

Кафедра фармакології, загальної та клінічної фармації

Кваліфікаційна робота

на здобуття ступеня вищої освіти «магістр» на тему:

**«ДІАГНОСТИКА ГОСТРИХ ОТРУЄНЬ НОВИМИ ПСИХОАКТИВНИМИ
РЕЧОВИНАМИ (НПР): ТОКСИКОХІМІЧНІ ТА БІОХІМІЧНІ ПІДХОДИ»**

Виконав: студент 5 курсу денної форми навчання
спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація»

групи 431а ФАРШІ ЕЛЬ МЕХДІ

Керівник: к.б.н., доцент В.Ю. СЛЕСАРЧУК

Рецензент: Зав. аптеки № 9 ОКП «Фармація»,
провізор вищої категорії, голова ради
роботодавців зі спеціальності Фармація, промислова фармація
Ірина ЗАВАДСЬКА

Рекомендовано до захисту:	Захищено на засіданні ЕК №_____
протокол засідання кафедри	протокол №1 від «18» грудня 2025 р.
№7 від 27 листопада 2025 р.	Оцінка добре / В / 176
Завідувач кафедри	(за нац.шкалою/ за шкалою ECTS/ бал)
доцент Антон ЛЄВИХ	Голова ЕК доцент Антон ЛЄВИХ

Дніпро – 2025

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	3
ВСТУП	4
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ГОСТРИХ ОТРУЄНЬ НОВИМИ ПСИХОАКТИВНИМИ РЕЧОВИНАМИ (НПР).....	7
1.1. Поняття НПР та особливості їх появи на ринку.....	7
1.2. Класифікація НПР та їх токсикологічні характеристики	9
РОЗДІЛ 2. ТОКСИКОЛОГІЧНИЙ ПРОФІЛЬ НОВИХ ПСИХОАКТИВНИХ РЕЧОВИН.....	О
шибка! Закладка не определена.	
2.1. Клінічна картина отруєнь, механізм токсичності.....	Ошибка! Закладка не определена.
2.1.1. Синтетичні катіони.....	15
2.1.2. Синтетичні канабіноїди.....	17
2.2. Метаболізм НПР.....	19
2.3. Наслідки вживання НПР.....	20
2.4. Статеві та гендерні відмінності у вживанні НПР.....	22
РОЗДІЛ 3. ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА ГОСТРИХ ОТРУЄНЬ НПР: ТОКСИКОХІМІЧНІ ТА БІОХІМІЧНІ ПІДХОДИ	26
3.1. Загальні токсикохімічні методи виявлення НПР.....	Ошибка! Закладка не определена.6
3.1.1. Виявлення синтетичних канабіноїдів.....	29
3.1.2. Методи виявлення та схеми аналізу синтетичних катинонів.....	31
3.2. Загальні біохімічні методи виявлення НП.....	Ошибка! Закладка не определена.4

ВИСНОВКИ.....	Ошибка! Закладка не определена.
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	39
АНОТАЦІЯ.....	44
ДОДАТКИ	45

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

1. НПП – (New Psychoactive Substances) – нові психоактивні речовини
2. UNODC - Управління ООН з наркотиків і злочинності
3. EMCDDA - Європейський центр моніторингу наркотиків і наркоманії
4. СК - Синтетичні канабіноїди
5. P₄₅₀ (CYP₄₅₀) –цитохром
6. ГХ – газова хроматографія
7. ВЕРХ - високоефективна рідинна хроматографія,
8. МС - мас-спектрометрія

ВСТУП

Актуальність теми. За останнє десятиліття спостерігається стрімке зростання кількості нових психоактивних речовин (НПР), які з'являються на нелегальному ринку під виглядом «дизайнерських» наркотиків [1]. Швидка поява нових речовин пов'язана з активною діяльністю нелегальних хімічних лабораторій, які модифікують структуру відомих психотропів з метою обходу законодавства. У 2010–2023 рр. у світі ідентифіковано понад 1190 нових НПР, з яких близько 60–80 щороку вперше реєструються Європейським центром моніторингу наркотиків та наркотичної залежності [2, 3]. Ці сполуки, які являють собою похідні фенілетиламінів, катіонів, піперазинів, синтетичних канабіноїдів, опіоїдів та інших структурних класів, створюються з метою уникнення правового контролю, але зберігають або навіть підсилюють психотропну та токсичну дію. Особливу небезпеку становлять гострі отруєння НПР, які характеризуються поліморфною клінічною картиною, часто атиповою у порівнянні з відомими наркотиками. Відсутність специфічних лабораторних тестів, а також швидка зміна складу ринку НПР ускладнюють діагностику та ідентифікацію цих речовин у біологічних зразках. внаслідок чого важко вибрати тактику лікування, що стає викликом для для лікуально-профілактичних закладів.

Сучасна токсикохімічна діагностика гострих отруєнь потребує постійного оновлення баз даних, розробки аналітичних підходів (зокрема, з використанням методів тонкошарову хроматографії, хромато-мас-спектрометрії, високоефективної рідинної хроматографії тощо), а також пошуку біохімічних маркерів, що відображають системну дію НПР на організм.

Таким чином, проблема діагностики гострих отруєнь новими психоактивними речовинами є надзвичайно актуальною для фармацевтичної, токсикологічної та лабораторної практики, оскільки своєчасне виявлення НПР дозволяє не лише встановити причину інтоксикації, а й розробити ефективні підходи до терапії та профілактики.

Мета дослідження: на основі аналізу сучасних наукових даних узагальнити токсикохімічні та біохімічні підходи до діагностики гострих отруєнь новими психоактивними речовинами, визначити їхні переваги, обмеження та перспективи розвитку.

Для досягнення поставленої мети необхідно вирішити наступні завдання:

1. Провести аналіз класифікації нових психоактивних речовин за хімічною структурою та фармакологічною дією. Охарактеризувати основні клінічні прояви гострих отруєнь НПР різних груп.
2. Розглянути токсикокінетичні особливості метаболізму НПР та шляхи їх елімінації з організму.
3. Узагальнити сучасні токсикохімічні методи виявлення НПР у біологічних середовищах та проаналізувати біохімічні маркери ураження при гострих отруєннях НПР.
4. Узагальнити перспективні напрямки розвитку токсикохімічних і біохімічних досліджень у цій сфері.

Методи дослідження. Головним методом, який використовували при підготовці кваліфікаційної роботи, був інформаційний пошук (робота з літературою). Об'єктом дослідження були інформаційні ресурси бібліотеки та інтернету, у тому числі база даних PubMed (наукові статті, монографії, посібники). Для пошуку інформації у пошукову строку вводили ключові слова за темою дослідження та аналізували отримані літературні джерела.

Новизна та значення одержаних результатів. В роботі охарактеризовано та проведено аналіз світового досвіду сучасних підходів до токсикохімічної та біохімічної діагностики НІР у біологічних середовищах, а також у систематизації сучасних даних щодо їх метаболізму, токсичності та аналітичних викликів.

Апробація результатів дослідження. Результати наукової роботи представлені в якості тез «Синтетичні канабіноїди як виклик сучасній токсикології: проблеми діагностики та контролю» на Міжнародній мультидисциплінарній науковій інтернет-конференції (м. Тернопіль, Україна, м. Ополе, Польща, 21-22 жовтня 2025 р.) і отримано сертифікат учасника. URL: <https://www.economy-confer.com.ua/full-article/6488/> (Додаток 1).

Структура роботи. Кваліфікаційна робота обсягом 45 сторінок друкованого тексту складається із 3 розділів, містить 3 таблиці та 4 рисунків, 1 додаток, список використаних джерел налічує 34 найменувань.

РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ГОСТРИХ ОТРУЄНЬ НОВИМИ ПСИХОАКТИВНИМИ РЕЧОВИНАМИ (НПР)

1.1. Поняття нових психоактивних речовин та особливості їх появи на ринку

Ринок нових психоактивних речовин характеризується великою кількістю речовин, які продовжують виявлятися щороку. Нові психоактивні речовини НПР — це синтетичні або рослинні сполуки, що відтворюють психотропну дію класичних наркотиків, але не перебувають під міжнародним контролем на момент своєї появи. За визначенням UNODC, НПР — це «речовини з психоактивними властивостями, що не регулюються Єдиною конвенцією ООН 1961 року чи Конвенцією про психотропні речовини 1971 року» [2]. У 2021 році держави-члени ЄС вилучили рекордні 8,5 тонни нових психоактивних речовин [3]. Швидка поява нових речовин пов'язана з активною діяльністю нелегальних хімічних лабораторій, які модифікують структуру відомих психотропів з метою обходу законодавства. НПР дуже часто конструюються як структурні варіанти вже заборонених речовин: змінюється одна радикальна група — і нова молекула виходить на ринок. Це ускладнює регуляцію: з моменту появи до заборони може минути 6–18 місяців, що дозволяє нелегальним виробникам продавати небезпечні речовини без наслідків. У деяких країнах (Велика Британія, Німеччина, Японія) запроваджені «закони аналогів», що дозволяють контролювати цілу групу речовин. Утім, навіть вони не завжди встигають за темпом появи нових структур-молекул НПР.

Особливої уваги заслуговує той факт, що серед НПР домінують речовини з високою токсичністю: синтетичні канабіноїди, катіони, фенетиламіни, імітації опіоїдів, триптаміни тощо. Ризик токсичності підсилюється невідомими домішками, високою активністю в малих дозах і відсутністю клінічних досліджень безпеки.

Згідно з EMCDDA (2023), у ЄС лише за один рік повідомлено понад 6400 гострих інтоксикацій, пов'язаних з НПР. Найчастіше фіксуються випадки із синтетичними катіонами та канабіноїдами. У США за даними CDC, у 2022 році понад 11 % смертей, пов'язаних із наркотиками, були викликані нерегульованими НПР-опіоїдами, зокрема нітазенами. Після 2018 року в Україні зростає поширеність мережевого («закладкового») розповсюдження психостимуляторів та канабіноїдів нового покоління. Найчастіше виявляються: 3-MMC, α -PVP, MDMB-4en-PINACA, метонітазен.

