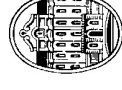


АДМИНИСТРАЦИЯ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА  
КОМИТЕТ ПО НАУКЕ И ВЫСШЕЙ ШКОЛЕ  
САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ФАКУЛЬТЕТ ПСИХОЛОГИИ

**ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ  
ФОРМИРОВАНИЯ,  
КОНТРОЛЯ И КОРРЕКЦИИ  
НАРКОПОТРЕБЛЕНИЯ**



ИЗДАТЕЛЬСТВО С.-ПЕТЕРБУРГСКОГО УНИВЕРСИТЕТА  
2006

ББК 88.4  
Т33

Рецензенты: д-р мед. наук, проф. Г. А. Корчагина (Рос. гос. пед. ун-т им. А. И. Герцена), д-р мед. наук, проф. Б. Д. Лысков (С.-Петербург. гос. ун-т)

*Печатается по постановлению  
Редакционно-издательского совета*

*факультета психологии  
С.-Петербургского государственного университета*

**Теоретические модели формирования, контроля и коррекции наркопотребления** / Л. А. Цветкова, И. Н. Гурвич, А. В. Шаболтас и др. — СПб.: Изд-во С.-Петерб. ун-та, 2006. — 248 с.  
ISBN 5-288-04064-8

Монография посвящена описанию существующих теоретических моделей, причин (факторов) наркопотребления, моделей контроля наркопотребления, а также теоретических моделей превентивного вмешательства и коррекции. В работе представлено 98 теоретических моделей наркотизма, существующих в современной науке.

Валидные теоретические модели легли в основу обобщающих теоретических моделей наркотизма, которые описаны в тексте. Три обобщающих теоретических модели наркотизма были разработаны авторами пособия.

Практическая значимость работы заключается в том, что она дает богатый базовый материал для разработки социальных исследований, превентивных вмешательств и мер социального контроля наркотизма.

Книга предназначена для специалистов государственных и общественных организаций, действующих в сфере контроля наркопотребления, а также для студентов и аспирантов психологических, социологических и философских факультетов университетов.

**ББК 88.4**

ISBN 5-288-04064-8  
© Л. А. Цветкова,  
И. Н. Гурвич и др., 2006

## Введение

На фоне перехода страны к демократии и рыночной экономике, проходившего в 90-х гг. XX в., наблюдался «взрыв» наркопотребления в молодежной среде, беспрецедентный в российской истории. В силу культурной и территориальной близости к странам Запада в Санкт-Петербурге рост наркопотребления в молодежной среде протекал особенно интенсивно.

Существующая в городе наркологическая служба оказалась неподготовленной к подобному развитию наркоситуации, которая была обусловлена: а) ограниченностью материальных и организационно-платных возможностей; б) сугубо медицинским подходом к проблеме, в рамках которого объектом профессиональной помощи являются лишь лица с уже сформировавшейся биологической зависимостью от наркотика.

В сложившейся ситуации помощь наркопотребителям стал оказывать широкий круг специалистов, прошедших подготовку главным образом в рамках западных образовательных программ и имеющих весьма различающиеся теоретические ориентации. Отсюда возникла явная разобщенность усилий по оказанию помощи наркопотребителям в сфере првенции и коррекции наркомании.

Сегодня молодежный наркотизм уже широко осознается как общесоциальная проблема, для решения которой необходимы совместные усилия отдельных специалистов, профильных социальных организаций и органов территориального управления. Результативность этих усилий во многом определяется их релевантностью, т. е. способностью обеспечить эффективный контроль над наркопотреблением в молодежной среде.

Современной наукой предложено множество теоретических моделей, объясняющих феномен наркотизма и предлагающих направ-

ления борьбы с ним в обществе. Целью данной работы является описание существующих теоретических моделей причин (факторов) наркопотребления, моделей контроля наркопотребления, а также теоретических моделей превентивного вмешательства и коррекции.

Материал изложен в форме, позволяющей специалисту составить всестороннее представление о современном состоянии научного знания относительно наркопотребления. Действительно, сегодня данной проблематикой занимаются специалисты с самой различной базовой подготовкой, что затрудняет взаимопонимание и взаимодействие между ними. Таким образом, цель данной монографии — способствовать эффективной координации профессиональной деятельности в сфере борьбы с наркопотреблением\*.

## Часть I

# МОДЕЛИ ПРИЧИН (ФАКТОРОВ) НАРКОПОТРЕБЛЕНИЯ

---

\* Монография подготовлена в рамках проекта «Разработка обобщающих теоретических моделей, описывающих влияние различных биосоциальных переменных на формирование поведения, связанного с наркопотреблением. Разработка предложений по использованию обобщающих теоретических моделей в профилактической работе среди молодежи» (п. 2.3.1. Целевой программы Санкт-Петербурга «Продолжение разработки теоретических основ создания новых и усовершенствования имеющихся методов первичной профилактики потребления наркотиков»).

## ОБЩАЯ ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ФАКТОРОВ ФОРМИРОВАНИЯ ДЕВИАНТНОГО ПОВЕДЕНИЯ

Под девиантными проявлениями понимаются все виды социального поведения, не соответствующие (противоречащие) как институционализированным (формальным), так и неформальным нормам, присущим данному обществу на конкретном историческом этапе его развития.

Поскольку всем известным обществам с момента возникновения первых зачатков общественной организации были всегда присущи девиантные проявления, на социологическом уровне анализа правомерно обсуждать лишь различия (вариации) уровня (инцидента и преваленса) видов девиантности.

Теоретический анализ позволяет заключить, что под факторами уровня девиантности следует понимать следующие четыре группы характеристик:

- а) индивидуально-биологические;
- б) социально-структурные;
- в) социально-динамические (процессуальные);
- г) социально-институциональные.

*Индивидуально-биологические* характеристики заданы для любой популяции генетически, а следовательно, их действие можно считать константным, поскольку оно не объясняет кросспопуляционных различий в уровне девиантных проявлений. Эти характеристики являются факторами предиспозиции (предрасполагающими) и могут быть исключены из социологического анализа. Конечно,

индивидуально-биологическими характеристиками не исчерпывается личностный уровень анализа девиантного поведения как социального феномена, поскольку многие виды социальных регуляторов поведения существуют лишь в виде осознания и принятия их личностью.

Три другие группы характеристик являются преципитирующими (разрешающими) и локализованы на уровне социума. При этом *социально-структурные* факторы девиантности акцентируются классическими социологическими теориями, близкими к марксистскому (вообще к «конфликтным» теориям). *Социально-процессуальные* характеристики являются предметом модернистских социологических построений, а *социально-институциональные* характеристики, отражающие социетальную реакцию на девиантность, выступают содержанием постмодернистского направления теоретизирования в области девиантологии.

Таким образом, под факторами девиантности подразумеваются характеристики социальной структуры, социальных процессов и социальных институтов, гипотетически детерминирующих актуальный уровень девиантных проявлений в обществе.

Следует подчеркнуть, что принятый подход на эмпирическом уровне исходит из мультифакториальной обусловленности феномена девиантности, а на теоретическом уровне — из принципа поли-

теоретической интерпретации причинного влияния отдельных факторов.

На основе предварительного теоретического анализа можно выделить следующие направления гипотезируемого влияния отдельных групп факторов на уровень девиантных проявлений в обществе (рис. 1).

Каждая из приведенных в блок-схеме групп характеристик имеет свои эмпирические референты, операционализируемые в системе социальных индикаторов.

Связи между характеристиками-факторами и уровнем девиантных проявлений (т.е. результирующими переменными) в приведенной теоретической модели рассматриваются как вероятностно-статистические, т.е. в широком смысле корреляционные.

Наркопотребление в социологическом понимании можно рассматривать как одну из форм девиантного поведения.

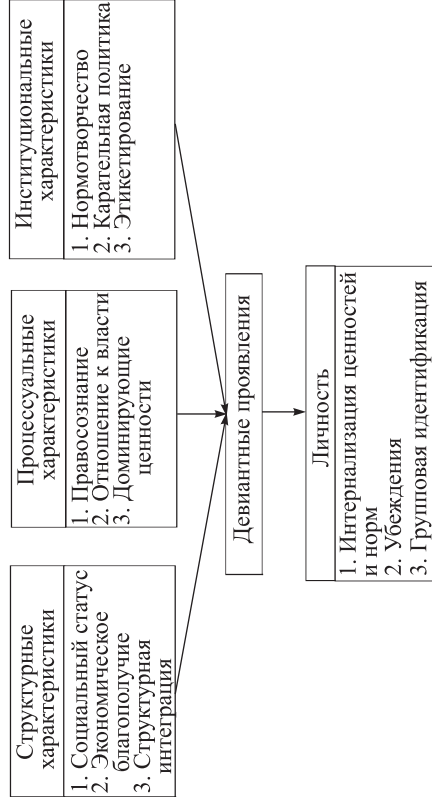


Рис. 1. Модель факторов формирования девиантного поведения.

тического уровня (касаются химический чувствительных ионных каналов, транскрипторных систем, структурно-метаболических комплексов клеток, «ранних» и «поздних» генов).

Традиционно каждое ПАВ соотносится с какой-либо нейромедиаторной системой, функциональную активность которой данный наркотик изменяет в наибольшей степени: опиаты/опиоиды — с опиоидергическими нейромедиаторными системами, психостимуляторы — с катехоламинергическими и серотонинергическими нейромедиаторными системами, каннабиноиды — с эндоканнабиноидными нейромедиаторными системами (Фридман и др., 1998). Однако все системы нейротрансмиссии функционируют в тесном взаимодействии (Куценко, Саватеев, 1989), поэтому воздействие любого ПАВ, даже с узконаправленным эффектом, неминуемо сопровождается модуляцией сопряженных нейромедиаторных систем (Williams, Christie, Manzoni, 2001).

Патогенетические механизмы аддиктивной болезни достаточно специфичны для каждого класса наркотических средств, хотя прослеживается ряд определенных закономерностей. В частности, начальный элемент патогенеза любой наркомании представляется как взаимодействие наркотика с нейромедиаторной системой-мишенью (Фридман и др., 1998). Нейробиология различных видов зависимостей основывается на общих нейробиологических и структурных компонентах. То есть механизмы влечения к различным ПАВ реализуются с участием одних и тех же нейромедиаторных систем и структур головного мозга (Koob, Bloom, 1988; Koob, Le Moal, 2001). Формирование толерантности к любому наркотическому средству протекает в соответствии с общими токсикокинетическими и токсикодинамическими принципами. Наконец, наиболее яркий в клиническом отношении и наиболее тяжелый с точки зрения субъективных переживаний пациента абстинентный синдром базируется на сходных нейробиологических механизмах вне зависимости от типа наркомании (Фридман и др., 1998). Биологическая модель наркотизма может быть рассмотрена применительно к любому классу ПАВ, но чаще для этой цели используют опиатную наркоманию, как наиболее изученную. В данной работе мы последуем этой традиции.

Опиатами принято называть алкалоиды опийного мака *Papaver somniferum* (морфин, кодеин, тебаин, опиавин, панаверин, наркотин, лауданозин и др.) (Веселовская, Коваленко, 2000). Полусинтетические опиаты диацетилморфин (героин), 6-моноацетилморфин

## Глава 2

### БИОХИМИЧЕСКИЕ (БИОЛОГИЧЕСКИЕ) МОДЕЛИ НАРКОПОТРЕБЛЕНИЯ

Биологические модели наркотизма основываются на патогенетических механизмах основных синдромов аддиктивной болезни (синдромы зависимости, толерантности и абстиненции). Принадлежность к уровню развития живой материи можно выделить молекулярно-клеточный, тканевой, органный, системный и организменный компоненты биологической модели наркотизма. В свою очередь, патогенез наркомании нередко отождествляют с нейробиологическими принципами аддиктивной болезни. Однако картина будет неполной, если оставить без внимания вклад физиологической составляющей, обеспечивающей интегративную функцию (Судаков К., 2001; Судаков С., Судаков К., 2003).

Психически активные вещества (ПАВ) вмешиваются в сигнальную передачу различных нейромедиаторных систем. Механизмами их действия чаще являются пре- и постсинаптические рецепторы. Вместе с тем ответ той или иной нейромедиаторной системы-мишени включает не только активацию (угнетение) рецепторов, но и модуляцию других звеньев нейротрансдачи. Эти сдвиги целесообразно делить применительно к уровню сигнатической цели: изменения нейромедиаторной системы пресинаптического уровня (касаются синтеза, накопления, экзоцитоза, обратного захвата — реаптейка и дальнейшей судьбы нейромедиатора); изменения на уровне сигнатической цели (касаются скорости диффузии нейромедиатора и взаимодействия его с пре- и постсинаптическими рецепторами, процессов деградации нейротрансммиттера); изменения постсинап-

и ацетилкодеин образуются при ацетилировании опиия-сырца. Опиоиды отличаются по структуре от морфина (пептиды, гетероциклические соединения), но действуют сходным образом — через опиоидные рецепторы. Среди синтетических опиоидов наиболее известны производные фентанила, трамал, метадон. Свое название опиоидные рецепторы получили от опиоидов-нейропептидов эндорфинов, энкефалинов и динарфинов.

Как известно, хроническая наркотизация опиатами и опиоидами сопровождается формированием так называемого «большого наркоманического синдрома» (Пятницкая И.Н., 1975; 1994). В его структуре выделяют три составляющие. Во-первых, синдром измененной реактивности организма к действию наркотика, наиболее ярким проявлением которого считается развитие толерантности. Во-вторых, синдром психической зависимости (обсессивное влечение, психический комфорт в состоянии интоксикации). В-третьих, синдром физической зависимости, включающий компульсивное влечение к наркоту, физический дискомфорт в состоянии интоксикации, утрата контроля над дозой и развитие состояния абстиненции (Пятницкая, 1975; 1994б; Шабанов, 1999).

Рассмотрим последовательно каждый из них, предварив эту задачу краткой характеристикой опиоидергических нейромедиаторных систем.

## 2.1. Опиоидергические нейромедиаторные системы

Опиоиды (эндорфины, энкефалины и динарфины) относятся к числу пептидных нейротрансмиттеров. Важным элементом опиоидной нейромедиаторной системы являются соответствующие рецепторы. Предположения о наличии опиоидных рецепторов (ОР) высказаны еще в середине 50-х гг. XX столетия. В 70-х гг. выделены эндогенные лиганды ОР эндорфины, энкефалины и динарфины. В первой половине 90-х гг. осуществлено клонирование рецепторов (Buzow et al., 1995; Wang J. et al., 1993; Zastawny et al., 1994).

Первоначально классы ОР (мо, кашпа и дельта) обозначены в соответствии с названием лиганда, проявляющего наибольшее сродство именно к данному сайту рецепторов: мо-рецепторы имеют высокий аффинитет к агонисту морфину, кашпа-рецепторы чув-

ствительны к кетопициклозину. Подобные обозначения не отражали сродства рецепторов к их эндогенным лигандам. Как результат — наличие нескольких классификаций ОР (табл. 1).

Таблица 1. Классификация опиоидных рецепторов, рекомендуемая Международным Союзом фармакологов (IUPHAR) (Singh et al., 1997)

Опиоидные лиганды	Опиоидные рецепторы	
	Фармакологическая номенклатура	Номенклатура IUPHAR*
Энкефалины	дельта	ДОР
Динарфины	кашпа	КОР
$\beta$ -эндорфины	мо	МОР

\* Номер класса отражает динамику исследований по клонированию рецепторов: ОР<sub>1</sub> клонированы раньше, чем ОР<sub>2</sub> и ОР<sub>3</sub>. В современной научной литературе опиоидные рецепторы наиболее часто обозначают греческими названиями букв: мо, дельта и кашпа. Самостоятельность других классов опиоидных рецепторов (эпсилон, кси и ламбда) к настоящему времени признается не всеми исследователями.

Опиоидергическая нейротрансдукция в общем виде представляется следующей. Опиоидные нейрорептиды (первичные предатчики или первичные мессенджеры) взаимодействуют с соответствующими рецепторами, которые, в свою очередь, ассоциированы с системами трансдукции (Xu H., Lu, Rothman 2003). Последние обеспечивают передачу сигнала внутрь клетки посредством гуаниннуклеотидсвязывающих белков (G-белков) (Williams, Christie, Manzoni, 2001; Liu J. G., Anand K. J. S., 2001). Наиболее значимыми системами трансдукции сигнала при опиоидергической нейротрансдукции являются каскады аденилатциклазы, гуанилатциклазы, оксида азота и фосфоинозитидов, а также изменения калиевой и кальциевой проницаемости (Williams, Christie, Manzoni 2001; Liu J. G., Anand, 2001). Субстраты названных систем циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ), оксид азота (NO), инозитол-1,4,5-трифосфат, диацилглицерол и кальций обозначают вторичными мессенджерами. Они модулируют активность ионных каналов, текучесть мембран, процессы синтеза белка, энергообмен клетки и экспрессию «ранних» генов (c-fos, fos-

В, с-Jun, Jun-B, Jun-D, Fra-1, Fra-2, Krox-20, Krox-24 и др.). Усиление экспрессии «ранних» генов сопровождается синтезом ряда регуляторных белков, способных образовывать томо- и гетеродимеры. Регуляторные белки транскрибируются в ядро, связываются с промоторными зонами «поздних» генов и изменяют их экспрессию. Систему «ранних» генов и экспрессируемые ими белки-регуляторы называют «третичными» мессенджерами (Hammond et al., 1998).

Существуют особенности трансдукции сигнала для разных типов опиоидных рецепторов. Следует учитывать также изучаемую структуру ЦНС, вид, пол, возраст экспериментальных животных и другие факторы.

Таким образом, опиоидные рецепторы принадлежат к семейству метаболитных, т.е. передача информации внутрь нейрона после связывания с агонистом опосредуется модуляцией различных систем вторичных мессенджеров, в первую очередь аденилатциклазной.

Полипептидная цепь опиоидных рецепторов семь раз пронизывает нейрональную мембрану. Соответственно, трансмембранные участки обозначают ТМ-1—ТМ-7. Трансмембранные домены ассоциированы с гуанинуклеотидсвязывающими белками — G-белками. NH<sub>2</sub>-терминаль, экстрацеллюлярные петли и верхушка ТМ-4 являются участками связывания агонистов и антагонистов. Однако для каждого рецептора участки рецептирования лигандов различны: в дельта-рецепторах это третья экстрацеллюлярная петля, в мио-рецепторах — первая и третья экстрацеллюлярные петли, в каппа-рецепторах — 2-я экстрацеллюлярная петля и верхушка ТМ-4 (Jordan, Devi, 1998a; Reisine et al., 1996; Li J. G. et al., 1999). Пока остается открытым вопрос о ключевых аминокислотных остатках, участвующих в рецептировании. Решение этой проблемы обеспечивает дальнейший прогресс в разработке новых фармакологических средств. Основным направлением таких исследований остается клонирование мутантных форм опиоидных рецепторов (Li J. G. et al., 1999; Xu W. et al., 1999).

C-терминаль и интрацеллюлярные петли имеют несколько участков для фосфорилирования с помощью протеинкиназ, регулируемых циклическим аденозинмонофосфатом (цАМФ) и протеинкиназой С (рис. 2), а также киназ, связанных с G-белок-рецепторным комплексом (GRKs — G-protein receptor kinases), тирозинкиназы и др. (Hasbi et al., 1998). Как уже упоминалось, наиболее изучен-

ными путями трансдукции интрацеллюлярного сигнала с участием ОР являются модуляция активности аденилатциклазы, фосфолипазы С, потенциалзависимых кальциевых каналов и калиевых каналов. Все названные потоки передачи информации предполагают участие G-белков (рис. 3).

G-белок — гетеромерный белок, ассоциированный с мембраной. Он включает альфа-, бета- и гамма-субъединицы. В покое все три субъединицы связаны между собой, а альфа-субъединица взаимодействует с гуанозиндифосфатом (ГДФ). После рецептирования агониста облегчается связывание опиоидного рецептора с G-белком. Далее ГДФ заменяется на гуанозинтрифосфат (ГТФ) в альфа-

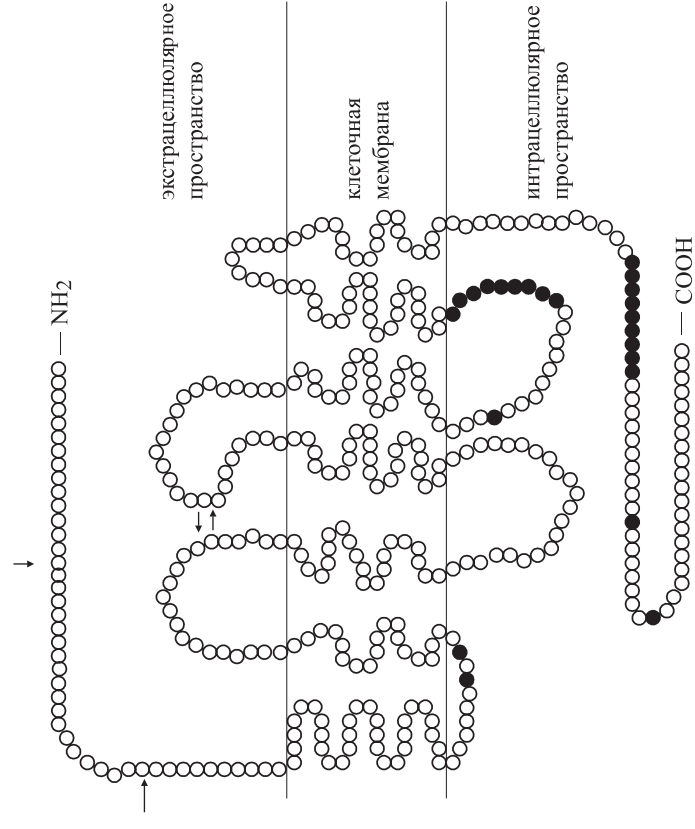


Рис. 2. Схема опиоидного рецептора

(Mestek et al., 1996; Reisine et al., 1996), с дополнениями.

Условные обозначения: 1) темные кружки — аминокислоты, подвергающиеся фосфорилированию посредством цАМФ-зависимых протеинкиназ и протеинкиназы С; 2) стрелки — места возможного гликозилирования.



Гуанинуклеотидсвязывающие белки отличаются гетерогенностью, что, в свою очередь, определяется множественностью изоформ входящих в их состав субъединиц. Например, идентифицированы 16 типов альфа-субъединицы, 7 — бета- и 5 — гамма-субъединицы. Эффекторы, с которыми взаимодействуют G-белки, также неоднородны. Так, существует не менее десяти разновидностей аденилатциклазы (Там же). Все это предопределяет множественность путей трансдукции, обеспечиваемых G-белками.

Вторым по значимости путем передачи внутриклеточного сигнала при активации опиоидных рецепторов следует считать фосфатидилинозитидный, или инозитолфосфатный, цикл. Фосфоинозитиды являются важнейшими компонентами нейрональной мембраны. Стимуляция опиоидных рецепторов приводит к активации фосфолипазы C через гуанинуклеотидсвязывающий белок. Фосфолипаза C индуцирует гидролиз фосфатидил-4,5-дифосфата (триацилглицерол и инозитол-1,4,5-трифосфат (рис. 4)). Оба вещества считаются вторичными мессенджерами. Диацилглицерол является мощным эндогенным активатором протеинкиназы C. Этот фермент, так же как и циклонуклеотидзависимые протеинкиназы, фосфорилирует регуляторные белки, тем самым изменяя физиологическую активность клетки. Инозитол-1,4,5-трифосфат стимулирует выброс кальция из внутриклеточных депо. Кальций, являю-

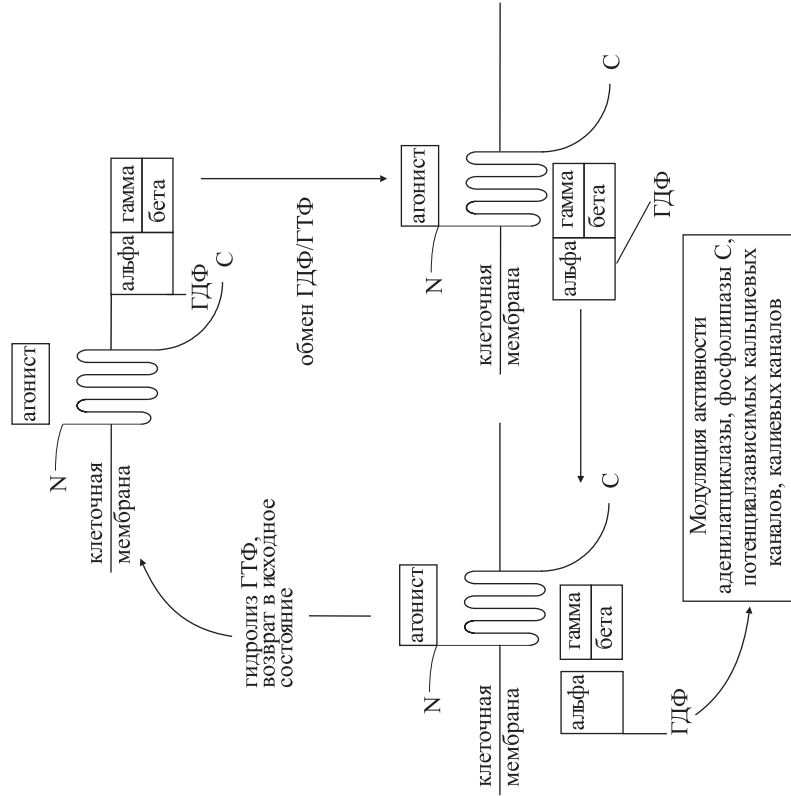


Рис. 3. Схема взаимодействия G-белка с опиоидным рецептором (цикл G-белка) (Harrison, Smart, Lambert, 1998).  
Объяснения в тексте.

субъединице, а весь комплекс G-белка диссоциирует на два фрагмента: «альфа» и «бета-гамма». Свободные субъединичные комплексы способны взаимодействовать с эффекторами аденилатциклазой, фосфолипазой C, калиевыми и кальциевыми каналами.

Альфа-субъединица, обладающая внутренней ГТФ-азной активностью, гидролизует ГТФ до ГДФ после взаимодействия с эффектором. При этом каталитическая активность субъединицы теряется, она диссоциирует из комплекса с эффектором. В последующем происходит реассоциация всех субъединиц, и система возвращается в исходное состояние (Harrison, Smart, Lambert, 1998).

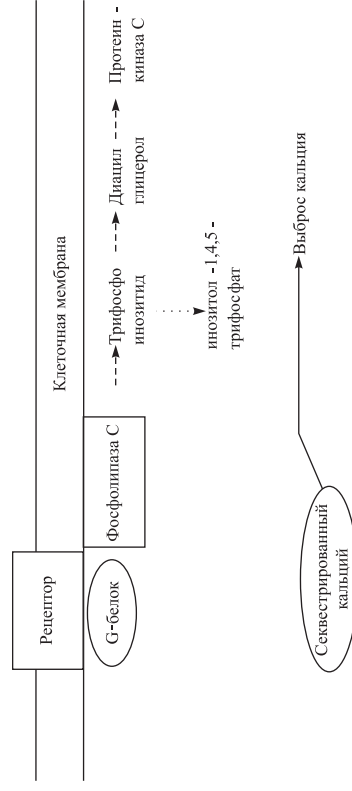


Рис. 4. Упрощенная схема фосфатидилинозитидного цикла (Harrison, Smart, Lambert, 1998).

щей вторичным мессенджером, оказывает влияние на активность клетки через систему кальций-кальмодулинзависимых протеинкиназ.

### **2.1.1. Краткая характеристика опиоидных рецепторов**

Рецепторы типа  $OP_1$  (дельта-рецепторы). Доказано существование минимум двух подтипов  $OP_1$ : дельта1- и дельта2-рецепторы ( $OP1A$  и  $OP1B$ ). Их преимущественная локализация — обонятельные луковицы, стриатум, неокортекс и прилежащее ядро. Эндogenous лигандами  $OP_1$  являются лей- и метэнкефалины, предшественником которых является проэнкефалин А (Ашмарин, Каменская, 1988; Singh et al., 1997; Jørgaen, Devi, 1998a). Синтетические лиганды этих рецепторов — BW373U86 и SNC80 (агонисты), а также ICI154.129, ICI174.864, калтриндол, TIPP, TIPP (антагонисты). Плотность  $OP_1$  в головном мозге млекопитающих значительно ниже в сравнении с опиоидными рецепторами других типов.  $OP_1$ -рецепторы участвуют в регуляции многих физиологических процессов: болевой чувствительности (в том числе и на спинальном уровне), когнитивных функций, настроения, зрения, дыхания, двигательной активности. Показано вовлечение  $OP_1$ -рецепторов в ингибирование эвакуаторной функции кишечника.

Рецепторы типа  $OP_2$  (каша-рецепторы). Изучено не менее трех подтипов каша-рецепторов: каша1-, каша2- и каша3-рецепторы. Предшественником эндогенных агонистов каша-рецепторов динорфинов А и В является продинорфин. К агонистам относятся также кетоглицлазонин, этилкетоглицлазонин, бремезонин, бензодиазепин тифлуадом. Среди антагонистов данных рецепторов наибольшее сродство проявляет норбиналторфимин.  $OP_2$ -рецепторы вовлечены в регуляцию нейроэндокринной секреции, диуреза, ноцицепции, потребления пищи. Они обнаружены также на иммунокомпетентных клетках (Stefano et al., 1996).

мю-Опиоидные рецепторы ( $OP_3$ -рецепторы). Наиболее изученный тип. К настоящему времени подразделение мю-рецепторов на 2 подтипа не может считаться вполне доказанным, так как это может быть одна популяция рецепторов, ассоциированная с различными G-белками (Singh et al., 1997). Эндорфины, эндогенные агонисты мю-рецепторов, образуются путем протеолитической дегградации предшественника проопиомеланокортина. В ткани мозга об-

наружен также эндогенный морфин, включая являющийся частичным агонистом мю-рецепторов. Кроме морфина агонистами этих рецепторов являются фентанил, суфентанил, карфентанил, оментанил, аналог мет-энкефалина FK 33.824, а также пептиды DAMGO, DAGO, DAGO-L. К антагонистам относят налоксон, налтрексон, налоксазон, налоксоназин и др.

Плотность мю-рецепторов в зависимости от структуры головного мозга выглядит следующим образом: стриатум > неокортекс > таламус > прилежащее ядро > гишоками > миндалина. Выявляются они в задних рогах спинного мозга. Менее богаты мю-рецепторами околопроводное серое вещество и ядра шва. Очень низка их плотность в гипоталамусе. Большую группу составляют периферические мю-рецепторы.

Среди функций, регулируемых  $OP_3$ -рецепторами, следует отметить ноцицепцию, дыхание, память, обучение, секрецию нейротромонов, сократительную активность кишечника и др. (Там же).

## **2.2. Биологические и нейрохимические основы синдромов опиатной наркомании**

### **2.2.1. Синдром зависимости**

Состояние зависимости представляет сложнейшую область биологии, в которой тесно переплетены нейрохимические, генетические, психологические, социальные и культурные факторы (Вальдман, Бабаян, Звартау, 1988; Судаков С., Судаков К., 2003). Синдром психической зависимости, как составная часть аддиктивной болезни, объединяет ряд психических процессов: мотивации, эмоции, память.

Эмоция — реакция в виде субъективно окрашенного переживания индивида, отражающего значимость для него воздействующего раздражителя или результата собственного действия (удовольствие или неудовольствие) (Энциклопедический словарь медицинских терминов, 1983a, b). Причиной возникновения отрицательных эмоций является актуализация потребностей, а их удовлетворение формирует положительные эмоции. В таком случае актуализация потребностей предшествует мотивации, т.е. процессу активизации хранящихся в памяти следов (энграмм) тех внешних объектов,

которые способны удовлетворить имеющуюся у организма потребность, и тех действий, которые способны привести к ее удовлетворению. Мотивацию можно рассматривать как «определенную потребность» (Словарь физиологических терминов, 1987).

Объединение описанных понятий необходимо для более четкого представления о природе синдрома химической зависимости, о механизмах аддиктивного поведения. Такие попытки предпринимались в рамках теории функциональных систем, теории доминанты, авторской концепции «флукутирующего эмоционального градиента», теории об общности нейроанатомических и нейрохимических субстратов различных типов наркоманий (Судаков К., 1998; Судаков С., Судаков К., 2003; Ухтомский, 1966; Шабанов П. и др., 2000; Koob, Bloom, 1988; Koob, Le Moal, 2001; Bozarth, Wise, 1983; Wise, Bozarth, 1987).

У практикующего нарколога при знакомстве с перечисленными научными направлениями скорее всего возникнут два основных вопроса.

Могут ли существующие концепции формирования зависимости обеспечить более или менее четкое прогнозирование риска формирования аддиктивной болезни у конкретного индивида?

Как использовать накопленный научный материал для объяснения механизмов срыва ремиссии (relapse) у больных наркоманией? Возможно, такой подход покажется упрощенным, поскольку понимание аддиктивной болезни вряд ли возможно без учета важнейших свойств личности (поведенческого, идеаторного и эмоционального уровней), преморбида, наследственных и иных факторов (Бочков и др., 2003; Игонин и др., 2003; Сиволап, 2003).

Центры регуляции эмоций сосредоточены преимущественно в лимбической системе (гипокамп, гипоталамус, миндалевидный комплекс, прилежащее ядро — nucleus accumbens, поясная извилина и др.). Нейрональные связи между этими центрами, именуемые подкрепляющими системами, имеют различную химическую принадлежность, по преимуществу моноаминергическую, глутаматергическую, опиоидергическую, ГАМК-ергическую (Шабанов и др., 2000).

Морфофункциональной основой подкрепления считается мезокортиколимбическая система мозга (Там же), а ее деятельность определяется механизмами доминанты, описанными А. А. Ухтомским (1966). Основные компоненты мезокортиколимбической систе-

мы: вентральная область покрышки (ventral tegmental area — VTA), миндалевидный комплекс, медиальный передний мозговой пучок, прилежащее ядро, медиальная префронтальная кора (Судаков С., Судаков К., 2003; Шабанов и др., 2000).

Механизмы подкрепления в зависимости от модальности трансформируемого ими эмоционального компонента подразделяются на положительные и отрицательные (Вальдман, Бабаян, Звартау, 1988). Поэтому считается, что мезокортиколимбическая система является и звеном сложного механизма изменения эмоциональности в сторону ее возрастания или убывания (Шабанов и др., 2000).

Механизмы положительного подкрепления реализуются через активацию систем вознаграждения (reward systems). Центральное звено этой системы — дофаминергические нейроны А10 вентральной области покрышки и проекции этих нейронов в прилежащее ядро и в префронтальную кору (Звартау, 1988; Nutt, 1996). Тоническая активация системы вознаграждения медируется высвобождающимся в прилежащем ядре дофамином через D<sub>1</sub>- и, возможно, через D<sub>2</sub>-рецепторы (рис. 5). К нейроанатомическим субстратам системы награды относят также голубое пятно, миндалина, околопроводное серое вещество, латеральный гипоталамус, шов, бледный шар (Звартау, 1988; Nutt, 1996; Ertckson, 1996; Koob, Bloom, 1988).

В регуляции функциональной активности DA-ергической мезолимбической системы вознаграждения принимают участие опио-

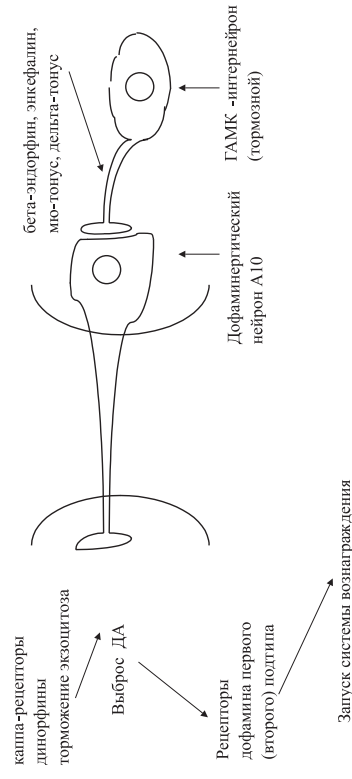


Рис. 5. Схема взаимодействия опиоидных и дофаминергических систем вентральной области покрышки и прилежащего ядра (Nazzari A., 1998).

идные рецепторы всех трех типов. Мю- и дельта-опиоиды активируют DA-ергические нейроны A10 вентральной области посылки опосредованно — за счет блокирования тормозных ГАМК-интернейронов (рис. 4). При этом усиливается базальная секреция дофамина в nucleus accumbens, и активируется система вознаграждения (Звартау, 1988; Elickson, 1996; Koob et al., 1998). Каша-рецепторы тормозят экзцитоз дофамина в прилежащем ядре (пресинаптическое торможение). Подавление выброса дофамина в nucleus accumbens сопровождается развитием синдрома отмены (дисфория, тревожность и др.). Такие эффекты вызывают каша-агонисты. Активация DA-ергической мезолимбической системы награды связана с мю- и дельта-опиоидными рецепторами, а дельта-агонисты могут инициировать эффекты вознаграждения и без участия дофаминовой нейротрансмиссии (Suzuki, Misawa, 1997). Считается, что дофаминергический мезолимбический путь — общая мишень для веществ, влияющих на мотивацию (аддиктивные или наркотические агенты) (Звартау, Кузьмин, 1996; Elickson, 1996; Koob et al., 1998).

### 2.2.2. Синдром толерантности

Длительная экспозиция к опиатам/опиоидам сопровождается развитием толерантности, т.е. возрастанием переносимости наркотика. Поэтому для получения необходимого эффекта требуется постоянное повышение дозы ПАВ. Чаще под толерантностью понимают постепенное ослабление анальгетического и эйфорического действия, снижение угнетающих эффектов наркотика на различные органы и системы, в особенности на регуляцию температуры тела и функции внешнего дыхания (Limigoli et al., 2002; Warner-Smith et al., 2001; White, Irvine, 1999). Иногда в качестве эквивалента толерантности предлагают рассматривать и изменения характеристик различных нейромедиаторных систем, обмена гормонов и проч. (Rauhala et al., 1994; Rossetti et al., 1993; Tejwani et al., 1998).

