

Эпидемиология на основе анализа сточных вод. Оценка потребления опиоидов

Рожанец В.В. к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории аналитической токсикологии
Носырев А.Е. к.т.н., главный специалист лаборатории аналитической токсикологии

Национальный научный центр наркологии, филиал
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России
119002, г. Москва, Малый Могильцевский пер., 3

Автор для корреспонденции: Рожанец Владимир Всеволодович; e-mail: vladimirroz@mail.ru

Финансирование. Работа не имела спонсорской поддержки

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 31.05.2017

Предметом обзора стали данные о распространенности основных опиоидов, их метаболизме, фармакокинетике и стабильности в сточных водах. Дан анализ основных методов определения опиоидов в сточных водах и проведено сравнение аналитических результатов с эпидемиологическими данными. Обосновано заключение о том, что выявление морфина или специфического метаболита героина 6-МAM в стоках не гарантирует возможность количественного определения уровня потребления героина в популяции. Вместе с тем, данный подход позволяет проводить качественное сравнение уровней потребления опиоидов в разных географических точках и ограниченных коллективах, а также анализировать тенденцию их потребления во времени. Основным результатом исследования потребления опиоидов с помощью анализа сточных вод на сегодня является подтверждение непрерывного характера их потребления, резко отличающегося их от рекреационных наркотических средств.

Ключевые слова: эпидемиология, сточные воды, хроматография, масс-спектрометрия, опиоиды, морфин, героин, кодеин, метадон, трамадол, уровни потребления.

Введение

Согласно *World Drug Report 2016*, по распространённости опиоиды занимают третье место в мире после каннабиноидов и амфетаминов и остаются основными наркотиками, угрожающими здоровью населения. Среди них самым распространённым и опасным по-прежнему является героин, вызывающий до 85% смертей от передозировки наркотика [62].

По данным Европейского центра мониторинга наркотиков и наркозависимости (EMCDDA), в Европе рынок опиоидов, преимущественно героина, занимает второе место после каннабиноидов. В 2013 г. он составлял ~28% от 24,3 млрд евро. Количество изъятых/уничтоженных опиоидов при этом не превышает 4%, а реальное годовое потребление составляет около 500 т. Не менее 40% обращений за лечением наркомании в ЕС обусловлено употреблением опиоидов. Из потребителей опиоидов ~81% составляют лица, зависимые от героина, что позволяет рассматривать потребление опиоидов в качестве показателя распространённости героина. Тревожной тенденцией является снижение цены и увеличение чистоты «уличного» героина, что увеличивает риск передозировки [19].

Учитывая длительность, высокую стоимость и нерегулярность традиционных эпидемиологических исследований, использование методов эпидемиологии на основе анализа сточных вод, позволяющих получать данные о потреблении опиоидов в конкретных регионах в режиме реального времени, представляется весьма перспективным [70].

Опиоиды

К опиоидам относятся как алкалоиды мака — морфин, кодеин, тебаин, так и их полусинтетические и синтетические производные, имеющие выраженное сродство к μ -опиоидным рецепторам. Это героин, метадон, трамадол, дигидрокодеин, фентанил, норфентанил, меперидин, нормепиридин, оксикодон, гидрокодон, бупренорфин, оксиморфон, этилморфин, фолкодеин, этилморфин, никоморфин и другие [3, 4, 24, 55].

Следует отметить, что исследование потребления морфина, героина и кодеина в популяции с помощью методов аналитической токсикологии является исключительно сложной задачей. Её решение затрудняется быстрыми взаимопревращениями этих соединений в организме человека, а также нестабильностью самих опиоидов и их метаболитов в стоках [36, 37, 53] (рис. 1 и 2).

Морфин и героин

Содержание морфина в сточных водах является как суммарным индикатором его терапевтического применения, так и показателем метаболизма героина, 6-моноацетилморфина, кодеина, фолкодеина, этилморфина, никоморфина [4, 29]. Примерно 50% внутривенной дозы морфина экскретируется в неизменённом виде [47], его концентрация в стоках относительно стабильна и со временем может даже увеличиваться за счёт превращения из других опиоидов [36].

В ряде исследований в качестве вероятного источника морфина в стоках упоминаются семена мака, используемые в пищу [3, 10]. Употребление загрязнённых латексом семян мака действительно может приводить к появлению его алкалоидов в моче [35], однако при промышленном производстве пекарских смесей содержание морфина в семенах падает до нуля, и вкладом «пищевого» морфина в масштабных эпидемиологических исследованиях можно пренебречь [34].

Производные морфина, выделяющиеся с мочой, представлены морфин-3 β -D-глюкуронидом и морфин-6 β -D-глюкуронидом, составляющими около 50 и 10% от дозы морфина соответственно [27, 44]. Опиоидной активностью обладает лишь морфин-6 β -D-глюкуронид, тогда как морфин-3 β -D-глюкуронид обеспечивает токсические последствия хронического потребления [50]. Глюкурониды морфина в стоках нестабильны и быстро превращаются глюкуронидазами фекальных бактерий в морфин, причём степень их деконъюгации зависит от конструктивных особенностей конкретной очистной системы и времени года [36, 37, 53].

Героин практически не экскретируется в неизменённом виде. При внутривенном введении время полураспада героина в крови человека равна трём минутам [52], а концентрация в моче не превышает 0,1% от дозы. Его экскреция в стоки ничтожна и составляет 0,025% от дозы [4], что определяет неизбежность выявления героина лишь с помощью аналитического определения метаболитов.

Основными неспецифическими метаболитами героина являются глюкурониды морфина и морфин. Глюкурониды составляют до 40% от дозы героина, морфин — около 4% [14, 53]. Минорным специфическим метаболитом героина является 6-моноацетилморфин (6-МAM), норма экскреции которого при внутривенном введении составляет, по разным данным, от 0,47 до 1,7% от внутривенной дозы героина [29] (рис. 2).

Несмотря на то, что содержание 6-МAM может достигать 5% от общего количества морфина в стоках, его использование в качестве маркера потребления героина ограничивается нестабильностью этого соединения [65] а также его наличием в качестве примеси в образцах «уличного» героина [29]. Ста-

бильность 6-МAM в сточных водах зависит от времени года, а содержание может уменьшаться на 17—90% в сутки [5, 30, 36, 37, 53, 57, 64].

В значительной части исследований потребление героина определяли по содержанию в стоках морфина за вычетом величин, соответствующих предполагаемому уровню медицинского применения морфина, кодеина, фолкодеина, этилморфина и никоморфина [8]. Недостаток такого метода в том, что нормы употребления этих соединений в разных странах существенно различаются [15], а сведения о количестве рецептурных анальгетиков, реализованных на момент исследования, далеко не всегда доступны [8, 59].

Следует отметить, что сама возможность получения достоверных данных о потреблении героина по содержанию в стоках морфина некоторыми авторами подвергается обоснованной критике [4]. Так, анализ соотношения морфина, легально продаваемого в Англии с количеством морфина, соответствующим уровню потребления героина его зарегистрированными потребителями, показывает, что лишь 0,01% морфина в стоках может быть связано с нелегальным употреблением. Отсюда следует непригодность морфина как маркера потребления героина, по крайней мере, для Англии, Швеции, Франции, Канады и других стран с высоким уровнем терапевтического применения этого опиоида [4, 43] (табл. 2).

