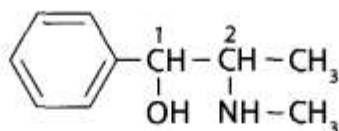


1. Токсикологическое значение фенилалкиламинов

Применение производных фенилалкиламинов, особенно амфетамина и близких ему по химическому строению соединений, ограничено. Это связано с тем, что побочным эффектом их действия является эйфорическое состояние, т.е. эти производные имеют высокий наркоманический потенциал.

В данном разделе остановимся на наиболее известных соединениях, имеющих токсикологическое значение.



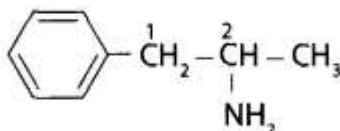
эфедрин



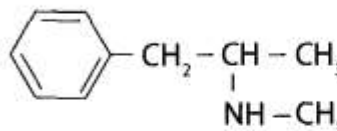
эфедрон

L-эритро-2-метиламино-1-
-фенилпропанол-1

1-метиламиноэтил-
-фенилкетон



амфетамин



метиламфетамин
(метамфетамин, первитин)

1-фенил-2-аминопропан

1-фенил-2-метиламинопропан

Амфетамин в виде таблеток по 0,01 г применяется в настоящее время очень редко, что связано с побочными влияниями (нарушение высшей нервной деятельности, повышение артериального давления, аритмии, сонливость, апатия вместо возбуждения, потеря работоспособности, формирование зависимости, увеличение вероятности мозговых кровоизлияний, параноидные психозы). Амфетамин используется с такими же ограничениями, как и любое наркотическое средство. Благодаря стойкости в организме его действие длится от 2 до 8 ч.

За счет повышения настроения, физической активности, работоспособности, снижения усталости амфетамин и метамфетамин использовались в качестве допинговых средств для увеличения спортивных показателей. В настоящее время эти препараты взяты под особый контроль и запрещены для использования спортсменами.

Метамфетамин в РФ перенесен в список №1 Постоянного Комитета РФ по контролю наркотиков, и оборот его полностью запрещен.

Злоупотребление амфетаминами часто сочетается со злоупотреблением спиртными напитками и снотворными средствами, что приводит к более грубым личностным изменениям, и по клинической картине они близки к кокаинизму. По данным Н.В.Веселовской, амфетамины вначале вызывают прилив сил, эйфорию, потерю аппетита, учащение пульса и дыхания, расширение зрачков. Длительный прием амфетаминов приводит к быстрому снижению веса, иммунитета, разрушению легких, печени, почек, ухудшению зрения, головокружению, потере координации и коллапсу. Психическая зависимость развивается очень быстро – после 3–5 внутривенных инъекций и через 2–3 нед. нерегулярного орального приема. Физическая зависимость характеризуется признаками синдрома отмены. Абстинентный синдром возникает через 9 ч после отмены препарата и может длиться до 10 нед. За счет развивающейся толерантности разовая доза амфетамина может достигать до 1 г, метамфетамина – до 0,8 г.

Прием больших доз («сверхдоза») сопровождается увеличением кровяного давления, появлением лихорадочного состояния, токсическими («амфетаминовыми») психозами, подобными параноидной шизофренией, сердечными приступами и инфарктом. Картина острого отравления амфетамином похожа на острое смертельное отравление кофеином и дополняется нарушением сердечной проводимости.

Эфедрин – алкалоид, содержащийся в различных видах эфедры (*Ephedra*, семейство *Ephedraceae*). Он применяется в медицинской практике в виде гидрохлорида. Его назначают для стимулирования α - и β -адренорецепторов, ЦНС, для сужения сосудов и уменьшения воспалительных процессов при ринитах, для повышения артериального давления, при оперативных вмешательствах, при травмах, кровопотерях, при миастении, нарколепсии (непреодолимого желания спать), отравлении снотворными и наркотическими средствами, местно – как сосудосуживающее средство, при бронхоспазмах и для расширения зрачка с диагностической целью. Применяют эфедрин в виде порошка, таблеток, инъекционных растворов. Эфедрин гидрохлорид входит в состав комбинированных лекарственных препаратов («Теофедрин», «Солутан», «Бронхолитин», «Эфатин») и назначается при бронхоспазмах.

