УДК 616.8-085:615.015.6

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ЗАВИСИМОСТИ ОТ СИНТЕТИЧЕСКИХ ПСИХОСТИМУЛЯТОРОВ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О НЕЙРОТОКСИЧНОСТИ МЕФЕДРОНА И A-PVP

Мурадова М.С.
Национальный медицинский центр,
Республика Узбекистан

Аннотация

Актуальность. Синтетические катиноны относятся к наиболее быстро развивающимся группам новых психоактивных веществ и характеризуются выраженным психостимулирующим и аддиктивным потенциалом. Среди них клинически значимое место занимают мефедрон (4-метилметкатинон, 4-MMC) и α-PVP (α-пирролидиновалерофенон). Воздействие данных веществ связано с изменением активности моноаминергических нейромедиаторных систем, прежде всего дофаминергической, норадренергической и серотонинергической. Несмотря на накопление экспериментальных и клинических сведений, механизмы хронического поражения центральной нервной системы при сформированной зависимости изучены недостаточно.

Цель исследования. Систематизировать современные представления о нейрофармакологических и потенциальных патогенетических механизмах поражения центральной нервной системы при употреблении мефедрона и α-PVP, оценить роль нарушения моноаминергической передачи, окислительного стресса, митохондриальной дисфункции, нейровоспаления и нарушения нейропластичности, а также обобщить данные о когнитивных и психоневрологических последствиях употребления данных веществ.

Материалы и методы. Проведен аналитический обзор публикаций в базе PubMed/MEDLINE и международных научных изданиях. Поиск проводился по ключевым словам synthetic cathinones, mephedrone, 4-MMC, α-PVP, neurotoxicity, central nervous system, dopamine, serotonin, norepinephrine, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, neuroinflammation, cognition, memory, BDNF, GDNF. Основное внимание уделялось систематическим обзорам, экспериментальным и клиническим исследованиям 2016–2026 гг. с включением более ранних фундаментальных работ.

Результаты. Установлено, что мефедрон является субстратом моноаминовых транспортеров и способствует высвобождению дофамина, норадреналина и серотонина, тогда как α-PVP преимущественно ингибирует транспортеры дофамина и норадреналина. Экспериментальные исследования мефедрона демонстрируют возможность нарушения функции моноаминергических систем, усиления перекисного окисления липидов и митохондриальной дисфункции. Вместе с тем результаты исследований нейротоксичности мефедрона неоднородны и зависят от дозы, режима введения, температуры окружающей среды и используемой экспериментальной модели. Для α-PVP имеются убедительные данные о выраженном воздействии на дофаминергическую и норадренергическую системы, однако сведения о долгосрочных последствиях хронического употребления значительно ограничены. У человека описаны когнитивные, психотические и другие нейропсихиатрические проявления, однако причинно-следственная связь между

хроническим употреблением конкретного синтетического катинона и стойким поражением ЦНС требует дальнейшего изучения.

Заключение. Поражение центральной нервной системы при употреблении синтетических катинонов следует рассматривать как потенциально многофакторный процесс, в котором взаимодействуют моноаминергическая дисрегуляция, окислительный стресс, нарушение митохондриальной функции, изменения нейропластичности и, вероятно, нейровоспалительные механизмы. Наиболее доказанными являются нейрофармакологические эффекты и экспериментальные метаболические изменения; клиническая доказательная база хронической нейротоксичности остается ограниченной. Перспективным направлением является комплексное клинико-неврологическое, нейропсихологическое и биохимическое обследование пациентов с зависимостью от мефедрона и α-PVP с изучением маркеров окислительного стресса и нейротрофической регуляции.

Ключевые слова: синтетические катиноны, мефедрон, α-PVP, центральная нервная система, нейротоксичность, дофамин, серотонин, норадреналин, окислительный стресс, митохондриальная дисфункция, когнитивные нарушения, BDNF, GDNF.