Причины, формирующие толерантность организма при опиатной наркомании, стали предметом ряда исследований (Borgland, 2001; Bossard, Guirmand, Fletcher 2002; Bushell et al., 2002; Sharif et al., 2002; Taylor, Fleming, 2001). При этом основное внимание традиционно уделяется изменениям на уровнях синаптической передачи, систем транскрипции и экспрессии генов (Guen et al., 2002;

Taylor D., Fleming, 2001). Такой подход можно назвать токсикодинамическим. Однако современная биологическая наука рассматривает и иные возможности модуляции ответов организма на фармакологические (токсические) воздействия, включающие изменения распределения и метаболизма ксенобиотиков (Голиков, Саноцкий, Тиунов, 1986). Реакции целостного организма на введение опиатов/опиоидов могут зависеть от скорости их транспорта и метаболических превращений, преодоления тканевых барьеров, нейтрализации активных метаболитов, выведения продуктов распада. Такие процессы можно объединить в токсикокинетическую составляющую толерантности.

#### 2.2.2.1. Токсикокинетические проблемы толерантности

При поступлении ксенобиотика в организм обычно происходит снижение его физиологической активности — детоксикация. К системам детоксикации относят тканевые барьеры, сывороточный альбумин, карбоксилэстеразы, белки крови, ферменты биотрансформации, органы выделения. Раздел биологической науки, изучающий пути поступления, распределения и метаболизм (т.е. биотрансформацию) ксенобиотиков, а также их выведение, называется токсикокинетикой (Голиков, Саноцкий, Тиунов, 1986; Nelson, Huang, Moody, 2001).

Биотрансформация ксенобиотика (син. метаболизм ксенобиотика) — совокупность химических превращений яда в организме. Понятия «детоксикация», «системы детоксикации» шире в сравнении с понятиями «биотрансформация» и «системы биотрансформации» соответственно. Так, детоксикация может происходить и без изменения химической структуры токсиканта, например, неспецифическая сорбция яда форменными элементами крови, белками плазмы, эндотелием капилляров.

Липофильные ксенобиотики вначале подвергаются гидролизу, окислению или восстановлению (1-я фаза биотрансформации). В результате неполярная молекула приобретает заряд, вследствие чего она может вступить в реакцию конъюгации (2-я фаза). Возможно также удаление вещества с мочой. Поляризация липофильного агента иногда достигается за счет присоединения групп  $-NH_2$ ,  $-SH$ , а также деметилирования (Голиков, Саноцкий, Тиунов, 1986).

В процессе метаболизма липофильных ксенобиотиков генериру-

ются активные формы кислорода, наиболее агрессивным из которых является гидроксильный радикал  $\text{OH}^\bullet$ . Кислородные радикалы обладают высокой биологической активностью, индуцируют процессы перекисного окисления липидов мембран, повреждают молекулы нуклеиновых кислот, белков (Абрамова, Оксегендлер, 1985; Величковский, 2001). Соответственно в организме функционируют системы антирадикальной и антиперекисной защиты (ферментативные и неферментативные антиоксиданты).

Экзогенные опиаты и опиоиды трансформируются в соответствии с изложенными выше закономерностями. Например, героин, поступающий в организм, подвергается двойному деацетилированию с образованием морфина. Промежуточным продуктом является 6-моноацетилморфин. В крови людей первую реакцию деацетилирования героина катализируют сывороточная холинэстераза (ЕС 3.1.1.8 — ацилхолинацилгидролаза; бутирилхолинэстераза; ложная холинэстераза) и ацетилхолинэстераза эритроцитов (3.1.1.7 — ацетилхолингидролаза; истинная холинэстераза) (Lockridge et al., 1980; Salmon et al., 1999). Ацетилхолинэстераза из мозга млекопитающих не способна катализировать реакцию «героин  $\rightarrow$  6-моноацетилморфин» (Salmon et al., 1999). Образовавшийся 6-моноацетилморфин способен конкурентно ингибировать холинэстеразу, что может указывать на близость или идентичность активных зон гидролиза героина и эфиров холина (Lockridge et al., 1980). Вторая реакция деацетилирования протекает с участием только ацетилхолинэстеразы эритроцитов. Период полужизни героина в крови человека при внутривенном введении колеблется в пределах 3 минут. Данная величина существенно возрастает, если героин добавлять к образцам крови или сыворотки (опыты *in vitro*). Это указывает на участие внутренних органов в метаболизме наркотика (Sawynok, 1986).

Накапливающийся в результате деацетилирования героина морфин связывается с глюкуроновой кислотой. Эту реакцию инициирует уридиндифосфат-глюкуронозилтрансфераза (УДФ-ГТ). У человека в метаболизм морфина вовлечены минимум две изоформы данного фермента: УДФ-ГТ1А4 и УДФ-ГТ1А3 (Coughtrie M. W. et al., 1989; Green et al., 1998; Miners, Lillywhite, Birkett, 1988). Продукты глюкуронизации морфина морфин-3-*b*-глюкуронид и морфин-6-*b*-глюкуронид отличаются по фармакологической активности. Морфин-6-*b*-глюкуронид обладает выраженной анальгети-

ческой активностью вследствие высокого сродства к опиоидным рецепторам, а морфин-3-*b*-глюкуронид повышает болевую чувствительность, и этот эффект не связан с опиоидгергической нейроперерадчей (Christrup, 1997).

Продукты глюкуронизации и сам морфин подвергаются химическим превращениям в системе деметилаз и дегидрогеназ. Наиболее изученный путь — окисление морфина под действием морфин-6-дегидрогеназы до морфина (Yamao et al., 1997). В печени крыс наибольшая активность фермента выявляется во фракции микросом, а в печени быка, морской свинки и хомячка — в цитозоле. У мышей и кроликов активность фермента распределена равномерно. Кофактором морфин-6-дегидрогеназы является никотинамидадениндинуклеотид<sup>+</sup> (НАД<sup>+</sup>) и никотинамидадениндинуклеотидфосфат<sup>+</sup> (НАДФ<sup>+</sup>) (Там же). Морфинон является активным метаболитом морфина и антагонизирует его фармакологические ответы. Установлена способность морфина к ковалентному связыванию с глутатионом и белками, что, по видимому, и определяет его токсичность (Токи, Yamao, 1999; Yamao et al., 1997). Превращение морфина в морфинон представляется важным путем биотрансформации наркотика. Так, с желчью морских свинок морфина и его конъюгата с глутатионом выделяется больше, чем морфин-3-*b*-глюкуронида и морфина (Kumagai, Toka, Toki, 1990).

Таким образом, в токсикокинетике героина принимает участие ряд ферментов, относящихся к 1-й и 2-й фазам биотрансформации. Транспорт наркотика и его метаболитов осуществляют белки крови, в первую очередь сывороточный альбумин. Представляется обособанным вопрос: изменяются ли перечисленные компоненты систем транспорта и метаболизма ксенобiotиков в процессе формирования толерантности?

В наибольшей степени освещены сдвиги в системе монооксигеназ. Это основная ферментативная система, обеспечивающая окисление ксенобiotиков. Иногда монооксигеназы именуют оксидазами смешанных функций. Монооксигеназные системы локализованы преимущественно на мембранах гладкого эндоплазматического ретикулума. Они включают гемсодержащий белок цитохром Р-450, НАДФ• Н-цитохром Р-450-редуктазу, цитохром b5 и НАДФ• Н-цитохром b5-редуктазу (Голиков, Санюцкий, Тиунов 1986; Nelson A. C., Huang, Moody, 2001).

Длительная наркотизация животных чаще сопровождалась понижением активности ферментов монооксигеназных систем печени (Daniel, Melzacka, 1986; Glogowska-Szelag et al., 1996; Rane, Ask, 1992; Rane et al., 1995). Эффекты зависели от длительности эксперимента, использовавшейся дозы, изучаемой изоформы фермента. Так, ежедневное двукратное введение в течение 5 суток мышам морфина в дозе 30 мг/кг сопровождалось умеренным (на 9–16%) повышением активности НАДФ•Н-цитохром С редуктазы и содержания цитохрома Р-450. При постепенном повышении количества вводимого наркотика активность редуктазы и содержание цитохрома быстро нарастали. Однако по достижении дозы морфина 55 мг/кг значение оценивавшихся показателей снижалось до контрольного уровня и ниже (Datta, Johnson, Stenegeer 1976).

При более длительной морфинизации грызунов (крысы-самки линии Вистар в течение 14 суток в нарастающих дозах 9–45 мг/кг дважды в день) отмечалось достоверное уменьшение содержания цитохрома b5 и активности НАДФ•Н-цитохром-b5-редуктазы печени. Параллельно снижалась деметилазная и гидроксилазная активность гомогенатов наркотозависимых крыс (Glogowska-Szelag et al., 1996).

Различные изоформы цитохрома Р-450 неодинаково реагируют на длительное воздействие морфином. А. Rane et al. (1995) оценивали экспрессию некоторых цитохромов монооксигеназных систем печени крыс-самцов Спрейг – Доули при наркотизации в течение 4 суток (дозы 20–30 мг/кг) и 9 суток (дозы 20–80 мг/кг). Экспрессия цитохромов Р2С11, Р2С, Р3А и Р4А ослабевала, цитохромов Р1А2, Р2В1 и Р2Е1 — усиливалась. Эти сдвиги коррелировали с изменением содержания мРНК соответствующих цитохромов. Авторы предположили, что модуляция ферментов монооксигеназных систем происходит за счет прямого влияния на секрецию регуляторных гормонов (центральная нервная система) и опосредованно через изменение активности ферментов монооксигеназных систем (периферическая нервная система).

В определенной степени к окислительному пути превращения морфина можно отнести его деметилирование в печени. Эта реакция утратилась после хронической интоксикации крыс Спрейг – Доули морфином в течение 14 суток. Деметилирование (–)морфина в печени ослабевало в 6 раз при сравнении с контролем, а для (+)морфина скорость соответствующей реакции снижалась в 4,3 раза (Rane, Gawtonska-Szklarz, Svensson, 1985).

Сложно оценивать значение изменений активности монооксигеназных систем у героинового наркомана для повышения (понижения) толерантности к опиатам/опиоидам. Понижение биологической активности героина происходит в основном через процессы конъюгации. Известно, что большая часть наркотика у людей выделяется в виде морфина и его глюкуронидов (Веселовская, Коваленко, 2000).

Моноксигеназы, по-видимому, катализируют деградацию кожных малоактивных метаболитов героина. В то же время модуляция данных ферментов может влиять на чувствительность пациентов к лекарственным препаратам, используемым в процессе лечения острой фазы абстиненции.

К настоящему времени отсутствуют убедительные доказательства того, что при длительном введении опиатов/опиоидов изменяется активность систем транспорта и конъюгации ксенобиотиков. Есть сведения о сдвигах концентрации сывороточного альбумина у героинового наркомана (Heathcote, Taylor, 1981), но подобные нарушения носят, скорее всего, вторичный характер и определяются поражением печени и общетоксическим действием наркотика. Следует также помнить, что попытки предсказать величину свободной фракции биологически активного вещества, в том числе героина и его активных метаболитов, в плазме крови по уровню сывороточного альбумина почти всегда малоуспешны (Erstad, 1992).

Не выявлено выраженных изменений систем глюкуронидной конъюгации морфина в условиях длительной наркотизации. Например, морфинизация крыс Спрейг – Доули (животные получили анальгетик 14 суток в нарастающей дозе 20–120 мг/кг) не сопровождалась сдвигами активности УДФ-ГТ. Скорость синтеза морфин-3-б-глюкуронида и морфин-6-б-глюкуронида во фракции микросом печени крыс опытной и контрольной групп не различалась (Rane, Gawtonska-Szklarz, Svensson, 1985). Сходные данные получены и в других исследованиях (Axelrod, 1956; Sawe, Svensson, Rane, 1983). В частности, в работе (Sawe, Svensson, Rane, 1983) приведены данные о состоянии системы глюкуронизации морфина у четырех онкологических больных, получавших анальгетик в течение 5–8 месяцев. При этом дозы возросли в 16–23 раза, что свидетельствовало о формировании толерантности. Однако интенсивность процессов глюкуронизации морфина оставалась на исходном уровне. Вместе с тем еще в 1960 г. было показано, что при опре-

деленных условиях хронической наркотизации можно наблюдать индукцию активности УДФ-ГТ (Takeuchi, 1960).

Повышенный интерес к системе глюкокортикоидной конъюгации морфина обусловлен тем, что скорость метаболического превращения наркотика до морфин-3-β-глюкуронида влияет на формирование толерантности. Так, торможение УДФ-ГТ с помощью антибиотика хлорамфеникола замедляло развитие толерантности крыс Спрейг — Доули к антиноцицептивному и летальным эффектам морфина (Smith et al., 2000).

Возможность модификации систем детоксикации различными примесями и добавками «уличного» героина не оценивалась. В этом плане не изучена также сопутствующая потреблению опиатов/опиоидов алкоголизация. Между тем получены доказательства, что хроническое воздействие этиловым спиртом сопровождается достоверным усилением глюкуронизации морфина у кроликов (животные предварительно получали 10%-ный спирт в течение 14 суток) (Nagaian, Newton, Yost, 1991). Данный факт, по мнению исследователей, объясняется индуцирующим влиянием этилового спирта на активность уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы. Значительная активация УДФ-ГТ в микросомальной фракции печени крыс Спрейг — Доули выявлена после индукции фенобарбиталом (6 инъекций в дозе 40 мг/кг на протяжении трех суток). Глюкуронизация (–)морфина (с образованием морфин-3-β-глюкуронида) усиливалась в 3,3 раза, а глюкуронизация (+)морфина (этот энантиомер трансформируется в основном до морфин-6-β-глюкуронида) — в 2,8 раза. Но деметилазная активность микросом печени в данных условиях эксперимента оставалась в пределах исходных показателей в отношении обоих энантиомеров (Rane, Gawtonska-Szklarz, Svensson, 1985). Следует учитывать, что устойчивость к героину может изменяться и за счет способности окисленных субстратов морфина вызывать резкое падение содержания восстановленного глутатиона в печени (Correia, Wong, Soliven, 1984).

Важным элементом модуляции толерантности к опиатам/опиоидам могут рассматриваться также сдвиги концентрации активных форм кислорода, органических и перекисных радикалов, гидроксидов и активности ферментов антирадикальной и антиперекисной защиты. Установлены достоверные изменения ферментативного и неферментативного звеньев системы антирадикальной защи-

ты в крови героиновых наркоманов (супероксиддисмутазы, каталаза, глутатионпероксидаза, липоперокси, оксид азота, аскорбиновая кислота, витамин Е, бета-каротин). Выяснилось, что сдвиги зависели от длительности наркотизации и от суточной дозы героинового наркоманов обнаружены повышенные концентрации малонового диальдегида при сравнении с аналогичными показателями в группе здоровых добровольцев (Tretjak et al., 1992). Малоновый диальдегид рассматривается как маркер повреждения липидного биослойа клеточных мембран (Абрамова, Оксегендлер, 1985). Достоверное понижение концентрации водорастворимого антиоксиданта аскорбиновой кислоты в плазме крови героиноманов показано в исследовании (Heathcote., Taylor, 1981).

Способность морфина и его метаболитов вызывать оксидативный стресс показана в опытах *in vitro* (Di Bello et al., 1998; Singhal et al., 1994). Например, выявлено прооксидантное действие морфина на клетки почечных клубочков. Наркотик дозозависимо повышал концентрацию супероксидного аниона, а налоксон предупредил данный эффект. Это означает, что действие морфина опосредовано опиоидными рецепторами. Результаты позволяют объяснить развитие нефросклероза у героиновых наркоманов (Singhal et al., 1994). Полученные данные не противоречат более поздним исследованиям, в которых установлено участие в процессах пролиферации почечных фибробластов «ранних» генов *c-fos*, *c-jun* и *c-myc* под влиянием морфина (Singhal et al., 1998). В определенной степени к агрессивным радикалам можно отнести активный метаболит морфина морфинон (Toki, Yamano, 1999; Yamano et al., 1997).

Одним из важнейших элементов систем детоксикации считается печень. Она вовлечена в регуляцию транспорта ксенобиотиков (синтез сывороточного альбумина и других белков плазмы), в 1-ю и 2-ю фазы биотрансформации, обеспечивает активность систем антирадикальной и антиперекисной защиты (Голиков, Саночкин, Тнунов, 1986). Существует целый ряд причин нарушения функции печени у героиновых наркоманов: токсическое воздействие наркотиком и его примесями; присоединение вирусного гепатита; нерегулярное и неполноценное питание; снижение активности иммунокомпетентных систем и др.

Опиаты *in vitro* нельзя отнести к гепатотропным ядам. Так, в опытах *in vitro* на изолированных гепатоцитах человека героин,

метадон, морфин и меперидин оказывали цитотоксическое действие лишь в миллимолярном диапазоне концентраций, тогда как анальгезирующий эффект перечисленных наркотиков у здоровых людей развивается при концентрациях в плазме крови на два порядка ниже (Gomez-Leshon et al., 1987–1988). У наркоманов содержание опиатов/опиоидов в плазме крови на высоте интоксикации значительно выше (Mogiya, Hashimoto, 1997), что может обеспечить выраженное гепатотоксическое действие. Этот эффект усиливают фальсифицирующие добавки «уличного» героина (Веселовская, Коваленко, 2000). Несомненно, усилению поражения печени способствует трансформация морфина до морфина — активного метаболита, способного к связыванию с глутатионом и белками (Toki, Yamano, 1999).

Как известно, среди «внутривенных» наркоманов широко распространены вирусные гепатиты (Page-Shafer et al., 2002). Инфицирование тесно связано с длительностью наркотизации. Быстрее происходит заражение вирусом гепатита С. Острый гепатит у «внутривенных» наркоманов развивается в среднем через 1,8 года от начала наркотизации (May B., Helmestaedt, 1975). По другим данным, серопозитивная реакция на вирус С у всех пациентов выявлялась только после 8 лет наркотической болезни (Bell J. et al., 1990). Динамика инфицирования вирусом гепатита В несколько отличается. Среди больших групп обследованных наркоманов с внутривенным путем введения чаще выявляются антитела к вирусу гепатита С, на втором месте — антитела к вирусу гепатита В (Bodner G. et al., 1996). Клиническое течение вирусных гепатитов у наркоманов более тяжелое, а переход в хроническую форму происходит чаще (May B., Helmestaedt, 1975).

В регуляции систем детоксикации определенную роль играют микро- и макроэлементы. Изменения их концентрации в плазме героиновых наркоманов — подтвержденный факт (Elhmit, Hashem, Assar 1996). Подобные сдвиги отражаются на активности всех звеньев биотрансформации ксенобиотиков. В равной степени это относится и к способности гормонов модулировать процессы детоксикации. В крови наркоманов выявлены достоверные изменения концентрации многих гормонов (Rasheed, Tateen, 1995; Spagnoli et al., 1987).

Общезвестный факт, что наркологов интересуют нарушения иммунного статуса наркоманов. В том числе одним из направлений

исследований стала оценка возможности выработки специфических антител к опиатам/опиоидам. В опытах на кроликах, длительно получавших конъюгаты «морфин — белок», установлено накопление таких антител. Наличие их во фракции иммуноглобулинов IG<sub>1</sub>, IG<sub>2</sub> и IG<sub>4</sub> подтвердил радиолитандный анализ с использованием (<sup>3</sup>H)-морфина. У иммунизированных животных определялась реакция гиперчувствительности замедленного типа, проявляющаяся формированием уплотнений и язв кожи в местах внутрикожных инъекций морфина в дозе 100 мкг. Исследователи считают, что иммунологическая реакция гиперчувствительности замедленного типа может быть одной из причин формирования кожных язв у лиц, злоупотребляющих морфином (Ковалев, Томили, 1989). Достоверное нарастание титра специфических к морфину антител выявлено в крови крыс после длительной наркотизации (2–4 недели). Эти сдвиги коррелировали с нарастанием толерантности животных к анальгетическому действию наркотика (тест горячей пластинки). Снижение фармакологической активности аналгетика было более выраженным через 2 недели эксперимента (Тронников и др., 1992). Наличие специфических антител к морфину продемонстрировано в исследованиях на героиновых наркоманах (Gamaleya et al., 1993). Вероятнее всего, они принадлежат к фракции иммуноглобулинов G (Gamaleya et al., 1993, 1993; Heathcote, Taylor, 1981).

Выше отмечалась возможность образования активного метаболита морфина морфина, способного к связыванию с белками. Иммунологическая активность подобных аддуктов в плане инициации синтеза антител не оценена.

Итак, в процессе наркотизации опиатами/опиоидами происходит образование специфических антител, способных связывать морфин. Подобное явление может иметь отношение к формированию толерантности.

Анализ представленных материалов свидетельствует, что по проблеме токсикокинетики опиатов/опиоидов накоплен богатый материал, охватывающий транспорт наркотиков, 1-ю и 2-ю фазы их биотрансформации, системы антирадикальной и антиперекисной защиты, экскрецию метаболитов. По-видимому, в настоящее время преждевременно говорить о решающем вкладе каких-либо факторов в формирование устойчивости к опиатам/опиоидам. Одни изменения могут сопровождаться снижением толерантности, при других наблюдается противоположный эффект.



### 2.2.2.2. Токсикодинамические проблемы толерантности

Как уже отмечалось, токсикодинамические аспекты толерантности при хронической наркотизации базируются на изменениях состояния многих нейромедиаторных систем, в первую очередь опиоидергической. Можно рассмотреть значимость подобных нарушений для формирования толерантности, исходя из традиционной структуризации процессов передачи сигнального сигнала: рецепторный уровень  $\rightarrow$  системы трансдукции  $\rightarrow$  геном.

#### Рецепторный уровень

Длительная экспозиция агонистов к рецепторам различных типов сопровождается постепенным снижением уровня физиологических ответов клеток-мишеней (десенситизация). Биохимическим коррелятом десенситизации является ослабление реагирующая трансдукторных систем (циклических нуклеотидов, фосфоинозитидов, кальция, оксида азота и др.) на повторное воздействие агонистом. Как следствие — угнетение передачи сигнального сигнала вглубь клетки (Blanquet, Luscher, 2002; Lowe et al., 2002).

Опиоидные рецепторы относятся к семейству метаболических. Как отмечалось выше, передача информации происходит с вовлечением так называемых трансдукторных систем: циклических, фосфоинозитидного каскада, кальция. Возбужденный рецептор и трансдукторную систему связывает гуаниннуклеотидсвязывающий белок (G-белок), что и обеспечивает передачу сигнального сигнала. Сходным образом функционируют адренергические, дофаминергические, серотонинергические рецепторы. Молекулярные механизмы десенситизации перечисленных нервных окончаний обладают значительной общностью.

Традиционно опиоидные рецепторы подразделяют на три типа:  $\mu$ ,  $\delta$  и  $\kappa$ . Они различаются по характеру выполняемых функций, строению, распределению по органам и системам, чувствительности к различным лигандам и т.д. (см. выше). До настоящего времени нет четкого представления о том, какой именно тип опиоидных рецепторов вовлечен в формирование толерантности. Скорее всего, вовлечены все три типа, но наиболее понятна роль  $\mu$ - и  $\delta$ -рецепторов (Matthes et al., 1996; Sora I. et al., 1997; Zhao G. et al., 2002).

Взаимодействие опиатов/опиоидов с рецептором инициирует его

последующее фосфорилирование, которое осуществляется с участием протеинкиназ. Наиболее изучены  $\text{Ca}^{2+}$ -кальмодулинзависимая протеинкиназа, протеинкиназы A и C (эти ферменты, принадлежащие к системам вторичных мессенджеров, рассматривались выше), тирозинкиназы (Bruggeman et al., 2000; Liu J. G., Anand, 2001).

Особое место в фосфорилировании опиоидных рецепторов занимают протеинкиназы, связанные с G-белок-рецепторным комплексом (GRKS — G-protein receptor kinases). Они локализованы в пре- и постсинаптической мембране (Bogland, 2001) либо в цитозоле (Schulz R., Wehmeier, Schulz K., 2002). В последнем случае фосфорилированию предшествует транслокация фермента к активированному рецептору.

Дальнейший ход событий представляется следующим. Фосфорилированный рецептор приобретает способность к связыванию с цитозольным белком аррестина. По-видимому, именно в этот момент вследствие разобщения рецептора с G-белком (uncoupling) рецептор теряет свою функциональную активность и способность к следующему взаимодействию с агонистом, т.е. происходит его десенситизация. Комплекс «опиоидный рецептор — аррестин» связывается с другим белком — динамином и транслоцируется в особые углубления клеточной мембраны, покрытые белком клатрином. Углубления отшнуровываются от мембраны с образованием первичных (ранних) эндосом (Lee M. et al., 2002). Происходит перемещение рецепторов в цитозоль, т.е. интернализация (секвестрация, эндоцитоз). Возможно, что эндоцитозу подвергается не только рецептор, но и протеинкиназа, вызвавшая фосфорилирование. Подобное явление доказано только в отношении дельта-рецепторов (Schulz R., Wehmeier, Schulz K., 2002). Общее число рецепторов на клеточной мембране уменьшается. В литературе подобное снижение плотности рецепторов обозначают специальным термином «down regulation» (Law, Hom, Loh, 1983). Выявляется такое состояние с помощью радиолигандного анализа или посредством радиоавтографии. Иммуноцитохимические методы позволяют визуализировать и процесс перемещения рецептора в цитозоль (интернализацию) (Bushell T. et al., 2002; Chu P. et al., 1997). Судьба интернализированных рецепторов может быть двоякой. Во-первых, в кислой среде первичных эндосом возможно дефосфорилирование рецептора и восстановление его активности после встраивания в синапти-

ческую мембрану (рециклизация и ресенситизация) (Koch T. et al., 2001; Segredo V. et al., 1997).

Во-вторых, возможен и другой путь, когда интернализированный рецептор перемещается в лизосомы или протеосомы для окончательной деградации путем протеолиза (Sharira et al., 2001).

Причины, лежащие в основе описанных различий, до конца не выяснены. Есть предположение, что более длительная экспозиция агониста к рецептору может усиливать протеолизическую деградацию рецепторов в лизосомах (Borgland S. L., 2001).

Существуют ли прямые связи между описанными выше событиями рецепторного уровня и развитием толерантности? В первую очередь это относится к состоянию down regulation, к процессам десенситизации, фосфорилирования и интернализации. Прежде всего, следует отметить наличие многочисленных противоречий при попытке провести параллели между самими нейрохимическими явлениями, в частности между фосфорилированием и интернализацией. Экспериментальный подход при выяснении этого взаимодействия традиционен: опыты выполняются на клонированных рецепторах «дикого» типа, а затем фосфорилирование и интернализацию оценивают после замены (замен) остатков серина/треонина, являющихся мишенями различных протеинкиназ.

Так, дельта-рецепторы, лишенные остатков серина и/или треонина в карбоксильном «хвосте», экспрессировали в клетках CHO (Chinese hamster ovary) и в клетках нейробластомы-глиомы NG 108-15. При воздействии агонистами не выявлялась интернализация мутантных рецепторов. Это указывает на решающую роль фосфорилирования рецепторов для их интернализации (Traaidze et al., 1996; Zhao et al., 1997).

Однако сходные эксперименты на рецепторах, клонированных в клетках HEK-293 (human embryonic kidney), не подтвердили данное предположение (Murray, Evans, von Zastrow, 1998).

Приведенное несоответствие, с одной стороны, позволяет усомниться в решающей роли процессов фосфорилирования для следующей интернализации рецепторов, с другой — оно указывает на необходимость учитывать при интерпретации результатов условия экспериментов.

Получены доказательства того, что фосфорилирование некоторых аминокислотных остатков не только не индуцирует эндотокс рецепторов, а напротив, противодействует ему. В работе (Bohn

et al., 2000) фосфорилирование мю-рецепторов крысы (клонированы в клетках HEK-293) по аминокислоте серин-375 сопровождается развитием интернализации. В то же время фосфорилирование остатков серина-363 и треонина-370 приводило к противоположному эффекту. Авторы полагают, что в процесс интернализации опioидных рецепторов вовлечены кроме фосфорилирования и иные механизмы.

Подобные несоответствия можно привести и для взаимодействий в системах «десенситизация ↔ интернализация», «снижение плотности рецепторов (down regulation) ↔ интернализация», «фосфорилирование ↔ десенситизация». Например, при замене треонина-394 СОО-терминали мю-рецепторов крысы (клонированы в клетках нейробластомы мышей линии Neuro2a) на аланин отмечалось ослабление десенситизации. Это наблюдение укладывается в рамки «классических» представлений, поскольку подобная мутация нарушает процесс фосфорилирования. Но одновременно выяснилось, что мутантные рецепторы в процессе длительно-го воздействия агонистом DAMGO ((D-Ala<sup>2</sup>;N-methyl-Phe<sup>4</sup>;Gly<sup>5</sup>-ol) enkephalin) значительно быстрее подвергались явлению down regulation, интернализации и ресенситизации в сравнении с «диким» типом (Wolf et al., 1999). В работе (Careyrou et al., 1997) десенситизацию мю-рецепторов человека (клонированы в клетках CHO) наблюдали даже после точечных мутаций всех остатков треонина и серина в третьей внутриклеточной петле и в СОО-терминали.

Изучение плотности опиоидных рецепторов при длительном системном введении наркотиков экспериментальным животным, т.е. при формировании толерантности, показало, что ожидаемое снижение числа рецепторов определяется редко (Chavkin, Goldstein, 1982; Gomes et al., 2002). Более того, в некоторых исследованиях выявлен противоположный эффект — возрастание плотности нервных окончаний (up regulation) (Reddy et al., 1994; Rothman et al., 1991).

Есть основания утверждать, что события рецепторного уровня (фосфорилирование, десенситизация, снижение плотности рецепторов — down regulation, интернализация) скорее сопровождаются развитием толерантности, но ни одно из них не может рассматриваться в качестве её нейрохимической основы (Borgland S. L., 2001). Кроме того, проведение параллелей между толерантностью и событиями рецепторного уровня затруднено из-за различий в методических

подходах. Источником сведений о процессах фосфорилирования, десенситизации, интернализации и снижения плотности чаще служат опыты *in vitro* на клонированных рецепторах. Экстраполяция полученных данных на целостный организм, каковой должен рассматриваться как наиболее адекватная система при изучении толерантности, или на нейронные популяции структур мозга, вовлеченных в формирование патогенеза опиатной наркомании, является очень сложной задачей (Bogland, 2001). Обращают на себя внимание и временные несоответствия: процессы фосфорилирования, десенситизации, интернализации протекают значительно быстрее в сравнении со скоростью формирования толерантности (Lee et al., 2002).

#### Уровень транскрипторных систем и экспрессии генов

Опиаты/опиоиды модулируют клеточную активность через систему ингибирования, включающую цАМФ, и через активирующий путь с вовлечением  $Ca^{2+}$  и протеинкиназы C (Chu et al., 1997; Keith et al., 1996). Известно также, что агонисты опиоидных рецепторов сопряжены с «ранними» генами преимущественно через систему цАМФ. Агонисты оказывают негативное влияние на активность основного фермента данного каскада — аденилатциклазу (Там же). Длительное воздействие агонистами сопровождается постепенным ослаблением их ингибирующего влияния на систему цАМФ. Активация циклазного каскада (*up regulation*) при хронической наркотизации рассматривается как одна из возможных биохимических основ формирования толерантности, зависимости и абстинентного синдрома.

Имеются сведения об изменении активности основных компонентов циклазной системы аденилатциклазы, протеинкиназ, концентрации G-белка в процессе длительного воздействия агонистами опиоидных рецепторов. Такие данные получены в опытах *in vitro* на клонированных рецепторах (Avidor-Reiss et al., 1996; Mestek et al., 1995), в экспериментах на грызунах *in vivo* (Terwilliger et al., 1991; Ventayol, Busquets, Garsia-Sevilla, 1997) и в исследованиях с использованием секционного материала умерших от передозировки «героиновых» наркоманов (Escr ba, Sastre, Garsia-Sevilla, 1994; Garcia-Sevilla et al., 1997; Hashimoto et al., 1996; Shichinohe et al., 1998).

Так, при хронической морфинизации крыс (препарат имплантировали под кожу на сутки) достоверное повышение активности аденилатциклазы выявлено в голубом пятне и прилежащем ядре. В таламусе, гиппокампе, мозжечке, черной субстанции, вентральной области покрышки и в околоводном сером веществе показатели не отличались от контрольных значений. В миелдине отмечена тенденция к повышению активности фермента. Активность цАМФ-зависимой протеинкиназы была увеличена в голубом пятне, таламусе, прилежащем ядре. В остальных структурах не выявлено достоверных отклонений. Определены изменения соотношения различных форм G-белков в структурах головного мозга. В прилежащем ядре уровень белка  $G_{i\alpha}$  достоверно снижался, а концентрации  $G_{o\alpha}$ ,  $G_{s\alpha}$  и  $G_{\beta}$  оставались в пределах исходных значений. В миелдине возрасали уровни  $G_{i\alpha}$  и  $G_{o\alpha}$ , тогда как содержание белков  $G_{s\alpha}$  и  $G_{\beta}$  не изменялось. В таламусе животных контрольной и опытной групп оценивавшиеся показатели не различались. Выказано предположение, что выявленные нарушения могут иметь отношение к формированию толерантности и зависимости, поскольку при хроническом введении животным другого наркотика — кокаина показаны сходные изменения. В то же время не обладающие аддитивным потенциалом галоперидол, клонидин, имипрамин и флуоксетин не влияли на изучаемые показатели (Terwilliger et al., 1991). В прилежащем ядре крыс при хронической наркотизации героинот отмечались сходные изменения активности цАМФ-зависимой протеинкиназы и содержания G-белка (Self et al., 1995).

Различные изоформы аденилатциклазы по-разному реагируют на воздействие морфином и его метаболитами. К примеру, при острой экспозиции к наркотику и его активному метаболиту морфин-6- $\beta$ -глюкурониду активность изоферментов аденилатциклазы-I и аденилатциклазы-V угнеталась, а при хронической — возрастала (аденилатциклазы-V угнеталась, а при хронической — экспрессированы в клетках линии COS-7). Изменения активности аденилатциклазы-II носили противоположный характер. Неактивный метаболит морфин-3- $\beta$ -глюкуронид не влиял на ферменты (Eckhardt et al., 2000).

Иными были изменения изоформ аденилатциклазы в височной коре «героиновых» наркоманов, умерших от передозировки. Активность аденилатциклазы-I достоверно снижалась, а показатели аденилатциклазы-II и аденилатциклазы-V/VI не изменялись. Кон-

тролем в данном исследовании служили препараты мозга людей, скончавшихся в результате травм, острой сердечной недостаточности и других причин (Shichinohe et al., 1998).

Сдвиги активности изоферментов аденилатциклазы при хронической наркотизации скорее всего обусловлены изменениями экспрессии генов. S. B. Lane-Ladd и et al. (1997) в процессе хронической морфинизации наблюдали отклонения активности аденилатциклазы-VIII в нейронах голубого пятна. Эти изменения удавалось блокировать с помощью антимыслевых олигонуклеотидов, тормозящих транскрипцию «раннего» гена CREB.

В последнее время появились сообщения о возможном участии в формировании толерантности и других систем вторичных мессенджеров, в частности вторичного посредника оксида азота (NO). Система NO сопряжена с N-метил-D-аспартатными рецепторами, протеинкиназой C и циклическим гуанозинмонофосфатом, а центральным ее звеном является фермент NO-синтаза. Оказалось, что негативная модуляция различных звеньев этой системы ослабляет формирование толерантности к опиатам/опиоидам (Pasternak, Kolesnikov, Babey, 1995; Rauhala et al., 1994). Удавалось ослаблять скорость развития и выраженность толерантности при хронической морфинизации животных посредством совместного введения морфина и антагонистов N-метил-D-аспартатных рецепторов (Avidor-Reiss et al., 1996; Laulin et al., 2002; Sator-Katzenschlager et al., 2001) или блокаторов NO-синтазы (Bhargava, 1995; Rauhala, 1994).

Повлиять на скорость формирования и величину толерантности к морфину можно посредством модуляции обмена еще одного вторичного передатчика — кальция. При совместном неоднократном введении грызунам морфина и блокаторов кальциевых каналов наблюдалось заметное торможение формирования толерантности к анальгетическому действию наркотика (Dogrul, Yesilyrt, Isimer, 2001; Dogrul, Zagli, Tulunay, 2002; Verma, Mediratta, Sharma, 2001).

Учитывая значительную роль систем вторичных мессенджеров в регуляции функциональной активности нервных клеток, можно считать изменения в различных каскадах трансдукции важнейшей нейрхимической основой для формирования толерантности. Участие этой составляющей проявляется как посредством прямого влияния на ферменты, пластические процессы, энергообмен, ионные

каналы, мембраны, так и за счет модуляции экспрессии «ранних» генов.

Подробно изучено состояние экспрессии «ранних» генов Fos и CREB при хроническом воздействии опиатами/опиоидами. Как отмечалось выше, «ранние» гены и синтезируемые при их экспрессии белки-регуляторы являются важнейшим передаточным звеном между системами вторичных мессенджеров и генетическим аппаратом клетки. Так, экспрессия гена Fos в ядрах гипоталамуса находится под контролем протеинкиназы A и кальция (Martinez et al., 2001). В регуляции «ранних» генов при развитии толерантности также принимают участие система «N-метил-D-аспартатные рецепторы — оксид азота» (Harlan, Webber, Garsia, 2001; Liu, Nicolenco, Sharp, 1994), рецепторы серотонина (Frankel, Harlan, Garsia, 1998), гаммааминомасляной кислоты (Leite-Morris, Fukudome, Kaplan, 2002), холецитокина (Bruggemann et al., 2000),  $\alpha_2$ -адренергические (Rasmussen, Brodsky, Inturissi, 1995), D<sub>1</sub>-дофаминергические (Sharp et al., 1995).