Использование содержания 6-МAM как альтернативного маркера потребления героина имеет свои недостатки, обусловленные скудностью данных о фармакокинетике. Так, норма экскреции в 1,3% от дозы, использованная в ряде исследований [33, 48, 65, 66] получена в испытании на четырех заключённых при непрерывной двухдневной внутривенной инфузии героина [18]. Разброс показателей в этом единичном экспе-

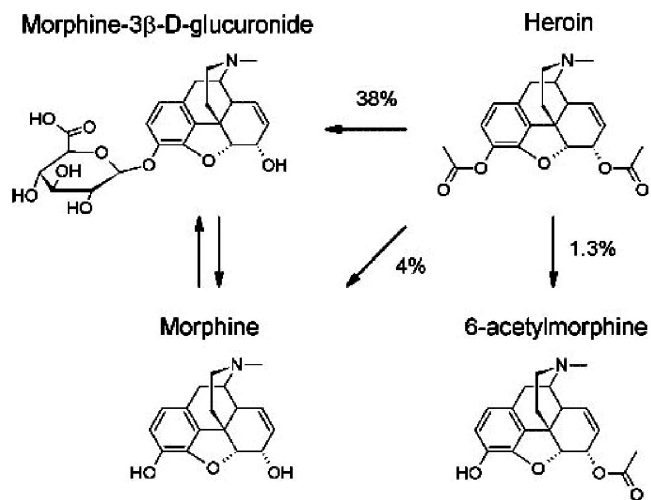


Рис. 1. Схема метаболизма героина в организме человека с указанием процента секреции метаболитов с мочой [14].

рименте составлял 0,48—2,82% и средняя величина 1,3% не представляет собой репрезентативное значение, пригодное для количественных расчётов при разнообразных формах применения героина.

Тем не менее, само по себе наличие 6-МAM в стоках является достаточным для суждения об использовании героина в обследуемой популяции [21]. Динамика его содержания может быть использована для анализа временных или региональных изменений в потреблении героина [10, 61]. Однако указание конкретных величин потребления героина на основе содержания 6-МAM без триангуляционных приближений может приводить к существенному завышению значений за счёт примесей этого метаболита в «уличном» героине, его низкой чистоте и различий в способах введения [8]. С учётом перечисленных неопределённостей в последних публикациях авторы приводят лишь нормализованное к размеру популяции содержание 6-МAM в стоках без каких-либо попыток пересчёта на потребление героина [7, 9].

Вместе с тем, важно отметить, что в связи с низкой нормой экскреции и нестабильностью 6-МAM, его отсутствие в стоках не означает отсутствия потребителей героина в обследуемой популяции [36, 37, 53, 68].

Кодеин

Кодеин превращается в организме человека в норкодеин, морфин и его глюкурониды, а также, в кодеин-6b-D-глюкуронид [27, 44, 60] (рис. 2). В условиях реальных стоков глюкурониды кодеина вновь превращаются в морфин и кодеин [11].

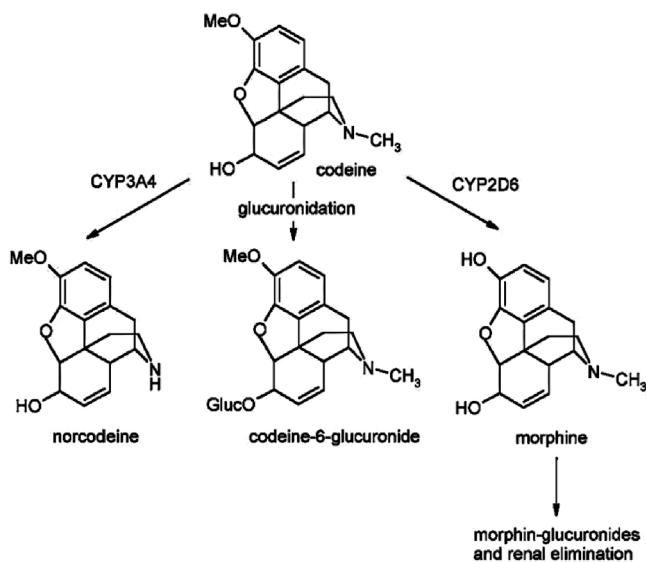


Рис. 2. Схема метаболизма кодеина в организме человека с участием цитохромов [39].

Фракция морфина, соответствующая потреблению кодеина, составляет около 5—10% от общего содержания морфина в стоках [11]. Помимо этого, кодеин экскретируется в свободном виде (65—70%), весьма устойчив и может быть использован в качестве маркера его потребления [47, 58, 69]. Одним из возможных маркеров потребления кодеина является 6-ацетилкодеин. Однако рекомендуемое некоторыми авторами использование этого соединения в качестве специфического метаболита [70] ограничивается его нестабильностью [37–53], присутствием в качестве примеси в образцах «уличного» героина, и быстрым метаболизмом в стоках с образованием кодеина и морфина [10, 12, 42].

Метадон и трамадол

Метадон и трамадол, как и другие опиоидные анальгетики, применяемые в клинике (гидроморфон, оксиморфон, пропоксифен, меперидин, фентанил, и производные тебаина — оксикодон, гидрокодон, бупренорфин), обладают собственной аффинностью к μ -опиоидным рецепторам. Метаболизм этих соединений протекает без образования морфина [22, 32, 38, 54], что существенно облегчает их выявление в стоках [4, 6, 23, 59].

В качестве маркеров употребления метадона используют как само соединение, от 27,5 до 60% которого выделяется с мочой в первые сутки, так и его метаболит, 2-этилиден-1,5-диметил-3,3-дифенилпирролидин (EDDP). По разным данным, в EDDP превращается от 27 до 55% введённой дозы метадона [2, 30, 31, 58].

Экскреция трамадола и его основного метаболита O-дезметилтрамадола с мочой составляет 15—35% и около 15% от введённой дозы трамадола соответственно. Концентрация этих соединений в сточных водах может превышать 1000 нг/л, и мало изменяется при прохождении очистных сооружений [47, 51].

Уровни потребления

Наличие опиоидов (морфина, морфин-3b-D-глюкуронида, 6-МAM, метадона и его метаболита EDDP) на входе и выходе очистных сооружений Милана и Лугано впервые показано в 2006 г. На входе концентрация этих соединений варьировала от десятков до сотен нг/л, причём степень очистки стоков от морфина составляла лишь около 75%, а степень очистки от метадона и его метаболита EDDP в обеих точках была нулевой. Уже в 2008 г. та же группа исследователей опубликовала данные о потреблении героина (по уровню 6-МAM) в Милане, Лугано и Лондоне в мг/день/1000 чел. [69] (табл. 1).

Дальнейшее исследование уровня потребления героина в ряде городов Европы выявило несоответствие аналитических величин годовым показателям распространённости опиоидов по данным Управления ООН по наркотикам и преступности (UNODC). [11, 13, 69]. Ранжирование статистических показателей годовой распространённости опиоидов не совпадает с рангами аналитических данных о количестве средних доз героина, полученными при исследовании стоков (табл. 1).

Очевидно, что эти несоответствия объясняются принципиальными различиями статистических данных, отражающих национальные показатели распространённости опиоидов с результатами исследования стоков, характеризующих местное потребление героина.

Несоответствие эпидемиологических данных (основанных на количестве пациентов, находящихся на лечении от героиновой зависимости) с результатами, характеризующими потребление героина по уровню 6-МAM в стоках, выявлено также для ряда городов Хорватии [33].

Исследование стоков 14 очистных сооружений Пекина, Гуанчжоу, Шэньчжэня и Шанхая, охватывающих не менее 11,4 млн жителей, показало чрезвычайно низкий уровень потребления героина при вычислении этой величины из содержания 6-МAM (содержание морфина в стоках в этой работе не определялось). Это контрастирует с данными UNODC, согласно которым в Китае героин является наиболее распространённым наркотиком [63]. Не исключено, что столь низкое содержание 6-МAM в стоках китайских мегаполисов связано с известной нестабильностью этого метаболита [36, 37, 53, 68]. Альтернативное предположение авторов заключается

в предполагаемом преимущественном употреблении героина лишь сельскими жителями [30].

Дополнительными факторами, способными обеспечивать неполное совпадение аналитических и эпидемиологических данных, являются различная степень чистоты «уличных» доз героина в разных регионах, которая может варьировать от 9 до 50 % [20], а также исходное наличие в них метаболитов героина и кодеина (6-МAM и 6-ацетилкодеина). Помимо этого, величина конвенциональной средней дозы героина, принятой в разных исследованиях, колеблется от 10 до 30, иногда достигая 100 мг [4, 8, 29, 33].

