



Про актуальність токсиколого-гігієнічної оцінки і ринкової регуляції дієтичних добавок рослинного походження, виготовлених з *Mitragyna speciosa* Korth. (сімейство Rubiaceae)

Н.В. Курділь¹, А.Є. Подрушняк¹, М.Л. Зінов'єва¹,
Г.І.Петрашенко¹, У.В.Карпюк², Н.П.Ковальська²

¹ ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», м. Київ, Україна

² Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

РЕЗЮМЕ. Україна сьогодні не регулює продаж продукції, виготовленої з крлатому – *Mitragyna speciosa* Korth. (з сімейства Rubiaceae) та не здійснює заходів з контролю якості та безпечності цього продукту, не зважаючи на його стрімке поширення по всій території держави.

Мета. Полягає в узагальненні результатів наукових досліджень щодо токсичності альтернативних опіоїдів, які містяться у складі *Mitragyna speciosa* та комбінованих продуктів на їхній основі.

Матеріали та методи. Використано звіти Всесвітньої організації охорони здоров'я (WHO), Європейського центру моніторингу наркотиків та наркоманії (The European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, EMCDDA), Управління ООН з наркотиків і злочинності (UNODS Office on Drugs and Crime), наукові огляди та окремі дослідження, присвячені біохімії, токсикології, судово-медичній ідентифікації речовин, що містяться в продуктах, виготовлених на основі *Mitragyna speciosa*, за останні 10 років (Elsevier, PubMed, ToxNet).

Результати та обговорення. Останнім часом крлатом культивується на різних континентах та потрапляє на ринок під назвою «Крлатом», в англійських джерелах – «Kratom». Листя крлатому висушуються та продаються у формі зеленого порошку, таблеток, капсул, екстрактів та жувальних цукерок. В Україні крлатом реалізується під сотнями комерційних назв у мережі «Інтернет» як «Крлатом», «продукт Крлатом» «органічний чай Крлатом», «етнічний чай Крлатом», «чай Крлатом» та ін. У складі листя крлатому виявлено понад 40 структурно споріднених алкалоїдів, а також кілька флавоноїдів, терпеноїдних сапонінів, поліфенолів та різних глікозидів. Фармакологічні та токсичні ефекти крлатому для більшості його складових вивчені недостатньо. Подібно до інших дієтичних добавок продукти з крлатому повинні бути стандартизованими за вмістом алкалоїдів, мікробним забрудненням, пестицидами, важкими металами, залишковими розчинниками, бензо(а)піреном, афлатоксинами та ін., з відповідними вимогами до маркування.

Висновки. На ринок України має потрапляти якісна продукція – стандартизований екстракт листя крлатому або інша, виготовлена на його основі безпечна продукція. Разом з тим останні дослідження доводять, що мітрагінін, що міститься в складі крлатому, представляє значний інтерес для медичної науки, як модель для розробки нових підходів, що стосуються досить актуальних сфер медицини, зокрема для лікування болю та позбавлення від опіоїдної залежності.

Ключові слова: *Mitragyna speciosa*, альтернативні опіоїди, токсичність.

On the relevance of toxicological and hygienic assessment and market regulation of herbal dietary supplements made from *Mitragyna speciosa* Korth (Rubiaceae family)

N. Kurdil¹, A. Podrushniak¹, M. Zinovieva¹, G. Petrashenko¹,
U. Karpyuk², N. Kovalskaya²

¹ L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise), Kyiv, Ukraine

² Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

ABSTRACT. Ukraine today does not regulate the sale of products made of Kratom (*Mitragyna speciosa* Korth. (from the family Rubiaceae) and does not take measures to control the quality and safety of this product, despite its rapid spread throughout the country.

Aim of the Work is to summarize the results of scientific research on the toxicity of alternative opioids contained in *Mitragyna speciosa* and combined products based on them.

Material and methods. Reports from the World Health Organization (WHO), the European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), the United Nations Office on Drugs and Crime, the results of scientific reviews and individual studies on biochemistry, toxicology, forensic identification of substances contained in products made from *Mitragyna speciosa*, over the past 10 years (Elsevier, PubMed, ToxNet).

Results and Discussion. Recently, kratom has been cultivated on different continents and entered the market under the name "Кратом", in English-language sources - "Kratom". Kratom leaves are dried and sold in the form of green powder, tablets, capsules, extracts and gummies. In Ukraine, kratom is sold under hundreds of commercial names on the Internet as "Kratom", "Kratom product", "Kratom organic tea", "Kratom ethnic tea", "Kratom tea" and others. More than 40 structurally related alkaloids, as well as several flavonoids, terpenoid saponins, polyphenols and various glycosides were found in kratom leaves. The pharmacological and toxic effects of kratom for most of its components have not been studied enough. Like other dietary supplements, kratom products should be standardized for alkaloids, microbial contamination, pesticides, heavy metals, residual solvents, benzo(a)pyrene, aflatoxins, etc., with appropriate labeling requirements.

Conclusions. Quality products should enter the Ukrainian market - standardized leaf extract of kratom, or other safe products made on its basis. However, recent studies show that mitraginine contained in kratom has great potential for medical science as a model for developing new approaches in very relevant areas of medicine: to treat pain and get rid of opioid dependence.

Key Words: *Mitragyna speciosa*, alternative opioids, toxicity.

Об актуальности токсиколого-гигиенической оценки и рыночной регуляции диетических добавок растительного происхождения, изготовленных из *Mitragyna speciosa* Korth (с семейство Rubiaceae)

Н.В. Курдиль¹, А.Е. Подрушняк¹, М.Л. Зиновьева¹, А.И. Петрашенко¹,
У.В. Карпюк², Н.П. Ковальская²

¹ ГП «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности имени академика Л.И. Медведя Министерства здравоохранения Украины», г. Киев, Украина

² Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

РЕЗЮМЕ. Украина сегодня не регулирует продажу продукции, изготовленной из кратама – *Mitragyna speciosa* Korth. (из семейства Rubiaceae) и не осуществляет мероприятий по контролю качества и безопасности этого продукта, несмотря на его стремительное распространение по всей территории государства.

Цель. Заключается в обобщении результатов научных исследований, касающихся токсичности альтернативных опиоидов, содержащихся в составе *Mitragyna speciosa* и комбинированных продуктах, изготовленных на их основе.

Материалы и методы. Используются отчеты Всемирной организации здравоохранения (WHO), Европейского центра мониторинга наркотиков и наркомании (The European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, EMCDDA), Управления ООН по наркотикам и преступности (UNODS Office on Drugs and Crime), научные обзоры и отдельные исследования, посвященные биохимии, токсикологии, судебно-медицинской идентификации веществ, содержащихся в продуктах, изготовленных на основе *Mitragyna speciosa* за последние 10 лет (Elsevier, PubMed, ToxNet).

Результаты и обсуждение. В последнее время кратам культивируется на разных континентах и попадает на рынок под названием «Кратом», в англоязычных источниках – «Kratom». Листья кратама высушиваются и продаются в форме зеленого порошка, таблеток, капсул, экстрактов и жевательных конфет. В Украине кратам реализуется под сотнями коммерческих названий в сети «Интернет» как «Кратом», «продукт Кратом» «органический чай Кратом», «этнический чай Кратом», «чай Кратом» и др. В составе листьев кратама выявлено более 40 структурно родственных алкалоидов, а также несколько флавоноидов, терпеноидных сапонинов, полифенолов и различных гликозидов. Фармакологические и токсические эффекты кратама для большинства его составляющих изучены недостаточно. Подобно другим диетическим добавкам продукты из кратама должны быть стандартизированными по содержанию алкалоидов, микробному загрязнению, пестицидами, тяжелыми металлами, остаточными растворителями, бензо(а)пиреном, афлатоксинами и др., а также и соответствующими требованиями к маркировке.

Выводы. На рынок Украины должна попадать качественная продукция – стандартизированный экстракт листьев кратама или другая, изготовленная на его основе безопасная продукция. Вместе с тем последние исследования доказывают, что митрагинин, содержащийся в составе кратама, представляет большой интерес для медицинской науки, как модель для разработки новых подходов, касающихся актуальных сфер медицины, в частности для лечения боли и избавления от наркозависимости.

Ключевые слова: *Mitragyna speciosa*, альтернативные опиоиды, токсичность.

Вступ. *Mitragyna speciosa* Korth (з сімейства Rubiaceae) – тропічне дерево висотою від 4 до 16 метрів, представник природного ландшафту на території Південно-Східній Азії, Індонезії, Малайзії, М'янми, Філіппін та Папуа-Нової Гвінеї, де використовується в традиційній медицині для лікування ран, полегшення болю, тривожності, депресії. Останнім часом крathom культивується на різних континентах та потрапляє на ринок під назвою «крathom», в англомовних джерелах – «kratom». Листя крathom висушуються та продаються у вигляді зеленого порошку, таблеток, капсул, екстрактів та жувальних цукерок. В Україні крathom реалізується в мережі Інтернет як «Крathom», «продукт Крathom» «органічний чай Крathom», «етнічний чай Крathom», «чай Крathom» та ін.