Острое воздействие опиатами/опиоидами сопровождается активацией некоторых «ранних» генов в различных структурах головного мозга грызунов, в частности Fos и CREB (D'Este et al., 2002; Laorden et al., 2002; Martinez et al., 2001), тогда как при хронической наркотизации величина экспрессии генов чаще снижается. Одновременно отмечается и уменьшение концентрации соответствующих белков-регуляторов, например, белка ssCRE-BP (single-stranded cyclic AMP response element-binding protein) в мозжечке (Kuo et al., 1999; Osugi et al., 1994), в прилежащем ядре (Widnell et al., 1996), в миндалине, таламусе, коре больших полушарий и гипоталамусе (Kemofoet et al., 1995). В сходных условиях экспериментально выявлено угнетение экспрессии гена Fos в лимбической системе (Erdtmann-Vourliotis et al., 1999). Однако в голубом пятне хроническая наркотизация морфином привела к усилению экспрессии гена CREB (Widnell, Russell, Nestler, 1994), а состояние системы гена Fos в ядрах гипоталамуса и в стриатуме не изменялось (Georges, Stimus, Le Moine, 2000; Martinez et al., 2001).

При рассмотрении механизмов формирования толерантности к анальгетическому действию опиатов/опиоидов должны учитываться нарушения опиоидергической передачи на уровне спинного мозга. Это касается и состояния «ранних» генов. В частности, при хронической интоксикации морфином мышей в задних рогах спин-

роциклические соединения (метадон, эторфин и др.) в этом плане значительно уступают морфину.

Существует несколько причин такого несоответствия. Во-первых, нейропептиды являются естественными агонистами рецепторов. Их действие отличается определенной фазностью, обусловленной ритмичностью экзоцитоза и быстрой деградацией с участием специализированных ферментов. Морфин может находиться в близости от опиоидных рецепторов значительно дольше, так как его разрушение происходит медленно (Whistler et al., 1999). Во-вторых, получены доказательства существования различных отличий в механизмах синаптической передачи с участием различных агонистов.

Взаимодействие агонистов с опиоидными рецепторами происходит в области участков селективности и кармана связывания. Участки селективности расположены выше наружной поверхности плазматической мембраны и сформированы верхушками трансмембранных доменов и внеклеточными петлями. Карман связывания, образованный спиральными петлями трансмембранных доменов, находится ниже наружной поверхности мембраны (Mansour et al., 1997; Minamiet et al., 1996). Нейропептиды фиксируются на рецепторе как в области кармана, так и на участках селективности. Морфин же связывается в зоне кармана. Подобные особенности сложно использовать для объяснения различий в формировании толерантности, так как некоторые агонисты, например, эторфин, взаимодействуют с аналогичными для морфина участками. Однако при воздействии эторфином толерантность формируется медленно (Duttaroy, Yoburn, 1995).

После связывания агониста происходят конформационные изменения рецептора, что обеспечивает возможность взаимодействия рецептора с G-белком. Это является основой для дальнейшей передачи синаптического сигнала с участием трансдукторных систем. Все перечисленные стадии характерны для активации опиоидных рецепторов как нейропептидами, так и морфином (Whistler, Zastrow, 1998). Но именно в этом периоде выявляется и существенное различие: передача сигнала с участием нейропептидов сопровождается фосфорилированием рецептора, что не характерно для действия морфина (Koch et al., 2001; Zhang et al., 1998). Предполагается, что морфин фиксирует рецептор в конформации, при которой невозможно фосфорилирование с участием протеинкиназ, связанных с G-белок-рецепторным комплексом (GRKs) (Koch et al., 2001;

ного мозга отмечалось многократное увеличение экспрессии генов CREB, Fos-B и дельта Fos-B, а для Fos-C сдвигов не выявлено (Li X., Clark, 1999).

Итак, острое воздействие агонистами опиоидных рецепторов сопровождается конкретными изменениями экспрессии «ранних» генов в различных структурах центральной нервной системы. В условиях же хронической наркотизации паттерн становится иным (D'Este et al., 2002; Frankel, Harlan, Garsia 1998; Laorden, Castells, Milanes, 2002; Laorden et al., 2002). Подобное дисрегуляторное влияние опиатов/опиоидов сказывается на экспрессии «поздних» генов, что повлечет за собой глубокие перестройки структурно-метаболических комплексов нейронов: пластических процессов, энергообмена, функционирования ионных каналов, многих нейромедиаторных систем (Mackler, Eberwine, 1994; Walters, Blendy, 2001). Именно эти нарушения и могут составить основу толерантности.

В качестве примера можно рассмотреть индукцию ноцицептивной системы с участием вещества Р в процессе хронической наркотизации. При длительном воздействии морфином наблюдалось возрастание концентрации вещества Р в культивируемых клетках спинальных ганглиев (опыты *in vitro*) (Ma et al., 2000; 2001). Установлены нарушения экспрессии гена данного нейропептида при системном введении наркотика (опыты *in vivo*) (Georges et al., 1999). В более поздних исследованиях удалось доказать, что в основе данных изменений лежат дисрегуляторные влияния «ранних» генов с-Jun и CREB на экспрессию гена вещества Р. Активация системы субстанции Р приводит к ослаблению анальгетического действия морфина в процессе формирования толерантности (Ma et al., 2001).

### 2.2.2.3. Клеточные основы толерантности при воздействии различными агонистами опиоидных рецепторов

Длительная экспозиция к любому агонисту может сопровождаться развитием толерантности. Однако применительно к конкретному наркотику существуют значительные индивидуальные различия в скорости и величине формирующейся устойчивости. «Лидером» по способности вызывать толерантность (при использовании эквивалентных доз) считается морфин (Borgland, 2001; Duttaroy, Yoburn, 1995). Опиоидные нейропептиды и многие гете-

Whistler et al., 1999). Но нельзя исключать и другой вариант: передача сигнала при воздействии морфина и нейропептидами осуществляется с вовлечением различных G-белков, отличающихся в том числе и по способности активировать процессы фосфорилирования.

Дальнейшие этапы синаптической передачи с участием нейропептидов и морфина также существенно различаются. Морфин слабо инициирует десенситизацию опиоидных рецепторов, понижение их плотности (down regulation) и интернализацию (Bushell et al., 2002; Keith et al., 1996; Segredo et al., 1997). Но перечисленные различия скорее всего являются следствием неспособности морфина вызывать фосфорилирование. Использование современных экспериментальных моделей позволило подтвердить такое предположение.

Например, после избыточной экспрессии белка протеинкиназы, связанной с G-белок-рецепторным комплексом (overexpression), у морфина появилась способность запускать процессы фосфорилирования и интернализации (Whistler, Zastrov, 1998; Zhang et al., 1998). Такое же действие наркотика отмечалось и при совместной экспрессии протеинкиназы и аррестина (как уже отмечалось ранее, данный белок связывается с фосфорилированным рецептором и обеспечивает его десенситизацию). Этот эффект исчезал, если блокировался этап фосфорилирования (Zhang et al., 1998).

В экспериментах *in vivo* с хроническим системным введением морфина показано достоверное возрастание экспрессии белка протеинкиназы GRK в голубом пятне крыс (Terwilliger R. Z. et al., 1991). Формирование толерантности в ответ на хроническое введение мю-агониста суфентанила крысам сопровождалось компенсаторным повышением в коре больших полушарий концентрации двух изоформ протеинкиназ, связанных с G-белок-рецепторным комплексом: GRK2 и GRK6 (Hurle, 2001). Скорее всего, речь идет об адаптационных перестройках нейронов в ответ на длительное воздействие агонистами. В рамках такой гипотезы укладывается и факт о повышении активности протеинкиназы GRK2 во фронтальной коре наркоманов, умерших от передозировки героином (Ozaita et al., 1998).

Хроническая наркотизация агонистами опиоидных рецепторов может сопровождаться адаптивными изменениями концентрации бета-аррестина, как это описано выше для протеинкиназ, связан-

ных с G-белок-рецепторным комплексом. Такие данные получены в опытах на крысах, подвергавшихся длительной наркотизации суфентанилом. В срезах коры больших полушарий грызунов выявлялось достоверное повышение содержания бета-аррестина 2 (Hurle, 2001).

Столь пристальный интерес к особенностям начальных этапов синаптической передачи с участием морфина не случаен, с одной стороны, изменяя параметры связывания наркотика, можно повлиять на ход последующих событий и на характеристики развивающейся толерантности, с другой — более четко сформулировать принципиальные различия в реагировании нейронов на воздействие различными агонистами.

Первое предположение подтверждает следующий факт. Выяснено, что при совместном введении морфина и антагонистов опиоидных рецепторов (наллоксона, налтрексона и налмефена) толерантность к анальгетическому действию наркотика формируется медленнее. Вероятнее всего, сочетанное воздействие сопровождается конформационными изменениями рецептора, позволяющими активизировать процессы фосфорилирования, интернализации и рециклизации. Подобные теоретические рассуждения привели к созданию практических предложений по совершенствованию использования морфина для лечения болевого синдрома (Grain, Shen, 2000; He et al., 2002; Powell et al., 2002).

Второе предположение, касающееся особенностей возникновения толерантности под влиянием различных наркотиков, должно рассматриваться с точки зрения значимости для нейрона процессов десенситизации, снижения плотности рецепторов, интернализации, рециклизации и ресенситизации. Можно предположить, что десенситизация выполняет функцию защиты клетки от избыточного воздействия агонистом. В таком случае минимизируются процессы активации/угнетения трансдукторных систем и последующей модуляции «ранних» и «поздних» генов. Интернализация, рециклизация и ресенситизация опиоидных рецепторов обеспечивает возвращение нейрона в исходное состояние, создавая условия для следующей синаптической передачи (Borgland, 2001; Whistler et al., 1999). Перечисленная цепь реакций имеет место при воздействии многими агонистами, в том числе нейропептидами.

Иначе развиваются процессы при хронической морфинизации. Недостаточная защита нейронов посредством фосфорилирования

и интернализации приводит к глубокому изменению биохимических процессов, включая и нарушения экспрессии генов. Изменения структурно-метаболических комплексов клетки, составляющих основу обмена энергии, стабильности биологических мембран, пластических процессов, хранения генетической информации, а также нарушения взаимодействия нейромедиаторных систем создают условия для формирования толерантности. В определенной степени можно говорить, что процессы развития толерантности при длительной экспозиции к морфину направлены внутри нейронов, от генома. В этом и состоит необычайная сложность токсикодинамических механизмов устойчивости.

Итак, хронические воздействия агонистами опиоидных рецепторов сопровождаются развитием устойчивости к анальгетическим, эйфорическим и иным эффектам. Процессы фосфорилирования, десенситизации, интернализации, рециклизации и ресенситизации рецепторов могут рассматриваться как адаптационные реакции, поддерживающие эффективность опиоидергической нейропередачи. Морфин, в отличие от других агонистов, слабо индуцирует фосфорилирование, десенситизацию и интернализацию рецепторов. Это приводит к глубокому перестройкам биохимических процессов в нейронах, включая экспрессию генов. Подобные нарушения могут составлять основу для формирования толерантности. При длительной наркотизации развиваются изменения параметров токсикокинетики. Однако определено говорить об их значимости для возникающей устойчивости к эффектам агонистов пока преждевременно. К настоящему времени токсикодинамические механизмы должны рассматриваться как решающие для формирования толерантности.

### **2.2.3. Абстинентный синдром**

Определения абстинентного синдрома (АС) представлены в соответствующих медицинских справочниках, энциклопедиях и научных обзорах (Пятницкая, 1975; 1994b; Шабанов, 1999; Звартау, 1988). Наиболее удачное определение, по нашему мнению, приводится в «Энциклопедическом словаре медицинских терминов»: «Абстиненция (лат. abstinentia) воздержание; син. синдром абстинентный) — состояние, возникающее в результате внезапного пре-

кращения приема (введения) веществ, вызывающих токсикоманическую зависимость, или после введения их антагонистов; характеризуется психическими, вегетативно-соматическими и неврологическими расстройствами; клиническая картина и течение абстиненции зависят от типа вещества, дозы и продолжительности его употребления» (Энциклопедический словарь медицинских терминов, 1983a,b). К этому можно добавить, что на выраженность АС у людей влияют особенности личности пациента.

В экспериментальной практике для изучения опиатного абстинентного синдрома чаще используют грызунов. Опиаты/опиоиды могут вводиться системно периодически или постоянно, даваться животным с кормом, подводиться к определенным структурам центральной нервной системы (ЦНС) в форме микроинфузий (Звартау, 1988). При прекращении поступления наркотика в организм развивается спонтанный, «натуральный» (Fan L. W. et al., 2002) АС, а при введении антагонистов — индуцированный синдром отмены («precipitated withdrawal»). Чаще для этой цели используют налоксон или налтрексон (Fan L. W. et al., 2002; Ammon S. et al., 2003; Zu H., Baig G. A., 2000). Толерантность и АС можно вызвать с помощью нейропептидов (Wei, Loh, 1976) или ингибиторов ферментов их деградаци (Beau A. J., Vaught J. L., 1984). В таких случаях требуется введение веществ непосредственно в головной мозг.

Клиническая картина абстинентного синдрома у людей подробно описана в руководствах по наркологии (Пятницкая И. Н., 1975; 1994; Шабанов П. Д., 1999). В научных исследованиях широко используют различные шкалы для оценки тяжести АС у людей. В экспериментальной наркологии тяжесть синдрома отмены определяют по поведенческим и физиологическим нарушениям у животных, возникающим через некоторое время после отмены наркотика или введения антагониста опиоидных рецепторов. К их числу относят пружковую активность, отряхивание тела (симптом «отряхивания мокрой собаки»), тремор тела, тремор лап, гипотермию, снижение веса тела, диарею, лтоз, скрежетание зубами, пилоэрекцию, ринорею, саливацию, гипералгезию, эрекцию, эякуляцию, агрессивность и др. (Звартау, 1988; Wei E., Loh, Wei E. L., 1973; Вальдман, Бабаян, Звартау, 1988; Matthes et al., 1996). Одни из перечисленных признаков можно оценить количественно (выпрыгивание, элизоды скрежетания зубами, изменения спонтанной двигательной активности, гипотермию, снижение веса тела); другие регистрируют в альтер-

нативной форме (ринорея, саливация, диарея, эякуляция). Биохимическими маркерами АС считают концентрацию гормонов в периферической крови, показатели обмена катехоламинов в структурах ЦНС и в крови (Анохина, 2000). Состоянию абстиненции сопутствуют изменения активности ферментов трансдукторных систем (аденилатциклазы, протеинкиназ), сдвиги содержания вторичных мессенджеров (циклических нуклеотидов, кальция и т.д.) (Lane-Ladd, 1997). Надежным, но достаточно сложным в методическом плане нейрхимическим показателем абстиненции является уровень экспрессии «ранних» генов и соответствующих белков-регуляторов (Le Guel, Gestreau, Besson, 2001).

Симптом абстиненции может коррелировать с суммарной дозой наркотизирующего агента либо с дозой антагониста, вызывающего индуцированный АС, — доминантный симптом (например, прыжковая активность). Для рецессивных симптомов (например, wet dog shaking — «отряхивание мокрой собаки») такая связь нехарактерна (Blasig et al., 1973).

Перечисленные вопросы относятся к методологии экспериментальной наркологии (Звартау, 1988; Wei E., Loh, Way E.L., 1973). Их решение позволяет сформулировать основные нейрхимические аспекты патогенеза абстинентного синдрома. Это касается оценки роли опиоидергической трансдукции и сопряженных нейромедиаторных систем в формировании абстиненции, участия различных анатомических образований ЦНС в реализации сложного симптомокомплекса данного патологического состояния. В настоящей работе основное внимание уделено состоянию опиоидной нейротрансмиссии в процессе развития абстинентного синдрома.

### 2.2.3.1. *Нейрохимические механизмы формирования опиатного абстинентного синдрома*

Пусковым механизмом абстинентного синдрома следует считать усиление дефицита опиоидергической нейротрансмиссии. Подобное состояние развивается через некоторое время после прекращения поступления наркотика в организм. Еще быстрее дефицит формируется в ответ на введение антагонистов опиоидных рецепторов.

О важной роли опиоидергических нейромедиаторных систем в развитии абстиненции свидетельствует лечебная эффективность агонистов опиоидных рецепторов. Наиболее высокая антиабсти-

нентная активность выявляется у морфина (Bhargava, 1977; Langerman et al., 2001), бупренорфина (Welsh et al., 2002), метадона (Donny et al., 2002), эторфина (Jasinski, Griffith, Carr, 1975). Ослабляют абстиненцию эндогенные агонисты мю-опиоидных рецепторов бета-эндорфины (Garzon, Sanchez-Blazquez, 1992; Tseng, Loh, Li, 1976), дельта-агонисты мет- и лей-энкефалины (Bhargava, 1977) и их синтетические аналоги (D-Ала<sup>2</sup>, Met<sup>5</sup>) энкефалинамид и (D-Met<sup>2</sup>, Pro<sup>5</sup>) энкефалинамид (Bhargava, 1980). Противоречивые результаты получены в отношении каша-агонистов динорфинов (Greenwald, Stitzer, Nabertu, 1997; Specker et al., 1998).

Подать симптомы отмены можно с помощью ингибиторов пептидаз, ферментов, разрушающих эндогенные нейропептиды. Это относительно новое направление экспериментальной и клинической наркологии не только укрепило представления о решающей роли опиоидергических нейромедиаторных систем в иницировании абстинентного синдрома, но и определило дополнительные направления поиска лекарственных средств. Способность ослаблять абстиненцию выявлена у ингибиторов пептидаз RB 101 и RB 38A, ацеторфана, SCH 34826, тиорфана, келаторфана, фелорфана, фосфорамидона, амастагина и каптоприла (Ruiz, 1996; Maldonado et al., 1995; Maldonado, Negus, Koob, 1992; Dzoljic et al., 1992; Livingston et al., 1988; Haffmans, Dzoljic, 1987; Haffmans et al., 1987; Fukunaga et al., 1998b; Dzoljic, 1986).

### Опиоидные нейропептиды и опиоидные рецепторы

Длительное время предпринимались попытки определить, изменения каких уровней опиоидной нейротрансмиссии могут считаться основой формирования абстинентного синдрома. Наибольший интерес вызывали процессы синтеза, хранения, экзоцитоза и деградации нейропептидов, состояние опиоидных рецепторов и систем трансдукции. Не остаются вне поля зрения процессы экспрессии «ранних» и «поздних» генов, в том числе генов, регулирующих синтез белков, — компонентов опиоидергических систем. Исследования обмена опиоидных нейропептидов при опиатной абстиненции начались через некоторое время после открытия этих биологически активных соединений (1975–1976 гг.) (Bergstrom, Terenius, 1979; Wesche, Hohl, Herz, 1977). Оценивались не только концентрации эндорфинов, энкефалинов и динорфинов, но и экспрес-



сия мРНК, кодирующих синтез соответствующих предшественников проопиомеланокортина, препроэнкефалина и препродинорфина (Przewlocka et al., 1996; Gudehithlu, Bhargava, 1995; Nylander, Vlaskovska, Terenius, 1995). Получены сведения о состоянии системы опиоидных нейропептидов в динамике наркотизации, т. е. на начальном этапе интоксикации, в периоде толерантности и на фоне абстинентного синдрома (спонтанного или индуцированного агонистами) (Nylander, Vlaskovska, Terenius, 1995; Mochetti, Ratter, Costa, 1989; Fukunaga et al., 1996; Fukunaga, Kishioka, 2000). Объемными исследованиями стали структуры, относящиеся к системам вознаграждения (прилежащее ядро, вентральная область покрышки, миндалина), участвующие в реализации антиноцицептивной активности опиатов/опиоидов (околопроводное серое вещество, спинной мозг), вовлеченные в регуляцию стрессовых реакций (гипоталамус, гипофиз) (Gudehithlu, Bhargava, 1995; Nylander, Vlaskovska, Terenius, 1995; Yukhananov et al., 1993; Lightman, Young, 1988).

Изменения содержания опиоидных нейропептидов, их предшественников и экспрессии соответствующих мРНК, выявляемые в периоде толерантности и при абстинентном синдроме, имеют место во многих структурах головного и спинного мозга. Сдвиги содержания нейропептидов и кодирующей мРНК не всегда одинаково направлены. Сложность и мозаичность нарушений обмена опиоидных пептидов в процессе хронической наркотизации и в периоде отмены предопределили ту осторожность, с которой исследователи подходят к интерпретации полученных результатов (Przewlocka et al., 1996; Van Bockstaele et al., 2000; Wardlaw, Kim, Sobieszczuk, 1996).

Предпринимаются попытки провести корреляции между изменениями обмена опиоидных нейропептидов в определенных структурах головного мозга и участием этих структур в формировании абстинентного синдрома. Так, угнетение обмена энкефалинов в голубом пятне продолговатого мозга может составлять основу для активации катехоламинергических нейронов этой области, находящихся под негативным контролем энкефалинов (Van Bockstaele et al., 2000). Возбуждение голубого пятна и других катехоламинергических образований играет важную роль в становлении многих симптомов абстиненции (Williams, Christie, Manzoni, 2001).

Доказано важное значение нарушений экспрессии энкефалинов каудального околопроводного серого вещества (ОСВ) для инициации прыжковой активности крыс при отмене морфина (Fukunaga

et al., 1998a; Fukunaga et al., 1996; Fukunaga, Kishioka, 2000; Fukunaga et al., 1998b). В экспериментах на крысах выявлены достоверные сдвиги экспрессии мРНК препроэнкефалина в околопроводном сером веществе в периоде опийной абстиненции. При «преципитированном» абстинентном синдроме концентрация мРНК в роstralном ОСВ понижалась, а в каудальном отделе структуры отмечено достоверное повышение изучаемого показателя. В процессе спонтанно развивающейся абстиненции выявлялось лишь достоверное возрастание содержания мРНК в каудальном ОСВ (Fukunaga et al., 1996). В последующих опытах удалось ослабить интенсивность прыжковой активности у крыс-абстинентов посредством введения смеси ингибиторов ферментов деградации энкефалинов (аматин+каптоприл+фосфорамидон) в каудальное околопроводное серое вещество (Fukunaga et al., 1998a). Это соответствовало результатам ранее выполненного исследования с введением других ингибиторов энкефалиназ (тиорфана, келаторфана или RB 38A) в околопроводное серое вещество (Maldonado, Fourmie-Zaluski, Roques, 1992).

Не менее противоречивой, как и в случае с опиоидными нейропептидами, остается роль соответствующих рецепторов в патогенезе абстинентного синдрома. Вопрос осложняется тем, что в предшествующем отмене периоде (состояние толерантности) опиоидные рецепторы подвергаются длительному воздействию агонистом. Получены данные об изменениях плотности рецепторов в условиях толерантности (Petruzzi R. et al., 1997; Rogers N. F., el-Fakahany E., 1986; Ohta S. et al., 1995; Yoburn, Billings, Duttaray, 1993).

Известно, что длительная экспозиция к агонистам сопровождается снижением плотности рецепторов (down regulation). Такой эффект отмечен и при хронической морфинизации в опытах *in vivo* (Petruzzi R. et al., 1997; Rogers N. F., el-Fakahany E., 1986). Но есть и противоположные данные (Ohta S. et al., 1995; Yoburn, Billings, Duttaray, 1993). Достаточно стабильно феномен down regulation выявляется в экспериментах *in vitro* при добавлении опиатов/опиоидов к культурам клеток, экспрессирующих те или иные опиоидные рецепторы (Pak et al., 1996; Puttfarcken, Cox, 1989).

Таким образом, в процессе длительного воздействия агонистами (толерантность) и в условиях абстиненции может наблюдаться повышение плотности рецепторов (up regulation) или противоположная реакция (down regulation), либо не выявляется достовер-

ных изменений данного показателя. Иногда снижение плотности рецепторов в периоде сформировавшейся толерантности сменяется нормализацией исследуемых значений на этапе АС (Bhargava, Gulati, 1990; Reddy et al., 1994). В некоторых экспериментах изменения плотности опиоидных рецепторов сопровождались сдвигами их аффинитета (сродства) к радиолигандам (Tejwani et al., 1998; Xia, Tai, Wong, 1992).

Для выяснения роли различных типов рецепторов в патогенезе опиатной наркомании и в механизмах развития абстинентного синдрома используют несколько методических подходов. Например, развитие зависимости, изменение толерантности, особенности абстиненции оцениваются при совместном введении морфина и опиоидных антагонистов (смешанных агонистов-антагонистов). Первые исследования в этом направлении преследовали цель определить возможность снижения скорости формирования зависимости и толерантности. Подобная способность выявлена у нензбирательных мю-дельта-антагонистов N-аллилнорморфина (Oranovats, Winter, Lehman, 1953), налоксона и налтрексона (Crain, Shen, 1995; 2000), смешанных агонистов-антагонистов опиоидных рецепторов эторфина (Shen, Crain, 1997) и нальбуфина (нубаин) (Lee S. et al., 1997), избирательного дельта2-антагониста налтриндола и его алкилирующего аналога налтриндол-5'-изотиоцианата (Abdelhamid et al., 1991). У избирательного алкилирующего антагониста дельта1-рецепторов [D-Ала 2, Лей 5, Цис 6] энкефалина такое свойство отсутствовало (Miyamoto et al., 1994).

О вовлечении различных типов опиоидных рецепторов в формирование абстинентного синдрома можно судить по выраженной степени проявлений отмены морфина, индуцированных избирательным антагонистом того или иного типа опиоидных рецепторов (Maldonado, Negus, Koob, 1992; Baumeister et al., 1992). Довольно часто используют и другой подход: сравнивают интенсивность симптомов отмены после хронического использования эквивалентных доз (концентраций) избирательных агонистов или морфина (Carasso, Loizzo, 2002; Adams, Wooten, 1993; Brent et al., 1993). Перспективным считается метод, при котором создается дефицит опиоидных рецепторов определенного типа посредством введения избирательных алкилирующих лигандов налтриндол-5'-изотиоцианата (для кашпа-рецепторов), [D-Ала<sup>2</sup>, Лей<sup>5</sup>, Цис<sup>6</sup>] энкефалина (для дельта-рецепторов) или бета-фуналтрексамина (для мю-рецепторов). Да-

лее на этом фоне выполняется хроническая наркотизация с последующей оценкой синдрома абстиненции (Abdelhamid et al., 1991; Miyamoto et al., 1994; Baumeister et al., 1992; DeLander, Portoghese, Takemori, 1984). Опустошения определенного пула опиоидных рецепторов можно наблюдать и при внутримозговых инъекциях антисмысловых олигонуклеотидов (антисенсов). Эти короткие цепочки нуклеотидов связываются с мРНК и блокируют процессы синтеза белка рецепторов (Sanchez-Blazquez, Garsia-España, Garzon, 1997).

Уточнить значение опиоидных рецепторов определенного типа в развитии АС можно в экспериментах на грызунах-мутантах, лишенных гена того или иного рецептора (Matthes et al., 1996; Fuchs et al., 1999).

Использование различных методических подходов помогло заключить, что первоначальные представления о решающей роли мю- и дельта-рецепторов в инициации абстинентного синдрома (Maldonado, Negus, Koob, 1992; Adams, Wooten, 1993) постепенно дополняются данными о вовлечении в этот процесс и кашпа-рецепторов (Carasso, Loizzo, 2002; Tsuji et al., 2000; Tao, Hwang, Chen, 1994).

Знание фармакологического профиля изучаемого наркотика также важно. К примеру, формирование абстинентного синдрома после наркотизации морфином протекает с участием мю- и дельта<sub>2</sub>, но не дельта<sub>1</sub>-рецепторов (Maldonado, Negus, Koob, 1992). В случае же буторфаноло (морадол, стадол) наиболее важную роль в инициации абстиненции играют кашпа-рецепторы. Мю-опиоидные рецепторы в этом случае менее значимы (Jaw, Hoskins, Ho, 1993).

Решение перечисленных теоретических проблем обеспечило развитие нового направления по оптимизации длительного использования наркотических анальгетиков в лечебной практике. Например, формирование толерантности к морфину резко замедляется, если совместно с наркотиком вводят опиоидные антагонисты в низких дозах. Значительно легче в таких случаях протекает и абстинентный синдром. Наиболее подробно в этом отношении изучены антагонисты налоксона и налтрексон (Crain, Shen, 1995; 2000).

В опытах на мышах показано, что при совместном введении морфина и налтрексона (дозы 10 мг/кг — 10 мкг/кг, при которых антагонист не препятствует обезболивающим эффектам наркотика) формирование толерантности (оценивалось по сохранению анальгетической активности опиата) достоверно замедлялось. За-

метно снижалась и выраженность абстинентного синдрома (оценивался на модели прыжковой активности, индуцированной налоксоном) (Stain, Shen, 1995). Сходные данные получены Н.Н.Вангавы (1978). В этом исследовании совместно с морфином налотрексон вводился в дозе 20 мг/кг, блокирующей анальгетическую активность наркотика. Получены обнадеживающие результаты о возможности замедления развития толерантности к морфину и облегчения тяжести синдрома отмены посредством перорального приема налотрексона в низких дозах (Shen, Stain, 1997).

### 2.2.3.2. Трансдукторные системы и экспрессия генов

#### Циклазные системы

Как известно, опиаты/опиоиды ингибируют активность аденилатциклазы (Clark et al., 2003). В процессе хронической наркотизации ингибирующая активность агонистов опиоидных рецепторов постепенно понижается. При отмене наркотиков формируется особый биохимический феномен, именуемый «суперчувствительностью аденилатциклазы», «овершутлом цАМФ». Основное проявление подобного состояния — возрастание активности аденилатциклазы (up regulation) (Williams, Christie, Manzoni, 2001; Ammer, Schulz, 1998; Mamiya et al., 2001). Это сопровождается нарушением ряда внутриклеточных биохимических процессов, регулируемых опиатами/опиоидами через систему аденилатциклазы: проницаемости потенциалзависимых ионных каналов (обеспечивают пейсмекерную активность нейронов), высвобождения нейромедиаторов (в основном за счет процессов фосфорилирования, инициируемых цАМФ-зависимой протеинкиназой А), экспрессии «ранних» генов, в частности гена CRE (cyclic AMP response element), и соответствующего регуляторного белка ssCRE-BP (single-stranded cyclic AMP response element-binding protein) (Williams, Christie, Manzoni, 2001; Walters, Blendy, 2001).

«Ранний» ген CRE представляется важным звеном патогенеза абстинентного синдрома. Это доказывают эксперименты по хронической морфинизации мышей, лишенных данного гена. Оказалось, что у таких животных АС протекает легче (Maldonado et al., 1996). Подавление синтеза белка ssCRE-BP посредством введения антисмысловых олигонуклеотидов к мРНК этого пептида

также ослабляет синдром отмены после наркотизации морфином грызунов (Lape-Ladd et al., 1997). Вероятно, синтезируемый при активации гена CRE белок ssCRE-BP служит индуктором ряда «поздних» генов, в том числе и регулирующих экспрессию белковых компонентов аденилатциклазного каскада. И все же система «ранних» генов, в том числе и гена CRE, как будет показано ниже, остается в большей степени показателем активности нейронных популяций, чем объектом для целенаправленной модуляции с целью получения антиабстинентного (проабстинентного) эффекта.

Изменения различных компонентов аденилатциклазной системы при формировании толерантности к опиатам/опиоидам и в периоде абстиненции подробно изучены на экспериментальных животных, на клеточных культурах, в структурах головного мозга «опийных» наркоманов, умерших от передозировки (Garcia-Sevilla et al., 1997; Hashimoto et al., 1996; Escriba, Sastre, Garcia-Sevilla 1994; Terwilliger et al., 1991). Интерпретация полученных результатов представляет определенные сложности (Williams, Christie, Manzoni, 2001; Liu, Anand, 2001), но анализ такой информации необходим для совершенствования схем купирования болевого синдрома с помощью опиатов/опиоидов и для оптимизации лечения абстинентного синдрома.

Активацию аденилатциклазного каскада при АС можно рассматривать как нормальную реакцию системы, длительное время находящейся под угнетающим влиянием опиатов/опиоидов (Mamiya et al., 2001). Однако очевидно и то, что подобные нарушения выходят за пределы физиологической нормы и относятся к проявлениям дезадаптации. Их принадлежность к элементам патогенеза опиатной наркомании никем не оспаривается (Пятницкая, 1994b; Williams, Christie, Manzoni, 2001). Значительно сложнее обстоит дело с возможностью модулировать состояние данной системы.

Одним из подходов к решению этой проблемы является оценка антиабстинентной активности блокаторов фосфодиэстераз (ФДЭ). Фосфодиэстеразы ответственны за гидролиз циклических нуклеотидов. Японскими исследователями показана способность ингибитора ФДЭ ролипрама достоверно подавлять выраженность индуцированного («преципитированного») налоксоном абстинентного синдрома у мышей, длительно получавших морфин. Ролипрам назначался животным совместно с наркотиком. Профилактический ан-

тиабстинентный эффект блокатора ФДЭ проявлялся как в форме ослабления поведенческих признаков синдрома отмены, так и в нормализации ряда нейрохимических показателей (концентрации цАМФ и содержания регуляторного белка c-Fos в головном мозге) (Mamiya et al., 2001; Namdy et al., 2001). Фармакологическая активность ролипрама объясняется его способностью поддерживать физиологические концентрации циклического аденозинмонофосфата внутри клеток.

В сходных условиях экспериментов продемонстрирована антиабстинентная эффективность нефирацетама, повышающего внутриклеточное содержание  $Ca^{2+}$  (активирует L-тип кальциевых каналов) и цАМФ (за счет модуляции активности аденилатциклазы), а также ксантинов теofilлина и энпрофиллина (повышают концентрацию цАМФ посредством одновременного влияния на фосфодиэстеразу и аденилатциклазу). Установлено, что нефирацетам и ксантины не только облегчали клинику АС, но и ослабляли проявления толерантности к анальгетическому действию морфина (Itoh et al., 2000).

Итак, целенаправленное изменение концентрации цАМФ в клетках сопровождается модуляцией процессов формирования абстинентного синдрома. Существует еще одна возможность влиять на функциональное состояние аденилатциклазного пути трансдукции при отмене опиатов/опиоидов: посредством воздействия на активность протенинкиназы А. Этот вопрос рассматривается ниже.

#### Ионные каналы

Активация калиевых каналов опиатами/опиоидами происходит с участием G-белков. Проницаемость же мембран для кальция при возбуждении опиоидных рецепторов, напротив, понижается (Williams, Christie, Manzoni, 2001; Ingram et al., 1997; Higashida et al., 1998). В периоде отмены наркотика нарушения ионной проницаемости мембран, в особенности мембран нейронов, способствуют повышению возбудимости клеток, тканей, органов и систем. Изменения ионной проницаемости приводят к нарушению гомеостаза внутриклеточного кальция. Кроме того, возможна мобилизация кальция из внутриклеточных запасов с участием вторичного мессенджера инозитол-1,4,5-трифосфата, являющегося продуктом гидролиза фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата под действием

сопряженной с опиоидными рецепторами фосфолипазы С (Tang, Stevens, Cox, 1996).

Сдвиги концентрации ионизированного кальция внутри клетки рассматриваются в качестве важного звена патогенеза многих заболеваний (Fill, Sorello, 2002). Вполне оправдано поэтому стремление наркологов использовать модуляторы обмена кальция, в частности блокаторы каналов  $Ca^{2+}$ , для купирования проявлений абстинентного синдрома (Звартау, Кузьмин, 1996; Antkiewicz-Michaluk et al., 1993; Michaluk et al., 1998; Pereira, Prado, Dos Reise, 1993).

Решение поставленного вопроса возможно путем длительного совместного введения блокатора  $Ca^{2+}$  и морфина с последующей оценкой выраженности АС (чаще индуцированного антагонистом налоксоном). Выяснилось, что в таком варианте введения ингибитор потенциалзависимых Т-кальциевых каналов мибефрадил не обладает профилактическим эффектом у мышей (Dogrul, Zagli, Tuluay, 2002). Блокаторы же каналов L-типа нифедипин, нимодипин и верапамил в сходных условиях эксперимента обладали выраженным антиабстинентным действием (опыты на крысах) (Michaluk et al., 1998; Zharkovsky et al., 1993). Подобные различия между разными препаратами менее выражены, если они используются остро в фазе абстиненции. Чаще наблюдается лечебный эффект (Dogrul, Zagli, Tuluay, 2002; Silverstone, Done, Sharp, 1992; Bongiamini et al., 1986).

Антиабстинентную эффективность препаратов чаще связывают с нормализацией гомеостаза внутриклеточного кальция и сопряженных с ним биохимических процессов, включая другие трансдукторные каскады, комплекс «ранних» генов и систему высвобождения нейромедиаторов (Itoh et al., 2000; Zharkovsky et al., 1993).

Несколько необычно на таком фоне выглядят результаты исследования (Itoh et al., 2000). В этой работе мыши в процессе хронической морфинизации многократно получали нефирацетам. Парапат способствовал повышению содержания внутриклеточного кальция, т.е. по фармакологическому профилю противоположен блокаторам каналов  $Ca^{2+}$ . Тем не менее в описанных условиях эксперимента нефирацетам достоверно ослаблял проявления абстинентного синдрома, индуцированного налоксоном. Авторы полагают, что механизмы антиабстинентной активности препарата включают модуляцию кальциевых механизмов, циклазного каскада, изменения экспрессии «ранних» генов, в частности гена CRE.