Введение

Распространение новых психоактивных веществ является одной из актуальных проблем современной наркологии, психиатрии, неврологии и токсикологии. Синтетические катиноны представляют собой химически неоднородную группу веществ, структурно связанных с природным катихноном растения Catha edulis. В международных системах мониторинга они относятся к наиболее многочисленным группам новых психоактивных веществ. Систематический обзор Daziani et al., включивший 76 исследований, продемонстрировал широкий спектр неврологических и нейротоксических эффектов синтетических катинонов, одновременно подчеркнув недостаток клинических исследований хронического воздействия данных веществ на нервную систему [1].

Особое внимание привлекают мефедрон и α-PVP. Мефедрон, или 4-метилметкатинон (4-MMC), относится к β-кетамфетаминам и обладает выраженной психостимулирующей активностью. α-PVP относится к пирролидиновым катинонам и по фармакологическим характеристикам близок к MDPV. Оба вещества способны вызывать выраженную психостимуляцию, эйфорию, повышение двигательной активности, бессонницу и изменения эмоционально-поведенческой сферы [2–5]. Фармакологические различия между этими веществами имеют принципиальное значение. Мефедрон взаимодействует с транспортерами дофамина, норадреналина и серотонина, способствуя высвобождению соответствующих моноаминов. Современные экспериментальные данные подтверждают, что он действует как субстрат высокоаффинных моноаминовых транспортеров [6,7]. α-PVP характеризуется преимущественным ингибированием транспортеров дофамина и норадреналина и относительно слабым влиянием на серотонинергическую систему [4,5]. Такая фармакологическая неоднородность предполагает возможность формирования различного клинического и патогенетического профиля неврологических нарушений. Острая токсичность синтетических катинонов изучена значительно лучше, чем последствия длительного употребления. В клинических наблюдениях описаны ажитация, гипертермия, судороги, нарушения сознания, психоз, галлюцинации и делириозные состояния [1,3,5]. Однако вопрос о том, каким образом

повторное воздействие синтетических катинонов трансформируется в стойкие функциональные или структурно-метаболические нарушения ЦНС, остается открытым.

В связи с этим актуальным является анализ потенциальных патогенетических механизмов хронического поражения нервной системы при зависимости от мефедрона и α-PVP.

Материалы и методы.

Проведен аналитический обзор современной научной литературы, посвященной нейрофармакологии, нейротоксичности и клиническим последствиям употребления синтетических катинонов.

Поиск проводился в базе PubMed/MEDLINE по следующим ключевым словам и их комбинациям: synthetic cathinones, mephedrone, 4-MMC, α-PVP, alpha-pyrrolidinovalerophenone, neurotoxicity, dopamine, serotonin, norepinephrine, monoamine transporter, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, neuroinflammation, cognition, memory, psychosis, BDNF, GDNF.

Основное внимание уделялось публикациям 2016–2026 гг., при этом в обзор включались более ранние работы, имеющие фундаментальное значение для характеристики фармакологического действия мефедрона и α-PVP.

При анализе результатов отдельно учитывались:

1. исследования in vitro;
2. исследования на животных моделях;
3. клинические исследования у человека;
4. систематические обзоры и метаанализы.

Особое внимание уделялось разграничению экспериментально доказанных механизмов и гипотетических патогенетических звеньев, требующих клинической верификации.

Фармакологические особенности синтетических катинонов. Синтетические катиноны являются производными β-кетамфетамина и обладают способностью изменять активность моноаминовых систем. В зависимости от химической структуры соединения могут действовать как субстраты-транспортеры, индуцируя высвобождение нейромедиаторов, или как ингибиторы обратного захвата. Функциональная активность DAT, NET и SERT определяет выраженность дофаминергических, норадренергических и серотонинергических эффектов. Мефедрон характеризуется взаимодействием с тремя основными моноаминовыми транспортерами. Исследования на клеточных и нейрональных моделях показали, что он способствует высвобождению дофамина и серотонина и одновременно влияет на транспорт норадреналина [6,7]. Современные исследования также показывают, что некоторые метаболиты мефедрона сохраняют фармакологическую активность в отношении моноаминовых транспортеров. Это имеет значение для понимания продолжительности и вариабельности его эффектов [8,9]. α-PVP имеет другой фармакологический профиль. Основными мишенями являются DAT и NET, что способствует повышению внеклеточного уровня дофамина и норадреналина. Именно этим механизмом объясняются выраженные психостимулирующие и симпатомиметические эффекты вещества [4,5].

