УСПЕХИ СОВРЕМЕННОЙ БИОЛОГИИ, 2020, том 140, № 5, с. 464–477

УДК 615.21:616-089.5+615.217+615.03+615.015

О БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ДИЗАЙНЕРСКИХ НАРКОТИКОВ ИЗ ГРУППЫ СИНТЕТИЧЕСКИХ ОПИОИДОВ

© 2020 г. А. И. Головко[1, *], Ю. Ю. Ивницкий[1], М. Б. Иванов[1], В. Л. Рейнюк[1], В. К. Козлов[1]

[1]*Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия*

**e-mail: prgolovko@inbox.ru*

Поступила в редакцию 21.03.2020 г.
После доработки 02.04.2020 г.
Принята к публикации 02.04.2020 г.

Представлены сведения о биологической активности дизайнерских синтетических опиоидов. Рассмотрены классификации таких агентов. Приводятся сравнения синтетических опиоидов и алкалоидов опия по анальгетическим, наркогенным эффектам, способности угнетать функцию внешнего дыхания. В основе необычной биологической активности дизайнерских опиоидов лежат их высокое сродство к μ-опиоидным рецепторам, выраженные агонистические свойства и способность легко преодолевать гематоэнцефалический барьер. Представленные биологические характеристики позволяют отнести дизайнерские синтетические опиоиды к наиболее опасным наркотикам, находящимся в незаконном обороте.

Ключевые слова: дизайнерские синтетические опиоиды, биологическая активность, μ-опиоидные рецепторы, аффинитет, агонистические свойства

DOI: 10.31857/S0042132420040067

ВВЕДЕНИЕ

Дизайнерскими наркотиками называют большую группу психоактивных веществ, преднамеренно внедряемых в нелегальный оборот с целью обхода действующего законодательства (Мелентьев, Катаев, 2015; Misailidi et al., 2018a,b). Следует отметить, что обозначение “дизайнерские наркотики” встречается преимущественно в научных публикациях. В официальных же документах Европейского мониторингового Центра по наркотикам и наркомании (The European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, EMCDDA), а также Управления ООН по наркотикам и преступности (United Nations Office on Drugs and Crime, UNODC) используется термин “новые психоактивные вещества” – new (novel) psychoactive substances (EU Drug Markets Report, 2019).

В последние годы на наркорынке появились десятки синтетических опиоидов, проявляющих свою биологическую активность за счет возбуждения μ-, δ- и κ-опиоидных рецепторов (Prekupec et al., 2017; Suzuki, El-Haddad, 2017; Armenian et al., 2018; Raffa et al., 2018). Это сопровождалось резким возрастанием числа смертельных передозировок у наркозависимых. Так, в США в 2017 г. общее число погибших от отравлений наркотиками составило 70237 человек, в том числе от синтетических опиоидов-фентанилов умерло 28466 человек. Для сравнения: от передозировок героина умерли 15482 человека (Scholl et al., 2019). Выраженные биологические свойства синтетических опиоидов обусловлены их высоким сродством (аффинитетом) к опиоидным рецепторам, значительной агонистической активностью, способностью легко преодолевать гематоэнцефалический барьер и модулировать функциональное состояние многих нейромедиаторных систем (Volpe et al., 2011; Suzuki, El-Haddad, 2017; Torralva, Janowsky, 2019). Конечным результатом перечисленных событий считаются реакции системного и организменного уровней (обезболивающие, седативные, снотворные, эйфоризирующие эффекты, ослабление перистальтики кишечника, нарушение зрения и когнитивных функций и т.д.). Угнетение ЦНС, сердечно-сосудистой системы и внешнего дыхания составляет биологическую основу тяжелых отравлений и гибели пострадавших (White, Irvine, 1999; Dolinak, 2017; Suzuki, El-Haddad, 2017; Torralva, Janowsky, 2019). Высокая активность синтетических опиоидов объясняет их чрезвычайную опасность. Это серьезная медико-биологическая и социальная проблема (Logan et al., 2017; Slavova et al., 2017; Scholl et al., 2019). Сказанное имеет отношение и к Российской Федерации. По данным Государственного антинаркотического комитета, последние годы общее число смертельных передозировок наркотических средств и психотропных веществ составляло около 6 тыс. случаев. Точный

вклад синтетических опиоидов в эту смертность неизвестен. Однако распространение данных наркотиков в нелегальном обороте возрастает. Например, если в период с июня по декабрь 2016 г. отмечены 64 факта изъятия синтетического опиоида карфентанила в 5 федеральных округах России (15 субъектов), то за 2017 г. зафиксировано 526 фактов его изъятия уже в 7 федеральных округах (27 субъектов). Увеличивается и масса конфискуемого наркотика. За 2016 г. изъято 12.8 кг карфентанила, в то время как за 2017 г. – свыше 29.3 кг (Доклад о наркоситуации в Российской Федерации в 2017 г.). Для сравнения: в странах Евросоюза в 2017 г. конфисковано 4.1 кг данного синтетического опиоида (EU Drug Markets Report, 2019).

Предполагается, что рассмотрение эффектов синтетических опиоидов на молекулярно-клеточном, тканевом, системном и организменном уровнях обеспечивает понимание их биологической активности (Freye, Levy, 2008; Pasternak, 2014).

Целью данного обзора является рассмотрение свойств синтетических опиоидов с позиций особенностей взаимодействия их с биологическими системами различных уровней.

ТЕРМИНЫ, ОПРЕДЕЛЕНИЯ, КЛАССИФИКАЦИИ

Синтетические опиоиды относятся к агонистам опиоидных рецепторов. В историческом плане первой группой соединений, относящихся к рассматриваемому классу, считаются опиаты – алкалоиды опия, высушенного млечного сока снотворного мака *Papaver somniferum*. Среди них наибольшим агонистическим потенциалом в отношении опиоидных рецепторов обладают морфин и кодеин. Алкалоид тебаин также способен активировать опиоидные рецепторы, но, в отличие от морфина и кодеина, обладает стимулирующими эффектами на организм, в том числе может вызывать судороги (Suzuki, El-Haddad, 2017; Raffa et al., 2018; Solimini et al., 2018). Опиоиды, то есть соединения, напоминающие по биологическим свойствам опиаты, также способны активировать рецепторы. Наиболее многочисленная группа – синтетические опиоиды. Сюда включают лекарственные препараты (трамадол, метадон, буторфанол, фентанилы и пр.) и дизайнерские наркотики, распространяемые нелегально (таковыми могут быть перечисленные выше анальгетики и запрещенные соединения). К опиоидам относятся также естественные лиганды-пептиды опиоидных рецепторов – эндорфины, энкефалины, динорфины и эндоморфины (Freye, Levy, 2008; Pasternak, 2014; Raffa et al., 2018). Отдельную группу составляют полусинтетические опиоиды. К ним относят героин (син.: диацетилморфин, получают посредством ацетилирования опия) и дезоморфин (син.: “крокодил”, синтезируют из кодеина) (Погосов, Мустафетова, 1998; Katselou et al., 2014; Suzuki, El-Haddad, 2017). Полусинтетическими опиоидами являются также многие обезболивающие лекарственные препараты (гидрокодон, оксикодон, эторфин, бупренорфин, оксиморфон и др.). Их получают из алкалоидов опия кодеина, тебаина, орипавина. Иногда под опиоидами понимают совокупность алкалоидов мака (опиатов), эндогенных, синтетических и полусинтетических опиоидов (Dolinak, 2017; Logan et al., 2017; Schaefer et al., 2017). В ряде работ (Woods et al., 1988; Freye, Levy, 2008; Schaefer et al., 2017) опиоидами называют все лиганды опиоидных рецепторов, независимо от их происхождения и фармакологического профиля.

В незаконном обороте в настоящее время находятся алкалоиды опия, синтетические и полусинтетические опиоиды, причисляемые к дизайнерским наркотикам. Их можно распределить по предназначению:

• лекарственные препараты-анальгетики, распространяемые нелегально – морфин, трамадол, бупренорфин, фентанил, ремифентанил, альфентанил, суфентанил и др. (Dolinak, 2017; Suzuki, El-Haddad, 2017; Ujváry et al., 2017);

• производные фентанила – карфентанил и тиафентанил, используемые в ветеринарии для обездвиживания крупных животных (Ujváry et al., 2017; Armenian et al., 2018);

• соединения, оборот которых запрещен, – героин, дезоморфин, бутирилфентанил, окфентанил, α-метилфентанил, 3-метилфентанил, U-47700, AH-7921, MT-45 и др. (Prekupec et al., 2017; Armenian et al., 2018);

• метадон, применяемый в некоторых странах в схемах противорецидивной терапии у героиновых наркоманов. В РФ оборот метадона запрещен (Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации, 1998).

