

УДК 61

DOI 10.21661/r-130075

*А.В. Анцыборов, В.В. Мрыхин***СИНТЕТИЧЕСКИЕ КАТИНОНЫ «СОЛИ ДЛЯ ВАНН»: МЕХАНИЗМ
ДЕЙСТВИЯ, ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, КЛИНИКА,
ФОРМИРОВАНИЕ ЗАВИСИМОСТИ**

Аннотация: по мнению авторов, синтетические катиноны – это новый класс дизайнерских наркотиков, обладающий психостимулирующим действием, на пике интоксикации способный вызывать галлюцинаторные нарушения, острые паранойяльные нарушения психотического уровня, развитие делириозных нарушений, аффективные расстройства, сопоставимые с кокаином, метилendioксиметамфетамином (МДМА), и другими наркотическими веществами с амфетамин-подобным эффектом. Первые сообщения о синтетических катинонах появились в начале 2009 года. На теневом рынке данные вещества позиционируются как «соли для ванн». Законодательство Европейских стран относит данные вещества к наркотическим с 2010 года, в США синтетические катиноны включены список наркотических веществ с 2011 г., в Российской Федерации данные вещества отнесены к наркотическим согласно Постановлению Правительства РФ от 31 декабря 2009 г. №1186 «О внесении изменений в некоторые постановления Правительства Российской Федерации по вопросам, связанным с оборотом наркотических средств». Последние клинические исследования свидетельствуют о дизрегуляторном влиянии синтетических катинонов на центральную моноаминовую систему, что является одним из основных механизмов действия синтетических катинонов, и лежит в основе поведенческих нарушений вследствие употребления. В обзоре приводятся данные о химической структуре синтетических катинонов, механизмах развития зависимости, токсикологии, клинических аспектах употребления.

Ключевые слова: синтетические катиноны, соли для ванн, мефедрон, метилон, МДПВ, психостимуляторы, дизайнерские наркотики, токсикология, клиника, психозы, обзор.

A.V. Antsyborov, V.V. Mrykhin

SYNTHETIC CATHINONE “BATH SALTS”: THE MECHANISM OF ACTION, TOXICOLOGICAL ASPECTS, CLINIC, DEPENDENCE DEVELOPMENT

Abstract: *according to the authors synthetic cathinone is a new class of designer drugs with psychoactive effect at the peak of intoxication which can cause hallucinatory disorders, acute paranoid disorders of psychotic level, the development of delirious disorders, affective disorders comparable to cocaine, methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and other drugs with amphetamine-like effect. The first reports of synthetic cathinone appeared in early 2009. On the black market, these substances were marketed as «bath salts». The legislation of the European countries have been carrying these substances to the drug since 2010, in the United States synthetic cathinone has been included in the list of narcotic substances since 2011, in the Russian Federation, these substances can be attributed to narcotic according to the Decree of the RF Government dated 31 December 2009 №1186 «About modification of some resolutions of the Government of the Russian Federation on issues related to trafficking in narcotic drugs». Recent clinical studies indicate dysregulation effect of synthetic cathinone's on central monoamine system, which is one of the main mechanisms of synthetic cathinone's action, and is the basis of behavioral disorders due to use. The review provides data about the chemical structure of synthetic cathinone's, mechanisms of addiction, toxicology, clinical aspects of use.*

Keywords: *synthetic cathinone, bath salts, mephedrone, methylone, MDPV, stimulants, designer drugs, toxicology, clinical studies, psychosis, reviews.*

Цель: анализ психоактивных эффектов и механизмов формирования зависимости, биологических, токсикологических, клинических аспектов, вызванных употреблением синтетических катинонов.

Материалы: рецензируемая научная литература по синтетическим каннабиноидам последних 5–7 лет, собственные клинические наблюдения.

Методы: при написании статьи были использованы данные мировых исследований, и собственные клинические наблюдения (19 случаев). Поиск рецензируемых литературных источников осуществлялся с помощью международных медицинских электронных баз PubMed®, Embase™, Web of Science™, Scopus™, Cochrane. Поиск включал в себя комбинации следующих слов: «synthetic cathinone», «bath salts», «synthetic stimulants», «legal highs», «New Psychoactive drugs», «Designer drugs», «club drugs», «toxicology Designer drugs», «pharmacology Designer drugs», «bioavailability Designer drugs», «metabolism Designer drugs», «self-application Designer drugs», «rewarding», «reinforcing», «conditioned place preference», «intoxication legal highs», «withdrawal synthetic cathinone», «dependence on synthetic cathinone», «bath salts addiction», «binding capacity», «damage», «detection», «screening NPS», «psychosis due to the use NPS», «clinic intoxication».

Введение

Дизайнерские наркотики-синтетические соединения, разрабатываемые в нелегальных химических лабораториях, с целью копирования (повторения) психоактивных эффектов, сходных с «классическими» наркотическими веществами (опиоиды, амфетамины, марихуана), с полностью измененной химической формулой, в обход существующих законодательных ограничений. С момента своего появления на теневом рынке, данная группа наркотических веществ, позиционируется в нелегальных интернет-магазинах, как «легальные наркотики». Синтетические катиноны являются одним из наиболее распространенных классов соединений на теневом рынке. В интернет-магазинах они продаются под видом «солей для ванн», «минеральных добавок», и т. д., хотя таковыми не являются. Потребители ищут в синтетических катинонах психостимулирующие эффекты сходные с действием кокаина, метилендиоксиметамфетамина (МДМА), и других амфетамин-подобных наркотических веществ. Употребление, хранение, и покупка синтетических катинонов до 2011 года не явля-

лось противозаконным действием на территории США, пока не были приняты соответствующие законы. В России меры запретительного характера действуют с 2009 года. В предлагаемом обзоре предпринята попытка систематизации накопленных научных данных о синтетических катинонах, механизмах формирования зависимости вследствие их употребления, токсикологических свойствах, фармакологии синтетических катинонов.

Условные сокращения:

METH – метамфетамин.

MDMA – метилендиоксиметамфетамин.

MDPV – метилендиоксипировалерон.

Мефедрон – 4-метилметкатинон.

Метилон – 3,4, метилендиоксиметкатинон.

DA – дофамин.

5-HT – серотонин.

DAT – транспортер дофамина.

SERT – транспортер серотонина.

Краткая история дизайнерских наркотиков

После принятия закона «О контролируемых веществах» в 1970 году в США, многие ПАВ регулируемые данным законодательным актом, стали использоваться в нелегальных лабораториях, в качестве модели веществ, не подпадающих под действующее законодательство. Сам термин «дизайнерские наркотики», стал использоваться с начала 80-х годов прошлого столетия, для описания химических соединений структурно отличающихся от запрещенных законом ПАВ, синтезируемых в теневых лабораториях, с целью обхода существующих юридических запретов [1]. Синтетические опиоиды были первыми соединениями, названными «дизайнерские наркотики», появившиеся в Калифорнии под названием «China White» в 1979 году. Структурно это был модифицированный фентанил, новый наркотик был создан с целью «замены» героина и морфина [1–3]. Многие дизайнерские наркотики были созданы в научных исследовательских лабораториях, с целью изучения тех, или иных фармаколо-