Таким образом, уже на уровне первичного нейрофармакологического воздействия мефедрон и α-PVP имеют существенные различия, которые необходимо учитывать при сравнительном изучении их хронического воздействия.

Дофаминергическая система и формирование зависимости. Дофаминергическая система занимает центральное место в механизмах формирования зависимости от психостимуляторов. Повышение концентрации дофамина в структурах системы вознаграждения связано с формированием эйфории, усилением мотивационного поведения и подкреплением употребления

вещества. Для мефедрона экспериментально показано повышение внеклеточной концентрации дофамина в структурах мозга [7]. В современных исследованиях также подтверждено, что его действие на DAT связано с обратным транспортом моноаминов [6].

При повторном употреблении постоянная стимуляция дофаминергической системы может сопровождаться компенсаторными изменениями рецепторного и транспортного аппарата. В экспериментальной модели повторного воздействия мефедрона выявлялись изменения плотности DAT и D2-рецепторов, а также показателей тирозингидроксилазы [10]. Для α-PVP характерно мощное воздействие на DAT, что способствует выраженной дофаминергической стимуляции [4,5]. Следовательно, хроническое воздействие обоих веществ потенциально способно приводить к нейроадаптивным изменениям дофаминергической системы. Однако степень и клиническое значение этих изменений у человека требуют дальнейшего изучения.

Серотонинергическая система и особенности действия мефедрона. Серотонинергическая система особенно важна при изучении мефедрона, поскольку его фармакологический профиль отличается от α-PVP более выраженным воздействием на SERT. Экспериментальные исследования показали, что мефедрон способствует высвобождению серотонина через SERT [6,7].

При этом исследования нейротоксичности серотонинергической системы дают неоднозначные результаты. В некоторых экспериментальных моделях повторное введение мефедрона сопровождалось снижением функции серотониновых транспортеров и изменениями соответствующих ферментов [10]. Однако другие исследования не выявляли стойкого истощения серотонина или структурного повреждения нервных окончаний. Поэтому нейротоксический эффект мефедрона в отношении серотонинергической системы нельзя считать однозначно доказанным. Pantano et al. подчеркнули, что результаты исследований существенно зависят от дозы, режима введения, температуры окружающей среды и вида экспериментального животного [11]. Это положение имеет принципиальное значение при интерпретации результатов и предотвращает прямую экстраполяцию экспериментальных данных на пациентов с зависимостью.

Окислительный стресс. Окислительный стресс рассматривается как одно из потенциальных звеньев нейротоксического действия психостимуляторов. Высокая интенсивность моноаминергического обмена, увеличение метаболической нагрузки и изменение митохондриальной функции способны сопровождаться повышением продукции реактивных форм кислорода. В экспериментальном исследовании Camarasa et al. повторное воздействие мефедрона сопровождалось увеличением перекисного окисления липидов во фронтальной коре и изменениями антиоксидантной защиты [10]. Другие экспериментальные данные также демонстрируют увеличение MDA и снижение активности отдельных антиоксидантных систем после воздействия мефедрона, особенно при сочетании с другими психоактивными веществами [12]. MDA представляет собой один из продуктов перекисного окисления липидов и может использоваться как лабораторный индикатор окислительного повреждения. Однако он не является специфическим маркером нейротоксичности.

Поэтому при клиническом исследовании пациентов с зависимостью целесообразно рассматривать MDA только в комплексе с клиническими и нейрофизиологическими показателями.

