

ГРУППА БУРГЕОСКИХ. Л. А. МИКОЛАДА

# КАННАБИНОИДЫ

ОДИНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ ИНСТИТУТ ЗДОРОВЬЯ  
АКАДЕМИИ НАУК МОЛДАВСКОЙ ССР

ОДИНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ КИШИНЕВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. М. И. ЛЕНИНА

Г. В. Лазурьевский, Л. А. Николаева

# КАННАБИНОИДЫ

(наркотические вещества конопли)

Издательство «Штиинца» • Кишинев • 1972

## СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие . . . . .	3
I. Наркотические средства . . . . .	5
II. Конопля и гашиш . . . . .	11
III. Специфические вещества конопли — каннабиноиды . . . . .	14
IV. Методы обнаружения гашиша и его фенольных компонентов . . . . .	27
V. Выделение индивидуальных каннабиноидов из гашиша . . . . .	36
VI. Физиологические свойства гашиша и каннабиноидов . . . . .	42
VII. Психохимия и фармакология. Успехи и перспективы . . . . .	50
Литература . . . . .	56
Приложение. Печать о наркотиках (выдержки из статей)	58

Георгий Васильевич Лазурьевский,  
Людмила Александровна Николаева

КАННАБИНОИДЫ  
(наркотические вещества конопли)

Редактор *Л. Танасевская*

Художник *Е. Горбунов*

Художественный редактор *В. Чупин*

Технические редакторы *Е. Попушой, Н. Попеску*

Корректор *А. Мошнорезова*

Сдано в набор 26/V 1972 г. Подписано к печати 26/VII 1972 г. Формат  
60×90<sup>1</sup>/<sub>16</sub> Печ. л. 4,25. Уч.-изд. л. 4,03 АБ08526. Тираж 1200.

Цена 40 коп. Зак. № 611.

Издательство «Штиинца», Кишинев, 277612, пр. Ленина, 1.

Типография издательства «Штиинца», Кишинев 277004, ул. Берзарина, 10.

УДК 547. 914.663.99

В книге приведены материалы о составе широко распространенного наркотика — гашиша, получаемого из конопли. Авторы обобщили литературные данные о химической природе каннабинондов — действующего начала гашиша. Показана зависимость эффективности психотропного действия каннабинондов от химического строения. Описываются методы их качественного и количественного анализа.

Книга предназначена для химиков и биохимиков, работников криминалистических и судебно-медицинских лабораторий, для фармакологов и врачей-психиатров.

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Гашиш — смолистая, зеленовато-бурая масса, которую получают из соцветий индийской конопли (*Cannabis sativa v. indica*). Издавна используется как наркотик, вызывающий состояние своеобразного опьянения. Систематическое его употребление ведет к тяжелым физическим и психическим расстройствам организма, ослаблению памяти и воли, резкому понижению работоспособности.

Наряду с другими наркотиками применение гашиша признано социально опасным и запрещено в СССР государственным законодательством. Нелегальное производство, торговля и использование гашиша карается у нас и в ряде других стран по статьям уголовного кодекса. Однако это наркотическое средство распространено в странах Восточной Азии и в некоторых капиталистических государствах Запада. Огромные прибыли от различных операций с наркотиками стимулируют злоупотребление, спекуляции, контрабанду и подпольную торговлю. Многие юристы отмечают прямую зависимость между употреблением наркотиков и числом преступлений.

Борьба с распространением наркотиков вышла за пределы отдельных стран и превратилась в международную проблему социального и правового характера. Организация Объединенных Наций налаживает сотрудничество государств для предотвращения дальнейшего развития наркомании. Представителями многих стран принята Единая конвенция, предписывающая ограничить применение наркотиков только научными и медицинскими потребностями, учредить строгий контроль за их производством и продажей.

Ведется систематическая разъяснительная работа среди населения о вредности наркотиков для здоровья; в необходимых случаях требуется активное вмешательство судебных и контрольных органов охраны общественного порядка. Важным условием эффективности борьбы с наркоманией является глубокое и всестороннее изучение возникшей проблемы.

Конопля и гашиш — объект многочисленных исследований

ботаников, химиков, фармакологов, врачей-психиатров, социологов, юристов и криминалистов.

Нами обобщены литературные сведения по гашишу, главным образом о химической природе и свойствах физиологически активных его компонентов, приведены некоторые данные собственных наблюдений и экспериментов.

Особое внимание удалено вопросам выделения индивидуальных каннабиноидов и их идентификации. Описываются методы препаративного получения тетрагидроканнабинола — основного носителя психотропной активности гашиша. Теперь это ведущее можно считать доступным для использования в научной психиатрии и при изучении некоторых задач физиологии высшей нервной деятельности. Чистые каннабиноиды используются в качестве модельных соединений и «свидетелей» в хроматографии.

В книге пропагандируется необходимость активной борьбы с распространением наркомании, которую можно успешно вести только на основе последних представлений о химической природе наркотиков, их физиологической и психотропной активности.

## ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

- ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения  
ГЖХ — газожидкостная хроматография  
ИК — инфракрасный спектр  
КБГ — каннабигерол  
КБД — каннабидиол  
КБДК — каннабидиоловая кислота  
КБН — каннабинол  
КБНК — каннабиноловая кислота  
КБХ — каннабихромен  
КБЦ — каннабициклол  
ЛСД — дигидротетрагидролизергиновой кислоты  
ПМР — спектр протономагнитного резонанса  
ТГК — тетрагидроканнабинол  
ТГКВ — тетрагидроканнабидиварол  
ТГКК — тетрагидроканнабиноловая кислота  
ТХ — тонкослойная хроматография  
УФ — ультрафиолетовый спектр  
ЦНС — центральная нервная система

## I. НАРКОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Наркомания не представляет собой нового явления. С незапамятных времен в поисках самозабвения и призрачного счастья люди употребляли разного рода опьяняющие и одурманивающие средства. Во время ритуальных церемоний не только неистовые танцы, бравурная музыка, но и применение некоторых растительных веществ приводили человека в состояние экстаза. Древнегреческий историк Геродот, описывая быт скифского племени, отмечал: «Люди садились вокруг костра, бросали в него какие-то плоды и опьянялись дымом этих плодов». Возможно, это одно из первых упоминаний об использовании наркотиков.

Благодаря специальному действию на первную систему, наркотики вызывают притупление боли, иллюзии и галлюцинации, приводят человека в состояние блаженства, легкости и довольства. И хотя приятные впечатления быстро сменяются общей слабостью, упадком сил и забытьем, появляется трудно преодолимое желание снова испытать действие наркотиков. При частом их употреблении у человека возникает физиологическая потребность в них, причем для получения желаемого эффекта требуются постоянно возрастающие дозы [1]. В литературе описываются случаи, когда закоренелые наркоманы вводили себе в вену за один прием смертельные (для здоровых людей) дозы морфина [2].

Длительное злоупотребление наркотиками ведет к постепенному нарушению нормальной жизнедеятельности человека, вызывает склонность к заболеваниям желудочно-кишечного тракта, органов кровообращения, существенно нарушает половую функцию, а главное, возникают нервно-психические расстройства [3]. Повышенная раздражительность, лживость, потеря чувства долга, ослабление памяти, безволие и безразличие — характерные особенности наркоманов. Последняя черта (безразличие) относится только к утрате интереса к окружающим жизненным явлениям, но в обеспечении себя наркотиками наркоманы проявляют невероятную настойчивость и упорство. В поисках наркотиков такие обреченные люди готовы на любые жертвы, ограничения и даже преступления [4].

Среди природных наркотических средств наибольшее распространение на Ближнем и Дальнем Востоке (Китай, Индия, Афганистан, Турция, ОАР и др.) имеет опий и гашиш, а в странах Латинской Америки — листья кока.

Опий, получаемый из недозрелых коробочек снотворного мака, содержит сложную смесь азотсодержащих соединений (алкалоидов). Он применяется также как исходное сырье для выделения морфина, кодеина и других ценных лекарственных средств. Гашиш получают из цветущей конопли.

В наши дни плантации мака и индийской конопли возделываются главным образом в странах Азии и Африки. Характерно, что опий и гашиш на пути от основного производителя к потребителю при незаконной торговле проходят через руки многочисленных маклеров, оптовых и розничных торговцев и контрабандистов, которые получают при этом басиословные барыши. В нелегальных притонах и полукустарных производствах опий перерабатывают в морфин и герони; гашиш расфасовывают мелкими партиями или готовят из него спиртовые экстракти.

Туземцы Боливии и Перу издавна употребляют листья кустарника кока, которые якобы утоляют голод, поддерживают физические силы и сохраняют хорошее расположение духа. До последнего времени главными производителями листьев кока являлись жители Латинской Америки. Со второй половины прошлого столетия из листьев кока стали выделять главное действующее начало — белый кристаллический порошок — кокайн. Первоначально кокайн широко использовался в глазной, зубоврачебной и хирургической практике в качестве местного обезболивающего средства, но затем он был частично вытеснен более дешевыми и не менее эффективными синтетическими анестетиками (новокаином и др.), которые лишены ядовитых и наркотических свойств кокайна. Тем не менее кокайн еще не утратил своего значения в медицинской практике.

Диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД) представляет собой полусинтетический наркотик, получаемый из алкалоидов спорыни. Спорынья (маточные рожки) — паразитный грибок, развивающийся на злаковых культурах. Употребление муки и зерна, засоренного рожками спорыни, вызывает отравление людей и животных. В средние века, когда причина заболевания и меры борьбы с ним не были известны, оно причиняло людям большой ущерб и подчас носило характер массового бедствия (эргоцизм).

Маточные рожки были предметом длительного и всестороннего изучения и препараты из них давно уже нашли применение в акушерской и гинекологической практике. Из спорыни выделяют алкалоиды, являющиеся производными лизергиновой кислоты (эргооксии, эрготамин и др.). Эта кислота легко может быть получена из смеси алкалоидов при щелочном гидролизе, в свободном состоянии или в виде амида. Для перехода к наркотику амид остается только проалкилировать.

Наркотические свойства ЛСД впервые были обнаружены швейцарским химиком Гофманом в 1943 г. В настоящее время производство ЛСД за рубежом стало предметом крупного нелегального бизнеса. Грибок спорыни прежде уничтожали, теперь его предиамерению культивируют.

Это вещество, относящееся к производным индола, называют

«королем» современных наркотиков, так как опо даже в небольших дозах вызывает красочные галлюцинации. ЛСД настолько будто бы обостряет чувство восприимчивости, что «музыка становится зерном, а живопись осязаемой». Такая реклама в США сделала ЛСД «модным» препаратом среди наркоманов. Однако коварные его свойства испытали уже многие тысячи пострадавших.

Американские газеты сообщают о частых случаях самоубийства и убийств, совершаемых наркоманами. Психиатрические больницы заполнены потребителями ЛСД, которым не удалось избавиться от галлюцинаций даже после того, как они перестали его принимать.

В капиталистических странах распространен также героин (ацетилморфин) и ряд синтетических наркотических средств: диалкилтриптамин (ДТМ), мескалин, псилоцибин и другие.

В отличие от опия и гашиша перечисленные наркотики являются индивидуальными кристаллическими соединениями, могут быть точно дозированы, но для их получения требуется сравнительно высокая квалификация химиков и хотя бы несложное лабораторное оснащение.

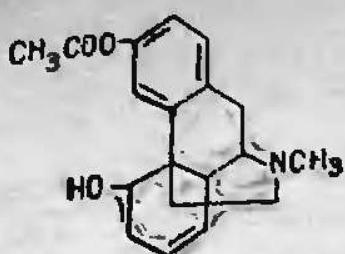
В наше время учащаются случаи применения и более безобидных наркотиков. Отмечаются пристрастия к снотворным препаратам, всевозможным успокаивающим средствам и стимуляторам. Известны случаи кофеиномании у лиц, злоупотребляющих крепким кофе и чаем. Подчас они приводят к тяжелым психическим расстройствам.

В странах Запада спортсмены пользуются различными возбуждающими средствами (допингами); это несовместимо со спортивной этикой и проводится скрытно. Многие допинги являются типичными наркотиками и таят в себе серьезную опасность для здоровья. Зафиксировано немало случаев, когда слишком большие дозы амфетаминов и других препаратов оказывались причиной трудно излечимых заболеваний.

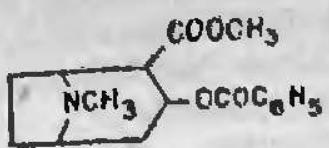
Курение табака и непомерное употребление спиртных напитков относятся к разновидностям наркомании. Табак и алкоголь вредны для здоровья и снижают среднюю продолжительность жизни человека, но они получили на земном шаре повсеместное распространение.

Наркотические средства принадлежат к самым различным классам органических соединений; между ними подчас трудно найти что-либо общее в строении молекул. Это видно из приведенных структурных формул наиболее распространенных наркотиков. Объединяют их сходные физиологические свойства: они в больших дозах яды, а в умеренных — своеобразно действуют на центральную нервную систему, вызывая нарушения психики и заметные изменения в восприятии окружающей действительности.

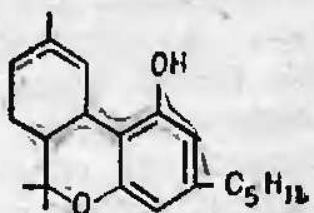
Формулы важнейших природных, полусинтетических  
и синтетических наркотических веществ



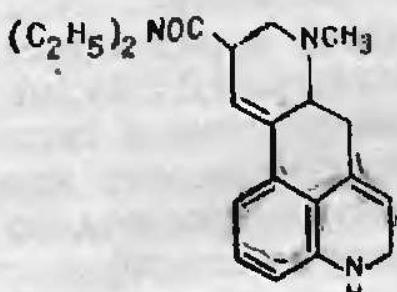
Героин  
(ацетилморфин)



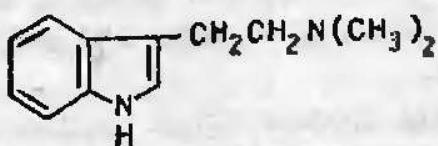
Кокаин  
(из листьев коки)



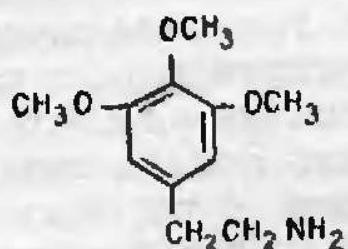
Тетрагидроканнабинол  
(из конопли)



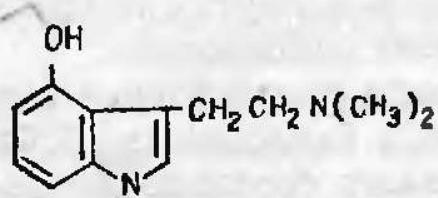
Диэтиламид лизергиновой  
кислоты (ЛСД)



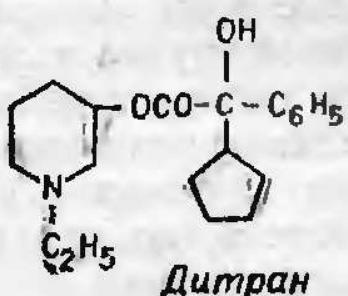
Диметилтриптамин  
(ДМТ)



Мескалин



Псилоцин



Диметран

Эти вещества, получившие название психотропных, привлекают особое внимание биохимиков, фармакологов и врачей-психиатров [5, 6]. Изучение физиологических свойств наркотиков позволяет раскрыть отдельные процессы высшей нервной деятельности, моделировать патологические психические состояния и лечить некоторые заболевания. Выяснение механизмов и сущности таких процессов на молекулярном уровне является одной из актуальных задач современной биологической

и медицинской науки. В этой связи возрастает значение всестороннего химического и фармакологического изучения различных психотропных веществ.

О возрастающем интересе к психотропным веществам свидетельствует поток разнохарактерной информации в специальных и общедоступных научных журналах и монографиях.

Всесоюзное химическое общество им. Д. И. Менделеева в 1964 и 1970 гг. посвятило отдельные номера своего журнала вопросам современной биохимии и химиотерапии первых и психических заболеваний.

Задача новых ответвлений науки (психохимии, психофармакологии) — найти причинную взаимосвязь между чувствами, эмоциями и химическими реакциями, протекающими в соответствующих клетках мозга (нейронах). Распознание этой связи открывает перспективу не только проложить в итоговую сферу деятельности мозга, наиболее сложного органа животных и человека, но и в какой-то мере управлять ею, вносить извне корректировки с помощью физических и медикаментозных воздействий.

Людей привлекают табак, алкоголь и наркотики не только потому, что они плохо воспитаны или испытывают трудности жизни, но и своеобразные эмоции, чувство удовольствия и радости. Механизм и биохимия такой «тяги» еще не выяснен окончательно.

У животных также наблюдаются пристрастия типа наркоманий. Всем известно, как меняется поведение кошек от одного только запаха настойки валерьяны. Муравьи, опьянившие выплелиями некоторых насекомых, перестают выполнять веками сложившиеся традиционные рабочие обязанности.

Все то, что происходит в клетках мозга при приятных ощущениях или, наоборот, при страданиях имеет материальную основу, то есть сопровождается сложными микрофизико-химическими реакциями. Отдельные вопросы подобных механизмов изучены экспериментально, однако еще многое не выяснено. Большой вклад вносят химики и фармакологи, открывая новые препараты, действующие на ЦНС.

В арсенале многочисленных психотропных средств определенное место занимают и вещества каннабиса — каннабиноиды.

Несмотря на широкое распространение и доступность каннабиса и гашенца, использование каннабиноидов в научной и практической психиатрии и фармакологии до недавнего времени было ограниченным по сравнению с другими наркотиками. Это можно объяснить трудностью получения физиологически активных компонентов гашенца в индивидуальном состоянии (новые методы препаративного их выделения описаны в V главе).

Президиум Верховного Совета СССР ратифицировал Единую Международную Конвенцию, принятую по предложению специальной комиссии по наркотическим средствам Экономическим

и Социальным Советом Организации Объединенных Наций. Конвенция охватывает многие стороны контроля над наркотическими средствами от их изготовления до распространения и потребления. В преамбуле Конвенции записано, что в ряде стран отмечается постоянный рост числа наркоманов и что необходимо установить за ними строжайший контроль [7].

В основе массового распространения наркоманий в капиталистических странах лежат социальные причины. С одной стороны, это характерное для эпохи империализма общее обинование трудящихся, изнуряющий труд, неуверенность в завтрашнем дне. С другой стороны, наркомания проникает и в среду богатых людей, особенно их детей, которым без труда и забот предоставляются все жизненные блага [8]. Пресыщенность жизнью, скука, стремление уйти от реальной действительности к новым, изысканным развлечениям — причины увлечения наркотиками. Именно молодежь в поисках выхода из идейного тупика легко поддается иллюзии острых ощущений. Неслучайно в США, самой развитой капиталистической стране, наркомания наиболее распространена.

Общее количество людей, страдающих этим пристрастием, не может быть точно определено. Регистрируются лишь наркоманы, которые сами или по принуждению обращаются за медицинской помощью, а также случаи, выявленные в результате деятельности контрольных и следственных органов. Приблизительные данные, имеющиеся в распоряжении ООН, показывают, что в среднем в странах мира наркоманы составляют более 0,1% численности населения. В США в 1956 г. насчитывалось около 60 тыс. наркоманов [9].

Попытки запретить или хотя бы ограничить торговлю и потребление наркотиков в рамках одной страны подчас оказываются тщетными. В странах капитализма широко распространена нелегальная торговля наркотиками. Поток контрабандного опия и гашиша движется с Востока в Европу и Америку. Для переброски используются все виды транспорта. По данным Комиссии ООН, число случаев конфискации наркотиков, перевозимых самолетами, особенно быстро возрастает. Статистические сведения [10] показывают, что в 1962 г. было изъято более 260 т гашиша, а зарегистрированные случаи его употребления исчисляются многими миллионами.

Большое количество конфискуемых наркотиков указывает на улучшение работы международных и государственных контрольных органов, однако это свидетельствует и об увеличении наркомании.

