4, 6. Нейротропная активность компонентов №№5, 7, 8 неоднократно описана и не дает оснований относить их к группе энтеогенов (растений, используемых для изменения сознания). Включение в Спайс остальных четырех видов не поддается интерпретации. Информация веб-сайтов содержит лишь декларативные утверждения о психотропном действии ряда перечисленных растений и неизменно приводится в связи с рекламой Спайс. Представляется очевидным, что видовой состав Спайс и других «благовоний», если он и соответствует заявленному набору, не имеет никакого отношения к реальному каннабиноидному действию этих смесей. Сушеные травы служат лишь «матрицей» или «губкой» для синтетических каннабиноидов.

Следует отметить, что в отдельных видах смесей (например, в *Per Spice Twisted*) производители декларируют присутствие красного мухомора (*Amanita muscaria L. Hook*), обладающего галлюциногенным действием [7].

### Синтетические агонисты каннабиноидных рецепторов

Основными мишенями действия каннабиноидов являются сопряженные с G-белком каннабиноидные рецепторы центрального типа (СВ<sub>1</sub>), локализованные преимущественно в ЦНС (гиппокампе, базальных ганглиях, коре, миндалевидном теле и мозжечке), и рецепторы периферического типа (СВ<sub>2</sub>), ассоциированные с клетками иммунной системы и селезенкой. ТНС и большая часть синтетических каннабиноидов обладают сравнимой аффинностью к рецепторам обоих типов. Лишь в последние годы созданы соединения, обладающие селективностью к данным мишеням [13].

После установления структуры ТНС, основного психотропного соединения конопли, (1964 г.), синтезированы десятки агонистов и антагонистов каннабиноидных рецепторов, которые можно условно разделить на четыре большие группы.

1. Классические синтетические каннабиноиды, содержащие дибензопирановое кольцо, структурные

аналоги ТНС. Один из них, HU-210, примерно на два порядка активнее в отношении СВ<sub>1</sub>-рецепторов, чем ТНС. Некоторые из этих соединений — Cesamet® (nabilone), Marinol® (dronabinol) назначают для уменьшения тошноты и подавления рвоты при химиотерапии (в США, Канаде и некоторых странах Западной Европы). Sativex® используют для лечения невропатических болей при рассеянном склерозе и в качестве дополнительного обезболивающего на поздних стадиях рака [14].

2. Соединения циклогексилфенольной серии, разработанные в 70-х годах фирмой Pfizer (cyclohexylphenol, CP). К ним относятся CP 59,540, CP 47,497 и их *n*-алкильные производные, относящиеся к так называемым неклассическим каннабиоидам [9].

3. Синтетические каннабиониды, относящиеся к нафтоиндиолом, нафтилметилиндолам, нафтоилпирролам, нафтилметилинденам и фенилацетилиндолам, известные как аминоалкилиндолы или JWH — по имени их изобретателя (J.W. Huffman). К ним относятся JWH-015 и уже упоминавшийся его *n*-пентильный гомолог JWH-018, алкильный гомолог JWH-073, а также JWH-250 и десятки других соединений [4, 11, 17].

4. Различные амиды жирных кислот (подобные эндогенному олеамиду). Несмотря на структурное

сходство с эндогенными лигандами каннабионидных рецепторов, анандамидом (N-арахидиоилэтаноломином), 2-арахидоноилглицерином, ноладиновым эфиром и виродамином, функция этих соединений в организме остается неясной [10, 13, 15].

Соединения практически всех этих групп обнаружены в продуктах Спайс. Они липофильны, содержат 20—26 атомов углерода и легко возгоняются при курении. Многие из них по фармакологическому действию превосходят ТНС, благодаря чему «типичная» разовая доза может составлять менее 1 мг.

### Судебно-медицинская идентификация синтетических каннабионидов

Использование газовой и жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией с последующим применением методов ядерно-магнитного резонанса позволяет выявлять синтетические каннабиониды в образцах Спайс и в крови человека сразу после курения этих смесей [5, 8, 11]. Практически все исследованные образцы содержат значительное количество  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -токоферолов, что затрудняет идентификацию синтетических каннабионидов [17]. Вместе с тем, отсутствие данных о метаболизме этих соединений до сих пор не позволяет уверенно идентифицировать факт их употребления по анализу мочи [7].