Существенное значение имеют различия в предпочитаемых способах введения героина (внутривенный, интраназальный, ингаляционный), что также может препятствовать определению такого показателя, как средняя доза.

Так, на протяжении последних двух десятков лет, вслед за странами Юго-Восточной Азии, в Нидерландах, Дании, Англии, Испании до 85% потребителей героина предпочитают внутривенному разнообразию ингаляционного метода введения, называемую «chasing the dragon» [50]. При этом способе употребления, препятствующем инъекционному распространению ВИЧ, в виде морфина экскретируется с мочой до 45% от дозы героина, в отличие от 72%, выявляемых при его внутривенном применении [25, 29]. Распространённость неинъекционных способов введения героина подтверждается результатами опроса его швейцарских потребителей и анализом остаточного содержимого в шприцах, собранных в парижских пунктах обмена игл [8, 41].

Следует отметить, что доступные на сегодня данные о потреблении основных опиоидов весьма гетерогенны как в географическом и временном аспектах,

Таблица 1

Исследование потребления героина с помощью анализа сточных вод в сравнении с официальными данными распространённости употребления опиоидов

Страна, год, место отбора проб	Размер популяции, млн чел.	Средние дозы в день/1000 чел.*	Годовой показатель распространённости, %	Ссылка
Испания, 2008, Каталония, устье р. Льобрегат	2,0	4,6	0,1 ¹	Boleda, 2009
Испания, 2007—2008, бассейн р. Эбро	1,4	2,0	0,1 ¹	Postigo_2010
Бельгия, 2009—2010, Брюссель	1,1	13,8	0,4 ²	van Nuijs_2011_Sewage
Швейцария, 2006, Лугано	0,12	3,3	0,6 ¹	Zuccato, 2008
Италия, 2006, Милан	1,25	2,3	0,8 ¹	Zuccato, 2008
Англия, 2005, Лондон	5,5	7,0	0,9 ¹	Zuccato, 2008

Примечание. * — Дозы приведены из расчёта 30 мг героина внутривенно для населения в возрасте от 15 до 64 лет [11, 69].

¹ Содержание героина получено исходя из общего содержания морфина за вычетом величины, обусловленной его терапевтическим применением.

² Содержание героина получено исходя из содержания 6-МAM.

так и в плане выбранных для исследования соединений. Приводимые авторами численные значения (табл. 2) представляют собой лишь справочный, описательный интерес и в целом не поддаются всестороннему анализу и исчерпывающим обобщениям.

Из представленных в таблице данных можно заключить, что в 2009—2014 гг. потребление морфина (без учёта вклада морфина как метаболита героина) во Франции, Швеции и Канаде находилось на относительно высоком и сравнимом уровне и превышало его потребление

в Испании, Норвегии и Финляндии. Чрезвычайно высокий уровень потребления морфина, обнаруженный в США, штат Нью-Йорк не является репрезентативным ввиду малой численности обследованной популяции [56].

Потребление кодеина в Англии Швеции, Финляндии за этот период существенно не различалось, но значительно превышало его потребление в Испании.

Как следует из данных табл. 2, потребление метадона при одновременном обследовании нескольких очистных сооружений в пределах одной страны ха-

Таблица 2

Исследования потребления морфина, кодеина и метадона с помощью анализа сточных вод

Страна, год, место отбора проб	Популяция, млн чел.	Соединение	Потребление, мг/день/ 1000 чел.*	Ссылка
США, 2007, Сиэтл, 7 очистных сооружений	2,01	Морфин Кодеин Метадон	3-480	2008_Chiaiaa_Eliminating
Испания, 2007, Каталония, 15 очистных сооружений	1,0	Морфин Кодеин Метадон	0,8-54,0 1,4-9,5 0,3-232,0	Boleda, 2009
Бельгия, 2010, Брюссель, 1 очистное сооружение	1,0	Морфин Кодеин Метадон	138,0	van Nuijs_2011_Sewage
Англия, 2011, город не указан, 2 очистное сооружение	3,4	Морфин Кодеин Метадон	521-622 78,0-90,7	2014_Baker_Illicit
Китай, 2012, 4 мегаполиса	11,4	Морфин Кодеин Метадон	0,3-0,7	Khan, 2014
Франция, 2012, 25 очистных сооружений	5,2	Морфин Кодеин Метадон	1-469 5-1594	2013_Nefau
Швеция, 2012, 33 муниципалитета	4,2	Морфин Кодеин Метадон	50-350 110-520 0,5-29	2014_Ostman
Финляндия, 2012, 9 городов	1,9	Морфин Кодеин Метадон	13,8-31,5 164-325 0,0-9,5	2014_Vuori
США, 2013, штат Нью-Йорк, 2 очистных сооружения	0,115	Морфин Кодеин Метадон	1610-2240 31,2-66,6	2014_Subedi
Норвегия, 2014, Осло, 1 очистное сооружение	0,6	Морфин Кодеин Метадон	41,8-48,2 13,4-16,8	2016_Baz-Lomba
Финляндия, 2012—2014, 14 городов	2,4	Морфин Кодеин Метадон	2,9-11,4	2016_Kankaanraa_Current
Канада, 2014, город не указан	?	Морфин Кодеин Метадон	257-279 53-59	2015_Palardy
Примечание. * — для населения в возрасте от 15 до 64 лет				

рактизуется широким диапазоном величин. В целом, наименьшие значения отмечены в Китае, Швеции, Финляндии и Норвегии, что, вероятно, отражает более низкий уровень вовлеченности населения в программы заместительной терапии в этих странах по сравнению с США, Испанией, Бельгией, Францией, Англией и Канадой.

Во Франции потребление метадона в больших городах (более 100 000 жителей) в будние дни было на порядок выше, чем в малых (менее 30 000 жителей), причём в выходные эта разница нивелируется [41].

Результаты, полученные с помощью триангуляционного приближения для Лозанны, свидетельствуют об отсутствии достоверных различий в потреблении метадона в будни и выходные дни. Средняя величина потребления метадона практически полностью совпадает с данными по реализации и позволяет исключить его нелегальное применение в этом городе [8].

Как показал анализ содержимого около 3,5 тыс. шприцов, собранных в пунктах их обмена, наиболее распространёнными инъекционными опиоидами в Париже в 2012 г. являлись героин и бупренорфин (42 и 39% шприцов соответственно). Следует отметить эффективность этого подхода для раннего выявления потребления новых наркотиков [40].

В ряде масштабных исследований авторы представляют результаты не в численных значениях, а в виде диаграмм, отражающих динамику потребления опиоидов во времени или отличия в потреблении при сравнении различных географических точек. Одним из примеров может являться представленная ниже динамика численно-

сти населения и потребления героина в Брюсселе (рис. 3 и 4).

При всей внешней хаотичности представленных данных, их тщательное сопоставление позволило авторам установить, что потребление героина в период наблюдений (март 2009 — январь 2010) оставалось постоянным и не увеличивалось в выходные дни [66].

Другими примерами масштабных исследований, результаты которых опубликованы без указаний чис-

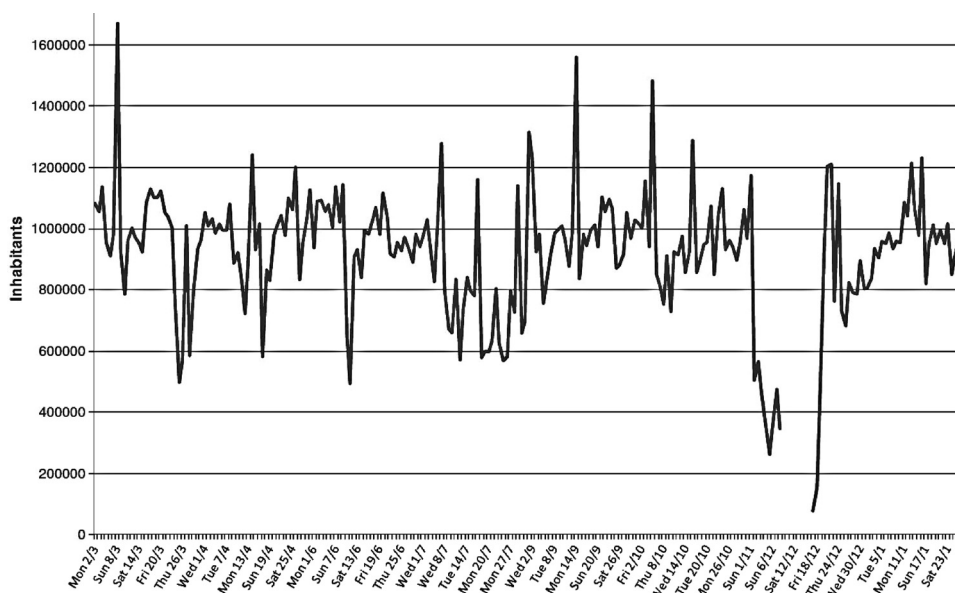


Рис. 3. Динамика численности популяции, обслуживаемой одной из очистных систем Брюсселя по сумме показателей БПК, ХПК, содержания фосфора и азота [66].