В СССР ликвидирована социальная почва для возникновения наркомании. Большую роль играют строгие меры контроля над распределением наркотиков, производимых на государственных предприятиях для медицинских целей. Нарушение пра-

вил хранения, учета, транспортировки, равно как и содержание притонов для потребления наркотических средств, наказуется в уголовном порядке лишением свободы на различные сроки (Уголовный кодекс РСФСР, ст. 224—226). Тщательная охрана границ от контрабандного ввоза наркотиков создаст у нас благоприятные условия для борьбы с наркоманией.

При Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) создан комитет экспертов по лекарственным средствам. Одной из функций этого комитета является составление перечня веществ, которые должны находиться под международным контролем. Эксперты рассматривают планы и результаты научных исследований, выносят рекомендации по субсидированию этих работ из фонда ВОЗ.

Комитет экспертов обсуждает и некоторые вопросы, касающиеся лечения наркоманов. Рекомендовано прибегать к их принудительной изоляции и передаче под контроль медицинских учреждений, которые должны обеспечить наблюдение за больными до полного излечения. Трудность осуществления благодородных замыслов ООН усугубляется тем, что торговля наркотическими средствами приносит огромные прибыли.

По отдельным юридическим и организационным вопросам, связанным с осуществлением конвенции в разных странах, не достигнуто единомыслие. Высказываются даже предложения о легализации употребления наркотиков и, в частности, гашиша [11]. В оправдание подобных суждений приводится тот факт, что в странах, где потребление гашиша практикуется многие сотни лет, в прошлом оно никогда не расценивалось как социальное бедствие.

Некоторые ученые утверждают, что гашиш якобы не является истинным наркотиком, а лишь возбуждает нервную систему; прекращение его употребления не ведет к заметным физическим и психическим нарушениям. Но такие взгляды не разделяются большинством специалистов.

## II. КОНОПЛЯ И ГАШИШ

Конопля (*Cannabis sativa*) — травянистое, однолетнее, раздельнополое, ветроопыляемое растение из семейства тутовых. Мужские особи, по сравнению с женскими, тонкостебельные, дают высокий выход волокна. Женские особи более разветвлены. Стебель конопли обычно вырастает до 2 м. Отдельные растения достигают высоты 4 м.

Индийская конопля (*Cannabis sativa v. indica*), производящая гашиш, произрастает в Африке, Иране, Турции, Сирии, Индии, Китае, в Южной Америке и в других странах и континентах.

К этому же виду относится и другая разновидность конопли — посевная или обыкновенная (*Cannabis sativa non indica*), которая возделывается в умеренном поясе как волокнистое и масличное растение. Из волокна конопли делают веревку, упаковочный шнагат, мешковину, парусину, обивочную и драпировочную ткань; из тоиковолокнистых ее сортов вырабатывают холст. В семенах содержится масло (до 35%), которое изредка применяется как пищевое в рыбоконсервном и кондитерском производстве, а чаще для изготовления мыла и олифы. Конопляный жмых считается хорошим кормом для скота.

Культура посевной конопли широко распространена в Советском Союзе [12]. Среди других прядильных растений конопля занимает третье место после хлопчатника и льна.

Несмотря на почти полное морфологическое родство с индийской, конопля обыкновенная дает меньше смолистых выделений и, как правило, не применяется для получения гашиша. Вероятно, здесь сказываются различные климатические условия произрастания конопли. Однако при сравнении экстрактов из растений субтропических стран (*C. indica*) с экстрактами из обыкновенной конопли, выращенной в ФРГ (*C. sativa*), было установлено, что по составу они сходны и различаются только количественным содержанием отдельных компонентов [10].

Для получения наркотика обычно используются верхушечные листья и соцветия. Собранная с них смолка, слипающаяся в зеленовато-коричневую массу, и представляет собой гашиш. По данным комиссии ВОЗ, это самый распространенный наркотик [13], что, очевидно, объясняется доступностью конопли, почти повсеместно произрастающей на земном шаре.

Химическое, токсикологическое и фармакологическое изучение конопли и получаемого из нее гашиша затруднено прежде всего изменчивостью его состава. В зависимости от сорта и местопроизрастания растения, а также времени сбора выход, состав и свойства гашиша значительно варьируют. Содержание активных компонентов также заметно меняется от условий и сроков хранения. Гашиш как продукт нелегальной торговли подчас встречается смешанным с дешевыми наполнителями. Все это намного осложняет работу исследователей.

По меньшей мере столетние усилия ученых были тщетными в изучении химической природы гашиша, однако интерес к этому вопросу постоянно возрастал.

В 1965 г. вышла в свет полная библиография по гашишу, где приводятся 1860 названий различных изданий [14]. В настоящее время это число, по-видимому, превысило две тысячи.

Смолка конопли известна под разными названиями. Термин «гашиш» распространен в Европе и на Ближнем Востоке. В Средней Азии ее именуют «анаша», в Индии — «харас», в

Северной Америке — «марихуана», в Бразилии — «маконхэ». Известны также синонимы: гаджа, план, дагга, банг и др.

Гашиш как наркотик используется различными способами: с пицей или в виде подслащенного густого спиртового экстракта, сдобренного пряностями, но чаще всего его добавляют к табаку и курят как сигареты или с помощью специального приспособления, называемого «кальяном» или «чилиром», где смесь табачного и гашишного дыма пропускается через воду, а затем затягивается в легкие.

В некоторых странах распространены специальные папиросы, содержащие табак в смеси с гашишем.

Для общей характеристики приводим результаты выполненного нами анализа одного случайного образца гашиша (в %):

Влажность . . . . .	8,5	Крахмал . . . . .	6,2
Зольность . . . . .	24,8	Целлюлоза . . . . .	23,9
Сырой протеин . . . . .	9,4	Лигнин . . . . .	7,8
Сахара . . . . .	0,9	Вещества, растворимые в метаноле (этаноле)	20,5

Подобные групповые анализы не позволяют сделать какое-либо важное заключение о природе гашиша. Из приведенных показателей представляет интерес зольность, в данном случае повышенная в сравнении с другими растительными продуктами. Это объясняется наличием каких-то минеральных примесей (песка, глины). Однако легко определяемая зольность может быть доказательством идентичности (или различия) образцов гашиша.

Второй важный показатель: вещества, растворимые в органическом растворителе. В метанол (или этанол) переходят наряду с другими органическими соединениями все каннабиноиды, а их содержание связано с эффективностью наркотического действия. Определяя спирторастворимые фракции в разных образцах, можно ориентировочно оценить «достоинство» гашиша как наркотика.

В качестве растворителей могут быть использованы и другие органические соединения. Выбирать их следует на основании наших данных, полученных при анализе того же образца гашиша.

5 г сухого гашиша, предварительно растертого с песком для разрушения клеток, извлекались растворителями последовательно, в порядке возрастания их полярности, в аппарате Сокслета. Экстракты высушивались и взвешивались.

Суммарный выход экстрактивных веществ равен выходу их при использовании в качестве растворителя только метанола (см. выше).

Растворитель	Выход, %	Ориентироочное содержание фенольных соединений (по качественным пробам)
Петролейный эфир . . .	10,4	+++
Эфир . . . . .	4,5	++
Бензол . . . . .	3,0	+
Ацетон . . . . .	2,1	Следы
Метанол . . . . .	1,1	—
<b>Всего . . . . .</b>	<b>21,1</b>	

Фракция «сырой протеин» не обладает какой-либо специфичностью, то есть не отличается от обычного растительного белка, что было установлено нами по аминокислотному составу.

Отдельными пробами в анализированном образце гашиша доказано отсутствие сапонинов, алкалоидов и флаваноидов. Качественная проба на кумарины положительная.

По содержанию и соотношению каннабиноидов образцы гашиша различного происхождения заметно отличаются. Показана определенная зависимость состава фенольных компонентов от географических условий произрастания конопли.

Каннабиноиды обнаружены не только в цветущих метелках, но и в других частях растения, однако содержание их в листьях и стеблях более низкое, чем в гашише. (Фактический материал, относящийся к этому вопросу, приведен в IV главе.)

В литературе некоторое время дискутировался вопрос о наркотической ценности гашиша в зависимости от сортности и места произрастания конопли.

Известно, что конопля, произрастающая в различных районах Индии, производит гашене неодинакового качества. Замечено, что важным условием для высокоактивного гашиша являются определенная высота над уровнем моря, северные или южные склоны.

Очевидно, имеет значение и интенсивность солнечной радиации, влажность воздуха и особенности почвы. Так, микроклимат окрестностей Мюнхена оказывается благоприятным для конопли, дающей более активный гашиш, чем в других местах ФРГ.

### III. СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА КОНОПЛИ — КАННАБИНОИДЫ

Своеобразное действие гашиша на организм животных и человека издавна интересовало ботаников, химиков, фармакологов, врачей. Прежде всего необходимо было выявить химиче-

скую природу веществ, являющихся носителями наркотических свойств, а также пути их образования в растении, определить их содержание в зависимости от почвенно-климатических условий, разработать методы обнаружения и другие вопросы. В ранее опубликованных статьях было немало ошибочных данных и толкований отдельных наблюдений, что частично объясняется лабильностью физиологически активных соединений конопли.

Реальные результаты в химии гашиша были достигнуты лишь в 30-е годы нашего столетия; описаны способы выделения трех индивидуальных соединений (каннабинол, каннабидиол и тетрагидроканнабинол) и впервые приведены их правильные суммарные формулы.

Природа этих веществ была установлена в большой серии работ таких известных химиков, как Адамс (США) и Тодд (Англия). Они же осуществили первые синтезы каннабиноидов [15, 16, 17].

За последнее десятилетие в экстрактах гашиша было обнаружено еще несколько индивидуальных соединений. Все эти соединения оказались производными дифенила, содержащими в одном из циклов два фенольных гидроксила и радикал  $C_5H_{11}$  (амилрезорции). Другой цикл в пара-положении алкилирован метильным и изопропенильным радикалами. В некоторых веществах этот цикл частично гидрирован, а один из фенольных гидроксилов с изопропенилом образует третий окисный цикл. В этом случае вещества могут рассматриваться как производные дibenзопирана. Наконец, в конопле были обнаружены также фенолокислоты и соединения, в которых циклогексановое кольцо раскрыто.

В исследованиях 30-х и 40-х годов разделение смеси фенольных соединений проводилось разгонкой в вакууме. Выход конечных продуктов был крайне низким и они не были свободны от примесей; при термическом воздействии возможны изомеризация, декарбоксилование и другие реакции, приводящие к образованию вторичных продуктов.

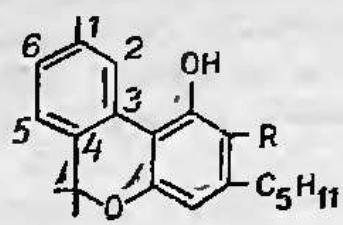
Даже очищенная многократной перегонкой в вакууме сумма каннабиноидов — это красно-бурое масло, темнеющее при хранении. Ацетилирование частично стабилизирует его и облегчает процесс разделения. В работах ученых за последние десять лет было показано, что фенольные соединения конопли фактически представляют собой трудно разделяемую смесь структурных, оптических и геометрических изомеров. Расшифровать эти тонкие детали строения оказалось возможным лишь при использовании новейших физических методов и хроматографии.

Успехи в этой заключительной стадии исследования были достигнуты главным образом в Химическом институте университета в Бонне (ФРГ) под руководством Кортэ [20] и в Институте Вейзмана под руководством Гаона и Мехулэма (Израиль).

Последние опубликовали наиболее полный обзор по химии гашиша [18].

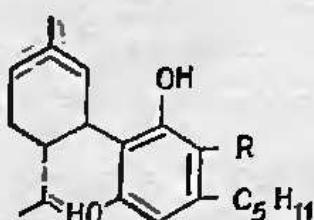
Нами приведены формулы 9-фенольных соединений, выделенных из конопли, строение которых доказано с полной достоверностью.

$R = H$   
Каннабинол  
(КБН)  
 $C_{21}H_{26}O_2$   
т. пл. 75–76°



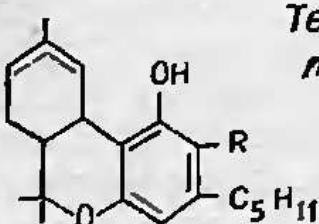
$R = COOH$   
Каннабиноловая кислота  
(КБНК)  
 $C_{22}H_{26}O_4$

Каннабидиол (КБД)  
 $C_{21}H_{30}O_2$   
т. пл. 66–67°  
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> -123; -174



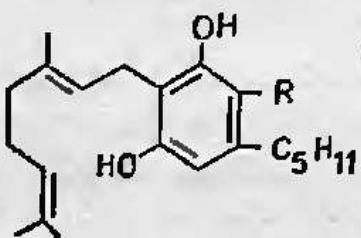
Каннабидиоловая кислота  
(КБДК)  
 $C_{22}H_{30}O_4$

Тетрагидроканнабинол  
(THC)  
 $C_{21}H_{30}O_2$   
Масло [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> -120; -263

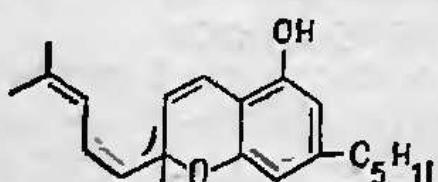


Тетрагидроканнабиноловая кислота (ТГКК)  
 $C_{22}H_{30}O_4$   
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> -206,8°

Каннабигерол  
(КБГ)  
 $C_{21}H_{32}O_2$   
т. пл. 51–53°



Каннабигероловая кислота (КБГК)  
 $C_{22}H_{32}O_4$

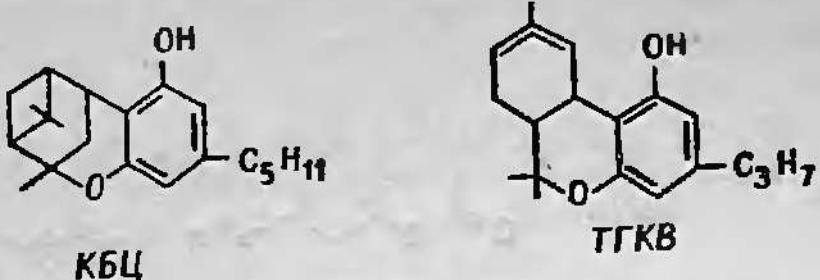


Каннабихромен  
(КБХ)  
 $C_{21}H_{30}O_2$   
т. пл. 144–146°

верностью, а также их важнейшие константы и сокращенные обозначения, которыми в дальнейшем мы будем пользоваться.

Среди фенольных соединений конопли описаны также каннабициклол ( $C_{21}H_{20}O_2$ ) с т. пл. 152–153°, строение которого пока-

зано ниже, но оно не сразу было строго установлено [18]. В 1971 г. в спиртовом экстракте листьев и цветочных головок конопли обнаружен «необычный» пропильный гомолог ТГК ( $C_{19}H_{26}O_2$ ), названный тетрагидроканабидиваролом [19].



Как видно из приведенных формул, все каннабиноиды имеют общественное строение и с полным основанием могут быть объединены в одну группу природных фенолов.

Следует отметить, что у многих авторов, публикующих химические работы по гашишу, до последнего времени не было единообразия в терминологии. В работах Адамса применялась нумерация, установленная для дибензопирана, Кортэ с сотрудниками обозначали те же вещества, как принято для производных дифенила. Мы будем пользоваться наиболее удачной номенклатурой, предложенной Гаони и Мехулэмом, в которой природные каннабиноиды и их синтетические аналоги рассматриваются как фенилированные монотерпены. Это согласуется с требованиями современной рациональной номенклатуры.

В количественном содержании каннабиноидов в конопле нет постоянства. Варьирует также и соотношение между отдельными веществами в зависимости от сорта и места произрастания растения, сроков и способов сбора гашиша, продолжительности и условий хранения.

Однако, как правило, в смеси преобладают три вещества — КБН, КБД и ТГК и некоторые их кислотные производные. Остальные каннабиноиды содержатся в минорных и следовых количествах.

Из всех фенольных компонентов гашиша только КБН отличается химической устойчивостью и сравнительно легко выделяется в кристаллическом состоянии. Это объясняется полной его ароматичностью и отсутствием изомеров. В случаях, где циклогексановое кольцо частично дегидрировано, вещества могут быть в виде структурных, геометрических и пространственных изомеров. Смеси их представляют собой вязкие масла, трудно поддающиеся разделению на индивидуальные соединения.

Не просто установить и место локализации двойной связи в цикле из-за возможной ее миграции.

Строение КБН безупречно доказано на основании аналитических данных и встречного синтеза, схема которого приведена

которые при дегидрировании превращались в легко идентифицируемый КБН.

Формула КБД выводится из данных анализа, наличия двух фенольных гидроксилов (получение диметиловых эфиров), двух легко гидрируемых кратных связей, на основании образования муравьиной кислоты при окислении, свидетельствующей о том, что одна из кратных связей находится на конце боковой цепи.

Переход КБД в ТГК при нагревании с кислыми катализаторами, сопровождающийся уменьшением числа двойных связей и фенольных гидроксилов, свидетельствует о проходящей циклизации в производное бензопирана.

Положение двойной связи в циклогексеновом ядре КБД было установлено Мехудиным с помощью спектров ПМР [18], сопоставляемых со спектрами тетрагидроканнабидиола и моноэтоксида. В первом случае химический сдвиг\* протона при  $C_5$  составляет 3,0 м. д., во втором — 3,14 м. д. Это может быть объяснено только тем, что двойная связь находится при  $\Delta^{(2)}$ .

Окисление тетрагидроканнабидиола (ТГКБД) перманганатом калия в ацетоне дало ментакарбоновую кислоту, антид которой оказывается идентичным с антидом вещества, полученного из транс-ментакхлорида по реакции Гриньяра с углекислым газом.

Мягкие условия окисления не должны изменять конфигурацию у  $C_6$ , поэтому следует принять и для КБД транс-размещение изопренильной группы по отношению к остатку активола. Абсолютная конфигурация ментакарбоновой кислоты, а следовательно, и всех природных каннабиноидов, установлена сопоставлением с глицериновым альдегидом и оказалась R-конфигурацией.

Строение КБД было неоднократно подтверждено синтезами, причем получены вещества, полностью совпадающие по свойствам с КБД из гашаша, а также его изомерами с двойной связью в положении  $\Delta^{(2)}$ . Синтез диметилового эфира КБД, близкого к природному, приведен на стр. 24 (схема I).

Структура ТГК вытекает из взаимосвязи его с КБН и КБД (стр. 18). Описаны также многовариантные синтезы структурных, геометрических и пространственных изомеров. Из всех известных каннабиноидов только изомеры ТГК отличаются высокой психотомиметической активностью; остальные фактически не являются наркотиками, хотя рассматриваются как биогенетические предшественники или как потенциальные их источники. Поэтому изучению строения изомеров ТГК уделялось особое большое внимание.

Вместе с тем возникли трудности, обусловленные лабильностью ТГК и множеством изомеров. Преодоление этих труд-

\* Химические сдвиги приводятся в шкале д.

которые при дегидрировании превращались в легко идентифицируемый КБН.

Формула КБД выводится из данных анализа, наличия двух фенольных гидроксилов (получение диметиловых эфиров), двух легко гидрируемых кратных связей, на основании образования муравьиной кислоты при окислении, свидетельствующей о том, что одна из кратных связей находится на конце боковой цепи.

Переход КБД в ТГК при нагревании с кислыми катализаторами, сопровождающийся уменьшением числа двойных связей и фенольных гидроксилов, свидетельствует о происходящей циклизации в производное бензопирана.

Положение двойной связи в циклогексеновом кольце КБД было установлено Мехулэном с помощью спектров ПМР [18], сопоставляемых со спектрами тетрагидроканнабидиола и моноэпоксида. В первом случае химический сдвиг\* протона при  $C_3$  составляет 3,0 м. д., во втором — 3,14 м. д. Это может быть объяснено только тем, что двойная связь находится при  $\Delta^{12}$ .

Окисление тетрагидроканнабидиола (ТГКБД) пермаганатом калия в ацетоне дало ментанкарбоновую кислоту, анилид которой оказался идентичным с анилидом вещества, полученного из транс-ментанхлорида по реакции Грильяра с углекислым газом.

