

doi: 10.17116/sudmed201659255-58

Комплексное исследование новых психоактивных веществ

М.н.с. А.И. АНДРЕЕВ, д.ф.н., проф. Т.Л. МАЛКОВА, асп. Д.Ю. АПУШКИН, м.н.с. И.П. БУЛАТОВ, к.фарм.н. П.С. МАШЕНКО

Кафедра токсикологической химии (зав. — проф. Т.Л. Малкова) Пермской государственной фармацевтической академии Минздрава России, Пермь, Россия, 614070

В статье обсуждаются вопросы обеспечения методического единства при выполнении исследований новых психоактивных веществ в системе вновь создаваемых специализированных лабораторий. Авторы предложили методические подходы к выполнению комплексных оперативных химико-фармакологических исследований, включающих химический, биологический и социальный разделы. Основные особенности предлагаемых подходов — использование лабораторных животных и автоматизация экспериментов *in vivo*. Обсуждаются также особенности применения результатов вычислительных экспериментов при определении параметров химического сходства и описании действия психоактивных веществ. Отмечена необходимость взаимодействия с научным и экспертным сообществами для накопления данных о новых, потенциально опасных психоактивных веществах, для эффективного пресечения их нелегального оборота.

Ключевые слова: новые психоактивные вещества, лабораторные животные, автоматизация эксперимента, химическое сходство.

The comprehensive investigation of the new psychoactive substances

A.I. ANDREEV, T.L. MALKOVA, D.YU. APUSHKIN, I.P. BULATOV, P.S. MASHCHENKO

Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia, 614070

This article was designed to discuss the issues related to ensuring the methodological uniformity of investigations of the novel psychoactive substances based on the system of the newly established specialized laboratories. The authors propose the methodological approaches to the implementation of comprehensive chemical and pharmacological research including chemical, biological, and sociological studies. The main specific features of these approaches are the use of laboratory animals and the automation of *in vivo* experiments. Also, we discuss the use of the concrete results of the computational experiments designed to elucidate the parameters responsible for the chemical similarity of psychoactive substances. The mechanisms of their action are considered. The special emphasis is placed on the necessity of close cooperation between scientific and expert communities with a view to accumulation of the data on the newly developed and potentially harmful psychoactive substances as a basis for the efficacious prevention of their illegal trafficking.

Keywords: new psychoactive substances, laboratory animals, automation of experiments, chemical similarity.

Одним из важнейших направлений деятельности, описанных в государственной программе «Противодействие незаконному обороту наркотиков» [1], разработанной ФСКН России в целях повышения качества и результативности противодействия преступности в сфере незаконного оборота наркотиков, является совершенствование научно-исследовательской, методической и опытно-конструкторской работы в антинаркотической сфере.

С 2010 г. на базе кафедры токсикологической химии и Регионального испытательного центра (РИЦ) «Фарма-тест» ГБОУ ВПО ПГФА Минздрава России проводятся уникальные исследования новых психоактивных веществ (ПВ), изымаемых из нелегального оборота в ходе оперативных действий («спайсы», курительные смеси), позволяющие отнести их к аналогам наркотических средств (НС) и психотропных веществ в соответствии с Федеральным законом №3-ФЗ «О наркотических средствах и психотропных веществах» [2]. Исследовано 74 новых веще-

ства, проведено более 4500 экспертиз, материалы исследований по «горячей линии» передаются в ФСКН России. Сотрудниками академии разработаны научно-методические основы проведения такого рода экспертных исследований. Основные особенности исследований — использование лабораторных животных и автоматизация экспериментов *in vivo*, вследствие чего в силу специфики работы комплексные исследования новых ПВ не могут проводиться в имеющихся лабораториях ФСКН, МВД и других правоохранительных органов.

По материалам заседания президиума Госсовета по вопросу реализации государственной антинаркотической политики Президент России поручил «создание в Федеральных округах специализированных лабораторий по определению наркотенности новых потенциально опасных веществ» [3]. В настоящих условиях актуален вопрос методического единства при производстве исследовательских работ в соответствии с поставленными задачами.

РИЦ «Фарматест» накоплен существенный опыт изучения новых ПВ, что позволяет сформулировать предложения по логике и структуре таких исследований. Следует отметить, что такой подход, как развитие методологии в процессе производства исследований, соответствует и духу, и юридическим нормам экспертной деятельности [4].