Відомо, що споживання крathom викликає психотропні ефекти, подібні до дії опіоїдів. Останніми роками деякі споживачі використовують продукти з листя крathom для лікування болю як альтернативу рецептурним опіоїдам (наприклад, морфіну та оксикодону), однак сучасні наукові дослідження не дають однозначної відповіді про безпеку застосування крathom при лікуванні болю та проявів абстиненції.

Особливість дії крathom полягає в тому, що в малих дозах він здатен викликати седацию, а в більших – ейфорію та анестезію. Дослідження останніх років показують, що в листях крathom не виявлено жодної конкретної психотропної сполуки, а фітохімікати, виділені з різних частин дерева, включають понад 40 структурно споріднених алкалоїдів, а також кілька флавоноїдів, терпеноїдних сапонінів, поліфенолів та різних глікозидів.

Основними психоактивними компонентами листя крathom вважають мітрагінін та 7-гідроксимітрагінін, обидва алкалоїди виявлені лише у складі рослини *Mitragyna speciosa* Korth (з сімейства Rubiaceae), але досі у сучасній медицині немає стандартів до використання крathom або його алкалоїдів у клінічній практиці.

Стрімке поширення продукту «Крathom» в Україні спонукало до узагальнення сучасних наукових висновків щодо безпечності продуктів на основі крathom.

Мета роботи полягає в узагальненні результатів наукових досліджень, що стосуються токсичності альтернативних опіоїдів, що містяться у складі *Mitragyna speciosa* та комбінованих продуктів на їхній основі; обґрунтуванні необхідності здійснення токсиколого-гігієнічної оцінки продукції на основі крathom (дієтичних добавок) відповідно до міжнародних стандартів.

Матеріали та методи. Використані звіти Всесвітньої організації охорони здоров'я (далі – ВООЗ), Європейського центру моніторингу наркотиків та наркоманії (далі – The European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction,

Introduction. *Mitragyna speciosa* Korth. (from the family Rubiaceae) is a tropical tree with a height of 4 to 16 meters, a representative of the natural landscape in Southeast Asia, Indonesia, Malaysia, Myanmar, the Philippines and Papua New Guinea, where it is used in traditional medicine to treat wounds, bruising pain, anxiety, depression. Recently, kratom has been cultivated on different continents and entered the market under the same name. Kratom leaves are dried and sold in the form of green powder, tablets, capsules, extracts and chewy candies (gummies). In Ukraine, kratom is sold on the Internet as "Kratom", "Kratom product", "Kratom organic tea", "Kratom ethnic tea", "Kratom tea" and others.

It is known that the consumption of kratom causes psychotropic effects similar to the action of opioids. In recent years, some consumers have used kratom leaf products to treat pain as an alternative to prescription opioids (such as morphine and oxycodone), but current research does not provide an unambiguous answer about the safety of kratom in the treatment of pain and withdrawal symptoms.

The peculiarity of the action of kratom is that in small doses it can cause sedation, and in large – euphoria and anesthesia. Recent studies have shown that no specific psychotropic compounds have been found in kratom leaves, and phytochemicals isolated from different parts of the tree include more than 40 structurally related alkaloids, as well as several flavonoids, terpenoid saponins, polyphenols, and various glycosides.

The main psychoactive components of kratom leaves are considered to be mitraginine and 7-hydroxymitraginine, both alkaloids found only in the plant *Mitragyna speciosa* Korth. (from the family Rubiaceae), but still in modern medicine there are no standards for the use of kratom or its alkaloids in clinical practice.

The rapid spread of the Kratom product in Ukraine has prompted the generalization of modern scientific findings on the safety of Kratom-based products.

The aim of the work is to summarize the results of scientific research on the toxicity of alternative opioids contained in *Mitragyna speciosa* and combined products based on them; substantiation of the need for toxicological and hygienic assessment of products based on kratom (dietary supplements) in accordance with international standards.

Material and Methods. Reports from the World Health Organization (WHO), the European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), the

EMCDDA), Управління ООН з наркотиків і злочинності (далі — UNODS Office on Drugs and Crime), результати наукових оглядів та окремих досліджень, присвячених біохімії, токсикології, судово-медичній ідентифікації речовин, що містяться в продуктах, виготовлених на основі *Mitragyna speciosa*, за останні 10 років (Elsevier, PubMed, ToxNet).

Результати та обговорення. Продукти «Кратом» у своєму складі мають значну кількість хімічних сполук у різних співвідношеннях, а власне кратом (сушене листя дерева) містить «коктейль» із психоактивних алкалоїдів рослинного походження. Продукція з кратому зазвичай пропонується споживачам у вигляді перетертого або подрібненого на порошок сухого листя від світлого до темно-зеленого кольору. Також доступні порошкоподібні, зеленуваті або бежево-коричневі препарати кратому, збагачені іншими рослинними екстрактами. Стабільні, пастоподібні екстракти та темно-коричнева смола кратому виготовляються з водних суспензій листя кратому, також доступні настоянки та капсули, наповнені порошком кратому [1-11].

Сьогодні у складі кратому ідентифіковано понад 40 сполук, але лише щодо 4-х (мітрагінін, 7-гідроксимітрагінін (7-OH-мітрагінін), спеціоцилатин та коринантеїдин) визначено фармакокінетичні характеристики.

Найбільш дослідженим є мітрагінін, що складає близько 2% маси сушеного листя кратому, але до 66% загального вмісту алкалоїдів. Його високоактивний окислений метаболіт – 7-OH-мітрагінін, присутній у значно менших кількостях (як правило, до 0,02%). Інші алкалоїди індолу, присутні у більш значних концентраціях та включають спеціогінін, а саме *Speciogynine* ($C_{23}H_{30}N_2O_4$), пайнантеїн – *Paynantheine* ($C_{23}H_{28}N_2O_4$) та мітрафілін – *Mitraphyllin* ($C_{21}H_{24}N_2O_4$) та інші не є фармакологічно активними, проте, можливо, вони діють синергічно з фармакологічно активними сполуками.

Хімічний синтез алкалоїдів кратому занадто складний, щоб застосовувати його для масового виробництва штучного кратому. Однак мітрагінін може служити хімічним попередником більш потужного 7-гідроксимітрагініну. Враховуючи різноманітність алкалоїдів, присутніх у екстрактах кратому, та унікальні потенційні фармакодинамічні властивості кожного з них, фізіологічний ефект кратому є складним, поєднуючи стимулюючі та опіатоподібні (або опіоїдоподібні) властивості залежно від дози [12-18].

Мітрагінін належить до групи «нових психоактивних речовин», стимулює опіоїдні рецептори, що контролюють біль. Хоча його часто називають опіоїдом, через його здатність взаємодіяти з опіоїдними рецепторами, але він може справляти таку дію, яка є відмінною від ефектів інших опіоїдів. В

United Nations Office on Drugs and Crime (hereinafter – UNODC), the results of scientific reviews and separate studies on biochemistry, toxicology, forensic identification of substances contained in products made from *Mitragyna speciosa*, over the past 10 years (Elsevier, PubMed, ToxNet).

Results and Discussion. Kratom products contain a large number of chemical compounds in various proportions, and Kratom itself (dried tree leaves) contains a "cocktail" of psychoactive alkaloids of plant origin. Kratom products are usually offered to consumers in the form of ground or powdered dry leaves from light to dark green. Also are available powdered, greenish or beige-brown preparations of kratom, enriched with other plant extracts. Stable, pasty extracts and dark brown kratom resin are made from aqueous suspensions of kratom leaves, and tinctures and capsules filled with kratom powder are also available [1-11].

Today, more than 40 compounds have been identified in the kratom, but only pharmacokinetic characteristics have been identified for only 4 (mitraginine, 7-hydroxymitraginine (7-OH-mitraginine), special ciliatin, and corinanteidin).

The most studied is mitraginine, which makes up about 2% of the weight of dried leaves of kratom, but up to 66% of the total alkaloids. Its highly active oxidized metabolite is 7-OH-mitraginine, which is present in much smaller amounts (usually up to 0.02%). Other indole alkaloids present in higher concentrations include *Speciogynine* ($C_{23}H_{30}N_2O_4$), *Paynantheine* ($C_{23}H_{28}N_2O_4$) and *Mitraphyllin* ($C_{21}H_{24}N_2O_4$) and others that are not pharmacologically active, but are not pharmacologically active compounds.

The chemical synthesis of kratom alkaloids is too complex to be used for mass production of artificial kratom. However, mitraginine may serve as a chemical precursor to the more potent 7-hydroxymitraginine. Given the variety of alkaloids present in kratom extracts and the unique potential pharmacodynamic properties of each, the physiological effects of kratom are complex, combining stimulating and opiate-like (or opioid-like) properties depending on the dose [12-18].