Митохондриальная дисфункция. Митохондриальная дисфункция является одним из наиболее интересных потенциальных механизмов повреждения нейронов при воздействии психостимуляторов. Нервная ткань обладает высокой потребностью в ATP, поэтому нарушение окислительного фосфорилирования может приводить к функциональному дефициту нейронов. Naserzadeh et al. исследовали непосредственное влияние мефедрона на митохондрии гиппокампа, коры и мозжечка. Было показано снижение активности комплексов II и IV дыхательной цепи,

увеличение митохондриальных ROS, нарушение мембранного потенциала, набухание митохондрий, повреждение наружной мембраны и снижение ATP [13]. Эти результаты позволяют предполагать наличие следующей последовательности:

мефедрон → нарушение работы дыхательной цепи → увеличение ROS → повреждение митохондрий → снижение ATP → энергетический дефицит нейронов → нарушение нейрональной функции.

Однако исследование проводилось на изолированных митохондриях, поэтому прямое перенесение полученных результатов на пациентов невозможно. Тем не менее данный механизм представляет значительный интерес как потенциальное звено хронического нейронального повреждения и требует клинической проверки.

Возможная роль нейровоспаления. Современные исследования синтетических катинонов также рассматривают возможное участие нейровоспалительных процессов. Потенциальная связь между окислительным стрессом и воспалительной реакцией может реализовываться через повреждение клеточных структур и активацию клеточных механизмов иммунного ответа нервной системы. В обзорах последних лет нейровоспаление рассматривается как одно из возможных последствий воздействия синтетических катинонов [1,14]. Однако доказательность этого механизма существенно ниже, чем доказательность прямого воздействия на моноаминовые транспортеры. Поэтому в настоящее время нейровоспаление следует рассматривать как вероятное патогенетическое звено, требующее дальнейшей экспериментальной и клинической верификации.

Нарушение нейропластичности и нейротрофические факторы. Хроническое воздействие психостимуляторов может сопровождаться изменением процессов нейропластичности. BDNF является одним из основных нейротрофических факторов, регулирующих выживание нейронов, синаптическую пластичность, процессы обучения и памяти. GDNF участвует в поддержании жизнеспособности нейронов и особенно важен для дофаминергических структур. В связи с этим изучение BDNF и GDNF у пациентов с зависимостью от синтетических катинонов представляет значительный научный интерес. Однако существующая литература не позволяет рассматривать изменение уровня BDNF или GDNF как специфический признак нейротоксического поражения мефедроном или α-PVP. Их потенциальная диагностическая ценность может быть раскрыта только при комплексном анализе вместе с неврологическими, когнитивными и нейрофизиологическими показателями.

Когнитивные нарушения. Когнитивные нарушения относятся к наиболее важным возможным последствиям употребления психостимуляторов. У лиц, употреблявших мефедрон, были выявлены изменения памяти и рабочей памяти. В исследовании Freeman et al. 20 пользователей мефедрона сравнивались с 20 контрольными участниками; у пользователей отмечалось снижение воспроизведения текста, а острое употребление сопровождалось ухудшением рабочей памяти [15]. Однако данное исследование нельзя рассматривать как доказательство хронического нейродегенеративного процесса, поскольку оно оценивало преимущественно острые когнитивные эффекты. Экспериментальные исследования дают дополнительные основания предполагать влияние повторного употребления на память. В работе Camarasa et al. после повторного введения мефедрона у животных сохранялось нарушение показателей референсной памяти через неделю после прекращения экспозиции [10].

Таким образом, имеются основания предполагать связь мефедрона с нарушениями отдельных когнитивных функций, однако необходимы длительные клинические исследования, позволяющие определить стойкость и клиническую значимость этих изменений.