Классифицировать синтетические дизайнерские опиоиды по принципу химического строения можно следующим образом:

1) производные фентанила – наиболее многочисленная группа. Синтезировано не менее 1400 агентов, из которых лишь около 200 оценены по параметрам биологической активности (Misailidi et al., 2018a,b). Их называют 4-анилидопиперидинами (Cometta-Morini et al., 1992; Maguire et al., 1992; Prekupec et al., 2017; Leen, Juurlink, 2019), 4-анилинопиперидинами (Ujváry et al., 2017) или фенилпиперидинами (France et al., 1995; Katselou et al., 2016);

2) синтетические опиоиды нефентанилового ряда включают несколько групп:

а) производные N-замещенных бензамидов и ацетиламидов – U-47700, U-48800, U-49900,

U-51754, АН-7921 и др. (Prekupec et al., 2017; Solimini et al., 2018);

б) производные пиперазина, в частности МТ-45 (Prekupec et al., 2017; Solimini et al., 2018);

в) производные морфинана – буторфанол, декстрометорфан и др. (Vuković et al., 2009);

г) производные бензоморфана – циклазоцин, бремазоцин и др. (Vuković et al., 2009) и др.

АН-7921 синтезирован и запатентован в середине 1970-х гг. в компании Allen and Hanburys Ltd. (Katselou et al., 2015; Logan et al., 2017; Zawilska, 2017). Сокращение "U" происходит от названия соответствующей кампании "Upjohn Company" (Nikolaou et al., 2017; Zawilska, 2017; Raffa et al., 2018; Solimini et al., 2018). Соединения этой группы иногда обозначают термином "U-compounds", или "U-drugs" (Sharma et al., 2019).

Точное значение аббревиатуры МТ-45 неизвестно. Предполагается, что это уличное название наркотика (Logan et al., 2017; Zawilska, 2017).

Название "охмефентанил" происходит от английского "ohmefentanyl" и означает, что в молекуле присутствует гидроксильный радикал ОН и МЕтильная группа (Brine et al., 1995; Jin et al., 1996; Guo et al., 2000, 2001).

Как видно, синтетические опиоиды представляются весьма гетерогенной группой агентов, различающихся как по предназначению, так и по химической структуре. Их объединяет общее свойство – способность возбуждать опиоидные рецепторы и инициировать последующие биологические реакции клеточного, тканевого и организменного уровней. В этом отношении наибольшую активность проявляют именно дизайнерские опиоиды.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ В ОТВЕТ НА ВОЗДЕЙСТВИЕ СИНТЕТИЧЕСКИМИ ОПИОИДАМИ

Биологическая активность синтетических опиоидов проявляется в их способности вызывать упомянутые выше реакции системного и организменного уровней: анальгезию, гипотермию, угнетение дыхания и перистальтики желудочно-кишечного тракта, формирование синдрома зависимости (наркомании), обездвиживающие (каталептогенные, или иммобилизирующие), эйфоризирующие, седативные и иные эффекты, острое отравление, смерть (Xu et al., 1987; White, Irvine, 1999; Freye, Levy, 2008). В действительности этим явлениям предшествуют процессы молекулярно-клеточного уровня, включающие специфическое связывание[1] наркотика с рецепторами и их возбуждение. Активированные рецепторы взаимодействуют с гуаниннуклеотидсвязывающими белками (G-белками), которые обеспечивают модификацию систем вторичных мессенджеров, именуемых также системами трансдукции синаптического сигнала (Traynor, Nahorski, 1995; Freye, Levy, 2008; Pasternak, 2014). Дальнейшие изменения функционального состояния различных нейромедиаторных систем (катехоламинергических, серотонинергических, ГАМК-ергических, холинергических и др.) и составляют основу биологических эффектов синтетических опиоидов системного и организменного уровней (Di Chiara et al., 2004; Torralva, Janowsky, 2019; Hill et al., 2020).

Биологические реакции синтетических опиоидов молекулярно-клеточного уровня чаще изучают в экспериментах *in vitro*. Связывание наркотиков с опиоидными рецепторами оценивают с помощью радиолигандного анализа, радиоаутографии и других методов. Это позволяет оценить сродство препаратов к рецепторам. В качестве количественной характеристики аффинитета можно использовать значение константы диссоциации (Kd). Оно соответствует концентрации меченого синтетического опиоида, при которой насыщается половина рецепторов (France et al., 1995; Brine et al., 1995, 1997). В настоящее время для большинства наркотиков данной группы не синтезированы радиоактивные аналоги, поэтому сродство оценивают по способности конкретного агента вытеснять из связи с рецептором меченного тритием или йдом-125 лиганда (агониста, антагониста), Kd которого уже известна. Определяют концентрацию наркотика, при которой связывание радиолиганда снижается вдвое (IC_{50}). В последующем с учетом Kd использовавшегося лиганда рассчитывают константу ингибирования (Ki) (Volpe et al., 2011; Baumann et al., 2018)[2].

Агонистические свойства синтетических опиоидов оценивают в опытах *in vitro*. Так, эквивалентом активации G-белка является способность наркотиков усиливать связывание ГТФ с мембранными препаратами. При этом в радиолигандном анализе применяют негидролизуемый аналог ГТФ – [^{35}S]GTPγS – гуанозин-5'-(γ-тио)-трифосфат (Monczor et al., 2013; Heusler et al., 2016). К проявлениям агонистических свойств относят также изменения в состоянии систем трансдукции после внесения наркотика в инкубационную среду (Costa et al., 1992; Wang et al., 2010). Кроме того, синтетические опиоиды подавляют вызванные электротоком сокращения гладких мышц изолированных органов грызунов (семя-

[1] Лиганды опиоидных рецепторов (агонисты и антагонисты) способны связываться не только с рецептором (специфическое связывание), но и с другими участками нейрональной мембраны (неспецифическое связывание). Данные понятия используются и при оценке биологических свойств других рецепторов.

[2] В настоящее время появилась возможность прижизненной визуализации опиоидных рецепторов головного мозга с помощью метода позитронно-эмиссионной томографии (Hansson et al., 2019).

выносящего протока и подвздошной кишки). Этот феномен рассматривается как пример агонистической активности (Maguire et al., 1992; Wang et al., 1995).

К событиям молекулярно-клеточного уровня при воздействии синтетическими опиоидами также относят появление нейрохимических и нейрофизиологических реакций, в том числе активацию систем вознаграждения, изменение активности нейронов и др., выявляемые как в опытах *in vitro*, так и в экспериментах на грызунах. К примеру, усиление высвобождения дофамина в прилежащем ядре (важнейший нейрохимический коррелят подкрепляющей активности многих психоактивных веществ) на фоне системного введения наркотиков оценивают с помощью метода микродиализа на свободноподвижных грызунах (Yoshida et al., 1999; Di Chiara et al., 2004).

Следует отметить, что показатели сродства синтетических опиоидов к опиоидным рецепторам и их агонистические свойства имеют значение для предсказания биологической активности наркотиков, особенно когда в экспериментах используют несколько препаратов. Значительно сложнее провести параллели между аффинитетом, агонистическими свойствами дизайнерских опиоидов и выраженностью реакций системного и организменного уровней. Понятно, что для решения подобной задачи потребуется проведение поведенческих, нейрохимических, нейрофизиологических и иных экспериментов как *in vitro*, так и *in vivo*. Следует учитывать влияние на результаты многообразия используемых методов, гендерных, видовых различий экспериментальных животных, путей введения наркотиков (опыты *in vivo* и *ex vivo*) и пр. (Volpe et al., 2011; Prekupec et al., 2017; Baumann et al., 2018). Это фармакодинамический (токсикодинамический) аспект проблемы. Но существуют также особенности проникновения синтетических опиоидов через тканевые барьеры, их метаболизма и выведения из организма (фармакокинетические, или токсикокинетические аспекты). Очевидно, что без решения этих проблем невозможно ответить на следующие вопросы.

• Почему биологическая активность синтетических опиоидов существенно выше, чем у алкалоидов опия? К примеру, анальгетический потенциал фентанила выше, чем у морфина, в 50–320 раз, а у карфентанила – в 5 000–10 000 раз (van Bever et al., 1976; Zhu et al., 1981; Higashikawa, Suzuki, 2008; Misailidi et al., 2018a).

• Почему среди самих синтетических опиоидов наблюдаются значительные колебания показателей биологической активности? Так, на мышах линии ddy оценивали обезболивающую активность (метод корчей после внутрибрюшинной инъекции уксусной кислоты) морфина и нескольких синтетических опиоидов (вводились в желудок). Фентанил превосходил морфин в 54 раза, α-метилфентанил – в 57 раз, ацетилфентанил и *p*-фторфентанил – в 16 раз, *p*-фторацетилфентанил – в 7 раз, α-метилацетилфентанил – в 3 раза, а *p*-хлорфентанил и *p*-метилфентанил – только в 1.5 раза (Higashikawa, Suzuki, 2008).

