

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПСИХОДЕЛИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ В ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ЦЕЛЯХ:
ЯТРОГЕНИЯ ИЛИ ОБОСНОВАННАЯ НЕОБХОДИМОСТЬ? ЧАСТЬ 1***Азат Раилевич Асадуллин¹, Андрей Викторович Анцыборов²*

¹Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3,
e-mail: droar@yandex.ru, ²Медицинский центр «Альфа Центр Здоровья», г. Ростов-на-Дону,
ул. Социалистическая, д. 154а, e-mail: andrei.v.ancyborov@gmail.com

Реферат. Галлюциногенные вещества принято подразделять на несколько различных классов. Большинство имеющихся классификаций основаны на фармакологических механизмах действия данных веществ и их химической структуре. К довольно большой группе веществ с галлюциногенным действием принято относить психоделики, энтактогены, диссоциативные вещества и «атипичные» галлюциногены. Вышеперечисленные классы веществ в основе своей не имеют общих первичных механизмов действия. При этом они схожи в способности вызывать временные, различные по глубине изменения сознания, сочетающиеся с изменениями в соматическом статусе, сфере перцепции, когнитивных процессах и эмоциональной сфере. Подобные изменения способствуют рекреационному употреблению веществ этой группы. В последние годы в научной литературе появилось большое число работ, указывающих на возможность использования данных веществ в терапевтических целях. В настоящем обзоре представлены современные литературные данные по нескольким классам галлюциногенов, терапевтическое применение которых максимально документировано.

Ключевые слова: галлюциногены, психоделики, диссоциативные вещества, клубные наркотики, наркополитика.

**USE OF PSYCHEDELIC SUBSTANCES FOR THERAPEUTIC
PURPOSES: IATROGENIC PROBLEM OR JUSTIFIED
NECESSITY? PART 1***Azat R. Asadullin¹, Andrey V. Antsyborov²*

¹Federal State Educational Institution of Higher Education
Bashkir State Medical University, Ufa, 3 Lenin Street,
e-mail: droar@yandex.ru, ²Medical Center «Alpha Health Center»,
Rostov-on-Don, Socialistic str., 154 «a»,
e-mail: andrei.v.ancyborov@gmail.com²

Hallucinogenic substances are usually classified into several different classes. Most classifications are based on the pharmacological mechanisms of action of these substances and their chemical structure. Psychedelics, entactogens, dissociative substances and “atypical” hallucinogens belongs to chemically heterogeneous group of substances with a hallucinogenic effect. All of the above classes of substances basically do not have common primary mechanisms of action. At the same time, they are similar in the ability to cause temporary, different in depth changes in consciousness, combined with changes in somatic status, perception, cognitive processes, and the emotions. Similar changes contribute to the recreational use of substances of this group. In recent years, a large number of works have appeared in the scientific literature, indicating the possibility of using these substances for therapeutic purposes. This review presents current literature data on several classes of hallucinogens, the therapeutic use of which is documented as much as possible.

Key words: hallucinogens, psychedelics, dissociative substances, club drugs, drug policy.

В последние годы отмечается рост синтетических аналогов контролируемых веществ, которые производятся и распространяются в обход законодательных ограничений. В литературе данный класс ПАВ обозначается как «дизайнерские наркотики» (ДН) или «новые психоактивные вещества» (НПАВ), т.е. вещества с психоактивным действием, которые распространяют с целью рекреационного употребления, используя недостатки существующего законодательства. Основной тренд продвижения НПАВ – мифическая безвредность и высокий аддиктивный потенциал «копируемого» вещества [4]. Не исключено, что в ближайшее время нелегальный рынок будет наводнен новыми ДН, копирующими эффект описанных в настоящем обзоре веществ [4]. С каждым годом в научной литературе появляется большое число работ, указывающих на возможность использования данных веществ в терапевтических целях. В настоящем обзоре представлены современные литературные данные по нескольким классам галлюциногенов, терапевтическое применение которых максимально документировано. Большинство классификаций галлюциногенов основаны на фармакологических механизмах действия и химической структуре [97, 114]. К галлюциногенам относятся: 1) агонисты серотониновых рецепторов типа 2A(5-HT_{2A}R)-диэтиламид лизергиновой кислоты (LSD), псилоцибин и N,N-диметилтриптамин (DMT), часто называемые «классическими» галлюциногенами или психоделиками; 2) смешанные ингибиторы обратного захвата серотонина и дофамина, т.н. релиз-вещества, такие как 3,4-метилendioкси-N-метамфетамин (MDMA), – эмпагогены или энтактогены [96]; 3) антагонисты N-метил-D-аспартата (NMDA), такие как кетамин и декстрометорфан (DXM), – диссоциативные анестетики [95]. К «атипичным» галлюциногенам принято относить агонисты каппа-опиоидных рецепторов (KOR): сальвинорин А, ибogaин, являющийся индол-алкалоидом, т.е. те вещества, которые воздействуют сразу на несколько нейротрансмиттерных систем. Некоторые исследователи галлюциногенов к группе «атипичных» веществ относят антихолинергические средства (атропин и дурман), также известные как делирианты [29]. В литературе можно встретить упоминание каннабиса как галлюциногенного веще-

ства [75], однако лишь в историческом контексте, поэтому каннабис описан в настоящем обзоре очень кратко. Ряд природных галлюциногенов имеет давнюю историю использования человеком при религиозных обрядах, датируемых сотнями, а в некоторых случаях и тысячами лет [33, 53, 82]. На сегодняшний день психоделики и каннабиноиды относятся к контролируемым веществам в большинстве стран мира, включая Россию. Недавние исследования продемонстрировали, что психоделики и каннабиноиды имеют более низкий риск в отношении вреда здоровью потребителя и общества в целом, чем другие доступные (разрешенные государством и законом) в настоящее время ПАВ, такие как алкоголь и табак [16, 38, 99, 139, 140]. В возобновленных клинических исследованиях несколько галлюциногенов оказались эффективными при терапии хронической боли; кластерной головной боли; посттравматического стрессового расстройства (ПТСР); аффективных нарушений; расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ; острой реакции на стресс и ряда других заболеваний [138].

Психоделики

С самого начала исследования галлюциногенных эффектов веществ, являющихся агонистами 5-HT_{2A}R, большинством исследователей отмечались «противоречивые» эффекты, связанные с применением веществ данной группы. На заре исследований агонистов 5-HT_{2A}R ученые пытались создать идеальные лабораторные условия, в которых можно было бы максимально точно описать их действие [102, 116]. Практически все исследователи были заинтригованы «психозоподобным» действием этих соединений. Isbell et al. [67] описывал LSD как «самый эффективный и безопасный агент для индуцирования экспериментального, обратимого психоза у психически здоровых субъектов». Другие авторы исследовали психоактивные эффекты веществ, заключающиеся в различной степени глубины «духовных переживаний», «усилении фантазий и грез» [81, 131], «психоделических» ощущениях [102] и энтеогенных ощущениях (т. е. «становление божественного изнутри») [116]. В рамках настоящего обзора термин «психоделики» будет использоваться для обозначения галлюциногенов, являющихся агонистами 5-HT_{2A}R (LSD, псилоцибин, мескалин, DMT и аяхуаска). Первая волна научных клинических исследований психоделических веществ зародилась в середине XX века. Исследования были сосредоточены на LSD, мескалине, и псилоцибине [22, 34, 65, 66, 67, 115, 117, 131, 146]. В описываемый период эти соединения (LSD в частности) выступали в роли «эталонных» в области нейробиологии [70, 35, 79], их помощью исследовали серотонин и его роль в головном мозге [2, 10, 23, 145, 147, 148, 149]. Еще в 60-х годах прошлого века предпринимались отдельные попытки использования LSD для лечения алкоголизма: например, применяли

высокие дозы – 800 мкг [128]. Подобные исследования резко контрастируют с другими, в которых психоделики применялись в качестве вспомогательного средства при психотерапии фобий и других невротических нарушений, что в итоге приносило более благоприятные результаты, чем применение высоких доз веществ [18, 48, 104].