У токсикологічних центрах України (Київ, Харків, Дніпро) у 2020–2024 рр. фіксується збільшення частки інтоксикацій НПР серед молоді 16–30 років. Значна частина пацієнтів надходить у стані збудження, психозів, гіпертермії чи коми.

Стрімкий ріст НПР можна спостерігати по даним відповідних органів з вилучення цих з речовин: з 0,001г до 10 г з 2017 по 2020 роки [4, 5]. Стрімкий зріст виробництва НПР обумовлений відсутністю географічних обмежень на відміну від виробництва героїну та кокаїну. Основним ризиком для здоров'я при вживанні НПР є недоступність можливості перевірити фактичний склад вживаної речовини: тобто люди не знають, що вони насправді вживають. Інші ризики, пов'язані зі здоров'ям, включають проблеми з психічним здоров'ям та підвищений ризик передачі вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ), а також вірусу гепатиту С (ВГС), спричинені небезпечним вживанням наркотиків (переважно ін'єкціями). Поки що не існує спеціальних методів лікування для людей з проблемами залежності від НПР, оскільки основна увага, як і раніше,

приділяється традиційним наркотикам, зокрема вживанню опіатів [4, 5]. Також існує проблема ідентифікації, визначення об'єктивних даних про цю групу психоактивних речовин. Для цього, у світовій практиці, виходять з таких основних джерел [4]:

- судово-медична експертиза трупів;
- дані, які є в токсикологічних відділеннях лікарень;
- випадки при керуванні транспортними засобами в стані наркотичного сп'яніння.

На жаль, в Україні виходять тільки з кількості вилучень заборонених речовин відповідними органами, з судово-медичної експертизи трупів та анкетування/опитування за різними групами громадян.

Ці сполуки становлять особливу небезпечність через їхню високу потужність та здатність викликати важкі інтоксикації при надзвичайно низьких дозах. 1 Летальні випадки, пов'язані з НПР, часто ускладнюються полінаркоманією, коли в біологічних зразках виявляється одночасно присутність кількох психоактивних, рецептурних чи нелегальних речовин. Найбільш поширеними класами НПР, які виявляються у фатальних випадках, залишаються синтетичні опіоїди, синтетичні катинони, фенетиламіни/амфетаміни та синтетичні канабіноїди.

1.2 Класифікація НПР та їх токсикологічні характеристики

НПР можна поділити на три групи: перша – це лікарські засоби, які вживають з немедичною метою, друга – це речовини, які підлягають міжнародному та національному контролю та занесені в відповідні Переліки

[4-6] та третя – речовини, статус яких поки не визначено і не внесені до Переліків.

До першої групи належать синтетичні опіоїди — фентанілові сполуки. Це категорія високоефективних штучних опіоїдів короткої дії, що проявляють властивості наркотичних анальгетиків [4]. До Списку I Єдиної конвенції про наркотичні засоби 1961 року внесено 13 різновидів фентанілу (ацетил-альфа-метилфентаніл, альфентаніл, альфа-метилфентаніл, альфа-метилтіофентаніл, бета-гідроксифентаніл, бета-гідрокси-3-метилфентаніл, фентаніл, 3-метилфентаніл, 3-метилтіофентаніл, парафлуорофентаніл, реміфентаніл, суфентаніл та тіофентаніл). Із них лише чотири (альфентаніл, фентаніл, реміфентаніл і суфентаніл) офіційно дозволені для медичного застосування. Паралельно існує велика кількість незаконно виготовлених фентанілів, які часто продають як домішки до героїну. Через надзвичайно високу активність такі сполуки можуть спричинити вкрай тяжкі наслідки. До цього переліку належать і нові класи речовин, наприклад похідні ізотонітазину, з яких лише частина перебуває під контролем у США. У зв'язку з цим сьогодні питання їх поширення та виявлення стає однією з ключових проблем, що ускладнює сучасну опіїдну кризу [4, 8, 9].

До другої групи належать НПР належать синтетичні сполуки, так звані «дизайнерськими наркотиками», які спеціально створюють і вводять у незаконний обіг як замінники речовин, що перебувають під міжнародним контролем. Вони можуть бути як забороненими, так і такими, що ще не внесені до офіційних списків, або ж зовсім новими хімічними структурами. До цієї групи відносять сполуки, подібні за будовою або за фармакологічною дією до контрольованих речовин [4].

Агоністи канабіноїдних рецепторів включають кілька підгруп:

Основні класи синтетичних канабіноїдів можна розділити на такі основні хімічні класи: класичні канабіноїди, карбазоли, циклогексилзаміщені феноли, нафтоїліндоли, URB-клас та бензоїліндоли. Нові синтетичні канабіноїди регулярно розробляються як легальними, так і підпільними хіміками, і вони відрізняються додаванням або видаленням замісної групи, що ускладнює прогнозування та моніторинг фармакологічних профілів нових сполук, що виходять на ринок. Синтетичні канабіноїди демонструють обмежену структурну схожість з d9-THC і називаються синтетичними канабіноїдами через їхні фармакологічні механізми. Тому, якщо вони не включені спеціально до довідкових баз даних, вони зазвичай не виявляються в звичайних процедурах скринінгу на наркотики, таких як аналізи сечі.

1. Класичні канабіноїди. До них належать тетрагідроканабінол та інші природні компоненти канабісу, а також їх синтетичні аналоги, наприклад AM-411, AM-906, HU-210, O-1184.
2. Некласичні канабіноїди. Це циклогексилфеноли та 3-арилциклогексаноли (зокрема CP-55,244; CP-55,940; CP-47,497 і гомологи C6–C9).
3. Гібридні канабіноїди. Молекули з ознаками і класичних, і некласичних структур (наприклад AM-4030).
4. Аміноалкіліндоли, що поділяються на:
 - а) нафтоїліндоли: JWH-015, JWH-018, JWH-073, JWH-081, JWH-122, JWH-200, JWH-210, JWH-398;
 - б) фенілацетиліндоли: JWH-250, JWH-251;
 - в) бензоїліндоли: правадолін, AM-694, RSC-4;
 - г) нафтилметиліндоли: JWH-184;
 - д) циклопропоїліндоли: UR-144, XLR-11;

- f) адамантиліндоли: АВ-001, АМ-1248;
g) індолкарбоксаміди: APICA, STS-135.

5. Ейкозаноїди. Ендогенні канабіноїди нахшталт анандаміду та їх штучні варіанти, наприклад метанандамід (АМ-356).

6. Інші групи, до яких належать різні рідкісні структурні класи: діарилпіразоли (наприклад Rimonabant®), нафтилпіроли (JWH-307), нафтилметиліндени (JWH-176), індазолкарбоксаміди (APINACA) [4].

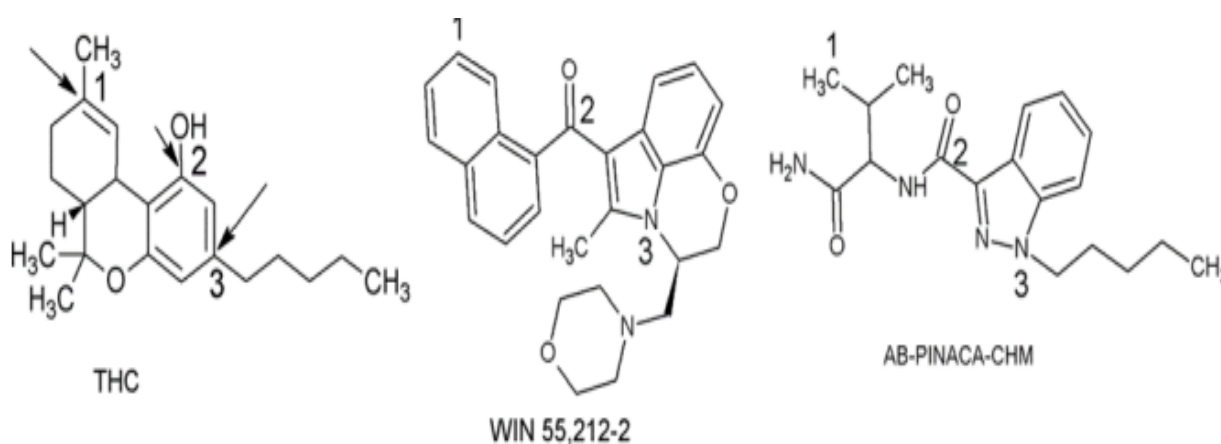


Рис.1.1 Функціональні групи (1-3) у структурі синтетичних канабіноїдів, що визначають їх фізіологічну активність

В даний час синтезовано та досліджено близько 200 індивідуальних СК, яким присвоєно різні кодові позначення, пов'язані з іменами вчених ("JWH" - John W. Huffman; "AM" - Олександрос Макріянис) або установ, компаній, де вони були вперше синтезовані ("HU" - Єврейський університет в Єрусалимі; "CP" - Charles Pfizer). Однак найбільш поширені кодові позначення СК, пов'язані з їхньою хімічною структурою. EMCDDA використовувала цей підхід для опису нових сполук та їх складових частин: хвіст, ядро, сполучна група та приєднана група.

Піперазіни. Це похідні піперазину, серед яких трапляються як лікарські засоби, так і заборонені психостимулятори. До таких відносять, зокрема,

бензилпіперазин (БЗП), 1-(3-трифторметилфеніл)піперазин (ТФМФП), 1-(3-хлорфеніл)піперазин (mХФП) [4].

Катинони. До поширених синтетичних катинонів першого покоління (природний катинон є основною психоактивною сполукою, що міститься в листі ката) належать меткатинон, 4-метилметкатинон (мефедрон, 4-ММС, вперше розроблений у 1920-х роках), 3,4-метилендіокси-N-метилкатинон (метилон) та 3,4-метилендіоксипіровалероне (MDPV), а потім друге покоління, що складається з 4-метил-N-етилкатинону (4-МЕС), 4-фторметкатинону (флефедрон, 4-FMC), його позиційного ізомеру 3-фторметкатинону (3-FMC) та α -PVP (α -піролідінопентіофенон). Синтетичні катинони за структурою подібні до стимуляторів амфетамінового типу та хімічно називаються аналогами β -кетонів через карбонільну ($=O$) групу в β -вуглеці. Поширеною фармакофорною групою, відповідальною за психоактивний ефект, що спостерігається в синтетичних стимуляторах, є фенетиламін, а його похідні, як повідомляється, становлять щонайменше 37% нових психоактивних речовин, доступних на ринку незаконних наркотиків [4, 10, 11].