Mitraginine belongs to the group of "new psychoactive substances" and stimulates opioid receptors that control pain. Although often referred to as an opioid, because of its ability to interact with opioid receptors, mitraginine as an alkaloid may produce effects that are different from those of other opioids. In the body, mitraginine is converted to 7-hydroxymitraginine, which is more potent and potentially

організмі мітрагінін перетворюється на 7-гідроксимітрагінін (7-hydroxymitragynine), який є більш потужним і потенційно відповідальним за опіїдоподібні ефекти [19-20].

Фармакологічні властивості мітрагініну, а також 7-ОН-мітрагініну в першу чергу впливають на опіїдні рецептори, але подібність мітрагініну до опіїдних рецепторів менша, ніж у морфіну, причому 7-ОН-мітрагінін потужніший в 46 разів за мітрагінін і в 13 разів – за морфін [21].

Досі остаточно не визначений механізм дії алкалоїдів кратому на кожен з опіїдних рецепторів. Дослідження (Yamamoto, L.T., et al., 1999) демонструють, що мітрагінін діє як агоніст опіїдних рецепторів з високою спорідненістю до μ -опіїдних рецепторів; 7-ОН-мітрагінін, також має потужний ефект як агоніст опіїдів *in vitro*.

Мітрагінін проявляє виразні антиноцицептивні ефекти через супраспінальні μ - та δ -опіїдні рецептори, що доведено у дослідженнях (Babu K.M., et al., 2008) як *in vivo*, так і *in vitro*. Авторами було встановлено, що мітрагінін і 7-ОН-мітрагінін поведуться як агоністи, причому мітрагінін діє переважно на μ - та δ -рецептори, а 7-ОН-мітрагінін є більш виборчим для μ - та κ -рецепторів. Також не можна виключити, що і мітрагінін і 7-ОН-мітрагінін є змішаними агоністами/антагоністами опіїдних рецепторів, діючи як часткові агоністи на μ -рецептори та конкурентні антагоністи на δ -рецептори, із незначним впливом на κ -рецептори [22-23].

Важливо, що алкалоїди індолу, що містяться в складі кратому, структурно та фармакодинамічно відрізняються від своїх опіїдних аналогів, виробляючи частково подібні до опіїдних, але неідентичні ефекти. Відповідно ці сполуки отримали назву «атипові опіїди», щоб відокремити їх від морфіну, напівсинтетичних опіїдів та ендогенних лігандів [24, 25].

Зв'язування індольних алкалоїдів з опіїдними рецепторами ініціює передачу сигналів, пов'язаних з G-білком (G-protein-coupled receptor — GPCR). На відміну від традиційних опіїдів активація GPCR алкалоїдами індолу не ініціює β -арестиновий шлях (англ. β -arrestin pathway). Це явище відоме як упереджений агонізм або ліганд-спрямована сигналізація, що дає можливість одному рецептору опосередковувати різні внутрішньоклітинні ефекти шляхом вибіркового вимкнення різних сигнальних каскадів, пов'язаних з рецептором.

Доведено, що β -арестиновий шлях відповідає за більшість симптомів, пов'язаних із вживанням опіїдів (наприклад, пригнічення дихання, седація, запор), тому селективна інактивація β -арестину мітрагініном може бути цінною моделлю для розробки нових опіїдів з мінімальним набором побічних ефектів [26-31].

Крім опіїдних анальгетичних ефектів мітрагінін блокує також передачу больових сигналів за допо-

ponsible for opioid-like effects [19-20].

Mitraginine exhibits pronounced antinociceptive effects through supraspinal μ - and δ -opioid receptors, as demonstrated in studies (Babu K.M., et al., 2008) *in vivo* and *in vitro*. The authors found that mitraginine and 7-OH-mitraginine behave as agonists, with mitraginine acting primarily on μ - and δ -receptors, and 7-OH-mitraginine being more selective for μ - and κ -receptors. It cannot be ruled out that both mitraginine and 7-OH-mitraginine are mixed agonists/antagonists of opioid receptors, behaving as partial agonists at μ -receptors and competing antagonists at δ -receptors, with little effect on [22-23].

Importantly, the indole alkaloids contained in kratom differ structurally and pharmacodynamically from their opioid counterparts, producing partially similar to opioid but non-identical effects. Accordingly, these compounds have been termed “atypical opioids” to separate them from morphine, semisynthetic opioids, and endogenous ligands [24, 25].

Binding of indole alkaloids to opioid receptors initiates G-protein-coupled receptor (GPCR) signaling; however, unlike traditional opioids, GPCR activation by indole alkaloids does not initiate the β -arrestin pathway. This phenomenon is known as biased agonism or ligand-directed signaling, which allows a single receptor to mediate different intracellular effects by selectively disabling different signaling cascades associated with the receptor.

The β -arrestin pathway has been shown to be responsible for most opioid-related symptoms (eg, respiratory depression, sedation, constipation), so selective inactivation of β -arrestin by mitraginine may be a valuable model for the development of new opioids with minimal side effects [26-31].

In addition to opioid analgesic effects, mitraginine also blocks pain signal transmission by other mechanisms, indicating a multimodal role in regulating pain perception. For example, mitraginine has a significant structural affinity for yohimbine, a selective α -2-adrenoceptor blocker. Like yohimbine, mitraginine activates α -2 adrenergic postsynaptic receptors [30-32], which may also affect the formation of the analgesic effect of mitraginine, as α -2 receptors are present in modulating “descending” pain pathways [33].

The third antinociceptive mechanism is that mitraginine attenuates the transmission of neuronal pain through blockade of Ca^{2+} channels; exhibits indirect analgesic and anti-inflammatory properties by inhibiting the expression of COX-2 and prostaglandin (E_2mRNA) [34-35].

могою інших механізмів, що свідчить про мульти-модальну роль у регулюванні сприйняття болю. Наприклад, мітрагінін має значну структурну спорідненість з йохімбіном – селективним блокатором α -2-адренорецепторів. Як і йохімбін, мітрагінін активує α -2 адренергічні постсинаптичні рецептори [30-32], що також може впливати на формування знеболюючого ефекту мітрагініну, оскільки рецептори α -2 присутні в модулюючих «низхідних» больових шляхах [33].

Третій антиноцицептивний механізм пов'язаний з тим, що мітрагінін послаблює передачу нейронального болю через блокаду Ca^{2+} каналів; проявляючи непрямі знеболюючі та протизапальні властивості шляхом інгібування експресії COX-2 та простагландину E_2 мРНК (E_2 mRNA) [34-35]. Крім антиноцицептивних ефектів, мітрагінін має певну спорідненість з рецепторами центральної нервової системи, включаючи 5-HT_{2C} і 5-HT₇ рецепторів серотоніну, D₂ дофамінових рецепторів та A_{2A} аденозинових рецепторів, але фізіологічне значення цих взаємодій ще остаточно не вивчене.

Метаболізм алкалоїдів кратому переважно печінковий, здійснюється кількома ізоформами цитохрому P450 (CYP), включаючи CYP3A4, з меншим внеском CYP2D6 та CYP2C9. Фармакокінетика лінійна має двофазний характер елімінації з плазми при пероральному введенні, період напіввиведення мітрагініну становить 3 години, хоча деякі дослідження припускають, що він може бути набагато довшим [36-43].

Доклінічні дослідження кратому виявили: миші і щури звикали та мали когнітивні порушення, особливо в умовах тривалого прийому мітрагініну [46-51]. Дослідження також виявили, що розвиток звикання та прояви токсичності залежить від 7-OH-мітрагініну, причому сам мітрагінін проявляє незначний ефект звикання. Більше того, хронічне вживання у тварин асоціюється із посиленням терпимості до покарання та поведінкою, що вимагає винагороди [47]. Незважаючи на ці негативні прояви, дослідження на тваринних моделях також виявили окремі переваги. Так, мітрагінін уповільнював розвиток толерантності до опіоїдів при одночасному застосуванні з морфієм у мишей, що свідчить про перспективи щодо клінічного застосування мітрагініну у людини, зокрема щодо позбавлення від наркотичної залежності.

Разом з тим, кратом може спричинити дисфункції окремих органів та проявляє токсичні ефекти. Дослідження на тваринах показали високий ризик взаємодії метаболітів кратому із лікарськими засобами, а саме через вплив на активність P450 та метаболізм лікарських засобів. Мітрагінін здатний інгібувати печінкові деметилази та трансферази, а також пригнічувати процес глюкуронізації UDP-глюкуроносилтрансферазами (UGT), такими як UGT2B7 та UGT1A1 [52-55], що загрожує розвитком негативних

In addition to these antinociceptive effects, mitraginine has some affinity for central nervous system receptors, including 5-HT_{2C} and 5-HT₇ serotonin receptors, D₂ dopamine receptors, and A_{2A} adenosine receptors, but the physiological significance of these interactions remains largely unexplored.