Психотические и эмоционально-поведенческие нарушения. Синтетические катиноны могут сопровождаться выраженными психотическими и поведенческими проявлениями. Для α-PVP описаны галлюцинации, ажитация, агрессивное поведение, делириозные состояния и другие психоневрологические проявления [4,5]. Современный систематический обзор и метаанализ Daswani et al., включивший 32 исследования, показал ассоциацию употребления синтетических катинонов с психотическими симптомами; оцененная объединенная доля таких проявлений составила 0,380, однако авторы подчеркнули значительную неоднородность исследований и невозможность по имеющимся данным точно определить распространенность индуцированного психоза [16].

Поэтому при оценке пациентов необходимо разграничивать:

- острые психотические симптомы интоксикации;
- симптомы абстинентного периода;
- устойчивые психотические расстройства;
- эмоционально-поведенческие изменения при хронической зависимости.

Значение гипертермии и системных факторов. Неврологические последствия употребления синтетических катинонов могут зависеть не только от прямого действия вещества. При тяжелой интоксикации возникают гипертермия, дегидратация, тахикардия, артериальная гипертензия, судороги и метаболические нарушения. Гипертермия имеет особое значение для экспериментальной нейротоксикологии мефедрона. Pantano et al. показали, что выраженность экспериментальных изменений серотонинергической и дофаминергической систем зависит от температуры окружающей среды [11]. Следовательно, при оценке нейротоксического эффекта необходимо учитывать возможность взаимодействия нескольких факторов:

фармакологическое действие вещества + гипертермия + гипоксия/гипоперфузия + метаболические нарушения + обезвоживание + полисубстантное употребление.

Это особенно важно при анализе клинических случаев тяжелой интоксикации.

Таблица 1

Сравнительная характеристика мефедрона и α-PVP

Показатель	Мефедрон	α-PVP
Химическая группа	β-кетамфетамин	пирролидиновый катинон
Основные мишени	DAT, NET, SERT	преимущественно DAT, NET
Дофаминергическое действие	выраженное	выраженное
Норадренергическое действие	выраженное	выраженное
Серотонинергическое действие	относительно выраженное	значительно слабее
Основной механизм	преимущественно высвобождение моноаминов	преимущественно блокада обратного захвата
Экспериментальные данные об окислительном стрессе	имеются	ограничены
Данные о митохондриальной дисфункции	имеются	ограничены

Показатель	Мефедрон	α-PVP
Данные о когнитивных нарушениях	имеются, но ограничены	недостаточны
Данные о хронических последствиях	недостаточны	особенно ограничены
Основная проблема доказательной базы	неоднородность экспериментальных моделей	недостаток длительных клинических исследований

Фармакологические различия между веществами подтверждены экспериментальными и клинико-токсикологическими исследованиями [4–9].

Таблица 2

Основные патогенетические механизмы и возможные диагностические маркеры

Патогенетический механизм	Предполагаемые изменения	Потенциальные клинические проявления	Возможные методы оценки
Дисрегуляция дофаминергической системы	Изменение DAT/D2-рецепторов, повышение дофаминергической активности	зависимость, импульсивность, психомоторные нарушения	клиническая оценка, нейропсихологические тесты
Дисрегуляция серотонинергической системы	Изменение SERT и серотонинергической передачи	эмоциональные и когнитивные нарушения	нейропсихологическое обследование
Окислительный стресс	повышение продуктов перекисного окисления липидов	утомляемость, когнитивные нарушения, неспецифический неврологический дефицит	MDA и антиоксидантные показатели
Митохондриальная дисфункция	нарушение дыхательной цепи, снижение ATP	снижение функционального резерва нервной системы	экспериментальные/биохимические показатели
Нарушение нейропластичности	изменение нейротрофической поддержки	когнитивный дефицит	BDNF, GDNF
Возможное нейровоспаление	активация воспалительных механизмов	когнитивные и эмоционально-поведенческие нарушения	воспалительные маркеры в рамках специальных исследований
Системная токсичность	гипертермия, метаболические нарушения	судороги, энцефалопатия, нарушение сознания	клинико-лабораторное обследование

Данная таблица отражает гипотетическую клинико-патогенетическую модель, а не утверждает специфичность перечисленных маркеров для синтетических катинонов.