Диэтиламид лизергиновой кислоты (LSD)

История вопроса. LSD впервые был синтезирован в 1938 году Альбертом Хоффманом, химиком медицинской лаборатории компании Sandoz в Швейцарии. Психоактивные свойства вещества были обнаружены пять лет спустя [63, 64]. Одним из первых открытых свойств LSD была его невероятная эффективность: доза для возникновения «минимальных» психоактивных эффектов составляла всего 20 мкг [46]. Терапевтическая «оптимальная» доза вещества варьировалась от 100 до 200 мкг [107]. В течение последующих двадцати лет LSD оставался почти неизвестным обществу веществом; при этом научные исследования его множились год от года. Как культурный феномен LSD также был еще не известен. В 1950-х годах в широкой печати стали появляться журнальные статьи, в которых рассказывалось об опыте употребления LSD известными журналистами и кинозвездами, например, Кэри Грантом [8, 74]. В описываемый отрезок времени ЦРУ (CIA) якобы спонсировало тайные исследования LSD в качестве потенциального инструмента для борьбы с шпионажем и инакомыслием [80, 86]. В начале 1960-х годов психологи Гарварда Ричард Алперт (Richard Alpert) и Тимоти Лири (Timothy Leary) начали свои печально известные эксперименты с LSD и псилоцибином. Финалом их исследований стал уход из университета в 1963 году. В 1965 году, когда преследование либеральных СМИ достигло уровня лихорадки, лаборатория Sandoz немедленно прекратила производство и распространение LSD [64]. Единая конвенция Организации Объединенных Наций (ООН) о наркотических средствах (Single Convention on Narcotic Drugs, 1961 год) и Конвенция ООН о психотропных веществах (Convention on Psychotropic Substances 1971 года) установили жесткие ограничения на психоделики и другие наркотики в 183 странах мира [101]. В США Закон о Контролируемых Веществах (Controlled Substances Act) был подписан президентом Ричардом Никсоном в 1970 году. За счет принятия жестких законодательных мер, научные исследования LSD, псилоцибина, DMT и мескалина практически моментально прекратились. До этого печального для науки события была проделана огромная работа по изучению LSD, в том числе с участием добровольцев. Более тысячи научных работ, посвященных исследованию LSD, было опубликовано к 1961 году [30]. В публикациях представлены данные о 40000 добровольцах – участниках экспериментов [50, 87, 100]. Большая часть ранних публикаций, посвященных LSD, была сосредоточена на «психозо-

подобных» свойствах вещества [102]. Однако еще на заре исследований LSD некоторые авторы утверждали, что для лучшего понимания механизмов действия вещества необходимы наблюдения его воздействия на патологические процессы. Работы Osmond [102], Grof et al. [52] и других авторов оказали значительное влияние на формирование психотерапевтической парадигмы психоделических исследований [30]. Исследования LSD, проведенные между пятидесятыми и шестидесятыми годами прошлого столетия, оценивали возможность применения вещества при лечении широкого спектра состояний, включая: алкоголизм [128, 129], опииную зависимость [118], хроническую боль [73], неврозы [22, 32], соматоформную тревогу [52] и другие. Также изучалась возможность использования LSD для расширения творческого потенциала и решения проблем личностного роста среди здоровых добровольцев [57, 89]. Использование LSD в лечении алкоголизма является одной из наиболее изученных терапевтических стратегий применения психоделиков. Недавно проведенный метаанализ шести двойных слепых плацебо-контролируемых исследований (всего N=536) показал, что пациенты, получавшие единичную дозу LSD в программе лечения алкоголизма, демонстрировали значительное снижение злоупотребления алкоголем в дальнейшем, в сравнении с пациентами контрольной группы, получавшими лечение без использования психоделических веществ [78]. Большая часть ранних исследований LSD страдала от методологических недостатков: отсутствия валидного контроля или слепых процедур [30, 85, 107, 133].

Клинико-фармакологические аспекты. Диэтиламид лизергиновой кислоты (LSD) представляет собой полусинтетический триптамин, полученный из встречающегося в природе эргот-алкалоида эрготамина [97]. LSD действует, в первую очередь, как агонист серотонинергических рецепторов, при этом оказывая действие в отношении дофаминергических и адренергических рецепторов [54, 97]. Многочисленные исследования, посвященные LSD, позволяют говорить о том, что агонизм в отношении 5-HT_{2A}R является первичным механизмом психоактивных и психоделических эффектов LSD [45, 137, 142]. Это подтверждается многочисленными эффектами изменений в поведении как у животных моделей, так и у добровольцев, а также рядом преходящих неврологических нарушений (головокружение, мозжечковая атаксия), опытах дискриминации наркотиков [12, 38]. Дифференцированное действие на серотонинергические, дофаминергические, глутаматергические рецепторы является своеобразным модулирующим фактором различных веществ с психоделическим действием [94, 98, 110, 114, 141, 143]. Исследования в лабораторных условиях на животных моделях, посвященные аддиктивному потенциалу LSD, позволяют с уверенностью говорить о низком показателе аддикции для данного вещества [37, 61, 111, 123]. У потребителей LSD, психоактивные

эффекты могут продолжаться до двенадцати часов. Некоторые исследователи отмечают быстрый рост толерантности, развивающейся после неоднократного повторного употребления вещества, при этом синдрома отмены не возникает [68, 120]. Недавние исследования показали, что употребление LSD приводит к резкому увеличению уровня кортизола, пролактина, окситоцина и адреналина в плазме крови [120]. Психоактивные эффекты LSD могут продолжаться гораздо дольше, в сравнении с другими психоделическими веществами, например, псилоцибином и мескалином. При этом принято считать, что структура психических переживаний после употребления данных веществ очень схожа [1, 146]. По своей структуре психические нарушения, связанные с употреблением LSD, могут варьировать в широком диапазоне: полярные аффективные колебания, различные по глубине нарушения восприятия, изменения в когнитивных функциях, возникновение элементарных и сложных галлюцинаций, состояние экстаза [106]. В эксперименте LSD не демонстрирует физиологическую токсичность. Летальных случаев от передозировки LSD зарегистрировано не было [107]. Несмотря на это, некоторые психоактивные эффекты LSD вызывают опасения среди потребителей: явления алло- и аутопсихической дезориентировки; выраженная тревога, доходящая до степени раптусы; страх сойти с ума; ощущение неминуемой гибели. Данные нарушения в среде потребителей называются «bad trip». Описанные побочные явления обычно проходят без дополнительного вмешательства, по миновании пика интоксикации (спустя 12 часов) [21, 88, 132]. В единичных публикациях сообщается о протрагированных психотических состояниях и аффективных нарушениях, требующих специализированной медицинской помощи [44, 128]. Несмотря на малое число клинических наблюдений побочных эффектов LSD, требующих медицинской помощи, была высказана гипотеза, что негативные эффекты галлюциногенов могут быть напрямую связаны с генетической предрасположенностью к психотическим расстройствам [132]. Тем самым подчеркивается важность тщательного скрининга в клинических исследованиях. Другим побочным эффектом, связанным с употреблением LSD, является длительное расстройство восприятия, вызванное галлюциногенами (HPPD), которое представляет собой повторение перцепционных нарушений в течение многих недель, месяцев и более после прекращения действия вещества. Распространенность HPPD очень низкая [6, 56]. Данные десятилетнего наблюдения 247 человек, потреблявших LSD в рамках эксперимента или психотерапевтических сеансов в 1960-х годах прошлого века, показали, что у 12 (4,9%) человек отмечались отдельные перцепционные нарушения, уже после завершения употребления LSD. У лиц, которые употребляли LSD десять и более раз, перцепционные нарушения возникали чаще и имели более продолжительный характер [88].

В более позднем обзоре, посвященном LSD, основанном на 20 исследованиях, частота возникновения HPPD широко варьируется: от менее 5% общего числа участников исследования до 77% всех участников [56]. Такой разброс можно объяснить отсутствием феноменологического описания синдрома и формальных критериев диагностики на момент написания обзора. Авторы исследования отмечают, что распространенность HPPD среди тех, кто употребляет LSD в рекреационных целях, значительно выше в сравнении с теми, кто употреблял LSD в научных целях, – в контролируемых условиях, регламентированных скринингом [56]. В ранних работах, посвященных LSD, отмечалась его способность вызывать хромосомные повреждения, что может ограничивать его применение в качестве терапевтического агента [5, 19, 31]. В дальнейшем результаты исследований о хромосомных повреждениях вследствие употребления LSD были признаны недостоверными. По мнению некоторых авторов, хромосомные повреждения в условиях *in vitro* нельзя полностью проецировать в условия *in vivo*, применительно к людям [20, 26].