Проблема осложняется еще и тем, что биологические эффекты многих дизайнерских опиоидов изучены недостаточно. Выше отмечалось, что синтезировано не менее 1 400 производных фентанила. И лишь приблизительно для 200 агентов имеются фрагментарные сведения об их фармакологическом профиле и биологической активности (Misailidi et al., 2018a,b).

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ДИЗАЙНЕРСКИХ СИНТЕТИЧЕСКИХ ОПИОИДОВ, МОРФИНА И ГЕРОИНА

Наиболее частым критерием, используемым при попытках объяснения изложенных выше противоречий, является сопоставление анальгетической (антиноцицептивной) активности различных соединений (Brine et al., 1995; Yong et al., 2003; Higashikawa, Suzuki, 2008). Реже используют сравнение иных проявлений биологического действия опиатов/опиоидов: способность к обездвиживанию экспериментальных животных (Xu et al., 1987), наркогенный потенциал (France et al., 1995; Martin et al., 1997; Zhang et al., 2000) и пр.

В качестве биологической основы выявленных отличий чаще используют неодинаковый аффинитет опиатов-алкалоидов и дизайнерских синтетических опиоидов к опиоидным рецепторам, в первую очередь – к μ-рецепторам (Volpe et al., 2011; Baumann et al., 2018; Lipiński et al., 2019). Реже применяют сравнительный анализ агонистических свойств в опытах *in vitro*: способность повышать специфическое связывание [^{35}S]GTPγS (Toll et al., 1998; Wang et al., 2010; Baumann et al., 2018), угнетать активность аденилатциклазы (Costa et al., 1992; Wang et al., 2010), подавлять вызванные электротоком сокращения гладких мышц (Maguire et al., 1992; Wang et al., 1995).

Ниже представлены данные сравнительного анализа биологической активности морфина и синтетических опиоидов по их обезболивающей активности, наркогенному потенциалу, по способности угнетать функцию внешнего дыхания и вызывать гипотермию. При этом следует учитывать отсутствие соответствующей информации для многих дизайнерских синтетических опиоидов, в особенности для агентов, выявленных в незаконном обороте в последние годы (Katselou et al., 2016; Logan et al., 2017; Armenian et al., 2018; Misailidi et al., 2018a). Наконец, как отмечалось

ранее, при попытках объяснить изложенные выше противоречия основные сложности возникают из-за многообразия используемых методов, видовых, гендерных различий экспериментальных животных, особенностей путей введения наркотиков и др. (Volpe et al., 2011; Prekupec et al., 2017; Baumann et al., 2018).

Обезболивающее действие

При оценке анальгетической активности наблюдаются значительные колебания величины ED_{50} – дозы, при которой обезболивающий эффект достигает 50% от максимального. Вариации объясняются особенностями проведения экспериментального исследования. Например, даже для препаратов сравнения, каковыми чаще являются морфин и фентанил, выявляются серьезные различия. Значения ED_{50} для морфина и фентанила составили (Zhu et al., 1981) соответственно 13.9 мг/кг и 0.062 мг/кг (опыты на мышах-самках, наркотик вводили внутрибрюшинно, болевую чувствительность оценивали в тесте горячей пластинки). В исследовании (Higashikawa, Suzuki, 2008) величина ED_{50} для морфина была всего 0.33 мг/кг, а для фентанила – 0.0061 мг/кг (опыты на мышах ddy, морфин вводили в желудок, анальгетическую активность изучали с помощью метода корчей, развивающихся после внутрибрюшинного введения уксусной кислоты). Соответственно, в первой работе фентанил превосходил морфин в 224 раза, а во второй – только в 54 раза. Подобные колебания обезболивающих эффектов для других дизайнерских синтетических опиоидов приведены в таблице.

Из данных таблицы следует, что биологическая активность дизайнерских опиоидов по тесту анальгезии значительно превосходит соответствующий показатель для морфина и кодеина. Среди производных фентанилового ряда есть агенты, превосходящие алкалоиды опия в десятки–тысячи раз. Наркотики, не относящиеся к дериватам фентанила (АН-7921, U-47700, МТ-45), обладают меньшим обезболивающим потенциалом. Возможно, на настоящий момент наибольшим анальгезирующим эффектом обладает (+)-*цис*-фтор-охмефентанил (Yong et al., 2003).

Наркогенные (аддиктивные) свойства

Синтетические дизайнерские опиоиды превосходят морфин и по наркогенному потенциалу. При этом следует заметить, что для большинства дизайнерских опиоидов, непрерывно появляющихся в незаконном обороте, аддиктивные свойства остаются не изученными. В частности, такие данные отсутствуют для ацетилфентанила (Katselou et al., 2016), бутирилфентанила (Baumann et al., 2018), акрилоилфентанила, называемого также акрилфентанилом (Ujváry et al., 2017), фуранилфентанила (Misailidi et al., 2018b), окфентанила и карфентанила (Misailidi et al., 2018a), U-47700 (Nikolaou et al., 2017), АН-7921 (Katselou et al., 2015) и других наркотиков. Наиболее подробные сведения о наркогенном потенциале имеются для фентанила.

Так, в экспериментах на крысах-самцах линии Вистар с использованием метода обучения различению (дискриминации) веществ показано, что фентанил по наркогенной активности превосходил морфин в 600 раз. Оба наркотика вводили подкожно (Colpaert et al., 1976). В сходных условиях экспериментов на крысах-самцах Спрейг–Доули аддиктивный потенциал фентанила был выше соответствующего показателя для морфина в 81 раз (Paronis, Holtzman, 1994).

В работе (Guo et al., 2001) наркогенные свойства морфина и стереоизомеров охмефентанила оценивали на мышах-самках линии ZKD-005 после подкожного введения веществ по методике условнорефлекторной реакции предпочтения места. Производные охмефентанила существенно превосходили алкалоид опия: F-9202 – в 757 раз, F-9204 – в 2 650 раз, F-9205 – в 166 раз, F-9206 – в 28 раз, F-9207 – в 34 раза и F-9208 – в 177 раз.

При использовании метода внутривенного самовведения у крыс-самцов линии Фишер-344 наркогенная активность фентанила была выше, чем у морфина и героина соответственно в 100 и 13 раз (Martin et al., 1997). Сходные данные получены в исследовании (Stevenson et al., 2015). У крыс-самцов Спрейг–Доули эквиэффективные дозы фентанила и морфина, вызывающие одинаковый паттерн аддиктивного поведения, соотносились как 1 : 100. Был также использован (van Ree et al., 1978) метод внутривенного самовведения у крыс-самок линии Вистар. Наркогенный потенциал фентанила превосходил соответствующий показатель для морфина в 260 раз, а героина – в 20 раз. Авторы сопоставили значения ED_{50} наркотиков, полученные в экспериментах по обучению грызунов поведению самовведения, с данными по анальгетической активности (опыты на крысах-самцах линии Вистар, использовался тест тепловой иммерсии хвоста). Если принять биологическую активность морфина за единицу, то получаются следующие вариационные ряды:

- аддиктивные свойства наркотиков (мг/кг/инъекция): морфин – 0.65 (1), героин – 0.05 (13), фентанил – 0.0025 (260);
- анальгетические свойства наркотиков (мг/кг): морфин – 3.21 (1), героин – 0.15 (21), фентанил – 0.011 (292).

Коэффициент корреляции r при сравнении результатов двух серий экспериментов составил 0.99. Следовательно, количественные параметры превосходства фентанила над опиатом морфином по обезболивающей активности и наркогенному