Общая характеристика исследования

Оперативное комплексное исследование новых ПВ должно включать химический, биологический и социальный разделы.

Химический раздел

- Идентификация структуры исследуемого вещества (ИВ).
- Количественное определение химического сходства ИВ с НС и ПВ, поименованными в Списках I и II Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в РФ, утвержденного постановлением Правительства РФ №681 от 30.06.98 (Перечень) [5], определение места ИВ в химическом разнообразии веществ, поименованных в этих Списках либо в других Списках контролируемых веществ.
- Вычислительное моделирование взаимодействия ИВ со специфической мишенью (рецептором).

Биологический (фармакологический) раздел

- Изучение длительности и глубины эффекта в тесте мониторинга спонтанной двигательной активности (СДА).
- Изучение комплекса характеристик поведенческого стрессового ответа на конкретный момент времени в тесте «открытого поля» с видеотрекингом.
- Выяснение наличия аттрактивных либо аверсивных свойств.
- Специфические тесты: например, характеризующие выраженность эффектов «каннабиноидной тетрады», функциональные тесты.
- Характеристика нейротоксического действия, например, в тесте Ирвина.
- Изучение метаболических эффектов многократного приема — массометрия, элементы описания острой/подострой токсичности.

Отметим несколько важных моментов. Длительность и динамику модификаций состояния после единичного экспонирования животных ИВ необходимо фиксировать и анализировать на отрезке времени не менее 1 сут, поскольку это естественный дискрет функционирования обсуждаемых тест-систем. В практике работы Центра наблюдались и еще более отложенные эффекты однократного экспонирования. Объективность описания эффекта может быть достигнута только при синхронной и параллельной работе человека и машины, т.е. цикл исследований должен быть как можно более автоматизированным, но выполняться роботами не вместо человека-эксперта, а вместе с человеком-экспертом там, где это возможно.

Описание эффекта вещества требует выполнения дозовой развертки, включающей, как правило, не менее 3 доз в основных тестах. Взаимосвязанность характеристик поведения и состояния биосистемы требует применения многомерных методов статистики, а разнообразие внеэкспериментальных факторов — обязательного выполнения рандомизационных алгоритмов и применения синхронного контроля.

Социальный раздел

Важным аспектом комплексной характеристики вещества, не вполне соответствующей, на наш взгляд, требованию оперативности, является создание и введение геоинформационной системы (ГИС), обобщающей факты изъятий, злоупотреблений и отравлений психоактивными веществами безотносительно к собственно экспертному исследованию. В форме ГИС возможна даже систематизация маркетинговых механизмов распространения конкретных веществ. Кроме того, необходимо обобщение химических, фармакологических, клинических и метаболических показателей, полученных при исследованиях в результате приема вещества, которое может обеспечить объективную и полную картину, включающую «человеческую специфику» действия исследуемого агента.

Обсуждение

Основные компоненты исследования

Химическое исследование проводится с целью обнаружения и качественного определения ИВ в объекте исследования. При исследовании собственно аналогичности, в соответствии со ст. 1 Федерального закона №3-ФЗ «О наркотических средствах и психотропных веществах» [2], могут обсуждаться также химическое сходство [6—8] с конкретными наркотическими средствами или психотропными веществами, принадлежность к классу/классам веществ, особенности лигандрецепторного взаимодействия [9, 10].

Исследование социальных аспектов имеет целью формирование картины реального общественного значения того или иного вещества либо группы веществ [11—13].

Фармакологическое исследование проводят для выяснения наличия и специфики ПВ свойств ИВ в объекте исследования. При исследовании собственно аналогичности, в соответствии со ст. 1 Федерального закона №3-ФЗ «О наркотических средствах и психотропных веществах» [2], может обсуждаться также сходство с психоактивными свойствами конкретного НС или психотропного вещества, либо класса веществ; в ряде случаев речь идет об установлении типа психоактивного эффекта.