Современное состояние проблемы. Первое исследование, посвященное LSD в XXI веке, было опубликовано в 2014 году. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование описывает применение LSD как вспомогательного средства во время психотерапевтических сеансов тревожных расстройств, связанных с тяжелыми соматическими недугами (онкологическая патология) [41]. В данном исследовании сравнивалась эффективность различных доз LSD (от 20 мкг до 200 мкг) с плацебо у 12 пациентов с вторичными тревожными нарушениями вследствие тяжелых соматических заболеваний. Результаты исследования продемонстрировали, что применение в терапевтических целях 200 мкг LSD наряду с психотерапией позволило сформировать качественную ремиссию у пациентов на протяжении 12 месяцев после лечения [41]. Анкетирование участников исследования в течение указанного периода не обнаружило доказательств каких-либо неблагоприятных эффектов, связанных с применением LSD в терапевтических целях. Большинство участников сообщали о значительном снижении тревоги (77,8%) и повышении качества жизни (66,7%) с момента их участия в исследовании [42]. Согласно другим недавним исследованиям (N=10), применение LSD приводит к повышению внушаемости и формированию «творческого воображения» у здоровых добровольцев, а также может менять эмоциональные реакции при прослушивании музыки в сторону большей экспрессии и интенсивности [13, 72, 91]. Полученные результаты могут иметь большое значение при терапевтическом использовании LSD, поскольку могут быть использованы при лечении хронической боли и фармакорезистентной депрессии [76, 109]. Исследования нейронных механизмов эффектов LSD в настоящее время ведутся в Импер-

ском колледже (Imperial College) Лондона и Цюрихском университете (University of Zurich). Это позволяет говорить о возрождении интереса фундаментальной науки к потенциальным терапевтическим эффектам данного вещества [43].

Псилоцибин

История вопроса. Псилоцибин в естественных условиях содержится более чем в ста видах грибов (*Psilocybe*, *Panaeolus*, *Gymnopilus* и др.) [130]. В лабораторных условиях впервые выделен в 1958 году [62, 63]. Существует много исторических доказательств использования грибов на всей территории Мезоамерики, начиная от завоевания Кортесом Мексики в 1519 году [90, 92, 103, 122, 144]. При археологических раскопках ученые находили различные артефакты с содержащимися смесями сухих грибов. Находки датируются до 500 г. н. э. [53]. В языке ацтеков науатль, грибы, содержащие псилоцибин, называются *Teonanácatl*, или «божественная плоть» [121].

Клинико-фармакологические аспекты. Фармакологически псилоцибин (4-фосфорилокси-N, N-диметилтриптамин) можно условно назвать «пронаркотик». При попадании в организм, с помощью реакции дефосфорилирования печеночного пути метаболизма, он превращается в агонист 5-HT_{2A}, 1A и 2C-рецепторов-псилоцин [112]. Психоактивные эффекты вещества могут сохраняться в состоянии от 4 до 6 часов после употребления [108]. Недавние исследования продемонстрировали хороший профиль безопасности для псилоцибина [140]. Другие независимые исследования демонстрируют, что употребление псилоцибина представляет меньший риск вреда здоровью потребителя в сравнении с другими, ставшими «классическими» ПАВ [16, 139]. Как и при употреблении других психоделических веществ, при употреблении псилоцибина могут возникать различные побочные эффекты: нарушение ориентировки различной степени и глубины; тревога, доходящая до степени рапгуса; грубая дезорганизация поведения [48, 49].

Первые исследования. Объем клинических исследований, посвященных псилоцибину в 50 и 60-х годах прошлого столетия, сопоставим с таковым же, но посвященным LSD. Первые исследования вещества в основном были направлены на изучение психоактивных эффектов псилоцибина в сравнении с LSD [65, 66, 84]. За первое десятилетие можно отметить несколько «знаковых» исследований псилоцибина, в частности исследование Тимоти Лири (Timothy Leary) в 1963 году и его коллег, в котором особо отмечено влияние исходного эмоционального фона на дальнейшие субъективные психоактивные эффекты, связанные с употреблением псилоцибина [79]. Нельзя обойти вниманием часто цитируемую диссертационную работу Вальтера Панке [105], более известную как «эксперимент в Страстную пятницу» (Good Friday

experiment). «Эксперимент в Страстную пятницу» был направлен на исследование связи мистического мышления и психоделиков. В рамках эксперимента ученики школы богословия, ранее не употреблявшие никаких ПАВ, приняли дозу псилоцибина (30 мг). Контрольную группу составили ученики школы богословия, которые приняли дозу плацебо (никотининовая кислота). Эксперимент проходил в действующей религиозной часовне в канун Страстной пятницы. Доза псилоцибина оказала большее влияние на группу учеников школы богословия, которые совершали религиозные ритуалы, т.е. находились в обстановке, направленной на усиление религиозных чувств (религиозно-экстатической). Учащиеся контрольной группы подобных переживаний не испытали. В результате дальнейшего 6-месячного наблюдения, те учащиеся, кто принимал в рамках эксперимента псилоцибин, отметили «повышение» мистического (религиозного) опыта, рост самооценки и более легкую интеграцию в светское общество [105]. Doblin [27] в своем исследовании подверг методологической критике «эксперимент в Страстную пятницу». Ученый двадцать пять лет спустя после эксперимента нашел 16 из 20 участников. Путем определения количественных показателей «мистического опыта» в группе принимавших псилоцибин ($n=7$), он пришел к выводу, что количественные показатели «мистического опыта» оставались более высокими спустя много лет в данной группе, чем у представителей группы контроля ($n=9$). Согласно данным опроса, среди тех, кто принимал псилоцибин в рамках эксперимента более чем два десятилетия назад, переживания после приема псилоцибина остались глубоко значимыми. Почти все участники эксперимента считали, что употребление псилоцибина «внесло уникальный вклад в их духовную жизнь» [27]. В исследовании у двух добровольцев, которые получали псилоцибин, отмечались побочные эффекты: страх, тревога, моторное возбуждение. Они пытались покинуть часовню, где проводился эксперимент, одному из них пришлось применять Аминазин (Thozazine) в качестве седативного средства. Приведенные факты не звучали в первоначальном докладе Вальтера Панке [27].

Современное состояние проблемы. Псилоцибин привлекает повышенное внимание многих исследователей на современном этапе. Результаты первых исследований человека в условиях лаборатории на фоне применения псилоцибина в течение последних десятилетий показали, что у здоровых добровольцев псилоцибин в диапазоне доз от 30 до 70 мг/кг облегчает процесс психотерапии, с формированием устойчивых положительных эффектов [47, 48]. Приведенные данные совпадают с результатами более ранних исследований Pahnke [105] и Doblin [27]. Объединенные результаты различных исследований позволяют говорить о том, что переживания, вызванные псилоцибином, в значительной степени коррелируют