К эфедрину может быть привыкание, что приводит к нарушению психики, слуховым и обонятельным галлюцинациям.

В судебно-медицинской практике отравления эфедринотом встречаются при использовании его в качестве гипертензивного препарата для искусственного повышения артериального давления. Клиника острого отравления (1–5 мг/кг) характеризуется вначале бессонницей, головокружением, тремором конечностей, сердцебиением, повышением артериального давления, аритмией, затем возникают тошнота, рвота, задержка мочеиспускания, возбуждение ЦНС, резкое психическое и двигательное беспокойство, отек легких, повышенная возбудимость дыхательного центра и его истощение.

Эфедрон (марчепаль, джеф) – продукт окисления эфедрина. Его использование наблюдалось в основном в России. Злоупотребление этим веществом носит название «эфедроновой наркомании». Эфедрон отнесен Постоянным Комитетом РФ по наркотикам к списку №1, и оборот его в нашей стране запрещен.

Эфедронотом начинают злоупотреблять подростки. Вводится эфедрон с наркотической целью от 2 до 80 мл кустарно изготовленного средства в сутки неопределенной концентрации. С повышением толерантности число инъекций может доходить до 10 раз в сутки и более. Наркотический эффект развивается сразу или через 15–20 мин и длится 6–8 ч. Состояние опьянения характеризуется чувством эйфории, прилива энергии, легкости тела, ясности мысли, повышенной трудоспособности. Больные многословны, суетливы, деятельность их непродуктивна, свое состояние они оценивают как «*состояние счастья, безмерной радости*». При введении наркотика наблюдаются вегетативно-сосудистые изменения: возникает ощущение ползания мурашек, «*волосы встают дыбом на голове*», развивается тахикардия, сухость во рту, повышается артериальное давление. У больных наблюдаются тяжелые неврологические и психические расстройства. Психозы характеризуются бредом преследования, ревности, тревогой, страхом, больные боятся людных мест, не могут переходить улицу, пользоваться метро и т.д. Одновременно они ищут общения и отличаются многословием, непоследовательностью, суетливостью, неусидчивостью.

Метиленоксипроизводные амфетаминот. Эта группа соединений получила широкое распространение в настоящее время во многих странах, в том числе и в РФ, за счет их способности вызывать легкую эйфорию и особое психическое состояние, для которого характерно обострение эмоционального восприятия, возрастание силы эмоций и ощущений. Долгое время считалось, что эти вещества безопасны, их применяли в психиатрии для снятия беспокойства пациентов. При изучении последствий применения этих препаратов появились сообщения о вредных побочных эффектах, психических отклонениях и серьезных мозговых нарушениях. Все соединения этой группы по Конвенции ООН и Постоянным Комитетом по контролю наркотиков РФ запрещены для употребления и введены в список №1.

Популярным наркотиком в увеселительных заведениях является метилendioкси-метамфетамин – МДМА («уличное» название «экстази»). Это белые, красные, розовые таблетки круглой формы с вдавленным рисунком (серп и молот, торговый знак «мерседес», стилизованный зайчик и т.д.). У человека, принявшего препарат, сердце бьется быстрее в такт современной музыки, человека переполняет радость и счастье. Молодежь не считает это вещество наркотиком. Чтобы не устать на дискотеке всю ночь, подростки принимают 3–4 таблетки, через 2 дня организм требует 6, затем 10, 12 таблеток и т.д. В состоянии эйфории человек теряет потребность в пище, он живет за счет внутренних резервов. За ночь человек худеет примерно на 6 кг.