Таблица. Анальгетическая активность опиатов/опиоидов

Вещества	Анальгетическая активность, ED_{50} в мг/кг	Соотношение с активностью морфина	Методические особенности: вид животных, путь введения, метод оценки анальгетической активности, (источник)
Морфин	13.9	1	Мыши, внутрибрюшинно, метод горячей пластинки (Jin et al., 1981; Zhu et al., 1981)
Фентанил	0.062	224	
Акрилоилфентанил	0.082	170	
(±)-*цис*-3-метилфентанил	0.011	1264	
Охмефентанил	0.0022	6318	
Морфин	0.33	1	Мыши линии ddy, внутрь, метод корчей (Higashikawa, Suzuki, 2008)
Фентанил	0.0061	54	
α-метилфентанил	0.0058	57	
p-метилфентанил	0.22	1.5	
n-бутирилфентанил	0.047	7	
Изобутирилфентанил	0.048	7	
p-фторфентанил	0.021	16	
p-хлорфентанил	0.22	1.5	
p-метоксифентанил	0.94	0.4	
p-фторацетилфентанил	0.045	7	
α-метилацетилфентанил	0.106	3	
Ацетилфентанил	0.021	16	
Морфин	3.21	1	Крысы-самцы линии Вистар, внутривенно, метод тепловой иммерсии хвоста (van Bever et al., 1976)
Фентанил	0.011	292	
4-метоксиметилфентанил	0.00069	4652	
Суфентанил	0.00071	4521	
Карфентанил	0.00032	10031	
α-метилкарфентанил	0.00064	5016	
3-метилфентанил	0.00058	5534	
Морфин	6.8	1	Мыши-самки линии ZKD-005, внутрибрюшинно, метод горячей пластинки (Jin et al., 1996; Guo et al., 2000, 2001)
F-9201*	10.0	0.68	
F-9202	0.0046	1478	
F-9203	>10.0	<0.68	
F-9204	0.00106	6415	
F-9205	0.014	486	
F-9206	0.072	94	
F-9207	0.075	91	
F-9208	0.0097	701	
Морфин	13.9	1	Мыши-самки, внутрибрюшинно, метод горячей пластинки (Wang et al., 1995)
F-9202	0.00465	2989	
F-9204	0.00106	13113	
F-9204+F-9203	0.0022	6318	
(+)-*цис*-3-метилфентанил	0.00767	1812	
Морфин	1.7	1	Мыши-самцы линии AHM/I/ICI, подкожно, метод горячей пластинки (Tyers, 1980)
Кодеин	15.3	0.11	
AH-7921	1.8	0.94	
Морфин	2.5	1	Мыши-самцы линии CD1, подкожно, тест отдергивания хвоста от теплового излучения (Baumann et al., 2018)
Бутирилфентанил	0.08	31	
U-47700	0.21	11.9	
MT-45	2.3	1.1	
Морфин	5.9	1	Мыши, подкожно, тест механического раздражения основания хвоста по Гаффнеру (Fujimura et al., 1978)
MT-45	1.7	3.5	
Морфин	13.9	1	Мыши, подкожно, метод горячей пластинки (Yong et al., 2003)
(+)-*цис*-фтор-охмефентанил	0.000774	17958	
(–)-*цис*-фтор-охмефентанил	0.00362	3839	

Примечание: * – F-9201–F-9208 – стереоизомеры охмефентанила.

потенциалу достаточно близки. Это позволяет говорить об общности механизмов формирования двух рассматриваемых феноменов (van Ree et al., 1978).

Угнетение функции внешнего дыхания

Считается, что угнетение функции внешнего дыхания является ведущим механизмом смерти при отравлениях опиатами/опиоидами (White, Irvine, 1999; Chevillard et al., 2009; Ujváry et al., 2017; Torralva, Janowsky, 2019). Это событие предшествует развитию гипоксии, острой церебральной недостаточности, нарушениям функций сердечно-сосудистой системы – явлениям, которые и составляют основу танатогенеза при острых отравлениях. В основе депрессии дыхания лежит подавление активности дыхательного центра (Freye, Levy, 2008; Raffa et al., 2018; Solimini et al., 2018). Не исключается и периферический механизм угнетения дыхания, реализуемый с участием хеморецепторов (White, Irvine, 1999). Для производных фентанила характерно развитие ригидности дыхательных мышц, которое еще более ухудшает функцию внешнего дыхания (Chevillard et al., 2009; Dolinak, 2017; Kinshella et al., 2018; Torralva, Janowsky, 2019).

Депрессия дыхания при острых отравлениях опиатами/опиоидами проявляется снижением частоты дыхания, дыхательного объема, минутного объема дыхания, нарушениями газового состава крови и иными сдвигами (Chevillard et al., 2009; Dolinak, 2017; Prekupec et al., 2017). Связь перечисленных явлений с дозой наркотиков наиболее полно оценена в отношении морфина, героина, метадона, бупренорфина и фентанила. Эксперименты на животных, а также клинические наблюдения выявили ряд закономерностей.

Дозы. Эквиэффективные дозы фентанила многократно, иногда в десятки раз ниже в сравнении с соответствующими величинами для морфина и других наркотиков. Представлены данные (Chevillard et al., 2009) о влиянии фентанила, морфина, метадона и бупренорфина на функции внешнего дыхания, газовый состав крови, концентрацию бикарбоната в крови крыс-самцов линии Спрейг–Доули. Величины использованных доз соответствовали 0.8 от $ЛД_{50}$: фентанил – 1.7 мг/кг, морфин – 80 мг/кг, метадон – 15 мг/кг, бупренорфин – 160 мг/кг. Все вещества вводились внутрибрюшинно. Оказалось, что фентанил вызывал достоверно более выраженное угнетение функции внешнего дыхания по сравнению с другими наркотиками.

В другом исследовании (Kuo et al., 2015) фентанил и морфин вводили в желудочки мозга крыс-самцов Спрейг–Доули. Депрессию дыхания оценивали по показателям частоты дыхания, дыхательного объема и минутного объема дыхания. ED_{50} для фентанила составила 13.9 нМ, а для морфина – 88.5 нМ.

По способности угнетать минутный объем дыхания у мышей-самцов линии CD1 фентанил превосходил героин и морфин в 70 раз. Наркотики вводили внутривенно. Выявлено также, что депрессия дыхания при отравлении фентанилом обусловлена снижением дыхательного объема и частоты дыхания. Угнетающее действие морфина и героина было обусловлено только снижением частоты дыхания (Hill et al., 2020).

Скорость наступления угнетения дыхания. При воздействии фентанилом и его производными расстройства дыхания наступают в первые минуты от начала интоксикации, тогда как при отравлениях морфином и героином такие эффекты развиваются на протяжении 10 мин и более (Torralva, Janowsky, 2019). Такое несоответствие можно объяснить как особенностями взаимодействия синтетических дизайнерских наркотиков с μ-опиоидными рецепторами (высокий аффинитет, выраженная агонистическая активность – токсикодинамическая составляющая), так и их быстрым проникновением в ЦНС вследствие высокой липофильности (токсикокинетическая составляющая). Имеет значение и способность производных фентанила вызывать ригидность дыхательной мускулатуры (Roy, Flynn, 1988; Toll et al., 1998; Baumann et al., 2018; Torralva, Janowsky, 2019). Поэтому смерть при отравлениях производными фентанила и другими синтетическими опиоидами развивается раньше. Например, при отравлениях героином пострадавший может погибнуть через 30 и более минут после инъекции (Darke, Duflou, 2016), что обеспечивает некоторый временной интервал для оказания помощи (например, для введения опиоидного антагониста налоксона). В то же время при острых отравлениях фентанилом смерть может наступить очень быстро, прежде чем появится возможность ввести налоксон (Burns et al., 2016).

Перекрестная толерантность к способности опиатов/опиоидов угнетать внешнее дыхание. При длительной наркотизации экспериментальных животных опиатами/опиоидами формируется толерантность к их способности угнетать внешнее дыхание при повторных воздействиях. Такие данные получены для морфина, героина, эторфина, метадона, бупренорфина, оксикодона и других агентов (Roerig et al., 1987; Hill et al., 2016, 2018, 2020). Выявлена и перекрестная толерантность по этому показателю. Например, мыши, подвергавшиеся длительной наркотизации морфином, оказались более устойчивы в сравнении с грызунами контрольной группы к угнетению функции внешнего дыхания, вызываемому героином и эторфином (Roerig et al., 1987). В исследовании (Hill et al., 2018) мыши-самцы CD1 получали ок-

сикодон с помощью минипомпы в дозах 45 мг/кг/сут и 120 мг/кг/сут. На шестой день эксперимента животные получали внутрибрюшинно морфин в дозе 10 мг/кг. У животных контрольной группы наркотик вызывал снижение минутного объема дыхания (к 20-й мин – на 40%), в то время как у мышей опытных групп достоверного угнетения дыхания не выявлено. Это свидетельствует о формировании перекрестной толерантности к морфину у мышей, подвергавшихся хронической наркотизации оксикодоном.

Представлены данные (Hill et al., 2020) по угнетению фентанилом функции внешнего дыхания у мышей-самцов линии CD1, предварительно наркотизированных морфином на протяжении шести дней. Далее морфин вводили подкожно в дозах 10 мг/кг или 90 мг/кг. Угнетение дыхания выявлено только после введения морфина в дозе 90 мг/кг, что свидетельствует о формировании толерантности. Напротив, после введения фентанила не выявлено разницы в степени депрессии дыхания между животными контрольной группы и мышами, предварительно наркотизированными морфином. Это позволяет исключить развитие перекрестной толерантности между морфином и фентанилом по показателям угнетения дыхания. Авторы полагают, что у потребителей героина с определенным уровнем толерантности к угнетению дыхательного центра фентанил сохраняет исходные ингибирующие свойства, поскольку перекрестная толерантность между двумя наркотиками незначительна (Hill et al., 2020).

Ригидность мышц. При отравлениях опиатами/опиоидами развивается ригидность дыхательной мускулатуры (межреберных мышц, диафрагмы, мышц передней брюшной стенки). К этому присоединяется ригидность гладкой мускулатуры верхних дыхательных путей и ларингоспазм (Dolinak, 2017; Kinshella et al., 2018; Torralva, Janowsky, 2019). Эти явления не характерны для интоксикаций морфином и героином, хотя и наблюдаются на фоне больших доз наркотиков (Gallantine, Meert, 2008; Kinshella et al., 2018; Torralva, Janowsky, 2019). При этом ригидность мышц развивается в первые минуты от начала интоксикации фентанилом и его производными.