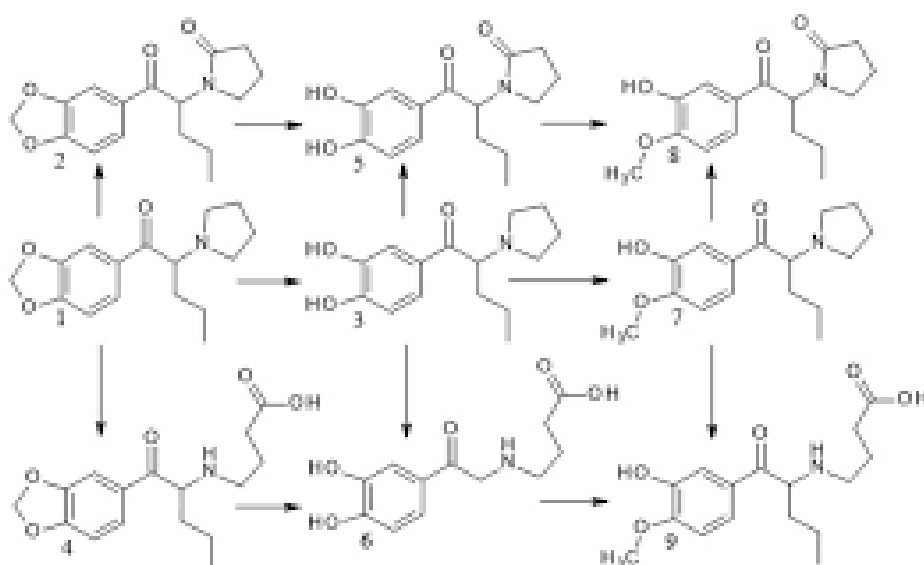


Рис. 1.2 Хімічна структура катинонів: α -PVP, МДПВ, мефедрону

Термін «нова психоактивна речовина» є юридичним визначенням, і не існує універсально узгодженого способу класифікації нових психоактивних речовин [11]. Традиційно встановлені рекреаційні наркотики та нові психоактивні речовини функціонально класифікуються на три широкі категорії (стимулятори, галюциногени та депресанти) на основі характеристик, що спостерігаються при гострих побічних ефектах; останнім часом, з еволюцією нових психоактивних речовин, їх часто розглядають у чотирьох, дещо перекриваючих функціональних категоріях, пов'язаних з їхньою хімічною структурою та психофармакологічними бажаними та небажаними ефектами: стимулятори, канабіноїди, галюциногени та депресанти [11]. Найбільш небезпечними є синтетичні канабіноїди, катіони та нові синтетичні опіоїди. Тому зупинимося на них більш ретельно.

РОЗДІЛ 2. ТОКСИКОЛОГІЧНИЙ ПРОФІЛЬ НОВИХ ПСИХОАКТИВНИХ РЕЧОВИН

2.1 Клінічна картина отруєнь, механізм токсичності.

Токсикокінетика – шляхи надходження, абсорбція організмом, метаболізм, розподіл/накопичення, виведення.

2.1.1 **Синтетичні катіони** частіше приймають або інтраназально (вдування порошку через ніс) або перорально. На сьогодні також описано ректальне введення, натирання ясен, інгаляція та внутрішньом'язове або внутрішньовенне введення [10].

Тривалість дії синтетичних катіонів зазвичай становить приблизно 3–6 годин. Клінічні прояви - характеризуються підвищенням фізичної активності, зростанням працездатності, покращенням настрою та зниженням апетиту. У частини споживачів приймання цих речовин може супроводжуватися розвитком галюцинаторно-параноїдного синдрому. Також відзначають широкий спектр соматоневрологічних ускладнень: інфаркт міокарда, геморагічний і ішемічний інсульт, миготливу аритмію, пароксизми шлуночкової тахікардії, епілептичний статус, гостру ниркову недостатність, серотоніновий синдром зі злоякісною гіпертермією, а також значний ризик формування психофізичної залежності [10, 12].

До типових ефектів уживання синтетичних катіонів належать підвищення енергійності, посилення емпатії та відкритості, зростання лібідо,

відчуття ейфорії, збільшення рухливості, багатослівність, постійне прагнення до активності чи дії, поліпшення настрою, зменшення агресивності, ясність мислення, посилене сприйняття музики. Паралельно спостерігаються небажані реакції – рясне потовиділення, різкий неприємний запах тіла, серцебиття, нудота і блювання, головний біль, м'язові посмикування, запаморочення та короточасні порушення пам'яті [10-12]. У поодиноких випадках реєструють непритомність, зміни сегмента ST та міокардит [12].

Механізм дії. Синтетичні стимулятори збільшують концентрацію моноамінових нейромедіаторів DA та 5HT і меншою мірою норадреналіну (NE) у синаптичній щілині, що потім опосередковує стимулюючі ефекти. За збільшення концентрації моноамінів у синаптичній щілині відповідають два різні механізми. По-перше, відбувається стимуляція неекзоцитотичного вивільнення нейромедіаторів шляхом пригнічення везикулярного транспортера моноамінів-2 (VMAT2) та зворотного припливу транспортера, тим самим стимулюючи вивільнення нейромедіаторів з цитозольного пулу або синаптичних везикул. По-друге, відбувається пригнічення поглинання нейромедіаторів із синаптичної щілини шляхом пригнічення транспортерів плазматичної мембрани, які відповідають за поглинання DA, 5HT та NE.

Історично синтетичні стимулятори розроблялися для лікування пацієнтів з паркінсонізмом, ожирінням або депресією, але їх незабаром вилучили через побоювання щодо їх зловживання та потенційної шкоди. Повідомлялося, що деякі з них використовувалися як когнітивні підсилювачі або «ноотропи» (класично для допомоги студентам з іспитами, а також деякі повідомлення про те, що фахівці використовують їх для підтримки уваги на роботі в стресових умовах) та як частина схем схуднення [15, 16]. Гостра шкода для фізичного та психічного здоров'я, пов'язана з використанням синтетичних стимуляторів, зумовлена симпатоміметичною токсичністю, яка може проявлятися як збудження, нудота, блювота, головний біль, серцебиття, тахікардія, гіпертензія та гіпертермія, а рідше як параноя, галюцинації, судоми

та колапс. Рідше повідомлялося про серйозні побічні ефекти - такі як значне пошкодження периферичних органів та рабдоміоліз, тоді як смертельні випадки були пов'язані з гіпертонічними кризами, гіпертермією, зупинкою серця та/або серотоніновим синдромом.

2.1.2. Синтетичні канабіноїди (СК) набагато потужніші, ніж натуральний канабіс, а також демонструють більшу ефективність, діючи як повні агоністи канабіноїдних рецепторів. Можливо, що, окрім високої потужності, деякі з них також можуть мати тривалий період напіврозпаду, що потенційно призводить до тривалого психоактивного ефекту [13, 14].

Потрапляння в організм – інгаляційний (куріння сумішей). Місцеві токсичні реакції формуються внаслідок регулярного впливу продуктів горіння на слизові оболонки верхніх дихальних шляхів. Виникають хронічні запальні процеси (фарингіти, ларингіти, бронхіти), що клінічно проявляються такими симптомами, як кашель, біль у горлі, слезотеча. Не є винятком імовірність виникнення злоякісних пухлин ротової порожнини, глотки, гортані та бронхів. Центральні токсичні реакції проявляються змінами функції центральної нервової системи, такими як ейфорія, безпричинний сміх або плач, порушення здатності зосередитися, орієнтуватися в просторі. При передозуванні виникають галюцинації, повна втрата контролю за власними діями, порушення та втрата свідомості.

Клініка гострого отруєння в цілому має схожість з отруєнням природними канабіноїдами (марихуана, гашиш), проте в ряді випадків спостерігаються більш тяжкі прояви. Основними клінічними синдромами є збудження, пригнічення, галюцинаторний і змішаний. Синдром збудження проявляється почервонінням очей, звуженням зіниць (із послабленням фотореакції), гіпертензією, тахікардією, сухістю в роті, занепокоєнням, збудженням, дезорієнтацією, розмашистістю рухів, неприродністю поз. Синдром пригнічення проявляється: пригніченням загального стану постраждалого;

фіксованим поглядом; блідістю шкіри; загальною м'язовою слабкістю; загальмованістю рухів; головокружінням; послабленням фотореакції зіниць; психічною загальмованістю (нерідко до повної втрати продуктивного контакту); дезорієнтацією та відчуттям страху. Для синдрому пригнічення характерним є зниження тону м'язів обличчя та мовленнєвої мускулатури, неможливістю чітко вимовити власне ім'я, пояснити обставини отруєння. Гемодинамічні розлади при синдромі пригнічення проявляються найчастіше тахікардією; зниженням артеріального тиску, серцебиттям. Галюцинаторний синдром проявляється дезорієнтацією, безпричинним сміхом, балакучістю та перепадами настрою постраждалого; маренням, неадекватною оцінкою ситуації та подій.

Механізм дії СК.