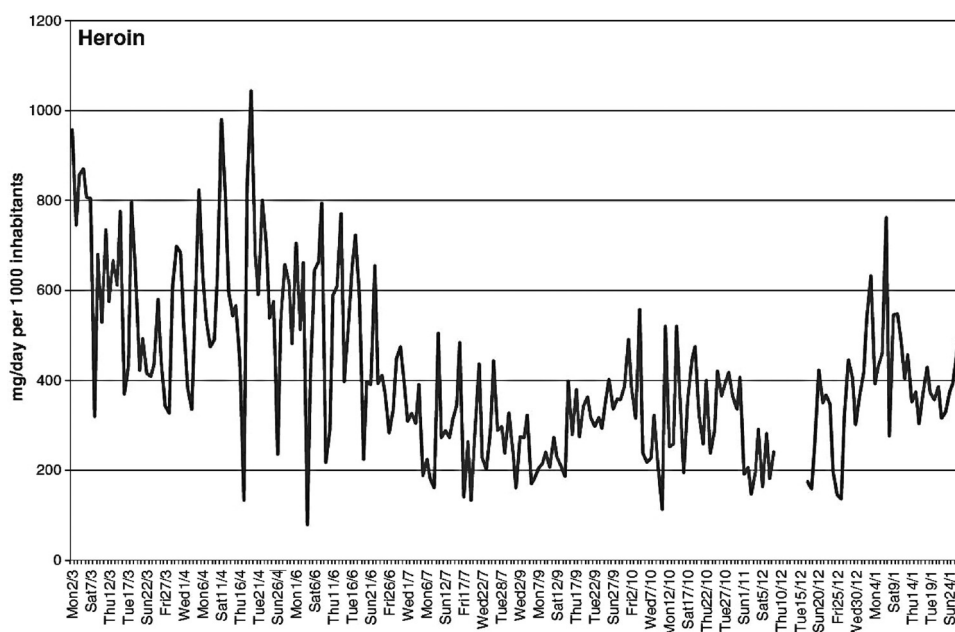


Рис. 4. Динамика потребления героина (по содержанию 6-МAM) в популяции, обслуживаемой одной из очистных систем Брюсселя (см. рис. 3).

ленных значений, являются последние работы австралийских и итальянских авторов.

Изучение потребления опиоидов в Аделаиде (Южная Австралия) с 2011 по 2015 гг. показало неизменный уровень потребления морфина, героина (по уровню 6-МАМ), а также метадона и кодеина, по сравнению с уровнем потребления оксикодона и фентанила. Вариаций в уровне потребления опиоидов по дням недели не обнаружено [61].

Результаты эпидемиологических исследований, основанных на опросе населения с 2010 по 2014 гг. в 17 городах Италии, практически совпали с результатами анализа сточных вод в плане потребления героина (как фракции морфина) в сравнении с распространённостью потребления других наркотиков. Оба подхода выявили, что героин в Италии является третьим по распространённости после каннабиноидов и кокаина на фоне снижения потребления всех этих наркотиков с 2010 по 2012 гг. Уровень потребления героина был достоверно выше в городах Центра Италии и не зависел от размера городской популяции [70].

Общей закономерностью, выявленной для рассматриваемых здесь опиоидов с помощью анализа сточных вод, является независимость их потребления от дней недели. Это резко отличает характер потребления опиоидов от потребления алкоголя, экстази, кокаина, других психостимуляторов, рассматриваемых в качестве рекреационных наркотиков [1, 45, 61, 65, 66, 70].

Вместе с тем, показано значительное влияние социально-экономических факторов на потребление опиоидов. Так, в Цюрихе потребление морфина во время музыкальных праздников и уличных парадов увеличивалось более чем на порядок [10].

Немногочисленные аналитические данные о потреблении других опиоидов, отпускаемых по рецепту, (кодеин, дигидрокодеин, оксикодон, пропоксифен, трамадол) в целом соответствуют официальным уровням их реализации через торговую сеть, что позволяет исключить нелегальное применение контрабандных препаратов [4, 59].

В нескольких работах продемонстрирована возможность анонимного выявления потребления опиоидов в закрытых учреждениях и во время специальных мероприятий.

Первое исследование проведено в одной из тюрем Каталонии (3500 чел., около 5% всех заключённых страны по состоянию на 2008—2009 гг.). В 42 образцах, отобранных на протяжении трёх месяцев частота выявления метадона составила 100%, 6-МАМ — 17%, героина — 5%. Последний показатель относится к двум последовательным дням, в первом из которых героин был выявлен по содержанию 6-МАМ, во втором — как нативное соединение на фоне отсут-

ствия 6-МАМ. Потребление метадона варьировало от 121 до 174 доз (25 мг) в день/1000 чел. и в среднем соответствовало уровню применения заключёнными, проходящими заместительную терапию. Спорадический характер выявления 6-МАМ и нативного героина свидетельствуют об эпизоде прямого удаления значительного количества героина через канализационную систему тюрьмы [48].

При исследовании локальных стоков неназванного учебного учреждения в северном Иллинойсе употребления героина учащимися (по содержанию 6-МАМ) не выявлено, а содержание морфина и кодеина в стоках соответствовало уровням их терапевтического применения [46]. Анализ стоков общежития и главного студенческого городка Флоридского международного Университета показал, что потребление героина (измеренное по содержанию в стоках морфина) в общежитии составляет ~2,3 дозы/1000 чел./день, тогда как в главном студенческом городке оно ничтожно и не превышает 0,64 дозы/1000 чел./день [26]. Анализ сточных вод университетского городка в Миссисипи выявил увеличение числа проб, содержащих метадон, во время проведения футбольных матчей [55].

Заключение

Несмотря на то, что аналитические методы исследования сточных вод позволяют выявлять ничтожное количество целевых соединений, применение этого подхода для определения реального потребления опиоидов в популяции остаётся исключительно сложной задачей. В случае морфина, героина и кодеина это обусловлено высокой скоростью взаимопревращения данных соединений не только в организме человека, но и в стоках. Выявление морфина или специфического метаболита героина 6-МАМ в общем случае не гарантирует возможность количественного определения уровня потребления героина. Вместе с тем, этот подход позволяет проводить сравнение уровней потребления героина в разных географических точках или анализировать тенденцию потребления опиоидов во времени.

Сравнение данных опросов населения с аналитическими результатами позволяет установить относительную распространённость опиоидов, ранжировать их по частоте употребления в сравнении с другими наркотическими средствами.

Основным результатом исследования потребления опиоидов с помощью анализа сточных вод на сегодня является подтверждение непрерывного характера их потребления, резко отличающего их от так называемых рекреационных наркотических средств.