However, the affinity of mitraginine for opioid receptors is less than that of morphine, and 7-OH-mitraginine is 46 times more potent than mitraginine and 13 times more potent for morphine [21].

The mechanism of action of kratom alkaloids on each of the opioid receptors has not yet been definitively determined. Studies (Yamamoto, L.T., et al., 1999) demonstrate that mitraginine acts as an agonist of opioid receptors with a high affinity for μ -opioid receptors; 7-OH-mitraginine also demonstrates a potent opioid agonist effect in vitro.

Metabolism of kratom alkaloids is predominantly hepatic, by several cytochrome P450 (CYP) isoforms, including CYP3A4, with a lower contribution of CYP2D6 and CYP2C9. The pharmacokinetics are linear and have a biphasic elimination from plasma when administered orally, the half-life of mitraginine is 3 hours, although some studies suggest that it may be much longer [36-43].

Preclinical studies of kratom have shown that both mice and rats have shown addiction and cognitive impairment, especially with long-term administration of mitraginine [46-51].

Studies have also found that the development of addiction and toxicity depends on 7-OH-mitraginine, and mitraginine itself has a slight addictive effect. Moreover, chronic use in animals is associated with increased tolerance to punishment and behavior that requires reward [47].

Despite these unfavorable properties, studies in animal models have also shown some advantages; for example, mitraginine slowed the development of opioid tolerance when co-administered with morphine in mice, suggesting prospects for clinical use of mitraginine in humans, such as drug withdrawal.

However, kratom can cause dysfunction of certain organs and has toxic effects. Animal studies have shown a high risk of drug-metabolite interactions of kratom, namely due to effects on P450 activity and drug metabolism. Mitraginine is able to inhibit hepatic demethylases and transferases, as well as inhibit the process of glucuronidation by UDP-glucuronosyltransferases (UGT), such as UGT2B7 and UGT1A1 [52-55], which threatens the development of adverse effects when used concomitantly with other drugs.

ефектив при одночасному застосуванні крлатому з іншими лікарськими засобами, які є субстратами для UGT (наприклад, бупренорфін та кетамін, що метаболізуються UGT2B7).

Можливо, це може бути поясненням випадків токсичності крлатому після його одночасного прийому з іншими лікарськими засобами [52, 53], що в експерименті підтверджується різким зменшенням кліренсу кветіапіну (англ., quetiapine) (субстрат CYP3A4) внаслідок гострого пригнічення рівня печінкового метаболізму крлатомом.

Кардіотоксичні ефекти описані у вигляді шлуночкової тахіаритмії (Torsade de Pointes), що може бути наслідком блокування каналів, пов'язаних з геном hERG калію (K^+), який відіграє вирішальну роль у процесі реполяризації. Вважається, що складові *Mitragyna speciosa* пригнічують опосередковані геном hERG потоки іонів K^+ , що викликає збільшення тривалості інтервалу QT [56].

Описані протизапальні ефекти компонентів *Mitragyna speciosa*, які діють на ізоформи циклооксигенази, COX-1 і COX-2, що беруть участь у запальному шляху та каталізують утворення простагландину PGE₂, який є одним з найсильніших медіаторів запалення. Доведено, що мітрагінін здатний інгібувати мРНК COX-2 та експресію білка, а отже, пригнічувати утворення PGE₂. При малих концентраціях *Mitragyna speciosa* не впливає на мРНК COX-1 та експресію білка, проте існує такий ризик за високих доз [36].

Також доведено, що крлатом має вплив на функцію шлунково-кишкового тракту, що підтверджено *in vivo* з метанольним екстрактом листя крлатому, який в шлунково-кишковому тракті щурів знижував частоту дефекації та калову масу за діареї, спричиненій касторовою олією. Одноразова доза екстракту *Mitragyna speciosa* призвела до зменшення часу транзиту по кишечнику; однак подальшого зниження при тривалому прийомі не спостерігалося. Оскільки налоксон не впливав на частоту дефекації на фоні прийому екстракту *Mitragyna speciosa*,



Рис. 1. Листя крлатому і продукція на його основі
Fig. 1. Kratom leaves and products made from it

UGT (eg, buprenorphine and ketamine metabolized by UGT2B7).

This may explain the toxicity of kratom after concomitant use with other drugs [52, 53], which is confirmed in the experiment by a sharp decrease in the clearance of quetiapine (CYP3A4 substrate) due to acute suppression of hepatic metabolism by kratom.

Cardiotoxic effects are described as ventricular tachyarrhythmias (Torsade de Pointes), which may be due to blockage of channels associated with the potassium hERG gene (K^+), which plays a crucial role in the repolarization process. It is believed that the components of *Mitragyna speciosa* inhibit hERG gene-mediated fluxes of K^+ ions, which causes an increase in the duration of the QT interval [56].

The anti-inflammatory effects of the components of *Mitragyna speciosa*, which act on the isoforms of cyclooxygenase, COX-1 and COX-2, which are involved in the inflammatory pathway and catalyze the formation of prostaglandin PGE₂, which is one of the strongest mediators of inflammation, are described. Mitraginine has been shown to inhibit COX-2 mRNA and protein expression and thus inhibit PGE₂ formation. At low concentrations, *Mitragyna speciosa* does not affect COX-1 mRNA and protein expression, but there is a risk at high doses [36].

Kratom has also been shown to affect gastrointestinal function, as confirmed *in vivo* with methanol extract of kratom leaves, which reduced the frequency of bowel movements and fecal mass in rat gastrointestinal tract in diarrhea caused by castor oil. A single dose of *Mitragyna speciosa* extract reduced the transit time through the intestine; however, no further decrease was observed with long-term use. Because naloxone did not affect the frequency of defecation with *Mitragyna speciosa* extract, it was



Рис. 2. Продукт «Крлатом» у мішках
Fig. 2. Product "Kratom" in bags

було зроблено висновок, що кратом може впливати на інші рецептори, крім опіоїдних [56].

Крім того, кратом виявляє антидепресантну активність, істотно знижуючи концентрацію кортикостерону у мишей (у системі гіпоталамус-гіпофіз-наднирники), які піддавалися тесту на примусове плавання та підвищування за хвіст [57, 58].

Що стосується антиоксидантних та антибактеріальних властивостей, то немає достатніх клінічних доказів (окрім традиційних практик) для підтвердження цих ефектів від застосування *Mitragyna speciosa*.

Фармакологічна дія листа кратому та їх складових суттєво залежить від дози. Низькі та помірні дози (від 1 до 5 г) можуть надавати легкі стимулюючі ефекти, щоб допомогти працівникам фізичних професій проти втоми (рікши, будівельники, сільгоспробітники та ін.), тоді як помірні та високі дози (від 5 до 15 г) можуть мати ефекти, подібні до опіоїдів [13]. Однак кратом також надає стимулюючу дію за високих доз (> 15 г) [59, 60]. Описані такі ефекти: занепокоєння, дратівливість та підвищення агресивності. Тривале споживання високих доз кратому має специфічні ефекти: гіперпігментація щік, тремор, анорексія, втрата ваги, психози та прояви залежності [9, 10, 77]. Незважаючи на те, що використання кратому в ситуаціях відміни опіоїдів стало поширеним явищем, у науковій літературі описуються суттєві наслідки для здоров'я, а саме – синдром відміни кратому. В умовах субхронічного експерименту доведено, що високі дози *Mitragyna speciosa* здатні викликати ураження легень (ознаки емфіземи) та нирок (підвищення рівня креатиніну та сечовини в крові) [61].

Безумовно, існує занепокоєння щодо потенційної токсичності мітрагініну при одночасному застосуванні кратому з психотропними ліками та наркотиками. Особливо небезпечними є продукти з кратому, що мають штучно підвищений вміст мітрагініну (концентровані органічні екстракти кратому) порівняно з традиційними продуктами.

Відмінності в плазмовій концентрації мітрагініну після вживання нативних продуктів кратому, наприклад серед користувачів з Таїланду (C_{max} , 0,05–0,26 мкМ) та зразками, що були отримані під час судово-медичних розтинів трупів осіб, померлих від передозувань у США (C_{max} , до 8,8 мкМ) є свідченням того, що взаємодія мітрагінінових сполук з іншими наркотиками та лікарськими засобами призводять до серйозних побічних явищ. Окрім високого вмісту мітрагініну в деяких комерційних продуктах з кратому, що вилучені в США, були виявлені інші заборонені речовини (наприклад, O-десметилтрамадол, фенілетиламін, морфін та гідрокодон), сальмонела та токсичні рівні важких металів [13–14].

Сьогодні жодні стандартні тести на наркотики не призначені для виявлення сполук, що містяться у

concluded that kratom may affect receptors other than opioids [56].

In addition, kratom exhibits antidepressant activity, significantly reducing the concentration of corticosterone in mice (in the hypothalamic-pituitary-adrenal system), which were tested for forced swimming and hanging by the tail [57, 58].