Мягкие условия окисления не должны изменять конфигурацию у  $C_3$ , поэтому следует принять и для КБД транс-размещение изопропенильной группы по отношению к остатку оливетола. Абсолютная конфигурация ментанкарбоновой кислоты, а следовательно, и всех природных каннабиноидов, установлена сопоставлением с глицериновым альдегидом и оказалась R-конфигурацией.

Строение КБД было неоднократно подтверждено синтезами, причем получены вещества, полностью совпадающие по свойствам с КБД из гашиша, а также его изомерами с двойной связью в положении  $\Delta^{3'4}$ . Синтез диметилового эфира КБД, близкого к природному, приведен на стр. 24 (схема 1).

Структура ТГК вытекает из взаимосвязи его с КБН и КБД (стр. 18). Описаны также многовариантные синтезы структурных, геометрических и пространственных изомеров. Из всех известных каннабиноидов только изомеры ТГК отличаются высокой психотомиметической активностью; остальные фактически не являются наркотиками, хотя рассматриваются как биогенетические предшественники или как потенциальные их источники. Поэтому изучению строения изомеров ТГК уделялось особенно большое внимание.

Вместе с тем возникли трудности, обусловленные лабильностью ТГК и множеством изомеров. Преодоление этих труд-

\* Химические сдвиги приводятся в шкале δ.

ностей является одним из крупных достижений современной органической химии.

Удельное вращение ТГК, полученного из разных образцов гашиша, колеблется в широких пределах; от  $[\alpha]_D = -120^\circ$  до  $-210^\circ$ , для полусинтетического вещества из КБД достигает  $-260^\circ$ . Синтезированный Годдом ТГК имел  $[\alpha]_D +81$ . Значения длины волны максимума поглощения в УФ-спектре  $\lambda$  макс. 208—227 нм [20] также непостоянны. Это можно объяснить различным соотношением изомеров ТГК в гашише разного происхождения.

Положение двойной связи в циклогексеновом кольце было постулировано еще Адамсом, который на основании химических превращений показал невозможность локализации двойной связи при  $\Delta^{1(5)}$ ,  $\Delta^{5(6)}$ ,  $\Delta^{2(3)}$ . Синтезированный им  $\Delta^{3(4)}$  ТГК оптически недеятельный.

Альтернативное положение двойной связи при  $\Delta^{1(2)}$  и  $\Delta^{1(6)}$  в природном ТГК устанавливалось на основании спектров ПМР [21], где выявляется триплет 0,88 м. д. (алифатическая метильная группа), синглеты 1,08; 1,38, 1,65 м. д. (три метильные группы, при двойной связи или по соседству с кислородом), широкий дуплет 3,14 м. д. (протон при третичном углеродном атоме), широкий синглет 6,35 м. д. (олефиновый протон), дуплеты 6,00; 6,18 м. д. (два ароматических протона).

Сопоставляя химические сдвиги протонов при  $C_2$  и  $C_3$  в природном транс-ТГК и в синтезированном цис-ТГК, а также в КБД (где имеет место свободное вращение циклов), авторы делают вывод о преобладании транс- $\Delta^{1(2)}$  ТГК в анализируемых образцах.

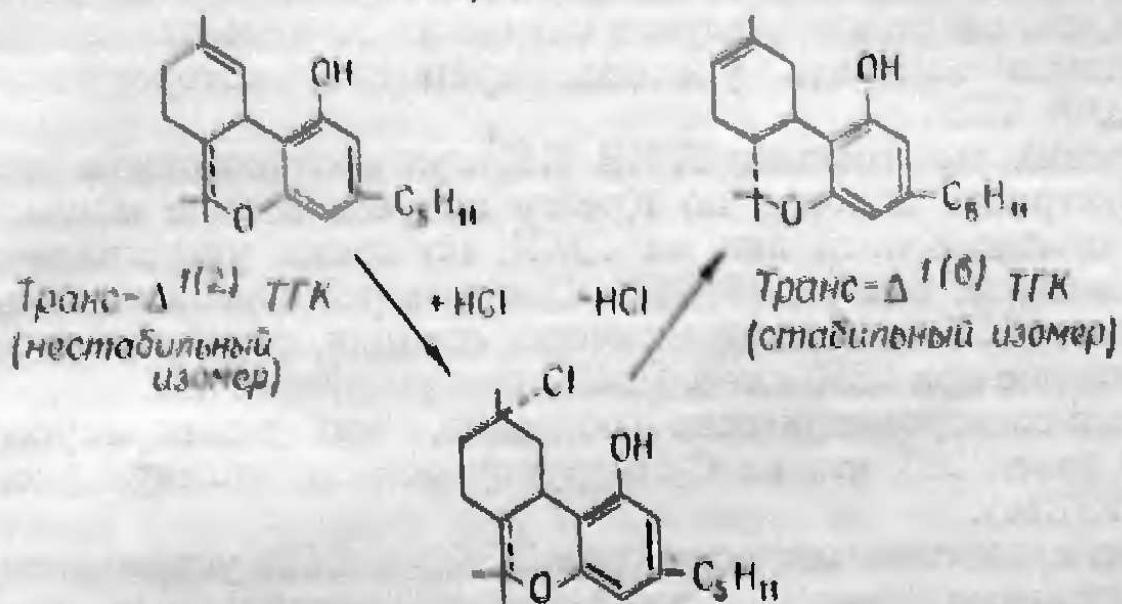
Казалось, что изомеры ТГК можно получить направляемым синтезом, где положение двойной связи должно быть фиксировано в зависимости от строения исходных веществ (стр. 24, схема III, IV). Однако в действительности всегда получались смеси, обогащенные тем или иным изомером. Методом газовой хроматографии Кортэ и Зипер обнаружили в гашише минимум трех разных по свойствам ТГК [22]. При высокой температуре (около 200°) КБД превращается по меньшей мере в пять веществ, различающихся по хроматографической подвижности.

Превращение КБД и ТГК под действием кислых реагентов было подтверждено и нашими опытами. Более того, мы обнаружили и противоположный процесс, свидетельствующий о лабильности ТГК. Хроматографически однородный ТГК был оставлен на длительное хранение. По истечении 8 месяцев появилась ранее отсутствовавшие примеси (пятна на хроматограмме) других фенольных соединений, в том числе и КБД, то есть зафиксирована реакция размыкания окисного кольца.

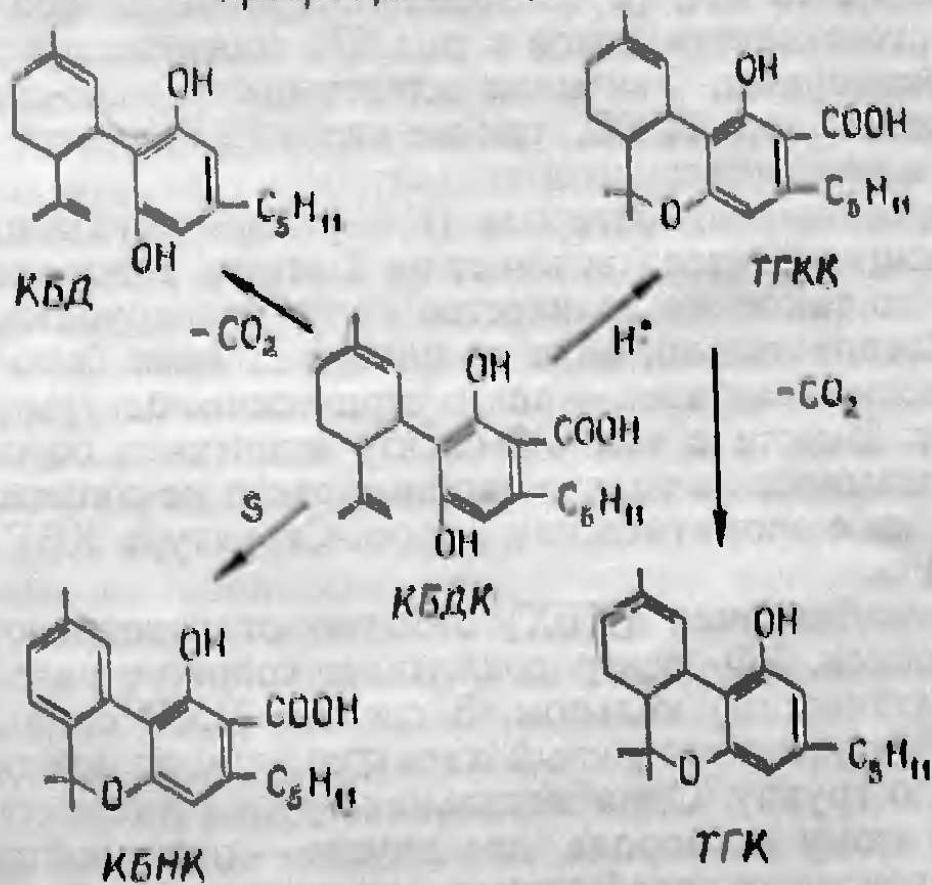
Гаони и Мехулэм [18] установили, что КБД при взаимодействии с кислыми реагентами частично циклизуются в ТГК. Если реакцию проводить в абсолютном спирте насыщенным хло-

ристым водородом, то образуется преимущественно  $\Delta^{(2)}$  ТГК, если же в бензole с *n*-толуолсульфокислотой, то  $\Delta^{(6)}$  ТГК. Второй изомер считается более стабильным; при хранении его содержание возрастает за счет уменьшения первого. При прове-

### Изомеры ТГК



### Превращения КБДК



дении реакции с хлористым водородом в присутствии хлористого цинка в растворе хлористого метилена на оптически деятельном стабильном изомере (—)-транс- $\Delta^{(6)}$  ТГК образуется (—)-хлортетаидрохинидропионом, который при нагревании с амилатом ка-

лия в бензоле вновь отцепляется хлористый водород и превращается в нестабильный изомер ( $\pm$ )-транс- $\Delta^{1(2)}$  ТГК.

Однако в процессе очистки и хранения проходит обратная изомеризация, поэтому дальнейшая работа по разделению изомеров была признана бесмысленной. В каждом образце ТГК можно лишь ориентировочно определить соотношение двух изомеров, с этой целью в случае оптически действенных соединений достаточно замерить удельное вращение, которое выше для  $(+)$ - $\Delta^{1(2)}$  ТГК.

Пропильтный гомолог ТГКВ [19] при противоточном разделении экстракта конопли по Крейгу получен в виде масла, дающего симметричный пик на ГЖХ, но время удерживания его было меньше, чем у  $\Delta^{1(2)}$  ТГК. Цветные реакции оказались одинаковыми, ИК-спектры практически совпали, отсутствовало лишь поглощение при  $2850\text{ cm}^{-1}$ . ПМР-спектры идентичны.

Масс-спектрометрически показано, что молекулярный вес ТГКВ равен 286, что на  $C_2H_4$ -группу меньше молекулярного веса ТГК (314).

При сравнении масс-спектров ТГКВ и ТГК установлено, что относительные интенсивности пиков их молекулярных ионов являются величинами одного порядка (соответственно 0,68 и 0,81). В области высоких массовых чисел в обоих случаях наблюдается выброс 15 т/е (происходит потеря метильной группы), причем интенсивности пиков с т/е 271 соответственно т/е 299 также сопизмеримы. Учитывая идентичность масс-спектров, можно утверждать, что ТГКВ, так же как и ТГК, имеет  $\Delta^{1(2)}$  двойную связь и циклогексаином кольце.

Строение каннабигерола (КБГ) было выяснено на основании следующих фактов: он имеет на 2 атома водорода больше, чем КБД, но такое же количество легко гидрируемых двойных связей. Следовательно, один из циклов должен быть раскрыт. КБГ оптически неактивен — асимметрические центры в нем отсутствуют. Вместе с тем УФ-спектр идентичен со спектром КБД. Это указывает на то, что двойные связи не сопряжены ни между собой, ни с ароматическим ядром. Структура КБГ подтверждена синтезом.

Каннабихромен (КБХ) заметно отличается от других каннабионидов. УФ-спектр доказывает сопряжение с оливатоловым (ароматическим) кольцом. В спектре ПМР одна двойная связь имеет вторично-вторичный характер, другая входит в плопрониловую группу. Одна метильная группа находится в  $\alpha$ -положении к атому кислорода, две другие — при двойной связи. Описан тетрагидроканнабихромен, полученный при гидрировании КБХ.

Среди компонентов гашеного обнаружены фенолокислоты. Строение КБДК установлено на основании перехода в КБД при декарбоксилировании и в КБНК при дегидрировании. Под

влиянием кислых реагентов КБДК циклизуется в ТГКК. Эти превращения показаны на стр. 21. Положение кислотной группы доказано спектральным анализом. В ИК-спектре полоса  $1698 \text{ см}^{-1}$  соответствует ароматической кислотной группе. В спектре ПМР зафиксирован только один ароматический протон. Среди природных каннабиноидов не было обнаружено ни одной фенолкислоты, в которой бы отсутствовали водородные связи. Следовательно, фенольные и кислотные группы всегда находятся по отношению друг к другу в ортоположении.

Материалы о выделении и доказательстве строения кислот приведены в работе Мехулэма и Гаона [18].

Ранее было высказано предположение, что КБД не входит в состав свежего гашаша, а образуется из КБДК ферментативным декарбоксилированием в процессе хранения. Однако КБД обнаружен в экстрактах, полученных непосредственно из цветущих метелок конопли, причем не только индийской, но и обычновенной, особенно богатой КБДК [22, 23].

Нами этот же факт был установлен на образцах сорной конопли, произрастающей в Молдавии. Во всех случаях (в цветущих частях и листьях) при анализе на хроматограммах фиксировался КБД как непременная составная часть свежего экстракта.

Синтезы каннабиноидов описаны в большой серии работ: они проводились главным образом с целью доказательства или подтверждения их строения и только в отдельных случаях могут претендовать на препаративную значимость. Природные каннабиноиды все же следует считать пока более доступными, чем синтетические. Последние получаются далеко не всегда с хорошими выходами и также нуждаются в очистке от неизбежных побочных продуктов. Эта операция не менее трудоемка, чем разделение природных соединений. Синтетически воспроизведены все каннабиноиды; более того, получены производные и не встречающиеся в конопле, например, ТГК с двойной связью между 3 и 4 углеродными атомами в циклогексеновом кольце.

Мы приводим упрощенные схемы только 4 вариантов синтезов, выбранные из обширного литературного материала.

**Схема I.** Исходные вещества изопрен и диметоксиамилкоричная кислота [24]. Получен диметиловый эфир КБД с точно фиксированной двойной связью  $\Delta^{1(6)}$ .

**Схема II.** Исходные вещества пулегон и оливетол [25]. Получена смесь структурных изомеров  $\Delta^{8(4)}$  ТГК.

**Схема III.** Исходные вещества цитраль и оливетол [18]. Получена смесь цис- и транс-изомеров ТГК.

**Схема IV.** Исходные вещества  $(-)$ -вербенол и оливетол [18]. Получен идентичный с природным  $(-)$ -транс- $\Delta^{1(6)}$  ТГК.

При синтезе КБД и ТГК обычно получаются рацемические соединения. Только в случае оптически活跃ных исходных

веществ сразу образуются определенные оптические антиподы. Так, из правовращающего вербенола (схема IV) синтезирован правый изомер ТГК.

На схемах показаны только исходные вещества и главные продукты реакции. В действительности при синтезах протекают

### Синтезы каннабиноидов

Схема I

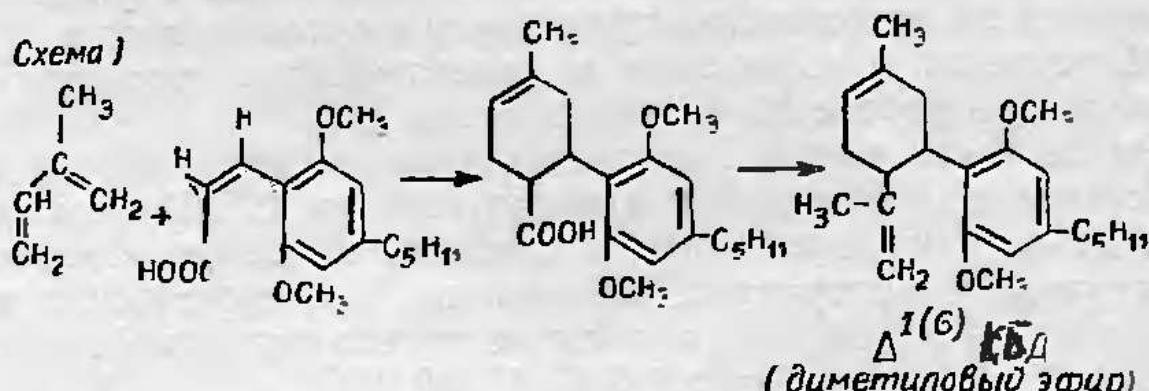


Схема II

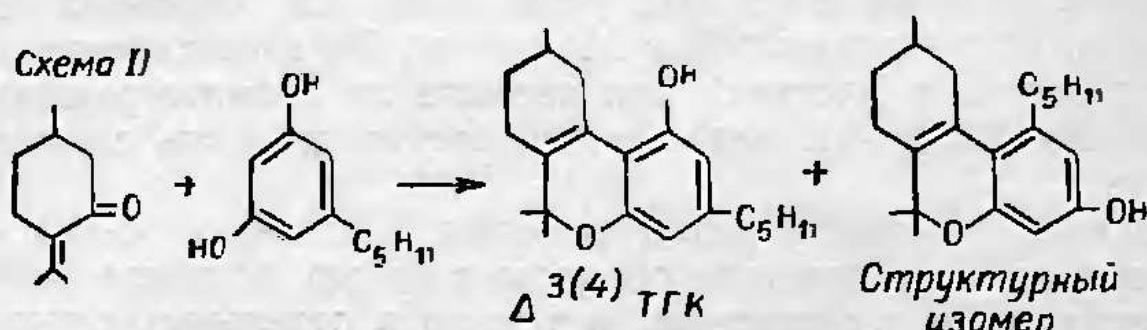


Схема III

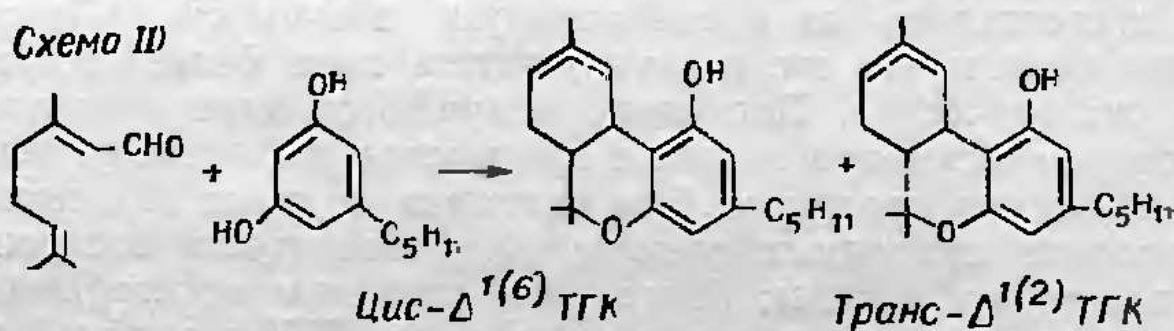
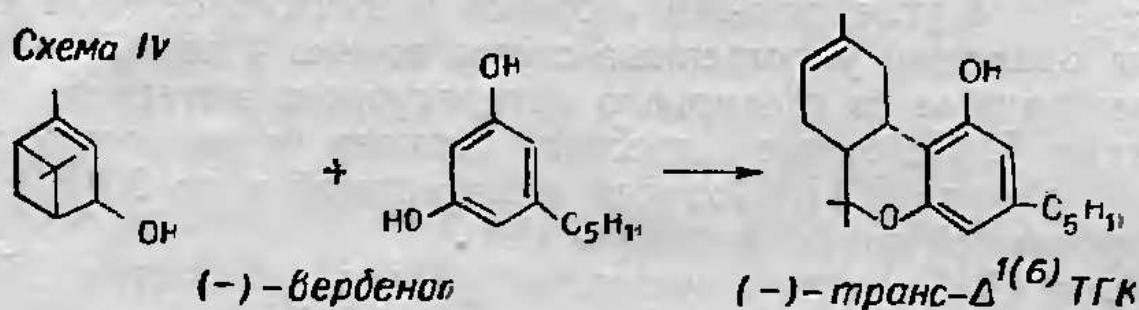


Схема IV



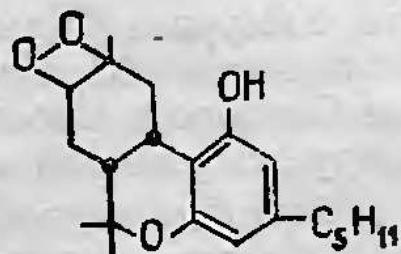
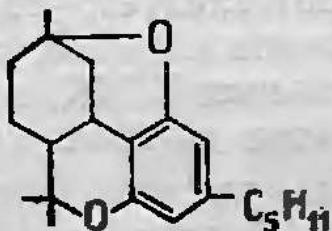
весьма сложные процессы, о которых можно судить по обилию промежуточных и побочных веществ, обнаруживаемых с помощью различных методов хроматографии. Одна подобная реакция недавно была обстоятельно изучена [26]. Проводилась конденсация эквивалентных количеств оливетола с цитралем

под катализитическим воздействием разных количеств пиридина.