Список литературы

1. Рожанец В.В. Эпидемиология на основе анализа сточных вод: I. Оценка потребления этанола и никотина. *Наркология* 2017; (8): 11-23.
2. Arbelaez P., Borrull F., Maria Marce R. et al. Simultaneous determination of drugs of abuse and their main metabolites using pressurized liquid extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Talanta* 2014; 125: 65-71.
3. Asimakopoulos A.G., Kurunthachalam K.K. Neuropsychiatric pharmaceuticals and illicit drugs in wastewater treatment plants: a review. *Environ. Chem.* 2016; 13: 541-576.
4. Baker D.R., Barron L., Kasprzyk-Hordern B. Illicit and pharmaceutical drug consumption estimated via wastewater analysis. Part A: chemical analysis and drug use estimates. *Sci Total Environ.* 2014; 487: 629-641.
5. Baker D.R., Kasprzyk-Hordern B. Critical evaluation of methodology commonly used in sample collection, storage and preparation for the analysis of pharmaceuticals and illicit drugs in surface water and wastewater by solid phase extraction and liquid chromatography-mass Spectrometry. *J Chromatogr A.* 2011; 1218(44): 8036-8059.
6. Baker D.R., Kasprzyk-Hordern B. Spatial and temporal occurrence of pharmaceuticals and illicit drugs in the aqueous environment and during wastewater treatment: new developments. *Sci Total Environ.* 2013; 454-455: 442-456.
7. Baz-Lomba J.A., Reid M.J., Thomas K.V. Target and suspect screening of psychoactive substances in sewage-based samples by UHPLC-QTOF. *Anal Chim Acta.* 2016; 914: 81-90.
8. Been F., Benaglia L., Lucia S. et al. Data triangulation in the context of opioids monitoring via wastewater analyses. *Drug Alcohol Depend.* 2015; 151: 203-210.
9. Been F., Bijlsma L., Benaglia L. et al. Assessing geographical differences in illicit drug consumption — A comparison of results from epidemiological and wastewater data in Germany and Switzerland. *Drug Alcohol Depend.* 2016; 161: 189-199.
10. Bersert J.D., Brenneisen R., Mathieu C. Analysis of illicit and illicit drugs in waste, surface and lake water samples using large volume direct injection high performance liquid chromatography—electrospray tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS). *Chemosphere* 2010; 81(7): 859-866.
11. Boleda M.A., Galceran M.A., Ventura F. Monitoring of opiates, cannabinoids and their metabolites in wastewater, surface water and finished water in Catalonia, Spain. *Water Res.* 2009; 43(4): 1126-1136.
12. Brenneisen R., Hasler F., Wursch D. Acetylcodeine as a urinary marker to differentiate the use of street heroin and pharmaceutical heroin. *J Anal Toxicol.* 2002; 26(8): 561-566.
13. Castiglioni S., Borsotti A., Riva F. et al. Illicit drug consumption estimated by wastewater analysis in different districts of Milan: A case study. *Drug Alcohol Rev.* 2016; 35(2): 128-132. doi: 10.1111/dar.12233
14. Castiglioni S., Zuccato E., Chiabrando C. et al. Mass spectrometric analysis of illicit drugs in wastewater and surface water. *Mass Spectrom Rev.* 2008; 27(4): 378-394.
15. Cherny N.I., Baselga J., de Conno F. et al. Formulary availability and regulatory barriers to accessibility of opioids for cancer pain in Europe: a report from the ESMO/EAPC Opioid Policy Initiative. *Ann Oncol.* 2010; 21(3): 615-626.
16. Chiaia A.C., Banta-Green C., Field J. Eliminating solid phase extraction with large-volume injection LC/MS/MS: analysis of illicit and legal drugs and human urine indicators in U.S. wastewaters. *Environ Sci Technol.* 2008; 42(23): 8841-8848.
17. Daughton C.G. Illicit drugs: contaminants in the environment and utility in forensic epidemiology. *Rev Environ Contam Toxicol.* 2011; 210: 59-110.
18. Elliott H.W., Parker K.D., Wright J.A. et al. Actions and metabolism of heroin administered by continuous intravenous infusion to man. *Clin Pharmacol Ther.* 1971; 12(5): 806-814.
19. EMCDDA — European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. European Drug Report 2016: Trends and Developments, Publications Office of the European Union, Luxembourg. Available at: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2016>.
20. EMCDDA — European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2009. Available at: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/annual-report/2009>.
21. Evgenidou E.N., Konstantinou I.K., Lambropoulou D.A. Occurrence and removal of transformation products of PPCPs and illicit drugs in wastewaters: a review. *Sci Total Environ.* 2015; 505: 905-926.
22. Fredheim O.M., Moksnes K., Borchgrevink P.C. et al. Clinical pharmacology of methadone for pain. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008; 52(7): 879-889.
23. Gracia-Lor E., Castiglioni S., Bade R. et al. Measuring biomarkers in wastewater as a new source of epidemiological information: Current state and future perspectives. *Environ Int.* 2017; 99: 131-150. doi: 10.1016/j.envint.2016.12.016.
24. Gul W., Stamper B., Godfrey M. et al., LC-MS-MS Method for Analysis of Opiates in Wastewater During Football Games II. *J Anal Toxicol.* 2016; 40(5): 330-337. doi: 10.1093/jat/bkw022. Epub 2016 Apr 6
25. Hendriks V.M., van den Brink W., Blanken P. et al. Heroin self-administration by means of 'chasing the dragon': pharmacodynamics and bioavailability of inhaled heroin. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2001; 11(3): 241-252.
26. Heuett N.V., Ramirez C.E., Fernandez A. et al. Analysis of drugs of abuse by online SPE-LC high resolution mass spectrometry: communal assessment of consumption. *Sci Total Environ.* 2015; 511: 319-330.
27. Ing Lorenzini K., Daali Y., Dayer P. et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of opioids in healthy human volunteers: a minireview. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2012; 110(3): 219-226.
28. Kankaanpää A., Ariniemi K., Heinonen M. et al. Current trends in Finnish drug abuse: Wastewater based epidemiology combined with other national indicators. *Sci Total Environ.* 2016; 568: 864-874.
29. Khan U., Nicell J.A. Refined sewer epidemiology mass balances and their application to heroin, cocaine and ecstasy. *Environ Int.* 2011; 37(7): 1236-1252.
30. Khan U., van Nuijs A.L., Li J. et al. Application of a sewage-based approach to assess the use of ten illicit drugs in four Chinese megacities. *Sci Total Environ.* 2014; 487: 710-721.
31. Kharasch E.D., Hoffer C., Whittington D. et al. Methadone pharmacokinetics are independent of cytochrome P4503A (CYP3A) activity and gastrointestinal drug transport: insights from methadone interactions with ritonavir/indinavir. *Anesthesiology* 2009; 110(3): 660-672.
32. Kristensen K., Christensen C.B., Christrup L.L. The mu1, mu2, delta, kappa opioid receptor binding profiles of methadone stereoisomers and morphine. *Life Sci.* 1995; 56(2): PL45-50.
33. Krizman I., Senta I., Ahel M. et al. Wastewater-based assessment of regional and temporal consumption patterns of illicit drugs and therapeutic opioids in Croatia. *Sci Total Environ.* 2016; 566-567: 454-462.
34. Lachenmeier D.W., Sproll C., Musshoff F. Poppy seed foods and opiate drug testing—where are we today? *Ther Drug Monit.* 2010; 32(1): 11-18.
35. Maas A., Kramer M., Sydow K. et al. Urinary excretion study following consumption of various poppy seed products and investigation of the new potential street heroin marker ATM4G. *Drug Test Anal.* 2017; 9(3): 470-478. doi: 10.1002/dta.2058
36. McCall A.K., Bade R., Kinyua J. et al. Critical review on the stability of illicit drugs in sewers and wastewater samples. *Water Res.* 2016; 88: 933-947.