Считается, что механизм подавления функции внешнего дыхания при воздействиях алкалоидами опия и героином в основном базируется на угнетении дыхательного центра (Freye, Levy, 2008; Chevillard et al., 2009; Dolinak, 2017). Для дизайнерских опиоидов из группы опиоидов фентанилового ряда депрессия дыхания связана как с угнетением дыхательного центра, так и с развитием ригидности мускулатуры (Dolinak, 2017; Kinshella et al., 2018; Torralva, Janowsky, 2019). При передозировках синтетических дизайнерских опиоидов наблюдаются также ригидность жевательных мышц и ларингоспазм. Это затрудняет проведение оксигенотерапии и интубации трахеи для выполнения последующей искусственной вентиляции легких (Kinshella et al., 2018). Кроме того, устранение депрессии внешнего дыхания опиоидным антагонистом налоксоном менее эффективно при интоксикациях производными фентанила, чем при отравлениях морфином и героином (Fairbairn et al., 2017; Lynn, Galinkin, 2018; Hill et al., 2020).

Подавление функции внешнего дыхания, включающее, в том числе, и феномен ригидности дыхательных мышц, рассматривают в качестве решающего фактора высокой смертности опийных наркоманов при передозировках дизайнерских опиоидов (Slavova et al., 2017; Suzuki, El-Haddad, 2017; Torralva, Janowsky, 2019). К примеру, проведен анализ смертности опийных наркоманов, поступивших в отделения неотложной помощи стационаров штата Кентукки из-за передозировки опиатов/опиоидов с октября 2015 г. по сентябрь 2016 г. Если при отравлениях героином соотношение числа поступивших пациентов и числа умерших составило 10 : 1, то при передозировках фентанила и его производных соответствующее значение составило 1 : 1 (Slavova et al., 2017).

Гипотермическое действие

Гипотермическое действие морфина и фентанила оценивали в условиях внутрибрюшинного введения наркотиков мышам-самцам линии NMRI. На фоне фентанила наблюдалось более выраженное и более длительное понижение ректальной температуры. Доза морфина, обеспечивающая понижение температуры на 2°C в течение 60 мин, – 40 мг/кг, в то время как для фентанила соответствующее значение составило 2.5 мг/кг (Baker, Meert, 2002).

Таким образом, дизайнерские синтетические опиоиды по способности оказывать анальгетическое действие, вызывать наркотическую зависимость, угнетать функцию внешнего дыхания и понижать температуру тела значительно превосходят морфин и героин.

ОБОСНОВАНИЕ ВЫСОКОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ДИЗАЙНЕРСКИХ СИНТЕТИЧЕСКИХ ОПИОИДОВ

Традиционно высокую биологическую активность дизайнерских синтетических опиоидов связывают с особенностями их фармакодинамики (токсикодинамики) и фармакокинетики (токсикокинетики). Фармакодинамический аспект включает более высокий в сравнении с алкалоидами опия аффинитет к опиоидным рецепторам (в основном – к μ-подтипу) и выраженные агони-

стические свойства, именуемые иногда внутренней активностью (Cometta-Morini et al., 1992; Prekupec et al., 2017; Misailidi et al., 2018a,b; Lipiński et al., 2019).

Особенностью фармакокинетики синтетических опиоидов является их способность быстро преодолевать тканевые барьеры. Это связано с выраженной липофильностью, обычно представляемой соотношением растворимостей агента в октаноле и воде, или коэффициентом Овертона–Мейера (Roy, Flynn, 1988; Volpe et al., 2011; KuKanich, Allen, 2014; Baumann et al., 2018).

Анализ данных по оценке сродства дизайнерских синтетических опиоидов к μ-рецепторам и их агонистических свойств позволил многим авторам сделать заключение, что именно эти показатели и объясняют необычную биологическую активность наркотиков данной группы (Xu et al., 1987; Brine et al., 1997; Toll et al., 1998; Lipiński et al., 2019).

При более детальном рассмотрении результатов радиолигандных исследований выявляются значительные колебания аффинитета для одного и того же наркотика (по показателям IC_{50}, или Ki). Разница может достигать десятков–сотен раз (Volpe et al., 2011; Baumann et al., 2018).

Разброс значений Ki для морфина был от 0.26 нМ (Chen et al., 1993) до 611 нМ (Brasel et al., 2008). В исследовании (Chen et al., 1993) в качестве радиоактивного лиганда использовали пептидный агонист μ-опиоидных рецепторов [^{3}H]DADLE, а радиолигандный анализ проведен на синаптических мембранах головного мозга крыс-самцов Спрейг–Доули. В работе (Brasel et al., 2008) радиолигандный анализ выполнен на мембранах клеток яичника китайского хомячка *Chinese hamster* ovary cells, CHO, экспрессирующих μ-опиоидные рецепторы человека. Радиоактивным лигандом служил [^{3}H]налоксон.

Для фентанила разброс еще больше: от 0.007 нМ (Chen et al., 1993) до 214 нМ (Traynor, Nahorski, 1995). Условия экспериментов в исследовании (Chen et al., 1993) рассмотрены выше. Радиолигандный анализ в экспериментах (Traynor, Nahorski, 1995) выполнен на мембранах клеток нейробластомы SH-SY5Y, содержащих μ-рецепторы человека. В качестве радиоактивного лиганда использован пептидный агонист [^{3}H]DAMGO.

Представлены данные (Maryanoff et al., 1982) о способности некоторых наркотиков тормозить специфическое связывание [^{3}H]налоксона и [^{3}H]налтрексона с μ-опиоидными рецепторами синаптических мембран мозга крыс Спрейг–Доули. В экспериментах с меченым налоксоном значения IC_{50} для морфина, фентанила, акрилоилфентанила и 3-метилфентанила составили соответственно 4.2, 1.6, 1.4 и 0.6 нМ. При использовании в качестве радиолиганда [^{3}H]налтрексона аффинитет морфина и фентанилов заметно понижался. Значения IC_{50} возросли для всех наркотиков и составили соответственно 27.0, 25.0, 17.0 и 1.3 нМ. Следовательно, использование двух радиолигандов-антагонистов со сходной структурой и одинаковым фармакологическим профилем может влиять на результаты экспериментов по изучению сродства опиатов и опиоидов к μ-рецепторам.

Схожий разброс показателей выявляется и при оценке агонистических свойств синтетических опиоидов. Это проявляется при изучении способности наркотиков активировать G-белки (по данным радиолигандного анализа с использованием [^{35}S]GTPγS) (Toll et al., 1998; Volpe et al., 2011; Pasternak, 2014; Baumann et al., 2018), угнетать аденилатциклазу (Costa et al., 1992; Wang et al., 2010), ослаблять вызванные электротоком сокращения гладких мышц (Maguire et al., 1992; Wang et al., 1995; Toll et al., 1998).

Очевидно, что при объяснении высокой биологической активности синтетических опиоидов следует учитывать и их выраженную липофильность. В качестве примера можно привести значения коэффициента Овертона–Мейера для некоторых наркотиков: морфин – 0.7; гидроморфон – 1.28; кодеин – 2.95; ремифентанил – 18; меперидин – 38.9; метадон – 120; альфентанил – 150; фентанил – 717; карфентанил – 2455; суфентанил – 2842 (Roy, Flynn, 1988; Wax et al., 2003). Учет липофильности позволил объяснить несоответствие данных сродства и агонистических свойств отдельных агентов с их биологической активностью, например с обезболивающим действием. В опытах на мышах бутирилфентанил и U-47700 превосходили морфин по анальгетическим эффектам соответственно в 31 и в 12 раз (таблица). В то же время оба дизайнерских опиоида имели более низкое сродство к μ-рецепторам мыши (экспрессированы в клетках CHO, радиолигандом служил агонист [^{125}I]бензоилналтрексамин) в сравнении с морфином: бутирилфентанил – в 3.6 раза, U-47700 – в 11.4 раза. Выявленные несоответствия авторы объясняют высокой липофильностью синтетических опиоидов (Baumann et al., 2018).

На необходимость учета выраженной способности дизайнерских опиоидов преодолевать тканевые барьеры указывают и другие авторы (Roy, Flynn, 1988; Volpe et al., 2011; KuKanich, Allen, 2014; Schaefer et al., 2017; Ujváry et al., 2017).