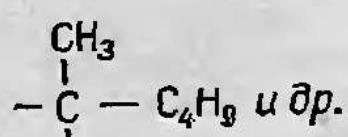
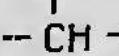
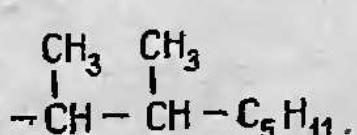
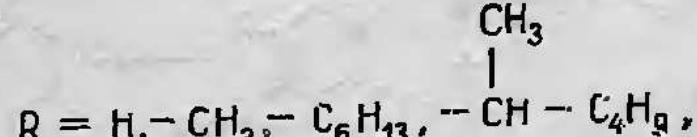
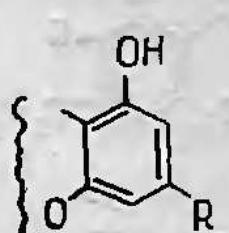
В продуктах реакции был идентифицирован КБХ (15%), полученный из смеси многократной очисткой на флоризиле и молекулярной перегонкой в высоком вакууме в виде бесцветного масла. Три характерных максимума в УФ-спектре точно совпадали с максимумами природного КБХ. Для синтезированного вещества снят спектр ПМР: два протона при двойной связи (5,44; 6,62 м. д.), два ароматических протона (6,10; 6,23 м. д.), характерный изопропилиденовый протон в виде триплета (5,08 м. д.), два олефиновых метила (1,58; 1,66 м. д.) и один метил в  $\alpha$ -положении к кислороду (1,38 м. д.). На основании этих данных не только показана полная идентичность синтезированного и природного КБХ, но убедительно подтверждена его структура.

Подобным же образом доказана и структура КБЦ.

Среди сложной смеси продуктов этой реакции, кроме уже приведенных компонентов гашиша КБЦ и КБХ, авторы обнаружили свыше десяти новых каннабиноидов — бис-каниабихромен, изоканиабициклол и другие. Особый интерес представляют вещества, в которых оба фенольных гидроксила оказываются «зациклизованными» в форме пирановых производных (окисей). В другой работе [27], проводимой с теми же реагентами, но в иных условиях, получен каниабиноид, содержащий пероксидную группу и цис-сочленение циклогексанового кольца с пираиовым.



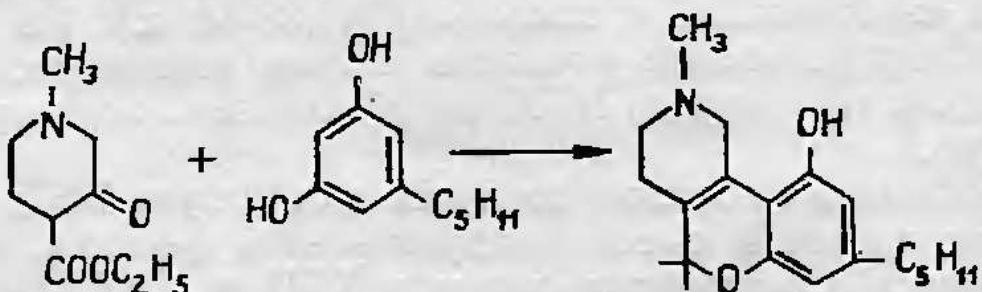
Петржилка с сотрудниками [28] также провели интересную серию исследований по получению оптически деятельных каннабиноидов, в том числе и входящих в состав гашиша, что явилось окончательным доказательством их строения и стереохимии. Синтетическим путем были получены неизвестные ранее



аналоги каннабиноидов, в которых варьирует состав боковой цепи в резорциновом ядре.

Примечательно, что в этом ряду каннабиноидов, полученных сначала синтезом, оказался н-пропильный аналог, обнаруженный недавно в конопле [19].

Описан также «азотный» аналог  $\Delta^3(4)$  ТГК, не встречающийся в природе. Исходным соединением в этом синтезе был гидрохлорид 4-карбэтокси-N-метил-3-пипериона, который конденсировался с оливетолом [29].



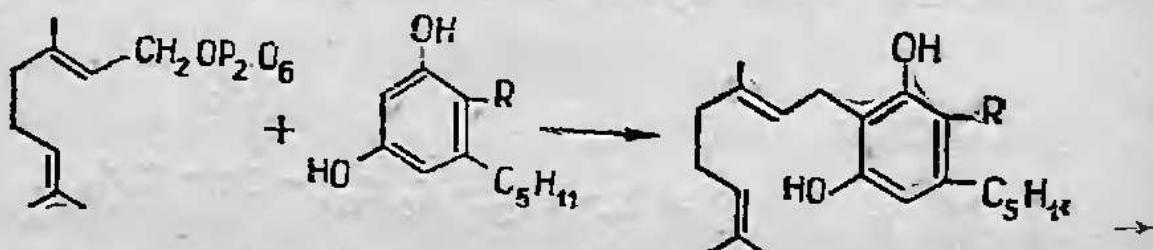
По своей психотомиметической активности азотный аналог оказался сопоставимым с ТГК.

В последние годы отмечается повышенный интерес к феноло-кислотам из конопли. Многие авторы считают, что именно они являются первичными соединениями, и в процессе метаболизма в растении (или при курении) превращаются в собственно каннабиноиды.

Из работы Кимура и Окамото [30] следует, что главной составной частью иативных каннабиноидов конопли, произрастающей в районе Саппоро в Японии, является ТГКК, которая легко декарбоксилируется уже при нагревании до 110°.

Ученые, изучавшие каннабиноиды, высказывали различные гипотезы относительно механизма их биосинтеза. Ниже приведена умозрительная схема образования каннабиноидов в растении, основанная на успехах в области биогенеза терпеноидов и химии феноло-кислот конопли [18].

#### Схема биосинтеза каннабиноидов

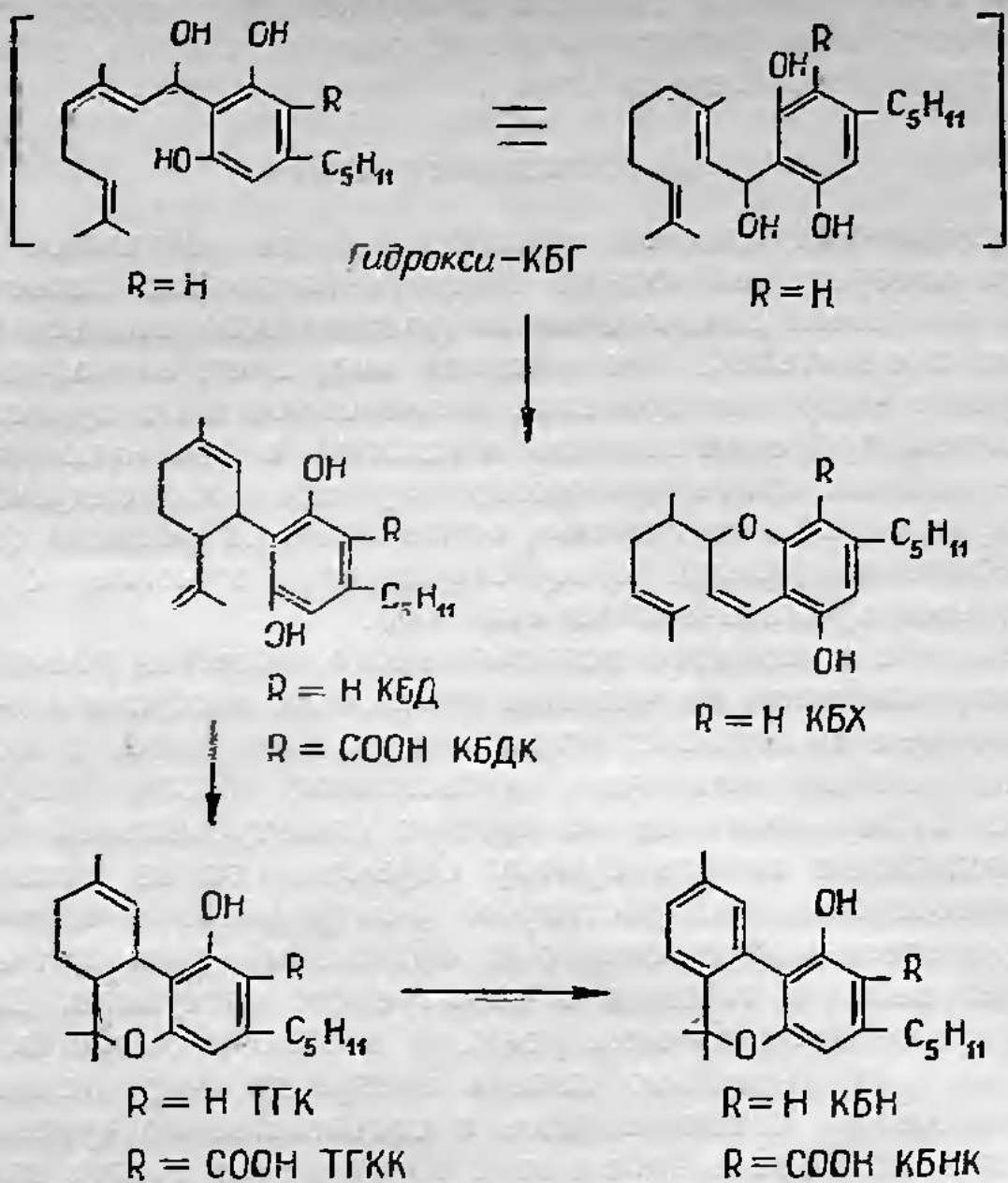


Геранилпирофосфат

Оливетол или оливатоловая кислота

$R = H$  КБГ

$R = COOH$  КБГК



Все эти превращения, осуществляемые под воздействием ферментов, конечно, не являются случайными в обмене веществ коиопли. Видимо, они каким-то образом включаются в качестве непременных элементов в механизм окислительно-восстановительных реакций и тем выполняют свою функцию. Конечным продуктом этих превращений является КБН, который отличается химической стабильностью и не принимает активного участия в биохимических процессах.

#### IV. МЕТОДЫ ОБНАРУЖЕНИЯ ГАШИША И ЕГО ФЕНОЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ

Для анализа гашиша могут быть использованы различные методы в зависимости от поставленных задач и обстоятельств. Следует иметь в виду, что гашиш является запрещенным нар-

котиком, поэтому никаких ГОСТов на него не имеется. Показателем «достоинства» гашиша в подпольных операциях служит субъективная физиологическая оценка, то есть эффективность одурманивающего действия.

### А. Качественные реакции

В судебно-медицинской практике иногда возникают ситуации, при которых необходимо ответить на вопрос, является ли образец гашишем. Заключение не должно основываться только на таких показателях, как внешний вид, цвет, запах, которые варьируют в широких пределах в зависимости от происхождения, условий хранения гашиша и наличия в нем наполнителей.

Объективным критерием может служить рекомендуемая нами быстрая «проба на гашиш», основанная на реакции фенольных соединений (всегда присутствующих в конопле) с диазотированными ароматическими аминами.

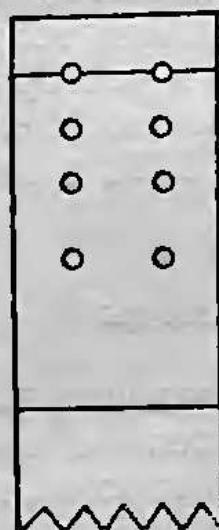
Небольшое количество испытываемого вещества (около 0,2 г) растирают шпателем на часовом стекле или в ступке с 1—2 мл спирта. Затем с помощью стеклянного капилляра, в который заправлен ватный тампончик, засасывают каплю спиртового раствора и переносят ее на листок фильтровальной бумаги. После испарения спирта бумагу опрыскивают из пульверизатора диазотированным раствором п-нитроанилина или бензидина. Появление окрашенного в оранжевый цвет пятна подтверждает наличие гашиша в испытуемом материале. Для более четкого воспроизведения реакции в одно и то же место на бумаге наносят несколько капель экстракта, что повышает в пробе количество каннабиноидов и соответственно чувствительность реакции. Окрашенное пятно сохраняется долгое время, и отрезок бумаги может быть приобщен к делу в качестве вещественного доказательства.

Достоинством описанного метода является его доступность и быстрота. Анализ может быть выполнен в течение 1—2 мин.

В других случаях приходится доказывать принадлежность данного образца гашиша к той или иной партии (сорту). Здесь требуется более достоверная идентификация с одновременной качественной оценкой важнейших каннабиноидов: КБН, КБД и ТГК.

Нами предлагается простой вариант хроматографического определения гашиша: капля этанольного или метанольного экстракта, полученного как указано выше, наносится на стартовую линию листа бумаги, который затем пропитывается диметилформамидом и помещается в герметическую камеру. Одновременно на стартовую линию для сравнения наносится капля экстракта, полученного от другой партии гашиша. Хроматографирование ведется по нисходящему или восходящему методу

циклогексаном, насыщенным диметилформамидом. Необходимый для разделения раствор готовится так: смешиваются диметилформамид с циклогексаном в делительной воронке в соотношении 1 : 5. Верхний слой заливается в лодочку прибора, а нижний используется для импрегнирования бумаги и насыщения парами растворителя воздуха камеры, с этой целью его наливают на дно. На хроматографирование затрачивается 10—12 час. (удобно оставлять на ночь). После просушивания бумага опрыскивается свежеприготовленным раствором дназотированного п-нитроанилина. На линии старта остаются фенолокислоты. Проявляющиеся ниже линии старта три пятна окрашиваются в оранжево-желтый цвет, но различаются по оттенку и интенсивности. Сопоставляя хроматограммы испытуемого образца с контрольными, судят об их сходстве или различиях.



*Линия старта*  
 КБД  $R_f$  0,10  
 КБН  $R_f$  0,32  
 ТГК  $R_f$  0,52

*Линия фронта растворителя*

При необходимости дополнительного подтверждения идентичности двух образцов гашняша можно определить (см. II гл.) зольность и количество веществ, растворимых в органических растворителях в аппарате для автоматической экстракции. Для этой цели пригодны петролейный эфир, эфир, бензол и метанол. Совпадение результатов анализа в двух образцах доказывает их идентичность. Недостатком указанных

методов является их длительность и необходимость иметь значительное количество вещества для анализа (несколько граммов).

Кортэ и Зипер [31] описали метод определения компонентов гашняша с использованием тонкослойной хроматографии (ТСХ) на кизельгеле Мерка. Подвижная фаза — циклогексан. Распределение компонентов такое же, как на бумаге. Обнаружение проводилось различными реагентами. Среди них реагент Бинма — 5%-ный раствор едкого кали в абсолютном спирте — дает пурпурное окрашивание только при наличии каннабиноидов, у которых оба фенольных гидроксила свободны, то есть у КБД, КБДК, КБГ. Так как эти вещества всегда присутствуют в конопле, реагент считается специфическим для качественного определения гашиша. При опрыскивании раствором так называемой «голубой соли» (хлорид дн-*o*-аниздинтетразолия в 0,1 н. NaOH) каннабиноиды образуют различно окрашенные пятна.

Таким путем авторам удалось доказать, что как индийская, так и обыкновенная (европейская, посевная) конопля содержат одинаковые фенольные компоненты.

В 1971 г. голландский химик Меркус [32] опубликовал критический обзор способов разделения компонентов конопли методом ТСХ. Автор рекомендует проводить анализ по следующей прописи.

100 мг гашиша встрихивают в пробирке с 8 мл петролейного эфира. Экстракт фильтруют и дважды повторяют извлечение. Объединенные фильтраты выпаривают, остаток растворяют в нескольких каплях хлороформа и наносят на пластинки с силикагелем. Обнаруживают вещества раствором «голубой соли».

Этот метод позволяет четко определить КБД, КБН и ТГК. Кроме того, он пригоден для разделения метаболитов каннабиноидов, найденных в моче человека после приема гашиша (см. стр. 46).

Преимущество метода тонкослойной хроматографии — в быстроте анализа (20—30 мин.). Недостатком всех качественных методов является то, что удается зафиксировать наличие только главных по содержанию каннабиноидов; изомеры и миорные вещества при этом не выявляются. Вместе с тем весьма важно было бы знать не суммарное содержание изомеров ТГК, а каждого в отдельности.

## Б. Количественные и полуколичественные методы

Метод ТСХ был модернизирован для полуколичественных определений важнейших каннабиноидов. Азокрасители с цветных пятен, полученные после опрыскивания дназотированным амином, элюировались спиртом, и интенсивность окраски оценивалась спектрофотометрически в видимой области. Предварительно строились калибровочные кривые для каждого индивидуального компонента. Этим методом были проанализированы экстракты конопли и гашиша из разных стран мира; показано, что количественные соотношения фенольных веществ варьируют в широких пределах. Несмотря на сравнительную простоту метода, точность оказывается не столь высокой.

Клауссен, Боргер и Кортэ [33] использовали для анализа экстрактов конопли газовую хроматографию (ГЖХ). Фрактограмма одной пробы гашиша испанского происхождения показала наличие по меньшей мере одиннадцати индивидуальных веществ, в том числе трех изомеров ТГК. Хотя не все вещества точно идентифицированы, по размерам пиков (времени удерживания) можно было судить о количественном соотношении компонентов. Здесь следует приять во внимание вероятность декарбоксилирования фенолокислот при высокотемпературном режиме газовой хроматографии. Тем не менее данные газовой хроматографии являются наилучшей и наиболее полной характеристикой анализируемых образцов.

Этим методом в сочетании с тонкослойной хроматографией

были проанализированы многочисленные образцы гашиша и конопли, решены многие практически важные вопросы. Выявлена определенная зависимость состава каннабиноидов от климатических условий произрастания конопли. В растениях северных районов земного шара гашиш менее активен (отличается пониженным содержанием изомеров ТГК) по сравнению с южными.

С помощью ТСХ авторам удалось установить режим реакции, при которой происходит циклизация КБД в различные изомеры ТГК. Показано, например, что при нагревании до 300° КБД образует не только всю гамму изомеров ТГК, но частично дегидрируется в КБН и распадается на оливетол. Изучено влияние ультрафиолетового света и кислорода на ход этой реакции.

Авторы проследили за изменением соотношения между каннабиноидами в листьях и соцветиях конопли в процессе вегетации растения. При этом было обнаружено преобладание КБДК в начальной стадии развития растения и увеличение менее полярных каннабиноидов в последней стадии вегетации. Высказано даже предположение о роли КБДК как материнского вещества, которое по мере роста растения, а также ферментативных процессов при хранении постепенно превращается в КБД и ТГК. Этим они объясняют и различие в физиологической активности обыкновенной (более богатой КБДК) и индийской конопли (содержащей больше ТГК).

Японский химик Авамаки с сотрудниками [34] нашли, что при ТСХ на силикагеле в системе бензол, н-гексан и диэтиламины (25 : 10 : 1) четко разделяются КБН, ТГК и КБД ( $R_f$  соответственно 0,25; 0,35; 0,45).