Таблица

Растительные компоненты, заявляемые производителями в качестве ряда компонентов Спайс [7]\*

№	Тривиальное название	Видовое название	Семейство
1	Пляжный боб (13) Beach bean	Канавалия морская; розовая <i>Canavalia maritima</i> ; <i>C. rosea</i> (Sw.) DC.	Бобовые Fabaceae
2	Водяная лилия (11) White and blue water lily	Кувшинка белая; голубая <i>Nymphaea alba</i> and <i>N. caerulea</i> L.	Кувшинковые Nymphaeae
3	Карликовый шлемник (0) Dwarf skullcap	Скутеллярия малая <i>Scutellaria nana</i> A. Gray	Губоцветные Lamiaceae
4	Индийский воин (0) Indian warrior	Мытник густоцветный <i>Pedicularis densiflora</i> Benth. ex Hook.	Заразиховые Orobanchaceae
5	Дикая Дагга (62) Lion's ear/tail, Wild dagga	Львиный хвост <i>Leonotis leonurus</i> (L.) R. Br.	Губоцветные Lamiaceae
6	Маонха брва (0)	Зорния широколистная <i>Zornia latifolia</i> or <i>Z. diphylla</i> Sm.	Бобовые Fabaceae
7	Голубой/священный лотос (110) Blue/Sacred lotus	Лотос орехоносный <i>Nelumbo nucifera</i> Gaertn.	Лотосовые Nelumbonaceae
8	Пустырник (18) Honeyweed/Siberian motherwort	Пустырник сибирский <i>Leonurus sibiricus</i> L.	Губоцветные Lamiaceae
9	Алтей (71) Marshmallow	Алтей лекарственный <i>Althaea officinalis</i> L.	Мальвовые Malvaceae
10	Роза собачья (59) Dog rose/Rosehip	Роза собачья <i>Rosa canina</i> L.	Розоцветные Rosaceae

Примечание. \* — данный состав не является универсальным или стандартизированным; количественный состав компонентов производители не приводят. В скобках указано количество публикаций, содержащих видовые названия растений в базе данных PubMed на 25.02.2010. (данные автора)

### Фармакологическое действие синтетических каннабиноидов

Значительная часть этих соединений обладает выраженным сродством к СВ<sub>1</sub>-рецепторам, однако особенности их фармакологического действия в настоящее время исследованы лишь в ограниченном числе работ. Имеются указания, что по сравнению с ТНС у человека аминоалкилиндол JWH-018 обладает более коротким (1—2 ч) а циклогексилфенол CP47,497 — более длительным (5—6 ч) наркотическим действием [5]. В литературе имеется лишь единичное наблюдение о выраженном синдроме отмены каннабиноидов (согласно критериям ICD-10 и DSM-IV) после 8-месячного употребления Spice Gold [19].

### Токсикология синтетических каннабиноидов

Метаболизм и токсические свойства этих соединений до сих пор не исследованы. Отдельные работы, проведенные на лабораторных животных, не позволяют судить о реальных свойствах синтетических каннабиноидов при их ингаляционном поступлении в организм человека во время курения Спайс. Наиболее популярные из этих соединений не уступают ТНС по своей аффинности к СВ<sub>1</sub> и являются прямыми агонистами этих рецепторов, тогда как ТНС имеет свойства лишь частичного агониста каннабиноидных рецепторов центрального типа. Эти факты наряду с предполагаемой канцерогенностью JWH-018 позволяют предположить, что употребление синтетических каннабиноидов может нанести больший вред их потребителям, чем использование препаратов марихуаны. Представляется вероятным, что различия в специфичности и избирательности действия синтетических каннабиноидов и ТНС конопля послужат основаниями для появления атипичных клинических форм зависимости от этих соединений.

Основными потребителями Спайс являются подростки. Спайс привлекает потребителей марихуаны в качестве замещающего препарата, применение которого не выявляется при обследовании, и просто лиц, ищущих новых ощущений. Имеются сообщения о нарастающей распространенности Спайс среди заключенных и условно осужденных [7].

### Правовые вопросы

В Постановлении Главного санитарного врача Российской Федерации от 8 декабря 2009 г. и в Докладе Международного комитета по контролю над наркотиками за 2009 г. содержится анализ ситуации с распространенностью Спайс и пагубными последствиями бесконтрольного оборота этих травяных

смесей. Высказаны рекомендации и просьбы, направленные на ограничение оборота этих продуктов.

Основным законодательным актом, препятствующим бесконтрольному обороту этих травяных смесей на территории РФ, является Постановление Правительства Российской Федерации от 31 декабря 2009 г. №1186, согласно которому, около 40 соединений серии JWH и 9 соединений серии CP внесены в «Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации».