Для объяснения необычной биологической активности дизайнерских синтетических опиоидов особое значение приобретают сравнительные исследования (корреляционный анализ, построение вариационных рядов и пр.), в которых анализируются данные о сродстве агентов к μ-рецепторам, их агонистические свойства и проявления

воздействий организменного уровня, например, анальгетического потенциала (Jin et al., 1981; Feldman et al., 1991; Cometta-Morini et al., 1992; Brine et al., 1995; Wang et al., 1995; Jin et al., 1996), аддиктивных (Brine et al., 1995, 1997; France et al., 1995; Liu et al., 2004) и каталептогенных эффектов (Xu et al., 1987). В таких работах оцениваются эффекты нескольких агентов, а биологические свойства морфина или фентанила могут служить в качестве "золотого стандарта", но не всегда, особенно когда проводятся сравнительные эксперименты с несколькими наркотиками (Xu et al., 1987; Brine et al., 1995; Wang et al., 1995; Liu et al., 2004). Подобный подход с использованием изомеров и гомологов включает анализ зависимости структура–активность, что позволяет определить перспективы создания новых соединений данной группы (Woods et al., 1988; Brine et al., 1997; Armenian et al., 2018). Приведем примеры комплексной оценки свойств синтетических опиоидов, позволяющих понять причины их необычной биологической активности.

Проведен корреляционный анализ анальгетического потенциала стереоизомеров охмефентанила F-9201–F-9208 (мыши, тест горячей пластинки, внутрибрюшинное введение веществ), сродства к μ-опиоидным рецепторам (торможение наркотиками связывания [^{3}H]DAMGO с синаптическими мембранами головного мозга мышей) и агонистической активности (подавление вызываемых электротоком сокращений подвздошной кишки морской свинки и семявыносящего протока мыши). Коэффициенты корреляции для пар: анальгетический потенциал–аффинитет, анальгетический потенциал–агонистическая активность в тесте с подвздошной кишкой и анальгетический потенциал–агонистическая активность в тесте с семявыносящим протоком составили соответственно 0.969, 0.995 и 0.996. Следовательно, более выраженный обезболивающий потенциал выявлялся у агентов с высокими аффинитетом и агонистической активностью (Wang et al., 1995). Подобные зависимости выявлены в отношении изомеров охмефентанила и в других исследованиях (Brine et al., 1995, 1997; Jin et al., 1996; Guo et al., 2000, 2001; Liu et al., 2004). Сходные закономерности получены также при сравнении анальгетического потенциала, сродства к μ-опиоидным рецепторам и агонистической активности в ряду фентанил–лофентанил–карфентанил–суфентанил–альфентанил и другие синтетические опиоиды (Jin et al., 1981; Feldman et al., 1991; Cometta-Morini et al., 1992; Maguire et al., 1992).

Проводились сравнительные исследования (France et al., 1995) аффинитета к μ-рецепторам, обезболивающей и наркогенной активности, а также способности угнетать функцию внешнего дыхания производных фентанила ОНМ-3295, ОНМ-3296, ОНМ-3326 и ОНМ-3463. Эксперименты выполнены на обезьянах *Macaca mulatta*. Радиолигандный анализ выполнен с использованием синаптических мембран коры головного мозга обезьян, а лигандом служил [^{3}H]DAMGO. По сродству к μ-опиоидным рецепторам наркотики расположились следующим образом: ОНМ-3463 > ОНМ-3295 > ОНМ-3326 > ОНМ-3296. По наркогенному потенциалу (тест внутривенного самовведения) фентанилы расположились в следующем порядке: ОНМ-3463 > ОНМ-3295 = = ОНМ-3326 > ОНМ-3296. Сходный вариационный ряд выявлен и в тесте дискриминации: ОНМ-3463 > ОНМ-3326 > ОНМ-3296 > ОНМ-3295. По антиноцицептивной активности (оценивалась в тесте тепловой иммерсии хвоста) наркотики распределились следующим образом: ОНМ-3463 > ОНМ-3296 > ОНМ-3295 = ОНМ-3326. Видно, что агент ОНМ-3463 (N-(2-пиридинил)-N-[1-(2-фенилэтил)пиперидин-4-ил]-2-фуранкарбоксамид), имевший наиболее высокий аффинитет к μ-рецепторам, проявлял и более выраженные наркогенные и обезболивающие свойства. Этот наркотик также превосходил другие препараты по способности угнетать внешнее дыхание.

Исследовалась также взаимосвязь сродства производных фентанила к μ-рецепторам синаптических мембран головного мозга крыс и мышей (радиолиганд – [^{3}H]DAGO) с каталептогенной активностью наркотиков. Вариационный ряд сродства к рецепторам у крыс выглядел следующим образом: охмефентанил > 3-метилфентанил > > β-гидрокси-3'-метокси-3-метилфентанил = = β-гидрокси-α-метил-3-метилфентанил = N-[1-(2-фенилэтил)-3-метил-4-пиперидинил]-N-фенилуретан > фентанил = N-[1-гексил-3-метил-4-пиперидинил]-N-фенилпропанамид. У мышей распределение фентанилов по аффинитету было схожим: охмефентанил > 3-метилфентанил > β-гидрокси-3'-метокси-3-метилфентанил > > N-[1-(2-фенилэтил)-3-метил-4-пиперидинил]-N-фенилуретан > β-гидрокси-α-метил-3-метилфентанил = фентанил = N-[1-гексил-3-метил-4-пиперидинил]-N-фенилпропанамид. Такие же вариационные ряды получены при оценке каталептогенной активности фентанилов у крыс (внутрибрюшинное введение) и у мышей (введение в желудочки мозга). Корреляционный анализ между величинами сродства к μ-опиоидным рецепторам и каталептогенным потенциалом показал наличие сильной прямой достоверной связи между двумя показателями: у крыс $r = 0.92$, у мышей $r = 0.94$. Это означает, что наибольшая каталептогенная активность среди производных фентанила наблюдалась у наркотиков с высоким аффинитетом к μ-рецепторам (Xu et al., 1987).

Таким образом, необычная биологическая активность (антиноцицептивные, наркогенные, ката-

лептогенные эффекты, угнетение функции внешнего дыхания) дизайнерских синтетических опиоидов объясняется высоким сродством к μ-опиоидным рецепторам, выраженным агонистическим потенциалом. Следует учитывать также способность наркотиков легко преодолевать гематоэнцефалический барьер.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы на наркорынке появилось большое число дизайнерских синтетических опиоидов, преимущественно производных фентанила. Это явление сопровождалось резким увеличением количества смертельных передозировок у наркозависимых. По биологической активности (обезболивающие, наркогенные эффекты, подавление функции внешнего дыхания и пр.) синтетические опиоиды значительно превосходят алкалоиды опийного мака и героин. Их отличает высокое сродство к μ-опиоидным рецепторам, выраженные агонистические свойства и способность легко преодолевать гематоэнцефалический барьер. Подобные биологические характеристики позволяют относить соединения данной группы к наиболее опасным наркотическим средствам.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Во всех процитированных статьях при проведении экспериментов были соблюдены все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Доклад о наркоситуации в Российской Федерации в 2017 году. Государственный антинаркотический комитет. М., 2018. С. 4.

Мелентьев К., Катаев К. Метаболизм дизайнерских наркотиков. Производные фентанила // Суд. мед. эксперт. 2015. Т. 58. № 5. С. 39–46.

Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации. Постановление Правительства РФ № 681 от 30 июня 1998 г., с изменениями от 09.08.2019 г.

Погосов А.В., Мустафетова П.К. Опийные наркомании: история учения, этнокультуральные аспекты, клиника, лечение. М.: Белые альвы, 1998. 192 с.

Armenian P., Vo K.T., Barr-Walker J., Lynch K.L. Fentanyl, fentanyl analogs and novel synthetic opioids: a comprehensive review // Neuropharmacology. 2018. V. 134. Pt A. P. 121–132.

Baker A.K., Meert T.F. Functional effects of systemically administered agonists and antagonists of μ, δ, and κ opioid receptor subtypes on body temperature in mice // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2002. V. 302. № 3. P. 1253–1264.

Baumann M.H., Majumdar S., Le Rouzic V. et al. Pharmacological characterization of novel synthetic opioids (NSO) found in the recreational drug marketplace // Neuropharmacology. 2018. V. 134. Pt A. P. 101–107.

Brasel C.M., Sawyer G.W., Stevens C.W. A pharmacological comparison of the cloned frog and human mu opioid receptors reveals differences in opioid affinity and function // Eur. J. Pharmacol. 2008. V. 599. № 1–3. P. 36–43.

Brine G.A., Carroll F.I., Richardson L.T.M. et al. Ohmefentanyl and its stereoisomers: chemistry and pharmacology // Curr. Med. Chem. 1997. V. 4. № 4. P. 247–270.

Brine G.A., Stark P.A., Liu Y. et al. Enantiomers of diastereomeric *cis*-N-[1-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-3-methyl-4-piperidyl]-N-phenylpropanamides: synthesis, X-ray analysis, and biological activities // J. Med. Chem. 1995. V. 38. № 9. P. 1547–1557.

Burns G., DeRienz R.T., Baker D.D. et al. Could chest wall rigidity be a factor in rapid death from illicit fentanyl abuse? // Clin. Toxicol. 2016. V. 54. № 5. P. 420–423.