With regard to antioxidant and antibacterial properties, there is insufficient clinical evidence (other than traditional practices) to confirm these effects from the use of *Mitragyna speciosa*.

The pharmacological action of kratom leaves and their components depends on the dose. Low and moderate doses (1 to 5 g) can have mild stimulant effects to help workers with fatigue (rickshaws, builders, agricultural workers, etc.), while moderate and high doses (5 to 15 g) may have opioid-like effects [13].

However, kratom also has a stimulating effect at high doses (> 15 g) [59, 60]. Effects such as anxiety, irritability and increased aggression have been described. Prolonged consumption of high doses of kratom has specific effects: cheek hyperpigmentation, tremor, anorexia, weight loss, psychosis and dependence [9, 10, 77].

Despite the fact that the use of kratom in opioid withdrawal situations has become common, the scientific literature describes significant health consequences, namely – “kratom withdrawal syndrome”. In a subchronic experiment, high doses of *Mitragyna speciosa* have been shown to cause lung damage (signs of emphysema) and kidney damage (increased creatinine and blood urea levels) [61].

Of course, there are concerns about the potential toxicity of mitraginine when concomitant use of kratom with psychotropic drugs and narcotics. Especially dangerous are products with kratom, which have an artificially high content of mitraginine (concentrated organic extracts of kratom) compared to traditional products.

Differences in plasma concentrations of mitraginine after consumption of native kratom products, for example, among users from Thailand (C_{max} , 0.05–0.26 μ M) and samples obtained during forensic autopsies of overdose victims in the United States (C_{max} , up to 8.8 μ M) is evidence that the interaction of mitraginine compounds with other drugs lead to serious side effects. In addition to the high content of mitraginine in some commercial kratom products seized in the United States, other banned substances (eg, O-desmethyltramadol, phenylethylamine, mor-

складі кратому. Сучасні лабораторні методи дослідження алкалоїдів кратому в біологічному середовищі людини переважно спрямовані на виявлення алкалоїду мітрагініну, однак останнім часом увага приділяється дослідженню вмісту просторових ізомерів спеціоциліатину (Speciociliatine, $C_{23}H_{30}N_2O_4$) та спеціогініну (Speciogyneine, $C_{23}H_{30}N_2O_4$), що все частіше виявляються як важливі біомаркери в посмертних зразках сечі споживачів наркотиків (Див. таблицю).

Хімічний склад ботанічних та криміналістичних зразків кратому визначають хроматографічними та спектроскопічними методами [63-70].

Алкалоїди кратому можуть бути розділені тонкошаровою хроматографією на силікагельних пластинках з детектуванням за допомогою УФ (254 нм); при обробці реактивом Ерліха або реактивом хлориду заліза та перхлоратної кислоти, мітрагінін дає відповідно фіолетові або сіро-коричневі плями. Базові алкалоїди та їхні метаболіти можуть бути кількісно визначені в сечі при концентрації >100 нг/мл за допомогою газової хроматографії-маспектрометрії (GC-MS), при концентрації >25 нг/мл за допомогою високоефективної рідинної хроматографії-УФ (HPLC-UV) та при > 0,02 нг/мл методом рідинної хроматографії-маспектрометрії (HPLC-MS).

Наприклад, концентрація мітрагініну у криміналістичній пробі сечі звичайного споживача кратому може становити 167 нг/мл (HPLC-MS). У випадку отруєння концентрація мітрагініну в сироватці крові через два тижні після припинення регулярного перорального прийому великих доз висушеного листа кратому (14–21 г на день) може становити 0,020 нг/мл (HPLC-MS).

Окрім небезпеки зловживання, кратом представляє інші численні ризики для споживачів, що значною мірою є наслідком статусу нерегульованої дієтичної добавки. Рослинні продукти не завжди безпечні, відповідальне ставлення до якості продуктів з кратому є необхідним. Отже, необхідно передбачати і додержуватись чітких правил у галузі виробництва кратому, починаючи від належного вирощування, створення колекцій листа, відслідковування ланцюга зберігання сировини, розробки технічної документації, опису результатів тестування, вимог до упаковки готової продукції, тобто у відповідності до міжнародних принципів належної виробничої практики (англ., Good Manufacturing Practice - GMP).

Без регуляторного нагляду майже не можливо забезпечити справжність, чистоту, якість, ефективність та безпеку комерційних препаратів «Кратом». Отже, важко достеменно визначити, що сьогодні насправді міститься в комерційних продуктах під назвою «Кратом», зокрема кількість мітрагініну. Наприклад, повідомлялося, що продукти кратому можуть бути змінені шляхом штучного підвищення рівня 7-ОН-мітрагініну для посилення

phine, and hydrocodone), salmonella, and toxic levels of heavy metals have been identified [13-14].

Today, no standard drug tests are designed to detect compounds contained in kratom. Modern laboratory methods for the study of kratom alkaloids in the human biological environment are mainly aimed at detecting the alkaloid mitraginine, but recently attention has been paid to the study of the content of spatial isomers of Speciociliatine ($C_{23}H_{30}N_2O_4$) and Speciogyneine ($C_{23}H_{30}N_2O_4$) urine of drug users (see table).

The chemical composition of botanical and forensic samples of kratom is determined by chromatographic and spectroscopic methods [63-70].

Kratom alkaloids can be separated by thin layer chromatography on silica gel plates with UV detection (254 nm); when treated with Ehrlich's reagent, or iron chloride and perchloric acid reagent, mitraginine gives purple or gray-brown spots, respectively. Base alkaloids and their metabolites can be quantified in urine at a concentration > 100 ng/ml by gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS), at a concentration > 25 ng/ml by high performance liquid chromatography-UV (HPLC-UV) and at > 0.02 ng/ml by liquid chromatography-mass spectrometry (HPLC-MS).

For example, the concentration of mitraginine in a forensic urine sample of a regular consumer of kratom may be 167 ng/ml (HPLC-MS). In case of poisoning, the concentration of mitraginin in the serum two weeks after stopping regular oral administration of large doses of dried kratom leaves (14-21 g per day) may be 0.020 ng/ml (HPLC-MS).

In addition to the risk of abuse, kratom poses numerous other risks to consumers, largely as a result of unregulated dietary supplement status. Plant products are not always safe, so a responsible attitude to the quality of kratom products is necessary. Such a responsible attitude should include clear rules in the field of kratom production, starting from proper cultivation, leaf collection, monitoring of raw material storage chain, development of technical documentation, description of test results, packaging requirements for finished products, ie in accordance with international principles of good manufacturing practice (GMP).

Without regulatory oversight, little can ensure the authenticity, purity, quality, efficacy, and safety of Kratom commercial drugs. Thus, it is difficult to determine exactly what is actually contained in commercial products called "Kratom" today, in particular the amount of mitraginine. For example, it has been

потенції або в якості допінгу [71-73]. Крім того, алкалоїди крратому, що мають структурну схожість з мітрагініном та 7-гідроксимітрагініном, також можуть взаємодіяти з опіоїдними та/або адренергічними рецепторами (разом з іншими мішенями, наприклад, лікарськими засобами). Отже, продукти крратому повинні бути стандартизовані не тільки за вмістом мітрагініну та 7-гідроксимітрагініну, а й за деякими іншими алкалоїдами, здатними фор-

reported that kratom products can be altered by artificially increasing the level of 7-OH-mitraginine to enhance potency, or as a doping agent [71-73].