Проблема хронического поражения ЦНС. Одним из наиболее существенных пробелов современной литературы является отсутствие достаточного количества долгосрочных клинических исследований.

Большинство работ посвящено:

- острой интоксикации;

- токсикологическим особенностям;
- фармакологии;
- экспериментальной нейротоксичности;
- психотическим симптомам.

При этом существенно меньше исследований направлено на пациентов с сформированной зависимостью, длительным употреблением и объективно подтвержденными неврологическими нарушениями. Это особенно важно для α-PVP. Обзор Nóbrega и Dinis-Oliveira отмечает ограниченность знаний как о краткосрочных, так и о долгосрочных эффектах α-PVP и его метаболитов [4]. Следовательно, остается недостаточно изученным вопрос о том, существуют ли специфические клинические и биохимические признаки хронического поражения ЦНС, позволяющие дифференцировать последствия употребления различных синтетических катинонов.

Научные пробелы и перспективные направления. Анализ современной литературы позволяет выделить несколько нерешенных вопросов.

Первое. Не определена структура хронического неврологического синдрома при зависимости от синтетических катинонов.

Второе. Недостаточно изучена связь между продолжительностью и интенсивностью употребления и выраженностью когнитивных нарушений.

Третье. Не установлено, имеются ли специфические различия поражения ЦНС у пациентов, употребляющих мефедрон и α-PVP.

Четвертое. Ограничены сведения о взаимосвязи окислительного стресса с клинической тяжестью неврологических нарушений.

Пятое. Недостаточно изучена диагностическая ценность BDNF и GDNF при зависимости от синтетических катинонов.

Шестое. Практически отсутствуют комплексные исследования, одновременно оценивающие неврологический статус, когнитивные функции, биохимические маркеры и объективные нейрофизиологические показатели.

Последнее направление особенно важно, поскольку позволяет перейти от изучения отдельных механизмов к формированию комплексной клинико-патогенетической модели.

Обсуждение.

Совокупность современных данных позволяет сформулировать несколько принципиальных положений. Во-первых, нейрофармакологическое действие мефедрона и α-PVP хорошо согласуется с их выраженным аддиктивным потенциалом. Мефедрон воздействует на DAT, NET и SERT и способствует высвобождению моноаминов, тогда как α-PVP преимущественно ингибирует DAT и NET [4,6,7]. Во-вторых, экспериментальные исследования подтверждают возможность метаболического повреждения нервной ткани. Для мефедрона описаны усиление перекисного окисления липидов и нарушения митохондриальной функции [10,13]. В-третьих, имеются клинические данные о когнитивных и психотических нарушениях, однако их интерпретация ограничена небольшими выборками, полисубстантным употреблением и отсутствием длительного наблюдения [15,16]. В-четвертых, наиболее существенным ограничением является недостаток исследований пациентов с длительно сформированной зависимостью. Поэтому наличие экспериментальной нейротоксичности не следует автоматически интерпретировать как доказательство стойкого структурного повреждения мозга у каждого пациента.

С научной точки зрения наиболее обоснованной является модель, согласно которой хроническое воздействие синтетических катинонов может формировать комплекс взаимосвязанных нарушений:

моноаминергическая дисрегуляция → метаболическая перегрузка → окислительный стресс → митохондриальная дисфункция → нарушение нейрональной энергетики → изменение нейропластичности → когнитивные и эмоционально-поведенческие нарушения.

Нейровоспалительные механизмы могут дополнять данную цепь, однако требуют дальнейшего подтверждения.

Заключение.