Chen J.C., Smith E.R., Cahill M. et al. The opioid receptor binding of dezocine, morphine, fentanyl, butorphanol and nalbuphine // Life Sci. 1993. V. 52. № 4. P. 389–396.

Chevillard L., Mégarbane B., Risède P., Baud F.J. Characteristics and comparative severity of respiratory response to toxic doses of fentanyl, methadone, morphine, and buprenorphine in rats // Toxicol. Lett. 2009. V. 191. № 2–3. P. 327–340.

Colpaert F.C., Kuyps J.J., Niemegeers C.J., Janssen P.A. Discriminative stimulus properties of fentanyl and morphine: tolerance and dependence // Pharmacol. Biochem. Behav. 1976. V. 5. № 4. P. 401–408.

Cometta-Morini C., Maguire P.A., Loew G.H. Molecular determinants of μ receptor recognition for the fentanyl class of compounds // Mol. Pharmacol. 1992. V. 41. № 1. P. 185–196.

Costa E.M., Hoffmann B.B., Loew G.H. Opioid agonists binding and responses in SH-SY5Y cells // Life Sci. 1992. V. 50. № 1. P. 73–81.

Darke S., Duflou J. The toxicology of heroin-related death: estimating survival times // Addiction. 2016. V. 111. № 9. P. 1607–1613.

Di Chiara G., Bassareo V., Fenu S. et al. Dopamine and drug addiction: the nucleus accumbens shell connection // Neuropharmacology. 2004. V. 47. Suppl. 1. P. 227–241.

Dolinak D. Opioid toxicity // Acad. Forens. Pathol. 2017. V. 7. № 1. P. 19–35.

EU Drug Markets Report, 2019. Lisbon: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2019. 258 p.

Fairbairn N., Coffin P.O., Walley A.Y. Naloxone for heroin, prescription opioid, and illicitly made fentanyl overdoses: challenges and innovations responding to a dynamic epidemic // Int. J. Drug Policy. 2017. V. 46. P. 172–179.

Feldman P.L., James M.K., Brackeen M.F. et al. Design, synthesis, and pharmacological evaluation of ultrashort- to long-acting opioid analgetics // J. Med. Chem. 1991. V. 34. № 7. P. 2202–2208.

France C.P., Gerak L.R., Flynn D. et al. Behavioral effects and receptor binding affinities of fentanyl derivatives in rhesus monkeys // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1995. V. 274. № 1. P. 17–28.

Freye E., Levy J.V. Opioids in medicine. A comprehensive review on the mode of action and the use of analgesics in different clinical pain states. Dordrecht, the Netherlands: Springer Science + Business Media, 2008. 475 p.

Fujimura H., Tsurumi K., Nozaki M. et al. Analgesic activity and opiate receptor binding of 1-cyclohexyl-4-(1,2-diphenylethyl)piperazine // Jpn. J. Pharmacol. 1978. V. 28. № 3. P. 505–506.

Gallantine E.L., Meert T.F. Antinociceptive and adverse effects of μ- and κ-opioid receptor agonists: a comparison of morphine and U50488-H // Bas. Clin. Pharmacol. Toxicol. 2008. V. 103. № 5. P. 419–427.

Guo G.W., He Y., Jin W.Q. et al. Comparison of physical dependence of ohmefentanyl stereoisomers in mice // Life Sci. 2000. V. 67. № 2. P. 113–120.

Guo G.W., Liu Z.H., Jin W.Q. et al. Quantitative comparison of ohmefentanyl isomers induced conditioning place preference in mice // Life Sci. 2001. V. 68. № 21. P. 2383–2390.

Hansson A.C., Gründer G., Hirth N. et al. Dopamine and opioid systems adaptation in alcoholism revisited: convergent evidence from positron emission tomography and postmortem studies // Neurosci. Biobehav. Rev. 2019. V. 106. P. 141–164.

Heusler P., Tardif S., Cussac D. Agonist stimulation at human μ opioid receptors in a [^{35}S]GTPγS incorporation assay: observation of "bell-shaped" concentration-response relationships under conditions of strong receptor G protein coupling // J. Recept. Sign. Transduct. Res. 2016. V. 36. № 2. P. 158–166.

Higashikawa Y., Suzuki S. Studies on 1-(2-phenethyl)-4-(N-propionylanilino)piperidine (fentanyl) and its related compounds. VI. Structure-analgesic activity relationship for fentanyl, methyl-substituted fentanyls and other analogues // Forens. Toxicol. 2008. V. 26. № 1. P. 1–5.

Hill R., Dewey W.L., Kelly E., Henderson G. Oxycodone-induced tolerance to respiratory depression: reversal by ethanol, pregabalin and protein kinase C inhibition // Br. J. Pharmacol. 2018. V. 175. № 12. P. 2492–2503.

Hill R., Lyndon A., Withey S. et al. Ethanol reversal of tolerance to the respiratory depressant effects of morphine // Neuropsychopharmacology. 2016. V. 41. № 3. P. 762–773.

Hill R., Santhakumar R., Dewey W. et al. Fentanyl depression of respiration: comparison with heroin and morphine // Br. J. Pharmacol. 2020. V. 177. № 2. P. 254–266.

Jin W.Q., Wang Z.X., Chen J. et al. Analgesic activity and selectivity for opioid receptors of enantiomers of ohmefentanyl // Zhongguo Yao Li Xue Bao. 1996. V. 17. № 5. P. 421–424.

Jin W.Q., Xu H., Zhu Y.C. et al. Studies on synthesis and relationship between analgesic activity and receptor affinity for 3-methyl fentanyl derivatives // Sci. Sin. 1981. V. 24. № 5. P. 710–720.

Katselou M., Papoutsis I., Nikolaou P. et al. A "krokodil" emerges from the murky waters of addiction. Abuse trends of an old drug // Life Sci. 2014. V. 102. № 2. P. 81–87.

Katselou M., Papoutsis I., Nikolaou P. et al. AH-7921: the list of new psychoactive opioids is expanded // Forens. Toxicol. 2015. V. 33. № 2. P. 195–201.

Katselou M., Papoutsis I., Nikolaou P. et al. Old opioids, new concerns: the case of acetylfentanyl // Forens. Toxicol. 2016. V. 34. № 2. P. 201–212.

Kinshella M.W., Gauthier T., Lysyshyn M. Rigidity, dyskinesia and other atypical overdose presentations observed at a supervised injection site, Vancouver, Canada // Harm Reduct. J. 2018. V. 15. № 1. Art. 64. P. 1–7.

KuKanich B., Allen P. Comparative pharmacokinetics of intravenous fentanyl and buprenorphine in healthy greyhound dogs // J. Vet. Pharmacol. Ther. 2014. V. 37. № 6. P. 595–597.

Kuo A., Wyse B.D., Meutermans W., Smith M.T. In vivo profiling of seven common opioids for antinociception, constipation and respiratory depression: no two opioids have the same profile // Br. J. Pharmacol. 2015. V. 172. № 2. P. 532–548.

Leen J.L.S., Juurlink D.N. Carfentanil: a narrative review of its pharmacology and public health concerns // Canad. J. Anaesth. 2019. V. 66. № 4. P. 414–421.

Lipiński P.F.J., Kosson P., Matalińska J. et al. Fentanyl family at the mu-opioid receptor: uniform assessment of binding and computational analysis // Molecules. 2019. V. 24. № 4. Art. 740. P. 1–30.

Liu Z.H., He Y., Jin W.Q. et al. Effect of chronic treatment of ohmefentanyl stereoisomers on cyclic AMP formation in Sf9 insect cells expressing human μ-opioid receptors // Life Sci. 2004. V. 74. № 24. P. 3001–3008.

Logan B.K., Mohr A.L.A., Friscia M. et al. Reports of adverse events associated with use of novel psychoactive substances, 2013–2016: a review // J. Anal. Toxicol. 2017. V. 41. № 7. P. 573–610.

Lynn R.R., Galinkin J.L. Naloxone dosage for opioid reversal: current evidence and clinical implications // Ther. Adv. Drug Saf. 2018. V. 9. № 1. P. 63–88.

Maguire P., Tsai N., Kamal J. et al. Pharmacological profiles of fentanyl analogs at μ, δ and κ opiate receptors // Eur. J. Pharmacol. 1992. V. 213. № 2. P. 219–225.

Martin T.J., Kim S.A., Harris L.S., Smith J.E. Potent reinforcing effects of dihydroetorphine in rats // Eur. J. Pharmacol. 1997. V. 324. № 2–3. P. 141–145.

Maryanoff B.E., Simon E.J., Gioannini T., Gorissen H. Potential affinity labels for the opiate receptor based on fentanyl and related compounds // J. Med. Chem. 1982. V. 25. № 8. P. 913–919.

Misailidi N., Papoutsis I., Nikolaou P. et al. Fentanyls continue to replace heroin in the drug arena: the cases of ocfentanil and carfentanil // Forens. Toxicol. 2018a. V. 36. № 1. P. 12–32.