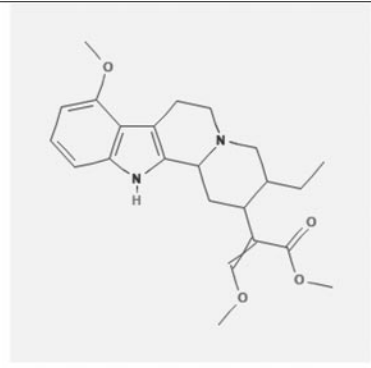
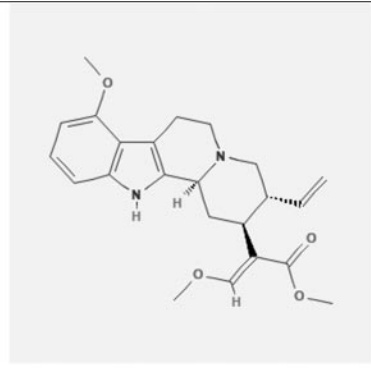
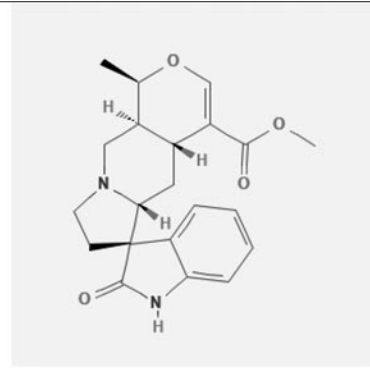
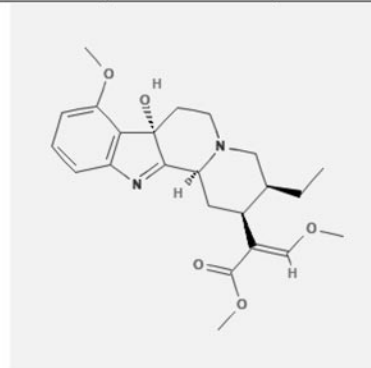
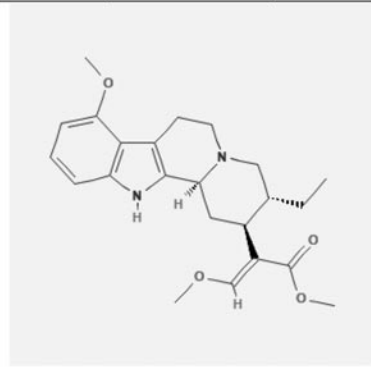
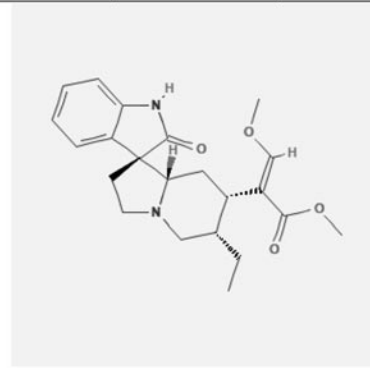
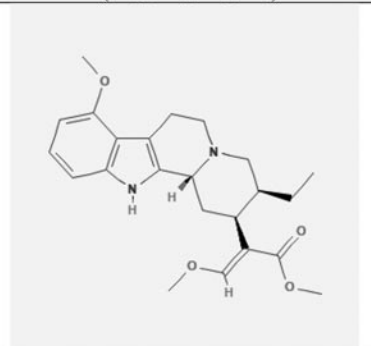
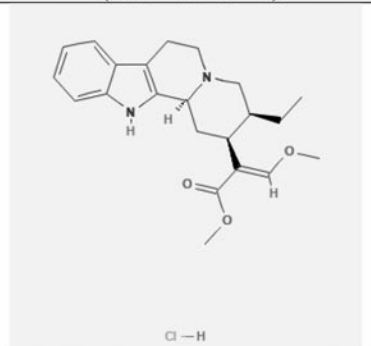
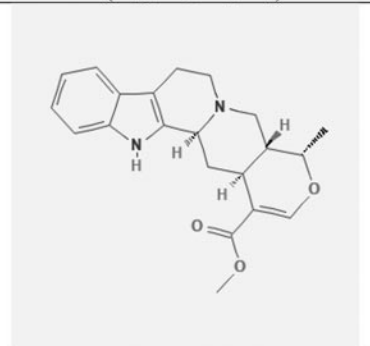
In addition, kratom alkaloids having structural similarity to mitraginine and 7-hydroxymitraginine may also interact with opioid and/or adrenergic receptors (along with other targets). Therefore, kratom products should be standardized not only for the content

Таблиця

Молекулярна будова основних складових *Mitragyna speciosa* Korth. (сімейство Rubiaceae)

Table

Molecular structure of the main components of *Mitragyna speciosa* Korth. (Rubiaceae family)

		
Mitraginine (C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O ₄)	Paynantheine (C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₄)	Mitraphyllin (C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₄)
		
Hydroxymitraginine (C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O ₅)	Speciogynine (C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O ₄)	Corynoxine (C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₄)
		
Speciociliatine (C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O ₄)	Corynantheidine (C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₃)	Ajmalicine ((C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₃)

мувати виразні біологічні ефекти після перорального прийому (див. таблицю).

Задokumentовані випадки фальсифікації kratomu, наприклад шляхом додавання синтетичних речовин, таких як фенілетиламін або O-десметилтрамадол, обидва випадки призвели до смерті споживачів [74].

Існують й інші ризики забруднення продукту, зокрема сальмонелою, що спричинило спалахи інфекції у 2018 році у багатьох штатах США, а також важкими металами [75, 76].

Нині в усьому світі існує безліч продуктів під комерційною назвою «Kratom», які нерідко містять широкий спектр інших природних та синтетичних речовин. За даними США, протягом 2016 року було вилучено близько 500 тонн kratomu, що втричі перевищило таку кількість у попередньому році, що свідчить про небезпеку зростання популярності даного засобу та розширення спектру споживачів [77, 78].

Висновки

Україна сьогодні не регулює продаж kratomu та не здійснює заходів щодо контролю якості та безпечності цього продукту, незважаючи на його стрімке поширення по всій території держави.

Подібно до інших дієтичних добавок, продукти з kratomu повинні бути стандартизованими за вмістом алкалоїдів, мікробним забрудненням, пестицидами, важкими металами, залишковими розчинниками, бензо(а)піреном, афлатоксинами та ін., з відповідними вимогами до маркування. На ринок має потрапляти якісна продукція – стандартизований екстракт листя kratomu, або інша, виготовлена на його основі безпечна продукція.

Разом з тим останні дослідження доводять, що мітрагінін представляє значний інтерес для медичної науки, як модель для розробки нових підходів, що стосується досить актуальних сфер медицини, зокрема для лікування болю та позбавлення від опіоїдної залежності.

of mitraginine and 7-hydroxymitraginine, but also for some other alkaloids that can form significant biological effects after oral administration (see table).

Documented cases of kratom falsification, for example, by the addition of synthetic substances such as phenylethylamine or O-desmethyltramadol, have both resulted in the death of consumers [74].

Other risks include contamination of the product, such as salmonella, which caused outbreaks of infection in 2018 in many US states and heavy metals [75, 76].

There are now many products around the world under the trade name "Kratom", which often contain a wide range of other natural and synthetic substances. According to the US, during 2016, about 500 tons of kratom were seized, which is three times the amount of seized product in the previous year, which indicates the growing popularity of this tool and expanding the range of consumers [77, 78].

Conclusions

Today, Ukraine does not regulate the sale of kratom and does not take measures to control the quality and safety of this product, despite its rapid spread throughout the country.

Like other dietary supplements, kratom products should be standardized for alkaloids, microbial contamination, pesticides, heavy metals, residual solvents, benzo(a)pyrene, aflatoxins, etc., with appropriate labeling requirements. Quality products should enter the market: standardized kratom leaf extract, or other safe products made on its basis.

However, recent studies show that mitraginine has great potential for medical science as a model for developing new approaches in very relevant areas of medicine, in particular for the treatment of pain and getting rid of opioid dependence.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ (ДЖЕРЕЛ) / REFERENCES

1. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). UNODC Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS). Available online: <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS> (accessed on 14 June 2021).
2. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Adiction. New Psychoactive Substances in Europe. Available online: <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/65/TD0415135ENN.pdf> (accessed on 14 June 2021).
3. Kratom (*Mitragyna speciosa*) Drug Profile. Available online: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/kratom> (accessed on 14 June 2021).
4. Adkins J, Boyer E, McCurdy C. *Mitragyna speciosa*, a psychoactive tree from Southeast Asia with opioid activity. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2011. Volume 11: p. 1165–1175.
5. Gong F, Gu H, Xu Q, Kang W. Genus *Mitragyna*: Ethnomedicinal uses and pharmacological studies. *Phytopharmacology*. 2012;3:263–272.
6. Davis G. Drug abuse: Newly-Emerging drugs and trends. *Clin. Lab. Med.* 2012;32:407–417.
7. Maruyama T, Kawamura M, Kikura-Hanajiri R, Takayama H, Goda Y. The botanical origin of kratom (*Mitragyna speciosa*; Rubiaceae) available as abused drugs in the Japanese markets. *J. Nat. Med.* 2009;63:340–344.