37. McCall A.K., Scheidegger A., Madry M.M. et al. Influence of Different Sewer Biofilms on Transformation Rates of Drugs. *Environ Sci Technol.* 2016; 50(24): 13351-13360.
38. Mercadante S. Opioid metabolism and clinical aspects. *Eur J Pharmacol.* 2015; 769: 71-78.
39. Musshoff F., Stamer U.M., Madea B. Pharmacogenetics and forensic toxicology. *Forensic Sci Int.* 2010; 203(1-3): 53-62.
40. Nefau T., Charpentier E., Elyasmino N. et al. Drug analysis of residual content of used syringes: a new approach for improving knowledge of injected drugs and drug user practices. *Int J Drug Policy* 2015; 26(4): 412-429. doi: 10.1016/j.drugpo.2014.09.010
41. Nefau T., Karolak S., Castillo L. et al. Presence of illicit drugs and metabolites in influents and effluents of 25 sewage water treatment plants and map of drug consumption in France. *Sci Total Environ.* 2013; 461-462: 712-722.
42. O'Neal C.L., Poklis A., Lichtman A.H. Acetylcodeine, an impurity of illicitly manufactured heroin, elicits convulsions, antinociception, and locomotor stimulation in mice. *Drug Alcohol Depend.* 2001; 65(1): 37-43.
43. Ostman M., Fick J., Nasstrom E. et al. A snapshot of illicit drug use in Sweden acquired through sewage water analysis. *Sci Total Environ.* 2014; 472: 862-971.
44. Overholser B.R., Foster D.R. Opioid pharmacokinetic drug-drug interactions. *Am J Manag Care* 2011; Suppl 11: S276-287.
45. Palardy A., Gagne J.P., Tremblay L. Presence of illicit drugs and pharmaceutical residues in the wastewaters of an eastern Canadian city. *Journal of Xenobiotics* 2015; 5: 37-39.
46. Panawennage D., Castiglioni S., Zuccato E. et al. Measurement of illicit drug consumption in small populations for non-invasive drug testing of student populations. In: Castiglioni S., Zuccato E., Fanelli R. eds. *Illicit drugs in the environment: occurrence, analysis, and fate using mass spectrometry.* Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc., 2011: 321-331.
47. Petrie B., Barden R., Kasprzyk-Hordern B. A review on emerging contaminants in wastewaters and the environment: current knowledge, understudied areas and recommendations for future monitoring. *Water Res.* 2015; 72: 3-27.
48. Postigo C., Lopez de Alda M.L., Barcelo D. Evaluation of drugs of abuse use and trends in a prison through wastewater analysis. *Environ Int.* 2011; 37(1): 49-55.
49. Postigo C., Lopez de Alda M.J., Barcelo D. Drugs of abuse and their metabolites in the Ebro River basin: occurrence in sewage and surface water, sewage treatment plants removal efficiency, and collective drug usage estimation. *Environ Int.* 2010; 36(1): 75-84.
50. Rook E.J., Huitema A.D., van den Brink W. et al. Pharmacokinetics and pharmacokinetic variability of heroin and its metabolites: review of the literature. *Curr Clin Pharmacol.* 2006; 1(1): 109-118.
51. Rua-Gomez P.C., Puttmann W. Impact of wastewater treatment plant discharge of lidocaine, tramadol, venlafaxine and their metabolites on the quality of surface waters and groundwater. *J Environ Monit.* 2012; 14(5): 1391-1399.
52. Sawynok J. The therapeutic use of heroin: a review of the pharmacological literature. *Can J Physiol Pharmacol.* 1986; 64(1): 1-6.
53. Senta I., Krizman I., Ahel M. et al. Assessment of stability of drug biomarkers in municipal wastewater as a factor influencing the estimation of drug consumption using sewage epidemiology. *Sci Total Environ.* 2014; 487: 659-665.
54. Smith H.S. The metabolism of opioid agents and the clinical impact of their active metabolites. *Clin J Pain.* 2011; 27(9): 824-838.
55. Stamper B., Gul W., Godfrey M. et al. LC-MS-MS Method for the Analysis of Miscellaneous Drugs in Wastewater During Football Games III. *J Anal Toxicol.* 2016; 40(8): 694-699.
56. Subedi B., Kannan K. Mass loading and removal of select illicit drugs in two wastewater treatment plants in New York State and estimation of illicit drug usage in communities through wastewater analysis. *Environ Sci Technol.* 2014; 48(12): 6661-6670.
57. Thai P.K., Jiang G., Gernjak W. et al. Effects of sewer conditions on the degradation of selected illicit drug residues in wastewater. *Water Res.* 2014; 48: 538-547.
58. Thai P.K., Lai F.Y., Bruno R. et al. Refining the excretion factors of methadone and codeine for wastewater analysis -Combining data from pharmacokinetic and wastewater studies. *Environ Int.* 2016; 94: 307-314.
59. Thomaidis N.S. Gago-Ferrero P., Ort C. et al. Reflection of Socioeconomic Changes in Wastewater: Licit and Illicit Drug Use Patterns. *Environ Sci Technol.* 2016; 50(18): 10065-10072.
60. Thorn C.F., Klein T.E., Altman R.B. Codeine and morphine pathway. *Pharmacogenet Genomics* 2009; 19(7): 556-558.
61. Tschärke B.J., Chen C., Gerber J.P. et al. Temporal trends in drug use in Adelaide, South Australia by wastewater analysis. *Sci Total Environ.* 2016; 565: 384-391.
62. UNODC: United Nations Office on Drugs and Crime, World Drug Report 2016 (United Nations publication, Sales No. E.16.XI.7). Available at: http://www.unodc.org/doc/wdr2016/WORLD_DRUG_REPORT_2016_web.pdf
63. UNODC, United Nations Office on Drugs and Crime, World Drug Report 2012 (United Nations publication, Sales No. E.12.XI.1). Available at: https://www.unodc.org/documents/data-and-analysis/WDR2012/WDR_2012_web_small.pdf
64. van Nuijs A.L., Abdellati K., Bervoets L. The stability of illicit drugs and metabolites in wastewater, an important issue for sewage epidemiology? *J Hazard Mater.* 2012; 239-240: 19-23.
65. van Nuijs A.L., Castiglioni S., Tarcomnicu I. et al. Illicit drug consumption estimations derived from wastewater analysis: a critical review. *Sci Total Environ.* 2011; 409(19): 3564-3577.
66. van Nuijs A.L., Mougel J.F., Tarcomnicu I. et al. Sewage epidemiology — a real-time approach to estimate the consumption of illicit drugs in Brussels, Belgium. *Environ Int.* 2011; 37(3): 612-621.
67. Vuori E., Happonen M., Gergov M. et al. Wastewater analysis reveals regional variability in exposure to abused drugs and opioids in Finland. *Sci Total Environ.* 2014; 487: 688-695.
68. Wang D.G., Zheng Q.D., Wang X.P. et al. Illicit drugs and their metabolites in 36 rivers that drain into the Bohai Sea and north Yellow Sea, north China. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2016; 23(16): 16495-16503.
69. Zuccato E., Castiglioni S., Bagnati R. et al. Illicit drugs, a novel group of environmental contaminants. *Water Res.* 2008; 42(4-5): 961-968.
70. Zuccato E., Castiglioni S., Senta I. et al. Population surveys compared with wastewater analysis for monitoring illicit drug consumption in Italy in 2010-2014. *Drug Alcohol Depend.* 2016; 161: 178-188.
71. Zuccato E., Chiabrando C., Castiglioni S. et al. Estimating community drug abuse by wastewater analysis. *Environ Health Perspect.* 2008; 116(8): 1027-1032.

References

1. Rozhanets V.V. Epidemiologiya na osnove analiza stochnykh vod: I. Otsenka potrebleniya etanola i nikotina [Epidemiology based on wastewater analysis. Estimation of consumption of ethanol and nicotine]. *Narkologiya [Narcology]* 2016; (8): 11-23. (In Russ.).
2. Arbelaez P., Borrull F., Maria Marce R. et al. Simultaneous determination of drugs of abuse and their main metabolites using pressurized liquid extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Talanta* 2014; 125: 65-71.
3. Asimakopoulos A.G., Kurunthachalam K.K. Neuropsychiatric pharmaceuticals and illicit drugs in wastewater treatment plants: a review. *Environ. Chem.* 2016; 13: 541-576.
4. Baker D.R., Barron L., Kasprzyk-Hordern B. Illicit and pharmaceutical drug consumption estimated via wastewater analysis.