Постоянный комитет по контролю наркотиков (ПККН) в Разъяснениях от 2002 г. [14] указывает, что для решения вопроса об отнесении конкретного вещества к категории контролируемых, в частности наркотическому средству или психотропному веществу, необходимо иметь ответы на следующие вопросы: обладает ли данное вещество способностью вызывать состояние зависимости, оказывать стимулирующее или депрессивное воздействие на центральную нервную систему, вызывать галлюцинации или нарушения моторной функции, вызывать нарушения либо мышления, либо поведения, либо восприятия, либо настроения, приводить к злоупотреблению и вредным последствиям, аналогичным какому-либо веществу, включенному в Списки I, II, III или IV Единой конвенции о наркотических средствах 1961 г. [15]. Иначе говоря, определены те характеристики эффектов, модификации в которых могут быть положены в основу экспертного признака вещества наркотическим или психотропным.

На наш взгляд, применение термина «наркогенность» в поручении Президента [1] указывает лишь на принадлежность к тематике характеристик веществ, потенциаль-

но вызывающих зависимость, или, в более общем плане, психотропных (с фармакологической точки зрения), и представляется не вполне точным. Скорее, речь идет об оперативном изучении новых ПВ, поскольку собственно выявляемая наркогенность — не единственный из важных параметров, характеризующих действие вещества. Отметим, что психотропные вещества, не обладающие выраженным аддиктивным потенциалом, входят в Список I Перечня в том же качестве, что и обладающие таким эффектом, именно постольку, поскольку «наркогенность» — лишь наиболее очевидный из источников злоупотреблений среди свойств веществ, но он не может быть признан наиболее существенным, и, конечно, далеко не единственный [14, 16]. Интегральное описание психоактивного действия — предмет множества обсуждений [14, 17–21]. При этом «... психоактивное действие вещества может быть выражено в форме сигнала любой физической природы, или в признаках. Признаки психоактивного воздействия различаются по быстротедействию, продолжительности, интенсивности действия, наличию седативного эффекта и другим показателям» [18].

Кроме определения круга признаков, важнейшим аспектом доказательности должна быть воспроизводимость психоактивного действия. На наш взгляд, именно применение лабораторных животных, находящихся в стандартизуемых условиях содержания и эксперимента [22], может обеспечить воспроизводимость и возможность объективной оценки, интерпретации и непосредственного сравнения психоактивного действия различных агентов. Разумеется, на животной модели не могут быть полностью воспроизведены все эффекты, оказываемые веществом на человеческую психику, однако на этих моделях возможно получение объективной характеристики основных аспектов этого действия. Специфика действия на человека [23] — предмет обсуждения других разделов.

Повторные фармакологические исследования каждого поступающего на экспертизу объекта не оправданы как с точки зрения биоэтики, так и с точки зрения здравого смысла. Получение статистических повторностей для получения более точного и корректного описания эффекта представляется более чем оправданным, оставаясь при этом на усмотрении исследовательских групп. В Комментарии [19] указывается важность учета закономерностей «структура—активность», с чем трудно не согласиться, но при этом, учитывая требования к оперативности исследований, представляется рациональным принять принцип «одна структура — один эффект», если нет явных теоретических либо расчетных предпосылок для ожидаемых различий эффекта в рамках одной структуры вследствие оптической, конформационной изомерии и т.п.

Ядро исследования

Ядром, или обязательным практически во всех случаях элементом химической части, должна быть идентификация структуры веществ. Для фармакологической части таким ядром являются следующие тесты:

а) субциркадного мониторинга СДА. Этот тест позволяет получить данные о длительности и магнитуде эффекта модификации поведения (в смысле энергозатрат), а также об отложенных эффектах при действии вещества и дозовых зависимостях динамики;

б) тест «открытого поля» с видеотрекингом, позволяющий в условиях модельного стресса получить подроб-

ную многомерную количественную характеристику поведения и состояния животных в конкретный момент времени. Целесообразность применения именно «открытого поля» с многомерным анализом данных для получения интегральной характеристики эффекта независимо от нас уже доказана [17].

Тесты СДА и «открытого поля» с видеотрекингом образуют единый смысловой комплекс: их результаты являются «продольным» и «поперечным» срезами психомоторной деятельности животных относительно вектора времени [20, 21, 24, 25].