гических эффектов, или с расчетом последующего применения в медицине, в качестве лечебных средств. Применяемые для синтеза средства и используемые химические реакции, а также фармакологические эффекты, новых веществ, были хорошо описаны в доступной медицинской литературе. Многие данные распространённые подобным образом, оказались на вооружении подпольных химиков, чтобы спустя десятилетия, были использованы при синтезе новых психоактивных веществ. Например, MDMA был впервые синтезирован, описан, и запатентован компанией Merck в 1912 году прошлого века. В качестве «уличного наркотика» стал использоваться лишь в 70-х годах, а первые сообщения о развитии зависимости от данного наркотика, появились лишь с середины 80-х годов [4]. После широкого распространения «China White» и других искусственно синтезированных аналогов фентанила, на теневом рынке появились различного рода психостимуляторы, заполнившие нишу дизайнерских наркотиков. В дальнейшем появились дизайнерские наркотики с амфетаминоподобным эффектом: метилendioкси-амфетамин (MDA), метамфетамин (METH), MDMA. Согласно Закону о Контролируемых Веществах (Controlled Substances Act) (США): «...не кто не может быть привлечен к уголовной ответственности за хранение, производство, или потребление аналогов наркотических веществ, до тех пор, пока вновь синтезированные аналоги не будут внесены в список веществ, запрещенных законом...» [74]. Ежегодно возрастающее распространение наркотических средств, привело к необходимости совершенствования законодательной базы в различных странах мира [75]. Так, согласно редакции Закона о Контролируемых Веществах 1986 года, любое вещество, предназначенное для употребления человеком, близкое по химической структуре веществам, внесенным в Список I, или Список II, настоящего закона, имеющее аналогичное, или более выраженное стимулирующее, депрессивное, или галлюциногенное действие, приравнивается к веществам, внесенным в Список I настоящего закона. Аналогичные поправки в действующее законодательство были внесены правительством РФ в январе 2017 года (Постановление Правительства Российской Федерации от 18.01.2017 №26 «О внесении изменений в акты Правитель-

ства Российской Федерации в связи с совершенствованием контроля за оборотом наркотических средств»). Чтобы обойти меры запретительного характера, теневые производители дизайнерских наркотиков, используют две основные тактики: 1) расширили производство аналогов запрещенных веществ, с полностью измененной химической формулой; 2) большинство дизайнерских наркотиков, стали позиционироваться как «не для употребления человеком». Данная стратегия привела к росту производства и употребления синтетических катинонов, не только в США, но и в большинстве Европейских стран. Под огромным многообразием наркотических веществ, входящих в данную группу («соли для ванн»), скрываются синтетические аналоги алкалоидов с психоактивными свойствами, содержащихся изначально в листьях ката (*Catha edulis*)-вечнозеленого кустарника, который растет в ряде стран Восточной Африки и Аравийского полуострова (Сомали, Кения, Эфиопия, Джибути, Йемен, Саудовская Аравия) [73]. Популярность ката в странах, исповедующих ислам, связана еще с тем, что листья последнего добавляют в кофе, и таким образом заменяют запрещенный исламскими канонами алкоголь. В листьях ката содержится ряд алкалоидов с психоактивным действием, ведущую роль в списке занимают катинон (cathinone), и катин (cathine). Как катинон, так и катин, при поступлении в организм препятствуют обратному захвату норадреналина и дофамина, в синаптической щели, что в конечном итоге приводит к росту концентрации последних, и как следствие – развитию стимулирующего и эйфоризирующего эффектов. Впервые, кат попал в поле зрения европейцев в 1762 году, когда ботаник Питер Форскаль, увидел это растение на склоне одной из гор в Йемене. Историки датой открытия ката считают 13 век, когда арабский врач Нагиб ад-Дин, стал давать кат солдатам для снятия усталости. Ад-Дин возможно был первым, кто стал давать солдатам психостимуляторы, а его опыт в дальнейшем, стали использовать многие- в чьи задачи входило повышение эффективности войск на поле боя. Другой его коллега Theodore Aschenbrand – врач прусской армии, настаивал на том, чтобы рекруты поступали в войска, сразу с дозой кокаина. Данный эпизод имел место во время Франко-прусской войны. Годы спустя,

Япония и союзники, стали выдавать амфетамины своим солдатам во время Второй Мировой Войны. Реалиями сегодняшнего дня является использование ката Сомалийскими пиратами, перед своими вылазками. В 1852 году James Vaughn, английский хирург, опубликовал свои зарисовки о жевании ката в Фармацевтическом Вестнике. При употреблении ката в больших дозах, его эффект сравним с эффектом амфетаминов. Обычная доза составляет 100–200 г листьев и стеблей, разжеванных за 3–4 часа. Африканские солдаты в своих самоотчетах после употребления ката, отмечали у себя повышение воинской бдительности (паранойальная настороженность), улучшение концентрации внимания, повышение ощущения боевого братства (повышение эмпатии), а также ускорение мыслительного процесса [76]. Синтетические катиноны являются наиболее распространенными дизайнерскими наркотиками, наряду с пиперазинами. Для конечных потребителей синтетические катиноны доступны через нелегальные интернет-магазины под видом «соли для ванн» [5]. Наиболее широко на нелегальном рынке представлены следующие разновидности синтетических катинонов: 4-methylmethcathinone (мефедрон), 3,4-methylenedioхymethcathinone (метилон), и 3,4-methylenedioхuprovalerone (MDPV) – все являются синтетическими аналогами катинона, естественного стимулятора, содержащегося в листьях ката. Химическая структура и синтез некоторых синтетических катинонов-известны очень давно, и лишь недавно появились сообщения о возможности развития зависимости от данных веществ. Так, например, Меткатинон – являющийся метилированным аналогом катинона, впервые синтезирован в 1928 году [6], явился первым синтетическим катиноном наркотиком, о злоупотреблении которым впервые сообщалось в начале 1990-х годов [7]. Синтез мефедрона и MDPV впервые был описан в 1929 году [6] и 1967 году соответственно [9]. Однако о случаях развития зависимости от данных веществ, до начала 2000 годов-не сообщалось. Метилон в данном списке явился более поздним синтезированным веществом, датируемый 1996 годом [8]. Достаточно долгое время синтетическим катинонам не уделялось должного внимания, как со стороны врачей, так и со стороны силовых ведомств, занимающихся борьбой

с незаконным оборотом наркотических веществ. В 2003 году впервые обратили внимание на синтетический аналог MDMA, в одном из интернет-магазинов [10]. В дальнейшем, в связи быстрым распространением новых психоактивных веществ в Соединенном Королевстве, об этом стали писать, как медицинских журналах, так и в обычной прессе [11]. С появлением Мефедрона на теневом рынке, последний стал наиболее распространенным синтетическим катином в Западной, а затем в Восточной Европе. MDPV и метилон, получили наибольшее распространение как синтетические катиноны в США. Синтетические катиноны наиболее часто употребляют в виде порошка интраназально, посредством курения (распространено в некоторых регионах РФ), в виде капсул, или таблеток перорально [12]. Таблетки или капсулы, содержащие в своей основе мефедрон, продаются на улицах большинства Европейских стран, под различными названиями: «meow-meow», «bubbles», «top cat», «4-MMC», «NewEcstasy». Несмотря на то, что «Экстази» уже давно является синонимом MDMA, Мефедрон «заменил» MDMA во многих странах и городах Европы, и продается как «Экстази» [13]. При химическом анализе крупных партий наркотиков, изъятых правоохранительными органами, выясняется, что в состав наркотиков входит смесь мефедрона, экстази и кофеина, с наибольшим процентным содержанием мефедрона [13; 14]. Синтетические катиноны в теневых интернет-магазинах распространяются под названием «соли для ванн» «Ivory Wave», «White Lightning», «Vanilla Sky», и др., и обязательной пометкой «не для употребления человеком», чтобы избежать законодательных санкций и ограничений [5; 14–16]. Как отмечалось выше данные соединения чаще всего употребляются интраназально, посредством курения, перорально, ректально, парентерально, путем внутривенных и внутримышечных инъекций [14; 17]. Синтетические катиноны плохо растворимы в воде, но при этом хорошо растворяются в спиртных напитках [14]. Большинство синтетических катинонов производится в Китае, и странах Юго-Восточной Азии. Синтетические катиноны до конечных распространителей поставляются в виде порошка, где последний превращается в таблетки, либо остается в неизменном виде [14]. Произво-

дители и продавцы утверждают, что «химическая чистота» наркотика доходит до 99%. Однако, при химическом анализе изъятых наркотиков «химическая чистота» составляет около 95%, остальные цифры составляют примеси в виде: бензокаина, лидокаина, кофеина, различных пиперазинов, парацетамола [5; 14].