с устойчивой социальной адаптацией и готовностью к позитивным личностным изменениям [83]. По мнению некоторых авторов, позитивные изменения личности на фоне психотерапии и применения псилоцибина в целом стабильны длительное время [136]. В процессе терапии у некоторых участников возникали различные побочные явления, характерные для психоделических веществ: сильный страх, тревога, полярные аффективные нарушения. Вышеперечисленное не явилось поводом для прекращения терапии со стороны пациентов. Большинство из них считали процесс терапии лично значимым, и ни один из пациентов не расценил побочные явления как фактор, уменьшающий ощущение благополучия или удовлетворенности от психотерапевтического процесса [48, 49]. Не так давно в ходе метаанализа восьми двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, проведенных в лабораторных условиях в течение десяти лет, были суммированы острые и долгосрочные эффекты 227 сеансов употребления псилоцибина 110 здоровыми добровольцами. Диапазон применяемых доз составил от 0,115 до 0,315 мг/кг [134]. Выводы, полученные в результате исследования, коррелируют с цитируемыми ранее работами: 60% добровольцев в долгосрочной перспективе оценили переживания, вызванные псилоцибином, «лично значимыми» и «очень обогащающими внутренний мир». У 90% добровольцев в течение 8–16 месяцев после окончания исследования, по результатам опросов, влияние на личностные характеристики оценивалось как «средней степени» [134]. К наиболее распространенным побочным эффектам псилоцибина можно отнести незначительно выраженную цефалгию и летаргию, которые развивались сразу после его введения [71]. Нормализация состояния наступала в течение 24 часов. Псилоцибин и LSD многими исследователями рассматриваются как альтернативные средства для терапии кластерной головной боли и хронического болевого синдрома. На сегодняшний день большинство публикаций по данному вопросу можно отнести скорее к казуистическим, чем к научным данным. Для оценки эффективности терапии отмеченных патологических состояний необходимы контролируемые исследования [119, 124]. Длительное расстройство восприятия, вызванное галлюциногенами (HPPD), и связанные с ним нарушения, по данным Studerus et al. [134], имеют незначительную распространенность: восемь (9%) из 110 добровольцев заявили о периодически возникающих спонтанных перцептивных изменениях после участия в исследовании. Согласно другим авторам, по результатам исследования, во время которого здоровым добровольцам вводили от 5 до 30 мг псилоцибина на 70 кг, каких-либо клинически значимых нарушений восприятия спустя 14 месяцев наблюдения в состоянии добровольцев не отмечалось [47, 49]. Метаанализом исследовались эффекты псилоцибина, отраженные в 23 исследованиях. Диапазон доз вещества составил

от 0,115 до 0,315 мг/кг; представленная выборка – 261 здоровый доброволец. К анализируемым факторам были отнесены следующие показатели: доза вещества, личностный профиль добровольцев, область сканирования головного мозга при выполнении ПЭТ, а также возраст участников исследования [135]. Высокая доза вещества, как и ожидалось, вызывала более яркие переживания. Наличие в структуре личности демонстративных черт накладывало отпечаток на степень выраженности переживаний, вызванных введением псилоцибина. Возникновение различного рода побочных эффектов было чаще связано с более старшим возрастом испытуемых и наличием минимальной органической патологии ЦНС при выполнении ПЭТ-сканирования [135]. Гендерные различия не обнаруживали каких-либо значимых признаков при возникновении психоактивных эффектов псилоцибина [135]. Это соответствует данным другого исследования, изучавшего половые различия в формировании психоактивных эффектов «классических» психоделиков [79]. Studerus et al. [135] считают, что сходство психоактивных эффектов вследствие введения психоделиков у мужчин и женщин может быть обусловлено отсутствием полового диморфизма в связывании 5-HT_{2A}R в коре.

Применение в клинической практике. В настоящее время наблюдается своеобразный ренессанс клинических исследований, посвященных псилоцибину. В частности, были описаны случаи терапевтического применения псилоцибина для лечения «вторичной тревоги» при онкологической патологии [51], при терапии обсессивно-компульсивного расстройства [93], в рамках лечения фармакорезистентной депрессии [15]. Псилоцибин также использовался при лечении табачной зависимости [39, 69], и алкоголизма [9]. Grob [51] в рамках своего исследования вводили псилоцибин в дозе 0,2 мг/кг и плацебо 12 пациентам с подтвержденным диагнозом онкологической патологии. Было обнаружено значительное снижение уровня тревоги в течение одного месяца эксперимента и спустя три месяца, после его окончания. Также у пациентов отмечалось снижение уровня депрессии в течение шести месяцев после последнего введения псилоцибина [51]. Carhart-Harris et al. [14] выполнили функциональную магнитно-резонансную томографию (fMRI) 15 здоровым добровольцам, во время внутривенного введения 2 мг псилоцибина, растворенного в 10 мл физиологического раствора. Было обнаружено, что на фоне введения псилоцибина происходит снижение мозговой активности в области медиальной префронтальной коры (mPFC). По мнению некоторых исследователей, именно в данной области происходит повышение активации при депрессии [28]. Kraehenmann et al. [77] в своем исследовании обнаружили снижение активности амигдалы как ответ на отрицательные стимулы. Повышение активности амигдалы и подъем настроения отмечались после введения псилоцибина

в дозе 0,6 мг/кг здоровым добровольцам. Полученные результаты указывают на потенциально возможные нейрональные механизмы псилоцибина при терапии аффективных расстройств. Другое пилотное исследование было посвящено изучению влияния псилоцибина на пациентов с фармакорезистентным вариантом обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР). У девяти пациентов отмечалась значительная редукция симптомов ОКР в течение четырех, восьми и двадцати четырех часов после применения псилоцибина в диапазоне доз от 0,025 мг/кг (очень низкая доза) до 0,3 мг/кг [93]. Carhart-Harris совместно с другими исследователями [15] опубликовали результаты открытого экспериментального исследования, в котором 12 участников с фармакорезистентной депрессией получали низкую (10 мг) и высокую (25 мг) дозу псилоцибина в рамках поддерживающей терапии в течение недели. Согласно показателям шкалы Quick Inventory of Depressive Symptoms (QIDS), у пациентов в сравнении с исходными данными QIDS отмечалась существенная редукция симптомов в течение недели ($p=0,002$; Hedges' $g=3,1$), в течение трех месяцев ($p=0,003$; Hedges' $g=2$) после введения высоких доз псилоцибина [15]. Согласно показателям при использовании Beck Depression Inventory (шкала депрессии Бека), 8 (67%) участников продемонстрировали полную редукцию симптоматики в течение недели после последнего введения псилоцибина. У 5 (42%) участников исследования, отсутствие симптомов депрессии отмечалось спустя три месяца, после введения высоких доз псилоцибина. Полученные данные позволяют предположить, что псилоцибин может оказывать тимоаналептическое действие с устойчивым терапевтическим эффектом [15]. Как отмечалось выше, существует немало работ, посвященных изучению влияния псилоцибина на аддиктивную патологию. Johnson et al. [69] использовали псилоцибин в диапазоне доз от 20 мг/70 кг до 30 мг/70 кг в сочетании с когнитивно-поведенческой терапией, направленной на прекращение курения. У 80% пациентов терапия табачной зависимости названа успешной. На протяжении шести месяцев у 12 из 15 участников исследования отмечалось биологически подтвержденное купирование абстиненции. Катамнестически у данных пациентов была обнаружена значительная корреляция между острыми эффектами псилоцибина и качеством ремиссии в течение шестимесячного наблюдения [39]. В рамках другого открытого пилотного исследования пациентов с зависимостью от алкоголя ($N=10$) Bogenschutz et al. в качестве терапевтического средства использовали псилоцибин в дозах от 0,3 до 0,4 мг/кг наряду с мотивационной терапией. После лечения срок воздержания от дальнейшего употребления алкоголя увеличился до 36 недель [9]. К полученным результатам следует относиться с определенной осторожностью по причине недостаточного количества пациентов и отсутствия контрольной группы. На момент написания настоящего обзора продолжаются ранее начатые

рандомизированные плацебо-контролируемые исследования применения псилоцибина в качестве терапевтического средства при лечении табачной зависимости и алкоголизма. Интересными будут результаты пилотного исследования применения псилоцибина в рамках терапии зависимости от кокаина.