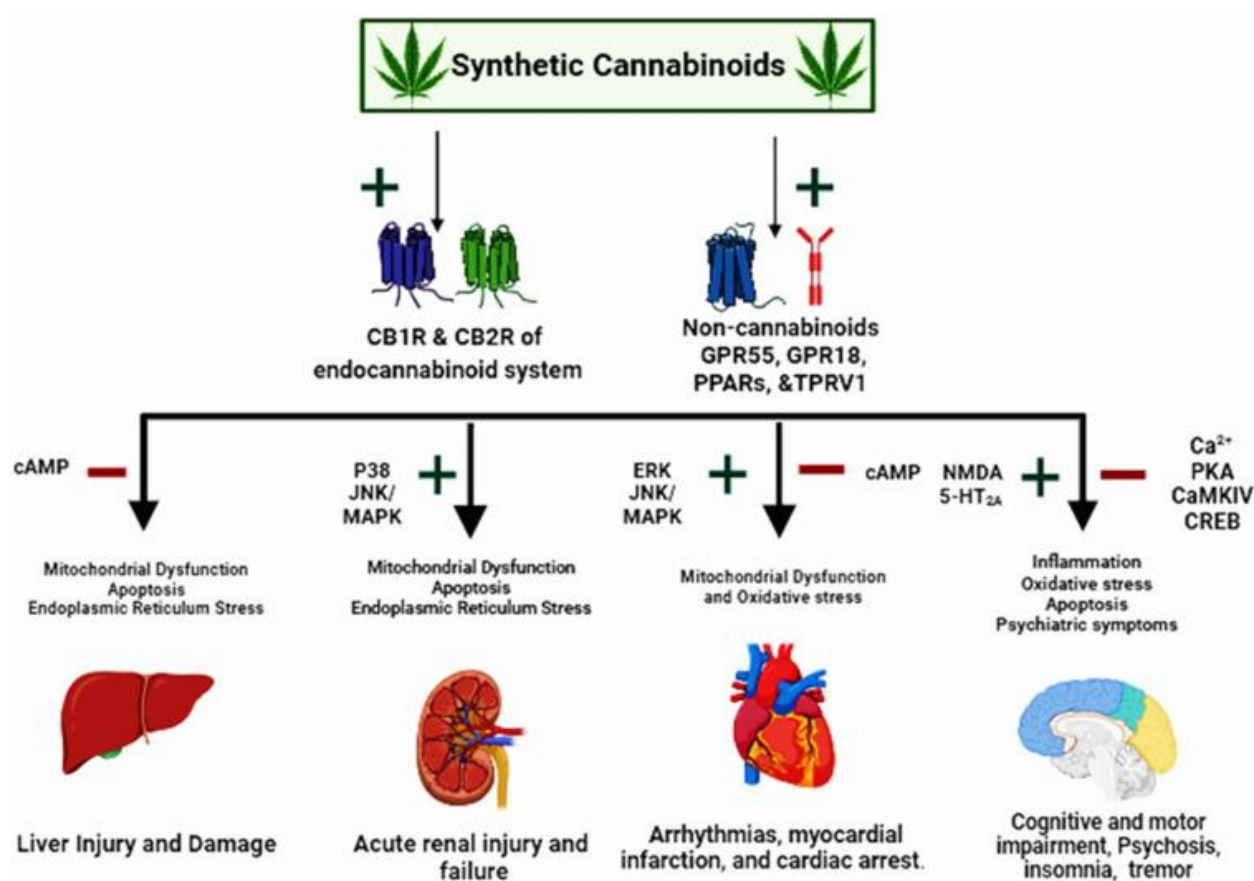


Рис. 2.1. Графічна анотація механізмів токсичної дії СК

(<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10785485/>)

Синтетичні канабіноїди (СК) впливають на ендоканабіноїдну систему в багатьох органах тіла і можуть ініціювати патофізіологічні зміни. Більшість побічних ефектів СК, опосередковуються активацією канабіноїдного рецептора 1 (CB1R) та канабіноїдного рецептора 2 (CB2R). Активація цих рецепторів може активувати багато сигнальних шляхів, включаючи оксидативний стрес, запалення та апоптоз, що зрештою може призвести до шкідливих змін у багатьох органах. Окрім активації канабіноїдних рецепторів, СК можуть діяти на неканабіноїдні мішені, такі як рецептори орфанного G-білка GPR55 та GPR18, рецептори, активовані проліфераторами пероксисом (PPAR), та ванілоїдний транзиторний рецепторний потенціал 1 (TRPV1), які широко експресуються в мозку та серці, а їх активація опосередковує багато фармакологічних ефектів СК. Таким чином, у осіб, які зловживають СК виявляються мультисистемні ускладнення: зокрема неврологічні, серцево-судинні, ниркові та печінкові ефекти [14].

2.2 Метаболізм НПР. Метаболізм НПР є ключовим аспектом у токсикологічному аналізі, оскільки багато вихідних сполук швидко виводяться з крові, роблячи метаболіти основними маркерами впливу та отруєння. Загальною характеристикою є їх інтенсивна біотрансформація, переважно в печінці, що призводить до утворення численних метаболітів. Елімінація цих метаболітів, як правило, відбувається нирками у вигляді глюкуронідних та сульфатних кон'югатів .

Особливості метаболізму за класами НПР:

1. Синтетичні Канабіноїди (СК):

- СК характеризуються утворенням **десяток метаболітів**, які часто є унікальними для кожної конкретної молекули.
- *Приклад:* Метаболізм **MDMB-4en-PINACA** призводить до утворення глюкуронідованих метаболітів M2, M3 та M7, які виявляються у сечі протягом більше ніж 24 годин після прийому.

2. Катіони:

- Метаболічні перетворення катіонів відбуваються за кількома основними механізмами:
 - Редукція кетогрупи з утворенням β -гідроксиформ.
 - N-деалкілювання.
 - Ароматичне гідроксилювання.
- *Приклад:* Для α -PVP ключовим цільовим аналітом у біологічних зразках є метаболіт 4-OH-PVP.

3. Опіюди (Фентаніли, Нітазени):

- Цей клас речовин також піддається метаболічним змінам.
- *Приклад:* Метонітазен метаболізується з утворенням високостійких метаболітів, які можуть бути визначені методом LC-MS/MS у крові навіть через 24 години після застосування, що підкреслює їхню важливість для ретроспективного аналізу.

2.3 Наслідки вживання НПР

Протягом останнього десятиліття численні звіти пов'язували вживання СК з виникненням широкого спектру серйозних негативних наслідків для здоров'я. Ці наслідки не обмежуються лише центральною нервовою системою (ЦНС), але й стосуються серцево-судинної, ниркової, дихальної, травної та імунної систем. Найчастіше повідомляються про токсичні ефекти, пов'язані із застосуванням СК, такі як збудження, тривога, сонливість, нудота, блювання, пригнічене дихання, тахікардія, гіпертензія, м'язові посмикування, а також більш небезпечні наслідки, такі як психоз, когнітивні порушення, інсульт, судоми, серцеві ускладнення, гостра ниркова недостатність та гостре ураження печінки (рис.2.2). Крім того, за останні роки значно зросла кількість повідомлень про смертельні випадки від передозування після вживання СК [13, 14].

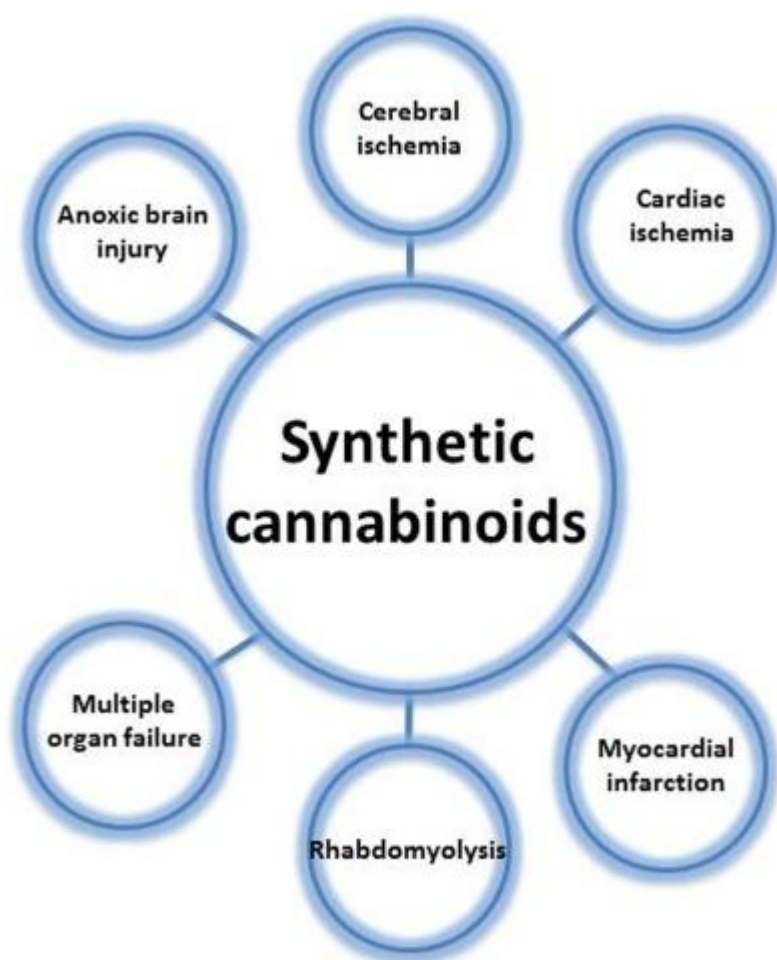


Рис.2.2. Токсичні ефекти синтетичних канобіноїдів.

Наслідки вживання синтетичних катіонів за звітами спеціалізованих медичних установ: кардіоваскулярні, психіатричні та неврологічні синдроми та симптоми. Найхарактерніший симптом – збудження, яке може розвиватися до тяжкого психозу, що потребує медикаментозної седації. Ускладнення, пов'язані з серцево-судинною системою, знаходяться на другому місці після збудження з агресією та становлять, приблизно від 25 до 30 % [10-12].

Багато НПР характеризуються високою біодоступністю та швидким всмоктуванням (через ліпофільність). Метаболізуються переважно в печінці через систему цитохрому P450, утворюючи активні або токсичні метаболіти, що значно впливає на тяжкість інтоксикації [8, 9]. Накопичення метаболітів може призводити до порушень функції печінки, нирок та серцево-судинної

системи, особливо при комбінованому вживанні декількох НПР або класичних наркотиків [10].

Всі ці сполуки становлять особливу небезпечність через їхню високу потужність та здатність викликати важкі інтоксикації при надзвичайно низьких дозах. Летальні випадки, пов'язані з НПР, часто ускладнюються полінаркоманією, коли в біологічних зразках виявляється одночасно присутність кількох психоактивних, рецептурних чи нелегальних речовин. Найбільш поширеними класами НПР, які виявляються у фатальних випадках, залишаються синтетичні опіоїди, синтетичні катинони, фенетиламіни/амфетаміни та синтетичні канабіноїди.

2.4. Статеві та гендерні відмінності у вживанні НПР.