Мировой рост потребления синтетических катинонов продолжает неуклонно стремиться вверх. Мефедрон-первый синтетический катинон обнаруженный европейскими властями в конце 2007 года, а к 2010 году мефедрон был обнаружен и изъят уже в 28 европейских странах [14]. В Великобритании синтетические катиноны получили распространение в период между 2009 и 2010 годами. Ежемесячные запросы в Национальную Информационную Службу Ядов [18] в отношении токсичности катинонов, выросли с 0 в 2009 году, до более чем 600 в 2010 году [18]. К 2010 году, мефедрон стал третьим наиболее распространенным наркотиком в Великобритании [21]. Около 20% студентов и учащихся британских школ, колледжей, университетов, в возрасте от 14 до 20 лет, при анкетировании указали, что пробовали употреблять мефедрон по данным за 2010 год [19]. К 2012 году на территории Соединенного Королевства было зарегистрировано 128 летальных случаев, связанных непосредственно с употреблением Мефедрона [20]. В США, согласно отчету Национальной Информационной Системы Лаборатории Судебной Экспертизы (NFLIS), частота типирования синтетических катинонов возросла с 34 случаев в 2009 году, до 628 случаев в 2010 году [21]. К началу 2011 года по данным NFLIS, MDPV стал пятым по степени распространения наркотиком на территории США, а Метилон-вышел на одиннадцатое место среди галлюциногенов [21]. В то же время, по данным токсикологического центра обработки звонков, обращаемость населения США в связи с употреблением «солей для ванн», выросла с 304 обращений в 2010 году до 6136 обращений в 2012 году [22]. Согласно данным экспертов Консорциума Токсикологии США, общая доля обращений, связанных с токсическими реакциями после употребления «солей для ванн», среди всех случаев, составила 12% в 2011 году [23].

Мотивация потребления и оказываемые эффекты

Употребление синтетических катинонов напрямую связано с юридическими аспектами (декларируемая юридическая безопасность), социальными механизмами (в определённой молодежной субкультуре), и экономической составляющей (дешевизна и доступность по сравнению с другими наркотиками), а также с производимыми эффектами, схожими с таковыми как при употреблении MDMA, кокаина, и амфетамина. Типичные потребители Мефедрона это молодые люди (средний возраст 25,1 лет) мужского пола (77%), только начавшие работать, либо обучающиеся в различных учебных заведениях (86%), употреблявшие ранее стимуляторы (96% экстази; 92% кокаин), либо страдающие полинаркоманией [14; 20; 24; 25]. Мефедрон часто употребляется во время вечеринок, дискотек, крупных спортивных мероприятий, в ночных клубах. Обычно за 9 часов, потребляется в среднем около 6 доз наркотика, перерыв между употреблениями составляет от 30 минут, до двух часов. Употребление синтетических катинонов часто сочетают с приемом спиртного, и других наркотиков (кокаин, экстази, марихуана, кетамин). Средняя доза синтетических катинонов употребляемая за один вечер в ночном клубе варьирует от 25 мг. до 9 г., [14; 20; 24; 25], и как правило зависит от путей употребления и формы наркотика (порошок, капсулы, таблетки). Согласно самоотчетам потребителей Мефедрона популярность наркотика связана с вызываемыми эффектами (в порядке убывания): чувство «максимальной» эйфории, повышение концентрации внимания, разговорчивость, повышение способности к сопереживанию, неотступное желание двигаться, повышенное сексуальное влечение [16]. Те же потребители сообщают и о нежелательных эффектах, связанных с употреблением (в порядке убывания): тризм жевательной мускулатуры, снижение аппетита, вплоть до полного его отсутствия, повышение температуры тела, профузное потоотделение, нарушения ритма сердца, проблемы с памятью [16]. Симптомы лишения мефедрона по некоторым данным сводятся к следующим нарушениям: повышенной утомляемости, бессоннице, заложенности носа, нарушение концентрации внимания [16]. Как отмечалось ранее, многие потребители мефедрона, имели ранее полинаркоманию, чаще не связанную с конфликтами с законом.

Высокая стоимость «классических наркотиков», а также побочные действия медицинских препаратов, применяемых не по показаниям, и связанные с этим законодательные ограничения, и меры репрессивного характера, часто оказываются решающим фактором для перехода на употребление синтетических катинонов. Синтетические катиноны в описанной ситуации воспринимаются потребителями как удачное соотношение цены и производимых эффектов, в отличие от других стимуляторов как MDMA и кокаина [14;16; 25]. Важно отметить, что синтетические катиноны среди потребителей, считаются наиболее «чистым» и «безопасным» продуктом, чем MDMA и кокаин [14; 25]. Данное утверждение подтверждается сообщением об обнаружении MDMA в таблетках экстази.

Химическая структура

Синтетические катиноны являются β -кетоамфетаминами, структурно схожими с дофамином, метамфетамином, MDMA, и пировалероном. Основой мефедрона, метилона, и MDMA, является фенилэтиламин с кетонной группой β углерода. Мефедрон метилирован аминогруппой α углерода, в основе ароматического кольца, образуя структуру аналогичную метамфетамину и меткатинону. Метилон также метилирован группой аминов и α -углеродом β -кетофенитиламина в основе, но имеет метилендиокси кольцо, прикрепленное к ароматическому кольцу, образуя структуру похожую на амфетамин. MDPV наиболее сильно структурно отличается от других синтетических катинонов, метилендиокси кольцом, прикреплённым к ароматическому кольцу β -кетофенитиламиновой основы и пирролидинил кольцу, пропан прикрепленный к α углероду, образуя структуру подобную пировалерону. Структурное сходство между синтетическими катинонами и другими психостимуляторами, во многом объясняет сходные фармакологические эффекты: стимуляция высвобождения моноаминов, и ингибирование обратного захвата последних из синаптической щели. Несмотря на структурное и функциональное сходство с другими психостимуляторами, синтетические катиноны имеют много различий по механизму действия, что позволяет считать их отдельным классом соединений.

Механизм действия. Экспериментальная токсикология

Клинические исследования, исследования, посвященные фармакологическим эффектам, токсикологии, патофизиологическим механизмам действия на организм синтетических катинонов, до массового распространения последних практически не проводились. Принимая во внимание близкое структурное сходство синтетических катинонов с меткатиноном, экстази, и другими амфетаминами, можно говорить о том, что синтетические катиноны являются психостимуляторами со свойственными данной группе эффектами воздействия на моноаминовую регуляцию. Проведенные в последние годы исследования свидетельствуют о возникающей дисрегуляции в центральной и периферической моноаминовой системе при употреблении синтетических катинонов. В связи с ежегодно возрастающим объемом научных исследований, посвященных синтетическим катинонам, возникла ситуация, когда при обилии имеющейся информации, единого подхода к терапии зависимости от синтетических катинонов, в настоящее время не существует, не в нашей стране, не в мировой практике. Как известно, в основе стимулирующего действия синтетических катинонов, наряду с индукцией увеличения внеклеточного содержания моноаминов, есть два основных механизма: 1) блокада транспорта обратного захвата моноаминов; 2) повышение пресинаптического высвобождения. Механизмы транспорта дофамина (DAT) и серотонина (SERT), обуславливают «необходимое количество» медиаторов в пресинаптической щели, влияющие на степень и продолжительность передачи сигналов между нейронами. Нарушения в механизмах транспорта медиаторов могут быть связаны как острыми, так и хроническими нарушениями в дофаминовой (DA) и серотониновой системах (5-НТ), вызванные воздействием токсического характера, в первую очередь амфетаминов и амфетаминоподобных веществ [26]. Кроме того, в роли катализатора транспорта моноаминов, могут выступать другие медиаторные системы (холинергическая, глутаматергическая), меняя при этом «направление транспорта» нейромедиаторов (DAT/ SERT). Например, амфетамин, при попадании в организм человека, используя механизм транспорта дофамина (DAT), вызывает повышенное вы-