Для опрыскивания хроматограмм были испытаны различные реагенты. Лучшими признаны диазотированный бензидин и «голубая соль», которые дают окраску пятен, позволяющую различать важнейшие каннабиноиды.

Авторы приводят таблицу окрасок:

Вещество	Диазотированный бензидин	«Голубая соль»
КБД	Желто-оранжевая	Желто-розовая
ТГК	Красно-оранжевая	Фиолетово-розовая
КБН	Красно-коричневая	Фиолетово-красная

ТСХ в приведенных условиях рекомендуется для судебно-химических исследований.

В той же системе растворителей проводилось и препаративное разделение на колонке с силикагелем. Полученные фракции группировались по данным тонкослойной хроматографии; константы полученных веществ соответствовали литературным данным.

Своеобразна методика подготовки образцов для анализа: предварительно высушенные и измельченные в порошок растения (навеска точно 1 г) выдерживались в закрытых сосудах в 10 мл спирта в течение 2 дней. Экстракты выпаривались до суха, снова растворялись в небольшом количестве спирта и отделялись от выпавшего осадка фильтрованием. Фильтрат разбавлялся точно до 10 мл спиртом. В 1 мл такого раствора содержится сумма каннабиноидов из 0,1 г растения. Стандартные растворы индивидуальных каннабиноидов готовились так, чтобы 0,1 мкг вещества содержалась в 1 мкл растворителя.

Приготовленные растворы использовались для ГЖХ. Хроматограф Shimadzu model GC-IB с пламенным водородным ионизационным детектором. Колонка из нержавеющей стали U-образная, 2,25 м × 4 мм, содержала 1,5% SE-30 на Chromosorb W (60—80 меш), обработанного гексаметилдисилианом. Температура колонки 220°, испарителя — 290°. Скорость потока азота 35 мл/мин. Относительное время удерживания КБД, ТГК и КБН соответственно 4,92; 6,58; 8,17 хорошо согласуется с данными для чистых веществ, хотя на фрактограмме были и другие мелкие пики. В качестве стандарта был использован хлористоводородный кокашин.

В таблице приведены данные анализа гашиша 6 различных образцов в процентах от веса сухого исходного материала.

Компонент	Образцы					
	Япония			SША	Индия	
	I	II	III	IV	V	VI
КБД . . . . .	1,05	0,41	0,20	0,14	0,57	—
ТГК . . . . .	1,17	1,68	0,63	0,81	1,42	0,37
КБН . . . . .	0,06	0,15	Следы	0,54	1,49	4,45
Сумма . . . . .	2,28	2,24	0,83	1,49	3,48	4,82

Таблица показывает значительное варьирование в концентрации каннабиноидов. Авторы делают вывод, что японская конопля по своей психотропной активности (содержанию изомеров ТГК) не уступает индийской, которая ценится как «первосортная».

Если хроматографировать не свободные каннабиноиды, а получаемые из них силиловые эфиры, то достигается более четкое разделение [18]. Индивидуальные эфиры можно также гидролизовать, но для аналитических целей в этом нет необходимости.

Если условно принять за единицу количество КБД, то результаты одного опыта можно иллюстрировать следующими данными (на фрактограмме получено 12 сигналов, свидетельствующих о содержании индивидуальных соединений):

А	0,63%	В	1,63%
КБН	1,00	Д2/ТГК	1,63
Б	1,21	КБД	1,74
Д1/ТГК	1,35	КБХ	2,04
Д10/ТГК	1,44	КБЛК	2,33
КБР	1,54	Г	2,44

\*Вещество А, В, С не идентифицированы.

На стр. 27 указывалось, что, по мнению Кимура и Окамото, главной составной частью каннабиноидов анализируемой ими конопли является ТГКК. Декарбоксилирование происходит якобы уже при нагревании до 110°. В этих условиях дегидрирования до КБН, наблюдаемого при более высокой температуре (например, при курении), еще не происходит.

После кратковременной термической обработки из экстракта отбирается аликовотная часть и переносится в газовый хроматограф, где определяется только ТГК, как самая существенная часть гашшиша, а расчет ведется на кислоту ТГКК.

Содержание ТГКК заметно меняется в зависимости от органов растения и сроков его вегетации. Так, в раннюю стадию роста в листьях женских особей конопли содержится больше ТГКК (1,86%), чем в мужских (0,65%). По мере созревания количество ТГКК в верхних листьях резко падает (до 0,12% в женских растениях), а в метелках возрастает (до 5,62%). Установлено, что за период созревания метелок (с 1/IX по 30/X) содержание ТГКК увеличивается более чем в три раза. В этой работе другие каннабиноиды не упоминаются, а также не учитываются особенности изомеров ТГК.

Приводим выдержку из прописи по анализу листьев конопли, проведенному японскими химиками. Измельченные листья в количестве 20—30 мг высушивались 1—2 дня в эксикаторе, затем нагревались в течение 15 мин. при 110° в электрическом приборчике с регулируемой температурой. После этого следовала трехкратная экстракция по 10 мл хлористого метиля при комнатной температуре. Экстракт переносился в колоночку с силикагелем (1×3 см) и промывался тем же растворителем. Первые 20 мл элюата испарялись в пробирке и к остатку добавляли 0,1 мл 0,5%-ного спиртового раствора тетраметилдиаминодифенилметана в качестве внутреннего стандарта. 1 мл такого раствора помещался в газовый хроматограф. Время удерживания калибровалось по чистому ТГК. Без первичной термической обработки значения ТГК оказываются очень заниженными. Данные анализов, выполненных Кимура и Окамото, здесь не показаны. Считаем нужным обратить только внимание на необычайно высокое содержание ТГКК в зрелых метелках конопли (до 10% от веса сухого растения). Другие авторы подобные результаты никогда не приводили.

Одной из новых разновидностей хроматографической техники является использование центрифугирования, позволяющего ускорить процесс разделения сложных смесей органических соединений. Петкоф с сотрудниками [35] применили этот метод для анализа конопли и гашшиша. В специальные трубочки, заполненные мелкодисперсным силикагелем, вводились образцы шести индивидуальных (синтезированных) каннабионидов в разных количествах — от 0,5 до 10 мкг. В свободное пространство заливался петролейный эфир, содержащий один процент диэтиламина.

После центрифугирования в течение 13—15 мин. силикагель из трубочек выталкивали и опрыскивали 0,4%-ным раствором «голубой соли». На хроматограммах проявлялись окрашенные зоны с разным значением  $R_f$ .

Набор таких стандартных хроматограмм, содержащих чистые КБХ, КБН,  $\Delta^{10}$ ТГК,  $\Delta^{10}$ ТГК, КБД и КБЦ, использовался для визуального сопоставления (по ширине и интенсивности окраски полос) с хроматограммами анализируемых образцов, получаемых в тех же условиях. Экстракты готовились из тонкоизмельченной воздушно-сухой конопли и гашшиша (лавески от 0,1 до 5 г) трехкратным настаиванием петролейным эфиром при комнатной температуре. Объединенные вытяжки фильтровались и выпаривались досуха в токе азота. Экстракты растворялись в циклогексане так, чтобы в 1 мл раствора содержалось от 30 до 40 мг твердого остатка и сохранялись при 0° до использования.

Практически можно достоверно определять каннабиониды, содержащиеся в экстрактах в значительных количествах. Минорные компоненты в лучшем случае удавалось определить лишь качественно.

Мы приводим результаты анализа двух случайных образцов из числа других, выполненных авторами:

	На конопли. %	На гашшише. %
Выход экстракта . . . . .	3,7	10
КБД в экстракте . . . . .	0,58	6,2
КБД в образце . . . . .	0,02	0,62
$\Delta^{10}$ ТГК в экстракте . . . . .	17,0	12,0
$\Delta^{10}$ ТГК в образце . . . . .	0,61	1,2
КБН в экстракте . . . . .	2,4	2,6
КБН в образце . . . . .	0,09	0,26

Изомер  $\Delta^{10}$ ТГК не был обнаружен ни в одном образце природного происхождения. Это согласуется с данными Гаши и Мехулэма [21], установивших, что в конопле  $\Delta^{10}$ ТГК содержится в минимальных количествах в сравнении с  $\Delta^{10}$ ТГК.

Хроматография в сочетании с центрифугированием была применена теми же авторами для анализа конденсата гашенного дыма, получаемого из синтетического  $\Delta^{12}$ -ТГК. Оказалось, что только 60% исходного  $\Delta^{12}$ -ТГК сохраняется в неизменном виде. Остальные 40% превращаются в КБН.

Завершая обзор аналитических методов, отметим, что все они не в полной мере отвечают требованиям. Одни не столь чувствительны, чтобы обнаруживать все каннабиноиды, включая миорные соединения и изомеры (бумажная и ТСХ). Другие проводятся в условиях, вызывающих образование вторичных продуктов (ГЖХ).

Однако, если предварительно очищенный петролейноэфирный экстракт пропустить через колонку с силикагелем, импрегнированным азотокислым серебром (элюирование бензолом), то удается разделить и изомеры  $\Delta^{12}$  и  $\Delta^{10}$  ТГК [36].

При многократном хроматографировании на бумаге или на колонке неминуемы потери и образование вторичных продуктов. Как правило, здесь определяются только главные компоненты, тогда как фенолокислоты и миорные вещества не учитываются. Вместе с тем, как выше было показано, ТГКК и КБДК преобладают в смеси каннабиноидов.

Метод противоточного распределения впервые был применен для разделения фенольных компонентов гашиша немецкими химиками Клауссеном, Спулаком и Кортэ [37]. Весь процесс проходит при комнатной температуре без воздействия агрессивных реагентов, поэтому сведены к минимуму все возможные вторичные процессы (изомеризация, декарбоксилирование, окисление).

Экстракт гашиша, предварительно очищенный от окрашенных и смолистых примесей с помощью дезактивированной окиси алюминия, подвергался противоточному распределению по Крейгу в системе лигроин-метанол-вода-диметилформамид (10 : 8 : 2 : 1). При этом в кристаллическом виде были выделены КБД, КБН, КБХ и в виде масла ТГК. Небольшое количество ТГКК также удалось получить при повторном распределении. ТГК имел  $[\alpha]_D = -193^\circ$ , то есть среднее между значениями  $[\alpha]_D$  для  $\Delta^{12}$ -ТГК и  $\Delta^{10}$ -ТГК. По-видимому, удельное вращение может служить показателем соотношения изомеров ТГК в анализируемых образцах гашиша.

## V. ВЫДЕЛЕНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ КАННАБИНОИДОВ ИЗ ГАШИША

Потребность в чистых фенольных соединениях конопли определяется поставленными задачами. На первом этапе изучения химии гашиша они нужны были для установления строения, изучения превращений и получения производных. Эта задача практически почти решена, остались только отдельные вопросы, связанные с расшифровкой стереохимических особенностей структуры каннабиноидов.

Некоторое количество индивидуальных соединений постоянно требуется при проведении анализов в качестве метчиков (свидетелей) хроматографии, построения калибровочных кривых и контрольных определений. В этой связи наборы чистых каннабиноидов, как и других наркотиков, желательно иметь в каждой современной криминалистической лаборатории. Более всего они должны использоваться в научной медицине. Для проведения исследований в области высшей нервной деятельности человека (и животных) наряду с другими психотропными средствами необходимы и физиологически активные каннабиноиды. В настоящее время спрос на них не столь велик, но это объясняется только их трудной доступностью.

Получение в препаративных количествах отдельных компонентов гашиша возможно методом распределительной хроматографии на колонке с силикагелем, противоточным распределением по Крейгу, с помощью ГЖХ и другими путями.

Использование чисто химических приемов (например, дробная кристаллизация каннабиноидов в виде эфиров с последующим омылением) едва ли приемлемо для препаративных целей, так как они трудоемки. О разделении экстрактов разгонкой в вакууме уже отмечалось выше, при этом образование вторичных продуктов препятствует получению веществ в чистом состоянии.

Ниже приводятся краткие описания важнейших методов препаративного разделения экстрактов гашиша, достаточные для уяснения их сущности.

### Разделение на колонке [34]

400 г индийского гашиша исчерпывающе экстрагировались этиловым спиртом. Сырой экстракт (53 г) очищался через слой флоризила (500 г) с использованием бензола в качестве растворителя. Элюат собирался порциями по 10 мл. Всего получено 150 фракций; от каждой отбиралась капля, которая испытывалась на наличие фенольных соединений (с диазотированным бензидином). Фракции, показавшие положительную реакцию (от № 66 до № 110), объединялись, и растворитель отгонялся. В остатке было 15,9 г вязкого масла.

1 г этого масла вводили в колонку с 40 см спироколи и хроматографировали в системе растворителей бензол-дихексан-диэтиламин (25 : 10 : 1). По результатам анализа на пластинках в тонком слое силикагеля отбрано 6 фракций: 1. КБД, 2. КБД + ТГК, 3. КБД + ТГК + КБН, 4. ТГК + КБН, 5. КБН.

Фракции, содержащие смеси, повторно (шесть раз) хроматографировались в тех же условиях. В итоге было получено КБД — 0,117 г, ТГК — 0,231 и КБН — 0,278 г. вещества по физическим свойствам совпадали с описаниями в литературе и были непальмированы в качестве «сингелей» и тонкослойной и газовой хроматографии.

Описанный способ, нужно отметить прежде всего его длительность, трудоемкость и недостаточную продуктивность. Фракции не были строго индивидуальными веществами (за исключением КБН), а представляли собой смеси изомеров.

### Газовая хроматография (ГЖХ)

В главе IV было показано, что с помощью ГЖХ можно осуществлять весьма тонкое аналитическое разделение смеси каннабиноидов, исключая из изомеров ТГК.

Если использовать тот же принцип в несколько модернизированном приборе, то можно получать чистые вещества и в препаративных количествах. К сожалению, техника ГЖХ еще не позволяет оперировать с большими пакетами. Следует иметь в виду, что при увеличении количества разделяемой смеси с известного предела уменьшается точность. Однако, многократно повторяя опыт, можно накопить требуемое количество чистых веществ.

Возможное образование вторичных продуктов при высоких температурах ГЖХ в данном случае не умаляет достоинств метода. Хроматографировать можно не свободные феномы, а более устойчивые их trimethylsilyльные эфиры. Временная защита фенольных гидроксилов предохраняет каннабиноиды от разложения при нагревании и позволяет проводить более четкое разделение [18]. Наиболее ценными составляющими гашши являются изомеры ТГК. Количество их увеличивается за счет разложения ТГК и циклизации КБД. Таким образом, использование газовой хроматографии для препаративного разделения каннабиноидов следует считать перспективным.

### Препаративная бумажная хроматография

Этот способ не может конкурировать с описанными выше по производительности, ни по точности разделения, однако его можно рекомендовать для получения трех важнейших каннабиноидов.

Приняв за основу более или менее удовлетворительное разделение каннабиноидов на бумаге, мы предложили использовать препаративный вариант.

Неочищенный метанольный (или этанольный) экстракт гашиша, упаренный примерно до концентрации 1:10, с помощью пипетки наносится в виде сплошной полосы на стартовую линию большого листа плотной бумаги для хроматографии (60×60 см), предварительно импрегнированной диметилформамидом. Бумага закрепляется в приборе (герметически закрывающемся ящике) и хроматографируется исходящим способом в течение 12–15 час. Растворитель: циклогексан + диметилформамид (см. стр. 28). При необходимости в ту же камеру можно поместить несколько листов бумаги. На один лист бумаги наносится 140–160 мг сырого экстракта.

После хроматографирования бумага подсушивается на воздухе, от нее по вертикали отрезается узкая полоска и опрыскивается диазотированным п-нитроанилином. При этом проявляются три окрашенные в оранжевый цвет зоны КБД, КБН в ТГК. Все фенолокислоты остаются на линии старта. Прикладывая проявленную полоску к листу бумаги, вырезают из него соответственно четыре полосы, причем каждая полоса отдельно разрезается на мелкие кусочки, загружается в колбочку и элюируется при небольшом нагревании метанолом (или этанолом). Если одновременно проводилось хроматографирование на нескольких листах бумаги, то все полосы элюируются суммарно. Обрезки бумаги трижды заливаются небольшими порциями растворителя, который фильтруется через стеклянный фильтр, объединяется в сборную колбу и концентрируется. Наши наблюдения показывают, что каннабиноиды лучше хранить в растворе, при этом они не так быстро осмоляются.

Из 140 мг сырого экстракта гашиша, нанесенного на один лист бумаги, в нашем опыте было получено 40 мг КБД, 20 мг КБН и 20 мг ТГК.

Остающиеся на стартовой линии фенолокислоты целесообразно накапливать и после термического декарбоксилирования (при 110° в течение 15 мин. непосредственно на бумаге) проводить элюирование, как описано выше, и элюат присоединять к очередной партии сырого экстракта, пред назначенного для разделения.

Если работа по разделению предпринята с целью накопления наиболее активного психотропного соединения (ТГК), то фракцию, соответствующую КБД, элюируют и подвергают в спиртовом же растворе кислотой изомеризации (нагревают с 0,5% HCl в течение 1 часа), затем продукт реакции добавляют к очередной порции экстракта из гашиша, подлежащей разделению. Таким образом повышается общий выход изомеров ТГК.

Достоинствами предлагаемого нами метода являются простота

и доступность. К недостаткам следует отнести трудоемкость и длительность проведения эксперимента. Кроме того, таким путем удается выделить из гашши только главные компоненты. Полученные вещества не лишены примесей фенольных соединений, находящихся в гашши в небольших количествах. Тем не менее полученные каннабинолы вполне пригодны в качестве свидетелей в разных видах хроматографии. Суммарная фракция ТГК может быть использована для изучения психогенной активности.

### Метод противоточного распределения

Мы применили в несколько модифицированном виде методику Кортэ с сотрудниками [37] для выделения важнейших компонентов гашши.

Высушенные на воздухе листья конопли (110 г) исчерпывающе экстрагировали метанолом. Экстракт растворили в бензоле и пропустили через слой дезактивированной окиси алюминия (500 г). Фракции, дающие положительную реакцию на фенолы, объединили и упарили (15,7 г). Каплю масла хроматографировали на бумаге, как описано выше, подтвердили наличие трех главных каннабиноидов и суммы фенолокислот. Суммарный экстракт в трех количественных вариантах (1,5 г; 3,2 г; 10 г) поместили в автоматический прибор Крейга с 200 ячейками емкостью на 20/20 мл каждая. Распределение проводилось в системе метанол — петролейный эфир — вода (10 : 9 : 1). Предварительно растворители перемешивались; нижний слой использовался для заполнения всех ячеек, верхний — порциями вводился в прибор, где проходило последовательное смешивание, расслоение и разделение жидкостей с одновременным распределением веществ. Сумма каннабиноидов, растворенная в петролейном эфире, заливалась в первую ячейку. Оптимальный режим работы прибора: вспышивание — 2 миц., время на расслаивание — 1 миц.

По заданным параметрам прибор работал автоматически. Когда завершался цикл распределения (200 переносов), из каждой третьей ячейки отбирались 3 мл верхней фазы и замерялась оптическая плотность раствора на спектрофотометре СФ-4А при длине волны 280 нм. По данным оптической плотности строили график распределения каннабиноидов и объединили фракции.

№ фракции	Вещество	Выход, %
1—14	Сумма фенолокислот	26
15—28	КБЧ	19
29—39	КБЧ + КБН	—
40—50	КБН	32
51—60	КБН + ТГК	—
61—76	ТГК	12

Приводим результаты противоточного распределения 10 г суммы каннабиноидов. Вещества идентифицированы методом бумажной хроматографии и по ИК-спектрам (см. таблицу на стр. 39).

При меньших навесках происходит более четкое распределение, но наш опыт показывает, что таким путем можно проводить и препаративное получение каннабиноидов. При этом суммарные фракции следует использовать для разделения повторно.

### Ионообменная хроматография

Известно, что иониты широко применяются в различных областях науки и производства. Обессоливание воды таким путем давно осуществляется в промышленных масштабах. Очистка медикаментов и, в частности, антибиотиков с помощью ионитов в ряде случаев выгоднее, чем другие способы. Особенно удобен этот метод для концентрирования веществ, находящихся в разбавленных растворах.

Нами были проведены эксперименты, при которых изучалась возможность разделения каннабиноидов с использованием ионообменной хроматографии.