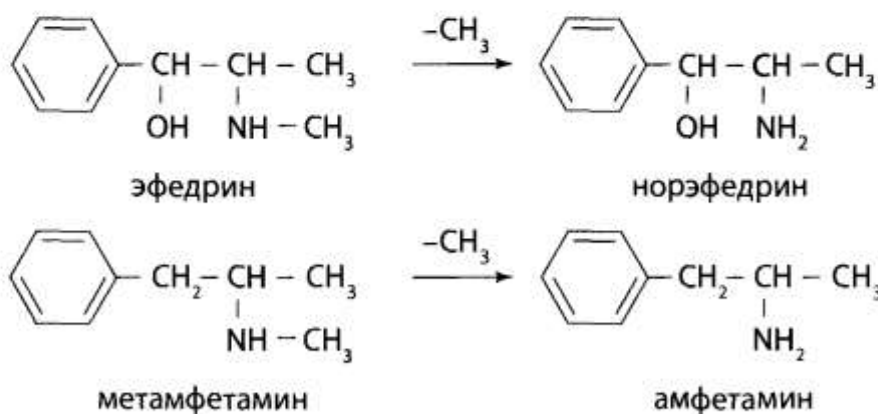
Последствия применения таблеток «экстази» – психозы, депрессии, необратимое разрушение личности, отмечены многочисленные случаи тяжелых психических заболеваний. Этому способствует окружающая обстановка дискотек и вечеринок, большое скопление людей, повышенная температура помещений, длительная и интенсивная физическая нагрузка. При незначительной передозировке возможен летальный исход. Смерть наступает в результате осложнений сердечно-сосудистой системы, острой сердечной недостаточности, остановки сердца, отказа почек, гипертермии (до 40–42°C). При патологоанатомическом исследовании погибших отмечают значительные изменения печени, почек, мозга.

Пути метаболизма. Препараты группы фенилалкиламинов быстро всасываются из ЖКТ после орального применения. Они легко преодолевают гематоэнцефалический барьер. В метаболизме фенилалкиламинов можно выделить следующие основные процессы. В I фазе метаболизма проходит окислительное дезаминирование, гидроксирование ароматического кольца, деалкилирование у азота боковой цепи. Во II фазе метаболизма гидроксированные метаболиты образуют конъюгаты с глюкуроновой и серной кислотами.

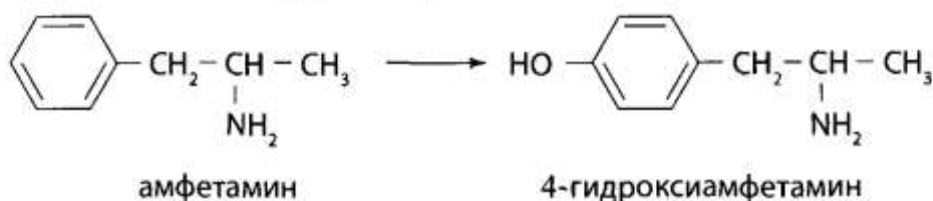
В неизмененном виде амфетамин и эфедрон выводятся с мочой в количестве 20–30%, метамфетамин – около 45%, эфедрин – 55–75%, норэфедрин – 90%.