свобождение дофамина (DA) из пресинаптических окончаний [27; 28]. Неоднократно введённые (четыре раза в течении 2-х часов) большие дозы мефедрона (от 10 до 25 мг/кг), имитирующие таким образом одну «наркотическую сессию», способны снизить уровень транспорта дофамина (DAT), и серотонина (SERT) на 20% в стриатуме и гиппокампе крыс в течение часа после последней инъекции [29]. Меньшие дозы мефедрона от 1 до 3 мг/кг., в виде подкожных 4-х разовых инъекций в течение 2 часов, не оказывают существенного влияния на механизмы транспорта дофамина (DAT), и серотонина (SERT). Опыты *in vitro* подтверждают, что мефедрон и метилон при нанесении на синапсомы, способны не только блокировать транспорт дофамина (DAT), и серотонина (SERT), но и влиять на аптейк [30; 31]. При этом наркотические вещества могут выступать в роли компонентов транспорта дофамина (DAT), и серотонина (SERT), вызывая высвобождение нейромедиаторов из синапсомы [29,30,32,33]. MDPV, напротив действует не как компонент транспорта дофамина (DAT), и серотонина (SERT), а выступает в роли блокатора моноаминоксидазы, оказывая влияние на аптейк, через механизмы транспорта дофамина (DAT), и серотонина SERT [32; 33]. При изучении тканевого микродиализа головного мозга крыс, после введения синтетических катинонов (небольших доз мефедрона 3 мг/кг), отмечалось индуцированное снижение транспорта дофамина (DAT), и серотонина (SERT), наряду с быстрым ростом внеклеточной концентрации дофамина (DA) и серотонина (5-НТ) в отдельных областях головного мозга [30; 34]. Кратковременное угнетение транспорта дофамина (DAT), и серотонина (SERT), напрямую связано с нейротоксическим действием психостимуляторов (с амфетамин-подобными эффектами) на механизмы синтеза дофамина (DA) и серотонина (5-НТ) [34]. Несмотря на то, что синтетические катиноны могут индуцировать кратковременную супрессию механизмов транспорта дофамина (DAT), и серотонина (SERT), постоянный дефицит нейромедиаторов, в частности серотонина (5-НТ), был зарегистрирован в экспериментах, только в условиях гипертермии [29]. Исследования, проведенные в течении 7 дней, когда ежедневно применялся Мефедрон в высоких дозах, показывают

снижение SERT-активности гиппокампа на 60%, и падение концентрации серотонина (5-НТ) на 45% соответственно [29]. Тем не менее, данные других исследований не сообщают о снижении концентрации серотонина (5-НТ), в течении нескольких дней, и даже недель, после последнего применения Мефедрона, хотя и при использовании меньших доз наркотика, и длительными перерывами после каждой инъекции [30; 35;36]. Несмотря на отсутствие постоянного дефицита серотонина (5-НТ), в отмеченных выше исследованиях, имели место поведенческие отклонения (о чем речь пойдет ниже), при использовании Мефедрона [35]. В отличие от процессов в системе синтеза и обмена 5-НТ, Мефедрон не вызывает значимых постоянных изменений дефицитарного характера в механизмах синтеза и обмена дофамина (DA). Активность полосатого тела в отношении транспорта дофамина (DAT), была восстановлена спустя 7 дней, после последней инъекции Мефедрона, без ощутимого снижения концентрации дофамина в сыворотке крови. Необходимый объем транспорта дофамина в отмеченный период поддерживался за счет тирозингидроксилазы (определяет активность нейрохимической системы, участвует в синтезе дофамина) [29; 37]. Таким образом, явные доказательства того, что Мефедрон является фактором активации стриальной микроглии и астроцитов-отсутствуют. Однако, можно говорить о том, что при применении последнего происходит «метамфетамин-подобный индуцированный дефицит» в дофаминергической системе [38]. Интересным является факт большего аффинитета Мефедрона в отношении транспорта дофамина (DAT), чем серотонина (SERT). Основные причины стойкого индуцированного дефицита 5-НТ системы, вызванных применением синтетических катинонов-не известны. Длительное снижение (более 24 часов) функции везикулярного транспорта моноаминов-2 (VMAT2-белок, который является транспортером важнейших нейротрансмиттеров, таких как дофамин, серотонин и гистамин), связано с долгосрочной стимуляционной индукцией DA и токсичностью 5- НТ [39]. Пониженное содержание VMAT2 предположительно увеличивает неизмененный DA и 5-НТ в пресинаптическом пространстве [39–41]. Синтетические катиноны могут избирательно и устойчиво снижать функцию

VMAT2 в рамках 5-HT системы, способствуя образованию неизменных форм 5-HT, которые в свою очередь влияют на образование активных соединений кислорода, что приводит к стимуляции нейронов, селективной нейротоксичности 5-HT. Гипертермия, вероятно влияет на степень токсичности синтетических катинонов. Степень выраженности гипертермии у потребителей MDMA, амфетамина, метамфетамина, в фазе острой интоксикации, оказывает непосредственное влияние на величину острого и долгосрочного дефицита в DA и 5-HT системах. Низкие дозы Мефедрона (до 10mg/kg) не вызывают существенного и угрожающего жизни подъема температуры [42–44], редко превышающей порог в 38С. В опытах с применением высоких доз мефедрона (4-х кратные инъекции \times 50 mg/kg в течение 2-х часов), доказан значительный подъем температуры до $40,0 \pm 0,1$ °, сохраняющийся в течении 8-ми часов [29]. В описанных условиях отмечался стойкий дефицит медиаторов серотонинергической системы [29]. По данным отделений неотложной помощи, и токсикологических центров, именно гипертермия является одним из ключевых симптомов передозировки мефедрона и MDPV [45–48]. В этих случаях температура может достигать 42.1 °С [47]. Таким образом, роль гипертермии в механизмах токсичности синтетических катинонов, можно считать основополагающей. Сочетанное употребление синтетических катинонов вместе с другими психостимуляторами (кокаин, MDMA, и другие наркотические вещества с амфитаминоподобным действием), в основном распространено среди лиц, имеющих определённый стаж употребления наркотиков [14; 24], синтетические катиноны применяются в данном случае для усиления действия других стимуляторов. Мефедрон чаще употребляется совместно с метамфетамином, или MDMA, что приводит помимо усиления синергизма психоактивного действия, к снижению DA, угнетению DAT, на протяжении нескольких дней после последнего употребления синтетических катинонов [49]. Употребление синтетических катинонов совместно с другими стимуляторами, повышает токсичность последних, и увеличивает риск летального исхода [20]. Периферические моноамины, особенно норадреналин (NE) и 5-HT, являются важными звеньями в регуляции функции вегетативной