Мескалин

История вопроса. Мескалин является алкалоидом, содержащимся в небольшом кактусе рода *Lophophora williamsii* (Лофофора Уильямса), растущем в районах северной Мексики и юго-западной части Соединенных Штатов. В лабораторных условиях впервые был выделен в 1896 году немецким химиком Артуром Хеффтером (Arthur Heffter). Исторически мескалин стал первым натуральным алкалоидом с психоделическим действием, выделенным в лаборатории [58]. Кактус *Lophophora williamsii* использовался в различного рода религиозных культах у коренных народов Северной и Южной Америк. Довольно часто можно встретить другое название растения – *Nahuatl réyotl* (Пейотль, или пейот) [113]. По различным оценкам, использование пейота в религиозных культах можно проследить на протяжении 5700 лет [11, 33]. Несмотря на то, что пейот внесен в Список I Закона о контролируемых веществах в США, его использование в религиозных церемониях защищено конституцией США, в качестве свободы на исповедание традиционных индейских культов. Пейот используют представители Церкви коренных американцев (NAC) [24]. На территории РФ выращивание *Lophophora williamsii* законодательно запрещено с 2004 года. Уголовная ответственность наступает по ст. ст. 231, 228 УК РФ. Почему мескалин, в отличие от LSD, никогда не привлекал значительного культурного и общественного внимания, остается интересным историческим вопросом. Знаменитый английский писатель и философ Олдос Хаксли явился невольным катализатором научного и художественного интереса к мескалину, описав свой опыт с веществом в знаменитом эссе «*The Doors of Perception*». На русском языке книга издавалась неоднократно в различных переводах. Дальнейшие исследования мескалина все же оставались ограниченными в сравнении с другими психоделическими веществами. По мнению некоторых авторов, это происходило во многом из-за его побочных соматических эффектов (тошнота, рвота) [25]. Другой фактор – его более длительное действие и незначительные психоактивные эффекты, в сравнении с псилоцибином и LSD [146]. Гораздо позже в определенной мере новаторские работы химика и фармаколога Александра Шульгина привели к модификации молекулы мескалина и созданию большого количества фенэтиламиновых галлюциногенов – 4-бromo-2,5-диметоксифенэтиламина (2C-B), 2,5-диметокси-4-метиламфетамина (DOM) и многих других,

распространяющихся в настоящее время через нелегальные интернет-драг-маркеты [17, 36, 125, 126, 127].

Клинико-фармакологические аспекты. Мескалин (3,4,5-триметокси-β-фенэтиламин) представляет собой встречающийся в естественных условиях психоделик, в частности в кактусах *Lophophora williamsii* и *Sanctro cactus* (*Echinopsis pachanoi*). Искусственно может быть синтезирован из производных аминокислот фенилаланина. Первых исследователей мескалина и его влияния на организм человека больше всего интересовало сравнение вещества и его эффектов с LSD. Полученные в ходе исследования результаты подтвердили гипотезу, что психоактивные эффекты и побочные явления мескалина во многом сопоставимы с эффектами LSD и псилоцибина [65, 115]. Среди работ, посвященных изучению мескалина, можно отметить исследование влияния мескалина на человека как модели психоза [59, 60]. При этом клинические исследования, посвященные мескалину как возможно потенциальному терапевтическому средству, отсутствуют.

Первые исследования. Первые исследования, изучавшие использование пейота прихожанами Коренной Американской Церкви (NAC), позволили прийти к выводу, что использование пейота в рамках религиозных ритуалов является безопасным. На основании этого была высказана гипотеза о том, что мескалин может оказаться эффективным в терапии алкоголизма [3, 7, 40, 113]. В более позднем исследовании сравнивалось психическое здоровье людей, длительно употребляющих пейот (членов NAC) и злоупотребляющих алкоголем. Участники исследования отметили, что другие ПАВ они не употребляли (n=61). Злоупотребление алкоголем отмечалось у 36 человек (n=36). Контрольную группу составили коренные индейцы, не употреблявшие какие-либо ПАВ (n=79). Результаты исследования показали, что люди, длительное время употреблявшие пейот в рамках религиозных ритуалов, при психологическом исследовании не демонстрировали когнитивного дефицита в сравнении с контрольной группой. Потребители пейота в эксперименте продемонстрировали большую эмоциональную стабильность и низкий уровень агрессии. Испытуемые в группе злоупотреблявших алкоголем продемонстрировали значительный когнитивный и нейропсихологический дефицит, в сравнении с контрольной группой [55].

Заключение

Арсенал современных средств, применяемых для лечения аффективных нарушений, наркотической и алкогольной зависимости, тревожных расстройств, несколько ограничен и порой вызывает много побочных нарушений. Цитируемые в обзоре исследования часто проводились на небольших клинических выборках, что ограничивает или существенно снижает их валидность. Однако безопасность и возможность

полного медицинского контроля за методами лечения с использованием психоделических веществ, установлены в ходе пилотных исследований. Данный шаг может являться стартом для дальнейших исследований с использованием рандомизированных контролируемых протоколов. В настоящее время предлагается все ПАВ рассматривать с позиций дихотомии: контролируемые и неконтролируемые. При данном подходе необходимо учитывать не только неблагоприятные последствия, связанные с употреблением различных ПАВ, но и признавать возможность их потенциального применения в медицинских целях. Предлагаемая теоретическая модель должна сопровождаться фактом осознания того, что правовой статус любого ПАВ не всегда точно отражает его фактический вред для потребителей или общества в целом. Моральная ответственность исследователей и клиницистов заключается в изучении всех доступных вариантов лечения, особенно тех расстройств, для которых существующие стандарты и протоколы часто себя не оправдывают. В особенности это касается посттравматического стрессового расстройства, алкогольной и наркотической зависимостей. Государственная политика в области психоактивных веществ должна в первую очередь опираться на научные данные об этих веществах, а не ориентироваться на мнения чиновников от медицины, представителей силовых ведомств. Дэвид Натт и его коллеги считают: «Удивительно, что научное сообщество, особенно нейробиологи, не возмущаются запретом властей на исследования наркотических веществ. Полученные результаты данных исследований могли бы расширить наши знания о функциях головного мозга человека и представить новые возможности для лечения многих расстройств» [99].

Конфликт интересов отсутствует. Обзор носит научно-информационный характер и не является адвокацией психоделической терапии.

ЛИТЕРАТУРА

- Abramson H.A., Rolo A. Comparison of LSD with methysergide and psilocybin on test subjects / The Use of LSD in Psychotherapy and Alcoholism, ed. Abramson, H.A. 1967. С. 53–73.
- Aghajanian G.K., Marek G.J. Serotonin and hallucinogens // *Neuropsychopharmacology*. 1999. Vol. 21 (Suppl. 2). P. 16S-23S.
- Albaugh B.J., Anderson P.O. Peyote in the treatment of alcoholism among American Indians // *American journal of Psychiatry*. 1974. Vol. 131, № 11. P. 1247–1250.
- Asadullin A.R. et al. Approach to Classifying “Design” Drugs and New Potentially Dangerous Chemical Substances, with a Brief Review of the Problem // *International Journal of Environmental and Science Education*. 2016. Vol. 11, № 14. С. 6697–6703.
- Auerbach R., Rugowski J.A. Lysergic acid diethylamide: effect on embryos // *Science*. 1967. Vol. 157, № 3794. P. 1325–1326.
- Baggott M. J. et al. Abnormal visual experiences in individuals with histories of hallucinogen use: a Web-based questionnaire // *Drug & Alcohol Dependence*. 2011. Vol. 114, № 1. P. 61–67.
- Bergman R. L. Navajo peyote use: Its apparent safety // *American Journal of Psychiatry*. 1971. Vol. 128, № 6. P. 695–699.
- Bergquist L. The curious story behind the new Cary Grant // *Look*, September. 1959. Vol. 1.
- Bogenschutz M.P. et al. Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study // *Journal of psychopharmacology*. 2015. Vol. 29, № 3. P. 289–299.
- Brodie B. B., Shore P. A. A concept for a role of serotonin and norepinephrine as chemical mediators in the brain // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1957. Vol. 66, № 1. P. 631–642.
- Bruhn J.G. et al. Mescaline use for 5700 years // *The Lancet*. 2002. Vol. 359, № 9320. P. 1866.
- Carbonaro T.M. et al. The role of 5-HT 2A, 5-HT 2C and mGlu2 receptors in the behavioral effects of tryptamine hallucinogens N, N-dimethyltryptamine and N, N-diisopropyltryptamine in rats and mice // *Psychopharmacology*. 2014. Vol. 232, № 1. P. 275–284.
- Carhart-Harris R.L. et al. LSD enhances suggestibility in healthy volunteers // *Psychopharmacology*. 2014_a. Vol. 232, № 4. P. 785–794.
- Carhart-Harris R.L. et al. Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012. Vol. 109, № 6. P. 2138–2143.
- Carhart-Harris R.L. et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study // *The Lancet Psychiatry*. 2016. Vol. 3, № 7. P. 619–627.
- Carhart-Harris R.L., Nutt D.J. Experienced drug users assess the relative harms and benefits of drugs: a web-based survey // *Journal of psychoactive drugs*. 2013. Vol. 45, № 4. P. 322–328.
- Caudevilla-Gálligo F. et al. 4-Bromo-2, 5-dimethoxyphenethylamine (2C-B): presence in the recreational drug market in Spain, pattern of use and subjective effects // *Journal of Psychopharmacology*. 2012. Vol. 26, № 7. P. 1026–1035.
- Chwelos N. et al. Use of d-lysergic acid diethylamide in the treatment of alcoholism // *Quarterly journal of studies on alcohol*. 1959. Vol. 20. P. 577–590.
- Cohen M.M., Marinello M.J., Back N. Chromosomal damage in human leukocytes induced by lysergic acid diethylamide // *Science*. 1967. Vol. 155, № 3768. P. 1417–1419.
- Cohen M.M., Shiloh Y. Genetic toxicology of lysergic acid diethylamide (LSD-25) // *Mutation Research/Reviews in Genetic Toxicology*. 1977. Vol. 47, № 3-4. P. 183–209.
- Cohen S. Lysergic Acid Diethylamide // *The Journal of nervous and mental disease*. 1960. Vol. 130, № 1. P. 30–40.
- Cohen S. The therapeutic potential of LSD-25 / *A Pharmacologic Approach to the Study of the Mind* [eds. RM Featherstone and A. Simon]. Springfield, Ill.: Thomas, 1959.
- Cozzi N. V. Psychedelic breakthroughs in neuroscience: How psychedelic drugs influenced the growth and development of psychopharmacology // *MAPS Bulletin*. 2013. Vol. 23, № 1. P. 16–19.
- de Verges G. Constitutional Law: Freedom of Religion: Peyote and the Native American Church // *American Indian Law Review*. 1974. T. 2, № 2. С. 71–79.
- Deniker P. Biological changes in man following intravenous administration of mescaline // *The Journal of nervous and mental disease*. 1957. T. 125, № 3. С. 427–431.
- Dishotsky N.I. et al. LSD and genetic damage // *Science*. 1971. Vol. 172, № 3982. P. 431–440.
- Doblin R. Pahnke’s “Good Friday Experiment”: A long-term follow-up and methodological critique // *The Journal of Transpersonal Psychology*. 1991. Vol. 23, № 1. P. 1.
- Drevets W.C., Price J.L., Furey M.L. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression // *Brain structure and function*. 2008. Vol. 213, № 1-2. P. 93–118.
- Duncan D.F., Gold R.S. *Drugs and the whole person*. Macmillan Publishing Company, 1982.
- Dyck E. Flashback: psychiatric experimentation with LSD in historical perspective // *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2005. Vol. 50, № 7. P. 381–388.