С другой стороны, правдоподобной представляется гипотеза о том, что колебания концентрации внутриклеточного кальция при хронической морфинизации являются одним из факторов формирования абстинентного синдрома. Противоположные таким эффектам опиатов/опиоидов может быть достигнуто как нефирацетамом, так и блокаторами каналов  $Ca^{2+}$ . Однако такое предположение требует дальнейшей проверки.

#### Система оксида азота

Состояние трансдукторной системы оксида азота относительно недавно включено в орбиту исследований в области аддиктивной патологии (Saprendijk, de Vries, Dzoljic, 1993; Kimes, Vaupel, London, 1993; Majeed et al., 1994). Оксид азота синтезируется из L-аргинина:  $L\text{-аргинин} \rightarrow NO + L\text{-цитруллин}$ . Реакция катализируется ферментом NO-синтазой (NO synthase — NOS) (Беспалов, Звартай, 2000; Меньшикова, Зенков, Реутов, 2000; Охотин, Каличенко, Дудина, 2002; Серая, Нарциссов, 2002). Семейство NO-синтаз делится на три типа. Фермент NOS-I активируется при превышении физиологических концентраций кальция. Локализован преимущественно в нейронах (нейрональная форма). Изучено несколько изоформ нейрональной NOS (Kolesnikov et al., 1997). Активность NOS-II не зависит от концентрации  $Ca^{2+}$ . Этот фермент определяется в астроглии, нейтрофилах, моноцитах, в тканях внутренних органов. Чаще его называют макрофагальной формой. Эндозим NOS-III по своим характеристикам напоминает NOS-I и наиболее активен в эндотелиальных клетках (эндотелиальная форма) (Меньшикова, Зенков, Реутов, 2000; Охотин, Каличенко, Дудина, 2002; Серая, Нарциссов, 2002).

Нейрональная NO-синтаза активируется после возбуждения N-метил-D-аспартатных рецепторов (NMDA-рецепторов), принадлежащих к системе глутаматергической нейротрансдукции. Глутамат является важнейшей возбуждающей аминокислотой в ЦНС. После отсрочки сопряженных с NMDA-рецепторами кальциевых каналов начинается ток калия внутрь клетки. Образующийся затем комплекс « $Ca^{2+}$ -кальмодулин» и является активатором NO-синтазы. Синтезируемый оксид азота стимулирует другой каскад внутриклеточной трансдукции — систему циклического гуанозинмонофосфата (ГМФ). Оксид азота также регулирует состояние ферментов

системы тканевого дыхания, синтеза ДНК, цикла Кребса, синтеза белка и липидов мембран, экспрессии генов (Меньшикова, Зенков, Реутов, 2000; Охотин, Каличенко, Дудина, 2002; Серая, Нарциссов, 2002; Cao et al., 2001b).

Все перечисленные события отражают участие NO в сигнальной передаче сигнала. Между тем информация от нейрона к нейрону или от нейрона к клетке-эффектору может передаваться и по межклеточному пространству посредством диффузии биологически активных веществ. В этой так называемой «объемной» (парасинаптической) трансмиссии оксид азота занимает ведущее место благодаря высокой проницаемости (Охотин, Каличенко, Дудина, 2002).

Хроническая наркотизация опиатами/опиоидами и развитие абстинентного синдрома сопровождаются изменениями в системе NO. Активность NO-синтазы возрастает в различных структурах головного и спинного мозга (Machelska, Ziolkowska, Mika, 1997; Leza et al., 1996; Cuellar et al., 2000; Li J. et al., 1999). Параллельно отмечается усиление экспрессии мРНК, кодирующей синтез NOS (Machelska, Ziolkowska, Mika, 1997). Выявлена прямая корреляционная связь между степенью активации NO-синтазы в головном мозге грызунов и выраженностью абстиненции (Leza et al., 1996; Li J. et al., 1999). В процессе формирования синдрома отмены повышается активность как NOS-I, так и NOS-II. Однако значение измененной фермента первого типа в плане формирования симптомокомплекса абстиненции важнее в сравнении со сдвигами активности NOS-II (Cao et al., 2001b; Vaupel, Kimes, London, 1997; Saprendijk et al., 1995). По-видимому, можно говорить, что в условиях абстиненции имеет место активация оси «возбуждающие аминокислоты — система NO-гуанилатциклаза», и что блокирование каждого из этих компонентов сопровождается ослаблением синдрома отмены (Беспалов, Звартай, 2000; Lizaosain et al., 1996; Sullivan et al., 2000).

Ряд биохимических, электрофизиологических и функциональных сдвигов в процессе абстиненции связан с изменениями активности NO-синтазы. К таковым относят усиление метаболизма норадреналина в голубом пятне (Javelle et al., 2002) и возбудимости нейронов в данной структуре (Hall, Milne, Jhamaudas, 1996), усиление экспрессии белка «раннего» гена Fos и мРНК для NMDA-рецепторов в спинном мозге (Cao et al., 2001a; 2001b). Нарушения функции каскада NO в гладкомышечных элементах полых орга-

нов могут являться одной из причин спастических сокращений при синдроме отмены (Carasso, Sorgentino, Pinto, 1998). Предпринимаются попытки провести параллели между изменениями активности NOS в определенных структурах головного мозга и абстинентной симптоматикой, в формировании которой могут участвовать данные структуры (Sceallar et al., 2000).

Анализ приведенных данных позволяет заключить, что система оксида азота вовлечена в механизмы формирования абстинентного синдрома при опиатной наркомании. Существует возможность модулировать тяжесть АС посредством изменения активности NO-синтазы (Dehrouh et al., 2000). Ингибиторы фермента рассматриваются в качестве перспективной группы лекарственных средств для купирования абстиненции (Zu H., Wang G.A., 2000; Dehrouh et al., 2000; Номayoш et al., 2002). В экспериментальной наркологии для этой цели чаще используют производные L-аргинина метиловый эфир L-<sup>NC</sup>-нитроаргинина, L-<sup>NC</sup>-монометиларгинин, S-метил-L-тиоцитруллин, аминоксидантин, 7-нитроиндазол, 3-бром-7-нитроиндазол, алмагин, L-канаванин и др. (Li J. et al., 1999; Medvedev, Dravolina, Bespalov, 1999; Ozek, Uresin, Gungor, 2003; Pineda et al., 1998).

Подавить активность NOS можно также с помощью блокатора синтеза белка циклоспорина А (Номayoш et al., 2002) или антагонистов, инактивирующих мРНК данного фермента (Kolesnikov et al., 1997; Cao et al., 2001a; 2001b). Возможен и другой путь: заблокировать высвобождение агониста NMDA-рецепторов глутамата и тем самым предупредить активацию NO-синтазы кальций-кальмодулином. Считается, что такой подход позволяет предупредить бурное возбуждение многих катехоламинергических структур головного мозга в процессе отмены наркотика (так называемый «катехоламинергический шторм») выделяющимся из пресинаптических окончаний глутаматом. На этом принципе основано антиабстинентное действие противосудорожного препарата ламотридина (Lizasoain et al., 1996).

Таким образом, многие препараты, оказывающие влияние на функциональное состояние оси «возбуждающие аминокислоты — система NO-гуанилатциклаза», могут рассматриваться в качестве лечебных средств при купировании опиатного абстинентного синдрома. Это относится к агентам, тормозящим экситотоз возбуждающих аминокислот (например, ламотридин) (Lizasoain et al.,

1996), к антагонистам NMDA-рецепторов (Беспалов, Звартау, 2000; Lizasoain et al., 1996; Bhargava, 1994), блокаторам различных изоформ NO-синтазы и гуанилатциклазы (Cao et al., 2001b; Dehrouh et al., 2000; Номayoш et al., 2002; Sullivan et al., 2000).

Вместе с тем имеются определенные ограничения для клинического внедрения препаратов перечисленных групп. Так, многие блокаторы NMDA-рецепторов обладают выраженной психотомиметической активностью (Беспалов, Звартау, 2000), а у некоторых ингибиторов NO-синтазы отмечена способность повышать артериальное давление (Vaupel, Kimes, London, 1997).

### Протеинкиназы

В реализации биологической активности вторичных мессенджеров, участвующих в опиоидергической нейротрансмиссии, решающую роль играют протеинкиназы: протеинкиназа А (РКА) — цАМФ-зависимые, протеинкиназы G (РКГ) — цГМФ-зависимые, протеинкиназы C (РКС) — многочисленное семейство ферментов, активируемые форболовыми эфирами либо нечувствительные к названному стимуляторам, и калций/кальмодулинзависимые протеинкиназы. Как видно, в названиях энзимов отражены регулирующие их вторичные мессенджеры. Исключением являются протеинкиназы C. Эти ферменты связаны с фосфоинозитидным путем внутриклеточной трансдукции. Опиоидные рецепторы всех трех типов (мо, дельта и каппа) связаны через G-белки с фосфолипазой C (Ли, Anand, 2001). Фосфолипаза C гидролизует фосфатидилинозит клеточных мембран с образованием диацилглицерола и инозитол-1,4,5-трифосфата, причисляемых к вторичным мессенджерам. Диацилглицерол — мощный активатор протеинкиназы C.

Отдельную группу составляют протеинкиназы, связанные с G-белок-рецепторным комплексом (GRKs — G-protein coupled receptor kinases), фосфорилирующие активированные опиоидные рецепторы и обеспечивающие тем самым их десенситизацию (Fan X. et al., 2002; Pak, O'Dowd, George, 1997). Выше рассмотрена их роль в формировании толерантности.

В патогенез опиатной наркомании вовлечены также протеинкиназы, активирующие митоз (mitogen activated protein kinases — MAPKs). Они обладают многообразными функциями (см. обзор: Kyriakis, Avruch, 2001; Widmann et al., 1999), в том числе влия-

ют на активность других каскадов внутриклеточной трансдукции и систему «ранних» генов (Liu, Anand, 2001; Ma et al., 2001).

Изменения в системе протеинкиназ выявлены как в процессе хронической наркотизации опиатами/опиоидами, так и при формировании абстинентного синдрома. Это касается как активности ферментов, так и экспрессии кодирующих мРНК (Fan X. et al., 2002; Ma et al., 2001; Lou et al., 1999; Ventayol, Busquets, Garsia-Sevilla, 1997; Escríba, Garcia-Sevilla, 1999). Доказана возможность изменить выраженность синдрома отмены посредством подавления активности протеинкиназ. Такие данные получены в отношении протеинкиназы А и С, а также кальций/кальмодулинзависимой протеинкиназы II (Cerezo, Laorden, Milanes, 2002; Lu L. et al., 2000; PUNCH et al., 1997; Tokuyama et al., 1998; Valverde et al., 1996). Предполагается, что лечебные эффекты ингибиторов РКА и РКС реализуются посредством модуляции оборота гормонов, катехоламинов, глутамата и других биологически активных веществ в процессе формирования абстиненции (Cerezo, Laorden, Milanes, 2002; Tokuyama et al., 1998).

#### «Ранние» гены

Система «ранних» генов аккумулирует многочисленные потоки информации к ядру клетки. Уровень экспрессии некоторых «ранних» генов иногда определяют как эквивалент активности тех или иных нейронов (Martinez et al., 2001). В полной мере это относится и к оценке состояния «ранних» генов в период формирования абстинентного синдрома. Чаще наблюдается усиление экспрессии. Отмечается возрастание как концентрации мРНК «ранних» генов, так и содержания белков-регуляторов, синтезируемых с участием соответствующих мРНК (Ammon et al., 2003; Beckmann, Matsumoto, Wilce, 1995; Souceyго, Douglass, 1995). При интерпретации результатов целесообразно учитывать условия эксперимента, изучаемую структуру ЦНС. Например, усиление экспрессии «ранних» генов сильнее при «преципитированном», чем при спонтанном абстинентном синдроме (Erdtmann-Vouliotis et al., 1998). В некоторых областях головного мозга выявляется не возрастание, а снижение активности «ранних» генов c-fos и CRE (Frenois et al., 2002; Shaw-Lutchman et al., 2002).

Нарушения экспрессии «ранних» генов носят вторичный харак-

тер, но модуляторы этой системы способны изменять клиническую картину синдрома отмены. Однако в практике экспериментальной наркологии чаще осуществляют оценку корреляционных связей между лечебной эффективностью антиабстинентных препаратов и их способностью устранять сдвиги в системе «ранних» генов. Подобный подход позволяет лучше понять механизмы формирования АС (роль нейромедиаторных систем и трансдукторных каскадов) и сформулировать направления поиска новых лекарственных средств. Установлены связи между лечебной активностью фармакологических препаратов различной нейрхимической принадлежности и их способностью ослаблять изменения экспрессии «ранних» генов. Такие данные получены для нейропептида Y (Clausen, Moller, Woldbye, 2001), антагонистов NMDA-рецепторов и клонидина (Rasmussen, Brodsky, Inturrisi, 1995), агониста D2-дофаминовых рецепторов пропилнорапоморфина (Walters, Aston-Jones, Druhan, 2000).

Можно считать, что в механизмы экспрессии «ранних» генов при абстиненции кроме опиоидергических, дофаминергических и норадренергических вовлечены серотонинергические, глутаматергические и иные нейромедиаторные системы (Rasmussen, Brodsky, Inturrisi, 1995; Bontempi, Sharp, 1997; Frankel, Garsia, Harlan, 1999; Frankel, Harlan, Garsia, 1998; Liu J., Nickolenko, Sharp, 1994). Среди трансдукторов в качестве модуляторов экспрессии «ранних» генов при опиатной абстиненции наиболее вероятны оксид азота (Harlan, Webber, Garsia, 2001), кальций (Martinez et al., 2001; Wang D. et al., 2000), циклический АМФ (Guitart et al., 1992).

Усиление экспрессии «ранних» генов в процессе отмены опиатов/опиоидов отражает степень усиления активности нейронных популяций различных структур ЦНС (Martinez et al., 2001). Это позволяет проследить роль определенных нейроанатомических образований головного и спинного мозга в развитии симптомокомплекса абстиненции различной степени тяжести (Le Gueh, Gestreau, Besson, 2001; Frenois et al., 2002; Johnson A. et al., 2002; Stornetta, Norton, Guyenet, 1993). Так, сдвиги экспрессии c-fos в головном мозге крыс зависели от выраженности синдрома отмены («precipitated withdrawal» после наркотизации морфином) и от изучаемой структуры. Наиболее чувствительными оказались нейроны областей головного мозга, участвующих в регуляции эмоций (миндалина, латеральное ядро перегородки, поле С1 гиппокампа). Изме-

нения экспрессии в перечисленных структурах определялись еще до появления соматовегетативных симптомов абстиненции (Frenois et al., 2002; Sraсу, Dankiewicz, Koob, 2001). В свою очередь, степень возрастания экспрессии гена c-fos коррелировала с выраженностью синдрома отмены в структурах, вовлеченных в формирование вегетативной, но не соматической симптоматики (Le Guen, Gestreau, Besson, 2001). Выявленные изменения активности «ранних» генов при абстиненции отмечаются также в областях, участвующих в регуляции стресса, мотиваций и обучения (Souceyто, Douglass, 1995; Johnson A. et al., 2002). К механизмам стрессовых реакций при отмене наркотиков можно отнести изменения в оси «гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников». Важная роль «ранних» генов в модуляции этой системы в периоде абстиненции хорошо изучена (Martinez et al., 2001; Laorden et al., 2002; Johnstone L. et al., 2000; Murphy et al., 1997).

Итак, есть основания утверждать, что пусковым механизмом абстинентного синдрома после хронической наркотизации опиатами/опиоидами является дефицит опиоидергической нейротрансдукции. Это состояние надо понимать как нарушения многих звеньев трансмиссии: синтеза и экзоцитоза опиоидных нейропептидов, изменения функционального состояния соответствующих рецепторов, сопряженных с ними внутриклеточных трансдукторных механизмов, экспрессии «ранних» и «поздних» генов. Вместе с тем опиоидергическая передача функционально и морфологически тесно связана с другими нейромедиаторами. Последующие нарушения катехоламинергических, ГАМК-ергических, глутаматергических и иных систем нейротрансдачи и составляют основу патогенеза синдрома отмены.

## МОДЕЛИ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ

На уровне индивидуального поведения наркотизм описывается моделью аддиктивного (зависимого) поведения. Одна из признанных моделей зависимого поведения представлена в работе В. В. Шабалиной (рис. 6) (2001, с. 27).

Прежде всего, концепция зависимого поведения допускает разделение целевой группы на потребителей наркотиков и наркоманов.

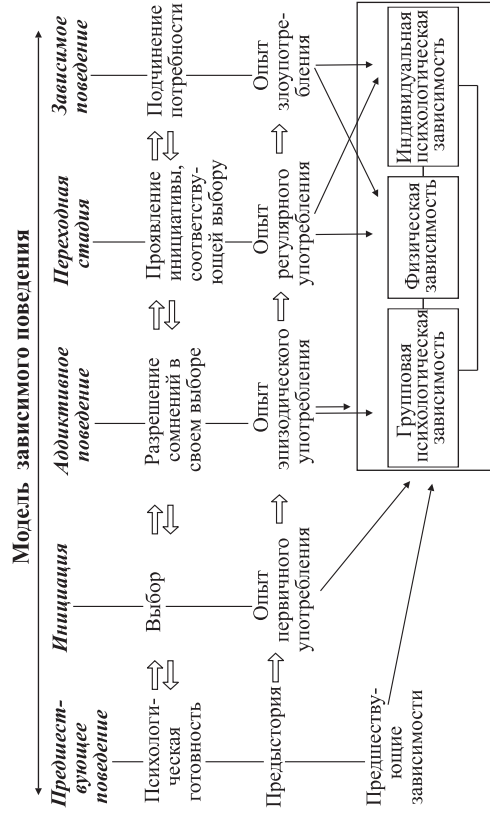


Рис. 6. Модель зависимого поведения.



Потребители наркотиков демонстрируют аддиктивное поведение, которое означает, что болезнь как таковая еще не сформировалась, но имеет место нарушение поведения. У наркоманов же развивается зависимое поведение, которое содержит внешние действия человека, связанные с непреодолимым влечением к наркотику, т.е. это — поведение, обусловленное психологической зависимостью от него.

Объяснение психологических механизмов формирования зависимого поведения сегодня может быть дано в рамках весьма различных теоретических ориентаций.

### **3.1. Психодинамические модели индивидуального поведения**

#### ***3.1.1. Психоналитическая модель поведения (З. Фрейд)***

В соответствии с представлениями Фрейда о природе человека поведение в основном детерминруется иррациональными силами, бессознательной мотивацией, биологическими и инстинктуальными влечениями, которые эволюционируют через ключевые психосексуальные стадии развития, прежде всего в первые шесть лет жизни человека. Фрейд считал, что только сознательными мотивами поведение его нельзя объяснить, особенно поведение необычным, связанное с патологией. Психонализ руководствуется двумя принципами: принципом бессознательности психических процессов (сознательное является скорее исключительным, чем регулярным атрибутом психических процессов) и принципом психического детерминизма (психическая активность не является случайной, все психические явления имеют причинную связь с предшествующими событиями). Для понимания зависимого (аддиктивного) поведения психоаналитики обращаются к сексуальным стадиям развития личности. Часто у клиентов, имеющих проблему пристрастия, они обнаруживают чувство жадности и стяжательства, которые связывают с опытом оральной стадии, в которой ребенок голодал. У других клиентов с такими же проблемами обнаруживалось неверие в других людей, отвержение любви, страх и неспособность сформировать близкие отношения с другими людьми. У этих клиентов оральная стадия развития сопровождалась депривацией со стороны матери.

В оральной стадии развития Фрейд характеризует ребенка как зависимого, не отделяющего себя от матери, плохо отличающего себя от других. У людей, имеющих такие проблемы, как переживание, курение, болтливость, злоупотребление спиртными напитками, психоаналитики отмечают фиксацию на оральной стадии сексуального развития (оральную фиксацию удовольствия). Это ребенка начинает развиваться по мере того, как он учится отсрочивать удовлетворение, удовольствие.

С переходом в анальную стадию создаются условия для развития автономности, независимости. С точки зрения Фрейда, ребенка нужно учить выражать отрицательные эмоции, принимать личностные полномочия, демонстрировать образцы дисциплины. В этой стадии развития мышцы, отвечающие за процесс выделения, развиваются, и ребенок должен приучаться задерживать процесс выделения на некоторое время, т.е. приучаться контролировать себя при помощи волевых усилий (первый опыт дисциплины). Наблюдая за поведением родителей, значимых взрослых, взаимодействуя с родителями, ребенок учится контролю. При неадекватном воспитании в этой стадии развития родителями впоследствии придется прибегать к принуждению. Слишком строгие методы приучения ребенка к контролю над дефекацией могут привести к тому, что ребенок будет делать все наоборот и в будущем проявлять неаккуратность, неопрятность, неподобающее выражение гнева, неуправляемость. Фрейд называет такие проявления личности анально-агрессивными. Фиксация на анальной стадии может привести к таким проявлениям, как запасливость, аккуратность, упорство, скупость. Эти проявления характеризуют анально-удерживающую личность. В этот период дети переживают негативные эмоции, запрещение их выражать приводит к тому, что дети не только не учатся их выражать, но и приходят к выводу, что это неприемлемые чувства, вызывающие неприятие у родителей и, следовательно, нуждающиеся в подавлении (Cooley, 1996, р. 98–99). В фаллической стадии подавляются пугающие чувства, связанные с родителями противоположного пола, — комплексы Электры и Эдипа. Таким образом, уже в раннем детстве могут закладываться основы определенной психологической защиты — подавления. Первые три стадии сексуального развития психоаналитики вслед за Фрейдом называют нарцистическими. (Нарциссизм — состояние направленности либидо на «Я»). В подростковом возрасте (генитальной

стадии) после спокойной в отношении сексуальности латентной стадии сексуальность снова оживает, и конфликты первых трех сексуальных стадий развития повторяются. Но теперь в фокусе внимания оказываются не объекты удовольствия своего собственного тела, а близкие отношения с другими людьми. Сексуальность проявляется в эротических сновидениях, поллюциях, часто мастурбациях, а затем энергия либидо направляется на сексуального партнера. Сексуальные представления, связанные с прегенитальным периодом, в случае нормального развития личности полностью вытесняются в сферу бессознательного, а соответствующие им представления сублимируются. Однако нередки случаи, при которых вытеснение инфантильных сексуальных представлений совершается не полностью, и тогда «ущемленный комплекс» проясляется в виде ошибочных действий, оговорок, в сновидениях, а в более тяжелых случаях — в форме неврогических расстройств (Кондращенко, Донской, 1997, с. 143).

Классический психоанализ рассматривает поведение индивида как результат взаимодействия трех ключевых субсистем личности: *ид*, *эго* и *суперэго*. Согласно Фрейд, человек является энергетической системой, и его поведение зависит от того, как психическая энергия распределяется между *ид*, *эго* и *суперэго*. Так как количество энергии лимитировано, одна из субсистем может начать контролировать доступную ей энергию за счет других систем (рис. 7).

*Ид* — источник инстинктивных влечений конструктивного типа, преимущественно сексуальной природы, являющихся источниками жизненной энергии, и влечений деструктивного типа, направленных на разрушение, агрессию, смерть. Термин «секс» Фрейд по-

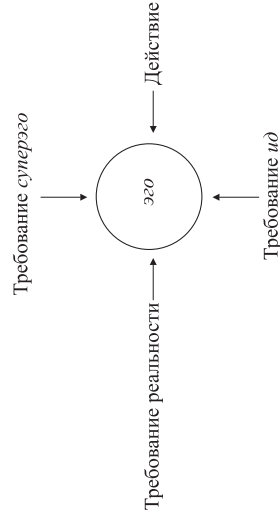


Рис. 7. Взаимоотношения *ид*, *суперэго*, *эго* и реальности.

нимал в широком смысле, включая в его содержание все, что составляет человеку удовольствие: от еды до творчества. *Ид* — это истинно, озабочено незамедлительным удовлетворением потребностей, невзирая на реальность и мораль, стремится к удовольствию и избеганию боли, т. е. руководствуется принципом удовольствия. Эго является посредником между *ид*, *суперэго* и реальностями внешнего мира, его главным назначением является удовлетворение требований *ид*, но таким путем, чтобы обеспечить как благополучие, так и выживание индивида, причем так, чтобы не противоречить моральному кодексу, т. е. традиционным установкам и идеалам общества, передаваемым от родителей к детям составляющему основное содержание *суперэго*. *Суперэго* поощряет за хорошие поступки чувствами гордости, самоуважения и наказывает чувствами вины, стыда, униженности. Эго действует по принципу реальности, пытается так удовлетворить потребности *ид*, чтобы у личности не возникло чувство вины и тревога. *Суперэго* — продукт влияния табу и моральных ценностей общества, сознательное личности, дополнителем системы контроля над импульсами *ид*. Результатом взаимодействия трех подсистем личности является поведение человека. Если требования реальности, *суперэго* и *ид* противоречат друг другу, личность переживает внутренний конфликт. В зависимости от содержания конфликта Фрейд выделяет три вида тревожности. Невротическая тревожность страхом перед возможностью потерять контроль над импульсами *ид*, что может привести к поведению, заслуживающему наказания. Реальная тревожность обусловлена опасностью, исходящей со стороны внешнего мира. Моральная тревожность возникает при наличии поведения, противоречащего моральному кодексу *суперэго*, или его предположении и сопровождается переживанием чувства вины. Тревожность является сигналом опасности, необходимости действий по коррекции поведения. Она выполняет полезную функцию, требуя от личности принятия мер, противостоящих разрушению (Фрейд, 1999; Freud S., 1949; 1965).

Если же справиться с тревожностью рациональными способами (решением проблем) не удается, эго защищается, отправляя конфликты в бессознательное, включает защитные психологические механизмы: отрицание реальности, фантазирование, подавление, рационализацию, проекцию, формирование реакции, противоположной желаемой, смещение, эмоциональное обособление, интеллектуализацию, компенсацию, регрессию, идентификацию, интро-

екцию, искупление, выплескивание — выброс негативных эмоций, сублимацию (Coleman, 1976; Freud A., 1936). Кларк (1991) определяет защитные механизмы как бессознательное искажение реальности для устранения болезненных чувств и конфликтов на основе автоматического, привычного реагирования. Часто такое реагирование представляет собой комбинацию психозащитных механизмов как попытку адаптироваться к тревожной ситуации, избежать душевной боли. Если тревожность становится настолько болезненной, что человек не справляется с ней даже с помощью психозащитных механизмов, он прибегает к объектам, способным утешить его (или увести в мир иллюзий, в котором нет проблем). Постепенно он привыкает к ним, становится зависимым от них, что выражается сначала в аддиктивном, затем в зависимом поведении. «Вытесненное влечение никогда не перестает стремиться к полному удовлетворению, которое состоит в повторении в первый раз пережитого удовлетворения; все замещения, реактивные образования и сублимация недостаточны, чтобы преградить сдерживаемое напряжение, и из разности между полученным и требуемым удовольствием от удовлетворения влечения возникает побуждающий момент, который и не позволяет останавливаться ни на одной из представляющихся ситуаций...» (Фрейд, 1997а, с. 431).

Терминами «объект привязанности», «объект любви» Фрейд обозначал то, в чем человек испытывает потребность: значимый человек или предметы, являющиеся объектом, мишенью чувств человека и его влечений. То есть между объектом и человеком устанавливаются отношения, которые можно назвать любовными. Влюбленность Фрейд определял как психическую захваченность объектом. При этом низменная, чувственная любовь, стремящаяся к сексуальному удовлетворению, с достижением этой цели угасает. «Но, как известно, либидонозная ситуация редко остается столь сложной. Уверенность в новом продолжении только что угасшей потребности была, вероятно, ближайшим мотивом, почему захваченность сексуальным объектом оказывалась длительной, и его “любил” и в те промежуточные времена, когда влечение отсутствовало» (Фрейд, 1997b, с. 454). При безнадежной любви происходит «самоотдача» «Я» объекту, которую Фрейд сравнивает с сублимированной самоотдачей абстрактной идеи. При этом функции «Я-идеала» угасают. **Взаимоотношения с объектом могут привести к тому, что объект, в конце концов, займет место «Я-идеала».**

Фрейд сравнивает в этом случае объект с гипнолизером, который остается единственным принимающим во внимание. В отношении него отсутствует критика и присутствует подчинение. «Совесть не применяется к тому, что делается в пользу объекта; в любовном ослеплении идешь на преступление, совершенно в нем не раскаяваясь. Всю ситуацию можно без остатка резюмировать в одной формуле: объект занял место Я-идеала» (Там же, с. 456). При зависимом поведении, возможно, именно поэтому объект зависимости становится смыслом жизни.

### 3.1.2. Психосоциальная модель поведения (Э. Эриксон)

С позиций психосоциального подхода зависимое поведение может быть объяснено неразрешенным конфликтом зависимости/независимости (автономность). Впервые с этим конфликтом психосоциального развития человек сталкивается в раннем детстве, благополучное решение его развивает автономную волю, ее преобразование над стыдом и сомнением. Это второй шаг в психосоциальной адаптации человека после первого шага, оптимистическим результатом которого является преобладание базисного доверия над недоверием. На втором году жизни ребенок «начинает создавать критическую противоположность бытия автономным созданиям и зависимым существом»; и только тогда он готов для решающего столкновения со своим окружением, которое, в свою очередь, считает себя обязанным передать ребенку собственные представления и понятия об автономии и принуждении способами, вносящими существенный вклад в характер и жизнеспособность его личности в его культуре» (Эриксон, 1996, с. 381). Предположение о том, что, достигая ценного качества (в данном случае автономии), человек становится невосприимчивым к новым внутренним конфликтам и к изменяющимся условиям, Э. Эриксон считал неверным. Он рассматривал это предположение как проекцию на развитие ребенка идеологии успеха, которая может сделать человека неспособным к борьбе за наполненное смыслом существование, поскольку за автономию против зависимости человек сражается всю свою жизнь, так же как и за другие ценности своего существования. Стремление к автономии обостряется в подростковом возрасте. Прежде всего,

подросток борется за автономию с родителями. С другой стороны, как отмечают современные представители психосоциального подхода, его подстергает кризис, связанный с конфликтом групповой идентичности против отвержения группой сверстников (Newman B., Newman Ph., 1991, с. 399). (В отечественной психологии выделяются специфические реакции подростка: реакция эмансипации и реакция группирования.) «Если из-за неудачного детства или тяжелого быта подросток не может решить задачу идентификации и определить свое “Я”, то он начинает проявлять симптомы путаницы ролей и неуверенности в понимании того, кто он такой и к какой среде принадлежит. Такая путаница наблюдается у малолетних преступников. Девочки, проявляющие в подростковом возрасте распущенность, очень часто обладают фрагментарными представлениями о своей личности и свои беспорядочные половые связи не соотносят ни со своим интеллектуальным уровнем, ни с системой ценностей. В некоторых случаях молодежь стремится к “негативной идентификации”, то есть отождествляет свое “Я” с образом, противоположным тому, который хотели бы видеть родители и друзья. Они считают, что лучше идентифицировать себя с “хитши”, с “малолетним преступником”, даже с “наркоманом”, чем вообще не обрести своего “Я”» (Элкиннд, 1996, с. 17).

### *3.1.3. Адлеровская модель индивидуального поведения*

С позиций адлеровского подхода наркопотребление можно объяснить стремлением человека преодолеть комплекс неполноценности, вызывающий желание «бегства от жизни». А. Адлер первым обратил внимание на феномен неполноценности как источник самосовершенствования. Он считал, что стремление человека к самосовершенствованию и преодолению недостатков, своей неполноценности является врожденным, и для того чтобы понять поведение человека, необходимо выяснить, в чем он испытывает неполноценность и как ее преодолевает, какие цели он ставит для преодоления неполноценности. Преодолевая свою неполноценность, каждый человек идет своим уникальным путем, развивая уникальный стиль жизни, который отражает взгляд человека на себя, окружающий мир, свое поведение, привычки и обнаруживается в процессе достижения человеком своих целей, ярко проявляется в конфликтных

ситуациях. Прототип жизненного стиля формируется в первые 4–5 лет жизни и накладывает отпечаток на все, что делает человек. Отсутствие социальной адаптации проявляется уже в прототипиче. Развитие сексуальности, как полагал Адлер (1997), также зависит от стиля жизни. Более того, он использовал термин «зависимость от стиля жизни», считая, что детство является наиболее подходящим временем для изменения неблагоприятного стиля жизни, «перевывания» (Адлер, 1997). С одной стороны, неполноценность является основой стремления человека к успеху, совершенству, с другой стороны, неполноценность является причиной многих проблем человека, одной из основных проблем является плохая адаптация в обществе. При наличии ошибочных целей жизни развивается комплекс неполноценности, приводящий к желанию бегства от жизни. Комплекс неполноценности может трансформироваться в комплекс превосходства над другими. Этот комплекс является «ничем иным, как бесполезной и бессмысленной жизнедеятельностью, предлагающей удовлетворение ложными и иллюзорными успехами» (Там же, с. 185). Исследуя «проблемные личности», Адлер обнаружил, что хотя выбранные ими цели были неудачными (внимание, власть, реванш или несостоятельность — ошибочные цели поведения по Адлеру), все их частные действия были «рациональными», несмотря на то, что обычными людьми воспринимаются как «аномальные». «Их поведение кажется нам “аномальным”, поскольку оно противоречит тому “разуму, который нас всех соединяет”, здравому смыслу. Тем не менее они действуют правильно в соответствии со своей системой отношений. Но так как эта система отношений игнорирует общественную пользу, то чувство общности и другие качества, например, мужество, развиты у них недостаточно для решения жизненных проблем, связанных с общественной пользой» (Там же, с. 248). Исследуя жизненный стиль людей, злоупотребляющих алкоголем, морфием и т.п., Адлер выявил у них систематическое уклонение от трудностей жизни, демонстрацию рационального способа поведения в соответствии со своей системой отношений, «что возможно лишь вследствие самооглушения и усыпления таким образом силы воли и разума» (Там же, с. 250).

### **3.2. Модели индивидуального поведения, ориентированные на личность, опыт и взаимоотношения между людьми**

#### **3.2.1. Клиенто-центрированная модель индивидуального поведения**

Для того чтобы предупредить развитие нежелательного поведения, необходимо понять его значение для носителя поведения, определить стоящие за поведением потребности. Согласно К. Роджерсу (1997, с. 41), лучшей точкой опоры для понимания поведения человека и его потребностей является компетентность самого индивида, поскольку единственным лицом, способным полностью знать свое поле опыта, является сам индивид. Поведение рассматривается как реакция на воспринимаемое и исследуется путем изучения внутренней системы референций личности, чтобы увидеть мир индивидуального опыта человека его глазами.

#### **3.2.2. Экзистенциальная модель поведения**

Одним из основных понятий этого подхода является понятие свободы. В психоанализе свобода рассматривается как ограниченная бессознательными силами, иррациональными влечениями и собитиями прошлого, в бихевиоризме — социокультурными условиями. Основным положением экзистенциальной психологической концепции является следующее положение: человек не является жертвой обстоятельности, потому что в большой степени он является тем, кто он есть, по своему собственному выбору. Зависимое поведение является тупиковой ситуацией для человека. Человек понимает, что он потерял свою свободу выбора действий, либо опускает себя жертвой обстоятельств (при экстермальном локусе контроля), либо испытывает сильное чувство вины (при интернальном локусе контроля). При решении проблемы психологической зависимости человек оказывается в экзистенциальном вакууме, так как происходит разрушение системы прежних ценностей, а «новых богов» еще нет.

#### **3.2.3. Гештальт-модель индивидуального поведения**

Как экзистенциальный, так и гештальт-подход в психологии уделяют много внимания опыту человека, осознаваемого «здесь и сейчас», актуальным переживаниям этого опыта. Основной предпосылкой гештальтпсихологии является представление о природе человека как организованной в виде паттернов и целостностей и нуждающейся в восприимчивости и понимании. Жизнь и поведение рассматриваются как процессы, управляемые гомеостазом (приспособлением, адаптацией). Эти процессы помогают организму поддерживать свое равновесие и здоровое состояние в изменяющихся условиях. Под гомеостазом понимается процесс удовлетворения организмом своих потребностей, а поскольку потребности многочисленны, каждая из них угрожает равновесию организма. Гомеостатический процесс продолжается непрерывно. Ф. Перлз предположил, что здоровый организм действует по принципу иерархии ценностей и обращается к доминирующей потребности выживания прежде, чем к какой-либо другой. В каждый момент доминирующая потребность выходит на передний план в качестве фигуры, а остальные, по крайней мере временно, отступают на задний план, образуя фон. Фигура в гештальтпсихологии — это потребность, которая наиболее остро требует своего удовлетворения (Перлз, 1996). В случае зависящего поведения — это определенная потребность объекта зависимости.

Согласно З. Фрейду, объекты среды в зависимости от своего знания для индивида приобретают катексис — своеобразный квант психосексуальной энергии, энергетический заряд, позитивный для привлекаемых объектов и негативный для нежелательных, мешающих обладанию привлекаемым объектом либо угрожающих выживанию. Основой позитивного катексиса является нетерпение, а негативного — испуг. Позитивный катексис указывает на то, что поддерживает жизнь, а негативный — на опасность, ослабление поддержки и даже смерть. Относительно объектов или людей, имеющих для него негативный катексис, человек демонстрирует противоположную тенденцию — он хочет их уничтожить или убрать из своего поля, независимо от того, является объект реальным или относится к миру фантазии. Самый надежный способ уничтожить врага состоит в том, чтобы либо его разрушить, либо сделать его безопасным. Это означает разрушение качеств, кото-

рыми он угрожает. Эти качества в определенных ситуациях (зависимость от вещества) иногда могут быть разрушены чисто физически, но оказывается, что это не решает проблемы. Повальное увлечение подростками вдыханием паров клея «Момент» привело к тому, что его изготовитель, компания «Хенкель», изменила состав клея, убрав компонент, вызывающий эйфорию. Подростки тут же переклонились на другие объекты — предметы бытовой химии, экспериментальным путем установив их эйфорические свойства и превратив в позитивный катектированный объект. Как отмечает Ф. Перлз, катектированный объект и потребность находятся в почти математическом отношении друг к другу: если потребность — минус, то катектированный объект — плюс, и их сумма равна нулю. При удовлетворении потребности и объект, и потребность исчезают из среды, гештальт завершается. Но он может быть завершен и другим путем — путем нахождения социально приемлемого катектированного объекта, что требует изучения особенностей самого субъекта.