Part A: chemical analysis and drug use estimates. *Sci Total Environ.* 2014; 487: 629-641.

5. Baker D.R., Kasprzyk-Hordern B. Critical evaluation of methodology commonly used in sample collection, storage and preparation for the analysis of pharmaceuticals and illicit drugs in surface water and wastewater by solid phase extraction and liquid chromatography-mass Spectrometry. *J Chromatogr A.* 2011; 1218(44): 8036-8059.

6. Baker D.R., Kasprzyk-Hordern B. Spatial and temporal occurrence of pharmaceuticals and illicit drugs in the aqueous environment and during wastewater treatment: new developments. *Sci Total Environ.* 2013; 454-455: 442-456.

7. Baz-Lomba J.A., Reid M.J., Thomas K.V. Target and suspect screening of psychoactive substances in sewage-based samples by UHPLC-QTOF. *Anal Chim Acta.* 2016; 914: 81-90.

8. Been F., Benaglia L., Lucia S. et al. Data triangulation in the context of opioids monitoring via wastewater analyses. *Drug Alcohol Depend.* 2015; 151: 203-210.

9. Been F., Bijlsma L., Benaglia L. et al. Assessing geographical differences in illicit drug consumption — A comparison of results from epidemiological and wastewater data in Germany and Switzerland. *Drug Alcohol Depend.* 2016; 161: 189-199.

10. Berset J.D., Brenneisen R., Mathieu C. Analysis of illicit and illicit drugs in waste, surface and lake water samples using large volume direct injection high performance liquid chromatography—electrospray tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS). *Chemosphere* 2010; 81(7): 859-866.

11. Boleda M.A., Galceran M.A., Ventura F. Monitoring of opiates, cannabinoids and their metabolites in wastewater, surface water and finished water in Catalonia, Spain. *Water Res.* 2009; 43(4): 1126-1136.

12. Brenneisen R., Hasler F., Wursch D. Acetylcodeine as a urinary marker to differentiate the use of street heroin and pharmaceutical heroin. *J Anal Toxicol.* 2002; 26(8): 561-566.

13. Castiglioni S., Borsotti A., Riva F. et al. Illicit drug consumption estimated by wastewater analysis in different districts of Milan: A case study. *Drug Alcohol Rev.* 2016; 35(2): 128-132. doi: 10.1111/dar.12233

14. Castiglioni S., Zuccato E., Chiabrando C. et al. Mass spectrometric analysis of illicit drugs in wastewater and surface water. *Mass Spectrom Rev.* 2008; 27(4): 378-394.

15. Cherny N.I., Baselga J., de Conno F. et al. Formulary availability and regulatory barriers to accessibility of opioids for cancer pain in Europe: a report from the ESMO/EAPC Opioid Policy Initiative. *Ann Oncol.* 2010; 21(3): 615-626.

16. Chiaia A.C., Banta-Green C., Field J. Eliminating solid phase extraction with large-volume injection LC/MS/MS: analysis of illicit and legal drugs and human urine indicators in U.S. wastewaters. *Environ Sci Technol.* 2008; 42(23): 8841-8848.

17. Daughton C.G. Illicit drugs: contaminants in the environment and utility in forensic epidemiology. *Rev Environ Contam Toxicol.* 2011; 210: 59-110.

18. Elliott H.W., Parker K.D., Wright J.A. et al. Actions and metabolism of heroin administered by continuous intravenous infusion to man. *Clin Pharmacol Ther.* 1971; 12(5): 806-814.

19. EMCDDA — European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. European Drug Report 2016: Trends and Developments, Publications Office of the European Union, Luxembourg. Available at: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2016>.

20. EMCDDA — European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2009. Available at: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/annual-report/2009>.

21. Evgenidou E.N., Konstantinou I.K., Lambropoulou D.A. Occurrence and removal of transformation products of PPCPs and illicit drugs in wastewaters: a review. *Sci Total Environ.* 2015; 505: 905-926.

22. Fredheim O.M., Moksnes K., Borchgrevink P.C. et al. Clinical pharmacology of methadone for pain. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008; 52(7): 879-889.

23. Gracia-Lor E., Castiglioni S., Bade R. et al. Measuring biomarkers in wastewater as a new source of epidemiological information: Current state and future perspectives. *Environ Int.* 2017; 99: 131-150. doi: 10.1016/j.envint.2016.12.016.

24. Gul W., Stamper B., Godfrey M. et al., LC-MS-MS Method for Analysis of Opiates in Wastewater During Football Games II. *J Anal Toxicol.* 2016; 40(5): 330-337. doi: 10.1093/jat/bkw022. Epub 2016 Apr 6

25. Hendriks V.M., van den Brink W., Blanken P. et al. Heroin self-administration by means of 'chasing the dragon': pharmacodynamics and bioavailability of inhaled heroin. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2001; 11(3): 241-252.

26. Heuett N.V., Ramirez C.E., Fernandez A. et al. Analysis of drugs of abuse by online SPE-LC high resolution mass spectrometry: communal assessment of consumption. *Sci Total Environ.* 2015; 511: 319-330.

27. Ing Lorenzini K., Daali Y., Dayer P. et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of opioids in healthy human volunteers: a minireview. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2012; 110(3): 219-226.

28. Kankaanpää A., Ariniemi K., Heinonen M. et al. Current trends in Finnish drug abuse: Wastewater based epidemiology combined with other national indicators. *Sci Total Environ.* 2016; 568: 864-874.

29. Khan U., Nicell J.A. Refined sewer epidemiology mass balances and their application to heroin, cocaine and ecstasy. *Environ Int.* 2011; 37(7): 1236-1252.

30. Khan U., van Nuijs A.L., Li J. et al. Application of a sewage-based approach to assess the use of ten illicit drugs in four Chinese megacities. *Sci Total Environ.* 2014; 487: 710-721.

31. Kharasch E.D., Hoffer C., Whittington D. et al. Methadone pharmacokinetics are independent of cytochrome P4503A (CYP3A) activity and gastrointestinal drug transport: insights from methadone interactions with ritonavir/indinavir. *Anesthesiology* 2009; 110(3): 660-672.

32. Kristensen K., Christensen C.B., Christrup L.L. The mu1, mu2, delta, kappa opioid receptor binding profiles of methadone stereoisomers and morphine. *Life Sci.* 1995; 56(2): PL45-50.

33. Krizman I., Senta I., Ahel M. et al. Wastewater-based assessment of regional and temporal consumption patterns of illicit drugs and therapeutic opioids in Croatia. *Sci Total Environ.* 2016; 566-567: 454-462.

34. Lachenmeier D.W., Sproll C., Musshoff F. Poppy seed foods and opiate drug testing—where are we today? *Ther Drug Monit.* 2010; 32(1): 11-18.

35. Maas A., Kramer M., Sydow K. et al. Urinary excretion study following consumption of various poppy seed products and investigation of the new potential street heroin marker ATM4G. *Drug Test Anal.* 2017; 9(3): 470-478. doi: 10.1002/dta.2058

36. McCall A.K., Bade R., Kinyua J. et al. Critical review on the stability of illicit drugs in sewers and wastewater samples. *Water Res.* 2016; 88: 933-947.

37. McCall A.K., Scheidegger A., Madry M.M. et al. Influence of Different Sewer Biofilms on Transformation Rates of Drugs. *Environ Sci Technol.* 2016; 50(24): 13351-13360.

38. Mercadante S. Opioid metabolism and clinical aspects. *Eur J Pharmacol.* 2015; 769: 71-78.

39. Musshoff F., Stamer U.M., Madea B. Pharmacogenetics and forensic toxicology. *Forensic Sci Int.* 2010; 203(1-3): 53-62.

40. Nefau T., Charpentier E., Elyasmino N. et al. Drug analysis of residual content of used syringes: a new approach for improving knowledge of injected drugs and drug user practices. *Int J Drug Policy* 2015; 26(4): 412-429. doi: 10.1016/j.drugpo.2014.09.010

41. Nefau T., Karolak S., Castillo L. et al. Presence of illicit drugs and metabolites in influents and effluents of 25 sewage water

treatment plants and map of drug consumption in France. *Sci Total Environ.* 2013; 461-462: 712-722.