нервной системы [50]. Дисбаланс в данной системе моноаминов, вызванный употреблением синтетических катинонов, часто совпадает с глубокими изменениями в сердечно-сосудистой и пищеварительной системах. Исследования синапсом мозга крыс, свидетельствуют о том, что употребление метилон и мефедрона, влияют на синтез норадреналина (NE), и процессы, связанные с его транспортом (NET), в то время как MDPV, блокирует реаптейк норадреналина (NE) через механизм транспорта (NET), что приводит к повышению внеклеточной концентрации норадреналина (NE) [30; 32]. Мефедрон обнаруживает дозозависимый эффект в отношении увеличения частоты сердечных сокращений, ударного объема, сердечного выброса, и сердечных сокращений-совместимый с симпатомиметической стимуляцией [69]. Синтетические катиноны, вероятно за счет своего действия на центральную систему моноаминов, способны вызывать значимые изменения в поведении животных. Мефедрон, метилон, и MDPV, достаточно быстро увеличивают двигательную активность, скорость стереотипных движений, что приводит к «приступам» активности, сменяющимися на периоды отдыха [30; 32; 34; 35; 37; 51; 52]. Способность вызывать хаотичную двигательную активность, обнаруживают практически все синтетические катиноны, однако, стимуляция целенаправленной двигательной деятельности присуща лишь мефедрону и MDPV. Снижение доз мефедрона, ведет к уменьшению двигательной активности, в то время как снижение доз MDPV, либо сохраняет двигательную активность на прежнем уровне, либо способствует ее повышению [53]. Повышение целенаправленной двигательной активности, происходит за счет активирующего влияния на D2 рецепторы в стриатуме [54]. Следовательно, активация, или ингибирование данного типа рецепторов после введения мефедрона или MDPV, вызывает различия в механизмах реализации целенаправленной двигательной активности. Влияние на сложные двигательные акты, и механизмы кратковременной памяти, после употребления синтетических катинонов, нуждается в дальнейшем исследовании. Мефедрон в зависимости от вводимой дозы, способен снижать активность приматов, в опытах с вертушками, и опытах с вовлечением правой и левой верхних конечностей, где требова-

лась реализация сложных двигательных навыков. Также после введения Мефедрона отмечалось существенное снижение процедурного обучения [55]. Несмотря на угнетение мелкой моторики верхних конечностей, отмечалось незначительное повышение зрительно-пространственной ориентации, процессов постоянного обучения, долговременной памяти, после введения мефедрона приматам [55]. Хранение в кратковременной памяти определённых событий, не затрагивающих процессов зрительно-пространственной ориентации, может сохраняться в течение продолжительного периода, при постоянном введении наркотиков, в опытах на животных. Многодневное введение мефедрона в опытах на крысах, повышало на некоторое время результативность последних в опытах лабиринта [35]. У детенышей крыс после многодневного введения мефедрона, отмечается снижение результатов по идентификации предметов, спустя 35 дней, после последнего введения наркотика, что указывает на снижение механизмов долговременной памяти [56]. Многие из приведенных наблюдений, были подтверждены на людях. Так потребители наркотика, находясь в состоянии наркотического опьянения после употребления мефедрона, показывали снижение результатов оперативной и кратковременной памяти, при этом обнаруживая хорошие результаты в тестах с тонкой моторикой, вербальной коммуникацией, улучшение концентрации внимания [57]. Долгосрочные эффекты на человеческую память, после употребления мефедрона, в рецензируемой литературе не описаны. Центральные эффекты мефедрона, в зависимости от применяемых доз, сопоставимы с аналогичными, при употреблении кокаина [71]. В опытах с применением MDPV, в частности в период лишения наркотика, отмечаются сходные эффекты, что и в период лишения мефедрона [51; 56]. Поведенческие эффекты, отмечаемые в опытах на животных, являются субъективным отражением таковых, что возникают у людей при употреблении синтетических катинонов. Потребители синтетических катинонов, отмечают рост толерантности, возникновение психического влечения к наркотикам, развитие симптомов отмены, в период отсутствия наркотика [16; 25]. Однако, работ, посвященных сравнению психоактивных эффектов синтетических катинонов и

других психостимуляторов, а также срокам формирования БНС, в рецензируемой литературе представлено очень мало, что не позволяет сделать достоверных выводов.

Клинические аспекты употребления синтетических катинонов

Клиника наркотического опьянения синтетическими катинонами, сопоставима с моноаминовой дисфункцией, наблюдаемой в опытах на животных. Закономерное развитие в состоянии на пике интоксикации неврологических и сердечно-сосудистых нарушений, непосредственно связано с действием синтетических катинонов на моноаминовую систему [77]. Ажитация, миоклонии, цефалгии, острые паранойяльные нарушения, транзиторные эпизоды слуховых галлюцинаций, являются наиболее частыми психическими и неврологическими нарушениями, в период острой интоксикации синтетическими катинонами, согласно самоотчетам потребителей [15; 18; 57–59]. Синтетические катиноны способны вызывать слуховые и тактильные галлюцинации, с дезорганизацией поведения. Психопатологические нарушения могут носить как преходящий, так и протрагированный характер. Многие пациенты госпитализируются в остром психотическом состоянии, спустя несколько дней после последнего употребления, а психотические нарушения, сохраняются в течении нескольких дней, на фоне проводимой антипсихотической терапии [15; 58]. Комбинации анксиолитических и антипсихотических препаратов (лоразепам + галоперидол; диазепам + галоперидол; рисперидон) могут быть использованы в схеме лечения катинон-индуцированных психозов [15; 58; 60]. Галоперидол следует применять с осторожностью, так как, его применение может спровоцировать усиление уже имеющейся гипертермии, и привести к развитию злокачественного нейролептического синдрома [60; 61]. К наиболее распространенным соматическим нарушениям периода острой интоксикации синтетическими катинонами, можно отнести: гипертермию, артериальную гипертензию, тахикардию, гипонатриемию, тошноту, рвоту, боли в грудной клетке. К более тяжелым нарушениям, приводящим к летальным случаям, относятся: печеночная недостаточность, почечная недостаточность, рабдомиолиз, развитие компартмент-

синдрома (повышение подфасциального давления, которое ведет к некрозу содержимого фасциального футляра) [45; 47; 58; 62]. Сочетанное употребление синтетических катинонов и других ПАВ, может приводить к летальным исходам [20; 63–65], а также к развитию полинаркомании [49]. Самоубийства у потребителей синтетических катинонов, ранее не обращавшихся за психиатрической помощью, является второй ведущей причиной смертности среди потребителей данного наркотика. Смерть через повешение наиболее распространенный метод самоубийства среди потребителей синтетических катинонов. Вторым по степени распространенности методом самоубийства идет применение огнестрельного оружия. На третьем месте – порезы вен в локтевых сгибах, и падение с высотных объектов (дома, мосты) [20; 64]. По мнению других авторов, синтетические катиноны не выделяются среди других психостимуляторов, по фактору завершенных суицидальных попыток [66; 70]. Степень распространенности суицидальных попыток на фоне употребления синтетических катинонов, нуждается в дальнейшем изучении и систематизации. Развитие и формирование явлений БНС происходит достаточно быстро – в течении 1,5–3 месяцев от первого употребления. Абстинентный период у потребителей синтетических катинонов можно условно разделить на две фазы: первая фаза (острая) в которой стержневыми являются расстройства аффективного спектра, чаще всего тревожная депрессия, стойкие инсомнические нарушения, флэш-бэки, снижение аппетита, неусидчивость, транзиторные эпизоды простейших слуховых галлюцинаций. Во второй фазе абстиненции (подострая) имеют место аффективные нарушения с динамическим компонентом, снижение аппетита, моторная заторможенность, поверхностный сон с частыми пробуждениями. Общая длительность абстинентного периода составляет от 15 до 25 дней, в зависимости от вида наркотического вещества, стажа потребления, возраста пациента, сопутствующих соматических нарушений. По нашему мнению, и мнению некоторых отечественных авторов, выделение второй фазы абстиненции, в данном случае не совсем обоснованно, так как, речь скорее идет об постабстинентном периоде, а не об очерченном психопатологическом образовании [78–80]. Что касается дли-

тельности периода абстиненции, то в данном случае вариабельность продолжительности в днях, зависит как от химического состава конечного вещества, так и способов, и длительности потребления. Проведенные исследования у хронических потребителей меткатинона, находящихся в состоянии абстиненции, с использованием позитронно-эмиссионной томографии, показывают понижение плотности стриатума, что влияет на выработку дофамина, а в долгосрочной перспективе может вызывать тяжелые неврологические и психические нарушения.