8. Tanguay P. Kratom in Thailand. *Transl. Inst. Legis. Reform Drug Policies* 2011, 13: 1–16.
9. Saingam D, Assanangkornchai S, Geater A, Balthip Q. Pattern and consequences of kratom (*Mitragyna speciosa* Korth.) use among male villagers in southern Thailand: A qualitative study. *Int. J. Drug Policy*. 2018;24:351–358.
10. Singh D, Narayanan S, Vicknasingam B. Traditional and non-traditional uses of Mitragynine (Kratom): A survey of the literature. *Brain Res. Bull.* 2016; 126: 41–46.
11. Vicknasingam B, Narayanan S, Beng G, Mansor S. The informal use of ketum (*Mitragyna speciosa*) for opioid withdrawal in the northern states of peninsular Malaysia and implications for drug substitution therapy. *Int. J. Drug Policy*. 2010;21:283–288.
12. Swogger M, Hart E, Erowid F, Erowid E, Trabold N, Yee K, Parkhurst K, Priddy B, Walsh Z. Experiences of Kratom Users: A Qualitative Analysis. *J. Psychoact. Drugs* 2015;47:360–367.
13. Kamble S, Sharma A, King T, Leon F, McCurdy C, Avery B. Metabolite profiling and identification of enzymes responsible for the metabolism of mitragynine, the major alkaloid of *Mitragyna speciosa* (kratom). *Xenobiotica*. 2019;49(11):1279–88.
14. Singh D, Müller C, Murugaiyah V, Hamid S, Vicknasingam B, Avery B, et al. Evaluating the hematological and clinical-chemistry parameters of kratom (*Mitragyna speciosa*) users in Malaysia. *J Ethnopharmacol*. 2018;214:197–206.
15. Philipp A, Wissenbach D, Zoerntlein S, Klein O, Kanogsunthornrat J, Maurer H. Studies on the metabolism of mitragynine, the main alkaloid of the herbal drug Kratom, in rat and human urine using liquid chromatography-linear ion trap mass spectrometry. *J Mass Spectrom*. 2009;44(8):1249–61.
16. Manda V, Avula B, Ali Z, Khan I, Walker L, Khan S. Evaluation of in vitro absorption, distribution, metabolism, and excretion (ADME) properties of mitragynine, 7-hydroxymitragynine, and mitraphylline. *Planta Med*. 2014;80(7):568–76.
17. Stolt A-C, Schroder H, Neurath H, Grecksch G, Hollt V, Meyer MR, et al. Behavioral and neurochemical characterization of kratom (*Mitragyna speciosa*) extract. *Psychopharmacology*. 2014;231(1):13–25.
18. Feng L.-Y, Battulga A, Han E, Chung H, Li J.-H. New psychoactive substances of natural origin: A brief review. *J. Food Drug Anal*. 2017; 25: 461–471.
19. Raffa R. *Kratom and Other Mitragynines: The Chemistry and Pharmacology of Opioids from a Non-Opium Source*, 1st ed.; Raffa, R.B., Ed.; CRC Press: Boca Raton, FL, USA, 2014.
20. Prozialeck W, Jivan J, Andurkar S. Pharmacology of Kratom: An Emerging Botanical Agent with Stimulant, Analgesic and Opioid-Like Effects. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 2012;112:792–799.
21. Veeramohan R, Azizan K, Aizat W, Goh H, Mansor S, Yusof N, Baharum S, Ng C. Metabolomics data of *Mitragyna speciosa* leaf using LC-ESI-TOF-MS. *Data Br.* 2018; 18: 1212–1216.
22. Kamble S, Sharma A, King T, Leyn F, McCurdy C, Avery B. Metabolite profiling and identification of enzymes responsible for the metabolism of mitragynine, the major alkaloid of *Mitragyna speciosa* (kratom). *Xenobiotica* 2018; 14:1–31.
23. Yamamoto L, Horie S, Takayama H, Aimi N, Sakai S, Yano S, Shan J, Pang P, Ponglux D, Watanabe K. Opioid receptor agonistic characteristics of mitragynine pseudoindoxyl in comparison with mitragynine derived from Thai medicinal plant *Mitragyna speciosa*. *Gen. Pharmacol.* 1999;33:73–81.
24. Babu K, McCurdy C, Boyer E. Opioid receptors and legal highs: salvia divinorum and Kratom. *Clin. Toxicol. (Philadelphia, Pa.)* 2008;46:146–152. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/15563650701241795>.
25. Raffa R, Pergolizzi J, Taylor R, Ossipov M. Nature's first "atypical opioids": kratom and mitragynines. *J Clin Pharm Ther.* 2018;43(3):437–41.
26. Kruegel A, Gassaway M, Kapoor A, Varadi A, Majumdar S, Filizola M, et al. Synthetic and receptor signaling explorations of the mitragyna alkaloids: mitragynine as an atypical molecular framework for opioid receptor modulators. *J Am Chem Soc.* 2016;138(21):6754–64.
27. Varadi A, Marrone G, Palmer T, Narayan A, Szabo M, Le Rouzic V, et al. Mitragynine/corynantheidine pseudoindoxyls as opioid analgesics with mu agonism and delta antagonism, which do not recruit beta-arrestin-2. *J Med Chem.* 2016;59(18):8381–97.
28. Raehal K, Bohn L. The role of beta-arrestin2 in the severity of antinociceptive tolerance and physical dependence induced by different opioid pain therapeutics. *Neuropharmacology*. 2011;60(1):58–65.
29. Trakulsrichai S, Sathirakul K, Auparakkitanon S, Krongvorakul J, Sueajai J, Noumjad N, et al. Pharmacokinetics of mitragynine in man. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:2421–9.
30. Raehal K, Bohn L. The role of beta-arrestin2 in the severity of antinociceptive tolerance and physical dependence induced by different opioid pain therapeutics. *Neuropharmacology*. 2011;60(1):58–65.
31. Vóradi A, Marrone G, Palmer T, Narayan A, Szaby MR, Le Rouzic V, et al. Mitragynine/corynantheidine pseudoindoxyls as opioid analgesics with mu agonism and delta antagonism, which do not recruit beta-arrestin-2. *J Med Chem* (2016) 59(18):8381–97. doi:10.1021/acs.jmedchem.6b00748
32. Matsumoto K, Mizowaki M, Suchitra T, Murakami Y, Takayama H, Sakai S, et al. Central antinociceptive effects of mitragynine in mice: contribution of descending noradrenergic and serotonergic systems. *Eur J Pharmacol.* 1996;317(1):75–81.
33. Stolt A, Schröder H, Neurath H, Grecksch G, Hollt V, Meyer, M.R, Maurer H, Ziebolz N, Havemann-Reinecke U, Becker A. Behavioral and neurochemical characterization of kratom (*Mitragyna speciosa*) extract. *Psychopharmacology* 2014; 231: 13–25.
34. Vermaire D, Skaer D, Tippets W. Kratom and General Anesthesia: A Case Report and Review of the Literature. *A A Pract.* 2019;12:103–105.