Синтетичні канабіноїди (СК). Статеві та гендерні відмінності в рівні вживання канабісу, поширеності розладів, пов'язаних із вживанням канабісу, та фармакологічних ефектах послідовно описувалися як у клінічних дослідженнях, так і в дослідженнях на тваринах [17, 18]. Хоча вживання канабісу загалом більш поширене серед чоловіків, останні тенденції свідчать про те, що жінки скорочують цей розрив. Для синтетичних канабіноїдів ця тенденція ще більш виражена. Провівши аналіз літературних даних [17, 18], зробили основні висновки, що представили нижче

Патерни вживання:

- Гендерний розрив у вживанні СК є меншим, ніж для інших НПР, особливо серед осіб віком 12–34 років.
- Основними споживачами традиційно є молоді чоловіки, які часто поєднують СК з тютюном, алкоголем та марихуаною.
- Однак, жінки починають вживати СК у значно молодшому віці.

Відмінності у побічних ефектах: Дані щодо гендерних відмінностей у реакції на СК є суперечливими.

- Одне дослідження показало, що чоловіки частіше потребували допомоги у відділенні невідкладної допомоги після вживання СК (78% випадків), ніж після вживання канабісу (66%).
- Інше дослідження виявило, що хоча рівень психозу після вживання СК був однаково високим в обох статей (79% у жінок, 80% у чоловіків), жінки виявлялися значно більш збудженими, ніж чоловіки.

Дані доклінічних досліджень. Дослідження на тваринах підтверджують існування суттєвих статевих відмінностей у реакції на канабіноїди [19-21].

- **Сприйнятливість та залежність:** Самки щурів швидше, ніж самці, набувають навичок самостійного введення СК, стабілізують споживання на вищих дозах і демонструють сильніше відновлення тяги до наркотику. Це вказує на їхню потенційно вищу вразливість до розвитку залежності.
- **Чутливість до ефектів:** Самки гризунів є більш чутливими до впливу канабіноїдів на рухову активність та сильніше страждають від порушень просторового навчання.
- **Біологічні механізми:** Можливі причини цих відмінностей включають:
 - Різну щільність або функцію рецепторів CB1.
 - Специфічний для статі тонус ендоканабіноїдної системи.
 - Статевий диморфізм у сигнальних шляхах.
 - Вплив статевих гормонів та фармакокінетичні відмінності.

Критична прогалина в знаннях: на сьогодні не існує жодного дослідження на тваринах, присвяченого вивченню статевих відмінностей в ефектах СК останнього покоління.

Синтетичні катинони («Солі для ванн»). Типовими споживачами синтетичних катинонів є молоді чоловіки віком 20-30 років, часто з досвідом полінаркоманії. Однак дані про гендерні відмінності в ефектах неоднозначні.

- **Патерни вживання:** Інтернет-опитування показало, що характер вживання мефедрону є подібним у чоловіків та жінок.
- **Мотивація до припинення:** Жінки частіше називають страх перед наслідками (збільшення дози/частоти) як важливу причину для припинення вживання, що може свідчити про різне сприйняття ризиків.

Дані доклінічних досліджень та суперечності (табл. 1). Дослідження на тваринах демонструють суперечливі результати щодо статевих відмінностей у реакції на катинони, що ускладнює формування чітких висновків [17].

Таблиця 1.

Гендерні відмінності впливу катинонів у гризунів в експерименті

Препарат	Ефект	Статеві відмінності
Катинон	Рухова активність	Значно вища у самок
	Температура тіла (з кофеїном)	Підвищується у самців, але не у самок
Метилон	Тривожна поведінка (у підлітків)	Вища у самок
	Гіпертермія та толерантність	Самки розвивають толерантність значно швидше; самці довше демонструють гіпертермічну реакцію
MDPV	Серцево-судинні ефекти	Триваліші та потужніші у самців
	Винагорода vs. уникнення	Порівнянна винагорода, але слабше умовне уникнення смаку у самок (вказує на вищу вразливість)
α-PVP (флакка)	Самостійне введення	В одному дослідженні відмінностей не виявлено
	Винагорода та негативні ефекти	В іншому дослідженні більша винагорода та сильніша гіпертермія у самців

Прогалини в дослідженнях та майбутні напрямки. Аналіз наявних даних виявляє критичні прогалини в науковому розумінні впливу НПР, що перешкоджає розробці ефективних клінічних підходів. На відміну від канабіноїдів, практично немає інформації про те, чи взаємодіють синтетичні катинони зі статевими гормонами (естрогеном та тестостероном). Це є ключовим недоліком, оскільки відомо, що ці гормони регулюють дофамінові та серотонінові системи мозку, на які націлені катинони. Існує нагальна потреба у проведенні досліджень, спеціально розроблених для вивчення ролі статі як біологічної змінної у фармакологічних та токсикологічних ефектах як СК останнього покоління, так і синтетичних катинонів. Глибше розуміння цих відмінностей дозволить медичним працівникам та фахівцям у галузі громадського здоров'я розробляти більш доцільні та гендерно-чутливі стратегії профілактики та лікування інтоксикацій, спричинених НПР.

Таким чином, клінічні прояви гострого отруєння НПР надзвичайно різноманітні й часто нетипові, що ускладнює встановлення діагнозу. Найчастіше спостерігаються серотонінова токсичність, надмірна симпатоміметична активація, психомоторне збудження, тяжкі порушення серцево-судинної системи, метаболічні зсуви та неврологічні розлади. Симптоматика залежить від типу речовини, дози, статі та особливостей організму пацієнта. Токсикокінетика НПР відзначається швидким метаболізмом за участю CYP450, утворенням багатьох метаболітів і швидким виведенням, що ускладнює лабораторне підтвердження отруєння. Для точної діагностики необхідно визначати як саму речовину, так і її метаболіти.

РОЗДІЛ 3. ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА ГОСТРИХ ОТРУЄНЬ НПР: ТОКСИКОХІМІЧНІ ТА БІОХІМІЧНІ ПІДХОДИ

3.1. Загальні токсикохімічні методи виявлення НПР

Тестування на нові психоактивні речовини (НПС) у клінічних та судово-медичних умовах може бути складним завданням, оскільки рутинне тестування таких сполук у осіб, які мають токсичність рекреаційних наркотиків, зазвичай не проводиться, а валідність та надійність тест-наборів значно варіюється у виявленні цих багатьох нових агентів. Крім того, у клінічній практиці пацієнтів зазвичай лікують на основі характеру токсичності, яку вони мають, а час виконання стандартного та комплексного скринінгу на НПР часто означає, що результати не будуть доступні у терміни, які вплинуть на клінічне ведення пацієнта [11]. При тестуванні на НПР також необхідно враховувати, що користувачі НПР ймовірно, вживатимуть додаткові безрецептурні ліки, інші заборонені наркотики, і те, що самі препарати можуть бути забруднені іншими забороненими наркотиками.

Британська мережа з лікування нових психоактивних речовин (NEPTUNE) визнає поточні обмеження в доступності своєчасного клінічного тестування, доступного під час гострих проявів токсичності НПР, і наразі рекомендує ставити діагнози токсичності переважно на основі клінічних ознак, а не шляхом тестування. Однак, токсидроми НПР можуть бути дуже неспецифічними (наприклад, токсичність синтетичних стимуляторів та синтетичних канабіноїдів), і, як зазначалося, користувачі могли приймати кілька НПР або інших речовин одночасно, що ускладнює ідентифікацію НПР, що викликають захворювання, лише за клінічними ознаками. Таким чином, надійне та клінічно валідоване тестування на НПР у зразках людини має безумовну цінність.

Для виявлення НПР використовувалися *колориметричні тести, імуноферментні аналізи та методи на основі мас-спектрометрії*. Огляд сучасної літератури показав, що відносно мало тестів здатні виявити понад 50 типів НПР [22].

Колориметричні методи базуються на реакції цільової сполуки з реагентом, що призводить до виявлення зміни кольору. Вони є простими у використанні, портативними тестами для місця використання, з обмеженою потребою в попередній підготовці зразка. До недоліків належать варіабельність у виявленні змін кольору користувачем, перехресна реактивність (пов'язана з хибнопозитивними результатами), а також обмежений спектр окремих сполук НПР, які можна протестувати в одному зразку [22].

Імуноферментні аналізи на НПР дозволяють проводити потенційно швидке тестування та підходять для тестування зразків, отриманих неінвазивним шляхом (зазвичай зразків сечі або розчинених наркотиків). Імунохроматографічні аналізи з латеральним потоком використовувалися в дослідженнях щодо зменшення шкоди, де споживачів опіатів заохочували самостійно тестувати наркотики на наявність фентанілу. Комерційно доступні імуноферментні аналізи обмежуються тестуванням відносно невеликої кількості НПР. Чутливість комерційно доступного імуноферментного аналізу також може бути обмеженою, оскільки дослідження перехресної реактивності серед п'яти комерційно доступних імуноферментних наборів, як повідомлялося, не змогло виявити 13 з 94 (14%) протестованих зразків НПР [23].

Методи на основі газової та рідинної хроматографічної мас-спектрометрії пропонують більш чутливу та специфічну ідентифікацію окремих НПР, а також дозволяють кількісно визначити НПР у біологічних зразках. Ці методи дозволяють відбирати проби з різних біологічних зразків,

включаючи кров, сечу, волосся, слину, міські стічні води та висушені зразки крові. Зразки для аналізу потребують попередньої лабораторної підготовки перед використанням для цих методів, хоча так звані методи «розведення та зйомки» проходять валідацію, щоб забезпечити швидшу підготовку біологічних зразків для рідинної хроматографії-мас-спектрометрії. Рідинна хроматографія з квадрупольною часопролітною мас-спектрометрією (LC-QTOF MS) продемонструвала певну перевагу над газовою хроматографією-мас-спектрометрією (GC MS) у виявленні більшості форм НПР у зразках сироватки. Бази даних спектральної інформації з відомих хімічних структур НПР наразі створюються та валідуються, щоб дозволити ідентифікувати відомі і-потенційно невідомі речовини на основі використаної методики.