Конкретный состав лабораторных тестов и характеристик нейротоксичности, метаболического значения многократного приема, аддиктивного потенциала, специфических и функциональных проб представляется достаточно лабильным в зависимости от конкретных ИВ и задач исследования. Так, для оценки аддиктивного потенциала растворимых в воде веществ возможно применение «золотого стандарта» — самовведения [26], в обратном случае — лишь тесты предпочтений либо трепанационные методы. При формировании лабораторного оформления фармакологической части возможно применение как отечественных программно-аппаратных комплексов, например проекта AsioOtus от ООО «НПО «Открытая наука», так и приборов от зарубежных производителей — «Columbus Instruments» (США), «TSE Systems» (Германия).

Схожесть и аналогичность

Установление химической и фармакологической схожести с известным веществом/веществами — не только требование Федерального закона №3-ФЗ «О наркотических средствах и психотропных веществах» [2], но и одно из вполне естественных средств понимания места ИВ в химическом и фармакологическом разнообразии уже известных веществ.

Исследование новых ПВ — определение структурной и функциональной принадлежности к классу веществ, в рамках которого может быть определено одно или несколько ближайших веществ, сходных с исследуемым с точки зрения набора ключевых характеристик. Изучение специфики действия самого вещества — другая сторона изучения новых ПВ.

С позиций требований УПК [27] к формированию экспертного заключения аналогичность в рамках конкретной экспертизы необходимо определить однозначно. По мере расширения класса веществ в нем могут появляться более близкие вещества, чем текущее ИВ, что не отменяет правильности ранее сделанного заключения. Таким образом, относительность аналогичности одного вещества другому является кажущейся, поскольку в сущности внутри группы сходных в химическом и функциональном отношении веществ любая пара может быть принята как аналоги, обладая тем не менее индивидуальностью эффекта. Очевидно, что принадлежность к такой группе может быть установлена только при прямом исследовании [19, 28]. Определение актуального ближайшего вещества — это задача эксперта/группы экспертов. Особое внимание тому, аналогом какого именно вещества в группе является ИВ, должно уделяться в случае, если вещества-элементы группы имеют разный установленный юридический статус [29]. Опорной системой координат должны быть именно вещества с определенным юридическим статусом, например относящиеся к Списку I Перечня [30]. Критерии достаточно-

сти для признания сходства и/или аналогичности — предмет для отдельного обсуждения.

Выводы

Принятие на общегосударственном уровне решения о создании специализированных лабораторий для выполнения исследований новых психоактивных веществ, которые не могут быть выполнены в рамках существующих ведомственных лабораторий, представляется своевременным, однако ставит вопрос о методическом единстве таких исследований.

Предложены методические подходы к проведению комплексных химико-фармакологических (химико-токсикологических) исследований, включающих химический, биологический и социальный разделы.