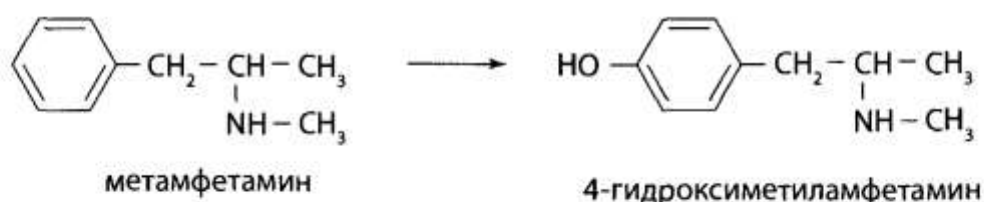
I фаза метаболизма

1) деметилирование

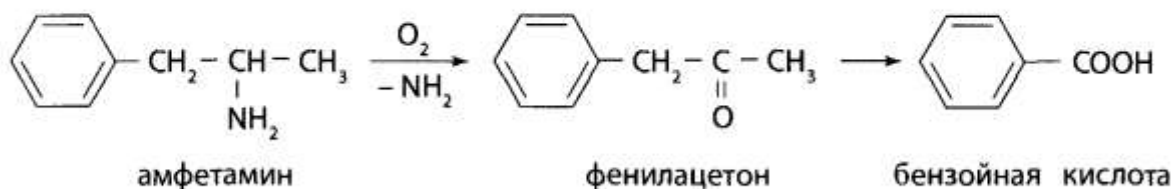


2) ароматическое гидроксирование

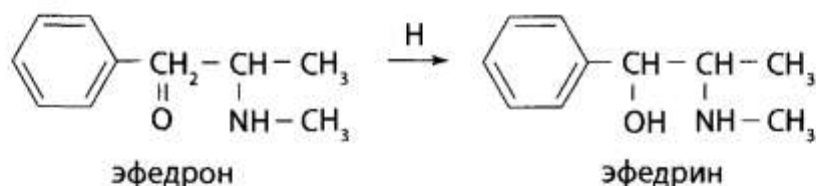




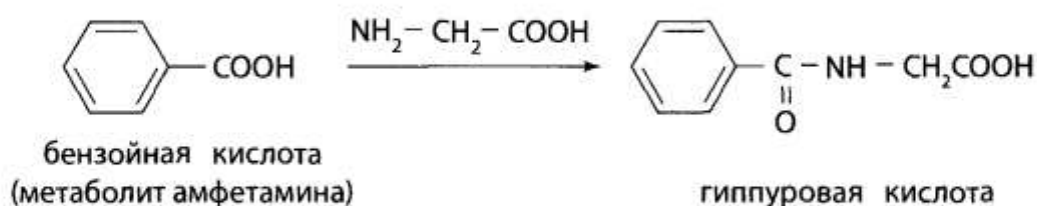
3) дезаминирование, окисление



4) восстановление



II фаза – конъюгация с аминокислотой (глицином)



Физико-химические свойства фенилалкиламинов. В виде солей хлороводородной кислоты это белые кристаллические вещества без запаха, легко растворимы в воде, этаноле, практически нерастворимы в диэтиловом эфире и хлороформе. Все производные фенилалкиламинов – вещества основного характера (табл. 31).

Основания этих веществ, за исключением эфедрина, представляют собой маслянистые, труднолетучие жидкости. Они хорошо растворимы в этаноле, хлороформе, диэтиловом эфире. Основание эфедрина хорошо растворимо в воде.

При **изолировании** из биологических объектов общими методами (ненаправленный анализ) производные фенилалкиламинов экстрагируются хлороформом в виде оснований из водных вытяжек при pH=8–10. При направленном анализе производные фенилалкиламинов экстрагируют из водных вытяжек при pH=12 диэтиловым эфиром или хлороформом. Рекомендуется для изолирования производных фенилалкиламинов из мочи использовать твердофазную экстракцию. Для очистки извлечений предложена реэкстракция при разных значениях pH.

° Таблица 31

Значения pKa для производных фенилалкиламинов

Вещество	pKa
Эфедрин	9,6
Эфедрон	9,0
Амфетамин	9,9
Метамфетамин	10,1

При проведении *общего ТСХ-скрининга* (см. раздел 7.1.2) фенилалкиламины обнаруживают на хроматографических пластинках с помощью реактива Драгендорфа.

С *осадительными реактивами* фенилалкиламины образуют аморфные или кристаллические осадки (см. раздел 7.1.8).

Для *обнаружения* производных фенилалкиламинов используют хроматографию в тонком слое сорбента, УФ-спектрофотометрию и ИК-спектроскопию, ВЭЖХ, ГЖ, ГХ/МС и химический метод.

Хроматография в тонком слое сорбента. Остаток после испарения экстракта из водной вытяжки при $\text{pH}=11-12$ наносят на пластинки «Сорбфил». Параллельно на стартовую линию наносят спиртовые растворы «стандартов» (по 10–15 мкг) эфедрина, эфедрона, метамфетамина. Пластинки помещают в системы растворителей бензол – этанол – диэтиламин (9:1:1), хлороформ – ацетон – этанол – 25% раствор аммиака (20:20:3:1) или толуол – этанол – триэтиламин (9:1:1). После пробега фронта растворителя на расстоянии 10 см пластинку вынимают, высушивают и фенилалкиламины обнаруживают путем обработки пластинки реактивом Драгендорфа – появляются оранжевые пятна. При опрыскивании пластинки раствором нингидрина в ацетоне (или *n*-бутаноле) и при нагревании в сушильном шкафу при 70–80°C эфедрин и эфедрон образуют пятна на пластинке, окрашенные в синий или сине-фиолетовый цвет, амфетамин – пятна голубого цвета, метамфетамин – желто-коричневого. При анализе с использованием системы растворителей бензол – этанол – диэтиламин (9:1:1) R_f для эфедрина составляет $0,41 \pm 0,02$, для эфедрона – $0,65 \pm 0,02$, для метамфетамина – $0,42 \pm 0,02$.