Цільові/нецільові робочі процеси скринінгу, засновані на газовій або рідинній хроматографії в поєднанні з мас-спектрометрією або тандемною мас-спектрометрією (ГХ-МС, РХ-МС та РХ-МС/МС відповідно), відіграють центральну роль у щоденній діяльності аналітичних лабораторій, що працюють у клінічній та судово-медичній токсикології. Зокрема, аналіз сечі з використанням кількох аналітичних технологій може збільшити кількість легальних та заборонених наркотиків, а також метаболітів з різними фізико-хімічними властивостями, які можна визначити [24]. Постійно вводяться нові фармакологічно активні речовини, як легальні, так і заборонені, і це збільшило попит на нові рішення для мас-спектрометрії, які виходять за рамки традиційних ГХ-МС та РХ-МС/МС. Мас-спектрометрія високої роздільної здатності (РМС) дозволяє визначити точну молекулярну формулу (похибка маси <5 ppm), що може бути корисним для попереднього визначення невідомих речовин у загальних токсикологічних скринінгах [24].

3.1.1. Виявлення синтетичних канабіноїдів СК.

Синтетичні канабіноїди не виявляються у стандартних лабораторних скринінгових тестах на канабіноїди, що робить їх привабливою альтернативою для користувачів, які повинні проходити тестування на наркотики. Поточний підхід полягає в розробці аналітичних методів для якісної ідентифікації та кількісного визначення синтетичних канабіноїдів та метаболітів у сечі. На сьогоднішній день ці методи включають газову хроматографію-мас-спектрометрію (ГХ-МС) [25], газову хроматографію-тандемну мас-спектрометрію (ГХ-МС/МС), рідинну хроматографію-тандемну мас-спектрометрію (РХ-МС/МС) та рідинну хроматографію-часопротітну мас-спектрометрію (РХ-ТОФ/МС). Багато з цих методів вимагають трудомісткої підготовки зразків та тривалого часу аналізу для досягнення ідентифікації.

Імуноферментні аналізи забезпечують недорогу, чутливу та швидку альтернативу скринінгу методам хроматографії з дефісом, пропонуючи високопродуктивне тестування на цільові синтетичні канабіноїди. Звичайно, потрібне остаточне підтвердження мас-спектрометрією, але кількість зразків, що потребують підтвердження, буде значно меншою.

Стосовно біоматеріалу: при курінні СК дуже швидко потрапляють в кров. Методи виявлення СК з використанням крові переважно спрямовані на вихідні сполуки, оскільки метаболіти виявляються рідше. Для виявлення метаболітів найкращим варіантом буде сеча.

При хронічному вживанні (отруєнні) СК краще на дослідження брати волосся [26]. На сьогоднішній день даних щодо виявлення та кількісного визначення синтетичних катинонів та фенетиламінів у волоссі все ще мало. Серед синтетичних катинонів мефедрон є найчастіше контрольованою та виявленою речовиною у волоссі. Іншими часто ідентифікованими сполуками у волоссі є бутилон, метилон, MDPV та речовини типу α -піролідінофенон.

Очевидно, що прилади GC-MS/MS та LC-MS/MS останнього покоління забезпечують достатню чутливість для моніторингу цього класу нових синтетичних психоактивних речовин у волоссі. Велика кількість потенційних ізомерів вимагає не тільки високочутливого методу, але й адекватних хроматографічних умов. Проте, мас-спектрометричні системи з високою роздільною здатністю можуть надати корисну інформацію про наявність метаболітів у кератиновому матриксі, окрім вихідних препаратів. Зрештою, постійні та швидкі зміни кількості нових психоактивних речовин, доступних на незаконному ринку, змушують клінічні та судово-токсикологічні лабораторії постійно оновлювати аналітичні процедури та включати аналіз волосся у рутинний робочий процес. Порівняльний аналіз методів виявлення СК наведено в таблиці 2.

Таблиця 2.

Порівняльний аналіз методів виявлення синтетичних канабіноїдів

Метод	Призначення / використання	Переваги	Недоліки	Приклади з літератури
Імунологічні методи (ІФА, ELISA)	Скринінг, швидке виявлення	Швидкі, відносно недорогі, прості у використанні	Обмежена специфічність, крос-реактивність, не всі СК детектуються антитілами	У дослідженні із підтвердженням LC-QTOF-MS показано, що імунологічний метод має обмежену специфічність: чутливість 87%, специфічність 82% [27]
LC-MS/MS (тандемна рідинна хроматографія-мас-спектрометрія)	Підтверджувальний аналіз / кількісне визначення (біоматеріали)	Висока чутливість, специфічність, допускає аналіз метаболітів, добре валідовано	Потребує складної підготовки зразка, дорогий апарат, матричні ефекти	Метод: LC-MS/MS— виявлення метаболітів СК зі значним відновленням та чутливістю до 0,05 нг/мл [28]
HR-MS (високо-	Нецільовий/ підтверджувальни	Можливість відкриття	Дуже дороге обладнання,	У дослідженні порівняли LC-

роздільна мас-спектрометрія, наприклад LC-QTOF)	й скринінг, ідентифікація нових або невідомих СК	нових сполук, висока точність маси, висока чутливість	потрібні бази даних і складна інтерпретація	QTOF-MS із імунологічним методом — QTOF дозволив виявити багато метаболітів, яких імунний тест не “ловив”. [27]
GC-MS (газова хроматографія-мас-спектрометрія)	Скринінг СК та їх метаболітів, підтвердження (особливо летких / стабільних сполук)	Широко доступний, добре відпрацьовані бази спектрів, висока роздільна здатність	Деякі СК термічно нестабільні, можлива дериватизація, обмеження для полярних метаболітів	В дослідженні скринінгу сечі вдалося виявити як материнські СК, так і їх метаболіти. У тій самій статті описано методику GC-MS [29].

3.1.2. Методи виявлення та схема аналізу катіонів.

Стрімкий розвиток ринку синтетичних наркотиків з великою кількістю НПП з подібною хімічною структурою кидає виклик роботі фахівців з аналітичної токсикології. Аналіз катіонів складається з двох етапів: попереднього та підтверджувального. В попередній аналіз входить використання методу хроматографії в тонкому шарі сорбенту, дериватизуючи їх розчином нінгідрину, таким чином дозволяючи встановити групову приналежність речовин. Надалі для ідентифікації проводять підтверджувальні методи визначення речовини за допомогою хроматографічних методів із мас-спектрометричним детектуванням.

Етапи якісного аналізу біологічного матеріалу (сечі):

1. Попереднє дослідження (імуноферментний аналіз (ІФА), ТШХ-скринінг). Отримують результат або «так», або «ні». Тобто висновком буде виявлено групу речовин або не виявлено. Цей метод дає достаньо

селективні результати відповідно до цільових речовин і запобігає отриманню хибно позитивних результатів на присутність заборонених речовин. Негативні результати приймаються як остаточні, а позитивні – вимагають проведення підтверджувального дослідження більш селективними методами [10].

2. Для ізолювання катіонів з біологічних рідин людини використовують рідинно-рідинну екстракцію. Наявність у структурі катіонів первинної, вторинної чи третинної аміногруп зумовлює основні властивості, тому для аналізу використовують «лужну» витяжку, отриману шляхом екстракції органічними розчинниками з лужного середовища [10]. Газо-рідинна та високоефективна рідинна хроматографія з мас-детектуванням дає змогу ідентифікувати не тільки нативну речовину, але й її метаболіти [10, 30].
3. Здебільшого в токсикологічних лабораторіях для ідентифікації катіонів успішно застосовують метод тонкошарової хроматографії, він є досить чутливим та селективним відносно наркотичних та психотропних речовин. Ідентифікація катіонів методом ТШХ передбачає порівняння хроматограм, отриманих для аналізу та речовини стандарту в межах одного і того ж або послідовних експериментів. Тому ідентифікація катіонів можлива за наявності стандартів як самих речовин, так і їхніх метаболітів. Відповідні міжнародні організації підкреслюють важливість використання стандартів для вірогідного аналізу контрольованих речовин у біологічному матеріалі людини.

Сицилійська лабораторія CRQ (Регіональна лабораторія контролю якості) розробила та провела дослідження зовнішньої оцінки якості (EQA), щоб оцінити, у співпраці з Istituto Superiore di Sanità (ISS), здатність різних італійських лабораторій ідентифікувати НПР та традиційні наркотики (ТНЗ) у біологічних матрицях [31]. Два зразки крові були збагачені речовинами з різних класів наркотиків, включаючи синтетичні канабіноїди, катинони,

синтетичні опіати та бензодіазепіни, у концентраціях від 2 до 10 нг/мл. Зразки крові були ліофілізовані для забезпечення стабільності ТНЗ та НПВ. У цій оцінці взяли участь двадцять дві лабораторії італійської системи охорони здоров'я. Оцінка результатів показала, що лабораторії-учасниці використовували три різні методи аналізу зразків: ГХ-МС, РХ-МС та імуноферментні методи. Приблизно 90% лабораторій використовували методи РХ-МС. Було отримано близько 40% хибнонегативних результатів, з найгіршими результатами при ідентифікації 5-хлор АВ PINACA. Результати показали, що лабораторії, які використовували методи РХ-МС, отримали кращу специфічність і чутливість порівняно з лабораторіями, які використовували інші методи. Результати, отримані в результаті цієї першої оцінки, підкреслюють важливість схем зовнішнього контролю якості у визначенні найефективніших аналітичних методів для виявлення слідових молекул у біологічних матрицях [31].

Таким чином, передові токсикохімічні методи аналізу включають:

1. Стратегії пробопідготовки для високої чутливості. Для виявлення НПР в ультра-низьких концентраціях необхідні ефективні методи екстракції та очищення біологічних зразків:

- Твердофазна екстракція (SPE, в діапазоні 0.05–0.1 нг/мл.);
- Рідинно-рідинна екстракція (LLE)
- Осадження білка (PP)

2. Золотий стандарт виявлення НПР: рідинна хроматографія з тандемною мас-спектрометрією (LC-MS/MS). Вона визнана найефективнішим аналітичним методом для кількісного визначення відомих НПР. Ця технологія забезпечує необхідну чутливість та долає обмеження застарілих методів, таких як газова хроматографія-мас-спектрометрія (GC-MS). Порівняльне дослідження показало, що лише 14% позитивних випадків, виявлених за допомогою LC-MS/MS, були також позитивними при використанні старих методів. Це

підкреслює, що впровадження LC-MS/MS є обов'язковим для сучасної токсикологічної лабораторії.