#### *3.2.4. Трансактная модель индивидуального поведения*

Трансактный анализ, подход, разработанный Э. Берном (1992), опирается на представление о структуре человеческой психики, представленной эгосостояниями (Ребенок, Родитель и Взрослый), проявляющимися в поведении человека. Психическое содержание Ребенка — это чувства и желания детей до шести лет, Родителя — родительские ценности, традиции, нормы поведения, Взрослого — подход к самостоятельному восприятию мира. Состояния Родителя, Взрослого и Ребенка включают содержание, необходимое для цивилизованного общения. Это, прежде всего, жизненные правила, традиции, которые в современном мире меняются, обновляются, сохраняя при этом гуманитарные ценности, без которых невозможно существование общества как такового, как и невозможно управление поведением. Э. Берн предположил, что существуют различные состояния «Я», которые можно описать через систему чувств, набор согласованных поведенческих схем. Репертуар этих состояний ограничен и разбивается на три категории: состояния «Я», сходные с образами родителей; состояния «Я», автономно направленные на объективную оценку реальности; состояния «Я», все еще действу-

ющие с момента их фиксации в раннем детстве и представляющие собой архаические пережитки.

Весь человеческий род Э. Берн рассматривает в континууме, на одном конце которого те, кто приобрел автономию, на другом — те, кто привязан к жизненному сценарию, а в промежутке — все остальные (Берн, 1992b).

*Человек, руководимый сценарием.* У такого человека есть много разрешений, позволяющих ему не быть связанным со сценарием, но, прежде чем наслаждаться разрешенным, он должен исполнить сценарные требования. (В российском менталитете это соответствует пословице «Делу — время, потехе — час».)

*Человек, одержимый сценарием.* Ему тоже кое-что разрешено, но он «гонит» свой сценарий любой ценой, посвящая ему все свое время. Люди, злоупотребляющие алкоголем и наркотиками, с невысказанной скоростью мчатся навстречу своей гибели как жертвы трагического или рокового сценария.

Однако есть и такие люди, которые бунтуют против своего сценария, поступаая противоположно тому, как «следует» поступать.

### **3.3. Бихевиоральные модели индивидуального поведения**

#### *3.3.1. Модель индивидуального поведения в радикальном бихевиоризме*

Поведение с позиции радикального бихевиоризма зависит от окружающих людей и может быть исследовано естественнонаучными методами, как и любой другой феномен. Оно предсказуемо и управляемо, а каждая поведенческая реакция основана на предыдущем опыте и генетическом коде. Личность понимается как сумма паттернов поведения (Skinner, 1953). Skinner, считавший себя учеником И. П. Павлова, развивал вторую концепцию бихевиоризма — оперантное обусловливание. Первая — классическое обусловливание, открытое И. П. Павловым, использовалось на начальном этапе развития поведенческого подхода в формировании поведения на основе позитивного подкрепления, впоследствии используемого

бихевиристами в сочетании с другими концепциями. Скиннер полагал, что поведение формируется сочетанием позитивных и негативных стимулов (поощрения и наказания), позволяющих манипулировать поведением как животных, так и человека. Деньги и пища рассматривались им как основные позитивные виды подкрепления, а боль, страх и голод — как негативные. Для человека есть еще и слово, которое может быть как позитивным, так и негативным подкреплением. Вопрос о свободе воли решался просто — воля, свободная воля, сила воли — надуманные объяснения, поскольку ни одно действие, по сути, не является свободным (Фрейдджер, Фейдиман, 2001, с. 368–369). Однако исследования других ученых (Davison & Vilins, 1969) показали, что люди, считающие не себя ответственными за поведение, а внешние силы, менее способны контролировать свое поведение по сравнению с теми, кто принимает ответственность за свои поступки. В другом исследовании (Lefcourt, 1980) было экспериментально доказано, что решающую роль в управлении своим поведением играет вера индивида в возможность управления своими действиями. Другие известные представители социального подхода (Mahoney, Thoresen, 1974) рассматривали самоконтроль и чувство свободы как категории, лежащие в основе успешных действий личности. Наряду со справедливой критикой радикального бихевиоризма большинство исследователей отмечают вклад Скиннера в выявлении факторов, влияющих на поведение. Выводы Скиннера в отношении оперантного обусловливания следующие:

- обусловливание чаще всего происходит вне сферы сознания. Наилучшее индивидуальное восприятие зависит от прошлых восприятий (культура, традиции), а также от опыта. Эти прошлые восприятия наслаиваются друг на друга и создают базу для поведения, которую мы часто не осознаем;
- обусловливание поддерживается вне сознания. Действительно, многие наши решения и связанные с этим поведенческие реакции связаны с неосознанным восприятием;
- обусловливание тогда эффективно (и выходит на новый уровень), когда элементы неосознанного соединяются с сознательным, т. е. неосознанное осознается (по: Lefcourt, 1980, p. 214).

Автономный человек часто понимается как второе «Я», его внутренний голос. Но Скиннер считает автономность иллюзией, подразумеваемая наличие все той же оперантной обусловленности,

но вытесненной в бессознательное. Не означает ли это, что автономным человеком можно стать, только осознав побуждающие к поведению стимулы? Но для коррекции поведения с позиции радикального бихевиоризма необходимы, прежде всего, позитивные стимулы либо сочетание позитивных с негативными. Их и используют при решении проблемы зависимости психотерапевтические сообщества: поощряют позитивное поведение и наказывают негативное.

образом, следует говорить о тройственной функциональной зависимости между поведением, внутриличностными факторами, включая когнитивные, аффективные и биологические процессы, а также внешним окружением. Центральное место в социально-когнитивной теории занимают убеждения, связанные с «саморегулятивностью», определяемой как «способность индивида организовать и исполнить последовательность действий, требуемых для достижения определенного результата» (Bandura, 1994, p. 29). Социально-когнитивная теория заявляет, что поведенческие изменения являются прямым результатом наблюдений и интерпретаций поведенческих актов.

Многочисленные эмпирические исследования показывают связь неблагоприятных (аверсивных) условий жизни с потерей чувства контроля над результатами своих усилий, со снижением напряженности потребности в достижениях, с нежеланием прилагать усилия в течение длительного времени, т. е. к неспособности откладывать удовольствие в теории социального научения, исходя из предположения, что действия личности можно предсказывать на основе ее ценностей, ожиданий и ситуации, в которой она себя видит.

То, насколько люди убеждены, что они являются активными деятелями и могут, в определенных пределах, влиять на свою судьбу, критически важно для выбора способа преодоления стресса, выживания и удовлетворения жизнью. Источником формирования локуса контроля является главным образом родительская семья. Показано (для мальчиков), что теплота, поддержка и одобрение способствуют формированию внутреннего (интернального) — активного локуса контроля. Исследования, проведенные в России, показывают, что 51% наркоманов росли в неполной или деформированной (с приемными родителями) семье (Березин, Лисецкий, Мотыгина, 1998). Причем не само по себе отсутствие одного из родителей провоцирует развитие отклоняющегося поведения у подростка, а какие-то специфические особенности неполной семьи. Чаще всего это психологическая напряженность и конфликтность отношений. Эйдемиллер и Юстицкис (1999) выделяют четыре важнейших семейно обусловленных травмирующих переживаний, которые могут компенсироваться употреблением наркотиков: состояние семейной неудовлетворенности; семейная тревога, проявляющаяся в постоянных сомнениях, опасениях и страхах, касающихся членов

## Глава 4

# СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ФОРМИРОВАНИЯ НАРКОТИЗМА

Следует отметить, что ни один из социально-психологических подходов не в состоянии представить всеобъемлющее объяснение формированию аддиктивного поведения, в том числе наркотизма. В то же самое время и ученые, и практические специалисты, работающие в области профилактики различных аддикций, существенно внимание уделяют изучению социально-психологических факторов формирования наркотизма. Успех различных профилактических и реабилитационных программ в отношении наркотребления во многом базируется на учете и коррекции социально-психологических детерминант поведения человека.

Среди зарубежных социально-психологических моделей, которые составляют значительный вклад в понимание проблемы формирования наркотизма, следует описать те, которые являются наиболее разработанными как в научном, так и в практическом плане.

### 4.1. Теория социального научения (первоначально известная как социально-когнитивная теория)

Теория социального научения основывается на допущении, что поведение, влияние окружающей среды, установки и убеждения в высшей степени взаимосвязаны и взаимообусловлены. Таким



семьи (анализ биографий наркозависимых подростков, проведенный авторами, показал, что 91% имели высокую тревожность в семейной ситуации); семейно обусловленное нервно-психическое напряжение - конфликты и т.п. (в 17% случаев наркоманы-подростки в качестве фактора, способствующего формированию наркотической зависимости, называли постоянные конфликты между родителями); чувство вины (Эйдемиллер, Юстицкис, 1999). Т. Рендегаст (1975) изучал связанное со здоровьем поведение у 57 студентов университета в зависимости от отношений в родительской семье. Обращение за медицинской помощью оказалось во многом обусловлено жестким контролем со стороны матери в детстве, частота же болезненных эпизодов коррелировала с контролем со стороны обоих родителей. Психологическое напряжение в отношениях с матерью проявлялось также в росте количества несчастных случаев. В исследовании была выявлена сложная конфигурация связей между отвержением со стороны родителей и жесткостью контроля, с одной стороны, и употреблением алкоголя и наркотиков — с другой. Поведенческие программы, направленные на охрану здоровья и базирующиеся на основе теории социального научения, обычно нацелены на четыре интерактивных детерминанты поведения. Во-первых, поведенческое изменение требует точной информации, необходимой для повышения осознания риска и получения реальных знаний о риске, связанном со специфическими рискованными действиями. Во-вторых, индивидуумы должны обладать социальными навыками и навыками самоуправления, позволяющими им действовать эффективно. В-третьих, превентивные поведенческие изменения требуют наработки навыков и развития чувства «саморезультативности», что обычно достигается через управляемую практику и корректирующую обратную связь. Наконец, поведенческое изменение для своей реализации требуют социальной поддержки и подкрепления. Таким образом, интервенции, построенные на когнитивных поведенческих принципах, интегрируют информационные и установочные изменения, ведущие к изменению мотивации; развитие и подкрепление желаемого поведения, ориентированного на снижение риска и формирование чувства «саморезультативности», что позволяет достичь желаемых изменений поведения. Тренинговые профилактические программы, разработанные в рамках данной теории, обычно включают в себя четыре компонента: 1) образовательный; 2) повышение чувствительности к опасности; 3) по-

вышение мотивации к изменению поведения; 4) формирование и тренировка навыков желаемого поведения, включая моделирование ситуаций, обсуждение трудностей и преимуществ, осознание индивидуальных барьеров, обеспечение возможностей для тренировки новых навыков и обратной связи.

## 4.2. Теория осознанных (разумных) действий

Данная теория создавалась для объяснения поведения и часто применялась к широкому спектру поведения, имеющему отношение к здоровью (Fishbein, Ajzen, 1975). Главное авторы видят в когнитивных процессах, особенно в установках личности, касающихся поведения и осознанных норм поведения. Установки проявляются в намерениях и реализации желаемого поведения. На установки оказывают влияние, в свою очередь, социальный контекст и индивидуальный опыт. Поведенческие изменения связываются с лежащими в их основе установками и убеждениями (Fishbein, Middlestadt, Hitchenok, 1994), разделяемыми членами сообщества, формирующими социальные нормы, которые служат важной социальной силой, влияющей на намерения и поведение человека. Каждый поведенческий акт должен рассматриваться как независимая целостность со своими собственными детерминантами, вероятностными составляющими и ценностями. Точность определения исследуемых поведенческих практик особенно важна в этой теории, поскольку определение специфичности поведения позволяет определить намерения и очертить определяющие их установки. Fishbein с соавторами так описали цель определения различных поведенческих практик в их отношении к контексту и времени: «Каждое действие ориентировано на какую-то цель, происходит в данном контексте и в данной временной точке. Хотя можно было бы прийти к более общим поведенческим критериям, обобщив один или более элементов, изменение любого из компонентов (времени, контекста, цели или действия) ведет к необходимости нового определения данного поведения» (Fishbein, Middlestadt, Hitchenok, 1994, p. 64).

В исследовании профессиональных ориентаций женщин авторы изучали 111 студенток-старшекурсниц по параметру выбора жизненного стиля, ориентированного на карьеру или на семью. Предполагалось, что естественной целью женщины является образова-

ние семьи, тогда как карьерные притязания детерминируют низкий уровень психологического приспособления. На выбор жизненного стиля, как показало исследование, больше влияли убеждения, особенно в отношении ожиданий значимых других, чем стремление к «выгоде», т.е. к получению желаемого результата. Убеждения (мнения) отражали ожидаемые последствия жизненных стилей, а те, в свою очередь, — прерализирующие в социальном окружении взгляды. В исследовании эффектов убеждающей коммуникации для изменения поведения алкоголиков авторы исходили из того, что у пациентов имеется набор первичных убеждений, «обслуживающих» данное поведение. Эти убеждения включают в себя следствия совершения соответствующих поведенческих актов и нормативные предписания членов референтной группы. Эффективное сообщение должно воздействовать именно на эти первичные убеждения. Для 160 мужчин, проходивших лечение по поводу алкоголизма, было сконструировано три сообщения. Первое из них было основано на модели убеждений в отношении здоровья и выглядело как убеждающая коммуникация, второе подчеркивало негативные последствия продолжения пьянства, а третье — позитивные возможности пациентов установить контроль над пьянством при помощи лечебной программы. Исследование показало, что само по себе общение не обеспечивало изменений в первичных убеждениях. Напротив, сообщения влияли интерес, оценка и доверие к коммуникатору. К изменению в поведении, т.е. к участию в программе, эффективнее прочих побуждало негативное сообщение.

Конкретизируя положения данной теории применительно к практике использования наркотиков, можно сказать, что потребление наркотиков совместно с близкими людьми или друзьями представляет собой поведение, отличное от использования наркотиков со случайными знакомыми (меняется контекст). Поведение, таким образом, является функцией тщательной обработки информации, доступной человеку в данном контексте в данный период времени. Теория осознанных действий также основывается на допущении, что поведение находится под прямым контролем индивида, поскольку обусловлено волевой природой намерений. Однако существует множество случаев, когда у индивида отсутствует прямой контроль над своими действиями. Данная теория не дает объяснения подобным случаям. С целью преодоления такого ограничения была предложена теория спланированного поведения, в рамках ко-

торой утверждается, что осознанный контроль является центральной составляющей, объясняющей поведенческие изменения (Ajzen, Fishbein, 1980; Ajzen, Madden, 1986). В тех же ситуациях, когда контроль над действиями ограничен или воспринимается как ограниченный, анализируя поведения человека, необходимо учитывать не только представления о поведении, установки, нормы, намерения, но и субъективные представления о возможностях контролировать ситуацию и свои действия.

### 4.3. Теория социальных сетей и теория социального влияния

Большую роль в объяснении формирования наркотизма сыграла теория, подчеркивающая значимость межличностных взаимоотношений в распространении той или иной формы поведения. Кстати, эти же теоретические предпосылки лежат в основе широко известных и эффективных программ профилактики наркомании в молодежной среде, построенных по принципу «обучение равный — равному», «обучение ровесник — ровеснику» (peer education). Среди данных теоретических моделей отметим теорию социальных сетей (Needle et al., 1995) и теорию социального влияния (Ling et al., 1992). В данных теоретических моделях большое внимание уделяется естественным процессам взаимодействия между людьми и их социальным окружением, в первую очередь внутри референтных групп и среди сверстников. В большом количестве работ, посвященных роли социального влияния на поведенческие изменения, подчеркивается, что ближайшее окружение может влиять на поведение отдельного индивида через механизмы социального сравнения, страха перед осуждением, социализации, моделирования и социальной поддержки. По данным исследования поведения Des Jarlais и коллегами в четырех странах (Бразилия, Таиланд, Шотландия и США), профилактические разговоры с друзьями-наркопотребителями значительно снижают уровень рискованного поведения, связанного с употреблением наркотиков и незащищенным сексом (Des Jarlais et al., 1995). Ряд исследований показал, что уличная работа с привлечением самих наркопотребителей как агентов профилактики оказывается эффективной превентивной стра-

тегией снижения уровня рискованного поведения наркозависимых (Needle et al., 1995). В рамках данной теоретической концепции наркоманию можно рассматривать как «заразное» заболевание, распространение которого просходит внутри групп. Невозможно «изолировать» существование наркозависимого в среде: или начиная с первой пробы наркотика он оказывается в сфере влияния социальной сети наркозависимых, или со временем вокруг него формируется группа, вовлекаемая в сферу потребления наркотиков. По данным социологического исследования уровня наркотизации молодежи Санкт-Петербурга, проведенного в ноябре-декабре 1997 г. Центром профилактики наркомании совместно с НИИ Комплексных социальных исследований СПбГУ и Комитетом по делам семьи, детства и молодежи (в опросе приняли участие 7229 респондентов в возрасте от 14 до 25 лет), употребление наркотиков в основном происходит там, где молодые люди проводят свободное время: дома, на дискотеках и в клубах — 32,4%, в учебных заведениях — 5,8%. В компании предпочитают принимать наркотиками 52,3%, в одиночестве — 4,5%. Приобретение наркотиков в 60% случаев происходит у друзей и знакомых, в местах отдыха — 12,1%, в учебных заведениях — 6,5%. Антинаркотические тренинги, основывающиеся на данных теориях, кроме образовательного компонента содержат компонент обучения участников распространению антинаркотических знаний и навыков среди своего окружения.

## Глава 5

### ЭКОНОМИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ

#### 5.1. Модель М. Фридмена и Р. Фридмена

М. Фридмен, разбирая проблему наркомании, проводит прямую параллель с эпохой «сухого закона», когда запреты не снизили тяги американцев к спиртному, но создали исключительно благоприятные условия для консолидации организованной преступности.

Гипотетическая легализация наркобизнеса, по мнению М. и Р. Фридменов, будет благотворной и для самих наркоманов, и для общества в целом. Наркооторговцы умышленно втягивают многих людей в потребление наркотиков, отпуская им бесплатно начальные дозы. «Полкачу» выгодно так поступать, поскольку, понав «на крючок», наркоман превращается в его постоянного клиента и вынужден затем постоянно тратить крупные суммы на наркотики. «Если бы наркотики были юридически доступны, любая возможная польза от подобных негуманных действий должна в основном исчезнуть, поскольку наркоман мог бы приобрести наркотики из более дешевого источника», — пишут авторы.

Рассмотрим, далее, влияние предлагаемой легализации наркобизнеса на всех остальных членов общества. Согласно оценкам, от одной трети до половины всех преступлений против личности и собственности в США совершается или наркоманами, ради покупки очередной дозы идущими на преступление, или при конфликтах между конкурирующими группами наркопродавцов, или в процессе импорта и распределения нелегальных наркотиков. «Легализируйте наркотики, — указывает Фридмен, — и уличная преступность

должна сократиться эффективно и немедленно». Кроме того, именно нелегальный наркобизнес порождает коррупцию, подкуп полиции и других правительственных чиновников; легализация наркотиков станет важным фактором и войны со взяточничеством.

Следует подчеркнуть, что мнение о необходимости легализации наркотиков не зависит от того, насколько пагубны или безвредны те или иные наркотики. «Сколько бы вреда ни причиняли наркотики тем, кто их потребляет, — пишут М. и Р. Фридмены, — ...запрещение их использования наносит еще больший вред как потребителям наркотиков, так и всем остальным». Легализация наркотиков должна одновременно уменьшить число преступлений и улучшить правоохранительную деятельность: «Трудно представить какою-либо другую меру, которая могла бы сделать так много для усиления закона и порядка». Впоследствии М. Фридмен пошел еще дальше и стал называть политику войны с наркотиками типично «социалистическим предприятием», которое наносит обществу только вред.

По мнению М. Фридмена, именно запретительная политика является причиной высоких цен и, следовательно, высокой прибыльности наркобизнеса. Легализация наркотиков была бы самым дешевым способом покончить с подпольным наркобизнесом (Friedman M., Friedman R., 1984).

## 5.2. Анализ наркорынка на основе теории спроса и предложения

Эта стандартная модель, как справедливо указывают Дж. Кох и С. Групп, базируется на предположении, что предложение наркотиков достаточно эластично по цене. Что же касается эластичности спроса, то она в действительности весьма низка. «По последним оценкам, — писали Дж. Кох и С. Групп, — эластичность спроса на героин варьировалась от  $-0,0067$  до  $-0,09$ . Это означает, что величина спроса на героин совершенно независима от колебаний цены».

Повышение цены на героин из-за ограничения предложения вызывает сильные побочные эффекты: «Предельные социальные издержки (marginal social costs) борьбы с наркотиками могут превышать вызванные ею предельные социальные выгоды (marginal social benefits). В результате борьба с наркотиками может стать причи-

ной сокращения благосостояния». Социальные издержки законного ограничения наркотиков увеличатся, в частности, из-за роста преступности, вызванной этими ограничительными действиями: наркоманы будут вынуждены прибегать к незаконным действиям, чтобы заплатить возросшую рыночную цену. Кроме того, повышение цены на героин может стимулировать коррумпирование правоохранительных органов.

Другим способом борьбы с наркотиками является ограничение спроса (усиление профилактики наркомании, направление наркоманов на принудительное лечение и т. д.). Результатом является уменьшение и потребляемого количества наркотиков, и общих расходов потребителей на героин, его цена будет падать.

Иная альтернатива традиционной политике борьбы с предложением наркотиков — их медицинская легализация, как это было в Великобритании. «В основе британского подхода лежит идея, что потребление наркотиков есть медицинская проблема... Отсюда, если в целях оказания наилучшего влияния на здоровье больного ему прописывают с санкции врача... героин, то традиционным в Великобритании является мнение, что законная структура общества должна быть такова, чтобы героин можно было приобрести не преступным путем».

Медицинская легализация наркотиков создает два рынка героина, которые четко различаются прежде всего характеристиками функции предложения. На легальном медицинском рынке функция предложения героина отличается бесконечной эластичностью по цене в течение срока действия медицинского рецепта. Эта функция предложения изображается линией, параллельной оси абсцисс. Равновесная цена на этом рынке будет довольно низкой и может не отражать ничего, кроме минимальных административных издержек. На нелегальном рынке будет более обычная функция предложения героина, характеризующаяся определенной ценовой эластичностью. Равновесная цена на нелегальном рынке гораздо более высока, чем цена на законном рынке. Эта более высокая цена отражает риск действий нелегальных продавцов. В результате сдвига функции предложения цена на героин резко понижается.

Ясно видно, что медицинский подход к проблеме наркотиков имеет несколько явных экономических преимуществ. Однако соизмерение подобной системы сопровождается некоторыми вызывающими озабоченность явлениями.

Прежде всего, следует учесть феномен терпимости: «Если героин будет общедоступен, возможно, что может повыситься урочность терпимости (к потреблению героина)... Повысившаяся терпимость будет иметь результатом растущий спрос на героин». Модель предсказывает, что на медицинском наркорынке будет потребляться большее количество героина, чем до легализации. На подпольном наркорынке эффект будет таким же, но повышение цены — сильнее, поскольку функция предложения здесь более эластична.

В результате Дж. Кох и С. Груш приходят к выводу, что наильственное ограничение предложения нежелательно, поскольку это повысит цены на наркотики и увеличит преступную деятельность. Так как ценовая эластичность функции спроса на тяжелые наркотики типа героина приближается к нулю, ограничение предложения не сильно уменьшит потребляемое количество наркотиков. Действия, направленные на ограничение спроса, гораздо более предпочтительны, поскольку уменьшают как величину потребления, так и цены на наркотик, результатом чего будет снижение масштаба преступности. «Система, при которой наркотики могут быть приобретены законным путем из медицинских источников, дает желаемые результаты, так как понижается цена наркотиков и снижается преступная активность. Однако феномен терпимости и спорная пригодность такой системы для американского образа жизни, — поспешили сделать оговорку экономисты, — могут подорвать полезность такого подхода» (Koch J., Stupp, 1980).

### 5.3. Модель равновесия на рынке наркотиков

Эта модель предложена английскими экономистами Адамом Вагстафом и Аланом Мейнардом (Wagstaff, Maynard, 1988).

Пользуясь терминологией Парето, можно сказать, что предпринятая каким-либо правительством борьба с наркотиками «должна позволить снизить внешние издержки от потребления наркотиков (расходы на медицинскую помощь, потери от преступлений наркоманов, потерянное рабочее время, преждевременные смерти и прочее), причем выгоды от этого снижения должны превышать издержки от предпринятых действий — работы полиции, политики реабилитации наркоманов и так далее». Такой подход, называемый сопоставлением издержек и выгод, определяет не только общие мас-

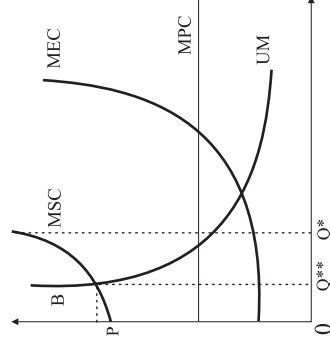


Рис. 8. Равновесие на рынке наркотиков.

штабы правительственного вмешательства, но и выбор тактических целей.

На рис. 8 по вертикальной оси отложены издержки, а по горизонтальной — количество потребляемых наркотиков. Поскольку для наркопотребителя, как и для потребителя любого товара, каждая новая доза имеет все более низкую полезность, то кривая предельных выгод (UM — *utilite marginale*) от потребления наркотиков является нисходящей. Приняв, что предельные издержки приобретения (MPC — *cout marginal de consommation*) наркотиков постоянны, изобразим их горизонтальной линией. Восходящая линия MEC (*cout marginaux terne*) показывает динамику предельных потерь (издержек), которые общество несет от потребителей наркотиков, — внешних издержек наркопотребления. Кривая MSC (*cout marginal social*) изображает сумму как внешних (социальных), так и внутренних (частных) предельных издержек, т. е. предельные издержки общества в целом от употребления наркотиков ( $MSC = MPC + MEC$ ).

При отсутствии всякого государственного вмешательства потребители будут увеличивать потребление до  $Q^*$ , пока частные предельные издержки (MPC) не сравняются с частными предельными выгодами (UM). При этом предельные издержки общества превысят общественные выгоды; общество предпочло бы, чтобы наркопотребление сократилось до уровня  $Q^{**}$ , где  $UM = MSC$ . Таким образом, задачей государственной политики борьбы с наркотиками должно стать перемещение равновесия на рынке нарко-

тиков из точки А в точку В. (В англоязычной литературе, терминология которой более привычна для отечественных экономистов, используется схожая система обозначений: предельная полезность — MU (marginal utility), предельные индивидуальные издержки — MPC (marginal private cost), предельные внешние издержки — MEC (marginal external cost), предельные общественные издержки — MSC (marginal social cost).)

#### 5.4. Теория Беккера-Мерфи, или теория неодолимых рациональных пристрастий

Неодолимое и все усиливающееся пристрастие может проявляться в отношении не только наркотиков, но и многих иных, вполне безвредных благ. Человек теряет голову, увлекшись погоней за модой или коллекционированием сшитых коробков, или его охватывает всепоглощающая страсть к путешествиям... Произвольное изменение предпочтений и функции полезности в долгосрочном периоде (и тем более в пределах всего жизненного цикла) не такая уж редкость. Легко можно предположить, что при неизменном доходе и неизменных ценах потребитель начинает в какой-то момент тратить на то или иное благо больше денег, чем прежде, сокращая затраты на другие товары. И если вчерашний уровень полезности такого блага сегодня становится недостаточен, а назавтра возникает неодолимая тяга вновь увеличить потребление (тяга тем сильнее, чем больше и интенсивнее было потребление предыдущего периода), то мы видим перед собой экономический механизм, по крайней мере, внешне весьма похожий на механизм влечения к наркотикам.

Эта схожесть экономического поведения положена в основу теории «неодолимых рациональных пристрастий» Беккера — Мерфи. Согласно этой теории, неодолимое пристрастие усиливается со временем, а полезность стандартной единицы товара падает, постольку, поскольку накапливается «капитал вредной привычки» (имеется в виду пристрастие не только к наркотикам). Потребление какой новой дозы коварного блага увеличивает этот капитал, а значит, и силу неодолимого пристрастия. «Капитал» также может увеличиваться (или уменьшаться) под напором внешнего воздействия (например, побуждающего давления среды или, напротив, осуждающего отношения общества) или под влиянием внутренних фак-

торов (скажем, угрозы здоровью). Следовательно, величина «капитала вредной привычки», от которой в каждый данный момент зависят траектория развития пагубной страсти и соответствующий уровень спроса, сама по себе строго зависима от ряда факторов в прошлом и будущем и, в свою очередь, оказывает влияние на будущее потребление (явление вязкой комплиментарности).

При вязкой комплиментарности с ее неустойчивой взаимозависимостью между прошлым, будущим и настоящим практически нет возможности резко снизить потребление в краткосрочном периоде, но вместе с тем возможно усилить воздействие внешних и внутренних факторов (например, усилить общественное давление или просто повысить цены и издержки) и таким образом повлиять на динамику «капитала вредной привычки», а значит, и на будущее потребление. Эта совокупность факторов воздействия трактуется как полная цена, которую вынужден платить потребитель, а значит, и установить, в конце концов, степень эластичности спроса по цене... Увеличение цены сегодня сокращает спрос и потребление в долгосрочном периоде.

Намерение Г. Беккера состоит в том, чтобы включить в традиционную микроэкономическую теорию особый случай, когда «придыхание мешает пресыщению потребителя определенным продуктом». Существование эффекта зависимости противоречит нормальному поведению потребителя — понижению кривой спроса с ростом потребляемого количества.

Согласно модели Беккера — Мерфи — модели рациональной вредной привычки, поведению лиц, потребляющих «вредные блага» (наркотики, алкоголь, табак и т. д.); присущи следующие закономерности:

- долгосрочная ценовая эластичность спроса значительно выше, чем краткосрочная эластичность;
- более высокие в будущем (равно как и в прошлом) цены снижают текущее потребление;
- лица с более низким доходом на изменения цен вредных благ реагируют сильнее, чем лица с более высоким доходом, которые при этом больше учитывают будущие вредные последствия;
- молодежь сильнее реагирует на изменение цен, чем более пожилые люди, поскольку у молодых навыки рационального поведения более слабы.

Г. Беккер указывает, что последствия легализации наркотиков

зависят от того, насколько эластичен спрос на них. Он отмечает, что наркотики оказывают на потребителя двойное воздействие: эффект зависимости состоит в том, что, чем больше было потребление наркотиков в прошлом, тем сильнее желание потреблять их в настоящем; эффект привычки в том, что степень воздействия дозы наркотика обратно пропорционально зависит от количества ранее потребленных наркотиков и длительности их употребления. Особенно важен эффект зависимости: потребление наркотиков имеет взаимозависимые последствия, проявляющиеся на протяжении всей жизни наркопотребителя. «Повышение цен в прошлом или в будущем снижает от предпочтений субъекта в данный момент времени и от степени его привыкания... Учет всех этих... эффектов показывает, что чувствительность наркопотребителя сильнее проявляется по отношению к будущим ценам, чем к настоящим, потому что первоначальное потребление наркотиков ведет к увеличению "наркотического капитала", стимулируя тем самым будущее потребление».

В таком случае легализация наркотиков должна вызвать существенное увеличение их потребления в долгосрочном аспекте. Если же «война» против наркотиков ведет к временному повышению цен, но не уменьшает потребления, то это объясняется отсутствием тщательно подготовленного долгосрочного воздействия на рынок и вовсе не доказывает, будто потребитель нечувствителен к цене (Becker G., Murphy, 1988).

### 5.5. Экономическая модель Л. М. Тимофеева

Позитивный теоретический подход к изучению наркорынка как отрасли развивается в отечественной литературе.

#### 5.5.1. Особенности экономического поведения наркомана

Начинающий любитель марихуаны или иных психоактивных веществ ведет себя на рынке наркотиков как обычный потребитель на любых других рынках (Тимофеев, 2001). Его предпочтения стабильны, и он способен вполне разумно сопоставить свои возможно-

сти с ценами: если товар оказывается не по карману, он выбирает более дешевые заменители или вовсе покидает рынок подобных товаров, не сделав покупки. Поведение такого потребителя соответствует хрестоматийному представлению о спросе, увязывающему воедино желание и способность купить определенное количество товара *по определенной цене* в определенный период времени.

С точки зрения экономической теории наркотизм сам по себе не представлял бы специального интереса (оставаясь в ряду с «бытовым» потреблением табака и алкоголя), если бы не был первым шагом к другому сектору наркомании, куда потребитель продвигается по мере развития наркомании и где даже в краткосрочном периоде радикально меняются его предпочтения: здесь он утрачивает свободу выбора и, в конце концов, начинает испытывать неодолимую потребность купить в определенное время определенное количество товара *по любой цене*, ничуть не считаясь с собственными реальными возможностями.

Особенности экономического поведения больного, страдающего наркоманией, и составляют главное отличие рынка наркотиков от любых других рынков. Именно поведение полностью наркозависимого потребителя дает возможность нетрадиционного теоретического толкования, прежде всего потому, что с развитием болезни уровень потребления наркотика может утрачивать всякую связь с движением цен. Даже если цены растут, они оказываются на рыночных затратах «тяжелого» наркомана куда меньше, чем постоянное увеличение суточной дозы приема. Отсутствует прямая связь между количеством потребляемого блага и ценой. В случае тяжелой наркомании причиной дальнейшего увеличения потребления может быть только внешнеэкономическое изменение предпочтений.

В экономическом мире наркозависимого потребителя никакого другого товара не существует. (Нет разнообразия предпочтений потребителя.) Если равновесие наркозависимого потребителя нарушено нехваткой наркотика, то его, в отличие от стандартных теоретических допущений, нельзя вернуть к прежнему уровню полезности, увеличив потребление другого товара. Единственной переменной, на которую может влиять наркозависимый потребитель, чтобы найти равновесие между ценой и тем количеством блага, которое дает ему максимальную полезность, является величина дохода. Одновременно с развитием наркозависимости потребителя долж-

но происходить увеличение его дохода. Траектория роста дохода совпадает с траекторией роста потребления наркотика.

Достаточная доза, которая снимает «ломку», — понятие дискретное, и если доход меньше того, что необходимо для приобретения такой дозы, его полезность в данный момент времени равна нулю. Если же доход превышает затраты на покупку наркотика, то полезность его избыточной части также равна нулю: все и любые блага и товары, которые не идут в обмен на наркотики, безразличны наркоману и дают нулевую полезность. Постоянная забота о том, чтобы доход обеспечивал непроизвольно растущий спрос, составляет основное содержание экономического поведения наркоманного потребителя. Потребитель ищет деньги, он рационально стремится увеличить доход, и если бы его доход имел только легальные источники и при этом не был бы ниже затрат на покупку наркотика, его экономическое поведение не отличалось бы от поведения рациональных и законопослушных потребителей любых других рынков. Не столько деградация морали или криминальные наклонности, сколько рациональная экономическая логика выводит наркоманного потребителя за пределы юридических и нравственных норм.

На рынке наркотиков потребители проявляют широкое разнообразие предпочтений, и реальный рыночный спрос формируется между двумя предельными уровнями. На высшем пределе, как мы уже выяснили, спрос определяется только патологической наркоманностью — и ничем иным. Потребитель, достигший этого уровня, не способен покинуть рынок в результате сознательного экономического выбора. Его социальное и экономическое поведение целиком и полностью направлено на поиск дохода. Любые ценности он может рассматривать — и в конце концов рассматривает — только как средство платежа на наркорынке. На нижнем уровне спрос полностью определяется свободным решением потребителя. Этот свободный потребитель вообще может быть лишь случайным разовым посетителем наркорынка, причем, как правило, посетителем того рыночного сектора, который тесно смыкается и даже взаимоперешлепывается с другими рынками — с рынком отдыха и развлечения, с шоу-бизнесом, игровым бизнесом и рынками других «клубных услуг». На дискотеку и в казино идут не за наркотиками, но вероятность найти их там весьма велика. И хотя на выбор поведения (курить, нюхать, колоться или ничего этого не делать) могут вли-

ять такие внеэкономические факторы, как культурная традиция, поведенческая мода, характер межличностных отношений, лояльность к законам и т. д., окончательное решение потребителя будет непременно соотносено с фиксированной величиной его дохода и с ценой других благ, в том числе других психоактивных веществ, которые можно купить за те же деньги, если отказать от покупки наркотика. Словом, на этом уровне потребитель еще свободен выбирать, что, когда и почему покупать и вообще покупать ли что-либо на этом рынке или удалиться прочь, приберегая свои деньги для других нужд. «Независимых» потребителей наркотиков значительно больше, чем зависимых наркоманов.

Массовый потребитель (или некий «средний наркоман»), хотя уже и не способен произвольно покинуть наркорынок, все еще ведет себя довольно расчетливо, и цена оказывает опутимое, хотя и не всегда однозначное влияние на его спрос. Именно экономические соображения часто заставляют наркоманов, которые курили, нюхали или жевали кокаин или опиаты в конце концов переходить к инъекциям, которые хотя и сложнее технически и увеличивают соматические риски, но зато более эффективны, а значит, менее дороги.