УФ-спектрофотометрия используется после очистки извлечений (экстрактов) из объектов с помощью хроматографии в тонком слое сорбента и элюирования с пластинки очищенных соединений 0,1 М раствором хлороводородной кислоты. Эфедрин, амфетамин и метамфетамин в среде хлороводородной кислоты имеют три полосы поглощения с максимумами при 251, 257 и 263 нм. В УФ-спектре раствора эфедрона обнаруживается одна полоса с максимумом при длине волны 251 нм.

ИК-спектроскопия. Остаток после испарения хлороформного экстракта очищают с помощью тонкослойной хроматографии, с пластинки фенилалкиламины элюируют этанолом, который испаряют досуха. Сухой остаток растирают с бромидом калия, прессуют и анализируют в ИК-спектрометре. Основные характеристические полосы для производных фенилалкиламинов представлены в таблице 32.

Высокоэффективная жидкостная хроматография. Для обнаружения фенилалкиламинов с помощью ВЭЖХ рекомендуются следующие условия (С.К.Еремин): прибор «Милихром», колонка 62×2 мм, сорбент обращенно-фазовый «Сепарон С-18» (5 мкм), подвижная фаза (элюент) – смесь водного 0,2 М раствора ортофосфорной кислоты, метанола и диэтиламина 75:20:1, детектирование при 210 нм, скорость элюирования – 50 мкл/мин, объем вводимой пробы – 7 мкл, масштаб чувствительности – 0,4 е.о.п.

Обнаружение производных фенилалкиламинов проводят по времени (объему) удерживания (см. табл. 33).

При анализе извлечений в условиях, описанных ранее (см. раздел 8.3), обнаружение производных фенилалкиламинов проводят по времени (объему) удерживания и по спектральным отношениям (см. табл. 34).

Газохроматографический анализ в сочетании с масс-спектрометрией (ГХ/МС). Проводится после получения фторпроизводных с использованием детектора по захвату электронов.

Сухой остаток после испарения экстракта из водной вытяжки с $\text{pH}=11-12$ растворяют в 0,5–1 мл толуола и добавляют соответствующий реактив для перевода фенилалкиламинов в летучее фторпроизводное по методике, описанной ранее в разделе 7.2.3. Смесь нагревают до 60°C 30 мин. После охлаждения добавляют 5% раствор гидрокарбоната натрия и верхнюю фазу, содержащую фторпроизводные, вводят в газовый хроматограф, соединенный с масс-спектрометром. Обнаружение фенилалкиламинов проводят

Обнаружение фенилалкиламинов по ИК-спектру

Вещество	Характеристические полосы, см ⁻¹
Амфетамин	700, 740, 825, 1090, 1495, 1605
Метамфетамин	698, 747, 1060, 1085, 1491, 1590
Эфедрин	699, 754, 760, 994, 1049, 1242, 1400, 1480, 1605
Эфедрон	702, 757, 1510, 1590, 1695

Таблица 33

Хроматографические характеристики фенилалкиламинов

Вещество	Объем удерживания, мкл	Чувствительность, мкг/мл · 10 ⁶	Предел обнаружения, нг
Эфедрин	383	1,7	6,0
Эфедрон	455	1,0	10,0
Амфетамин	494	6,1	1,6
Метамфетамин	639	1,25	8,0

Таблица 34

Обнаружение фенилалкиламинов по времени (объему) удерживания и спектральным отношениям

Вещество	Объем удерживания, мкл	Спектральные отношения A/A_{219}						
		220	230	240	250	260	280	300
Эфедрин	1088	0,164	0,004	0,009	0,018	0,021	0,001	0,001
Эфедрон	1064	0,148	0,436	1,068	1,526	1,076	0,182	0,088
Амфетамин	1198	0,114	0,002	0,007	0,017	0,021	0,000	0,000
Метамфетамин	1145	0,166	0,003	0,008	0,017	0,020	0,000	0,001
МДМФ (экстази)	1280	0,365	0,487	0,461	0,119	0,073	0,438	0,094

по времени удерживания и характерным линиям, выражающим отношение m/z в масс-спектре.

Химический метод. Из химических реакций для обнаружения производных фенилалкиламинов используют реакции окрашивания, комплексообразования и микрокристаллоскопические.

Реакции окрашивания. Проводятся на фарфоровых чашках с сухими остатками, полученными после испарения экстрактов из биологических объектов.