3. Ідентифікація невідомих сполук: мас-спектрометрія високої роздільної здатності (HRMS). HRMS є ключовим інструментом для ідентифікації *невідомих* НПР та їхніх метаболітів.

- Визначення точної маси: HRMS вимірює співвідношення маси до заряду (m/z) з високою точністю, що дозволяє визначити молекулярну формулу невідомої сполуки та створити "список підозрюваних" для подальшої перевірки.
- Ідентифікація метаболітів: оскільки метаболічні шляхи багатьох НПР невідомі, HRMS дозволяє встановлювати їх *de novo*, що критично для підтвердження вживання.
- Підвищення специфічності: режим збору даних AIF (All Ion Fragmentation) забезпечує отримання фрагментаційних спектрів для всіх іонів у зразку, що значно підвищує надійність структурної ідентифікації.

3.2. Загальні біохімічні методи виявлення НПР

Діагностичний процес при підозрі на отруєння НПР починається з невідкладних клінічних заходів, які мають безумовний пріоритет над ідентифікацією токсину: клінічна стабілізація (моніторинг та підтримка дихання, кровообігу та рівня свідомості); Управління збудженням (безпечне та спокійне купірування гострого психомоторного збудження); деконтамінація (застосування медичного активованого вугілля розглядається як стандартна процедура для зменшення абсорбції токсинів); можлива госпіталізація (токсикологічний фізикальний огляд (ТФЕ)). Він є ключовим інструментом для швидкого визначення токсидромів — специфічних наборів клінічних ознак, пов'язаних з певним класом токсинів. Розпізнавання таких синдромів (наприклад, симпатоміметичного чи опіоїдного) дозволяє негайно розпочати емпіричне лікування, наприклад, застосування налоксону при підозрі на отруєння опіоїдами.

У клінічній токсикології діагностика за токсидромом є первинною для порятунку життя, тоді як токсикохімічне підтвердження є вирішальним для довгострокового прогнозу та судово-медичних висновків. Будь-які сумнівні результати початкових скринінгів повинні бути перевірені у спеціалізованих токсикологічних лабораторіях.

Біохімічні маркери токсичності НПР. Інтегрований підхід поєднує токсикохімію, що встановлює причину отруєння (ідентифікує агент), з біохімією, що кількісно оцінює його наслідки (ураження органів) [32, 33, 34] (табл. 3.2).

У споживачів катинонів часто виникає стан психомоторного збудження (вони не можуть всидіти на місці, м'язи постійно напружені). Це призводить до рабдоміолізу — руйнування м'язової тканини (головний специфічний маркер креатинфосфокиназа, рівень КФК у крові різко зростає (іноді у тисячі разів вище норми). Спостерігаються електролітні порушення (часто гіпонатріємія, що може призвести до набряку мозку). Для оцінки та прогнозування ризику гострої серцевої недостатності використовуються біомаркери: натрійуретичні пептиди (NT-proBNP та BNP) та додаткові маркери: ST-2 та галектин-3 для індивідуалізації лікування.

Діагностика нефротоксичності: стимуляторні НПР можуть опосередковано викликати ураження нирок, як правило, внаслідок рабдоміолізу (руйнування м'язів) та гіпертермії. Обов'язковим є моніторинг таких маркерів: креатинін, сечовина, креатинкіназа

Таблиця 3

Біохімічні маркери оцінки тяжкості інтоксикації НПР

Маркер	Застосування	Примітка / Механізм
КФК (СРК)	Рабдоміоліз	Високий при стимуляторах та катинах
Тропонін I/T	Кардіотоксичність	Підвищення при синтетичних катинах

АСТ/АЛТ	Ураження печінки	Високі при синтетичних канабіноїдах
Креатинін, сечовина	Гостре ураження нирок	Особливо при NBOMe, α -PVP
MDA, GSH	Оксидативний стрес	ROS-індуковане ушкодження

Ефективна діагностична стратегія гострих отруєнь НПР вимагає інтегрованого підходу, що поєднує три ключові компоненти:

- 1. Клінічна оцінка:** пріоритетом є стабілізація пацієнта та розпізнавання токсидромів (характерних клінічних синдромів), що дозволяє розпочати негайне емпіричне лікування ще до токсикохімічного підтвердження.
- 2. Токсикохімічні методи виявлення:** для ідентифікації та кількісного визначення НПР необхідно впровадження сучасних технологій. Рідинна хроматографія з тандемною мас-спектрометрією (LC-MS/MS) є золотим стандартом для відомих сполук, тоді як мас-спектрометрія високої роздільної здатності (HRMS) є незамінною для ідентифікації нових, невідомих речовин та їх метаболітів.
- 3. Біохімічний моніторинг:** Використання біомаркерів (наприклад, серцевих та ниркових) є критично важливим для кількісної оцінки ураження органів (кардіо-, нефротоксичність), прогнозування довгострокових наслідків та обґрунтування рівня інтенсивної терапії.

Майбутній розвиток діагностики полягає у переході до проактивних стратегій, що включають моделювання кількісної залежності "структура-активність" (QSAR) та штучний інтелект (AI) для прогнозування токсичності нових сполук до їх масового поширення. Ця синергія клінічних, аналітичних та обчислювальних методів є основою для створення надійного протоколу, здатного ефективно протидіяти загрозі НПР.

ВИСНОВКИ

1. Нові психоактивні речовини (НПР) становлять значну токсикологічну загрозу через швидке зростання їх різноманіття, високу токсичність та непередбачувані фармакологічні ефекти. Класифікація НПР за хімічною структурою й механізмом дії є важливою основою для розуміння характеру гострих інтоксикацій (виділено основні групи: синтетичні канабіноїди, катіони, фенілетиламіни, піперазини, синтетичні опіоїди тощо).

2. Клінічні прояви гострих отруєнь НПР є поліморфними та часто атиповими, що значно ускладнює диференційну діагностику. Найбільш поширені синдроми включають серотонінергічну токсичність, симпатоміметичну гіперстимуляцію, психомоторне збудження, тяжкі серцево-судинні розлади, метаболічні порушення та неврологічні ускладнення. Виявлено, що клінічна картина значною мірою залежить від групи НПР, дози та індивідуальних факторів пацієнта. Токсикокінетичні особливості НПР характеризуються утворенням численних метаболітів (за участю ферментів CYP450) та швидкою елімінацією, що суттєво ускладнює лабораторне підтвердження інтоксикації. Для достовірної діагностики необхідним є визначення як вихідних сполук, так і їх метаболітів.

3. Для підтвердження гострих отруєнь НПР найбільш інформативними токсикохімічними є методи газової та рідинної хромато-мас-спектрометрії (GC–MS, LC–MS/MS), високоефективної рідинної хроматографії (HPLC) та тонкошарової хроматографії (ТШХ). Встановлено, що поєднання скринінгових методів із високоточними інструментальними технологіями забезпечує найвищу чутливість і специфічність аналізу. Біохімічні маркери (показники функції печінки та нирок, маркери міолізу, оксидативного стресу та запалення) дозволяють оцінити системну дію НПР та тяжкість інтоксикації, прогнозувати перебіг отруєння та оптимізувати тактику лікування.

4. Перспективними напрямками удосконалення діагностики є розвиток баз даних мас-спектрів, впровадження високороздільних аналітичних платформ,

автоматизація інтерпретації результатів та пошук нових специфічних біомаркерів токсичності.

5. Комплексний аналіз токсикохімічних та біохімічних методів доводить, що ефективна діагностика гострих отруєнь НПР можлива лише при поєднанні клінічних спостережень із сучасними лабораторними технологіями, що дозволяє підвищити точність, оперативність та інформативність медичної допомоги. Подальші дослідження варто спрямувати на пошук нових специфічних біомаркерів НПР та оптимізацію швидких методів виявлення у біологічних зразках.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Спіріна І. Д., Феденко Є. С., Шорніков А. В. Проблема «дизайнерських» наркотиків в Україні. Здоров'я України. 2018. No 2 (45). С. 48–49.
2. United Nations Office on Drugs and Crime. World Drug Report 2023. Vienna: UNODC, 2023. URL: <https://www.unodc.org/>
3. EMCDDA. European Drug Report 2023: Trends and Developments. Lisbon, 2023. URL: https://www.euda.europa.eu/publications/european-drug-report/2023/new-psychoactive-substances_en
4. О.В. ЧУБЕНКО, Л.М. ГРЕНЬ, О.В. ЧОРНА НОВІ ПСИХОАКТИВНІ РЕЧОВИНИ – СОЦІАЛЬНІ ТА МЕДИЧНІ ЗАГРОЗИ ДЛЯ ДЕРЖАВИ, ПОВ'ЯЗАНІ З НИМИ. Вісник Національного технічного університету «ХПІ». Серія: Актуальні проблеми розвитку українського суспільства, № 1, 2024. С. 89-94. doi: 10.20998/2227-6890.2024.1.16
5. Шевчук Т.А. (2019). Розповсюдження наркотичних засобів, психотропних речовин або їх аналогів через мережу інтернет. Протидія кіберзагрозам та торгівлі людьми. Збірник матеріалів Міжнародної науково-практичної конференції (м. Харків, 26 листопада 2019 року). С. 147-150
6. Про затвердження переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів : Постанова Кабінету Міністрів України № 770 від 6 травня 2000 р. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/770-2000-%D0%BF#Text>
7. List of narcotic drugs under international control. (July 2023). Yellow List. Annex to Forms A, B and C 62nd edition. INCB, Vienna International Centre.
8. Current NPS Threats. (2022). UNODC: Early Warning Advisory Toxicology Highlights. Vol. V. Vienna. 6 p
9. The growing complexity of the opioid crisis. (2020). UNODC, Global SMART Update. Vol. 24. Vienna. 16 p