31. Egozcue J., Irwin S., Maruffo C. A. Chromosomal damage in LSD users // *Jama*. 1968. Vol. 204, № 3. P. 214–218.
32. Eisner B.G., Cohen S. Psychotherapy with lysergic acid diethylamide, 1958.
33. El-Seedi H.R. et al. Prehistoric peyote use: alkaloid analysis and radiocarbon dating of archaeological specimens of *Lophophora* from Texas // *Journal of ethnopharmacology*. 2005. Vol. 101, № 1–3. P. 238–242.
34. Evarts E.V. A review of the neurophysiological effects of lysergic acid diethylamide (LSD) and other psychotomimetic agents // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1957. Vol. 66, № 1. P. 479–495.
35. Fadiman J. *The psychedelic explorer's guide: Safe, therapeutic, and sacred journeys*. Simon and Schuster, 2011.
36. Faillace L.A., Snyder S.H., Weingartner H. 2, 5-dimethoxy-4-methylamphetamine: clinical evaluation of a new hallucinogenic drug // *Journal of Nervous and Mental Disease*. 1970.
37. Fantegrossi W.E., Murnane K.S., Reissig C.J. The behavioral pharmacology of hallucinogens // *Biochemical pharmacology*. 2008. Vol. 75, № 1. P. 17–33.
38. Fantegrossi W. E., Woods J. H., Winger G. Transient reinforcing effects of phenylisopropylamine and indolealkylamine hallucinogens in rhesus monkeys // *Behavioural pharmacology*. 2004. Vol. 15, № 2. P. 149–157.
39. Garcia-Romeu A., Griffiths R., Johnson M. Psilocybin-occasioned mystical experiences in the treatment of tobacco addiction // *Current drug abuse reviews*. 2014. Vol. 7, № 3. P. 157–164.
40. Garrity J.F. Jesus, peyote, and the holy people: alcohol abuse and the ethos of power in Navajo healing // *Medical Anthropology Quarterly*. 2000. Vol. 14, №4. P. 521–542.
41. Gasser P. et al. Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases // *The Journal of nervous and mental disease*. 2014. Vol. 202, № 7. P. 513.
42. Gasser P., Kirchner K., Passie T. LSD-assisted psychotherapy for anxiety associated with a life-threatening disease: a qualitative study of acute and sustained subjective effects // *Journal of Psychopharmacology*. 2014. b. Vol. 29, № 1. P. 57–68.
43. Geyer M.A. Lysergic acid diethylamide and psilocybin revisited // *Biological psychiatry*. 2015. Vol. 78, № 8. P. 516–518.
44. Glass G.S., Bowers M.B. Chronic psychosis associated with long-term psychotomimetic drug abuse // *Archives of general psychiatry*. 1970. Vol. 23, № 2. P. 97–103.
45. Glennon R.A., Young R., Rosecrans J.A. Antagonism of the effects of the hallucinogen DOM and the purported 5-HT agonist quipazine by 5-HT₂ antagonists // *European journal of pharmacology*. 1983. Vol. 91, № 2-3. P. 189–196.
46. Greiner T., Burch N. R., Edelberg R. Psychopathology and psychophysiology of minimal LSD-25 dosage: A preliminary dosage-response spectrum // *AMA Archives of Neurology & Psychiatry*. 1958. Vol. 79, № 2. P. 208–210.
47. Griffiths R.R. et al. Mystical-type experiences occasioned by psilocybin mediate the attribution of personal meaning and spiritual significance 14 months later // *Journal of psychopharmacology*. 2008. Vol. 22, № 6. P. 621–632.
48. Griffiths R.R. et al. Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance // *Psychopharmacology*. 2006. Vol. 187, № 3. P. 268–283.
49. Griffiths R.R. et al. Psilocybin occasioned mystical-type experiences: immediate and persisting dose-related effects // *Psychopharmacology*. 2011. Vol. 218, № 4. P. 649–665.
50. Grinspoon L., Bakalar J. B. The use of cannabis as a mood stabilizer in bipolar disorder: anecdotal evidence and the need for clinical research // *Journal of psychoactive drugs*. 1997. Vol. 30, № 2. P. 171–177.
51. Grob C.S. et al. Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer // *Archives of general psychiatry*. 2011. Vol. 68, № 1. P. 71–78.
52. Grof S. et al. LSD-assisted psychotherapy in patients with terminal cancer // *International pharmacopsychiatry*. 1972. Vol. 8. P. 129–144.
53. Guerra-Doce E. Psychoactive substances in prehistoric times: examining the archaeological evidence // *Time and Mind*. 2015. Vol. 8, № 1. P. 91–112.
54. Halberstadt A. L. Recent advances in the neuropsychopharmacology of serotonergic hallucinogens // *Behavioural brain research*. 2014. Vol. 277. P. 99–120.
55. Halpern J.H. et al. Psychological and cognitive effects of long-term peyote use among Native Americans // *Biological psychiatry*. 2005. Vol. 58, № 8. P. 624–631.
56. Halpern J.H., Pope H.G. Hallucinogen persisting perception disorder: what do we know after 50 years? // *Drug & Alcohol Dependence*. 2003. Vol. 69, № 2. P. 109–119.
57. Harman W.W. et al. Psychedelic agents in creative problem-solving: A pilot study // *Psychological reports*. 1966. Vol. 19, № 1. P. 211–227.
58. Heffter A. Ueber Cacteenalkaloi // *der. Ber Dtsch Chem Ges*. 1896. Vol. 29, № 216. P. 27.
59. Hermle L. et al. Mescaline-induced psychopathological, neuropsychological, and neurometabolic effects in normal subjects: experimental psychosis as a tool for psychiatric research // *Biological psychiatry*. 1992. Vol. 32, № 11. P. 976–991.
60. Hermle L., Gouzoulis-Mayfrank E., Spitzer M. Blood flow and cerebral laterality in the mescaline model of psychosis // *Pharmacopsychiatry*. 1998. Vol. 31, № S 2. P. 85–91.
61. Hoffmeister F., Wuttke W. Psychotropic drugs as negative reinforcers // *Pharmacological reviews*. 1975. Vol. 27, № 3. P. 419–428.
62. Hofmann A. et al. Psilocybin, ein psychotroper Wirkstoff aus dem mexikanischen Rausch pilz *Psilocybe mexicana* Heim // *Experientia*. 1958. Vol. 14, № 3. P. 107–109.
63. Hofmann A. How LSD originated // *Journal of psychedelic drugs*. 1979. Vol. 11, № 1-2. P. 53–60.
64. Hofmann A. *LSD: my problem child*. Oxford University Press, 2013.
65. Hollister L.E., Hartman A.M. Mescaline, lysergic acid diethylamide and psilocybin: comparison of clinical syndromes, effects on color perception and biochemical measures // *Comprehensive Psychiatry*. 1962. Vol. 3, № 4. P. 235–241.
66. Isbell H. Comparison of the reactions induced by psilocybin and LSD-25 in man // *Psychopharmacology*. 1959. Vol. 1, № 1. P. 29–38.
67. Isbell H. et al. Studies on lysergic acid diethylamide (LSD-25): 1. Effects in former morphine addicts and development of tolerance during chronic intoxication // *AMA Archives of Neurology & Psychiatry*. 1956. Vol. 76, № 5. P. 468–478.
68. Isbell H. et al. Studies on lysergic acid diethylamide (LSD-25): 1. Effects in former morphine addicts and development of tolerance during chronic intoxication // *AMA Archives of Neurology & Psychiatry*. 1956. Vol. 76, № 5. P. 468–478.
69. Johnson M.W. et al. Pilot study of the 5-HT_{2A} agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction // *Journal of psychopharmacology*. 2014. Vol. 28, № 11. P. 983–992.
70. Johnson M.W., Richards W. A., Griffiths R.R. Human hallucinogen research: guidelines for safety // *Journal of psychopharmacology*. 2008. Vol. 22, № 6. P. 603–620.
71. Johnson M.W., Sewell R.A., Griffiths R.R. Psilocybin dose-dependently causes delayed, transient headaches in healthy volunteers // *Drug & Alcohol Dependence*. 2012. Vol. 123, № 1. P. 132–140
72. Kaelen M. et al. LSD enhances the emotional response to music // *Psychopharmacology*. 2015. Vol. 232, № 19. P. 3607–3614.
73. Kast E.C., Collins V.J. Study of lysergic acid diethylamide as an analgesic agent // *Anesthesia & Analgesia*. 1964. Vol. 43, № 3. P. 285–291.
74. Katz S. My 12 hours as a madman // *Maclean's*. 1953. Vol. 108, № 52. P. 69–70.