Реакция с реактивом Марки. На сухой остаток наносят реактив Марки. При наличии амфетамина наблюдают оранжевое окрашивание, переходящее постепенно в коричневое. При наличии метамфетамина образуется желто-зеленое окрашивание.

Реакция с нингидрином. При добавлении к сухому остатку гидроксида натрия до $pH=8,5$, раствора нингидрина и последующем нагревании эфедрин образует сине-фиолетовое окрашивание, эфедрон – фиолетовое, амфетамин – розово-оранжевое, метамфетамин – зеленое.

Микрокристаллоскопические реакции. Из производных фенилалкиламинов кристаллические осадки образует с различными реактивами только эфедрин. На сухой остаток наносят каплю 0,1 М раствора хлороводородной кислоты и каплю соответствующего реактива. Через 10–15 мин наблюдают кристаллы характерной формы при рассматривании под микроскопом.

Реакция с реактивом Драгендорфа в модификации А.С.Тищенко. Состав используемого реактива: 1,5 г висмутата натрия ($NaBiO_3$), 7,5 г йодида калия (KI) растворяют в 100 мл 2% раствора серной кислоты. Эфедрин с данным реактивом образует игольчатые кристаллы и кристаллы в виде пластинок неправильной формы и сростки из них (рис. 42).



Рис. 42. Кристаллы эфедрина с реактивом Драгендорфа (по А.С.Тищенко).

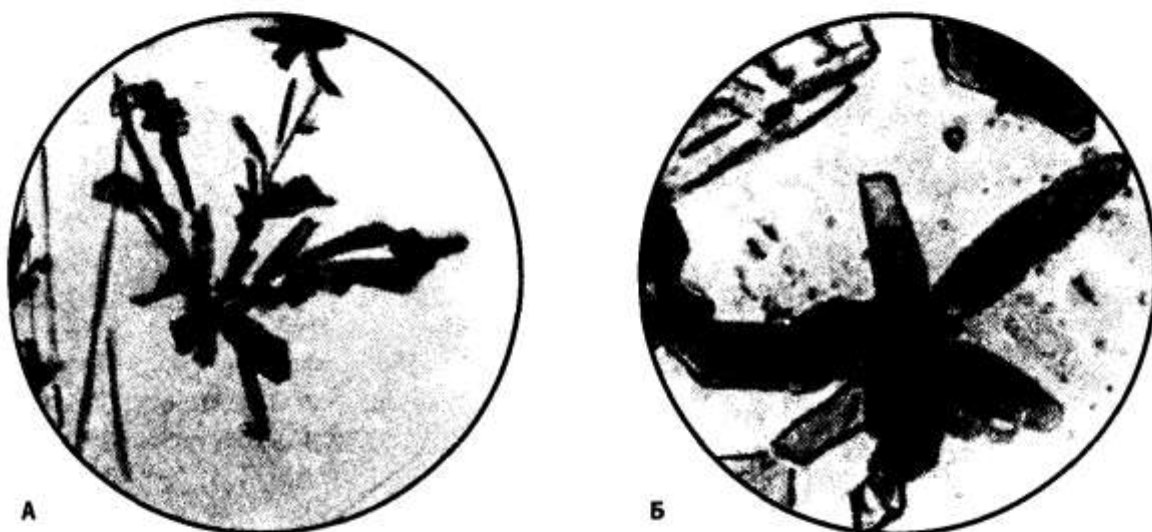


Рис. 43. Кристаллы эфедрина с платинохлороводородной кислотой.

По этой реакции можно обнаружить 0,5 мкг эфедрина в пробе при предельном разбавлении 1:16 000. По данным М.Д.Швайковой, микрокристаллоскопическая реакция эфедрина с реактивом Драгендорфа специфична.

Реакция с платинохлороводородной кислотой и йодидом калия (А.С.Тищенко). К капле исследуемого раствора на предметном стекле добавляют каплю 0,5% раствора платинохлороводородной кислоты (H_2PtCl_6) и несколько кристаллов йодида калия. Через 15–20 мин. наблюдают образование красно-фиолетовых кристаллов в виде пластинок неправильной формы, собранных в сростки, напоминающие по форме ветки (рис. 43А) и розетки (рис. 43Б).

Экспресс-анализ производных амфетаминов

Анализ проводится с образцами изъятых вещественных доказательств (таблетки, порошки, капсулы и т.п.).