10. Chubenko O. V., Chorna O. V., Huzenko N. V., & Slyusar V. V. (2023). СИНТЕТИЧНІ КАТІНОНИ: СТРУКТУРА, ТОКСИКОДИНАМІКА, ТОКСИКОКІНЕТИКА, ТОКСИКОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ. *Фармацевтичний часопис*, (2), 71–82. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2023.2.14052>
11. Shafi A, Berry AJ, Sumnall H, Wood DM, Tracy DK. New psychoactive substances: a review and updates. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. 2020;10. doi:[10.1177/2045125320967197](https://doi.org/10.1177/2045125320967197)
12. Clinical experience with and analytical confirmation of “bath salts” and “legal highs” (synthetic cathinones) in the United States. H. A. Spiller, M. L. Ryan, R. G. Weston, J. Jansen *Clinical Toxicology*. 2011. No. 49 (6). P. 499– 505. DOI: 10.3109/15563650.2011.590812.
13. Алвес В.Л., Гонсалвес Ж.Л., Агіар Дж., Тейшейра Х.М., Камара Ж.С. Феномен синтетичних канабіноїдів: від структури до токсикологічних властивостей. Огляд. *Criti Rev Toxicol*. 2020;50:359-382. doi: 10.1080/10408444.2020.1762539.
14. Alzu'bi, A., Almahasneh, F., Khasawneh, R., Abu-El-Rub, E., Baker, W. B., & Al-Zoubi, R. M. (2024). The synthetic cannabinoids menace: a review of health risks and toxicity. *European journal of medical research*, 29(1), 49. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01443-6>
15. Hupli A (2020), "Cognitive enhancement with licit and illicit stimulants in the Netherlands and Finland: what is the evidence?". *Drugs and Alcohol Today*, Vol. 20 No. 1 pp. 62–73, doi: <https://doi.org/10.1108/DAT-07-2019-0028>
16. Salahshour, B., Sadeghi, S., Nazari, H., & Soltaninejad, K. (2020). Determining Undeclared Synthetic Pharmaceuticals as Adulterants in Weight Loss Herbal Medicines. *International Journal of Medical Toxicology and Forensic Medicine*, 10 (1), 26253. <https://doi.org/10.32598/ijmtfm.v10i1.26253>

17. Fattore, L., Marti, M., Mostallino, R., & Castelli, M. P. (2020). Sex and Gender Differences in the Effects of Novel Psychoactive Substances. *Brain Sciences*, 10(9), 606. <https://doi.org/10.3390/brainsci10090606>
18. Nia, A. B., Mann, C., Kaur, H., & Ranganathan, M. (2018). Cannabis Use: Neurobiological, Behavioral, and Sex/Gender Considerations. *Current behavioral neuroscience reports*, 5(4), 271–280.
19. Castelli, M.P.; Fadda, P.; Casu, A.; Spano, M.S.; Casti, A.; Fratta, W.; Fattore, L. Male and female rats differ in brain cannabinoid CB1 receptor density and function and in behavioural traits predisposing to drug addiction: Effect of ovarian hormones. *Curr. Pharm. Des.* 2014, 20, 2100–2113.
20. Melis, M.; De Felice, M.; Lecca, S.; Fattore, L.; Pistis, M. Sex-specific tonic 2-arachidonoylglycerol signaling at inhibitory inputs onto dopamine neurons of Lister Hooded rats. *Front. Integr. Neurosci.* 2013, 7, 93.
21. Rosas, M.; Porru, S.; Giugliano, V.; Antinori, S.; Scheggi, S.; Fadda, P.; Fratta, W.; Acquas, E.; Fattore, L. Sex-specific differences in cannabinoid-induced extracellular-signal-regulated kinase phosphorylation in the cingulate cortex, prefrontal cortex, and nucleus accumbens of Lister Hooded rats. *Behav. Pharmacol.* 2018, 29, 473–481.
22. Salomone, A., Gazzilli, G., Di Corcia, D., Gerace, E., & Vincenti, M. (2016). Determination of cathinones and other stimulant, psychedelic, and dissociative designer drugs in real hair samples. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 408(8), 2035–2042. <https://doi.org/10.1007/s00216-015-9247-4>
23. Sulej-Suchomska, A. M., Klupczynska, A., Dereziński, P., Matysiak, J., Przybyłowski, P., & Kokot, Z. J. (2020). Urban wastewater analysis as an effective tool for monitoring illegal drugs, including new psychoactive substances, in the Eastern European region. *Scientific reports*, 10(1), 4885. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61628-5>
24. Marchei, E., Ferri, M. A., Torrens, M., Farré, M., Pacifici, R., Pichini, S., & Pellegrini, M. (2021). Ultra-High Performance Liquid Chromatography-High Resolution Mass Spectrometry and High-Sensitivity Gas Chromatography-

- Mass Spectrometry Screening of Classic Drugs and New Psychoactive Substances and Metabolites in Urine of Consumers. *International journal of molecular sciences*, 22(8), 4000. <https://doi.org/10.3390/ijms22084000>
25. Barnes, A. J., Young, S., Spinelli, E., Martin, T. M., Klette, K. L., & Huestis, M. A. (2014). Evaluation of a homogenous enzyme immunoassay for the detection of synthetic cannabinoids in urine. *Forensic science international*, 241, 27–34. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2014.04.020>
 26. Navarro-Tapia, E., Codina, J., Villanueva-Blasco, V. J., García-Algar, Ó., & Andreu-Fernández, V. (2022). Detection of the Synthetic Cannabinoids AB-CHMINACA, ADB-CHMINACA, MDMB-CHMICA, and 5F-MDMB-PINACA in Biological Matrices: A Systematic Review. *Biology*, 11(5), 796. <https://doi.org/10.3390/biology11050796>
 27. Kronstrand, R., Brinkhagen, L., Birath-Karlsson, C., Roman, M., & Josefsson, M. (2014). LC-QTOF-MS as a superior strategy to immunoassay for the comprehensive analysis of synthetic cannabinoids in urine. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 406(15), 3599–3609. <https://doi.org/10.1007/s00216-013-7574-x>
 28. Staeheli, S. N., Veloso, V. P., Bovens, M., Bissig, C., Kraemer, T., & Poetzsch, M. (2019). Liquid chromatography-tandem mass spectrometry screening method using information-dependent acquisition of enhanced product ion mass spectra for synthetic cannabinoids including metabolites in urine. *Drug testing and analysis*, 11(9), 1369–1376. <https://doi.org/10.1002/dta.2664>
 29. Pellegrini, M., Marchei, E., Papaseit, E., Farré, M., & Zaami, S. (2020). UHPLC-HRMS and GC-MS Screening of a Selection of Synthetic Cannabinoids and Metabolites in Urine of Consumers. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 56(8), 408. <https://doi.org/10.3390/medicina56080408>
 30. Metabolism of the designer drug α -pyrrolidinobutylphenone (α -PBP) in humans: identification and quantification of the phase I metabolites in urine

- / S. Matsuta, N. Shima, H. Kamata et al. *Forensic Sci. Int.* 2015. No. 249. P. 181–188. doi: 10.1016/j.forsciint.2015.02.004.
31. Di Gaudio, F., Giaccone, V., Cucina, A., Indelicato, S., Raso, M., Brunacci, G., Lundari, A., Rotolo, M. C., Busardò, F., & La Rocca, M. (2024). Technical and health governance aspects of the external quality assessment system for classical and new psychoactive substances analysis testing in blood. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 245, 116175. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2024.116175>
 32. Golub A, Ordak M, Nasierowski T, Bujalska-Zadrozny M. Advanced Biomarkers of Hepatotoxicity in Psychiatry: A Narrative Review and Recommendations for New Psychoactive Substances. *Int J Mol Sci.* 2023 May 28;24(11):9413. doi: 10.3390/ijms24119413. PMID: 37298365; PMCID: PMC10253383.
 33. Balloni, A., Tini, A., Prospero, E., Busardò, F. P., Huestis, M. A., & Lo Faro, A. F. (2024). Exposure to Synthetic Psychoactive Substances: A Potential Cause for Increased Human Hepatotoxicity Markers. *Clinical chemistry*, 70(4), 597–628. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvad210>
 34. O'Connor, A. D., Padilla-Jones, A., Gerkin, R. D., & Levine, M. (2015). Prevalence of Rhabdomyolysis in Sympathomimetic Toxicity: a Comparison of Stimulants. *Journal of medical toxicology : official journal of the American College of Medical Toxicology*, 11(2), 195–200. <https://doi.org/10.1007/s13181-014-0451-y>

АНОТАЦІЯ

В роботі узагальнено сучасні токсикохімічні та біохімічні підходи до діагностики гострих отруєнь НПР. Проаналізовано класифікацію НПР та охарактеризовано типові клінічні прояви гострих інтоксикацій; узагальнено токсикокінетичні особливості метаболізму та шляхи елімінації. Значну увагу приділено сучасним токсикохімічним методам виявлення та біохімічним маркерам ураження. Методи дослідження ґрунтувалися на інформаційному пошуку, що включав аналіз наукових статей, оглядів, довідкових джерел та міжнародних баз даних (PubMed). Кваліфікаційна робота обсягом 45 сторінок друкованого тексту, містить 3 таблиці та 4 рисунки, 1 додаток, список використаних джерел налічує 34 найменування.

***Ключові слова:** нові психоактивні речовини, НПР, гострі отруєння, токсикохімічний аналіз, біохімічні маркери, метаболізм, діагностика.*

ABSTRACT

The thesis summarizes modern toxicochemical and biochemical approaches to the diagnosis of acute NPS poisonings. The classification of NPS and the typical clinical manifestations of acute intoxications are analyzed; the toxicokinetic features of their metabolism and elimination pathways are systematized. Considerable attention is devoted to contemporary toxicochemical detection methods and biochemical markers of toxic damage. The research methods were based on an extensive information search that included the analysis of scientific articles, reviews, reference sources, and international databases (PubMed). The qualification thesis comprises 45 pages of printed text and includes 3 tables, 4 figures, 1 appendix, and a list of 34 references.

***Keywords:** new psychoactive substances, NPS, acute intoxication, toxicochemical methods, biochemical markers, diagnostics.*

Апробація результатів досліджень

1. Слесарчук В.Ю., Фарші Ель Мехді. Синтетичні канабіноїди як виклик сучасній токсикології: проблеми діагностики та контролю. Світ наукових досліджень. Випуск 45: матеріали Міжнародної мультидисциплінарної наукової інтернет- конференції (м. Тернопіль, Україна, м. Ополе, Польща, 21-22 жовтня 2025 р.) С.144-147
URL: <https://www.economy-confer.com.ua/full-article/6488/>