35. Ismail I, Wahab S, Sidi H, Das S, Lin LJ, Razali R. Kratom and future treatment for the opioid addiction and chronic pain: periculo beneficium? *Curr Drug Targets*. 2019;20(2):166–72.
36. Utar Z, Majid MIA, Adenan MI, Jamil MFA, Lan TM. Mitragynine inhibits the COX-2 mRNA expression and prostaglandin E(2) production induced by lipopolysaccharide in RAW264.7 macrophage cells. *J Ethnopharmacol*. 2011;136(1):75–82.
37. Kamble SH, Sharma A, King TI, Leon F, McCurdy CR, Avery BA. Metabolite profiling and identification of enzymes responsible for the metabolism of mitragynine, the major alkaloid of *Mitragyna speciosa* (kratom). *Xenobiotica*. 2019;49(11):1279–88.
38. Azizi J, Ismail S, Mansor SM. *Mitragyna speciosa* Korth leaves extracts induced the CYP450 catalyzed aminopyrine-N-demethylase (APND) and UDP-glucuronosyl transferase (UGT) activities in male Sprague-Dawley rat livers. *Drug Metabol Drug Interact*. 2013;28(2):95–105.
39. Shaik Mossadeq WM, Sulaiman MR, Tengku Mohamad TA, Chiong HS, Zakaria ZA, Jabit ML, et al. Anti-inflammatory and antinociceptive effects of *Mitragyna speciosa* Korth methanolic extract. *Med Princ Pract*. 2009;18(5):378–84.
40. Lim E, Seah T, Koe X, Wahab H, Adenan M, Jamil MFA, et al. In vitro evaluation of cytochrome P450 induction and the inhibition potential of mitragynine, a stimulant alkaloid. *Toxicol In Vitro*. 2013;27(2):812–24.
41. Kong W, Chik Z, Ramachandra M, Subramaniam U, Raja Aziddin R, Mohamed Z. Evaluation of the effects of *Mitragyna speciosa* alkaloid extract on cytochrome P450 enzymes using a high throughput assay. *Molecules*. 2011;16: 7344–7356.
42. Uno Y, Uehara S, Murayama N, Yamazaki H. Cytochrome P450 1A1, 2C9, 2C19, and 3A4 Polymorphisms Account for Interindividual Variability of Toxicological Drug Metabolism in *Cynomolgus* Macaques. *Chem. Res. Toxicol*. 2018; 31:1373–1381.
43. Koe X, Jamil MFA, Adenan M, Tan M, Lim E, Seah T, Majid MIA, Wahab H. In vitro evaluation of cytochrome P450 induction and the inhibition potential of mitragynine, a stimulant alkaloid. *Toxicol. In Vitro*. 2012; 27:812–824.
44. Showande S, Fakeye T, Kajula M, Hokkanen J, Tolonen A. Potential inhibition of major human cytochrome P450 isoenzymes by selected tropical medicinal herbs—Implication for herb–drug interactions. *Food Sci. Nutr*. 2019; 7: 44–55.
45. Ulbricht C, Costa D, Dao J, Isaac R, Leblanc Y, Rhoades J, Windsor R. An evidence-based systematic review of kratom (*Mitragyna speciosa*) by the natural standard research collaboration. *J. Diet. Suppl*. 2013;10: 152–170.
46. Kong WM, Chik Z, Ramachandra M, Subramaniam U, Aziddin RER, Mohamed Z. Evaluation of the effects of *Mitragyna speciosa* alkaloid extract on cytochrome P450 enzymes using a high throughput assay. *Molecules*. 2011;16(9):7344–56.
47. Ismail NIW, Jayabalan N, Mansor SM, Muller CP, Muzaimi M. Chronic mitragynine (kratom) enhances punishment resistance in natural reward seeking and impairs place learning in mice. *Addict Biol*. 2017;22(4):967–76.
48. Yusoff NHM, Suhaimi FW, Vadivelu RK, Hassan Z, Rumler A, Rotter A, et al. Abuse potential and adverse cognitive effects of mitragynine (kratom). *Addict Biol*. 2016;21(1):98–110.
49. Hassan Z, Suhaimi FW, Ramanathan S, Ling K-H, Effendy MA, Muller CP, et al. Mitragynine (Kratom) impairs spatial learning and hippocampal synaptic transmission in rats. *J Psychopharmacol*. 2019;33(7):908–18.
50. Sabetghadam A, Navaratnam V, Mansor SM. Dose-response relationship, acute toxicity, and therapeutic index between the alkaloid extract of *Mitragyna speciosa* and its main active compound mitragynine in mice. *Drug Dev Res*. 2013;74(1):23–30.
51. Fakurazi S, Rahman SA, Hidayat MT, Ithnin H, Moklas MAM, Arulselvan P. The combination of mitragynine and morphine prevents the development of morphine tolerance in mice. *Molecules*. 2013;18(1):666–81.
52. Meireles V, Rosado T, Barroso M, Soares S, Gonzalves J, Luhs B, et al. *Mitragyna speciosa*: clinical, toxicological aspects and analysis in biological and non-biological samples. *Medicines*. 2019;6(1):35.
53. Hughes RL. Fatal combination of mitragynine and quetiapine—a case report with discussion of a potential herb–drug interaction. *Forensic Sci Med Pathol*. 2019;15(1):110–3.
54. Azizi J, Ismail S, Mordi MN, Ramanathan S, Said MIM, Mansor SM. In vitro and in vivo effects of three different *Mitragyna speciosa* korth leaf extracts on phase II drug metabolizing enzymes—glutathione transferases (GSTs). *Molecules*. 2010;15(1):432–41.
55. Azizi J, Ismail S, Mansor SM. *Mitragyna speciosa* Korth leaves extracts induced the CYP450 catalyzed aminopyrine-N-demethylase (APND) and UDP-glucuronosyl transferase (UGT) activities in male Sprague-Dawley rat livers. *Drug Metabol Drug Interact*. 2013;28(2):95–105.
56. Lu J, Wei H, Wu J, Fadzly M, Jamil A. Evaluation of the Cardiotoxicity of Mitragynine and Its Analogues Using Human Induced Pluripotent Stem Cell- Derived Cardiomyocytes. *PLoS ONE* 2014, 9, e115648.
57. Chittrakarn S, Sawangjaroen K, Prasetho S, Janchawee B, Keawpradub N. Inhibitory effects of kratom leaf extract (*Mitragyna speciosa* Korth.) on the rat gastrointestinal tract. *J. Ethnopharmacol*. 2008; 116: 173–178.
58. Matsumoto K, Hatori Y, Murayama T, Tashima K, Wongseripipatana S, Misawa K, et al. Involvement of mu-opioid receptors in antinociception and inhibition of gastrointestinal transit induced by 7-hydroxymitragynine, isolated from Thai herbal medicine *Mitragyna speciosa*. *Eur J Pharmacol* (2006) 549:63–70. doi:10.1016/j.ejphar.2006.08.013
59. Kumarnsit E, Keawpradub N, Nuankaew W. Effect of *Mitragyna speciosa* aqueous extract on ethanol withdrawal symptoms in mice. *Fitoterapia* 2007;78(1): 182–185.
60. Farah Idayu N, Taufik Hidayat M, Moklas MAM, Sharida F, Nurul Raudzah AR, Shamima AR, Apriyani E. Antidepressant-like effect of mitragynine isolated from *Mitragyna speciosa* Korth in mice model of depression. *Phytomedicine* 2011;18(1):402–407.

61. Ilmie MU, Jaafar H, Mansor SM, Abdullah JM. Subchronic toxicity study of standardized methanolic extract of *Mitragyna speciosa* Korth in Sprague-Dawley Rats. *Front. Neurosci.* 2015;9:1–6.
62. Harizal SN, Mansor SM, Hasnan J, Tharakan JKJ, Abdullah J. Acute toxicity study of the standardized methanolic extract of *Mitragyna speciosa* Korth in Rodent. *J. Ethnopharmacol.* 2010;131:404–409.
63. Parthasarathy S, Ramanathan S, Ismail S. et al. Determination of mitragynine in plasma with solid-phase extraction and rapid HPLC–UV analysis, and its application to a pharmacokinetic study in rat. *Analytical and Bioanalytical Chemistry.* 2010;397:2023–2030.
64. Zhanglei L. Determination of kratom using high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Am J Chem Appl.* 2015;2(4):61–5. 45. Fuenffinger N, Ritchie M, Ruth A, Gryniwicz-Ruzicka C. Evaluation of ion mobility spectrometry for the detection of mitragynine in kratom products. *J Pharm Biomed Anal.* 2017;134:282–6. doi:10.1016/j.jpba.2016.11.055
65. Philipp AA, Wissenbach DK, Zoerntlein SW, et al. Studies on the metabolism of mitragynine, the main alkaloid of the herbal drug Kratom, in rat and human urine using liquid chromatography-linear ion trap mass spectrometry. *Journal of Mass Spectrometry.* 2009;44:1249–1261.
66. Philipp AA, Meyer MR, Wissenbach DK et al. Monitoring of kratom or Krypton intake in urine using GC-MS in clinical and forensic toxicology. *Analytical and Bioanalytical Chemistry.* 2011;400:127–135.
67. Philipp AA, Wissenbach DK, Weber AA, Zapp J, Maurer HH. Metabolism studies of the Kratom alkaloids mitraciliatine and isopaynantheine, diastereomers of the main alkaloids mitragynine and paynantheine, in rat and human urine using liquid chromatography-linear ion trap-mass spectrometry. *Journal of Chromatography.* 2011;879:1049–1055.
68. Phillipson JD, Hemingway SR. Chromatographic and spectroscopic methods for the identification of alkaloids from herbarium samples of the genus *Uncaria*. *Journal of Chromatography.* 1975;105:163–178.
69. Basiliere S, Bryand K, Kerrigan S. Identification of five *Mitragyna* alkaloids in urine using liquid chromatography-quadrupole/time of flight mass spectrometry. *J. Chromatogr.* 2018;1080:11–19.
70. Lelono AA, Latifah IL, Herdiawan H, Cahyani RW. Extraction and identification of Mitragynine from the Kratom Leaf (*Mitragyna speciosa*) using HFC-134a subcritical system. The 6th International Symposium on Applied Chemistry (ISAC) 2020. IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering 1011 (2021) 012045 IOP Publishing doi:10.1088/1757-899X/1011/1/012045
71. Guddat S, Gurgens C, Steinhart V, Schdnzer W, Thevis M. Mitragynine (Kratom) - Monitoring in sports drug testing. *Drug Test. Anal.* 2016;8:1114–1118.
72. Eggleston W, Stoppacher R, Suen K, Marraffa JM, Nelson LS. Kratom use and toxicities in the United States. *Pharmacotherapy.* 2019;39(7):775–7.
73. Hanna J. Bogus Kratom market exposed. *Entheogen Rev.* 2012;12(1):26–8.
74. Kuehn B. Kratom-related deaths. *JAMA.* 2019;321(20):1966.
75. Dixon RB, Waggoner D, Davis M, Rembold K, Dasgupta A. Contamination of some kratom products with salmonella. *Ann Clin Lab Sci.* 2019;49(5):675–7.
76. Multistate Outbreak of Salmonella Infections Linked to Kratom (Final Update). Centers for Disease Control and Prevention. 2018. URL: <https://www.cdc.gov/salmonella/kratom-02-18/index.html>
77. Swogger MT, Walsh Z. Kratom use and mental health: a systematic review. *Drug Alcohol Depend.* 2018;183:134–40.
78. Ismail I, Wahab S, Sidi H, Das S, Lin LJ, Razali R. Kratom and future treatment for the opioid addiction and chronic pain: periculo beneficium? *Curr Drug Targets.* 2019;20(2):166–72.