После многочисленных опытов мы остановились на анионите отечественного производства АВ-17-8 в ОН-форме и определили оптимальные условия метода.

Использовалась колонка, где соотношение диаметра к высоте слоя анионита составило 1 : 10, а количество анионита в 60 раз превышало количество разделяемых каннабиноидов. Скорость истечения — две капли в 1 сек.

Анионит сначала обрабатывался 5%-ной соляной кислотой, затем водой и разбавленной щелочью до отрицательной реакции на ионы хлора. После этого смолу загружали в колонку и промывали метанолом.

Навеску экстракта из гашиша, предварительно очищенного через слой дезактивированной окиси алюминия, растворяли в небольшом объеме метанола, вносили в подготовленную колонку и промывали 0,1 н. метанольным раствором щелочи. Контроль за процессом разделения проводился методом бумажной хроматографии. По мере прохождения через колонку щелочного раствора анионит и элюат окрашивались в красно-фиолетовый цвет, что объясняется наличием КБД. По мере вытекания раствора окраска элюата бледнела, далее обнаруживалась примесь ТГК. Последующее промывание метанольной щелочью давало хроматографически чистый ТГК (элюат бесцветный), затем ТГК с примесью КБН и, наконец, чистый КБН. Для полного отделения КБН к концу опыта применялся более концентрированный раствор щелочи.

Промежуточные фракции хроматографировались повторно. Элюаты далее подкислялись уксусной кислотой до рН 5-6, концентрировались, затем разбавлялись водой и экстрагированы бензолом. Полученные вещества хранились в бензольном растворе. При надобности растворы сушились сульфатом натрия и упаривались досуха.

Фенолокислоты остаются в верхней части колонки. Они могут быть выделены промыванием метиловым спиртом, подкисленным уксусной кислотой.

Одна порция ациполита используется для разделения каннабиноидов многократно.

Эффективность ионообменного метода иллюстрируется выходами чистых компонентов (в % от суммарного экстракта, при однократном хроматографировании): КБД — 4, ТГК — 20, КБН — 7, КБДК — 23. Повторным разделением смешанных фракций выход чистых каннабиноидов удается значительно повысить.

Мы рекомендуем ионообменники для препаративного разделения экстракта гашиша. Масштабы одного опыта практически неограничены и зависят от размеров колонки, количества ациполита в растворителя. Метанол однозначно заменит этиполом.

### Получение каннабиноидов синтезом

КБН синтезируется сравнительно просто, но в этом нет необходимости ввиду незначительной его психотропной активности. КБД также синтезируется из доступных соединений, но в результате образуется смесь веществ, различающихся положением двойной связи в циклогексеновом кольце, и структурные изомеры. Получить сразу КБД со строго фиксированной кратной связью можно в виде метилового эфира, который, как известно, трудно поддается омылению. В жестких же условиях нет гарантии неизменности положения двойной связи.

Еще более сложная ситуация создается при попытках синтеза ТГК определенной пространственной конфигурации. При синтезе образуется заведомая смесь оптических и геометрических изомеров.

Таким образом, процесс получения сингетического ТГК так же трудоемок, как и выделение его из конопли.

Однако при синтезе можно получить аналоги ТГК и других каннабиноидов, не встречающиеся в природе. Здесь открывается возможность расширить ассортимент психотропных соединений, что важно при изучении зависимости их физиологических свойств от тонких деталей строения молекул.

## VI. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ГАШИША И КАННАБИНОИДОВ

Вопросам изучения физиологии и токсикологии наркотических веществ конопли посвящена обширная литература; в нашем неполном обзоре она приводится выборочно.

Обобщить имеющийся материал оказалось трудно прежде всего потому, что гашиш представляет сложную и нестабильную по составу смесь разных соединений.

Во многих статьях описывают симптомы у людей и животных, находившихся под гашишным наркозом. Некоторые наблюдения были противоречивы и субъективны. Это не удивительно, так как в зависимости от качества гашиша, способа введения в организм, продолжительности и кратности применения, наконец, от индивидуальных особенностей людей и подопытных животных, действие его варьирует от легкого опьянения до глубокого психического расстройства и токсикоза.

Животные и птицы по-разному реагируют на гашиш. У лягушек дым гашиша вызывает усиление рефлекторной деятельности, затем ослабление. У голубей и кур при этом наблюдалось возбуждение, сменяющее спячкой. Мыши оказались особенно чувствительными к гашишу. Инъекция экстракта в количестве 1 мг на 1 кг веса вызывала резкое учащение дыхания, затем паралич.

Наиболее подходящими для фармакологического изучения гашиша и его компонентов оказались обезьяны и собаки, у которых внешние признаки отравления в какой-то мере такие же, как у человека. Предложены даже тесты для оценки эффективности действия образцов гашиша по характеру атаксии у собак, то есть расстройства координации произвольных движений. Атаксия обнаруживается уже в дозах около 10 мг гашиша на 1 кг веса животного.

В статье Яхимоглу [10] описывается один из опытов: «Собаки становились удивительно спокойными, переставали бегать по клетке и лаять... При умеренных дозах впадали в гипнотическое состояние, теряли интерес к окружающим явлениям и как бы «боролись со сном». Поведение их можно сравнить с человеком, сидя засыпающим при длительной поездке в вагоне; голова медленно опускается, но при малейшем толчке он вздрагивает, открывает глаза и... снова впадает в дремоту. При больших дозах наркотическое состояние проявляется в утрате реакции на внешние раздражения. Если собаку поставить в необычную и даже неудобную позу, то она некоторое время остается в неизменном положении. При этом глаза собаки выражают безразличие и благодушие. В конце концов она ложит-

ся и лишь членодолг может подняться, если ее принуждает экспериментатор».

Наблюдения над обезьянами показали, что вскоре после введения наркотика у них отмечалось торможение. Еще несколько дней они выглядели как бы «сбитыми с толку», испытывали затруднения в произвольных движениях.

Анализируя литературные данные, некоторые авторы [38] отмечают, что гашиш особенно сильно действует на животных с высокоорганизованной центральной нервной системой.

В целом результаты фармакологических исследований гашиша следует признать недостаточными и трудно сопоставимыми: в них, как правило, не указаны характеристика состава применяемого гашиша, способ приготовления экстрактов и не всегда учитывалась даже дозировка.

Находились врачи-энтузиасты, которые, приняв порцию гашиша, сами следили за изменениями эмоционального состояния своего организма.

Немецкий фармаколог Шрофф еще в прошлом столетии [10] так оценивал симптомы гашишной наркомании: «Звуки воспринимаются не ушами, а как бы всем черепом, и похожи на шум кипящей воды. Тело наполняется каким-то блаженством, кажется, будто оно прозрачное. Целые серии меняющихся воображений сопровождаются чувством самоуверенности и высокой морали. Хочется встать и записать все, что переживается, но убедить себя в этом не удается из боязни, что чудесное состояние исчезнет».

Французский врач Моро описывает действие гашиша на самом себе: «Я почувствовал будто солнце освещает каждую мысль, приходящую на ум. Даже движения собственного тела становятся источником восторга. Мир, наполняется чудесным ароматом и гармонией. Звуки принимают вид чего-то конкретного, объемистого. Красочные видения сменяются одно другим. Ощущается чувство счастья».

Точное описание ярких эмоциональных состояний при употреблении наркотиков трудно осуществимо из-за отсутствия объективных показаний.

Приводим еще одно экспериментальное наблюдение, проведенное уже в наши дни в условиях психоеврологической клиники [38]. «Уже через 4 мин. после начала курения табака с примесью гашиша испытуемый стал быстро и громко говорить; высказывания носили многословно-резонерский характер, в то же время он часто замолкал, не окончив фразы. Не мог усидеть на одном месте, быстро вставал, ходил, усиленно жестикулировал. Все время улыбался, иногда внезапно смеялся, причем смех не соответствовал содержанию высказываний. Через 40 мин. после курения это состояние сменилось вялостью, подавленностью: человек спал, опустив голову, устремленный вниз».

мив взгляд в одну точку, на вопросы отвечал неохотно, однозначно. Далее наступила сонливость и тоскливость».

Другие наблюдения подтверждают тот факт, что отправление гашишем протекает в две стадии: сначала оно напоминает маниакальное состояние с элементами экстаза, просветления, иногда с ощущением приятного чувства равнодушия. Грезы и видения носят преимущественно радужный характер, все грустные мысли рассеиваются, хочется смеяться и двигаться, однако человек, как правило, остается на месте.

Во второй стадии гашишного опьянения появляется чувство страха, растерянности, притупление восприятий, ослабление памяти, желание заснуть [39].

При острых и хронических интоксикациях возникают явно выраженные психозы с галлюцинациями и бредовыми идеями преследования или величия в различных формах.

Поведение некоторой части курильщиков гашиша настолько сближает их с шизофрениками, что высказываются даже курьезные суждения о том, что токсины, вызывающие психические расстройства, биологически близки по своей природе к активным компонентам гашиша [40].

Психические нарушения после хронической гашишной интоксикации очень трудно лечить. Резкая отмена гашиша лицам, длительное время принимавшим этот наркотик, часто приводит к тяжелым осложнениям. Поэтому даже в условиях клиники наркоманам иногда приходится постепенно снижать «дозировку».

Различные симптомы поведенческого характера и психических расстройств у лиц, принявших гашиш, настолько хорошо известны врачам-экспертам, что не возникает трудностей в констатации самого факта наркомании. Для объективной его оценки рекомендуется в таких случаях проводить регистрацию биотоков головного мозга с помощью электроэнцефалографа [41].

Психиатры наблюдали наркоманов как в процессе излечения, так и при постановке экспериментов над добровольцами, людьми разных профессий, темпераментов и конституций. Ученые пытались дать классификацию различных стадий и вариантов гашишной наркомании.

У авторов имеются отдельные разногласия в оценке деталей и внешних признаков влияния этого наркотика на организм, но все считают, что главной мишенью его воздействия является ЦНС. Отмечаются изменения и со стороны других органов и функций даже при однократном приеме гашиша: слегка учащается дыхание и пульс, немного повышается кровяное давление, расширяются зрачки, утрачивается ощущение сладкого вкуса, наблюдается сухость во рту (у собак усиливается слюноотделение).

Гашиш оказывает влияние на определенные центры головного мозга и нарушает их функцию. Детальные механизмы этого воздействия еще не изучены. Ценную информацию о влиянии компонентов гашиша на организм могли бы дать исследования их метаболизма, локализации в отдельных органах и конечных продуктах распада. Очевидно, в этом плане должны изучаться именно индивидуальные каннабиноиды, которые теперь становятся относительно доступными. Известно, что психотомиметическими, галлюциногенными свойствами обладают только изомеры ТГК и частично КБХ. Ароматизация циклогексанового кольца (переход к КБН), как и гидрирование его, приводят к потере активности. КБД и КБГ также лишены психотропной активности, но проявляют антибиотическое действие. Феноло-кислота КБДК оказывает седативное и антибактериальное действие [18]. Об остальных каннабиноидах в литературе сведений не имеется.

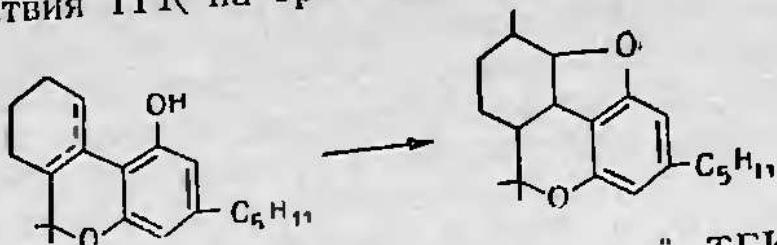
Интенсивность и характер воздействия изомеров ТГК на ЦНС зависит от места двойной связи в циклогексане, от типа сочленения его с пирановым кольцом и от оптической активности. По предварительным экспериментам на животных (способности вызвать атаксию у собак), наиболее эффективным является  $(-)$ -транс- $\Delta^{(2)}$ ТГК. Стабильный  $(-)$ -транс- $\Delta^{(6)}$ ТГК несколько ему уступает. Синтетический  $\Delta^{(3)}$ ТГК оказался почти в 10 раз слабее природного. Левовращающий ТГК в два раза активнее правовращающего.

Для окончательного суждения о зависимости психотомиметической активности от строения и стереохимии изомеров приведенные материалы считаются недостаточными, так как они получены главным образом в опытах на собаках и кроликах, а различная восприимчивость к гашишу у человека и у животных очевидна.

Логическим следствием такого заключения является необходимость проведения контролируемых испытаний на людях. Клауссен и Кортэ сообщают [20], что при содействии ВОЗ в одном американском госпитале на большой группе выздоравливающих изучалась эффективность действия образцов гашиша, различающихся по количеству ТГК и соотношению изомеров. Установлено, что психотомимическая активность гашиша возрастает в образцах с повышенным содержанием  $(-)$ -транс- $\Delta^{(2)}$ ТГК. Вместе с тем замечено, что этот изомер, испытанный в чистом виде, обладает только половинной активностью смеси изомеров. Вероятно, этот парадокс объясняется тем, что в самом организме каннабиноиды претерпевают химические изменения, а вторичные продукты оказываются более активными. Поводом для такого объяснения может служить аналогия с синтетическим  $\Delta^{(3)}$ ТГК, который способен изомеризоваться в бензофuranовое

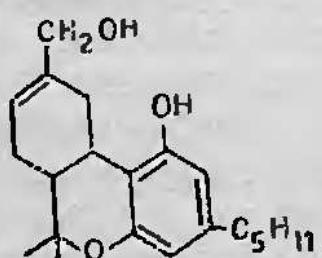
производное, обладающее значительно более высокой эйфорической активностью.

Было бы очень важно в деталях изучить биохимический механизм действия ТГК на организм. В работах Мираса [42] сде-



лана первая такая попытка. Радиоактивный ТГК, полученный методом тонкослойной хроматографии из экстракта конопли, которую вырастили в атмосфере, содержащей  $C^{14}O_2$ , вводился внутрибрюшно крысам, которые через полтора часа умерщвлялись методом кровопускания. Затем в тканях и органах определялась степень радиоактивности. Наибольшая концентрация радиоактивного углерода была отмечена в печени; заметное количество его проникло в мозговую ткань и кровь; следы данного вещества обнаружены во всех других тканях и органах. Уже через 30 мин. после инъекции наркотика радиоактивность была отмечена в моче.

Бурштейн и Мехулэм [43] получили ( $-$ )-транс- $\Delta^{1(6)}$  ТГК, у которого в третьем положении находился радиоактивный изотоп водорода (тритий). Меченный каниабиноид вводился кроликам в ушную вену; собранная в течение 4 дней моча, содержала 20% общей радиоактивности препарата. В результате анализа в моче обнаружен водорастворимый гликозид, содержащий в качестве агликона метаболит, представляющий собой ТГК с дополнительным алифатическим гидроксилом. При дегидрировании метаболита получился нерадиоактивный КБН. Масс-спектр диацетата метаболита показал молекулярный ион  $m/e$  414, соответствующий ацетату  $\Delta^{1(6)}$  ТГК с еще одной ацетоксигруппой. Обнаружен пик, отвечающий потере кетена ( $C_2H_2O$ ), что характерно для фенольных ацетатов, и пик  $M-60$ , соответствующий выбросу уксусной кислоты ( $C_2H_2O_2$ ).



#### Гидрокси-транс- $\Delta^{1(6)}$ ТГК

Вещество это было получено полусинтезом из  $\Delta^{1(6)}$  ТГК. Исследованиями спектра ПМР установлено, что миграция двойной связи в  $\Delta^{1(2)}$  ТГК в условиях метаболизма не происходит.

Психофармакологическими тестами показано, что синтезированное гидрокситетрагидроканнабинол вызывает у крыс физиологическое действие, сходное с действием ТГК.

Изучалось сравнительное влияние ТГК, его пропильного аналога и суммарного экстракта из гашиша на поведение белых мышей и морских свинок в широком диапазоне концентраций [45]. Оценивались порог токсичности, температура тела, условия каталепсии и другие показатели. Установлено, что по ряду признаков ТГК оказался активнее пропильного аналога. Вероятно, это объясняется лучшей растворимостью ТГК в липидах. Снижение температуры тела вызывается как суммарным экстрактом, так и ТГК.

В этих статьях обстоятельно обсуждаются результаты экспериментов, однако определенные выводы о механизме действия ТГК на организм не делаются.

В крови человека и в нервной ткани всегда присутствуют в ничтожных количествах адреналин, его ближайший аналог — норадреналин и другие, так называемые биогенные амины, являющиеся естественными и важнейшими участниками биохимических процессов. Изменение концентрации адреналина связано, как известно, с деятельностью желез внутренней секреции (мозгового вещества надпочечников), которые в ответ на эмоциональные раздражения увеличивают секрецию биогенных аминов.

Такие изменения происходят и под влиянием психотропных соединений. В одних случаях наблюдается усиление образования биогенных аминов (резерпин, ЛСД), при приеме других препаратов — ослабление. Этот вопрос является предметом многочисленных исследований (см. VII главу), но данных о прямой связи между влиянием каннабиноидов на деятельность эндокринных органов в литературе мы не обнаружили.

По нашему предложению на кафедре физиологии животных Кишиневского университета (зав. кафедрой проф. Б. Е. Мельник) было проведено поисковое исследование в целях выявления такой связи. Установлена несомненная активация секретория некоторыми эндокриными желез у крыс под воздействием суммарного экстракта из гашиша (200 мг на 100 г веса крысы) или ТГК (1—2 мг на 100 г веса крысы). Наблюдения велись за изменением содержания катехоламина и стероидных гормонов в важнейших органах и тканях животных. Более детальное изучение этого факта, возможно, позволит глубже вникнуть в механизм действия каннабиноидов на организм животных и человека.

Как указывают Клауссен и Кортэ [20], а также Кимура и Окамото [30], фенолокислоты не являются прямыминосителями психотропной активности. Они рассматриваются как потенциаль-

ные наркотики, так как при ферментативном декарбоксилировании (и циклизации в случае КБДК) могут переходить в ТГК. При повышенной температуре процесс, очевидно, происходит быстрее и глубже. В этой связи гашиш «природный», то есть экстракт, и гашиш «курительный» не должны рассматриваться по активности как однозначные.

Часть гашиша при курении (тленин) полностью разрушается, сгорает. Другая часть переходит в аэрозольное (мелкодисперсное) состояние и в виде дыма попадает в легкие, где и всасывается в кровь. При высокой температуре в процессе курения происходит обогащение дыма физиологически активными ТГК.

О характере и масштабах этих превращений при курении можно судить по материалам Мираса с сотрудниками [46]. Авторы на основании результатов тонкослойной хроматографии заключают, что примерно 40% гашиша при курении нацело разрушается, причем потери летучего ТГК в сравнении с другими компонентами оказываются меньшими. Яхимоглу [10] приводит данные по сравнительной активности экстракта из гашиша и сублимата, полученного в специально сконструированном приборе. Он приходит к выводу, что курительный вариант оказывает все же более слабое воздействие на организм, чем экстракт, если расчет вести на одинаковое количество гашиша. Вместе с тем для экстракта установлено значение LD<sub>50</sub> меньшее, чем для сублимата. Такая же картина наблюдается при определении минимально эффективной дозы. Это доказывает, что при курении происходит увеличение тетрагидроканнабинола и наиболее активных его изомеров.

В работе Микеша и Васера [47] приводятся несколько иные данные о потерях ТГК и КБД при пиролизе. Они якобы достигают 80%. Анализом дыма из сигарет с синтетическим Δ<sup>1(2)</sup> ТГК (метод ГЖХ) не было обнаружено Δ<sup>1(6)</sup> ТГК, то есть изомеризация в этих условиях не наблюдается.

Сигареты, пропитанные КБД и экстрактом гашиша, анализировались до курения, и полученные данные сравнивались с результатами ГЖХ сублимата. Авторы отметили тенденцию повышения Δ<sup>1(2)</sup> ТГК в сигаретах с большим содержанием КБД. Таким образом, еще раз был доказан факт циклизации КБД в ТГК. Дополнительное количество активных каннабиноидов, очевидно, образуется также за счет декарбоксилирования фенолкислот.