Синтетические катиноны мефедрон и α-PVP обладают выраженным психостимулирующим действием и способны существенно изменять функцию центральной нервной системы. Мефедрон характеризуется воздействием на DAT, NET и SERT с выраженным влиянием на дофаминергическую и серотонинергическую передачу, тогда как α-PVP преимущественно воздействует на DAT и NET. Эти различия формируют различные фармакологические профили веществ. Экспериментальные данные позволяют рассматривать окислительный стресс и митохондриальную дисфункцию как потенциально значимые механизмы повреждения нервной ткани. Для мефедрона такие изменения продемонстрированы в экспериментальных моделях, включая повышение перекисного окисления липидов, нарушение активности митохондриальных комплексов и снижение ATP. Клинические исследования свидетельствуют о наличии когнитивных и психотических нарушений при употреблении синтетических катинонов, однако доказательная база хронического поражения ЦНС остается ограниченной. Особенно недостаточно изучены пациенты с длительно сформированной зависимостью от мефедрона и α-PVP. Не определены четкие клинико-патогенетические критерии хронического поражения ЦНС и не установлена диагностическая ценность сочетанного определения маркеров окислительного стресса и нейротрофической регуляции.

В связи с этим перспективным является проведение комплексного клинико-неврологического, нейропсихологического, нейрофизиологического и биохимического исследования пациентов с зависимостью от синтетических психостимуляторов с определением MDA, BDNF и GDNF и последующим анализом их взаимосвязи с длительностью и интенсивностью употребления, выраженностью когнитивных нарушений и объективными показателями функционального состояния нервной системы.

Полученные данные могут стать основой для формирования клинико-патогенетической модели хронического поражения центральной и периферической нервной системы и разработки алгоритма раннего выявления неврологических осложнений при зависимости от синтетических психостимуляторов.

Литература

1. Daziani G, Lo Faro AF, Montana V, Goteri G, Pesaresi M, Bambagiotti G, Montanari E, Giorgetti R, Montana A. Synthetic Cathinones and Neurotoxicity Risks: A Systematic Review. Int J Mol Sci. 2023;24(7):6230. doi:10.3390/ijms24076230.
2. Karila L, Lafaye G, Scocard A, Cottencin O, Benyamina A. MDPV and α-PVP use in humans: The twisted sisters. Neuropharmacology. 2018;134(Pt A):65-72. doi:10.1016/j.neuropharm.2017.10.007.