75. Keeler M.H., Ewing J.A., Rouse B.A. Hallucinogenic effects of marijuana as currently used // *American Journal of Psychiatry*. 1971. Vol. 128, № 2. P. 213–216.
76. Kirsch I., Low C.B. Suggestion in the treatment of depression // *American Journal of Clinical Hypnosis*. 2013. Vol. 55, № 3. P. 221–229.
77. Kraehenmann R. et al. Psilocybin-induced decrease in amygdala reactivity correlates with enhanced positive mood in healthy volunteers // *Biological psychiatry*. 2014. Vol. 78, № 8. P. 572–581.
78. Krebs T.S., Johansen P.Ø. Lysergic acid diethylamide (LSD) for alcoholism: meta-analysis of randomized controlled trials // *Journal of Psychopharmacology*. 2012. Vol. 26, № 7. P. 994–1002.
79. Leary T., Litwin G.H., Metzner R. Reactions to psilocybin administered in a supportive environment // *Journal of Nervous and Mental Disease*. 1963.
80. Lee M.A., Shlain B. *Acid dreams: The complete social history of LSD: The CIA, the sixties, and beyond*. Grove Press, 1992.
81. Lewin L. *Phantastica: narcotic and stimulating drugs, their use and abuse*, 1931.
82. Li H.L. An archaeological and historical account of cannabis in China // *Economic Botany*. 1973. Vol. 28, № 4. P. 437–448.
83. MacLean K.A., Johnson M.W., Griffiths R.R. Mystical experiences occasioned by the hallucinogen psilocybin lead to increases in the personality domain of openness // *Journal of Psychopharmacology*. 2011. Vol. 25, № 11. P. 1453–1461.
84. Malitz S. et al. Some observations on psilocybin, a new hallucinogen, in volunteer subjects // *Comprehensive psychiatry*. 1960.
85. Mangini M. Treatment of alcoholism using psychedelic drugs: a review of the program of research // *Journal of psychoactive drugs*. 1998. Vol. 30, № 4. p. 381–418.
86. Mashour G.A. From LSD to the IRB: Henry Beecher's psychedelic research and the foundation of clinical ethics // *International anesthesiology clinics*. 2007. Vol. 45, № 4. P. 105–111.
87. Masters R., Houston J. *The varieties of psychedelic experience: The classic guide to the effects of LSD on the human psyche*. Simon and Schuster, 2000.
88. McGlothlin W.H., Arnold D.O. LSD revisited: A ten-year follow-up of medical LSD use // *Archives of General Psychiatry*. 1971. Vol. 24, № 1. P. 35–49.
89. McGlothlin W., Cohen S., McGlothlin M.S. Long lasting effects of LSD on normal // *Archives of General Psychiatry*. 1967. Vol. 17, № 5. P. 521–532.
90. McKenna D., Riba J. *New World tryptamine hallucinogens and the neuroscience of ayahuasca*. 2015.
91. McKinney C.H. et al. Effects of guided imagery and music (GIM) therapy on mood and cortisol in healthy adults // *Health psychology*. 1997. Vol. 16, № 4. P. 390.
92. Metzner R. Teonanacatl: sacred mushroom of visions // *Four Tree, El Verano, CA*. 2004. Vol. 25.
93. Moreno F. A. et al. Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder // *Journal of Clinical Psychiatry*. 2006. Vol. 67, № 11. P. 1735–1740.
94. Moreno J.L. et al. Metabotropic glutamate mGlu2 receptor is necessary for the pharmacological and behavioral effects induced by hallucinogenic 5-HT2A receptor agonists // *Neuroscience letters*. 2011. Vol. 493, № 3. P. 76–79.
95. Morris H., Wallach J. From PCP to MXE: a comprehensive review of the non-medical use of dissociative drugs // *Drug testing and analysis*. 2014. T. 6, № 7-8. P. 614–632.
96. Nichols D.E. Differences between the mechanism of action of MDMA, MBDB, and the classic hallucinogens. Identification of a new therapeutic class: entactogens // *Journal of psychoactive drugs*. 1986. Vol. 18, № 4. P. 305–313.
97. Nichols D. E. *Hallucinogens // Pharmacology & therapeutics*. 2004. Vol. 101, № 2. P. 131–181.
98. Nichols D. E. *Psychedelics // Pharmacological reviews*. 2016. Vol. 68, № 2. P. 264–355.
99. Nutt D.J. et al. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis // *The Lancet*. 2010. Vol. 376, № 9752. P. 1558–1565.
100. Nutt D. J., King L. A., Nichols D. E. Effects of Schedule I drug laws on neuroscience research and treatment innovation // *Nature Reviews Neuroscience*. 2013. Vol. 14, № 8. P. 577.
101. Nutt D. Mind-altering drugs and research: from presumptive prejudice to a Neuroscientific Enlightenment?: Science & Society series on “Drugs and Science” // *EMBO reports*. 2014. Vol. 15, № 3. P. 208–211.
102. Osmond H. A review of the clinical effects of psychotomimetic agents // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1957. Vol. 66, № 1. P. 418–434.
103. Ott J. *Pharmacotheon // Natural Products Co., Kennewick, USA*. 1993.
104. Pahnke W.N. Psychedelic drugs and mystical experience // *International psychiatry clinics*. 1969. Vol. 5, № 4. P. 149.
105. Pahnke W.N. Psychedelic drugs and mystical experience // *International psychiatry clinics*. 1963. Vol. 5, № 4. P. 149.
106. Pahnke W.N., Richards W.A. Implications of LSD and experimental mysticism // *Journal of Religion and Health*. 1966. Vol. 5, № 3. P. 175–208.
107. Passie T. et al. The pharmacology of lysergic acid diethylamide: a review // *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2008. Vol. 14, № 4. P. 295–314.
108. Passie T. et al. The pharmacology of psilocybin // *Addiction biology*. 2002. Vol. 7, № 4. P. 357–364.
109. Patterson D.R., Jensen M.P. Hypnosis and clinical pain // *Psychological bulletin*. 2003. Vol. 129, № 4. P. 495.
110. Pieri L., Pieri M., Haefely W. LSD as an agonist of dopamine receptors in the striatum // *Nature*. 1974. Vol. 252, № 5484. P. 586.
111. Poling A., Bryceland J. Voluntary Drug Self-Administration by Nonhumans; A Review // *Journal of psychedelic drugs*. 1979. Vol. 11, № 3. P. 185–190.
112. Presti D. E., Nichols D. E. Biochemistry and neuropharmacology of psilocybin mushrooms / Teonanacatl. Four Trees, El Verano, CA, 2004. P. 89–108.
113. Prue B. Indigenous supports for recovery from alcoholism and drug abuse: The Native American Church // *Journal of Ethnic And Cultural Diversity in Social Work*. 2013. Vol. 22, № 3-4. P. 271–287.
114. Ray T.S. Psychedelics and the human receptorome // *PLoS One*. 2010. Vol. 5, № 2. P. e9019.
115. Rinkel M. Pharmacodynamics of LSD and mescaline // *The Journal of nervous and mental disease*. 1957. Vol. 125, № 3. P. 424–426.
116. Ruck C.A., Bigwood J., Staples D. et al. *Entheogens // Journal of Psychoactive Drugs*. 1979. Vol. 11, № 1–2. P. 145–146.
117. Sandison R.A., Spencer A.M., Whitelaw J.D.A. The therapeutic value of lysergic acid diethylamide in mental illness // *The British Journal of Psychiatry*. 1954. Vol. 100, № 419. P. 491–507.
118. Savage C., McCabe O. L. Residential psychedelic (LSD) therapy for the narcotic addict: a controlled study // *Archives of General Psychiatry*. 1973. Vol. 28, № 6. P. 808–814.
119. Schindler E.A.D. et al. Indoleamine hallucinogens in cluster headache: results of the Clusterbusters medication use survey // *Journal of psychoactive drugs*. 2015. Vol. 47, № 5. P. 372–381.
120. Schmid Y. et al. Acute effects of lysergic acid diethylamide in healthy subjects // *Biological psychiatry*. 2015. Vol. 78, № 8. p. 544–553.
121. Schultes R.E. Teonanacatl: The narcotic mushroom of the Aztecs // *American Anthropologist*. 1940. Vol. 42, № 3. P. 429–443.
122. Schultes R.E., Hofmann A. *Plants of the gods: their sacred, healing, and hallucinogenic powers*. 2001.