Во многих странах экстракт конопли считался народным лекарственным средством и включался в национальные фармакопеи. В IX Государственной фармакопее СССР, введенной с 1961 г., конопля уже не значится в качестве лекарственного растения, хотя во все предшествующие издания она входила. Этот вопрос был предметом специального рассмотрения в ко-

митете экспертов по наркотикам при ВОЗ. Ученые разных специальностей пришли к выводу, что в настоящее время пока нет оснований считать коноплю источником лекарственных веществ типа антибиотиков. Экстракты конопли и гашиша, как не имеющие постоянного состава и высокой терапевтической ценности, перестали применяться в медицинской практике. Однако теперь, когда доступными оказались индивидуальные каннабиноиды, они, возможно, будут использованы в научных исследованиях и практической психиатрии.

Отдельные ученые считают каннабиноиды не вредными для здоровья и не столь пагубными для общества, как это до сих пор оценивалось в литературе. Их будто бы следует отнести к категории обычных препаратов, применяемых здоровыми людьми для того, чтобы как-то изменять настроение, восприятие и даже мышление без опасности причинить ущерб себе и окружающим.

Президент исследовательской группы по изучению психотропных средств в США доктор Эванс [48] писал, что «некоторые вещества, содержащиеся в индийской конопле, могут стать первым шагом в поисках нового, менее вредного, чем алкоголь, препарата, подавляющего состояние отчуждения».

Доктор Андрад (Бразилия) опубликовал в официальном печатном органе ВОЗ статью [1], где утверждает, что в отличие от кокаина и морфина и некоторых синтетических препаратов гашиш является относительно безобидным средством, хотя и воздействует на психику, но не имеет «синдрома воздержания», то есть не обладает свойством привыкания и не вызывает настоящей необходимости в увеличении дозы. Гашиш якобы и не должен причисляться к собственно наркотикам, так как юридически не отвечает определению этого термина, данному ВОЗ при Организации Объединенных Наций.

Возможно, каннабиноиды имеют несколько иной механизм воздействия на центральную нервную систему, чем морфин и кокаин, но пагубные последствия его применения совершенно очевидны.

Доктор Андрад ратует за легализацию гашиша, но доводы его не убедительны. В одном месте статьи он пишет, что «личность, использующая гашиш, не испытывает к нему влечения», а в другом — «даже малолетние наркоманы считают делом чести употреблять как можно больше сигарет с марихуаной». На основании результатов медицинского обследования лиц, находящихся под следствием, автор заключает, что совершенные ими преступления не были прямым следствием гашишного опьянения, они, как правило, страдали шизофренией, маниакально-депрессивными состояниями или просто были преступниками, симулирующими такие заболевания. Если у правонарушителей находили гашиш, его употребление не оценивалось непосредственно как причиной преступления, а считалось дополнительным фактом.

тором, возбуждающим «тенденцию к агрессивности». Примечательно, что обследование было предпринято с целью развеять «ошибочное» представление, что гашишная наркомания стимулирует преступность.

Приведенный обзор работ по химии и фармакологии каннабиноидов показывает, что изучение гашиша заслуживает большего внимания и далеко еще не завершено.

Для успешной борьбы с дальнейшим распространением наркомании целесообразно объединить усилия ученых разных специальностей и подробно рассмотреть вопрос с разных точек зрения: медицинской, психологической и юридической. При этом необходимо выработать точные критерии отношения к гашишной наркомании.

## VII. ПСИХОХИМИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ. УСПЕХИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Психотропные средства в зависимости от характера воздействия на ЦНС подразделяются на несколько классов [49]. Это нейролептики — эффективные при психозах (препараты аминазина), транквилизаторы — уменьшающие тревогу, возбуждение (элениум, мепробамат), антидепрессанты — успешно используемые при лечении депрессивных патологических состояний (имизин), психостимуляторы — повышающие психическую и моторную активность (фенамин, первитин) и психотомиметики или галлюциногены — вызывающие преимущественно изменения психики (ЛСД, индолан, ТГК).

Приведенная классификация является до некоторой степени условной, так как в зависимости от дозы психотропного препарата, индивидуальных особенностей и эмоционального состояния людей психохимические вещества могут оказывать самое различное действие на ЦНС. Галлюциногены, как правило, сначала возбуждают психическую деятельность, а затем вызывают состояние угнетения. В арсенале врача-психиатра теперь много препаратов, позволяющих не только успешно лечить психические заболевания, но и имитировать их влияние на эмоции людей, применять в целях диагностики и изучения механизмов действия. Появление психотропных веществ оказало огромное влияние и на другие области медицины, стимулировало развитие теоретических исследований по физиологии и биохимии животных и человека.

Долгое время не удавалось обнаружить каких-либо изменений в нервной ткани душевнобольных. При патолого-анатомических исследованиях не были обнаружены заметные различия в структуре мозга больных шизофренией и умствению нормальных людей. Только сравнительно недавно стали появлять-

ся сообщения о том, что сыворотка крови душевнобольных по составу несколько отличается от сыворотки здорового человека. Инъекция сыворотки крови больного приводила к различным аномалиям в поведении подопытных животных. В ней обнаружены какие-то вещества, нарушающие нормальный метаболизм, угнетающие синтез ДНК, извращающие обмен глюкозы и т. д. После того, как сравнительно простыми химическими средствами удалось лечить отдельные психические недуги, в науке окончательно утверждалось представление о биохимической подоплеке психических явлений.

Потребуются еще длительные и упорные исследования различных специалистов для выяснения деталей механизма этих явлений. Успехи современной психофармакологии открывают новые перспективы в решении загадок мозговой деятельности.

Уже в настоящее время многие психотропные средства используются для регулирования сложных проявлений психической деятельности человека, его чувств и переживаний.

Неожиданной находкой для психофармакологии оказалась ЛСД, который может быть применен для моделирования психозов. ЛСД вызывает у здоровых людей и животных симптомы, подобные симптомам при шизофрении.

Это открытие стимулировало исследования в области точного механизма воздействия психотропных средств на ЦНС. Было установлено, что лишь незначительная часть ЛСД, введенного в кровь, попадает в мозг, а спустя один—два часа в мозговых тканях уже не остается даже следов наркотика. Психическое же расстройство от ЛСД сохраняется более продолжительное время. В связи с этим сделан вывод, что ЛСД оказывает воздействие не непосредственно на мозговую ткань, а активирует (или тормозит) деятельность каких-то химических посредников.

Оказалось, что из четырех возможных пространственных изомеров ЛСД только один, соответствующий природной лизергиновой кислоте, обладает высокой психотомиметической активностью.

В 1957 г. в Цюрихе проходил Международный симпозиум по химическим концепциям психозов [50], где с большой убедительностью была показана роль серотонина, адреналина и других биогенных аминов в функциях нервной системы.

К этому времени уже было известно, что серотонин — гормоноподобное вещество, образующееся в организме естественным путем, также оказывает интенсивное воздействие на мозговые процессы. Причем как недостаток, так и избыток этого вещества могут явиться причинами психозов. Москвалий усиливает влияние серотонина, ЛСД тормозит его. Более тщательное исследование показало, что тормозящее действие ЛСД проявляется при сравнительно больших дозах, а минимальное количество его даже повышает эффект серотонина.

Много работ было выполнено по изучению биохимии биогенных аминов (называемых также катехоламинами), их предшественников и продуктов метаболизма в связи с нервными и психическими заболеваниями, а также эмоциями [51, 52]. Показано, что адреналин связан с деятельностью центров головного мозга, которые контролируют возбуждение. Синтетический психотропный препарат аминазин является антагонистом адреналина.

Биохимики разработали чувствительные флюорометрические методы анализа, позволяющие определять ничтожные количества биогенных аминов в тканях и жидкостях организма. Эти методические достижения являются предпосылкой успешного изучения механизма действия наркотиков (в том числе ТГК) на интимные процессы метаболизма катехоламинов.

Установлено, что катехоламины содержатся в симпатице мозга в определенных соотношениях, причем нарушение нормального обмена веществ в системе дофа: адреналин — нормадреналин и других аминов влечет за собой изменения в функциях ЦНС. Если человек переживает тревогу, страх, то в определенных участках головного мозга возрастает содержание адреналина.

Особый интерес представляет изучение обмена биогенных аминов при воздействии различных психотропных веществ и, в частности, галлюциногенов. Показано, что под влиянием резерпина и ЛСД происходит высвобождение адреналина, находящегося в связанной (резервной) форме с аденоцитофосфатом. Норадреналин рассматривается как медиатор первых импульсов симпатической системы. Дофамин обнаружен в больших концентрациях в подкорковых узлах серого вещества мозга.

Все катехоламины генетически связаны с аминокислотами, которые могут терять кислотную группу под влиянием фермента декарбоксилазы и окисляться моноаминоксидазой. Если ввести в организм один из антидепрессантов, то активность ферментов падает, амины не подвергаются нормальному обменным превращениям и накапливаются. Это приводит к преобладанию возбуждения и уменьшает депрессию [53].

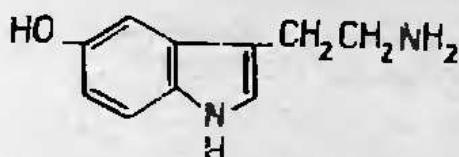
Среди аминокислот, образующихся в мозговых тканях, обнаружена также гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), с которой, по-видимому, связаны процессы торможения ЦНС. Если вводить ГАМК извне больным, страдающим эпилепсией, то судороги ослабляются или даже полностью прекращаются [54].

В статье Дэвиса [55] приводится такое суждение о механизме наркотического действия этилового спирта на организм. Уксусный альдегид, получающийся в результате ферментативного окисления спирта, реагирует с катехоламинами (или с продуктами их метаболизма) и образует алкалоидоподобные

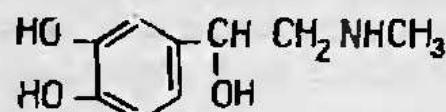
соединения изохинолинового ряда, которые вызывают соответствующее воздействие на психику (опьянение).

Возможно, что окисленный ТГК взаимодействует с биогенными аминами и дает какое-то активное промежуточное азотсодержащее вещество.

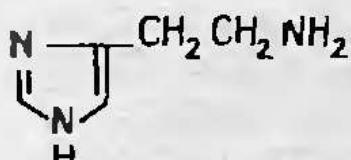
*Биогенные амины  
(катехоламины)*



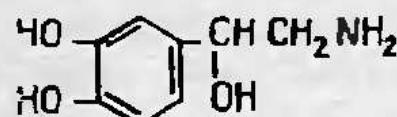
*Серотонин*



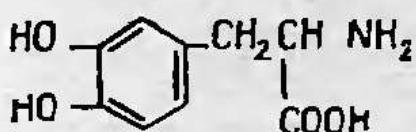
*Адреналин*



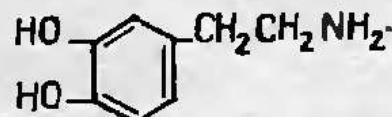
*Гистамин*



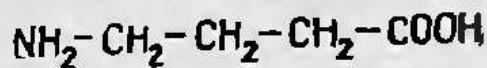
*Норадреналин*



*Дика*



*Дофамин*



*Гамма-аминомасляная кислота*

Приведенные примеры показывают, какие возможности открываются в выяснении природы эмоций и механизмов действия психотропных средств. Однако ясность достигнута лишь в принципе, детали еще не могут быть описаны привычными биохимическими категориями. Строгая зависимость между строением веществ и их нейротропной активностью пока не установлена.

В технике и методике изучения механизмов деятельности мозга есть бесспорные достижения. С помощью вживляемых электродов и электрических импульсов разных параметров мож-

ио выявить у животных и человека отдельные участки головного мозга, которые регулируют определенные функции всего организма, в том числе и эмоциональные.

С помощью радиоэлектронной аппаратуры, используемой в современных нейрофизиологических исследованиях, удается регистрировать малейшие изменения электрических биопотенциалов под воздействием каких-либо раздражителей, включая и психотропные соединения.

Появилась возможность проводить биохимические эксперименты непосредственно в мозгу введением реагентов в отдельные его участки через точайшие трубочки (каиолы).

Для научной психофармакологии эти методы служат замечательным средством информации о деятельности ЦНС. Таким путем отбираются химические препараты, действующие избирательно на отдельные структуры и группы клеток, ставятся диагнозы и лечатся психические заболевания.

Это, в свою очередь, стимулирует развитие психохимии, то есть поиски новых психотропных веществ как среди природных источников (растений, животных, микроорганизмов), так и получаемых в результате направленного синтеза. В этой связи возрастает роль исследований в области биогенеза природных соединений в целях выявления общих аналогий в метаболизме всего живого мира.

Для дальнейших успехов в области психофармакологии особенно важным является установление специфики обмена веществ в различных отделах головного мозга и динамики биогенных аминов под воздействием нейротропных веществ.

Классические биохимические методы (анализы мочи, крови, спинномозговой жидкости у людей и подопытных животных) имеют вспомогательное значение в изучении процессов, происходящих в организме при психозах и наркоманиях. Ценная информация может быть получена также из наблюдений за локализацией психотропных соединений в отдельных органах.

Таким образом, совместными усилиями нейрофизиологов, химиков, фармакологов и врачей-психиатров создаются предпосылки для углубленного изучения процессов высшей нервной деятельности и широкого использования психотропных веществ в терапии многих заболеваний мозга, которые еще недавно считались неизлечимыми.

Теперь с помощью сильнодействующих успокаивающих препаратов можно избавлять людей от различных психозов, даже шизофрении. Малые транквилизаторы помогают неврастеникам. Антидепрессанты применяют для лечения различных форм депрессии, меланхолии. Психотомиметические средства используют при изучении природы различных психических заболеваний.

только лечением людей. Успехи последних лет позволяют рас-  
считывать на то, что появятся новые вещества, которые смогут рас-  
улучшать способности человека. Создаются препараты, обо-  
стриющие внимание, память, обоняние и зрение, увеличиваю-  
щие мышечную силу. Научные фантасты предвидят появление  
средств, которые позволят исправлять недостатки характера  
у людей, такие, как трусость, зависть, упрямство [56].

Ничего несбыточного в этом нет. В настоящее время при  
укрощении и дрессировке диких, агрессивных животных уже  
применяются транквилизаторы.

Во многих странах, в том числе и в Советском Союзе, про-  
должаются интенсивные работы по созданию веществ, оказы-  
вающих различное воздействие на человеческую психику.

В Лаборатории природных соединений Института химии  
Академии наук Молдавской ССР ведутся систематические ис-  
следования в области индолевых алкалоидов и их аналогов,  
получаемых синтетическим путем. Некоторые из них оказа-  
лись новыми психотропными веществами [57]. Однако в каж-  
дом отдельном случае следует принимать во внимание все сто-  
роны и особенности новых препаратов как в медицинском  
аспекте, так и с точки зрения возможных нежелательных по-  
следствий.

Очень важно, чтобы создаваемые психофармакологические  
средства не обладали побочным действием, вредным для че-  
ловека, и не были использованы в ущерб обществу в целом.  
А это возможно лишь при глубоком, всестороннем изучении  
их биологических свойств и механизмов действия на организм.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Andrade O. M. Bull. Narcotics, 19, N 4, 23, 1964.
2. Скворцов В. Н. Курс фармакологии. М., Медгиз, 1948.
3. Стрельчук И. В. Клиника и лечение наркомании. 2-е изд. М., 1949.
4. Надарев И. В. Наркотики. Л., 1940.
5. Conen S. Annual Rev. pharmacol., 7, 301, 1967.
6. Dotenning D. F. Quart. Rev. Chem. Soc. London, 10, 133, 1962.
7. Доклад комиссии по наркотическим средствам на 32-й сессии Экономического и Социального Совета ООН, 1961.
8. Ж. За рубежом, № 23, 29, 1965.
9. Борисов В. В. Наркомания, под. Ин-та психиатрии. М., 1963.
10. Joachimoglu G. Hashish: Its Chemistry and Pharmacology. Ciba Foundation Study Group, N 21. London, 1965.
11. Lancet. Leading article, 2, 989, 1963.
12. Ноинова Б. Н. Наркотик. Молд. фил. АИ СССР, № 4 (18), 83, 1964.
13. United Nations Commission on Narcotic Drugs. Geneva, 1962.
14. U. N. Econ. Soc. Comm. Comm. Narcotic Drugs Document, 1965.
15. Adams R., Pease D. C., Clark J. H., J. Amer. Chem. Soc., 62, 2194, 2201, 1940.
16. Work T. S., Berget F., Todd A. R. Biochem. J., 33, 123, 1939.
17. Todd A. R. J. Chem. Soc., 1393, 1940; Experientia, 2, 55, 1946.
18. Mechoulam R., Gaoni Y. Fortschritte d. Chem. org. Naturstoffe, 25, Wien — New York, 1967.
19. Gill E. W. J. Chem. Soc. C, 579, 1971.
20. Claussen U., Korte F. Naturwissenschaften, 53, 541, 1966.
21. Gaoni Y., Mechoulam R. J. Amer. Chem. Soc., 86, 1646, 1964.
22. Korte F., Sieper H. Liebigs Ann. Chem., 630, 71, 1960.
23. Schultz O. E., Hoffner G. Arch. Pharm. 201, 391, 1958.
24. Adams R., Carlin R. B. J. Amer. Chem. Soc., 65, 360, 1943.
25. Ghosh R., Todd A. R., Wright D. C. J. Chem. Soc. London, 137, 1941.
26. Crombie L., Ponsford R. J. Chem. Soc. C, 796, 1971.
27. Razdan R. K., Kane V. J. Amer. Chem. Soc., 91, 5190, 1969.
28. Petrzilka T., Haefliger W., Sikemeier C. Helv. 52, 1102, 1969.
29. Pars H. G., Gronchelli F. E., Keller J. K., Razdan R. K. J. Amer. Chem. Soc., 88, 3664, 1966.
30. Kimura M., Okamoto K. Experientia, 26, 819, 1970.
31. Korte F., Sieper H. J. Chromatogr. 13, 90; 14, 178, 1964.
32. Merkus F. W. Pharm. Weekbl., 108, N 7, 49, 1971.
33. Claussen U., Borger W., Korte F. Liebigs Ann. Chem., 693, 158, 1966.
34. Iteamaki H., Tomiyasu N., Ioshimura H., Tsukamoto H. Chem. Pharm. Bull. Tokyo, 16(5), 822, 1968.
35. Petcoff D., Stroin S., Brown W., Ribi E. Science, 173, N 3999, 824, 1971.
36. Hovey R. L., Mosher W. A., Hoffmann F. W. J. Amer. Chem. Soc., 88, 1832, 1966.

37. Claussen U., Spulak F. und Korte F. Tetrahedron, 22, 1477, 1966.
38. Зальцман Г. И. и Ленский Г. П. Здравоохранение Казахстана, № 9, 30, 1962.
39. Вавильчева А. И. Научные труды Самаркандского мединститута, 34, в. 4, 1964.
40. Абаскулиев А. А. Материалы к вопросу о роли экзогенных факторов в происхождении шизофрении. Автореф. докт. дисс. Баку, 1959.
- II. Венцер В. В. Тезисы докладов научной конференции Алма-Атийского гос-мединститута, 1966.
- 12 Miras C. J. Hashich: its chemistry and pharmacology. Ciba Found. Study Group, N 21, London, 1965.
13. Burslein S., Menezes F., Williamson E., Mechoulam R. Nature, 225, 87, 1970.
14. Foltz R. L. et al. Science, 168, 844, 1970.
15. Gill E. W., Paton W. D. M., Pertwee R. G. Nature, 228, 134, 1970.
16. Miras C. J., Simos S., Kiburis J. Bull. Narcotics, 16, N 1, 13, 1964.
7. Mikes F., Waser P. Science, 172, 1158, 1971.
8. Эванс У. Литературиая газета, № 7, 1972.
9. Барков Н. К., Раевский К. С. и Сколдинов А. П. ЖВХО им. Д. И. Менделеева, 15, 2, 1970.
0. Биохимия психозов. Под ред. Федотова Д. Д. Материалы II Международного психиатрического конгресса. М., Изд-во мед. лит-ры, 1963.
1. Биогенные амины в клинике. Под ред. Меньшикова В. В. Труды Все-союзной конференции. М., «Медицина», 1970.
2. Траугот Н. Н. и др. Очерки по психофармакологии человека. Л., «Наука», 1968.
3. Соркс Т. Л. ЖВХО им. Д. И. Менделеева, 9, 4, 1964.
4. Лапин И. П. Химия и жизнь, № 12, 2, 1968.
5. Davis V. E., Walsh M. J. Science, 167, 1005, 1970.
6. Грязков Н. И. Лекарства завтрашнего дня. М., «Медицина», 1970.
7. Химия и фармакология нидольных соединений. Под ред. Г. В. Лазурьевского. Тезисы докл. III Всесоюзн. симпозиума. Кишинев, «Штиинца», 1971.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

### Печать о наркотиках (выдержки из статей)

«Московская правда» от 18 октября 1967 г.