Misailidi N., Papoutsis I., Nikolaou P. et al. Furanylfentanyl: another fentanyl analogue, another hazard for public health // Forens. Toxicol. 2018b. V. 36. № 1. P. 1–11.

Monczor F., Fernandez N., Fitzsimons C.P. et al. Antihistaminergics and inverse agonism: potential therapeutic applications // Eur. J. Pharmacol. 2013. V. 715. № 1–3. P. 26–32.

Nikolaou P., Katselou M., Papoutsis I. et al. U-47700. An old opioid becomes a recent danger // Forens. Toxicol. 2017. V. 35. № 1. P. 11–19.

Paronis C.A., Holtzman S.G. Sensitization and tolerance to the discriminative stimulus effects of mu-opioid agonists // Psychopharmacology. 1994. V. 114. № 4. P. 601–610.

Pasternak G.W. Opioids and their receptors: are we there yet? // Neuropharmacology. 2014. V. 76. Pt B. P. 198–203.

Prekupec M.P., Mansky P.A., Baumann M.H. Misuse of novel synthetic opioids: a deadly new trend // J. Addict. Med. 2017. V. 11. № 4. P. 256–265.

Raffa R.B., Pergolizzi J.V.Jr., LeQuang J.A. et al. The fentanyl family: a distinguished medical history tainted by abuse // J. Clin. Pharm. Ther. 2018. V. 43. № 1. P. 154–158.

Roerig S.C., Fujimoto J.M., Lange D.G. Development of tolerance to respiratory depression in morphine- and etorphine-pellet-implanted mice // Brain Res. 1987. V. 400. № 2. P. 278–284.

Roy S.D., Flynn G.L. Solubility and related physicochemical properties of narcotic analgesics // Pharm. Res. 1988. V. 5. № 9. P. 580–586.

Schaefer C.P., Tome M.E., Davis T.P. The opioid epidemic: a central role for the blood brain barrier in opioid analgesia and abuse // Fluids Barriers CNS. 2017. V. 14. № 1. Art. 32. P. 1–11.

Scholl L., Seth P., Kariisa M. et al. Drug and opioid-involved overdose deaths – United States, 2013–2017 // MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. 2019. V. 67. № 5152. P. 1419–1427.

Sharma K.K., Hales T.G., Rao V.J. et al. The search for the "next" euphoric non-fentanil novel synthetic opioids on the illicit drugs market: current status and horizon scanning // Forens. Toxicol. 2019. V. 37. № 1. P. 1–16.

Slavova S., Costich J.F., Bunn T.L. et al. Heroin and fentanyl overdoses in Kentucky: epidemiology and surveillance // Int. J. Drug Policy. 2017. V. 46. P. 120–129.

Solimini R., Pichini S., Pacifici R. et al. Pharmacotoxicology of non-fentanyl derived new synthetic opioids // Front. Pharmacol. 2018. V. 9. Art. 654. P. 1–8.

Stevenson G.W., Luginbuhl A., Dunbar C. et al. The mixed-action delta/mu opioid agonist MMP-2200 does not produce conditioned place preference but does maintain drug self-administration in rats, and induces *in vitro* markers of tolerance and dependence // Pharmacol. Biochem. Behav. 2015. V. 132. P. 49–55.

Suzuki J., El-Haddad S. A review: fentanyl and non-pharmaceutical fentanyls // Drug Alc. Depend. 2017. V. 171. P. 107–116.

Toll L., Berzetei-Gurske I.P., Polgar W.E. et al. Standard binding and functional assays related to medications development division testing for potential cocaine and opiate narcotic treatment medications // NIDA Res. Monogr. 1998. V. 178. P. 440–466.

Torralva P.R., Janowsky A. Noradrenergic mechanisms in fentanyl-mediated rapid death explain failure of naloxone in the opioid crisis // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2019. V. 371. № 2. P. 453–475.

Traynor J.R., Nahorski S.R. Modulation by μ-opioid agonists of guanosine-5'-O-(3-[^{35}S]thio)triphosphate binding to membranes from human neuroblastoma SH-SY5Y cells // Mol. Pharmacol. 1995. V. 47. № 4. P. 848–854.

Tyers M.B. A classification of opiate receptors that mediate antinociception in animals // Br. J. Pharmacol. 1980. V. 69. № 3. P. 503–512.

Ujváry I., Jorge R., Christie R. et al. Acryloylfentanyl, a recently emerged new psychoactive substance: a comprehensive review // Forens. Toxicol. 2017. V. 35. № 2. P. 232–243.

van Bever W.F., Niemegeers C.J., Schellekens K.H., Janssen P.A. N-4-Substituted 1-(2-arylethyl)-4-piperidinyl-N-phenylpropanamides, a novel series of extremely potent analgesics with unusually high safety margin // Arzneimittelforschung. 1976. B. 26. № 8. S. 1548–1551.

van Ree J.M., Slangen J.L., De Wied D. Intravenous self-administration of drugs in rats // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1978. V. 204. № 3. P. 547–557.

Volpe D.A., McMahon Tobin G.A., Mellon R.D. et al. Uniform assessment and ranking of opioid μ receptor binding constants for selected opioid drugs // Regul. Toxicol. Pharmacol. 2011. V. 59. № 3. P. 385–390.

Vucković S., Prostran M., Ivanović M. et al. Fentanyl analogs: structure-activity-relationship study // Curr. Med. Chem. 2009. V. 16. № 19. P. 2468–2474.

Wang Z.X., Zhu Y.C., Jin W.Q. et al. Stereoisomers of N-[1-hydroxy-(2-phenylethyl)-3-methyl-4-piperidyl]-N-phenylpropanamide: synthesis, stereochemistry, analgesic activity, and opioid receptor binding characteristics // J. Med. Chem. 1995. V. 38. № 18. P. 3652–3659.

Wang Y.H., Sun J.F., Tao Y.M. et al. Paradoxical relationship between RAVE (relative activity versus endocytosis) values of several opioid receptor agonists and their liability to cause dependence // Acta Pharmacol. Sin. 2010. V. 31. № 4. P. 393–398.

Wax P.M., Becker C.E., Curry S.C. Unexpected "gas" casualties in Moscow: a medical toxicology perspective // Ann. Emerg. Med. 2003. V. 41. № 5. P. 700–705.

White J.M., Irvine R.J. Mechanisms of fatal opioid overdose // Addiction. 1999. V. 94. № 7. P. 961–972.

Woods J., Medzihradsky F., Smith C. et al. Evaluation of new compounds for opioid activity: 1987 annual report // NIDA Res. Monogr. 1988. V. 81. P. 543–590.

Xu H., Yao Y.H., Zhu Y.C. et al. Potent 3-methylfentanyl analogs: morphine-like catalepsy and receptor binding characteristics // Zhongguo Yao Li Xue Bao. 1987. V. 8. № 4. P. 289–292.

Yong Z., Hao W., Weifang Y. et al. Synthesis and analgesic activity of stereoisomers of *cis*-fluoro-ohmefentanyl // Pharmazie. 2003. V. 58. № 5. P. 300–302.

Yoshida Y., Koide S., Hirose N. et al. Fentanyl increases dopamine release in rat nucleus accumbens: involvement of mesolimbic mu- and delta-2-opioid receptors // Neuroscience. 1999. V. 92. № 4. P. 1357–1365.

Zawilska J.B. An expanding world of novel psychoactive substances: opioids // Front. Psychiatry. 2017. V. 8. Art. 110. P. 1–14.

Zhang L., Walker E.A., Sutherland J. II, Young A.M. Discriminative stimulus effects of two doses of fentanyl in rats: pharmacological selectivity and effect of training dose on agonist and antagonist effects of mu opioids // Psychopharmacology. 2000. V. 148. № 2. P. 136–145.

Zhu Y., Ge B., Fang S. et al. Studies on potent analgesics. I. Synthesis and analgesic activity of derivatives of fentanyl // Yao Xue Xue Bao. 1981. V. 16. P. 199–210.

On the Biological Activity of Design Drugs from the Group of Synthetic Opioids

A. I. Golovko[a, *, **], Ju. Ju. Ivnitsky[a], M. B. Ivanow[a], V. L. Rejniuk[a], and V. K. Kozlov[a]

[a] *Institute of Toxicology of Federal Medico-Biological Agency of Russia, Saint Petersburg, Russia*

**e-mail: institute@toxicology.ru*

***e-mail: prgolovko@inbox.ru*

Information about the biological activity of design synthetic opioids is presented. Classifications of such agents are considered. Comparisons of synthetic opioids and opium alkaloids are given for analgesic, addictive effects, and the ability to cause respiratory depression. The unusual biological activity of design opioids is based on their high affinity for μ-opioid receptors, pronounced agonistic properties, and the ability to cross the blood-brain barrier. The presented biological characteristics allow classifying design synthetic opioids as the most dangerous drugs in illicit traffic.

Keywords: design synthetic opioids, biological activity, μ-opioid receptors, affinity, agonistic properties