Законодательство

Определенные шаги в ряде Европейских стран США, уже сделаны в направлении мониторинга и контроля за распространением новых психоактивных веществ [67]. Европейские Нормативы о Новых Психоактивных Веществах имеют цель ограничить распространение уже существующих наркотиков, и вновь синтезированных аналогов [68; 72]. В Российской Федерации, данный вопрос регулируется введением мер государственного реагирования (Постановление Правительства РФ от 31 декабря 2009 г. №1186 «О внесении изменений в некоторые постановления Правительства Российской Федерации по вопросам, связанным с оборотом наркотических средств»), а также Постановлением Правительства Российской Федерации от 18.01.2017 №26 «О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации в связи с совершенствованием контроля за оборотом наркотических средств».

Выводы

Синтетические катиноны являются одним из звеньев в длинном ряду дизайнерских наркотиков-психостимуляторов. Мотивы употребления данного вида наркотиков во многом связаны с заменой ставших уже «классическими» психостимуляторов, находящихся под жестким запретом (кокаин, МДМА, амфетамин, и амфетамин-подобные ПАВ), которые к тому же являются очень дорогими, и не всегда отличаются «химической чистотой». Распространяемые через теневые интернет-магазины, под видом солей для ванн, таблеток для приготовления благовоний, синтетические катиноны быстро завоевали нелегальный

рынок оборота наркотиков. Употребляются интраназально, перорально, путем парентерального введения, во время «наркотических сессий», которые, согласно самоотчетам потребителей, могут длиться от нескольких часов, до нескольких дней. Состояние острой интоксикации, вызванное употреблением синтетических катинонов, вызывает серьезные соматические, неврологические, и психические нарушения, порой приводящие к летальному исходу. Синтетические катиноны являются уникальным классом дизайнерских психостимулирующих наркотиков, оказывающим влияние как на периферическую, так и на центральную моноаминовую систему. Употребление мефедрона и метилона стимулирует пресинаптическое освобождение моноаминов, и блокирует обратный захват последних из синаптической щели. Употребление МДПВ не несет значимых изменений в аспекте блокады обратного захвата моноаминов. Повышенная концентрация моноаминов в течении длительного времени в синаптической щели, лежит в основе стимулирующего, эйфоризирующего, и галлюцинаторного эффектов синтетических катинонов, а также острых и хронических нарушений в дофаминергической и серотонинергической системах. Синтетические катиноны обладают мощнейшим аддиктивным потенциалом, что доказывается в опытах на животных, и корреляции с потреблением человеком. Имеется множество научных работ, посвященных фармакологии, токсикологии, и психоактивным эффектам синтетических катинонов. Однако, по сравнению с другими психостимуляторами, на сегодняшний день мало известно о синаптических, нейромедиаторных, поведенческих механизмах действия синтетических катинонов на организм человека. Также не разработаны психометрические методики оценки степени тяжести абстинентного синдрома, вследствие употребления синтетических катинонов. Остаются не изученными механизмы, приводящие к суицидальному поведению среди потребителей данного вида наркотиков. Все это указывает на необходимость дальнейших исследований в области изучения синтетических катинонов, и их влияния на человеческий организм.

Финансирование: исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Ziporyn T. A growing industry and menace: makeshift laboratory's designer drugs // JAMA: The Journal of the American Medical Association. [PubMed: 3491222]. – 1986. – №256. – P. 3061–3063.

2. Henderson GL. Designer drugs: past history and future prospects // Journal of forensic sciences. [PubMed: 3286815]. – 1988. – №33. – P. 569–575

3. Kram TC, Cooper DA, Allen AC. Behind the identification of China White. Analytical chemistry. – 1981. – 53:1379A-1386A.

4. Freudenmann RW, Oxler F, Bernschneider-Reif S. The origin of MDMA (ecstasy) revisited: the true story reconstructed from the original documents. Addiction. [PubMed: 16911722]. – 2006. – №101. – P. 1241–1245.

5. Davies S, Wood DM, Smith G, Button J, Ramsey J, Archer R, et al. Purchasing 'legal highs' on the Internet--is there consistency in what you get? / QJM: monthly journal of the Association of Physicians. [PubMed: 20413562]. 2010. – №103. – P. 489–493.

6. Sanchez SdB. Sur un homologue de l'ephedrine. Bulletin de la Société Chimique de France. – 1929.

7. Emerson TS, Cisek JE. Methcathinone: a Russian designer amphetamine infiltrates the rural midwest. Annals of emergency medicine. [PubMed: 8239113]. – 1993. – №22. – P. 1897–1903.

8. Jacob Peyton III ATS. Novel n-substituted-2-amino-3',4'-methylenedioxypropiofenones. In: Office EP., editor. – 1996. – C07D317/66 ed.

9. G.m.b.H. BI. 1-(3',4'-methylenedioxy-phenyl)-2-pyrrolidino-alkanones-(1). In: Office USP., editor. – United States, 1967.

10. Morris H. Mephedrone: The Phantom Menace. Vice. – 2010. – P. 98–100.

11. BBC. New 'legal high' arrives in area. British Broadcasting Corporation. – 2009.

12. Wood DM, Hunter L, Measham F, Dargan PI. Limited use of novel psychoactive substances in South London nightclubs // QJM: monthly journal of the Association of Physicians. [PubMed: 22718853]. – 2012. – №105. – P. 959–964.

13. Brunt TM, Poortman A, Niesink RJ, van den Brink W. Instability of the ecstasy market and a new kid on the block: mephedrone. Journal of psychopharmacology. [PubMed: 20826554]. – 2011. – №25. – P. 1543–1547.

14. Addiction EMCfDaD. Report on the risk assessment of mephedrone in the framework of the Council Decision on new psychoactive substances. – Luxembourg: The Publications Office of the European Union. – 2011. – №193.

15. Kasick DP, McKnight CA, Klisovic E. «Bath salt» ingestion leading to severe intoxication delirium: two cases and a brief review of the emergence of mephedrone use. The American journal of drug and alcohol abuse. [PubMed: 22221190]. – 2012. – № 38. – P. 176–180.

16. Winstock A, Mitcheson L, Ramsey J, Davies S, Puchnarewicz M, Marsden J. Mephedrone: use, subjective effects and health risks. Addiction. [PubMed: 21592252]. – 2011. – № 106. – P. 1991–1996.

17. Kavanagh P, O'Brien J, Power JD, Talbot B, McDermott SD. 'Smoking' mephedrone: The identification of the pyrolysis products of 4-methylmethcathinone hydrochloride. Drug testing and analysis. – 2012.

18. James D, Adams RD, Spears R, Cooper G, Lupton DJ, Thompson JP, et al. Clinical characteristics of mephedrone toxicity reported to the U.K. National Poisons Information Service. Emergency medicine journal: EMJ. [PubMed: 20798084]. – 2011. – №28. – P. 686–689.

19. Dargan PI, Albert S, Wood DM. Mephedrone use and associated adverse effects in school and college / university students before the UK legislation change. QJM: monthly journal of the Association of Physicians. [PubMed: 20675396]. – 2010. – №103. – P. 875–879.

20. Schifano F, Corkery J, Ghodse AH. Suspected and confirmed fatalities associated with mephedrone (4- methylmethcathinone, «meow meow») in the United

Kingdom // Journal of clinical psychopharmacology. [PubMed: 22926609]. – 2012. – № 32. – P. 710–714.

21. U.S. Drug Enforcement Administration OoDC. National Forensic Laboratory Information System: Year 2011 Annual Report. In: Administration USDE., editor. – Springfield, VA, 2012.

22. Centers AAoPC., editor. Centers AAoPC. Bath Salts Data. – 2012.

23. Wiegand TJ, Wax PM, Schwartz T, Finkelstein Y, Gorodetsky R, Brent J, et al. The Toxicology Investigators Consortium Case Registry – the 2011 experience // Journal of medical toxicology: official journal of the American College of Medical Toxicology. [PubMed: 23055123]. – 2012. – №8. – P. 360–377.