### 5.5.2. Ценовая политика и расширение спроса

Когда товар становится нелегальным, обычно это сказывается и на спросе, и на предложении (Тимофеев, 2001). При появлении запрета растут издержки производства. Однако, как бы ни был строг запрет, с рынка уйдут не все фирмы — этого не допустят наркоманские потребители: их предпочтения и после запрета остаются прежними. Если спрос сохраняется, то введение даже самых жестких санкций не закрывает рынок, а лишь меняет его конфигурацию. Доход растет продуктивно, и отрасль может развиваться только тогда, когда увеличивается спрос и общее потребление наркотика. Наиболее продуктивной экономической тактикой монополии будет ценовая и ассортиментная дискриминация, при которой разные потребители платят по-разному, в зависимости от того, сколько они готовы заплатить. Начинаящий потребитель часто первые деньги получает вообще бесплатно — от друзей или от наркоторговцев. Первая покупка наркотика дешева и не отражается на бюджете потребителя. С течением времени, при возникновении зависимости,



цены на наркотики увеличиваются из-за употребления все более дорогих наркотиков и все больших доз.

Развитие, расширение рынка наркотиков всегда являются результатом целенаправленной деятельности, требующей определенных затрат и организации. Управление экономическим поведением потребителя дает результат только при его первых шагах на рынке. По мере развития наркозависимости потребление уже увеличивается самопроизвольно, и необходимость как-то поощрять потребителя отпадает. В конце концов наркоман теряет способность сознательного экономического выбора и не может покинуть рынок.

## Глава 6

# СОЦИОЛОГИЧЕСКИЕ И КУЛЬТУРОЛОГИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ

## 6.1. Наркотизм как социальное явление

В рамках социологического подхода девиантность вообще и наркотизм в частности рассматриваются как социальный факт, форма социального поведения, т. е. результат взаимодействия индивидов и групп.

Для описания наркотизма в рамках этого подхода может быть использована модель наркотизма как социального явления (рис. 9).

Модель включает в себя четыре уровня рассмотрения наркотизма как социального явления: личностный, первичной группы, общности и макросоциальный. Каждый из этих уровней включает в себя перечень факторов с точки зрения основных теоретических и эмпирических положений девиантности, оказывающих влияние на формирование наркотизма и динамические характеристики его конкретных проявлений. Все представленные в модели содержательные элементы тесно взаимосвязаны. Модель разработана с учетом трех основных теоретических подходов: биологического, психологического и социального. Первым уровнем рассмотрения наркотизма является личность, ее физиологическая и психологическая предрасположенность к потреблению наркотиков, особенности социализации и социального окружения. Для теоретического осмысления наркотизма на уровне личности релевантны такие концепции, как формирование новой потребности, аддикция, социализация.

Первый социально-групповой уровень теоретического и эмпирического анализа наркотизма — это уровень первичной группы, т.е. ближайшего социального окружения индивида. Здесь мы рассматриваем поведение индивида в зависимости от особенностей его ближайшего окружения (семьи, сверстников и т.д., а также референтной группы). Наиболее актуальны на данном уровне такие проявления, как криминальное поведение, наркотическая субкультура, преследование наркопотребителей.

Второй уровень — это вторичная группа, или общность. На этом уровне представлены различные типы сообществ (город, страна и проч.). Анализируются такие факторы наркотизма, как организованная преступность, рынок наркотиков, молодежная культура, аномия в обществе, организации государственного контроля наркотизма.

Последний, третий социально-групповой уровень — это мировое сообщество в целом. Наркотизм рассматривается с точки зрения таких проявлений, как глобализация всех сфер жизни, массовая культура, разделение стран на развитые и развивающиеся, типы политик в отношении наркотизма.

В данной главе мы рассмотрим социологические и культурологические модели наркотизма на этих трех уровнях: на уровне первичной группы, отдельного сообщества и на уровне мирового сообщества в целом, поскольку личностный уровень анализа является предметом изложения других глав настоящей работы.

## 6.2. Социологические и культурологические модели наркотизма на уровне первичной группы

### 6.2.1. Концепция аномии (Э. Дюркгейм)

Концепция аномии была введена в социологию Э. Дюркгеймом в середине XIX в. Аномия (от фр. *anomie* — отсутствие закона, организации) буквально означает «разрегулированность», социальную дезорганизацию. Описывая явление аномии, Дюркгейм отмечает, что нормы и правила играют, безусловно, важную роль в регулировании жизни людей. Благодаря им люди знают, как себя вести в той или иной ситуации и чего ждать от других. Но бывают такие моменты в жизни общества (кризисы, радикальные социальные пе-

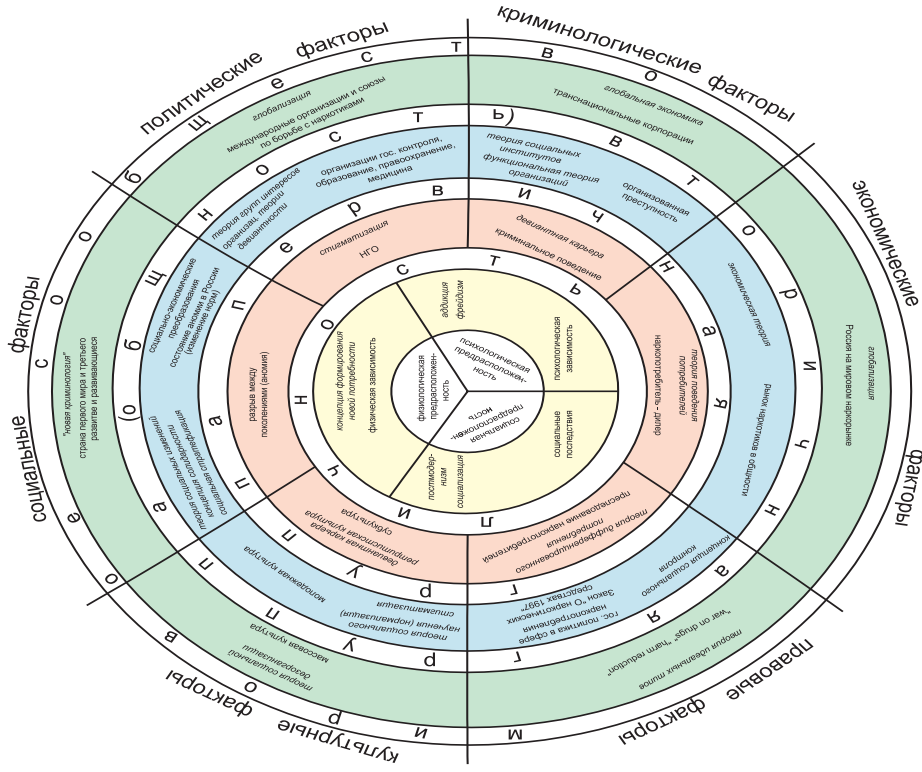


Рис. 9. Модель наркотизма как социального явления.

В надличностном плане мы выделяем три уровня теоретического и эмпирического анализа наркотизма: первичная группа, вторичная группа (общность) и мировое сообщество. На каждом из этих уровней наркотизм обусловлен различными групповыми факторами — культурными, правовыми, экономическими, криминологическими, политическими и социальными.

ремены и проч.), когда люди испытывают состояние запутанности, дезорганизации, не знают, как себя вести. И именно это состояние (аномия) подталкивает людей к совершению девиантных поступков.

Дюркгейм показал влияние аномии на девиантность, анализируя динамику самоубийств (Дюркгейм, 1998). В современной теоретической социологии предложенный Э. Дюркгеймом принцип аномии распространяется и на другие, помимо суицида, общественные отклонения (Дюркгейм, 1966).

В 1930-е гг. XX в. Р. Мертон пересмотрел теорию аномии Э. Дюркгейма (Мертон, 1966) и утверждает, что каждое общество (культура) вырабатывает определенные цели, которых стремятся достигнуть каждый представитель данного общества. Вместе с тем, общество вырабатывает и так называемые институционализованные (социально одобряемые) средства достижения целей. Но одобряемых целей не всегда можно достигнуть принятыми в обществе девиантными средствами. Так возникает противоречие, которое является причиной девиаций. Индивид вынужден приспосабливаться к этому противоречию, и не всегда конформно, социально одобряемым путем, т. е. девиантно.

Следовательно, согласно Р. Мертону, аномия, а как следствие — и девиантное поведение, может возникнуть в результате не только противоречий культуры и социальной структуры, но и несоответствия ценностей и способов их достижения в стабильных культурах.

В рамках концепции и типологии адаптивного поведения Р. Мертона наркотизм рассматривается как проявление ретритистского способа адаптации к действительности. Автор не рассматривает конформизм и девиацию как различные, не связанные напрямую друг с другом категории. Кроме того, девиация не рассматривается как однозначно негативное явление по отношению к общепринятым стандартам.

Причиной девиации является разрыв между культурными целями общества и социально одобряемыми средствами их достижения. Таким образом, девиантность того или иного поведения, по Р. Мертону, может быть определена посредством двух переменных: цель и средство (Мертон, 1966, с. 305–308).

Первая реакция — конформизм представляет единственный не девиантный тип поведения. Это согласно с целями общества и использованием законных средств их достижения.

Вторая реакция — инновация — это согласие с одобряемыми данной культурой целями, но отрицание социально одобряемых способов их достижения. «Инноватор» для достижения одобряемой цели использует новые, но незаконные средства.

Третья реакция — ритуализм — предполагает отрицание целей данной культуры, но согласие использовать социально одобряемые средства. Чаще всего в таком случае обнаруживается забвение цели деятельности.

Четвертая реакция — ретритизм (бегство от действительности) — проявляется в том случае, когда человек отрицает и цели, и социально одобряемые средства их достижения. Но, в отличие от следующей реакции, индивид, который адаптируется к действительности в рамках этой модели, не пытается создать новые цели и средства; он просто «уходит». Именно к такой форме адаптации к действительности относится наркотизм. Немедицинское потребление наркотических веществ изначально рассматривается как «бегство» от действительности, от условий существования, от стандартизации, регламентации жизни. Представителей субкультуры ухода Мертон называет «неудачниками вдвойне», поскольку оба пути — использование и легитимных, и нелегитимных средств — привели к провалу.

Пятая реакция — бунт отрицает и социально одобряемые цели, и средства. Но при этом старые цели и средства заменяются новыми, таким образом, развивается новая идеология.

Концепцию «двойной неудачи» активно использовали в своих работах другие исследователи, отмечая, что это приводит к таким формам девиантного поведения, как эскапизм, уход, уединение, чаще всего выражающиеся в пристрастии к наркотикам и алкоголю (Клауорд, Оулин, 1966).

### 6.2.2. Субкультура и ретритистские культуры

Еще одной объяснительной концепцией девиаций вообще и наркотизма в частности как феномена микроуровня является концепция субкультуры, по определению Р. Лакоффа, — это система ценностей, норм, способов поведения и жизненных стилей определенной социальной группы, отличающаяся от господствующей в обществе культуры (Lakoff R., 1976, p. 32). В рамках наркотической субкультуры

туры, наркотического сообщества формируются свои ценности, а соответственно, и свои нормы, модели поведения, отличающиеся от общепринятых. Для субкультуры наркоманов характерно наличие выраженной социальной дистанции по оппозиции «мы» — «они». Характерны маргинальность, обособленность, свой язык и ориентация на воспроизводство своей группы.

Некоторые исследователи рассматривают наркотизм как неотъемлемую характеристику контркультуры. Для того чтобы выявить причины наркотизации в рамках контркультуры, необходимо понять, во-первых, почему наркотики притягательны для представителей контркультуры, и, во-вторых, почему люди становятся ее членами.

Наркотики воспринимаются представителями контркультуры как наиболее легкий способ достижения экстаза, как средство самоуглубления, самопознания, преобразования своего внутреннего мира, позволяющее наркоману возвыситься над обычными, тривиальными интересами рядовых людей, познать то, что им неведомо.

При этом отношение к наркотикам отличается у представителей контркультуры, принадлежащих к разным социальным классам. Выходяцы из низшего класса используют наркотики как средство ухода от трудностей и забот повседневной жизни, а выходцы из среднего класса — как средство открытия, раскрепощения своего внутреннего «Я», которое является более радостным и отважным, чем «Я», сформировавшееся у них в результате воспитания.

Близкой к данному пониманию формирования девиаций является теория «статуса-фрустрации», которая была разработана в 1970-х гг. А. Кохеном на основе теории аномии Р. Мертона (по: Коэн, 1966, с. 314–321). Понятие «статус-фрустрация» означает состояние психологического и социального дискомфорта, которое испытывают представители, например, низшего социального слоя. Они хотят, используя социально одобряемые средства, достичь социально одобряемых целей. Но в процессе этого понимают, что их социальный опыт не позволяет им сделать это так же легко, как представителям высших социальных слоев. Именно испытанное в тот момент чувство «статуса-фрустрации» является базой для возможного девиантного поведения в дальнейшем.

Теорию нелегитимных возможностей разработали Р. Клауорд и Л. Оулин в 1960-е гг. развив идею Р. Мертона о том, что девиантное поведение является результатом отказа от использования ле-

гитимных средств достижения цели (Клауорд, Оулин, 1966). Они утверждают, что предложенные Мертоном не институционализованные (девиантные) способы достижения цели могут быть реализованы лишь в условиях определенного сообщества. Клауорд и Оулин называют такое сообщество «девиантной субкультурой». Противоречия между целями и средствами, стратегия ухода становятся причинами того, что на основе наркотизма образуется определенная субкультура, в большинстве стран реально находящаяся за рамками «нормального» общества. Выделяются три типа девиантных субкультур (Там же, с. 334–354):

1. «Криминальная» субкультура. Ее члены для достижения цели используют противозаконные средства.

2. «Конфликтная» субкультура. Ее члены фактически изменяют цели и нормы, существующие в обществе, т. е. принимают свои, которые находятся в оппозиции к общепринятым.

3. Субкультура «ухода». Ее члены не принимают ни средства, ни цели, принятые обществом. Единственный выход для них — это уйти.

Такое понимание наркотиков подчеркивает их свойство выступать средством самоутверждения, а также способом ухода от ответственности, от трудовых обязанностей, налагаемых на молодых людей обществом. Подобное стремление уйти от ответственности, познать свое внутреннее «Я» возникает у молодежи в процессе социализации.

Специфика социализации в современном обществе заключается в том, что из-за ослабления института семьи дети слишком рано предоставлены сами себе. При этом школа и традиционная молодежная субкультура не могут реализовать потребности всех молодых людей и контролировать их. Контркультура предоставляет альтернативные возможности для самореализации (Давыдов, Роднянская, 1980).

Молодежная субкультура крупных городов тесно переплетена с субкультурой наркотической. Об этом свидетельствуют широкая распространенность наркотиков и осведомленность о них молодых людей, присутствие в молодежном слэнге слов и высказываний, берущих истоки в традициях наркопотребления, вылетенность соответствующих норм поведения и ценностей в молодежную среду. Отсюда — «нормализация» наркотиков, присущая молодежной субкультуре. Однако, несмотря на то, что молодежная субкультура

содержит элементы наркотической, нельзя говорить об их тождественности.

Как известно, субкультурные сообщества тем более сплочены, чем более энергично они отторгаются. Субкультура формируется в результате интеграции людей, чья деятельность и образ жизни противостоят господствующим в обществе. На сегодняшний день следует признать, что циркулирующая в обществе информация о реальной специфике молодежного поведения, связанного с потреблением наркотиков, зачастую отрывочна и в значительной мере мифологизирована.

Межпоколенческий разрыв между родителями, учителями, чиновниками и современной молодежью, временами — излишняя драматизация наркотизма усугубляют сложившуюся ситуацию, усиливая субкультуральные противоречия и создавая предпосылки к формированию ретристских субкультур, паттернов девиантного поведения у молодых людей, зачастую, по социальным меркам, вполне благополучных.

К формированию ретристских субкультур, в том числе и наркотической, приводит Гилинский (1996, с. 286): 1) личная неустроенность и неудовлетворенность (как результаты противоречий социально-экономического развития, социальных условий бытия и т.д.); 2) неспособность или неприятие человеком активных форм самоутверждения, преодоления конфликтных ситуаций, фрустрации («двойная неудача»); 3) потребность в общении, в референтной группе (например, «выбираются не наркотики, а компания»); 4) интеграция неформальных групп как следствие давления социального контроля.

### **6.2.3. Интеракционистский подход**

Сторонники интеракционизма в объяснении девиантности исходят из представления о том, что не существует абстрактных понятий «девиантное поведение» и «девиант». Такие понятия появляются только в результате определенного восприятия людьми друг друга в ходе взаимодействия. К теориям этого направления относятся теория «драматизации зла» Франка Танненбаума, теория второй девиации Э.Лемерта, теория девиантной карьеры Г.Беккера, теория моральной карьеры человека с ментальными расстройствами, теории навешивания ярлыков.

Автором «драматизации зла» является Ф.Танненбаум (конец 1930-х гг.) (Tannenbaum, 1938). Его теория состоит в том, что определенные поступки общество клеймит как девиантные. Путем «драматизации зла» и популяризации преступников общество формирует определенную репутацию и вынуждает «преступника» придерживаться преступной роли.

Э.Лемерт, создатель теории вторичной девиации, выделяет первичные и вторичные девиации (Lemert, 1967). Автор утверждает, что первичная девиация — это отклонение от нормы в условиях аномии. Она может никак не влиять на психологическую структуру индивида. Вторичная девиация — девиантное поведение, используемое в качестве защиты, нападения или приспособления. Она формируется на основе реакции общества на первичную девиантность — человек, которого назвали девиантом, начинает осознавать себя девиантом. Происходит так называемое «ролевое поглощение», т.е. процесс вживания человека в роль девианта. Его дальнейшее поведение направлено на то, чтобы оправдать эту роль. При этом степень принятия им роли зависит от того, с какой продолжительностью, частотой и интенсивностью она навязывалась ему окружающими, а также от способности сопротивляться этому воздействию. Согласно Э.Лемерту, изучение вторичной девиации имеет большее практическое значение, чем изучение первичной девиации.

Теория девиантной карьеры Г.Беккера, выдвинутая в начале 1960-х гг., состоит в том, что признание поступка девиантным в результате стигматизации способствует формированию девиантной карьеры (Becker G., 1976). Г.Бэкер показывает, что девиантность — это не свойство самого деяния, а следствие применения таких норм и санкций, посредством которых человека клеймят как девианта, т.е. социальные дефиниции девиантности делают те или иные поступки девиантными.

Э.Гоффман, создатель теории моральной «карьеры» человека с ментальными расстройствами, в начале 1960-х гг. развил идею теории социальной организации политического ареста (Goffman, 1961). Он исследует «моральную карьеру» пациентов психиатрических учреждений на основе «Я-концепции». Можно сказать, что автор описывает процесс формирования ярлыка «я — психически больной» (девиант) в условиях психиатрической клиники. При этом он исходит из представления о том, что социальная жизнь подобна

театру — каждый человек является в ней и актером, и зрителем одновременно.

### **6.3. Социологические и культурологические модели наркотизма на уровне вторичной группы**

#### **6.3.1. Теория социальных изменений**

Теории деформаций (социальных изменений) объясняют различные формы социальных отклонений через противоречия, возникающие в социальной структуре общества и/или в культуре. Стронники такого подхода считают, что изначально все члены общества склонны к согласованному, «правильному» поведению (внутренняя солидарность по Э. Дюркгейму). И только непредвиденные изменения (культурные или/и социальные) могут стать причиной того, что некоторые члены общества начинают совершать девиантные поступки. Таким образом, причина девиаций кроется в общественных явлениях социального, экономического, демографического или иного характера. В связи с этим мнение, что наркотика — это принадлежность маргинальных слоев общества, например, тюремной культуры, а также что рост уровня наркотизма происходит, как правило, за счет социально незащищенных слоев общества, является вполне логичным.

#### **6.3.2. Концепции солидарности**

Понятие социальной солидарности является одним из важных в социологии Э. Дюркгейма. Классификация связанных с солидарностью понятий дуальна, что, в свою очередь, соответствует двум типам социальности: простой, основанной на кровном родстве, и сложной, основанной на специализации функции, возникшей в процессе разделения общественного труда. Для простой социальности характерна механическая солидарность однородной группы, для сложной — органическая солидарность.

Для поддержания механической солидарности достаточно репрессивного права, предусматривающего жестокое наказание нарушителей (например, потребителей наркотиков в советские времена записали в психиатрические клиники, а сейчас — в пенитенциар-

ные учреждения). Органической солидарности должно быть присуще реститутивное («восстановительное») право, функция которого сводится к «простому восстановлению порядка вещей» (Дюркгейм, 1991, с. 109).

Анализируя рост наркотизма в современном российском обществе с точки зрения концепции солидарности Э. Дюркгейма, можно видеть снижение степени интеграции отдельных индивидов в общественные процессы в результате гражданских конфликтов, что стало причиной проявления различных форм девиантного поведения. Соответственно, если следовать логике Дюркгейма, возможно сократить рост наркомании через повышение сплоченности современного российского общества.

Для Э. Росса солидарность и сплоченность вторичны по отношению к социальному контролю (Ross, 1904). Именно контроль связывает индивидов и группы в организованное целое. Ключевое понятие концепции Росса — «повиновение». Оно может выступать в двух формах: лично-неофициальной и безлично-официальной. Первая основана на согласии. Вторая обеспечивается посредством контроля. Россом предложена и первая классификация механизмов социального контроля: внутренний контроль — этический и внешний — политический. Для первого важны групповые цели, для второго — институционализированный аппарат средств (правовых, образовательных и др.). Росс рассматривает семью как фактор социального контроля, формирующего и внедряющего модели поведения. Интернализация (усвоение) индивидом этих моделей в качестве личных идеалов наилучшим образом обеспечивает послушание. Соответственно семья, по Россу, является основным институтом превенции девиантных форм поведения, в том числе и наркотизма. Очевидно, чтобы регулировать процесс формирования зависимо-го поведения, должны быть сформированы модели «правильного» поведения, которые будут прививаться индивиду через первичную социализацию в семье.

Семья играет важную роль как в приобщении индивида к наркотикам, так и при отказе от их употребления. Большинство программ превенции и помощи зависимым включает в себя работу с семьей. Более того, близкие зависимого от наркотика называются специалистами «созависимыми», так как постоянно включены в его жизнь в социальном и психологическом плане.

### 6.3.3. Социальная стратификация

Посвящены теме социальной регуляции поведения людей многие теоретические работы П. Сорокина. Его первый крупный научный труд «Преступление и кара, подвиг и награда» посвящен механизмам социального контроля (Сорокин П., 1999). Существуют устойчивые формы социального поведения — «должное», «рекомендуемое», «запрещенное» и формы социальной реакции на них — негативные (кара) и позитивные (награда) санкции. В целом эти формы и составляют регулятивную субструктуру общества. В своей «Системе социологии» Сорокин, отдавая дань проблеме социального порядка, рассматривает механизм регуляции «организованных» форм поведения. Социальные реакции на биопсихические стимулы, многократно повторяясь, складываются в привычку, а будучи осознаны, — в закон. Совокупность осознанных форм поведения в различных областях общественной жизни образует институты, а совокупность институтов составляет социальный порядок, или организацию.

Два из базовых понятий социологии Сорокина — социальная стратификация и социальная мобильность. Отсюда — центральное место понятия «статуса» как совокупности прав и обязанностей, привилегий и ответственности, власти и влияния личности. Затрудненная вертикальная мобильность, в конце концов, приводит к революции — «перетряхиванию» социальных страт. Неестественный и насильственный характер социальных революций предопределяет их нежелательность в общественном развитии (Сорокин, 1920).

### 6.3.4. Состояние аномии в России

По мнению Я. Гилинского, в российской действительности в иерархии противоречий социально-экономического развития, составляющих «причинный комплекс» девиантного поведения, наиболее значимо противоречие между относительно равномерно растущими потребностями и весьма неравными возможностями их удовлетворения, зависящими, прежде всего, от социальной позиции индивидов и общественных групп, их места в социальной структуре. Иначе говоря, источником девиантного поведения как социального явления служит социальное неравенство (Гилинский, 1991, с. 75).

Для молодежи это противоречие принимает особенно острый ха-

ракти в силу стремительно растущих потребностей, развитых физических, интеллектуальных, волевых, эмоциональных личностных свойств при низком (маргинальном) статусе. В условиях социальной аномии и низкой респонсивности (уровня реагирования) общества количественно растут социальные девиации и прежде всего — у молодежи (Гилинский, 2001; Гилинский и др., 2001). Это проявляется в относительно высоком уровне криминальной активности, в росте ретренистских проявлений, особенно в наркотизации (Гилинский, 2001, с. 29).

### 6.3.5. Теории социального научения

Начало теориям социального научения положило исследование девиаций среди подростков Чикаго, проведенное в 1920-х гг. К. Шоу и Г. Маккеем (Шоу, Маккей, 1966). Авторами был сделан вывод, что высокий уровень девиаций является результатом передачи (трансляции) традиций, определяющих такой тип поведения в рамках данной культуры. Трансляция культуры — это социальный механизм, посредством которого традиции девиантного поведения данной культуры передаются от одного поколения другому. К теориям социального научения относятся теории дифференцированной связи, дифференцированного подкрепления и дифференцированной идентификации.

Э. Сатерланд в своей теории дифференцированной связи (конец 1930-х гг.) рассматривает, как процесс научения определяет трансляцию культуры. Концепция построена на том, что все люди в процессе общения обучаются криминальному поведению. Особенно интенсивно это происходит в кругу близких людей. В процессе научения происходят передача технических приемов исполнения криминального поведения и формирование «криминальных» мотивов, отношений, оценок. Таким же образом можно научиться законопослушному поведению. Вопрос лишь в том, какие принципы будут преобладать в кругу людей, в котором формируется человек. Именно в этом и заключается дифференцированность связи. То есть когда в социальном окружении подростка потребление наркотиков является если не нормой, то хотя бы не порицается, то это будет способствовать его вовлечению в наркотизацию.

В середине 1960-х гг. Р. Баргес и Р. Эйкерс развили идеи Э. Сатерланда, создав теорию дифференцированного подкрепле-

ния. Авторы утверждают, что научение тому или иному (преступному или не преступному) поведению зависит не только «от компани», но и от силы поддерживающих факторов — наказания и вознаграждения. Если преступное поведение подкрепляется более активно, чем не преступное, то происходит научение преступному поведению. Основное положение теории дифференцированной идентификации, созданной Д. Глэйзером в 1950-е гг., состоит в том, что человек определяет, что является девиацией, а что — нет, в зависимости от того, как определяют девиацию те, с кем он себя идентифицирует (Глэйзер, Райс, 1966). Эта теория характерна для субъективистского подхода в социологии.

Применительно к ситуации наркотизма здесь речь идет о том, что если нормы и ценности «дворовой» культуры, в том числе связанной с наркотическим экспериментированием, подкрепляются сильнее, чем семейные нормы, то очевидно, что наркотическое поведение лучше будет усвоено подростком.

### **6.3.6. Концепции стигматизации**

Кроме теорий социализации большое значение применительно к объяснению девиантного поведения имеет концепция стигматизации. Этот подход игнорирует нормы в качестве определяющего фактора для описания отклонения. В рамках данного подхода важнее то, какова общественная реакция на то или иное поведение индивида. Именно общество определяет девиантность конкретного поступка.

Приняв эту точку зрения, можно говорить, что формы поведения сами по себе не различаются как девиантные или не девиантные. Но люди, занимающие сопоставительские позиции (конформисты), расценивают и интерпретируют поведение других членов общества как девиантное и таким образом «превращают» людей в девиантов (Kitsuse, Spertor, 1977). Следовательно, «девиант — это тот, к кому был приклеен ярлык девианта. Девиантное поведение — это поведение, которое обозначено другими членами общества как отклоняющееся поведение» (Becker G., 1976, p. 53).

К собственно субъективистскому подходу к девиации относятся: теории групповых интересов, статусных политических убеждений, теории организационного определения девиации, а также сторонников интеракционизма и сторонников символического интеракци-

онизма. Эти воззрения отличаются тем, какие именно социальные группы они рассматривают в качестве основного источника формирования представлений о том, является ли поведение девиантным, а также тем, как они описывают процесс формирования представлений о девиантном поведении.

Теории групповых интересов исследуют социополитико-экономические факторы, участвующие в создании определений девиации (ярлыков). Основная идея теорий групповых интересов заключается в том, что одна или более общественных групп, захватив политическую власть, могут влиять на процесс принятия законов. То есть существует реальный шанс, что в законах, пролоббированных ими, будут зафиксированы нормы именно этой группы, из которых вытекают и определение девиантных моделей поведения. Отсюда определение девиации является следствием политической борьбы.

Теория статусных политических убеждений была выдвинута Ж. Гасфелдом в начале 1960-х гг. и состоит в том, что утвердившаяся у власти группа способна повсеместно насаждать свои ценности и особенности своего стиля жизни (Gusfield, 1986). Так, если ценности и стиль жизни другой группы, не утвердившейся у власти, противоречат или даже угрожают ценностям и стилю жизни правящей группы, то правящая группа может объявить угрожающую группу и ее ценности девиантными.

Теории организационного определения девиации ставят во главу угла деятельность организаций социального контроля (полиции, социальных служб и проч.). Именно эти организации являются «производителями» ярлыков девиантности. Каждая такая организация действует по определенным формальным нормам (правилам). Но внутри нее действуют и некие неформальные нормы. Организационные теории исследуют роль каждого из этих компонентов в определении девиантности. К этим теориям относятся концепция социальной организации полицейского ареста Д. Блэка и теория «создания слепого человека».

Концепция социальной организации полицейского ареста Д. Блэка была сформулирована в начале 1970-х гг. (Black, 1976; 1989). Блэк рассматривает ситуацию, когда в полицейском управлении существуют неформальные правила, которые могут повлиять на арест одного человека (даже если он не виновен) и отказ от ареста другого (даже если он виновен). Блэк утверждает, что ес-



ли эта ситуация реально существует, то можно говорить о том, что институт полиции «продуцирует» девиации, формируя определенные девиации и девиантного поведения (так называемая «селекция уголовной юстиции»).

В конце 1960-х гг. Р. Скотт исследовал, каким образом организации для слепых «создают» слепоту (Scott, 1969). В рамках таких организаций происходит навязывание и пациентам, и обществу точки зрения, что слепой — это девиант. В этом и состоит теория «создания слепого человека».

Определительные теории девиации исследуют процессы социального взаимодействия, в результате которых человеку навешивается ярлык — «девиант». Теория ретроспективной интерпретации была создана Дж. Китсусом (Kitsuse, Srestog, 1977). В начале 1960-х гг. он описал процесс, когда социальное окружение с целью «легализовать» присвоенный человеку ярлык рассматривает и объясняет его поведение под другим углом зрения.

Авторы теории девиации и благонравия, выдвинутой в начале 1970-х гг., Д. Стиффенсмейер и Р. Терри говорят о том, что «девиация — это не что иное, как определение, которыми одни люди обозначают других» (Steffensmeier, Terry, 1975). В рамках этого подхода были изучены механизмы такого обозначения, а также предположенность обществу такого обозначения, а также предположения в зависимости от возраста, пола, национальности, внешности девианта и проч.

## **6.4. Социологические и культурологические модели наркотизма на уровне мирового сообщества**

### ***6.4.1. Теория социальной дезорганизации***

Сторонники теорий социальной дезорганизации утверждали, что нормальное функционирование общества возможно лишь тогда, когда существуют общепринятые правила (нормы), которые говорят о том, как должны вести себя люди, выполняющие определенные социальные роли. Социальные проблемы возникают в результате нарушения этих правил. Такие нарушения проявляются в виде совершения преступлений, употребления наркотиков, делин-

квентности, проституции и других видах поведения, характерных для представителей низшего класса.

В рамках группы теорий так называемой социальной дезорганизации выделялись различные причины девиантного поведения. Некоторые авторы считали, что причина состоит в том, что группы иммигрантов приносят с собой культуральные нормы, которые противоречат нормам того общества, в которое они входят. Например, употребление наркотиков является незаконным в США, и в то же время в других культурах это либо является культурной традицией (традиционные общества), либо официально легализовано (Голландия и некоторые другие страны).

Р. Миллс полагает, что источником социальных проблем являются противоречия, исходящие из классовой структуры общества. С его позиций, всю историю человечества можно рассматривать как конфликт между теми немногими, кто контролирует ресурсы, и остальными. В качестве ресурсов Р. Миллс выделяет богатство (собственность), доход (зарплата), влияние (способность принимать такие политические и социальные решения, которые влияют на все общество) и культурные ценности (представления о правильном и ошибочном, прекрасном и безобразном) (по: Simon R., Henderston, 1996).

Л. Козером была детально разработана теория социального конфликта и акцентирована как основополагающей и конструктивный элемент социальной организации. По определению Л. Козера, социальный конфликт — это борьба за ценности и притязания на статус, власть и ресурсы, в ходе которой оппоненты нейтрализуют, наносят ущерб или устраняют своих соперников (Козер, 2000, с. 32). Это рабочее определение представляет собой лишь отправную точку исследования. Нужно различать конфликт и враждебное, или антагонистическое, отношение. Социальный конфликт — это всегда социальное взаимодействие, тогда как отношение или чувство представляют собой только предрасположенность к действию. Предрасположенность необязательно выливается в конфликт; важнейшими промежуточными переменными, влияющими на возникновение конфликта, являются степень и способ легитимации власти и системы статусов (Там же, с. 59).

Конфликт не всегда дисфункционален по отношению к системе, в которой он возникает, часто конфликт необходим для ее сохранения. Если нет способов выразить враждебность или недовольство

по отношению друг к другу, члены группы могут пережить глубокую фрустрацию и прийти к полному разрыву отношений. Обеспечивая свободный выход сдерживаемым враждебным эмоциям, конфликт служит сохранению групповых отношений.

Социальные системы создают особые институты, служащие отводу враждебных и агрессивных эмоций. Такие институты, выполняющие роль защитных клапанов, помогают сохранить систему, предупреждая возможный конфликт или сводя к минимуму его разрушительные последствия. Они представляют как замещающие объекты, в отношении которых допустимо выражение враждебности, так и средства такого выражения. Эти «защитные клапаны» не дают враждебным эмоциям выплеснуться на их непосредственный объект. Однако подобные замещения влекут определенные издержки как для социальной системы, так и для индивида. В системе ослабевают стимулы к изменению, позволяющему приспособиться к меняющимся условиям внешнего мира. Что касается индивида, то в нем происходит накопление негативных эмоций — потенциала разрушительного взрыва (Там же, с. 70). Л. Козер рассматривает девиацию как поведение, основанное на принципах чужой группы или культуры. Согласно этой теории, если культура или группа ничто не угрожает, уровень девиантного поведения увеличивается. Ситуация угрозы приводит к увеличению слюбоности членов данной общности и ужесточению мер наказания за девиантное поведение, поэтому количество девиантных поступков уменьшается. Как видим, такой подход идет в параллель с традиционными объяснениями социального порядка и слюбоности.

Соответственно в рамках конфликтологического подхода Л. Козера наркотизм, по сути, является свойством инородной культуры, которая может дисфункционализировать жизнь общества. Провнесение негативных проявлений, в данном случае наркотизма, основано на концепции «чужого другого» и является лакмусом для уровня слюбоности общества (очевидно, в противостоянии «чужой» культуре). Таким образом, рост наркотизма в той или иной общности может показать, что происходит кризис в самоопределении культуры, и она становится зависимой от других культур и восприимчивой к впитыванию различных девиантных форм поведения.

Конфликтными по сути являются и концепции, объяснитель-

ные модели которых базируются на экономически обусловленных факторах. Так, марксистская теория девиации С. Спайтзера появилась в 1970-е гг. Согласно ей, в рамках противоречивого капиталистического способа производства происходит формирование групп людей, для которых криминальное поведение, преступная деятельность становятся средством выживания (Spitzer, 1974).

Эта идея была дополнена Р. Куинни: преступление можно рассматривать как форму сознательного сопротивления при переходе общества от одной формации к другой (например, от капитализма к социализму) (Quinney, 1970).

Концепция роли капиталистических интересов в формировании девиаций продолжает традиции неомарксизма. Государство защищает интересы правящего капиталистического класса посредством своих институтов «системы криминальной юстиции», которая прикрывается названием «закон и порядок». Именно поэтому представители капиталистического класса редко имеют разногласия с законом, а представители рабочего класса постоянно являются объектом воздействия системы санкций, хотя бы просто потому, что капиталистический класс поставил на них клеймо девиантов.

С другой стороны, сегодня исследователи ведут речь о нормализации наркотизма — о выведении наркотических практик из дискурса «исключительности», экстраординарности, редкости, свойственных лишь низшим, маргинальным слоям элите общества; о широком распространении наркотических практик, превращении их в привычку, «нормальную» для широких слоев молодежной популяции общества (Омельченко, 2000, с. 30).

На идеях К. Маркса о классовом конфликте основаны теории структурного подхода. В качестве примеров теорий этого направления можно привести концепции Я. Тэйлора, П. Уолтона и Д. Янга, а также С. Спайтзера и Р. Куиннея. В 1970-е гг. Я. Тэйлор, П. Уолтон и Дж. Янг разработали теоретический подход, получивший название «новая криминология». Они выдвинули идею, что преступное поведение как форму девиантного поведения необходимо изучать в рамках широкомасштабных политико-экономических процессов, в определенном обществе, в определенный исторический период (Taylor I., Walton, Young, 1973).

#### 6.4.2. Глобализм

Глобализм. Понятие «глобализация» многозначно и дискуссионно. Под глобализацией понимают: развитие экономической и политической взаимозависимости стран и регионов мира до такого уровня, на котором становится возможной и необходимой постановка вопроса о создании единого мирового правового поля и мировых органов экономического и политического управления; процесс сочленения различных компонентов человечества в ходе его эволюции в противоположность процессу дифференциации человечества; всеобщий обмен в масштабах человечества и др.