На всех этапах исследований необходимо взаимодействие с научным и экспертным сообществом для накопления данных о новых, потенциально опасных психоактивных веществах, для эффективного пресечения их нелегального оборота.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Противодействие незаконному обороту наркотиков»: постановление Правительства РФ №299 от 15.04.14. Российская газета [Электронный ресурс].
2. О наркотических средствах и психотропных веществах: Федеральный закон Российской Федерации №3-ФЗ от 08.01.98. Правовой сайт Гарант [Электронный ресурс].
3. Перечень поручений по итогам заседания президиума Государственного совета по вопросу реализации государственной антинаркотической политики, состоявшегося 17.06.15 от 21.07.15. Сайт Администрации Президента России [Электронный ресурс].
4. Корухов Ю.Г. *Словарь основных терминов судебных экспертиз*. М: СУ-ДЕКС. 2010.
5. Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации: постановление Правительства РФ №681 от 30.06.98. Правовой сайт Гарант [Электронный ресурс].
6. Апушкин Д.Ю., Андреев А.И., Булатов И.П., Машенко П.С., Стерн К.И., Малкова Т.Л. Применение структурных ключей MACCS-166 для описания химического сходства веществ ряда фенциклидина (обзор). *Проблемы злоупотребления лекарственными препаратами и новыми психоактивными веществами*. В сб.: Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Пермь: ПГФА. 2014;20-28.
7. Todeschini R, Consonni V. *Molecular Descriptors For Chemoinformatics*. Weinheim. WILEY-VCH. 2008. doi: 10.1002/9783527613106.
8. Daylight Theory Manual. Aliso Viejo, California: Daylight Chemical Information Systems, Inc., 2011.
9. Джурко Ю.А., Печников А.Л., Шабров В.Н., Шитов Л.Н., Ершов М.Б. Моделирование межмолекулярного взаимодействия новых синтетических каннабимиметиков с человеческим каннабиноидным рецептором первого типа. *Наркология*. 2015;4:75-78.
10. Trott O, Olson A. AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*. 2010;31:455-461. doi: 10.1002/jcc.21334.
11. Новикова Е.В. *Аналоги наркотических средств и психотропных веществ*. 2013. Электронная библиотека БГУ [Электронный ресурс].
12. Сергеев А. *Противодействие незаконному обороту наркотических средств и психотропных веществ: Учебно-методическое пособие*. М. 2005;1:227.
13. Мельников Е.Б., Дюгаев К.П., Михайличенко А.Г., Гончаров Е.В. Проблемы криминалистического исследования новых психоактивных веществ. *Вестник Сибирского юридического института ФСКН России: научно-практический журнал*. 2014;1(14):54-61.
14. Разъяснения Постоянного комитета по контролю наркотиков по запросам работников аптек, судебно-следственных органов и экспертов. *Новые лекарственные препараты*. 2002;8.
15. Единая конвенция о наркотических средствах: конвенция ООН от 30.03.1961.
16. Апушкин Д.Ю., Андреев А.И., Булатов И.П., Малкова Т.Л. Определение аддитивного потенциала новых синтетических веществ ММВ-2201 И СBL-2201 методом оценки предпочтения места. *Современные проблемы науки и образования*. 2014;5.
17. Садакова С.А., и др. Разработка системного подхода к изучению психотропного действия курительных смесей на лабораторных животных. *Ватский медицинский вестник*. 2011;2.
18. Иванова Е.В. *Аналоги наркотических средств и психотропных веществ*. Юридический портал Center Bereg [Электронный ресурс].
19. Воронин М. Ю., Гирько С. И., Драган Г. Н. Комментарий к Федеральному закону №3-ФЗ от 08.08.98 «О наркотических средствах и психотропных веществах» (постатейный). М. 2009;1:320.
20. Andreev AI, Bulatov IP, Malkova TL, Mashchenko PS, et al. The Study of Behavioural Modification of Stress Responses at the Mice Exposed by JWH-250. Autoecological Aspects. Part 1. *World Applied Sciences Journal*. 2013;27(9):1091-1097.
21. Andreev AI, Bulatov IP, Malkova TL, Mashchenko PS, et al. The Study of Behavioural Modification of Stress Responses at the Mice Exposed by JWH-250. Autoecological Aspects. Part 2. Middle-East. *Journal of Scientific Research*. 2013;18(3):352-358.
22. Хабриев. Р.У. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*. М.: Медицина. 2005;2.
23. Симонов Е.Л. *Криминалистическое исследование дезоморфина. Сборник методических рекомендаций по криминалистическому исследованию наркотических средств и психотропных веществ*. М. 2004.
24. Миронов А.Н. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*. М.: Гриф и К. 2012.
25. Андреев А.И. Оценка возможностей применения вейвлет-анализа для исследования двигательной активности мелких лабораторных животных. *Перспективы науки*. 2011;7(22):165-182.
26. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д. П. *Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения*. М.: Высшая школа. 1991;119-122.
27. Уголовно-процессуальный кодекс Российской Федерации: Федеральный закон Российской Федерации №174-ФЗ от 18.12.01. Правовой сайт Гарант [Электронный ресурс].
28. Кондратович Е.П., Жохова Н.И., Баскин И.И., Палюлин В.А., Зефирова Н.С. *Фрагментные дескрипторы при исследовании соотношений структура-активность: применение для прогнозирования принадлежности органических соединений к фармакологическим группам с использованием метода опорных векторов*. М.: Известия Академии наук. 2009;4:641-647.
29. Стерн К.И., Андреев А.И., Булатов И.П., Малкова Т.Л., Машенко П.С. Экспериментальное исследование особенностей психической активности сибутрамина и диесметил- сибутрамина на лабораторных животных. *Наркология*. 2014;6:41-50.
30. Апушкин Д.Ю., Андреев А.И., Булатов И.П. *Количественное определение химического сходства нового психоактивного вещества МХР с веществами, включенными в Список I НС и ПВ. Пенитенциарная система и общество: опыт взаимодействия*. В сб.: Материалы II Международной научно-практической конференции. Пермь. 2015;6-8.