42. O'Neal C.L., Poklis A., Lichtman A.H. Acetylcodeine, an impurity of illicitly manufactured heroin, elicits convulsions, antinociception, and locomotor stimulation in mice. *Drug Alcohol Depend.* 2001; 65(1): 37-43.

43. Ostman M., Fick J., Nasstrom E. et al. A snapshot of illicit drug use in Sweden acquired through sewage water analysis. *Sci Total Environ.* 2014; 472: 862-971.

44. Overholser B.R., Foster D.R. Opioid pharmacokinetic drug-drug interactions. *Am J Manag Care* 2011; Suppl 11: S276-287.

45. Palardy A., Gagne J.P., Tremblay L. Presence of illicit drugs and pharmaceutical residues in the wastewaters of an eastern Canadian city. *Journal of Xenobiotics* 2015; 5: 37-39.

46. Panawennage D., Castiglioni S., Zuccato E. et al. Measurement of illicit drug consumption in small populations for non-invasive drug testing of student populations. In: Castiglioni S., Zuccato E., Fanelli R. eds. *Illicit drugs in the environment: occurrence, analysis, and fate using mass spectrometry.* Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc., 2011: 321-331.

47. Petrie B., Barden R., Kasprzyk-Hordern B. A review on emerging contaminants in wastewaters and the environment: current knowledge, understudied areas and recommendations for future monitoring. *Water Res.* 2015; 72: 3-27.

48. Postigo C., Lopez de Alda M.L., Barcelo D. Evaluation of drugs of abuse use and trends in a prison through wastewater analysis. *Environ Int.* 2011; 37(1): 49-55.

49. Postigo C., Lopez de Alda M.J., Barcelo D. Drugs of abuse and their metabolites in the Ebro River basin: occurrence in sewage and surface water, sewage treatment plants removal efficiency, and collective drug usage estimation. *Environ Int.* 2010; 36(1): 75-84.

50. Rook E.J., Huitema A.D., van den Brink W. et al. Pharmacokinetics and pharmacokinetic variability of heroin and its metabolites: review of the literature. *Curr Clin Pharmacol.* 2006; 1(1): 109-118.

51. Rúa-Gómez P.C., Puttmann W. Impact of wastewater treatment plant discharge of lidocaine, tramadol, venlafaxine and their metabolites on the quality of surface waters and groundwater. *J Environ Monit.* 2012; 14(5): 1391-1399.

52. Sawynok J. The therapeutic use of heroin: a review of the pharmacological literature. *Can J Physiol Pharmacol.* 1986; 64(1): 1-6.

53. Senta I., Krizman I., Ahel M. et al. Assessment of stability of drug biomarkers in municipal wastewater as a factor influencing the estimation of drug consumption using sewage epidemiology. *Sci Total Environ.* 2014; 487: 659-665.

54. Smith H.S. The metabolism of opioid agents and the clinical impact of their active metabolites. *Clin J Pain.* 2011; 27(9): 824-838.

55. Stamper B., Gul W., Godfrey M. et al. LC-MS-MS Method for the Analysis of Miscellaneous Drugs in Wastewater During Football Games III. *J Anal Toxicol.* 2016; 40(8): 694-699.

56. Subedi B., Kannan K. Mass loading and removal of select illicit drugs in two wastewater treatment plants in New York State and estimation of illicit drug usage in communities through wastewater analysis. *Environ Sci Technol.* 2014; 48(12): 6661-6670.

57. Thai P.K., Jiang G., Gernjak W. et al. Effects of sewer conditions on the degradation of selected illicit drug residues in wastewater. *Water Res.* 2014; 48: 538-547.

58. Thai P.K., Lai F.Y., Bruno R. et al. Refining the excretion factors of methadone and codeine for wastewater analysis -Combining data from pharmacokinetic and wastewater studies. *Environ Int.* 2016; 94: 307-314.

59. Thomaidis N.S., Gago-Ferrero P., Ort C. et al. Reflection of Socioeconomic Changes in Wastewater: Licit and Illicit Drug Use Patterns. *Environ Sci Technol.* 2016; 50(18): 10065-10072.

60. Thorn C.F., Klein T.E., Altman R.B. Codeine and morphine pathway. *Pharmacogenet Genomics* 2009; 19(7): 556-558.

61. Tschärke B.J., Chen C., Gerber J.P. et al. Temporal trends in drug use in Adelaide, South Australia by wastewater analysis. *Sci Total Environ.* 2016; 565: 384-391.

62. UNODC: United Nations Office on Drugs and Crime, World Drug Report 2016 (United Nations publication, Sales No. E.16.XI.7). Available at: http://www.unodc.org/doc/wdr2016/WORLD_DRUG_REPORT_2016_web.pdf

63. UNODC, United Nations Office on Drugs and Crime, World Drug Report 2012 (United Nations publication, Sales No. E.12.XI.1). Available at: https://www.unodc.org/documents/data-and-analysis/WDR2012/WDR_2012_web_small.pdf

64. van Nuijs A.L., Abdellati K., Bervoets L. The stability of illicit drugs and metabolites in wastewater, an important issue for sewage epidemiology? *J Hazard Mater.* 2012; 239-240: 19-23.

65. van Nuijs A.L., Castiglioni S., Tarcomnicu I. et al. Illicit drug consumption estimations derived from wastewater analysis: a critical review. *Sci Total Environ.* 2011; 409(19): 3564-3577.

66. van Nuijs A.L., Mougel J.F., Tarcomnicu I. et al. Sewage epidemiology — a real-time approach to estimate the consumption of illicit drugs in Brussels, Belgium. *Environ Int.* 2011; 37(3): 612-621.

67. Vuori E., Happonen M., Gergov M. et al. Wastewater analysis reveals regional variability in exposure to abused drugs and opioids in Finland. *Sci Total Environ.* 2014; 487: 688-695.

68. Wang D.G., Zheng Q.D., Wang X.P. et al. Illicit drugs and their metabolites in 36 rivers that drain into the Bohai Sea and north Yellow Sea, north China. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2016; 23(16): 16495-16503.

69. Zuccato E., Castiglioni S., Bagnati R. et al. Illicit drugs, a novel group of environmental contaminants. *Water Res.* 2008; 42(4-5): 961-968.

70. Zuccato E., Castiglioni S., Senta I. et al. Population surveys compared with wastewater analysis for monitoring illicit drug consumption in Italy in 2010-2014. *Drug Alcohol Depend.* 2016; 161: 178-188.

71. Zuccato E., Chiabrando C., Castiglioni S. et al. Estimating community drug abuse by wastewater analysis. *Environ Health Perspect.* 2008; 116(8): 1027-1032.

EPIDEMIOLOGY BASED ON THE ANALYSIS OF WASTEWATER. ASSESSMENT OF OPIOID CONSUMPTION**Rozhanets V.V., Nosyrev A.E.**

National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology named after V.P. Serbsky
Moscow, Russia

For correspondence: *Rozhanets Vladimir*; e-mail: vladimirroz@mail.ru

Conflict of interest. The author declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received: 31.05.2017.

The subject of the review are data on the prevalence of major opioids, their metabolism, pharmacokinetics and stability in wastewater. The review analyzed the main methods for determining opioids in wastewater and compared the analytical results with epidemiological data. The conclusion is made that the detection of morphine or a specific metabolite of heroin 6-MAM in wastewater does not guarantee the possibility of quantifying the level of heroin intake in the population. At the same time, this approach allows for a qualitative comparison of levels of opioid consumption in different geographical locations and limited collectives, and also, to analyze the temporal trend of their consumption. The main result of the study of the consumption of opioids using wastewater analysis for today is confirmation of the continuous nature of their consumption, which sharply distinguishes them from recreational drugs.

Keywords: epidemiology, wastewater, wastewater-based epidemiology, sewage-based epidemiology, chromatography, mass spectrometry, opioids, morphine, heroin, codeine, methadone, tramadol, consumption levels.