123. Schuster C.R., Thompson T. Self administration of and behavioral dependence on drugs // *Annual review of pharmacology*. 1969. Vol. 9, № 1. P. 483–502.
124. Sewell R.A., Halpern J.H., Pope H.G. Response of cluster headache to psilocybin and LSD // *Neurology*. 2006. Vol. 66, № 12. P. 1920–1922.
125. Shulgin A. T. Mescaline: The chemistry and pharmacology of its analogs // *Lloydia*. 1973, Vol. 36, № 1–4. P. 46–58.
126. Shulgin A.T., Nichols D.E. The Pharmacology of hallucinogens. Characteristics of three new psychotomimetics. (1stedn.). 1978.
127. Shulgin A., Shulgin A. ПИHKAL: Phenethylamines I have known and loved. Transform Press, 1995.
128. Smart R.G. et al. A controlled study of lysergide in the treatment of alcoholism: I. The effects on drinking behavior // *Quarterly journal of studies on alcohol*. 1967.
129. Smart R.G., Storm T. The Efficacy of LSD in the Treatment of Alcoholism // *QJ Stud Alcohol*. 1964. Vol. 25. P. 333–338.
130. Stamets P. Psilocybin mushrooms of the world. Ten Speed Press, 1996.
131. Stoll W.A. Lysergic Acid Diethylamide, a Phantastikum from the ergot Group // *Schweizer Archiv fur Neurologie und Psychiatrie*. 1947. Vol. 60, № 1-2. P. 279–323.
132. Strassman R.J. Adverse reactions to psychedelic drugs. A review of the literature // *J Nerv Ment Dis*. 1984. Vol. 172, № 10. P. 577–595.
133. Strassman R.J. Perspectives and Prospects // *The Journal of nervous and mental disease*. 1995_a. Vol. 183, № 3. P. 127–138.
134. Studerus E. et al. Acute, subacute and long-term subjective effects of psilocybin in healthy humans: a pooled analysis of experimental studies // *Journal of Psychopharmacology*. 2011. Vol. 25, № 11. P. 1434–1452.
135. Studerus E. et al. Prediction of psilocybin response in healthy volunteers // *PLoS One*. 2012. Vol. 7, № 2. P. e30800.
136. Terracciano A. et al. Hierarchical linear modeling analyses of the NEO-PI-R scales in the Baltimore Longitudinal Study of Aging // *Psychology and aging*. 2005. Vol. 20, № 3. P. 493.
137. Titeler M. Radioligand binding evidence implicates the brain 5-HT₂ receptor as a site-of action for LSD and phenylisopropylamine hallucinogens // *Biochem Pharmacol*. 1988. Vol. 36. P. 3265–3271.
138. Tupper K. W. et al. Psychedelic medicine: a re-emerging therapeutic paradigm // *Canadian Medical Association Journal*. 2015. Vol. 187, № 14. P. 1054–1059.
139. Van Amsterdam J. et al. Ranking the harm of alcohol, tobacco and illicit drugs for the individual and the population // *European Addiction Research*. 2010. Vol. 16, № 4. P. 202–207.
140. Van Amsterdam J., Opperhuizen A., van den Brink W. Harm potential of magic mushroom use: a review // *Regulatory toxicology and pharmacology*. 2011. Vol. 59, № 3. P. 423–429.
141. Vollenweider F.X. et al. 5-HT modulation of dopamine release in basal ganglia in psilocybin-induced psychosis in man—a PET study with [¹¹C] raclopride // *Neuropsychopharmacology*. 1999. Vol. 20, № 5. P. 424.
142. Vollenweider F.X. et al. Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action // *Neuroreport*. 1998. Vol. 9, № 17. P. 3897–3902.
143. Vollenweider F.X., Kometer M. The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders // *Nature Reviews Neuroscience*. 2010. Vol. 11, № 9. P. 642.
144. Wasson R.G. The wondrous mushroom: mycolatry in Mesoamerica. McGraw-Hill, 1980. № 7.
145. Whitaker-Azmitia P.M. The discovery of serotonin and its role in neuroscience // *Neuropsychopharmacology*. 1999. Vol. 21, № S1. P. 2S.
146. Wolbach A.B., Miner E.J., Isbell H. Comparison of psilocin with psilocybin, mescaline and LSD-25 // *Psychopharmacology*. 1962. Vol. 3, № 3. P. 219–223.
147. Woolley D.W., Shaw E. A biochemical and pharmacological suggestion about certain mental disorders // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1954_a. Vol. 40, № 4. P. 228–231.
148. Woolley D.W., Shaw E. Some neurophysiological aspects of serotonin // *British medical journal*. 1954_b. Vol. 2, № 4880. P. 122.
149. Woolley D.W., Shaw F.N. Evidence for the participation of serotonin in mental processes // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1957. Vol. 66, № 1. P. 649–667.

Поступила 24.05.18.