- *Обнаружение с реактивом Марки.* На исследуемый образец наносят реактив. Наблюдают появление окрашивания (цвета образующихся продуктов описаны ранее).
- *Реакция с концентрированной серной кислотой.* Характерного окрашивания не образуют амфетамин и метамфетамин. Реакция используется для отличия амфетамина и метамфетамина от других производных.
- *Реакция с реактивом Симона.* При добавлении к испытуемому образцу 1 капли смеси равных объемов 10% раствора ацетальдегида и 1% раствора нитропрусида

натрия, а затем 2 капль 2% раствора карбоната натрия в присутствии метамфетамина появляется голубое окрашивание.

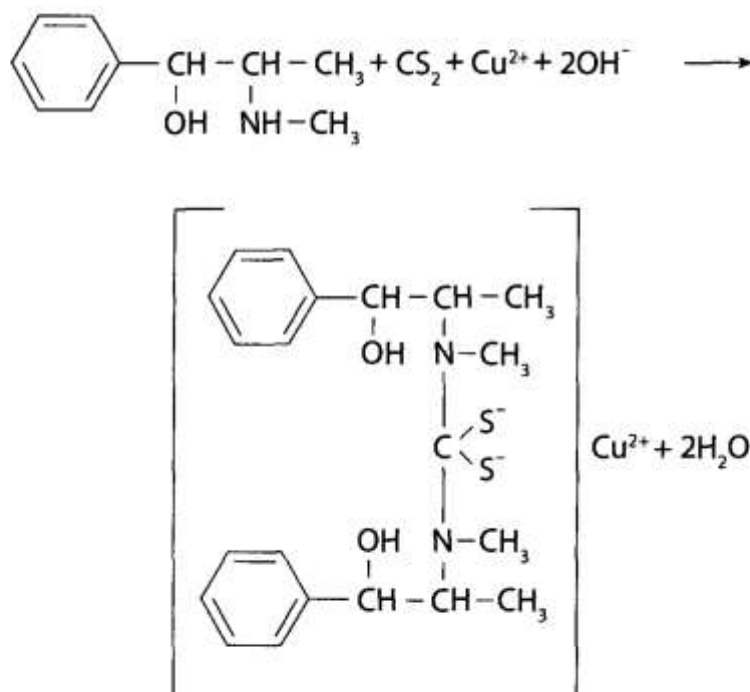
- *Реакция с модифицированным реактивом Симона.* При добавлении к образцу 1 капли 1% раствора нитропруссид натрия в 5% водном растворе ацетона и 1 капли 2% раствора карбоната натрия в присутствии амфетамина появляется пурпурная окраска.

Результатам реакций экспресс-анализа можно придать судебно-химическое значение только при получении отрицательного результата в связи с их неспецифичностью. Положительный результат реакций требует подтверждения с помощью физико-химических методов.

Количественное определение

Для количественного определения фенилалкиламинов используют фотометрический метод и высокоэффективную жидкостную хроматографию.

Экстракционно-фотометрический метод используется для определения эфедрина в моче. 5 мл мочи подщелачивают 0,5% раствором гидроксида натрия до pH=12 и экстрагируют 3 раза 20 мл диэтилового эфира. Эфирные экстракты объединяют и испаряют досуха. Остаток переносят в колориметрическую пробирку, добавляют до насыщения кристаллический сульфат натрия и смешивают с 1 мл аммиачного раствора сульфата меди и 3 мл 5% раствора сероуглерода в бензоле.



Слой бензола окрашивается в желтый цвет. Оптическую плотность измеряют с помощью спектрофотометра или фотоэлектроколориметра при длине волны 440 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Расчет количества эфедрина в моче проводят по калибровочному графику.

Высокоэффективная жидкостная хроматография. Условия определения описаны в разделе «Обнаружение фенилалкиламинов». Для количественного анализа применяют *метод добавок*. С этой целью проводят анализ экстракта из биологического объекта с добавлением в него известного количества обнаруженного фенилалкиламина. Расчет ведут по формуле (см. раздел 8.1).

Метод внешнего стандарта. Вначале проводят анализ экстракта из биологического объекта, а затем анализ эталонного раствора обнаруженного вещества с концентрацией, близкой к концентрации исследуемого соединения в экстракте. Расчет ведут по формуле (см. раздел 8.1).