3. Pantano F, Tittarelli R, Mannocchi G, Pacifici R, di Luca A, Busardò FP, Marinelli E. Neurotoxicity induced by mephedrone: An up-to-date review. Curr Neuropharmacol. 2017;15(5):738-749. doi:10.2174/1570159X14666161130130718.
4. Nóbrega L, Dinis-Oliveira RJ. The synthetic cathinone α-pyrrolidinovalerophenone (α-PVP): pharmacokinetic and pharmacodynamic clinical and forensic aspects. Drug Metab Rev. 2018;50(2):125-139. doi:10.1080/03602532.2018.1448867.
5. Brandt SD, Baumann MH. DARK Classics in Chemical Neuroscience: α-Pyrrolidinovalerophenone ("Flakka"). ACS Chem Neurosci. 2019;10(1):67-77. doi:10.1021/acschemneuro.8b00525.
6. Sitte HH, et al. Mephedrone induces partial release at human dopamine transporters but full release at human serotonin transporters. Neuropharmacology. 2023. PMID:37703919.
7. Baumann MH, Ayestas MA Jr, Partilla JS, et al. The designer methcathinone analogs, mephedrone and methylone, are substrates for monoamine transporters in brain tissue. Neuropsychopharmacology. 2012;37(5):1192-1203. PMID:22169943.
8. Mayer FP, Wimmer L, Dillon-Carter O, et al. Phase I metabolites of mephedrone display biological activity as substrates at monoamine transporters. Br J Pharmacol. 2016;173(19):2865-2875. PMID:27391165.
9. Luethi D, et al. Stereochemistry of phase-1 metabolites of mephedrone determines their effectiveness as releasers at the serotonin transporter. Neuropharmacology. 2019. PMID:30610839.
10. Camarasa J, Pubill D, Escubedo E. Neuronal changes and oxidative stress in adolescent rats after repeated exposure to mephedrone. Toxicol Appl Pharmacol. 2015;286(3):216-223. doi:10.1016/j.taap.2015.03.015.
11. Pantano F, Tittarelli R, Mannocchi G, et al. Neurotoxicity induced by mephedrone: An up-to-date review. Curr Neuropharmacol. 2017;15(5):738-749. doi:10.2174/1570159X14666161130130718.
12. Mephedrone and nicotine: oxidative stress and behavioral interactions in animal models. Neurotox Res. 2015. PMID:25862193.
13. Naserzadeh P, Taghizadeh G, Atabaki B, Seydi E, Pourahmad J. A comparison of mitochondrial toxicity of mephedrone on three separate parts of brain including hippocampus, cortex and cerebellum. Neurotoxicology. 2019;73:40-49. doi:10.1016/j.neuro.2019.02.014.
14. Synthetic Cathinones: Epidemiology, Toxicity, Potential for Abuse, and Current Public Health Perspective. [Review]. 2024. PMID:38671986.
15. Freeman TP, Morgan CJ, Vaughn-Jones J, Hussain N, Karimi K, Curran HV. Cognitive and subjective effects of mephedrone and factors influencing use of a 'new legal high'. Addiction. 2012;107(4):792-800. doi:10.1111/j.1360-0443.2011.03719.x.
16. Daswani RR, Choles CM, Kim DD, Barr AM. A systematic review and meta-analysis of synthetic cathinone use and psychosis. Psychopharmacology (Berl). 2024;241(5):875-896. doi:10.1007/s00213-024-06569-x.
17. Zawilska JB, Wojcieszak J. α-Pyrrolidinopentiophenone (α-PVP): a new designer drug with unpredictable clinical effects. Forensic Sci Int. 2015;248:1-6.
18. Prosser JM, Nelson LS. The toxicology of bath salts: a review of synthetic cathinones. J Med Toxicol. 2012;8(1):48-59.
19. German CL, Fleckenstein AE, Hanson GR. Bath salts and synthetic cathinones: an emerging designer drug class. Subst Abuse Rehabil. 2014;5:1-17.
20. Valente MJ, de Pinho PG, de Lourdes Bastos M, Carvalho M, Carvalho F. Khat and synthetic cathinones: a review. Arch Toxicol. 2014;88(1):15-45.

21. Simmler LD, Buser TA, Donzelli M, et al. Pharmacological characterization of designer cathinones in vitro. Br J Pharmacol. 2013;168(2):458-470.
22. Simmler LD, Liechti ME. Pharmacology of MDMA- and amphetamine-like new psychoactive substances. Handb Exp Pharmacol. 2018;252:143-164.
23. Baumann MH, Partilla JS, Lehner KR, et al. Powerful cocaine-like actions of 3,4-methylenedioxypyrovalerone (MDPV), a principal constituent of psychoactive bath salts products. Neuropsychopharmacology. 2013;38(4):552-562.
24. Marusich JA, Grant KR, Blough BE, Wiley JL. Effects of synthetic cathinones on psychomotor activity in mice. Neuropharmacology. 2012;62(1):203-211.
25. Watterson LR, Olive MF. Synthetic cathinones and neurobehavioral effects. Neurosci Biobehav Rev. 2014;47:1-12.
26. Beck O, Franzen L, Bäckberg M, Signell P, Helander A. Toxicity evaluation of α-pyrrolidinovalerophenone (α-PVP): results from intoxication cases within the STRIDA project. Clin Toxicol (Phila). 2016;54(7):568-575.
27. Nóbrega L, Dinis-Oliveira RJ. The synthetic cathinone α-pyrrolidinovalerophenone: pharmacokinetic and pharmacodynamic clinical and forensic aspects. Drug Metab Rev. 2018;50(2):125-139.
28. Glennon RA, Young R. Neurobiology of synthetic cathinones and related psychostimulants. Curr Top Behav Neurosci. 2016;32:1-24.