«Есть опиум, господин...» — эту фразу, сказанную шепотом, все чаще можно услышать в голландских отелях, ресторанах, барах, даже во многих совершенно «незванных» на первый взгляд молочных кафе. Подпольная торговля наркотиками приобрела в Нидерландах такие размеры, что некоторое время назад в четырех крупнейших городах страны пришлось создать специальные «рабочие полицейские группы» для борьбы с этим злом.

Конфисковано несколько десятков килограммов опиума, морфия и гашняша, а также много других наркотических средств. В контрабандной торговле наркотиками за полгода уличено свыше ста человек. Печать с тревогой пишет о том, что среди наркоманов особенно много молодежи, подростков.

«Правда» от 10 января 1968 г.

### НАРКОТИКИ — ПОД КОНТРОЛЬ

Женева, 9 января (ТАСС). Вчера во Дворце наций в Женеве открылась сессия комиссии ООН по наркотическим средствам.

В состав этой комиссии (действующей при экономическом и социальном совете ООН) входят представители СССР, Венгрии, Югославии, США, Франции, Англии, Индии, Ганы, Перу и ряда других стран. Комиссия заслушала доклад о выполнении международной конвенции о контроле над наркотическими средствами, а также сообщения о мерах по пресечению нелегальной торговли наркотиками.

«Известия» от 18 января 1968 г.

### ВОСПОЛНЕННЫЙ ПРОБЕЛ

Контрабандная торговля наркотиками в Швеции достигла катастрофически большого размаха. Распространению нарко-

тиком в стране, в частности, способствовало и то, что среди множества шведских законов не было специального акта, запрещающего незаконную торговлю дурманом. Теперь этот проблема будет восполнена. Шведский риксдаг намерен рассмотреть и принять специальный закон, предусматривающий тюремное заключение за распространение наркотических веществ.

«Правда» от 15 октября 1968 г.

### ЕДУТ ТУРИСТЫ-КОНТРАБАНДИСТЫ

Карачи, 14 октября. (Соб. корр. «Правды»). Эта история обошла все пакистанские газеты. В Карачинском аэропорту шло оформление таможенных документов пассажиров, улетающих самолетом на Рим. Когда очередь дошла до четырех американских туристов, зарегистрировавшихся «выпускниками Калифорнийского университета», то они стали противиться досмотру их багажа. Проверка все-таки была произведена, хотя пассажиры пригрозили пожаловаться в посольство.

В укромных местах чемоданов полиция обнаружила около тридцати килограммов наркотика марихуаны и огромное количество валюты самых различных государств.

«За рубежом». № 27, 1968 г.

Рост употребления наркотиков среди английской молодежи явился предметом специального совещания школьных преподавателей и руководителей молодежных клубов, которое провели 62 организации, занимающиеся вопросами просвещения. «Правительство, органы просвещения и врачи всей Англии обеспокоены тем, что среди молодежи все больше усиливается склонность к потреблению наркотиков». — заявил в палате общин парламентский заместитель министра просвещения и науки Денис Хаузлл.

«Известия» от 26 октября 1969 г.

### НАСТУПЛЕНИЕ НА НАРКОТИКИ

Париж, 25 октября. (ТАСС). Во Франции в соответствии с принятыми мерами по усилению борьбы против торговцев наркотиками регулярно проводятся полицейские облавы. С 8 августа по 23 октября в результате этих облав было арестовано 529 человек.

## ДОРОГА В НИКУДА

Париж, 5 августа. (Соб. корр. «Правды»). В фильме «Дорога в Катманду», который в течение долгих месяцев интригует парижского обывателя, рассказывается о моральном падении и постепенной гибели молодых людей — наркоманов. Правда, постановщики этого фильма, как и многих других картин подобного рода, заполнивших ныне западные экраны, не столько бичуют страшный порок, сколько смакуют грубые натуралистические подробности и втайне любуются своими «героями». Между тем, как свидетельствует западная печать, наркомания становится весьма серьезной социальной проблемой, которая не на шутку тревожит общественность Франции.

Буржуазная «Насьон» посвятила недавно этой острой теме почти две полосы. Не со всеми положениями и выводами газеты можно согласиться. Однако некоторые факты представляют несомненный интерес. Так, по данным министерства внутренних дел Франции, за последние двенадцать месяцев в стране было задержано или арестовано около 1800 человек, подозреваемых в контрабандной торговле или употреблении наркотиков. В подавляющем большинстве — это молодежь.

«Правда» от 9 августа 1970 г.

## НАРКОТИКИ ИЗ-ЗА ОКЕАНА

Полиция провела серию арестов среди «хиппи» бельгийской столицы. Арестованные обвиняются в создании сети подпольной торговли наркотиками. При обыске обнаружено большое количество гашиша и марихуаны. Полицейские власти считают, что арестованные были организаторами нескольких притонов для курения наркотиков в разных районах Брюсселя.

Среди арестованных — два американца, один из них — военнослужащий из войск США, расквартированных в Западной Германии. Его схватили на границе, когда он пытался перевезти в Бельгию очередной груз наркотиков.

Это уже не первый случай, когда бельгийская полиция арестовывает американских военных, в том числе из персонала шатовских организаций.

## КОНТРАБАНДИСТЫ НАГЛЕЮТ

Караби, 13 октября. (Соб. корр. «Правды»). Отборной бранью разразились американские туристы, когда при въезде в город их машину задержал полицейский патруль. Путешественникам все же пришлось проследовать в участок. Наглость и спесь их сразу же слетела, как только начался досмотр автомашины. Под сиденьями и даже в покрышке запасного колеса лежала марихуана. Взвесили — 305 килограммов. В ходе допроса выяснилась интересная деталь: машина, на которой они совершили вояж по Пакистану, изготовлена по специальному заказу на одном из автомобильных заводов Форда для нелегального провоза наркотиков.

Сейчас специальные органы Пакистана ведут расследование, где и как контрабандистам удавалось приобретать наркотики и каким образом они переправляли их за границу.

«За рубежом», № 48, 1970 г.

## НОВЫЕ ЖЕРТВЫ НАРКОМАНИИ

Крупнейшие буржуазные страны буквально захлестнула волна массовой наркомании. Ее главный очаг возник в Соединенных Штатах, откуда эта губительная эпидемия распространялась на Западную Европу. Буржуазное общество, построенное на неравенстве и эксплуатации, само создает почву для стремительного развития наркомании, которая, в свою очередь, усугубляет и обостряет другие свойственные этому обществу социальные пороки.

«Шпигель», Гамбург.

Всего год назад в инструкции уголовной полиции провинции Баден-Вюртемберг (ФРГ) говорилось: «В настоящее время так называемые классические наркотики — опиум, морфий, героин и кокаин — не представляют для нас серьезной проблемы. Выявленные запасы наркотиков исчисляются граммами».

Сегодня речь идет уже о килограммах этих наркотических средств, а запасы гашиша, обнаруженные полицией, измеряются центнерами и тоннами.

Сообщая о результатах принятых мер, полиция не строит иллюзий на этот счет. Есть основания предполагать, что обнаруженное до сих пор — лишь надводная часть айсберга. По некоторым данным, выявленные запасы наркотических средств составляют десятую долю того, что находится в обращении.

Вызывают тревогу сведения о росте числа подростков, «закомящихся» с полицией в связи с употреблением наркотиков. Из 219 нарушителей закона о наркотиках в земле Шлезвиг-Гольштейн лишь около 40 были старше 21 года, двое — совсем еще дети (меньше 14 лет). Обследование, проведенное группой медиков западноберлинского университета, дало поистине ужающие результаты. «Очевидно, — говорится в нем, — что все возрастающее число молодых людей постоянно подвергается пагубному воздействию наркотиков или находится на пути к этому».

Хроническое употребление наркотиков ведет к слабоумию. Еще лет десять назад понятия «наркотик» и «наркомания» вызывали вполне определенные негативные ассоциации. Однако устоявшиеся представления значительно видоизменились с тех пор, как в середине 60-х годов в Соединенных Штатах начались массовые «эксперименты с наркотиками». В печати принялись открыто пропагандировать так называемые «неопасные» виды наркотиков, такие, как гашиш и ЛСД.

В конце прошлого года правительство США приняло меры, чтобы положить конец торговле гашишем, которая развивается угрожающими темпами. Удалось временно ограничить ввоз гашиша из Мексики, но это была пиррова победа: вследствие уменьшения в продаже гашиша резко подскочили цены на него, зато значительно дешевле стал героин.

Врачи также часто оказываются бессильными, сталкиваясь с последствиями употребления наркотиков. Основная причина смертных случаев — слишком сильные дозы наркотических веществ.

«Это проблема не только медицинская, — к такому выводу приходит солидный медицинский журнал в специальном номере, посвященном проблеме наркомании. — Это также не просто проблема уголовная или социальная — она включает все эти аспекты». Эксперт министерства по социальным вопросам (провинция Нижняя Саксония) Ганс Хайнце назвал возрастающее пристрастие западногерманской молодежи к наркотикам «серьезной общественно-политической» проблемой.

«Известия» от 12 ноября 1970 г.

## СНОВА СКАНДАЛ

Бельгийская полицейская хроника вновь обогатилась сенсационным скандалом: в центре столицы найден притон наркоманов, который содержали... американцы.

Пользуясь режимом наибольшего благоприятствования у бельгийских домовладельцев (которые охотно сдают квартиры

заокеанским гостям, даже не регистрируя их), американские гангстеры сняли дом, завезли в него большое количество гашиша, марихуаны, морфия в таблетках и т. д. Под видом сближения и установления контактов с бельгийской молодежью в доме устраивались вечера с танцами, на которых молодежь приучали к курению наркотиков.

Полиция случайно арестовала бельгийского юношу, одного из постоянных посетителей этих «вечеров дружбы». Новый скандал в бельгийской столице еще не закончился. Полиция продолжает аресты, которые показывают, что на территории страны действует международная банда торговцев наркотиками. Как выясняется, среди ее постоянных клиентов фигурируют американские солдаты из казарм НАТО, а также большая группа молодых бельгийцев.

«Правда» от 14 января 1971 г.

### ПОДПОЛЬНАЯ ТОРГОВЛЯ

Торговля наркотиками превратилась в Соединенных Штатах в гигантский бизнес, который неуклонно расширяется. Нью-Йорк, Лос-Анджелес и Чикаго — главные центры, откуда на самолетах и автомашинах губительный товар распространяется во все уголки страны.

Таможенное бюро США сообщило, что в 1970 году было конфисковано в два раза больше наркотиков, чем в предыдущем. Однако, как было признано, контрабандный ввоз наркотиков в США от этого не уменьшался. Недавно полицейским агентам удалось захватить в Нью-Йорке грузовик с наркотиками на сумму в один миллион долларов.

«Известия» от 26 июня 1971 г.

### ДУРМАН НАРКОМАНИИ

Сорок килограммов марихуаны, пять килограммов опиума, два килограмма герона и более трехсот таблеток ЛСД — такой урожай, собранный в прошлом году японской полицией на пиве наркоманий. Блюстители порядка не тешат себя иллюзиями: конфискованные наркотики — капля в море по сравнению с тем, что тайком завозится в страну.

Наркомания все шире распространяется по Японским островам, принимая угрожающие размеры. Только за прошлый год число нарушителей закона о контроле над наркотиками увеличилось почти вдвое, а количество связанных с наркоманией уголовных преступлений перевалило за тысячу.

Основные поставщики отравы — прибывающие в Японию «на отдых» из Индокитая и Южной Кореи солдаты американской армии. Появляются и доморощенные «снабженцы». В северных районах страны обнаружено несколько тайных делянок, где выращивалось сырье для производства марихуаны. Отмечая все эти тревожные факты, министерство здравоохранения и социального обеспечения Японии, однако, не может противопоставить распространению наркоманий ничего более существенного, нежели обычные обещания «усилить борьбу» против поставщиков ядовитого сырья.

«Известия» от 9 сентября 1971 г.

### ЗА СТЕНАМИ ПЕНТАГОНА

Специальный консультант президента Р. Никсона по вопросам контроля за распространением наркотических средств заявил в конгрессе, что число наркоманов среди 51 тысячи американских солдат в Южном Вьетнаме, которые были подвергнуты обследованию, составляет 2 854 человека. Другие 16 тысяч «джи-ай» заявили медицинским экспертам о желании избавиться от тяжелого недуга.

Судя по заявлению двух военных врачей, недавно возвратившихся из Южного Вьетнама, официальная статистика не раскрывает полной картины распространения наркотиков среди американских солдат. По их данным, количество наркоманов приближается к 16,2 процента.

«Правда» от 25 декабря 1971 г.

### ГЕНЕРАЛ-КОНТРАБАНДИСТ

Бейрут, 24 декабря. (ТАСС). По сообщению бейрутской газеты «Ан-Нахар», таможенные чиновники Бейрутского международного аэропорта обнаружили несколько килограммов наркотиков — гашиша — в чемодане помощника министра обороны Судана генерала Рахмана Халима.

Генерал Халим, как сообщило агентство Франс Пресс, был задержан во время короткой остановки в Бейруте суданской делегации, возвращавшейся в Хартум после завершения своего официального визита в Пекин.

Ливанские власти были вынуждены освободить Халима после того, как он сообщил, что, являясь членом делегации, пользуется дипломатическим иммунитетом.

## СПОРТ И НАРКОТИЧЕСКИЙ ДУРМАН

Применение наркотиков в американском спорте принимает все большие масштабы. Этому способствует сам характер спорта в капиталистическом обществе, где он превратился в одно из средств обогащения и пропитан духом беспощадной конкуренции. Рост наркомании в спортивном мире вызывает все большую тревогу и возмущение общественности.

«Нью-Йорк Таймс Мэгэйн».

Спорт и наркотики в США становятся почти синонимами. Том Эскер, бывший тренер легкоатлетической команды одного из колледжей и автор шести книг о спорте, полагает, что «спортсмен, добивающийся высоких результатов, не прибегая при этом к наркотикам, — большая редкость в наши дни».

Завоевавший золотую медаль в десятиборье на Олимпийских играх 1968 года Билл Тумей не скрывает, что пользовался наркотиками и потому победил в Мехико. Тумей не единственный член команды Соединенных Штатов на Олимпиаде 1968 года, употреблявший наркотики. По словам доктора Тома Вэддела, который сам выступает в десятиборье и на Олимпийских играх в Мексике занял по этому виду спорта шестое место, более трети всей легкоатлетической команды США в 1968 году прибегали к наркотикам.

В списке спортсменов, употребляющих наркотические средства (его приводит журнал «Спортс иллюстрейтед»), оказались имена таких светил американского спорта, как Рэнди Матсон, чемпион Олимпийских игр 1968 года и обладатель мирового рекорда в толкании ядра; Даллес Лоиг, победитель в толкании ядра на Олимпиаде 1964 года; Х. Кошиоли, завоевавший золотую медаль в метании молота на Олимпийских играх 1956 года.

Джим Бронсэн, ведущий игрок главной лиги бейсбола, в книге «Долгий сезон» говорит, что игроки прибегают к наркотикам, чтобы выдержать до предела уплотненный график игр.

Наркотики отнюдь не «привилегия» мужчины-спортсменов. Представительницы прекрасного пола в спортивном мире США знакомы с ними не меньше. Употребление, например, амфетаминов 13—14-летними пловчихами уже давно перестало быть чем-то из ряда вон выходящим.

Использование спортсменами наркотиков обычно окружено тайной, ибо это несовместимо и со спортивной этикой и с требованиями медицины. Например, врачи утверждают, что амфетамины — наиболее распространенные из наркотиков — таят серьезную опасность для здоровья. Известно много случаев, когда слишком большие дозы амфетаминов или регулярное их

употребление становились причиной кровоизлияния в мозг, язвы, шизофрении, кишечных заболеваний и нервного расстройства.

Употребление наркотиков, принявшее огромные масштабы и в большинстве случаев даже не контролируемое врачами, стало серьезной угрозой для здоровья спортсменов.

«Правда» от 16 января 1972 г.

## ОПИУМНАЯ ВОЙНА

### КУДА ВЕДУТ СЛЕДЫ ТОРГОВЦЕВ НАРКОТИКАМИ

Эта война приняла в странах Юго-Восточной Азии необыкновенный размах. Стремясь остановить опасное наступление врага, в нее включилась не только полиция, но даже воинские подразделения.

«Враг», упакованный в целлофановые мешочки, в бамбуковые трубочки, двойные корпуса автомашин, в радиаторы и бензобаки, в транзисторы и кресла самолетов, в чемоданы путешествующих бизнесменов и багаж бизнесменствующих дипломатов, прорывается через самые строгие пограничные кордоны и проверки искушенных таможенных чиновников. Имя этого «врага» — наркотики.

В азиатских странах стала складываться целая отрасль хозяйства, поставляющая опиум, гашиш, марихуану и другие наркотики для американской военщины. Известны случаи, когда солдаты, офицеры и даже генералы армии США вступали в организации, занимающиеся спекуляцией наркотиками, наживая на этом баснословные барыши. Бизнесмены-отравители скапали сырье у крестьян Таиланда, Индонезии, Бирмы, Малайзии. Суля большие доходы, побуждали их к разведению растений, которые содержат наркотические вещества.

В Индонезии, Сингапуре, Таиланде были созданы специальные органы по борьбе с наркоманией. Виновные в распространении наркотиков привлекались к ответственности, на них налагались большие штрафы. Однако эти меры оказались малоэффективными. Напротив, как сообщают газеты, употребление наркотиков увеличилось. За последнее время индонезийскими властями было конфисковано почти триста килограммов сильно действующих наркотиков, сто семьдесят пакетов порошка марихуаны, значительное количество героина. Только на Западной Яве уничтожено более восьми тысяч гектаров плантаций марихуаны. И это при нехватке земли под продовольственные культуры!

Международная федерация хоккея (ЛИХГ) дисквалифицировала капитана олимпийской команды ФРГ А. Шлодера за применение допинга. После матча спортсменов ФРГ и Югославии согласно правилу были взяты анализы на допинг у трех игроков.

Руководители ЛИХГ приняли решение дисквалифицировать Шлодера до 31 августа нынешнего года, однако результаты игр команды ФРГ на олимпийском турнире не будут аннулированы.

«Советская Молдавия» от 19 марта 1972 г.

### МЕЖДУНАРОДНЫЕ ЗАМЕТКИ

В недавнем послании конгрессу «О положении страны» президент Никсон вновь остановился на проблеме наркоманин в США, пообещав начать широкую кампанию борьбы против торговцев наркотиками, вытеснить их с улиц американских городов.

Уже само обращение президента говорит о том, насколько серьезный характер приняла проблема наркоманин в Соединенных Штатах. К этой теме вновь и вновь возвращается американская пресса, приводящая потрясающие факты. Только в одном Нью-Йорке, по данным газеты «Уолл-стрит джорнэл», число наркоманов приближается к 200 тысячам человек.

«Нью-Йорк таймс мэгэзин» пишет, что матери-наркоманки впрыскивают детям героин с тем, чтобы они молчали.

Нью-Йорк занимает первое место в мире по числу зарегистрированных преступлений. Большинство из них совершается наркоманами, которым для удовлетворения своей губительной страсти ежедневно требуется 50—100 долларов, зачастую добываемых грабежом.

О. ПИВОВАРОВА.  
корреспондент ТАСС. Нью-Йорк