Сторонники и противники глобализации не создают отдельных теорий девиантного поведения. Скорее, исследователи пытаются определить, привела ли глобализация к увеличению или уменьшению уровня девиантного поведения, и объяснить, почему это произошло. При этом некоторые исследователи определяют связь глобализации с увеличением или уменьшением отдельных видов девиантности, а другие рассматривают связь глобализации и девиаций в целом.

Большинство исследователей (например, Р. Гартнер, Ч. Остенл) считают, что число девиаций увеличилось в результате глобализации. При этом Р. Гартнер рассматривает только такие виды девиаций, как экономические и корпоративные преступления (Gartner, 2001). Она утверждает, что количество первых возросло в результате развития электронных технологий и появления новых мотивов и возможностей для совершения экономических преступлений в условиях глобализации. Причиной увеличения уровня корпоративных преступлений явилось затруднение социального контроля над ними в ситуации глобализации из-за того, что они по-разному определяются в разных странах.

Ч. Остенл рассматривает более широкий, чем Р. Гартнер, диапазон преступлений: уличные, политические, корпоративные, организованные и преступления, совершаемые «большими воротничками» (Ostenle, 1998). С его точки зрения, количество этих преступлений возросло потому, что в результате глобализации мир разделился на две категории людей: «буржуазия» и «рабочих и критиков». Согласно Ч. Остенлу, «буржуазия» разработала такую систему законов, которая защищает ее частную собственность и подавляет интересы «рабочих и критиков», и такую концепцию тюрьмы, ко-

торая позволяет заключать в тюрьму тех, кого она разорила, или тех, кто выступает против системы, обеспечивающей богатство богатым и смерть бедным. Это привело к возрастанию девиантного поведения среди «рабочих и критиков».

Разделение людей и социальных групп на две категории — «включенные» и «исключенные» — также характерное явление для глобализации. Первые активно участвуют в политической, экономической и культурной жизни общества, именно от них зависят мировая политика, экономика и культура. Вторые отдалены от средств производства, не могут влиять на решения, принимаемые во всех областях общественной жизни, и вынуждены заботиться только о том, чтобы выжить. Такое положение приводит к увеличению случаев девиантного поведения в группе «исключенных». Данную концепцию можно распространить не только на преступность, но и на такие формы девиаций, как терроризм, алкоголизация, наркотизм и проституция.

Еще одной причиной повышения уровня девиаций в результате глобализации, с точки зрения Я. Гилинского, является интернализация различных форм девиантного поведения: глобализация приводит не только к формированию единой мировой экономики, политики и культуры, но и к образованию единой системы организованной преступности, проституции, наркотизма, терроризма.

Некоторые исследователи, напротив, высказывают предположение о том, что, хотя глобализация и не привела к резкому сокращению девиантного поведения в целом, можно говорить о сокращении некоторых видов девиаций в результате глобализации. Так, Дж. Д. Сейтз утверждает, что глобализация привела к созданию новых видов трудовой деятельности не только в развитых, но и в развивающихся странах и странах «третьего мира» (Seitz, 2002). Кроме того, глобализация позволила снизить уровень бедности в странах с низким уровнем развития экономики. В связи с этим можно наблюдать снижение количества преступлений, вызванных нищетой и голодом.

В современном наркотизме существует ряд факторов, позволяющих говорить о нем как о глобальном явлении.

Во-первых, макроэкономические факторы: большинство стран мира, так или иначе, играют определенную роль в мировой нарко-торговле либо как производители и поставщики, либо как покупатели.

Во-вторых, криминологические факторы: ведущую роль в мировой наркоторговле играет организованная преступность, которая в данном случае носит транснациональный характер. Организованные преступные сообщества объединяются, разрабатывают сложные схемы перевозок и продаж наркотиков, снижают издержки, вовлекают в распространение наркотиков людей различных национальностей, возраста, пола и т.д. Наркобизнес, осуществляемый организованными преступными сообществами, приносит многомиллиардные прибыли. Руководство транснациональными преступными организациями осуществляется высокоэффективно и является хорошо законспирированным.

В-третьих, культурные факторы: в последние годы наротики перешли из субкультуры в массовую культуру, нормы и ценности которой транслируются посредством СМИ на большинство стран — потребителей их продукции. Субкультурные группы, в которых использование наркотиков являлось обычной практикой, начинают растворяться в более широких группах или сообществах, ассимилируясь с «нормальными» сверстниками. Спрос на наркотические вещества в развитых странах, выступающих покупателями на рынке наркотиков, обусловлен тенденциями развития современной массовой культуры, в которой наротики занимают не последнее место. Здесь прослеживается прямая связь с индустрией развлечений, широко развитой в США, Западной Европе и других странах-потребителях.

В-четвертых, правовые факторы: противостояние двух концепций социального контроля над наркотизмом — «война с наркотиками» («war on drugs») и «сокращение вреда» («harm reduction»). Результатом этого противостояния является существование разных, противоположных по смыслу законодательств, различных органов исполнения законов и т.д.; постоянно ведутся переговоры по принятию единых законов.

В-пятых, политические факторы: образование международных организаций и союзов в сфере контроля над наркотиками сегодня более похоже на формирование правительства — созданные организации влияют на правительства разных стран. С другой стороны, сильное лоббирование идет со стороны организованной преступности, наркомафии: они влияют на принятие законов; существует коррупция исполнительной и законодательной власти; происходит

прямое проникновение во власть лидеров или ставленников организованной преступности.

И в-шестых, социальные факторы. По сути, они являются результатом пяти вышеперечисленных групп факторов. Социальные факторы глобализации есть результат неравномерного развития мирового сообщества. Разделение стран на развитые и развивающиеся, выделение стран «третьего мира» — все это есть результат социального неравенства. Часто переживаемые странами «третьего мира» кризисы — социально-экономические, демографические, политические — становятся причиной нищеты и голода, гражданских военных конфликтов.

Все перечисленные факторы связаны между собой. Массовая культура влияет на спрос и формирует предложение, что, соответственно, оказывает непосредственное влияние на макроэкономические процессы. Объединение организованных преступных групп в транснациональные корпорации вынуждает правительство разных стран создавать международные организации для противостояния им и контроля над ростом наркотизма. Транснациональные преступные организации «отмывают» доходы от наркобизнеса в различных странах и вкладывают их в легальную экономику, в лоббирование, что, несомненно, также оказывает существенное воздействие как на макроэкономические процессы, так и на формирование массовой культуры, укрепление позиций организованной преступности и, как ни парадоксально, расширение власти и влияния всемирных организаций по контролю за наркотиками и наркобизнесом.

Часть II  
МОДЕЛИ КОНТРОЛЯ  
НАРКОПОТРЕБЛЕНИЯ

## МОДЕЛИ ЛИЧНОСТНОГО КОНТРОЛЯ (САМОКОНТРОЛЯ)

### 1.1. Психодинамические модели личностного контроля

#### 1.1.1. *Психоаналитическая модель личностного контроля*

В разумном развитии *суперэго* как дополнительной системы контроля внутри человека Фрейд видел путь предупреждения отклонений в развитии и поведении. *Суперэго* формируется на основе механизма идентификации, через которую дети учатся поведению в соответствии со своим полом и нормами, демонстрируемые значимыми людьми, что важно в организации воспитательного процесса. В случае уже имеющегося поведения, над которым человек потерял контроль, контроль восстанавливается на основе приобретенного инсайта, выбора путей решения проблемы и их реализации, приводящей к тому, что слепой (зависимый) поступок заменяется выбором (Cooper, 1996).

Признавая значимость принципа удовольствия для психической жизни человека, Фрейд отмечал, что этот принцип не управляет течением психических процессов, он может тормозиться. (Этот же термин «торможение» использовал и И. М. Сеченов.) Более того, Фрейд признавал опасность и даже непригодность этого принципа для самосохранения человека. «Под влиянием стремления организма к самосохранению этот принцип сменяется “принципом реаль-

ности», который, не оставляя конечной цели достижения удовольствия, откладывает возможность удовлетворения и временно терпит неудовольствие на длинном окольном пути к удовольствию» (Фрейд, 1997а, с. 398). Однако если *ид* сильное, личность подчиняется инстинктам. Если требования среды сильнее *эго*, личность подавляется. Если слишком большой силой обладает суперэго, личность следует должностованию, подавляя собственные интересы. У здоровой личности наблюдается равновесие сил, взаимоотношения которых разыгрываются на бессознательном уровне.

### 1.1.2. Психосоциальная модель личностного контроля (Э. Эриксон)

Способность человека контролировать свое поведение в психосоциальном направлении психоанализа связывается с *эго*, сила которого растет в ходе психосоциальных приобретений в ходе разрешения нуклеарных конфликтов жизни на пути к зрелости. Самоконтроль и сила воли рассматриваются как базисные добродетели, как ценности, к которым человек приобретает в результате бунта автономии против зависимости.

### 1.1.3. Адлеровская модель личностного контроля

Согласно А. Адлеру (1997), контролю поддается то поведение, цели которого осознаны. Исследуя «проблемные личности», Адлер обнаружил, что неосознаваемые цели их поведения были неудачными (внимание, власть, реванш или несостоятельность — ошибочные цели поведения по Адлеру), все их частные действия были «рациональными», несмотря на то, что обычными людьми воспринимались как «аномальные». «Их поведение кажется нам “аномальным”, поскольку оно противоречит тому “разуму, который нас всех соединяет”, здравому смыслу. Тем не менее они действуют правильно в соответствии со своей системой отношений. Но так как эта система отношений игнорирует общественную пользу, чувство общности и другие качества, например, мужество, развиты у них недостаточно для решения жизненных проблем, связанных с общественной пользой» (Адлер, 1997, с. 248).

## 1.2. Модели личностного контроля, ориентированные на личность, ее опыт и взаимоотношения

### 1.2.1. Клиенто-центрированная модель личностного контроля

Согласно этой модели, человек, осознающий собственные переживания, приобретает также и чувство самоконтроля. Обретение самоконтроля способствует обретению психологической силы личности. В одной из своих работ К. Роджерс (1997, с. 63) описывает представления своей клиентки о поведении, которым она перестала управлять. Клиентка воспринимала свой действия как будто не свои собственные. Выход из такого состояния К. Роджерс видел в осознании клиентом своего восприятия и в его переживании, в движении человека к себе самому, чтобы «стать подлинно самим собой», поскольку сознательное признание импульсов и восприимчивый увеличивает возможности сознательного контроля.

### 1.2.2. Экзистенциальная модель личностного контроля

Экзистенциальная модель поведения акцентирует свободу выбора человеком своих действий в зависимости от обстоятельств. А поскольку человек свободен в своем выборе, а следовательно, в поведении, то он и отвечает за него. Контроль над поведением осуществляется экзистенциальными чувствами: вины, тревожности, стыда и др., мотивирующими человека на поиск альтернатив.

### 1.2.3. Гештальт-модель личностного контроля над поведением

Согласно Ф. Перлзу, движущей силой, снабжающей энергией все действия человека, его поведение, являются эмоции — язык самого организма. Они преобразуют возбуждение в соответствии с ситуацией, в которой необходимо действовать. Возбуждение трансформируется в специфические эмоции, а эмоции — в сенсорные и моторные действия (Перлз, 1996, с. 38). Но эти действия, если они несут опасность здоровью человека, могут быть остановлены, прерваны, причем на уровне актуального или возможного осознания.

#### 1.2.4. Трансактная модель контроля индивидуального поведения

Трансактная модель контроля индивидуального поведения описывается на понятие *эго*, выделенных Э. Берном (1992b). Таких состояний три — Ребенок, Взрослый и Родитель. Ребенок является источником спонтанных, архаичных, неконтролируемых импульсов. Родитель — педагог, знающий как себя вести, он склонен к поучениям. Взрослый следит за конфликтом между «надо» и «хочу». В наиболее простых трансакциях (единицах общения) и стимул и реакция исходят от Взрослых. Более сложными являются трансакции Ребенок — Родитель. Если ребенок здоров, то чаще стимул исходит от родителя, а реакция — от ребенка. Если ребенок болен, то родитель реагирует на стимулы, поступающие от ребенка. При нормальных человеческих отношениях стимул всегда влечет за собой уместную, ожидаемую и естественную реакцию. В социальной группе в каждый момент времени проявляется одно из состояний «Я», при этом люди с разной степенью готовности могут переходить от одного состояния к другому. Трансакции следуют в определенной последовательности, которая не является случайной, а планируется одним из состояний «Я». Требование адаптации предусматривает защиту Ребенка Взрослым или Родителем в новой социальной ситуации. В апробированных ситуациях планирование действий принадлежит ребенку.

## Глава 2

# МОДЕЛИ СОЦИАЛЬНОГО КОНТРОЛЯ

Существуют внутренние и внешние механизмы социального контроля, действие которых противостоит негативным проявлениям наркотизма. Внешний контроль осуществляется различными социальными институтами, организациями (семья, школа, общественная организация, полиция) и их представителями с помощью санкций — позитивных (поощрения) и негативных (наказания). Внутренний основан на интернализированных (усвоенных, воспринятых как свои собственные) ценностях и нормах и выражается в понятиях «честь», «совесть», «достоинство», «порочность», «стыд» (нельзя, потому что стыдно, совесть не позволяет). К внешнему контролю относятся и косвенный, связанный с общественным мнением, мнением референтной группы, с которой индивид себя идентифицирует (Гишинский, 2002, с. 304). Модель социального контроля над наркотизмом (рис. 10).

В рамках рассматриваемой тематики можно выделить три объекта воздействия социального контроля (поощрения или наказания): потребитель наркотиков, наркобизнес и наркотизм как социальное явление. Рассмотрим формы влияния механизмов внешнего и внутреннего контроля на каждый из объектов.

Внешние механизмы социального контроля при воздействии на потребителя наркотиков выражаются в действиях таких институтов, как полиция и здравоохранение (преследование, тюремное заключение, принудительное лечение и проч.). Теоретически в каче-



наркопотребителя до наркомании. *Harm reduction* — это, по сути, вовлечение наркозависимых в общественную жизнь.

Внутренний социальный контроль — нормы, ценности, первичная и вторичная социализации и прочее — воздействует в максимальной степени именно на потребителей наркотиков. Это выражается, с одной стороны, в культе здорового образа жизни, красоты, а с другой — в стигматизации потребителей наркотиков. Таким образом, модель социального контроля дифференцирует воздействие по форме и по объекту.

В рамках общесоциологических теорий рассматриваются фундаментальные проблемы существования общества. Одними из базовых для общественных наук являются проблемы социального контроля и социального порядка. Они, по сути, являются ключевыми для существования человеческого общества. Именно поэтому им, так или иначе, затрагивали практически все выдающиеся теоретики социологии — О. Конт, Г. Спенсер, К. Маркс, М. Вебер, У. Самнер, Т. Парсонс в рамках различных общесоциологических концепций.

О. Конт полагал, что общество связывается «всеобщим согласием» (*consensus omnium*). Один из двух основных разделов его социологии — социальная статика — представляет собой теорию общественного порядка, гармонии. Основные социальные институты (семья, государство, религия) рассматривались ученым с точки зрения их роли в интеграции общества, т.е. как институты социального контроля (Конт, 1910).

Г. Спенсер считал, что общественному организму присущи три системы органов: поддерживающая (производство), распределительная и регулятивная. Регулятивная функция обеспечивает подчинение составных частей (элементов) общества целому, т.е. выполняет функции социального контроля (Спенсер, 1897).

Из огромного научного наследия М. Вебера непосредственное отношение к проблеме контроля имеют его конструкции трех идеальных типов господства (законных порядков, легитимности): рационального, традиционного, харизматического. Каждому типу порядка соответствует определенный тип контроля за соблюдением этого порядка. Соответственно социальные типы легитимности, или порядка, можно рассматривать и как типы социального контроля. Сам Вебер полагал, что «легитимность порядка может быть гарантирована только внутренне» (Вебер, 1990, с. 641),

Модель социального контроля над нарколизмом

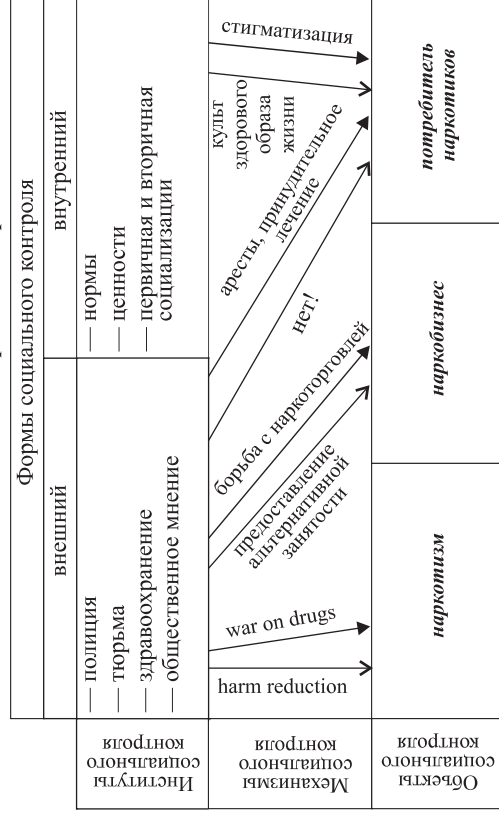


Рис. 10. Модель социального контроля над нарколизмом.

стве поощрения взамен на отказ от потребления наркотиков предлагаются социальные блага (уровень жизни, работа, возможность обучения и т.д.). В реальности государство не может предложить адекватное поощрение отказу от наркотиков.

Воздействие тех же институтов на наркобизнес выражается в борьбе с наркоторговлей. Как форма поощрения в данном случае действуют, например, такие механизмы, как предоставление на государственном уровне альтернативных вариантов занятости для населения тех местностей, в которых традиционно выращивают наркотикосодержащие растения. Наказание же на данном уровне служит основной целью деятельности многочисленных карательных организаций.

Механизмы воздействия внешних форм социального контроля на наркотизм как социальное явление можно выразить в двух политиках: *war on drugs* (наказание) и *harm reduction* (поощрение). Политика *war on drugs* включает в себя борьбу на всех уровнях: от

а именно: эффективно-эмоционально — преданностью; ценностно-рационально — верой в абсолютную значимость порядка как выражения непреложных ценностей; религиозно — верой в зависимость блага и спасения от сохранения порядка.

У. Самнер рассматривал процессы контроля общества над средой и принудительного «коллективного» давления на членов общества, обеспечивающие его сплоченность. Он предложил типологию источников (средств) коллективного давления: народные обычаи, включая традиции и нравы; институты; законы. Эти три социальных механизма обеспечивают конформизм, но недостаточны для солидарности, которая сама является побочным продуктом конформизма (Shmnet, 1906).

Р. Парк выделил три формы социального контроля: элементарные санкции, общественное мнение, социальные институты (Park, 1967). В том или ином виде эта классификация форм контроля широко используется различными авторами.

Проблема социального контроля весьма существенна для такого теоретического направления в социологии, как функционализм, составляя значимый раздел теории социального действия. По мнению ее крупнейшего представителя — Т. Парсонса, функции воспроизводства социальной структуры обеспечиваются системой верований, морально, органами социализации — семьей, образованным и т. п. (Парсонс, 1993). Нормативная ориентация в теории действия играет такую же роль, как пространство в классической механике. Парсонс описывает многочисленные механизмы социального контроля, смысл которых заключается в структурной организации «роли — статуса» индивидов с целью уменьшения социальной напряженности и снижения уровня девиаций. Это: институционализация (обеспечение определенности ролевых ожиданий); межличностные санкции и жесты; ритуальные действия (снятие напряженности символическим путем, укрепление господствующих культурных образцов); структуры, обеспечивающие сохранение ценностей и разграничение «нормального» и «девиантного»; структуры вторичной интеграции (приведение к норме тенденций к «отклонению»); институционализация системы, способной применять насилие, принуждение.

В рамках социокультурного подхода теорию социального контроля создал Р. А. Лашвер, рассматривающий социальный контроль как средство, обеспечивающее процесс усвоения индивидом культу-

ры и передачу ее от поколения к поколению. На индивидуальном уровне социальный контроль выполняет роль посредника между индивидом и конкретной ситуацией (по: Сапов, 1990, с. 140).

Все вышеперечисленные теории анализа феномена социального порядка, по сути, являются *концепциями социального контроля*. Очевидно, именно институты социального контроля — семья через социализацию, государство через законодательство, религия через веру — регулируют различные девиантные проявления в обществе. Например, для регулирования потребления наркотических веществ могут использоваться различные санкции — от законодательного запрета до убеждения в том, что это является смертным грехом.

Свое понимание социального порядка сложилось в современной социологии в рамках так называемого *системного подхода*. Благодаря Т. Парсонсу, К. Дойчу, Д. Эстону и многим другим в такой форме системная теория была воспринята социальными науками. При этом оставалось не проясненным, чем, собственно, являются системы, обладающие способностью сохранять себя посредством отношений обмена с окружающей средой и преобразовывать вход в выход. Очевидно, что эмпирические науки были не в состоянии решить эту проблему с помощью математической функции преобразования. Функционализм 1940-х и 1950-х гг. отвечал на этот вопрос формулировкой таких проблем, как сохранение состояния или поддержание границ (boundary maintenance), или с помощью обозначения структурной предопределенности (structural prerequisites) сохранения системы, однако подобные решения не отражали особенности социальных структур.

Иллюстрацией системного подхода могут служить работы Д. Ли (1997; 1998; 2000). В частности, в работе «Уголовно-статистический учет. Структурно-функциональные закономерности» рассматривается математическая модель наркотизма на основе анализа статистики (Ли, 1998). Статистика понимается автором в узком смысле этого слова, а именно как «совокупность сводных, итоговых показателей, относящихся к какой-либо области общественных явлений, подлежащей изучению» (у автора — преступности) (Там же, с. 27). Статистика — это или отражение реально наблюдающихся в обществе явлений «социальной патологии», т. е. наркомании, алкоголизма, преступности и т.п., или фиксация определенного исторического понимания того, что она фиксирует, или, наконец, отражение результатов деятельности органов, регистрирующих случаи, под-

падающие под определенные критерии в общности, или же все это вместе, взятое в различных пропорциях, или нечто иное, недоступное для нашего понимания на данном этапе развития науки.

Статистическая информация об объектах и явлениях жизни общества группируется в статистические совокупности, характеризующиеся наличием общих признаков, вычленившихся по одному или нескольким критериям общности. Такими критериями могут служить, например, тип поведения, поступки, привычки человека, которые общество расценивает как вредные, подрывающие правопорядок (хулиганство, преступность) и общественную мораль (наркомания, алкоголизм) (Там же).

Применение системного подхода к анализу преступности см. также (Вицин, 1980).

Э. Гидденс относит наркомизм, наряду с азартными играми, проституцией, к так называемым «преступлениям без жертв» — действиям, совершаемым индивидами без нанесения прямого вреда другим, но расцениваемым как незаконные (Гидденс, 1999, с. 144). Понятие «преступление без жертв» впервые употребил Э. Шур (Schur, 1965). В сущности, игроки или наркоманы становятся жертвами организованной преступности и, в свою очередь, причиняют вред семьям и близким людям. Однако, поскольку вред, причиняемый индивиду, — дело его собственных рук, многие считают, что правительство не должно вмешиваться в подобного рода деятельность и что такие привычки надо перестать оценивать как «криминальные».

Следуя логике постмодернизма, потребление наркотиков является одним из желаний, препятствовать которому система не может. Потребление наркотиков не является преступлением, причиняющим вред кому-либо, так же как и продажа наркотиков. Фактически, если продавец в магазине продает сигареты курильщику, у которого рак легких, торг — человеку, страдающему лишним весом или диабетом, водку — умирающему от цирроза печени, он наносит им ущерб, вполне сопоставимый с продажей наркотиков. Выделяя любые действия (потребление, изготовление, продажу, перевозку), связанные с наркотиками, мы фактически выделяем и исключаем их из общества как запрещенные, неправильные, подвергаем их остракизму и ставим огромное количество людей в позицию исключенных, не давая им возможность удолетворить свою потребность легальным путем.

Слабая эффективность существующей традиционной практики борьбы с наркоманией и наркобизнесом заставляет специалистов-ученых и практиков задуматься о приоритете тех или иных мер противодействия распространению наркотизма. Одной из таких альтернативных мер называют *легализацию наркотиков*, которая, по мнению автора, лежит в рамках постмодернистской парадигмы общества наслаждения.

Отправной точкой для рассмотрения легализации наркотиков явились явные неудачи запретительной модели. Сторонники данного подхода прямо исходят из поставленной запретительной моделью проблемы: если причина зла в незаконном использовании наркотических веществ и криминализации потребителей, то логичное решение — удалить все возможные «незаконные наркотики» должны быть легализованы, потому что только так может быть уничтожен «черный» наркотический рынок. Поставка психоактивных веществ должна регулироваться. Потребителям должны даваться соответствующие советы, как минимизировать проблемы потребления наркотических веществ. Необходимо увеличить ресурсы для лечения и профилактики наркомании, перераспределить огромные количества денег, которые выделяются на осуществление борьбы с наркотиками и теперь могут быть сэкономлены.

Проблема легализации наркотиков широко исследуется как зарубежными, так и российскими специалистами. Так, М. Позднякова для изучения данного вопроса использовала опрос экспертов методом деструктивной отнесенной оценки (ДОО) и вторичный анализ литературы (Позднякова, 1999). По результатам опроса, эксперты — сторонники легализации предлагают: снять запрет с потребления; создать пункты официального снабжения наркоманов наркотическим «пайком»; провести декриминализацию (допустить свободный оборот) некоторого количества наркотических средств для хронических наркоманов; более умеренные сторонники вводят понятие «менее опасные» наркотики (марихуана) и считают необходимым разрешить торговлю именно такими наркотическими средствами.

Для обоснования своей позиции эксперты приводят следующие доводы. Во-первых, Российская Федерация является участником Международного пакта о гражданских и политических правах, следовательно, РФ принимает, что каждый человек име-

ет право на самостоятельное решение относительно самого себя, своей судьбы. Во-вторых, история борьбы с наркотизмом демонстрирует безуспешность попыток решить сложные медицинские проблемы преимущественно запретительными мерами. В-третьих, ни один человек не имеет четкого представления о том, как решить проблему наркотиков, поэтому необходимы компромиссы, касающиеся законов и политики в области наркомании. Кроме того, необходимо оградить больных наркоманией от перегибов, вызванных прямойностью борьбы с наркотизмом. В-четвертых, в случае легализации наркотиков значительно снизятся цены на них, и таким образом будет ликвидирована экономическая база наркобизнеса, уменьшится число преступлений, совершаемых потребителями с целью приобретения наркотиков.

Противники легализации наркотиков выдвигают свои аргументы. Во-первых, немедицинское потребление наркотиков представляет значительную общественную опасность; наркотики — это не алкоголь и табак, оборот которых находится под специальным государственным и международным контролем, их потребление носит групповой характер, что предопределяет вовлечение молодежи в наркотизацию. Легализация наркотиков вызовет взрыв наркомании, подтолкнет к их употреблению молодых людей, которые в другой ситуации не стали бы этого делать.

Во-вторых, во многих странах предусмотрена строгая ответственность за употребление наркотиков (например, в Японии за прием сильных наркотических средств грозит наказание в виде лишения свободы до 10 лет, более легких — до 3 лет; во Франции — до 2 лет либо штрафные санкции; в Таиланде — 1 год и 10 лет; в Австралии — до 6 месяцев или штраф; в Египте — до 1,5 лет лишения свободы; существует ответственность в некоторых штатах США; с 1992 г. уголовная ответственность установлена в Италии); экспертами ООН неоднократно указывалось, что ослабление или снятие контроля над наркотиками в одной стране окажет отрицательное влияние на другие страны.

В третьих, аргумент о том, что закон не должен запрещать то, что не вредит окружающим, не является убедительным, поскольку последствия наркомании затрагивают не только самого потребителя, но и общество в целом. Необходимо поддерживать запрет, даже если он не выполняется всеми. Общество должно стремиться обез-

опасить себя от явлений, которые ставят под угрозу его стабильность.

В-четвертых, по мнению противников легализации, свободная реализация «чистого» наркотика в противовес суррогатам не снижает смертность наркоманов, поскольку они умирают чаще от передозировки препарата. Смягчить последствия явления, невозможно, так как нельзя с помощью легализации ограничить явления, способствующие распространению наркомании (нищета, преступность, болезни).

Расматривая вопрос о легализации наркотиков, нельзя не остановиться на опыте Голландии, где личное употребление марихуаны не преследуется с 1976 г. В Голландии работает более 1500 так называемых «кофешопов», где можно легально приобрести производные каннабиса. В них запрещено продавать алкоголь, вход разрешен только лицам, достигшим 18-летнего возраста, максимум «отпускаемого в одни руки» в течение дня товара не может превышать пяти граммов, складской запас — не выше пятисот граммов, торговля тяжелыми наркотиками не допускается, как и реклама в СМИ, афиширование ассортимента за пределами заведения.

Употребление наркотиков в Голландии ненаказуемо. Декриминализация понятий «наркоман» и «наркомания» дала возможность детального изучения и точной статистики наркотизма. Распространение инфекционных заболеваний сдерживается задачей шприцев, за которыми можно прийти в соответствующую организацию. Такая политика терпимости оказывается, безусловно, позитивное действие. Количество наркоманов в стране относительно стабильно и остается на уровне 1980 г., составляя около 3% от всего населения, а количество закоренелых наркоманов постепенно снижается. Препятствием, связанная с наркотиками, довольно успешно контролируется. Главное же — наркоманы остаются членами общества.

В современных российских условиях существует огромная опасность сделать потребителей наркотиков и зависимых, а также членов их семей «исключенной» группой. Во многом это уже происходит, так как все тяготы по общению, лечению, поддержке наркомана в тюрьме лежат на семьях. Семьи, в которых хотя бы один член употребляет наркотики, быстро нищают, осуждаются обществом и отрезаны от всех предоставляемых обществом благ.

Часть III  
МОДЕЛИ ПРЕВЕНТИВНОГО  
ВМЕШАТЕЛЬСТВА  
И КОРРЕКЦИИ

## МОДЕЛИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ НАРКОПОТРЕБЛЕНИЯ

Модели фармакологического контроля наркопотребления включают использование лекарственных средств с различными механизмами действия. Наиболее изученными считаются препараты следующих групп.

Средства заместительной терапии. Сюда относятся агонисты/частичные агонисты опиоидных рецепторов метадон, бупренорфин, морфин, героин и др., а также агонисты дофаминовых рецепторов бромокриптин и амантидин.

Антагонисты опиоидных рецепторов — налоксон, налтрексон и налмефен.

Психофармакологические препараты, корригирующие психические функции и снижающие влечение к ПАВ: нейролептики, антидепрессанты, корректоры сна, ноотропы, транквилизаторы и др.

### 1.1. Средства заместительной терапии

Как отмечалось ранее, многие симптомы абстиненции при опиатной наркомании обусловлены ослаблением опиоидергической нейронпередачи. Подобный механизм может составлять нейрохимическую основу для возвращения пациента к употреблению наркотика. Возникло предположение о возможности предупредить деадаптационных перестроек опиоидергических и сопряженных с ними нейромедиаторных систем в периоде отмены героина

тадоновая программа подразумевает замену одного наркотика на другой (Бабаян, 1996). Высказывается предположение, что в России места централизованной раздачи метадона могут стать криминальными зонами (Гофман, 1994).

Возможность использования в заместительной терапии в периоде опиатного абстинентного синдрома морфина (Langertman et al., 2001) или героина (McGregor, 1998) для отечественной наркологии неприемлема из-за жестких правовых ограничений.

Разновидностью заместительной терапии можно считать длительное использование агониста дофаминовых рецепторов бромкриптина у пациентов, зависимых от психостимуляторов (Воронин, 2000; Фридман и др., 1998). ПАВ этой группы кокаин, фенамин, метамфетамин (первитин), эфедрон угнетают пресинаптический захват (реаптейк) биогенных аминов норадреналина, дофамина и серотонина, а также их накопление в синаптических везикулах. Длительное использование психостимуляторов сопровождается дезадаптивными перестройками всех уровней катехоламинергической и серотонинергической нейротрансдачи, которые в какой-то степени нивелирует агонист дофаминовых рецепторов (Там же).

## 1.2. Антагонисты опиоидных рецепторов

Изучение фармакологических свойств антагонистов опиоидных рецепторов получило развитие в начале XX в., когда была продемонстрирована способность N-аллилноркодеина ослаблять угнетающее действие морфина и героина на дыхательный центр. В 40-х гг. в лечебную практику стал внедряться налорфин (рис. 11). Долгое время он оставался основным антидотом при острых отравлениях морфином. Налоксон, синтезированный в 1960 г., значительно превосходил налорфин по эффективности и по терапевтической широте (Gonzalez, Brogden, 1988). К его недостаткам следует отнести короткий период полувыведения и отсутствие лекарственных форм для перорального приема. В значительной степени перечисленным требованиям отвечает налтрексон, синтезированный в 1963 г. (O'Brien et al., 1978).

Антагонистические свойства налоксона и налтрексона первоначально выявлены на уровне физиологических и поведенческих ре-

на посредством стабилизации обмена нейропептидов с помощью ингибиторов их деградации (см. выше). Однако наиболее изученный путь — использование для заместительной терапии агонистов (частичных агонистов) опиоидных рецепторов. Эффективными в этом отношении оказались метадон, его структурный аналог L-альфа-ацетилметадол (levo-alpha-acetyl-methadol — LAAM) и бупренорфин. Теоретическое обоснование профилактических эффектов метадона выполнено американскими исследователями Magie Nywander и Vincent Dole в первой половине 60-х гг. XX в. Ими же организована первая клиника, где использовались профилактические метадоновые программы (Courtwright, 1997). Многочисленные наблюдения показали, что смертность достоверно понижалась в группах героинового наркоманов, добровольно участвовавших в программе заместительной терапии с помощью метадона. Доказана экономическая целесообразность внедрения метадоновых программ (Varnett, 1999).

Дискуссии об эффективности и целесообразности метадоновых программ начались на страницах отечественных периодических изданий с середины 90-х гг. прошлого века. По традиции, проблема рассматривалась не только с медицинских, но и с правовых, социальных позиций (Бабаян, 1996; Воронин, 1994; Гофман, 1994). Оценки эффективности метадона колебались от сдержанных (Воронин, 2000; Пятницкая, 1994а; Сиволап, Савченков, 2000; Шабанов, Штакельберг, 2000) до негативных (Бабаян, 1996; Гофман, 1994).

К положительным качествам метадоновых программ относят (Воронин, 2000; Фридман и др., 1998):

- снижение уровня преступности среди наркоманов, участвующих в программе;
- восстановление социальной активности пациентов;
- улучшение в состоянии их здоровья;
- понижение риска заражения ВИЧ-инфекцией и вирусными гепатитами;
- экономический эффект.

Однако метадоновые программы не могут считаться противоречивым лечением (Сиволап, Савченков, 2000), а при назначении метадона должны учитываться многие факторы (Пятницкая, 1994а). Следует помнить о наличии у препарата аддиктивного потенциала. В этом смысле можно согласиться с мнением, что ме-

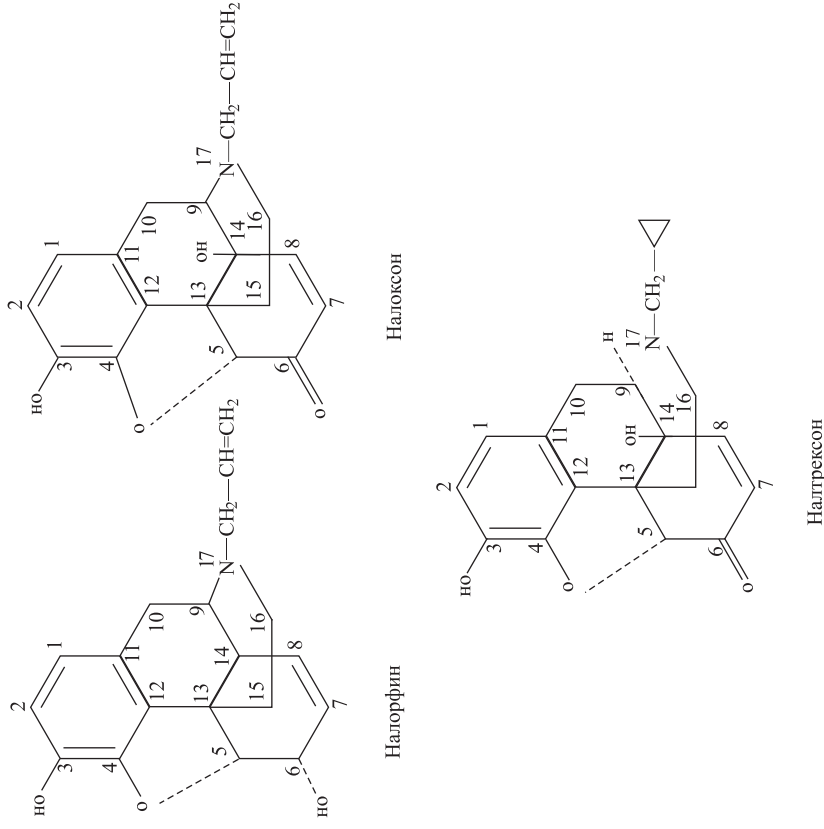


Рис. 11. Химические структуры антагонистов опиоидных рецепторов.