24. Carhart-Harris RL, King LA, Nutt DJ. A web-based survey on mephedrone. Drug and alcohol dependence. [PubMed: 21420252]. – 2011. – №118. – P. 19–22.

25. 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. [PubMed: 22257011]. – 2012. – №107. – P. 792–800.

26. Fleckenstein AE, Volz TJ, Riddle EL, Gibb JW, Hanson GR. New insights into the mechanism of action of amphetamines. Annual review of pharmacology and toxicology. – 2007. – №47. – P. 681–698.

27. Connor CE, Kuczenski R. Evidence that amphetamine and Na⁺ gradient reversal increase striatal synaptosomal dopamine synthesis through carrier-mediated efflux of dopamine. Biochemical pharmacology. [PubMed: 3092833]. – 1986. – №35. – P. 3123–3130.

28. Kahlig KM, Binda F, Khoshbouei H, Blakely RD, McMahon DG, Javitch JA, et al. Amphetamine induces dopamine efflux through a dopamine transporter channel. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. [PubMed: 15728379]. – 2005. – №102. – P. 3495–3500.

29. Hadlock GC, Webb KM, McFadden LM, Chu PW, Ellis JD, Allen SC, et al. 4-Methylmethcathinone (mephedrone): neuropharmacological effects of a designer stimulant of abuse / The Journal of pharmacology and experimental therapeutics [PubMed: 21810934]. – 2011. – №339. – P. 530–536.

30. Baumann MH, Ayestas MA Jr, Partilla JS, Sink JR, Shulgin AT, Daley PF, et al. The designer methcathinone analogs, mephedrone and methylone, are substrates for monoamine transporters in brain tissue. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. [PubMed: 22169943]. – 2012a. – №37. – P. 1192–1203.

31. Martinez-Clemente J, Escubedo E, Pubill D, Camarasa J. Interaction of mephedrone with dopamine and serotonin targets in rats. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. [PubMed: 21824752]. – 2012. – №22. – P. 231–236.

32. Baumann MH, Partilla JS, Lehner KR, Thorndike EB, Hoffman AF, Holy M, et al. Powerful Cocaine – Like Actions of 3,4-Methylenedioxypyrovalerone (MDPV), a Principal Constituent of Psychoactive 'Bath Salts' Products. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. – 2012b.

33. Cameron KN, Kolanos R, Solis E, Glennon RA, De Felice LJ. Bath salts components mephedrone and methylenedioxypyrovalerone (MDPV) act synergistically at the human dopamine transporter. *British journal of pharmacology*. – 2012.

34. Kehr J, Ichinose F, Yoshitake S, Goiny M, Sievertsson T, Nyberg F, et al. Mephedrone, compared with MDMA (ecstasy) and amphetamine, rapidly increases both dopamine and 5-HT levels in nucleus accumbens of awake rats. *British journal of pharmacology*. [PubMed: 21615721]. – 2011. – №164. – P. 1949–1958.

35. den Hollander B, Rozov S, Linden AM, Uusi-Oukari M, Ojanpera I, Korpi ER. Long-term cognitive and neurochemical effects of «bath salt» designer drugs methylone and mephedrone. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*. – 2013. – №103. – 501–509.

36. Motbey CP, Karanges E, Li KM, Wilkinson S, Winstock AR, Ramsay J, et al. Mephedrone in adolescent rats: residual memory impairment and acute but not lasting 5-HT depletion. *PloS one*. [PubMed: 23029034]. – 2012. – №7: e45473.

37. Angoa-Perez M, Kane MJ, Francescutti DM, Sykes KE, Shah MM, Mohammed AM, et al. Mephedrone, an abused psychoactive component of 'bath salts'

and methamphetamine congener, does not cause neurotoxicity to dopamine nerve endings of the striatum. *Journal of neurochemistry*. [PubMed: 22191803]. – 2012b. – №20. – P. 1097–1107.

38. Bowyer JF, Robinson B, Ali S, Schmued LC. Neurotoxic-related changes in tyrosine hydroxylase, microglia, myelin, and the blood-brain barrier in the caudate-putamen from acute methamphetamine exposure. *Synapse*. [PubMed: 18081184]. – 2008. – №62. – P. 193–204.

39. Fleckenstein AE, Metzger RR, Beyeler ML, Gibb JW, Hanson GR. Oxygen radicals diminish dopamine transporter function in rat striatum. *European journal of pharmacology*. [PubMed: 9346337]. – 1997a. – №334. – P. 111–114.

40. Fleckenstein AE, Wilkins DG, Gibb JW, Hanson GR. Interaction between hyperthermia and oxygen radical formation in the 5-hydroxytryptaminergic response to a single methamphetamine administration. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. [PubMed: 9336334]. – 1997b. – №283. – P. 281–285.

41. LaVoie MJ, Hastings TG. Dopamine quinone formation and protein modification associated with the striatal neurotoxicity of methamphetamine: evidence against a role for extracellular dopamine. *J Neurosci*. [PubMed: 9952424]. – 1999. – №19. – P. 1484–1491.

42. Aarde SM, Angrish D, Barlow DJ, Wright MJ Jr, Vandewater SA, Creehan KM, et al. Mephedrone (4-methylmethcathinone) supports intravenous self-administration in Sprague-Dawley and Wistar rats. *Addiction biology*. – 2013.

43. Miller ML, Creehan KM, Angrish D, Barlow DJ, Houseknecht KL, Dickerson TJ, et al. Changes in ambient temperature differentially alter the thermoregulatory, cardiac and locomotor stimulant effects of 4-methylmethcathinone (mephedrone). *Drug and alcohol dependence*. [PubMed: 22832282]. – 2013. – №127. – P. 248–253.

44. Wright MJ Jr, Angrish D, Aarde SM, Barlow DJ, Buczynski MW, Creehan KM, et al. Effect of ambient temperature on the thermoregulatory and locomotor stimulant effects of 4-methylmethcathinone in Wistar and Sprague-Dawley rats. *PloS one*. [PubMed: 22952999]. – 2012a. – №7: e44652.

45. Borek HA, Holstege CP. Hyperthermia and multiorgan failure after abuse of «bath salts» containing 3,4-methylenedioxypropylone. *Annals of emergency medicine*. [PubMed: 22387085]. – 2012. – №60. – P. 103–105.

46. Forrester MB. Adolescent synthetic cathinone exposures reported to Texas poison centers. *Pediatric emergency care*. [PubMed: 23364377]. – 2013. – №29. – P. 151–155.

47. Levine M, Levitan R, Skolnik A. Compartment Syndrome After «Bath Salts» Use: A Case Series. *Annals of emergency medicine*. – 2013.

48. Ross EA, Reisfield GM, Watson MC, Chronister CW, Goldberger BA. Psychoactive «bath salts» intoxication with methylenedioxypropylone. *The American journal of medicine*. [PubMed: 22682791]. 2012. – №125. – P. 854–858.

49. Angoa-Perez M, Kane MJ, Briggs DI, Francescutti DM, Sykes CE, Shah MM, et al. Mephedrone does not damage dopamine nerve endings of the striatum, but enhances the neurotoxicity of methamphetamine, amphetamine, and MDMA. *Journal of neurochemistry*. – 2012a.

50. Berger M, Gray JA, Roth BL. The expanded biology of serotonin. *Annual review of medicine*. – 2009. – №60. – P. 355–366.

51. Fantegrossi WE, Gannon BM, Zimmerman SM, Rice KC. In vivo Effects of Abused 'Bath Salt' Constituent 3,4-methylenedioxypropylone (MDPV) in Mice: Drug Discrimination, Thermoregulation, and Locomotor Activity. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. – 2012.

52. Marusich JA, Grant KR, Blough BE, Wiley JL. Effects of synthetic cathinones contained in «bath salts» on motor behavior and a functional observational battery in mice. *Neurotoxicology*. [PubMed: 22922498]. – 2012. – №33. – P. 1305–1313.