### Список литературы

1. Доклад Международного комитета по контролю над наркотиками за 2009 год (издание Организации Объединенных Наций, в продаже под №R.10.XI.1). — <http://www.incb.org/incb/en/annual-report-2009.html>
2. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 8 декабря 2009 г. №72 г. Москва «О мерах по пресечению оборота курительных смесей на территории Российской Федерации» Опубликовано 14 января 2010 г. Зарегистрировано в Минюсте РФ 22 декабря 2009 г. Регистрационный N 15803 — <http://www.rg.ru/2010/01/14/smesi-dok.html>
3. Постановление Правительства Российской Федерации от 31 декабря 2009 г. №1186, <http://www.stratgap.ru/pages/strategy/3662/3887/4266/index.shtml>
4. Atwood B.K., Huffman J., Straiker A. et al. JWH018, a common constituent of 'Spice' herbal blends, is a potent and efficacious cannabinoid CB(1) receptor agonist // Br. J. Pharmacol. — 2010. — Jan. 22. [Epub. ahead of print]
5. Auwarter V., Dresen S., Weinmann W. et al. Spice and other herbal blends: harmless incense or cannabinoid designer drugs? // J. Mass Spectrom. — 2009. — Vol. 44 (5). — P. 832—837.
6. Basavarajappa B.S. The endocannabinoid signaling system: a potential target for next-generation therapeutics for alcoholism // Mini Rev. Med. Chem. — 2007. — Vol. 7(8). — P. 769—779.
7. EMCDDA Action on new drugs briefing paper: Understanding the 'Spice' phenomenon (a report from an EMCDDA expert meeting, 6 March 2009, Lisbon). (Accessed July 2009) [http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att\\_80086\\_EN EMCDDA Understanding%20the%20'Spice'%20phenomenon\\_3Update%2020090706.pdf](http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_80086_EN EMCDDA Understanding%20the%20'Spice'%20phenomenon_3Update%2020090706.pdf)
8. EMCDDA Drug profile: Synthetic cannabinoids and 'Spice' (Accessed 05 November 2009) <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cannabinoids>
9. Huffman J.W., Thompson A.L.S., Wiley J.L. et al. Synthesis and pharmacology of 1-Deoxy Analogs of CP-47,497 and CP-55,940 // Bioorg. Med. Chem. — 2008. — Vol. 16 (1). — P. 322—335.
10. Leggett J.D., Aspley S., Beckett S.R. et al. Oleamide is a selective endogenous agonist of rat and human CB1 cannabinoid receptors // Br. J. Pharmacol. — 2004. — Vol. 141(2). — P. 253—262.
11. Lindigkeit R., Boehme A., Eiserloh I. et al. Spice: a never ending story? // Forensic Sci. Int. — 2009. — Vol. 191(1—3). — P. 58—63.
12. Mukherjee P.K., Mukherjee D., Maji A.K. et al. The sacred lotus (*Nelumbo nucifera*) — phytochemical and therapeutic profile // J. Pharm. Pharmacol. — 2009. — Vol. 61(4). — P. 407—422.

## ОБЗОРЫ

13. Pacher P., Batkai S., Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy // *Pharmacol. Rev.* — 2006. — Vol. 58(3). — P. 389—462.
14. Pertwee R.G. Emerging strategies for exploiting cannabinoid receptor agonists as medicines // *Br. J. Pharmacol.* — 2009. — Vol. 156(3). — P. 397—411.
15. Porter A.C., Sauer J.M., Knierman M.D. et al. Characterization of a novel endocannabinoid, virodhamine, with antagonist activity at the CB1 receptor // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2002. — Vol. 301(3). — P. 1020—1024.
16. Research Chemicalz. — <http://www.researchchemicalz.com/research-chemicals.html?mode=grid>
17. Uchiyama N., Kikura-Hanajiri R., Ogata J. et al. Chemical analysis of synthetic cannabinoids as designer drugs in herbal products // *Forensic Sci. Int.* — 2010. — Jan 29.
18. Wiley J.L., Compton D.R., Dai D. et al. Structure-activity relationships of indole- and pyrrole-derived cannabinoids // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1998. — Vol. 285(3). — P. 995—1004.
19. Zimmermann U.S., Winkelmann P.R., Pihlatsch M. et al. Withdrawal phenomena and dependence syndrome after the consumption of «spice gold» // *Dtsch. Arztebl. Int.* — 2009. — Vol. 106(27). — P. 464—467.

## THE 'SPICE' PHENOMENON

### ROZHANETS V.V.

Ph.D., senior res. worker, laboratory of toxicology, National research center on the addictions, Ministry of Health and Social Care of the Russian Federation, Moscow

*Since 2004 in the Internet-market, as well as in legal trade herbal mixes under the common trade mark «Spice», and also tens similar mixes under other names have appeared. Nominally declared as aromas, these mixes at their use for smoking have the expressed psychotropic effect similar to effect of marijuana. The analysis of chemical compounds of these mixes has revealed presence of synthetic cannabinoids series JWH (JWH-018 and its analogues, series CP (CP 47, 97 and its analogues), series HU (HU-210) and synthetic analogues of putative endogenous (oleamide-type) cannabinoids. Components of these mixes, declared by manufacturers, do not contain the plants possessing hallucinogenic action. Some from specified plants are not mentioned at all in the scientific literature. Obviously, herbal mixes of «Spice» are no more than a biological matrix (carrier) for synthetic cannabinoids, comprehensible for their inhalation use. The metabolism of synthetic cannabinoids at humans now is not investigated. The finding of the fact of the use of these drugs under the analysis of biological liquids on today is a unresolved problem. The single document limiting a illegal circulation of synthetic cannabinoids in the Russian Federation — «The Decision of the Government of the Russian Federation from December, 31, 2009 №1186» according to which the specified compounds are included in «The List of narcotics, psychotropic substances and precursors, subject to the control over the Russian Federation».*

*Key words: Spice, herbal components of the Spice, cannabinoids, synthetic cannabinoids, JWH-018, CP-47,497, HU-210, banned herbal mixes, banned synthetic cannabinoids*