53. Huang PK, Aarde SM, Angrish D, Houseknecht KL, Dickerson TJ, Taffe MA. Contrasting effects of d-methamphetamine, 3,4-methylenedioxymethamphetamine, 3,4-methylenedioxypropylone, and 4-

methylmethcathinone on wheel activity in rats. Drug and alcohol dependence. [PubMed: 22664136]. – 2012. – №126. – P. 168–175.

54. Klinker F, Hasan K, Paulus W, Nitsche MA, Liebetanz D. Pharmacological blockade and genetic absence of the dopamine D2 receptor specifically modulate voluntary locomotor activity in mice. Behavioural brain research. [PubMed: 23291158]. – 2013. – №242C:117–124.

55. Wright MJ Jr, Vandewater SA, Angrish D, Dickerson TJ, Taffe MA. Mephedrone (4- methylmethcathinone) and d-methamphetamine improve visuospatial associative memory, but not spatial working memory, in rhesus macaques. British journal of pharmacology. [PubMed: 22748013]. – 2012b. – №167. – P. 1342–1352.

56. Watterson LR, Kufahl PR, Nemirovsky NE, Sewalia K, Grabenauer M, Thomas BF, et al. Potent rewarding and reinforcing effects of the synthetic cathinone 3,4-methylenedioxypyrovalerone (MDPV). Addiction biology. – 2012.

57. Spiller HA, Ryan ML, Weston RG, Jansen J. Clinical experience with and analytical confirmation of «bath salts» and «legal highs» (synthetic cathinones) in the United States. Clinical toxicology. [PubMed: 21824061]. – 2011. – №49. P. 499–505.

58. Stoica MV, Felthous AR. Acute Psychosis Induced by Bath Salts: A Case Report with Clinical and Forensic Implications. Journal of forensic sciences. – 2013.

59. Thornton SL, Gerona RR, Tomaszewski CA. Psychosis from a bath salt product containing flephedrone and MDPV with serum, urine, and product quantification. Journal of medical toxicology: official journal of the American College of Medical Toxicology. [PubMed: 22528592]. – 2012. – №8. – P. 310–313.

60. Mas-Morey P, Visser MH, Winkelmolten L, Touw DJ. Clinical Toxicology and Management of Intoxications with Synthetic Cathinones («Bath Salts»). Journal of pharmacy practice. – 2012.

61. Shalev A, Munitz H. The neuroleptic malignant syndrome: agent and host interaction. Acta psychiatrica Scandinavica. [PubMed: 2873715]. – 1986. – №73. – P. 337–347

62. Adebamiro A, Perazella MA. Recurrent acute kidney injury following bath salts intoxication. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. [PubMed: 22119408]. – 2012. – №59. – P. 273–275.

63. Aromatario M, Bottoni E, Santoni M, Ciallella C. New «lethal highs»: a case of a deadly cocktail of GHB and Mephedrone. *Forensic science international*. [PubMed: 23088826]. – 2012. – №223: e38-e41.

64. Marinetti LJ, Antonides HM. Analysis of Synthetic Cathinones Commonly Found in Bath Salts in Human Performance and Postmortem Toxicology: Method Development, Drug Distribution and Interpretation of Results. *Journal of analytical toxicology*. – 2013.

65. Maskell PD, De Paoli G, Seneviratne C, Pounder DJ. Mephedrone (4-methylmethcathinone)-related deaths. *Journal of analytical toxicology*. [PubMed: 21439157]. – 2011. – №35. – P. 188–191.

66. Wagner GC, Avena N, Kita T, Nakashima T, Fisher H, Halladay AK. Risperidone reduction of amphetamine-induced self-injurious behavior in mice. *Neuropharmacology*. [PubMed: 14996547]. – 2004. – №46. – P. 700–708.

67. Services NH., editor. *Statistics on Drug Misuse: England*. England: 2011. The NHS Information Centre LS. – 2011.

68. Wood DM, Stribley V, Dargan PI, Davies S, Holt DW, Ramsey J. Variability in the 3,4-methylenedioxymethamphetamine content of 'ecstasy' tablets in the UK. *Emergency medicine journal: EMJ*. [PubMed: 20724467]. – 2011. – №28. – P. 764–765.

69. Meng H, Cao J, Kang J, Ying X, Ji J, Reynolds W, et al. Mephedrone, a new designer drug of abuse, produces acute hemodynamic effects in the rat. *Toxicology letters*. [PubMed: 22037396]. – 2012. – №208. – P. 62–68.

70. Shishido T, Watanabe Y, Kato K, Horikoshi R, Niwa SI. Effects of dopamine, NMDA, opiate, and serotonin-related agents on acute methamphetamine-induced self-injurious behavior in mice. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*. – 2000. – №66. – P. 579–583.

71. Robinson JE, Agoglia AE, Fish EW, Krouse MC, Malanga CJ. Mephedrone (4-methylmethcathinone) and intracranial self-stimulation in C57BL/6J mice: comparison to cocaine. Behavioural brain research. [PubMed: 22728726]. – 2012. – №234. P. 76–81.

72. Administration USDE., editor. U.S. Drug Enforcement Administration OoDC. National Forensic Laboratory Information System Special Report: Synthetic Cannabinoids and Synthetic Cathinones Reported in NFLIS. – 2009–2010; 2011.

73. Gebissa E. Khat in the Horn of Africa: historical perspectives and current trends. Journal of ethnopharmacology. [PubMed: 20227478]. – 2010. – №132. – P. 607–614.

74. Anti-Drug Abuse Act of 1986. United States of America. – 1986.

75. Drug Enforcement Administration DoJ. Schedules of controlled substances: temporary placement of three synthetic cathinones in Schedule I. Final Order. Federal register. – 2011. – №76. – P. 65371–65375.

76. Karch's Pathology of Drug Abuse Fifth Edition 2016 by Taylor & Francis Group, LLC CRC Press is an imprint of Taylor & Francis Group, an Informa business.

77. Мрыхин В.В. Психиатрические аспекты употребления дизайнерских наркотиков и новых психоактивных веществ [Текст] / В.В. Мрыхин, А.В. Анцыборов // Интерактивная наука. – 2017. – №12. – С. 64–74.

78. Асадуллин А.Р. Approach to Classifying «Design» Drugs and New Potentially Dangerous Chemical Substances, With a Brief Review of the Problem / А.Р. Асадуллин, Е.Х. Галеева, Э. А. Ахметова, И.В. Николаев // International Journal Of Environmental & Science Education. – 2016. – Vol. 11. – №14. – С. 6697–6703.

79. Асадуллин А.Р. Клинический случай внутривенного употребления метилendioксипировалерона у пациента с синдромом зависимости от синтетических стимуляторов / А.Р. Асадуллин, В.Л. Юлдашев, Э.А. Ахметова // Неврологический вестник. Журнал имени В.М. Бехтерева. – 2016. – Вып. 2. – С. 63–66.

80. Асадуллин А.Р. Особенности парентерального употребления метиленадиоксипировалерона пациентом с синдромом зависимости от синтетических стимуляторов / А.Р. Асадуллин, В.Л. Юлдашев, Э.А. Ахметова, С.А. Халиков // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – №4. – С. 87–91.

Анцыборов Андрей Викторович – заведующий стационарным отделением Лечебно-реабилитационного медицинского центра «Ковчег», Россия, х. Курган.

Antsyborov Andrei Victorovich – head of the in-patient department at the “Kovcheg” Treatment and Rehabilitation Medical Centre, Russia, hutor Kurgan.

Мрыхин Владимир Валерьевич – канд. мед. наук, доцент ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, Ростов-на-Дону.

Mrykhin Vladimir Valeryevich – candidate of medical sciences, associate professor FSFEI of HE “Rostov State Medical University” of Russia Ministry of Health, Russia, Rostov-on-Don.