акций. Оба препарата эффективно устраняли фармакологические ответы на введение опиатов/опиоидов (анальгезия, седативное действие, угнетение дыхательного центра и т. д.) (Cohen et al., 2001; Crain, Shen, 2000; Gonzalez, Brogden, 1988). Данное свойство стало основой высокой антидотной активности налоксона при острых отравлениях агонистами опиоидных рецепторов. При совместном введении налоксона или налтрексона с наркотическими анальгетиками удавалось предупреждать развитие толерантности и абстинентного синдрома (Crain, Shen, 2000). Наиболее ярким доказательством антагонистической активности препаратов считают их

способность ускорять и усиливать симптомы лишения наркотика (precipitated withdrawal) (McDonald, Berkowitz, Hoffman, 1999). По этому показателю налтрексон значительно превосходит налоксон (Blumberg, Dayton, 1973; 1974). В исследованиях на пациентах-добровольцах, страдающих опиатной наркоманией, доказана способность антагонистов противодействовать эйфорическим эффектам героина и морфина (Chiang et al., 1985; Resnick et al., 1977). Это обеспечило выраженную противорецидивную активность налотрексона у наркоманов, прошедших начальный этап абстиненции.

Нейрохимическую основу фармакологической активности антагонистов составляет их способность связываться с опиоидными рецепторами. Специфическое связывание налоксона и налтрексона доказано в радиолигандных исследованиях (Rattana, Tejwani, 1994; Yabaluri, Medzihradsky, 1997) с помощью радиоавтографии (Mogil, 1994) и позитронно-эмиссионной томографии (Hartvig et al., 1990; Titelev et al., 1989). Следует учитывать, что способность к связыванию с опиоидными рецепторами дает основание причислять налоксон и налтрексон к специфическим лигандам. Доказательством же фармакологической активности на нейрохимическом уровне может считаться способность модулировать системы вторичных и третичных мессенджеров, экспрессию генов, функциональную активность неопиоидергических нейромедиаторных систем (Fukunaga et al., 1998b; Spanagel, 1999).

### 1.2.1. Молекулярные основы связывания антагонистов

Наиболее ранние радиолигандные исследования с использованием (3H)-налоксона и (3H)-налтрексона выполнены в начале 70-х гг. XX в. (Pasternak, Snyder, 1973; Pert, Pasternak, Snyder, 1973). В последующие годы высокий аффинитет налоксона и налотрексона к опиоидным рецепторам подтвержден с помощью радиоавтографии и позитронно-эмиссионной томографии (Hartvig et al., 1990; Mogil et al., 1994; Titelev et al., 1989). Оба препарата образуют сродством со всеми тремя подтипами опиоидных рецепторов (μ, δ, κ) и каша). Наиболее эффективно они связываются с μ-рецепторами. Так, анализ результатов специфического связывания с [<sup>3</sup>H]-налтрексона с синтетическими мембранами коры больших полушарий крыс выявил два сайта рецепторов —



высоко- и низкоаффинный. Первый соответствовал мю-, а второй — дельта-рецепторам. Связывание с кашпа-подтипом было минимальным (Remmers, Medzibradsky, 1991).

Сродство налтрексона к мю- и дельта-рецепторам существенно превосходит соответствующий показатель для налоксона. Так, константа диссоциации (Kd — концентрация лиганда, при которой насыщается половина рецепторов; Kd обратно пропорциональна средству лиганда к рецепторам) при использовании [<sup>3</sup>H]-налтрексона составляла менее 1нМ (Pert, Snyder, 1974; Yabalugi, Medzibradsky, 1997), а для [<sup>3</sup>H]-налоксона, как правило, — более 1 нМ (Lee, Akeda, Vrody, 1977; Rattan, Tejwani, 1994). Сходные данные получены при оценке сродства с помощью вычисления константы ингибирования антагонистами специфического связывания селективных радиолгангов мю-, дельта- и кашпа-рецепторов (Bonner, Meng, Aki, 2000; Elmberger et al., 1994; Magnan et al., 1982).

Углублению теоретических представлений о механизмах рецептирования лигандов опиоидных рецепторов способствовало внедрение методов клонирования. В частности, сведения об участках связывания получены посредством создания химерных конструкций, когда полипептид формировался из фрагментов, принадлежащих рецепторам различных типов: мю/дельта, дельта/мю, дельта/кашпа и т.д. (Chaturvedi, Shahrestanifar, Howells, 2000). Подобранный подход позволил говорить о конкретном участии внеклеточных петель и трансмембранных доменов в связывании агонистов и антагонистов мю-, дельта- и кашпа-рецепторами (Jordan, Devi, 1998). Исследования с химерными рецепторами позволили выявить участки, ответственные за формирование селективности к различным лигандам. Но этот подход не обеспечивал возможностью определить ключевые аминокислоты. Поэтому следующим шагом стало изучение вклада отдельных аминокислотных остатков посредством клонирования мутантных рецепторов, в которых заменялась одна или несколько аминокислот. Оценивались функциональные характеристики рецептора (по параметрам связывания радиолгандов, по активности систем трансдукции), а также осуществлялось компьютерное моделирование участка рецептирования (Befort et al., 1996b).

Наиболее подробно данная проблема изучена в отношении связывания агонистов пептидной и непептидной природы (Bonner, Meng, Aki, 2000; Rattan, Tejwani, 1994; Xu H. et al., 1999). Одна-

ко накоплен достаточный материал и для понимания механизмов рецептирования антагонистов (табл. 2).

Таблица 2. Влияние мутаций аминокислот на состояние опиоидных рецепторов

№ п/п	Биологическая система	Характер мутации	Результат мутации	Источник
	2	3	4	5
1	дельта-Опиоидные рецепторы мышей, клонированные в клетках COS-1	Аспаргат 128 Аланин, ТМ III*	Отсутствие достоверных изменений специфического связывания налоксона	Befort K. et al., 1996a
2	—	Аспаргат 128 Аспарагин, ТМ III	Многократное ослабление специфического связывания налоксона	—
3	мю-Опиоидные рецепторы мышей, клонированные в клетках COS-1	Аспаргат 147 Аланин, ТМ III	Отсутствие достоверных изменений специфического связывания налоксона	—
4	дельта-Опиоидные рецепторы мышей, клонированные в клетках COS-1	Тирозин 129 Фенилаланин, ТМ III	Многократное ослабление специфического связывания налоксона	Befort K. et al., 1996b.
5	—	Тирозин 129 Аланин, ТМ III	Ослабление специфического связывания налоксона в десятки раз	—
6	—	Триптофан 173 Аланин, ТМ IV	Многократное ослабление специфического связывания налоксона	—
7	—	Фенилаланин 218 Аланин, ТМ V	—	—
8	—	Фенилаланин 222 Аланин, ТМ V	—	—
9	—	Триптофан 274 Аланин, ТМ VI	Ослабление специфического связывания налоксона в десятки раз	—

Осуществлена замена аспаргата 128 на аланин в третьем трансмембранном домене.

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
10	дельта-Опиоидные рецепторы мышей, клонированные в клетках COS-1	Тирозин 308 Фенилаланин, TM VII	Многократное ослабление специфического связывания налоксона	—«—
11	мю-Опиоидные рецепторы крыс, клонированные в клетках COS-1	Лизин 303 Глутамат; Лизин 303 Глутамин; Лизин 303 Триптофан, TM VI	Отсутствие достоверных изменений специфического связывания налоксона и налтрексона	Воннет, Meng, Aki, 2000
12	—«—	Триптофан 318 Лейцин; Триптофан 318 Лизин, TM VII	Ослабление специфического связывания налоксона и налтрексона	—«—
13	мю-Опиоидные рецепторы крыс, клонированные в клетках HEK 293 (human embryonic kidney)	Аспаргат 114 Аспарагин, TM II	Отсутствие достоверных изменений специфического связывания налоксона	Bot et al., 1998a
14	—«—	Аспаргат 95 Аспарагин, TM II	—«—	Bot et al., 1998b
15	мю-Опиоидные рецепторы крыс, клонированные в клетках яичника китайского хомячка	Аспаргат 147 Аланин, TM III	Снижение аффинитета рецепторов для налтрексона	Li J.G. et al., 1999
16	—«—	Аспаргат 147 Аспарагин, TM III	—«—	—«—
17	—«—	Аспаргат 147 Глутамат, TM III	Слабое изменение аффинитета рецепторов для налтрексона	—«—
18	мю-Опиоидные рецепторы крыс, клонированные в клетках COS-1	Аспаргат 150 Аланин, TM III	Отсутствие изменений специфического связывания налоксона и налтрексона	Mansour et al., 1997
19	—«—	Тирозин 326 Фенилаланин, TM VII	Снижение аффинитета для налоксона и налтрексона	—«—

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
20	—«—	Валин 202 Изолейцин, TM IV	Отсутствие изменений специфического связывания налоксона и налтрексона	—«—
21	—«—	Изолейцин 198 Валин, TM IV	Снижение аффинитета для налоксона и отсутствие изменений специфического связывания налтрексона	—«—
22	дельта-Опиоидные рецепторы мышей, клонированные в клетках COS-7 и в клетках яичника китайского хомячка	Лизин 108 Аспарагин, первая экстрацеллюлярная петля	Достоверное повышение специфического связывания налоксона	Minami et al., 1996
23	мю-Опиоидные рецепторы крыс, клонированные в клетках COS-7	Гистидин 297 Аланин; Гистидин 297 Аргинин; Гистидин 297 Аспарагин; Гистидин 297 Аспаргат; Гистидин 297 Глутамат; Гистидин 297 Лейцин; Гистидин 297 Лизин; Гистидин 297 Фенилаланин, TM VI	Многократное ослабление специфического связывания налоксона	Spivak et al., 1997
24	—«—	Гистидин 297 Глутамин, TM VI	Двукратное ослабление специфического связывания налоксона	Spivak et al., 1997
25	мю-Опиоидные рецепторы, клонированные в клетках COS	Аспаргат 114 Аланин, TM II	Многократное ослабление специфического связывания налоксона	Surratt et al., 1994
26	—«—	Аспаргат 114 Аспарагин, TM II	Усиление специфического связывания налоксона	—«—

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
27	«-»	Аспаргат 114 Глутамат, ТМ II	«-»	«-»
28	«-»	Аспаргат 147 Аланин; Аспаргат 147 Аспарагин; Аспаргат 147 Глутамат, ТМ III	Множественное ослабление специфического связывания налоксона	«-»
29	«-»	Гистидин 297 Аланин, ТМ VI	«-»	«-»
30	мю-Опийдные рецепторы крыс, клонируемые в клетках COS-7	Тирозин 148 Фенилаланин, ТМ III	Отсутствие достоверных изменений специфического связывания налоксона	Xu H. et al., 1999
31	«-»	Гистидин 319 Аланин, ТМ VII	«-»	«-»

Как следует из данных таблицы, специфическое связывание налоксона и налтрексона изменяется (чаще в сторону снижения) при замене аминокислот во втором — седьмом трансмембранных доменах. В настоящем обзоре не приводятся результаты изучения связывания агонистов с рецепторами-мутантами. Между тем анализ многочисленных работ свидетельствует, что в условиях сайтинга направленного мутагенеза рецептирование агонистов сопровождалось более драматическими нарушениями в сравнении со связыванием антагонистов. Особенно это характерно для агонистов пептидной природы (Bot et al., 1998b).

К. Befort et al. (1996b) оценивали роль различных аминокислот трансмембранных доменов в рецептировании налоксона мутантными дельта-рецепторами. Значимость ароматических аминокислот определяли посредством следующих мутаций: Триптофан 173 Аланин (ТМ IV)\*; Фенилаланин 218 Аланин и Фенилаланин 222 Аланин (ТМ V). О роли гидроксильных групп — посредством замены Тирозин 129 Фенилаланин (ТМ III) и Тирозин 308 Фенилаланин (ТМ VII). Наконец, с помощью замены тирозина в положении 129 (ТМ

\* То есть осуществлена замена триптофана-173 на аланин в четвертом трансмембранном домене.

III) на аланин судили об участии ароматического кольца в формировании мест специфического связывания антагониста (рис. 12). Подтверждена важная роль ароматических аминокислот в рецептировании налоксона. Так, замена тирозина-129 на другую ароматическую аминокислоту, фенилаланин, мало влияла на связывание антагониста, тогда как замещение на аланин сопровождалось снижением сродства в десятки раз.

К важным (ключевым) аминокислотам кармана связывания от-

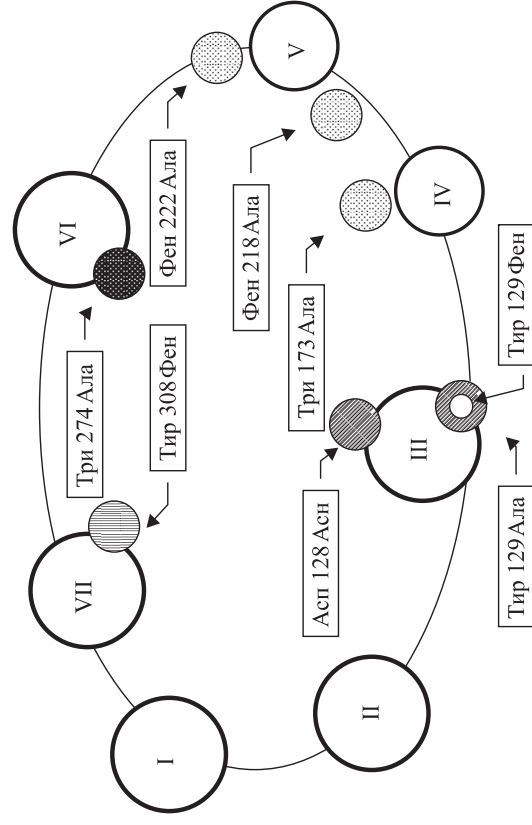


Рис. 12. Влияние замен аминокислотных остатков на сродство дельта-рецептора к налоксону (Befort et al., 1996b).

Условные обозначения:

1. Круги с римскими цифрами — трансмембранные домены; маленькие круги — места замен аминокислот; характер узора внутри маленького круга соответствует определенной степени снижения аффинитета мутантной формы рецептора по сравнению с «диким» типом.
2. Снижение аффинитета рецепторов (кратность):  
○ 2—4; ● 4—7; ◐ 7—10; ◑ 15—20; ◒ 50—100.
3. Характер мутации отражен в прямоугольнике: «Тир 129 Ala» означает, что тирозин в положении 129 заменен на аланин.
4. Сокращения названий аминокислот: Фен — фенилаланин, Асп — аспаргат, Асн — аспарагин, Три — триптофан.

носят глутаминовую и аспарагиновую кислоты, гистидин (Befort et al., 1996a; Spivak et al., 1997; Surratt C. K. et al., 1994). Например, J. G. Li et al. (1999) установили, что в связывании налтрексона важную роль играет отрицательно заряженная карбоксильная группа аспартата-147 (ТМ III) мю-рецептора. По-видимому, происходит образование ионной связи между карбоксиллом аспартата-147 и протонированным азотом-17 налтрексона.

Замена аспартата-147 на аспарагин или на аланин, которые не имеют подобной группы, резко понизила аффинитет рецептора к антагонисту. Мутанты с глутаматом-147 (имеется карбоксил в положении 147) мало отличались от рецепторов «дикого» типа. Авторы представили еще одно доказательство своей концепции. Аналог налтрексона, не подвергавшийся протонированию, обладал очень низким сродством к рецептору, а его антагонистическая активность в сравнении с налтрексоном была слабее в 100 раз. Предполагается, что в образовании ионной связи с налксеном и налтрексоном могут принимать участие и карбоксилы глутаминовой кислоты.

Структура кармана связывания опиоидного рецептора модулируется аминокислотными остатками, расположенными на некотором удалении от него. К примеру, замена лизина-108 в первой внеклеточной петле на аспарагин сопровождалась многократным снижением аффинитета дельта-рецептора к налксену. Первая экстрацеллюлярная петля, как известно, не участвует в формировании кармана связывания, с которым взаимодействует антагонист. Здесь речь идет о серьезных внутримолекулярных перестройках (Minami et al., 1996).

### **1.2.2. Влияние антагонистов на системы вторичных мессенджеров**

Архитектоника рецепторного комплекса настолько детерминирована, что даже одна мутация может привести к серьезным изменениям параметров взаимодействия лиганда и рецептора. В некоторых исследованиях налксен и налтрексон на рецепторах-мутантах проявляли свойства частичных или полных агонистов.

В работах (Spivak et al., 1997; Spivak, Beglan, 2000) мю-рецепторы экспрессировали в ооцитах *Xenopus laevis*, после чего оценивали калиевые токи, регулируемые G-белком. На рецепторах «дикого» типа налксен и налтрексон не изменяли калиевые токи, т. е. прояв-

ляли свойства антагонистов. В экспериментах с мутантами Гистидин 297 Аспарагин и Гистидин 297 Глутамин выявлялась агонистическая активность налксена и налтрексона. Авторы полагают, что замена гистидина-297 (ТМ VI) на аспарагин или глутамин сопровождается изменением взаимодействия трансмембранных доменов с третьей внутриклеточной петлей, которая, в свою очередь, тесно связана с G-белком. Появление агонистической активности налксена и налтрексона в отношении калиевых каналов, сопряженных с G-белком, также продемонстрировано на мутантных формах мю-рецептора Серин 196 Лейцин (ТМ IV) и дельта-рецептора Серин 177 Лейцин (ТМ IV) (Claude et al., 1996).

Как известно, мю- и дельта-агонисты угнетают базальную и стимулированную активность аденилатциклазы. Налксен и налтрексон противостоят этим эффектам, но самостоятельно не влияют на фермент (Barg, Levi, Simantov, 1989). На клетках яичника китайских хомячков, экспрессирующих мутанты мю-рецептора Серин 196 Лейцин или дельта-рецептора Серин 177 Лейцин, показана агонистическая активность налксена и налтрексона. Это выразилось в появлении у блокаторов способности угнетать аденилатциклазу, стимулируемую форсколином (Claude et al., 1996). Сходным образом проявлял себя налксен и на дельта-мутанте Аспаргат 128 Лизин (Cavalli, Babeu, Loh, 1999).

Налксен и налтрексон способны проявлять агонистическую активность не только на биологических системах, содержащих мутантные опиоидные рецепторы. Уже в ранних клинических испытаниях налтрексона, выполненных в 70–80-х гг., отмечена способность препарата вызывать миоз, снижение частоты дыхания и другие симптомы. Подобные эффекты свойственны опиоидным агонистам (см. обзоры: Bradford et al., 1976; Gonzalez, Brogden, 1988).

В последующие годы с использованием некоторых нейрохимических и электрофизиологических моделей удалось продемонстрировать агонистическую активность налксена и налтрексона. Так, налксен угнетал аденилатциклазу, стимулированную форсколином. Биологической системой в данном случае стали клетки яичника китайских хомячков, коэкспрессирующие аденилатциклазу и мю- или kappa-опиоидные рецепторы. Этот эффект был слабее в сравнении с действием «классических» опиоидных агонистов, но само его присутствие позволило авторам говорить о частичной агонистической активности налксена (Fukuda et al., 1998).

Установлена способность налоксона изменять частоту сердечных сокращений и двигательную активность плодов свиньи в периоде поздней беременности. Подобные эффекты наблюдали действие морфина в сходных условиях эксперимента (Cohen et al., 2001).

### 1.2.3. Реакции биологических систем на хроническое воздействие антагонистами

Хроническое воздействие налоксоном и налтрексоном сопровождается повышением плотности опиоидных рецепторов в головном мозге экспериментальных животных (опыты *ex vivo*) и в клеточных культурах (опыты *in vitro*) (Pert, Pasternak, Snyder, 1973; Yoburn et al., 1986; Zadina et al., 1993). Подобное явление получило название *up-regulation*. В некоторых случаях данное состояние сопровождалось повышением чувствительности биологической системы к фармакологическим эффектам опиатов/опиоидов (Greely et al., 1988; Yoburn et al., 1985; 1986). Среди нейрохимиков и наркологов сформировалась точка зрения о том, что увеличение числа опиоидных рецепторов является одним из проявлений длительного воздействия налоксоном и налтрексоном (Yoburn et al., 1985; 1986; Zukin, Tempel, Gardner, 1984). Однако есть исследования, показывающие, что на начальном этапе взаимодействия антагонистов с нервными окончаниями может развиваться состояние *down-regulation*. Такой феномен свидетельствует о проявлении налксона и налтрексоном свойств агонистов (Belcheva et al., 1994; Fukuda et al., 1998).

В опытах *in vitro* показана способность налоксона действовать на возбужденные опиоидные рецепторы в качестве обратного агониста. Это означает, что антагонист обладает внутренней негативной эффективностью и стабилизирует рецептор в неактивном состоянии (Cruz, Vallarreal, Volkow, 1996).

Итак, есть основания полагать, что налоксон и налтрексон хотя и относятся к антагонистам, способны изменять конформационное состояние опиоидных рецепторов, проявляя тем самым свойства частичных агонистов. Практикующим наркологам необходимо знать, насколько важны приведенные эффекты для реализации фармакологической активности антагонистов. Например, при использовании налоксона и налтрексона в качестве антидотов при острых

отравлениях опиатами/опиоидами агонистическая активность может рассматриваться как нежелательная. Для проведения заместительной терапии рассматриваемые препараты не используются из-за явного преобладания антагонистического профиля. Однако включение налоксона в схему противорецидивного лечения частичным агонистом бупренорфином резко повысило качество терапии (Johnson R., McCaugh, 2000).

Появились сообщения о способности налоксона и налтрексона в низких дозах (концентрациях) достоверно усиливать антиноцицептивную активность морфина и опиоидных анальгетиков (опыты *in vitro* и *in vivo*). Это подтверждает ранее высказанное предположение о влиянии антагонистов на конформационное состояние опиоидных рецепторов. Включение блокаторов в схемы лечения болевого синдрома не только повышает эффективность терапии, но и противодействует развитию толерантности и зависимости (Crain, Shen, 2000).

В практике нарколога антагонисты применяются при лечении опиатной наркомании и зависимости от алкоголя. В частности, их способность ускорять опиатный абстинентный синдром (*precipitated withdrawal*) используется в процессе ультрабыстрой опиатной детоксикации (O'Connor, Kosten, 1998; Resnick et al., 1977). В схемах противорецидивной терапии алкоголизма и опиатной наркомании применяют налтрексон (Foster, Brewer, 1999; Kranzler, Modestow, Lowe, Nuwayser, 1998).

### 1.2.4. Ультрабыстрая опиатная детоксикация

Лечение опиатной наркомании начинается с купирования острой фазы абстинентного синдрома. Для этой цели все шире используется метод ультрабыстрой опиатной детоксикации, позволяющий значительно сократить наиболее тягостный период абстинентного синдрома (Бутров, Гофман, Цимбалов, 2000; Brewer, 1997; O'Connor, Kosten, 1998). Принцип метода состоит в ускорении начальной фазы абстиненции (*precipitated withdrawal*) посредством введения в организм пациента антагонистов опиоидных рецепторов налоксона и/или налтрексона в больших дозах на фоне глюкой седации или общей анестезии (Бутров, Гофман, Цимбалов, 2000; Brewer, 1997; O'Connor, Kosten, 1998; Lorenzi et al., 1999). Анализ научной литературы по данному вопросу показывает, что об-

суждению механизмов ультрабыстрой опиатной детоксикации уделяется недостаточное внимание (Brewer, 1997; O'Connor, Kosten, 1998; Roizen, 1998). Представляется обоснованным с этой точки зрения рассмотреть некоторые нейробиохимические основы нового метода опиатной детоксикации.

Терминология, относящаяся к рассматриваемой проблеме, не может считаться устойчивейшей. Наиболее ранние упоминания о быстрой опиатной детоксикации (БОД) принадлежат Kirland A.A. & McCabe L. (1976) и Resnick R.V. et al. (1977). В обоих случаях ускоренное развитие абстинентного синдрома индуцировалось налоксоном гидрохлоридом. В последующие годы появились термин «ultra rapid opioid detoxification» (UROD) (Brewer S. et al., 1998), «ultra short opioid detoxification» (Loimer, Presslich, Lenz, 1989), «forced opioid detoxification» (Hensel, Volk, Koh, 1999). Отечественные наркологи предложили термин «ультрабыстрая опиатная детоксикация» (УБОД) (Бутров, Гофман, Цимбалов, 2000).

Первые попытки разграничить быструю и ультрабыструю детоксикацию предприняты Rumball D. & Williams J. (1997) и O'Connor P.G. & Kosten Th.R. (1998). При быстрой опиатной детоксикации абстинентный синдром индуцируется налоксоном или налотрексоном для сокращения острой фазы абстинентного периода. Тот же подход в условиях общей анестезии или глубокой седации можно назвать ультрабыстрой детоксикацией (O'Connor, Kosten, 1998).

#### 1.2.4.1. Токсикокинетические механизмы УБОД

Разработке технических и экономических аспектов УБОД посвящено значительное число исследований (Бутров, Гофман, Цимбалов, 2000; Brewer, 1997; O'Connor, Kosten, 1998). Нейробиологические основы метода отражены в литературе более скромно (Spanagel, 1999; Daws, White, 1999). Основной вопрос: за счет каких механизмов удается ускорить течение абстинентного синдрома (Roizen, 1998).

Наиболее понятная гипотеза основывается на способности опиоидных антагонистов налоксона и налтрексона влиять на токсикокинетику героина и продуктов его деградации. Предполагается, что антагонисты могут вытеснять активные метаболиты героина 6-моноацетилморфин и морфин-6-*b*-глюкуронид из мест их связы-

вания (Бутров, Гофман, Цимбалов, 2000; Brewer, 1997; O'Connor, Kosten, 1998). Под последними понимаются мю- и дельта-опиоидные рецепторы головного и спинного мозга. Не исключается также возможность освобождения с помощью антагонистов периферических опиоидных рецепторов. После диссоциации героина и его метаболитов происходит их инактивация и последующая экскреция (Там же).

Токсикокинетика героина и его метаболитов подробно изучена. Данные процессы, как показано в предыдущей главе, укладываются в классическую схему детоксикации ксенобиотиков: окислительно-гидролитические превращения в системе микросомальных монооксигеназ, вступление образованных ионизированных метаболитов в реакции конъюгации с последующей экскрецией.

Известно, что лиганды многих рецепторов способны связываться и вне рецепторных окончаний — так называемое неспецифическое связывание (Головкин, Софронов, Клонтгина, 1993). Возможно, антагонисты способны вытеснять героин и метаболиты и из таких мест связывания (Bhargava et al., 1993a, 1993b).

Представленный механизм УБОД можно обозначить как токсикокинетическую модель. Как уже отмечалось, основой ее считается представление о том, что антагонисты опиоидных рецепторов вытесняют героин и его метаболиты из мест их специфического связывания (Бутров, Гофман, Цимбалов, 2000; Brewer, 1997; Kienbaum et al., 1998). Вместе с тем следует учитывать сроки начала процедуры от момента последнего употребления героина (более 8–10 часов) (Бутров, Гофман, Цимбалов, 2000; O'Connor, Kosten, 1998; Demaria, Rogers, Grassia, 1997). В этот период основное действие оказывает не героин, а его метаболиты 6-моноацетилморфин, морфин-6-*b*-глюкуронид и морфин (Brown et al., 1997; Rudy et al., 1997). Кроме того, существуют особенности взаимодействия героина, 6-моноацетилморфина и морфин-6-*b*-глюкуронида с опиоидными рецепторами. Выяснено, что названные наркотики связываются с особой популяцией мю-опиоидных рецепторов, отличающейся от той, с которой взаимодействует морфин (Kitanaka et al., 1998; Schuller et al., 1999). В то же время героин и его метаболиты способны оказывать эффекты также через дельта- и каша-рецепторы, что свойственно морфину и другим наркотическим анальгетикам (Rady et al., 1997; Rady, Elmer, Fujimoto, 1999).

Концепция об особом сайте мю-рецепторов, чувствительном к героину, 6-моноацетилморфину и морфин-6-б-глокурониду, подерживается исследованиями G. P. Wong и et al. (1997). Высокоаффинный мю-опиоидный антагонист 3-метилналтрексон устранил аналгетическое действие героина, 6-моноацетилморфина и морфин-6-б-глокуронида, но не «классических» мю-, дельта-, каппа<sub>1</sub>- и каппа<sub>2</sub>-агонистов. Авторы считают, что разработка антагонистов, влияющих на особый сайт мю-рецепторов, открывает новые перспективы в лечении опиатной наркомании.

Отклонения параметров токсикокинетики героина и его метаболитов при введении антагонистов могут быть обусловлены не только вытеснением опиоидов из мест связывания, но и изменением скорости их метаболизма. Например, налтрексон и его основной метаболит 6-бета-налтрексол тормозят процессы глокуронидной conjugации (Bhargava et al., 1993a; 1993b). Антагонисты, по-видимому, способны модулировать транспорт опиоидов, связывание их с ферментными элементами крови, эндотелием капилляров и т.д. В литературе эти вопросы отражены недостаточно.

#### 1.2.4.2. Токсикодинамические механизмы УБОД

Представленный механизм УБОД затрагивает только токсикокинетические аспекты проблемы. Было бы целесообразно рассмотреть эффекты данной методики и в токсикодинамической плоскости. В частности, УБОД может сопровождаться нормализацией сопряженных нейромедиаторных систем головного мозга. В первую очередь это относится к опиоидергической, норадренергической, дофаминергической, ГАМК-ергической, глутаматергической нейротрансмиссии. Предполагается, что УБОД ускоряет абстиненцию (precipitated withdrawal) (Brewer, 1997; Chamugam, Hengeller, Ezenkwele, 2000). В основе этого явления лежит усиление дефицита опиоидергической нейротрансдачи, в первую очередь ослабление антиоцидентивной активности эндогенных опиоидов. Опиоидергический дефицит обуславливает нарастание сдвигов состояния иных нейромедиаторных систем. Параллельно ускоряется лечение абстинентного периода. Например, изменение норадренергических структур обеспечивает ускоренное проявление симптомов физической зависимости (Maldonado, 1997; Taylor, Pusch, Elsworth, 1998).

Применительно к клинической структуре абстинентного син-

дрома можно сказать, что дисфункция опиоидных нейромедиаторных систем служит основой альгической симптоматики, нарушения в дофаминовых системах сопровождаются индукцией влечения к наркотикам, психогическими реакциями, а изменения норадренергической нейротрансмиссии приводят к появлению соматовегетативной симптоматики.

Вероятно, сдвиги опиоидергических нейромедиаторных систем в процессе УБОД составляют основу лечебного действия процедуры. В предыдущей главе показано, что хроническая наркотизация опиатами сопровождается изменениями синтеза, накопления, экзоцитоза опиоидных нейропептидов, функционального состояния опиоидных рецепторов, систем вторичных и третичных мессенджеров. Имеются данные и об изменениях экспрессии генов, кодирующих структуру белковых молекул различных звеньев опиоидных систем (Duttaroy et al., 1999; Ventayol, Busquets, Garsia-Sevilla, 1997; Wang X. et al., 1999). В соответствии с этим появились гипотезы о нормализующем действии УБОД на опиоидные рецепторы (увеличение плотности рецепторов — up-regulation), на систему вторичных мессенджеров, на белки-регуляторы генома (Simon D., 1997).

Информация об изменениях на различных уровнях опиоидергической нейротрансмиссии при хронической наркотизации и в условиях воздействия антагонистами наллоксоном и налтрексоном достаточно пестрая, иногда — противоречивая. Эти вопросы рассмотрены выше.

Анализ работ, посвященных влиянию хронической наркотизации опиатами на биосинтез бета-эндорфинов, свидетельствует об ослаблении экспрессии мРНК для проопиомеланокортина (предшественника бета-эндорфина). Кроме того, не всегда выявлялись соответствия изменений содержания бета-эндорфинов, проопиомеланокортина и соответствующей мРНК (Mocchetti, Ritter, Costa, 1989; Wardlaw, Kim, Sobieszczuk, 1996; Fang, Kelly, Ronnekleiv, 1998).

Все же некоторые особенности сдвигов биосинтеза бета-эндорфинов позволяют говорить о компенсаторной перестройке эндорфинергической нейротрансдачи. Так, есть данные об отсутствии достоверных изменений концентрации эндорфинов в периоде толерантности (Mocchetti, Ritter, Costa, 1989; Wardlaw, Kim, Sobieszczuk, 1996). В условиях же абстиненции, в том числе и абстиненции, индуцированной опиоидными антагонистами, чаще отмечалось снижение уровня бета-эндорфинов (Mocchetti, Ritter, Costa,

1989; Wardlaw, Kim, Sobieszcyk, 1996; Sweep et al., 1989). Сходная картина выявлялась и при хроническом воздействии антагонистами (Bronstein et al., 1993). Снижение концентрации эндорфинов и проопиомеланокортина в периоде абстиненции и на фоне длительного воздействия антагонистами, вероятно, отражает компенсаторное усиление эндорфинергической нейротрансмиссии. По мнению V. V. Raganan и et al. (1983), падение уровня нейропептида является следствием усиления его экзцитотоза в синаптическую цель.

Приведенный механизм может составлять одну из сторон лечебного эффекта УБОД. Данное заключение относится к метаболизму эндорфинов. Для других опиоидных пептидов такой вывод представляется преждевременным. Например, высвобождение метэнкефалина из срезов стриатума наркозависимых и интактных крыс достоверно не отличалось, а налоксон не влиял на этот показатель в обеих группах (Osborne, Herz, 1980).

Косвенное отношение к рассматриваемой проблеме имеют результаты изучения экспрессии белков синапсина Па и Пб при хроническом воздействии морфина. Эти белки вовлечены в процессы высвобождения опиоидных нейропептидов. Как установлено, хроническая наркотизация морфином сопровождалась значительными изменениями концентрации мРНК синапсина в спинном мозге крыс (Matus-Leibovitch, Nevo, Vogel, 1997).

Как известно, длительное воздействие агонистом может привести к снижению плотности рецепторов — down-regulation. Следовало бы ожидать такого явления и при длительной наркотизации опиатами, являющимися агонистами соответствующих рецепторов. В действительности же, как это обсуждено ранее, далеко не во всех биологических системах хроническое воздействие опиатами и опиоидами (героин, метадон) сопровождалось понижением плотности опиоидных рецепторов. Более того, в ранние сроки наркотизации выявлялось противоположное изменение — возрастание числа рецепторов (up-regulation) (Yoburn, Billings, Dutarroy, 1993; Ohta et al., 1995).

Используемый радиолиганд, методика радиолигандного анализа, особенности подготовки биологических препаратов — эти и многие другие факторы способны повлиять на результаты оценки опиоидных рецепторов при хронических воздействиях агонистами. К примеру, длительная наркотизация крыс морфином сопровождалась достоверным понижением плотности мест специфического

связывания  $^3\text{H}$ -налоксона на поверхности диссоциированных нейронов головного мозга. Противоположная реакция опиоидных рецепторов (up-regulation) выявлялась при использовании в радиолигандном анализе томогенатов мозговой ткани (Rogers, el-Fakahaу, 1986).

Хроническая наркотизация опиатами может сопровождаться отклонениями экспрессии генов опиоидных рецепторов (Wang X. et al., 1999). Однако их причиной вряд ли являются сдвиги характеристик самих рецепторов. Вероятнее всего, эти показатели относительно самостоятельны. Так, длительное угнетение плотности мю-опиоидных рецепторов с помощью алкилирующего лиганда клоцинамокса не сопровождалось достоверным изменением соответствующей мРНК (Chan et al., 1995).

Более однозначная картина выявлялась при хроническом использовании антагонистов. В этих условиях наблюдалось повышение плотности опиоидных рецепторов (up-regulation). При хроническом применении антагонистов явление up-regulation отмечено даже на фоне одновременной наркотизации животных (Yoburn et al., 1994). Для понимания механизмов лечебного действия УБОД данный факт представляет определенный интерес, поскольку косвенно свидетельствует о возможности ослабления дефицита опиоидергической нейротрансдачи (Daws, White, 1999). Функциональным проявлением стабилизации опиоидергических нейромедиаторных систем на фоне длительной инфузии антагонистов считается повышение анальгетической активности опиатов/опиоидов, усиление их эффектов в отношении температуры тела, спонтанной двигательной активности и других функций. В свою очередь, усиление опиоидной нейротрансмиссии в таких условиях традиционно связывали с повышением плотности пре- и постсинаптических опиоидных рецепторов (Bhargava et al., 1993; Tempel, Gardener, Zukin, 1985). Подобная концепция может быть использована и при объяснении эффективности УБОД.

Вместе с тем данное представление требует уточнений. Действительно, хроническое воздействие антагонистами сопровождается развитием состояния up-regulation, но между данным явлением и повышением чувствительности к морфину не всегда прослеживается прямая корреляционная связь. Например, в экспериментах J. L. Neisewander et al. (1994) молодым, взрослым и старым крысам на 10 суток имплантировали миниомпы для длительной инфузии



налтрексона. Через 24 ч после удаления капсул оценивалось анальгетическое действие морфина и его способность тормозить спонтанную двигательную активность животных. У молодых и взрослых крыс на фоне хронического воздействия антагонистом отмечено отчетливое повышение фармакологической активности морфина. У старых животных такой эффект отсутствовал. Выявленное противоречие не объяснялось резульгатами радиолигандного анализа: в переднем стриатуме молодых и старых грызунов, получавших налтрексон, выявлялось сходное повышение плотности опиоидных рецепторов.

Е. М. Unterwald et al. (1998) высказали предположение, что при хроническом использовании антагонистов опиоидных рецепторов в некоторых областях головного мозга общее число рецепторов может не изменяться, однако возрастает количество рецепторов, находящихся в активном состоянии. Именно этот пул опиоидных нервных окончаний может обеспечивать усиление соответствующей нейротрансдачи.

Итак, при УБОД нормализация опиоидной нейротрансмиссии в определенной мере реализуется через рецепторное звено. Относительно вовлекаемых в этот процесс рецепторов высказывается предположение о принадлежности их к  $\mu$ - и дельта II-подтипам (Bhargava et al., 1993; Tempel, Gardener, Zukin, 1985; Shah et al., 1997). Вместе с тем следует подчеркнуть, что скорее всего стабилизация опиоидной передачи является следствием изменений не только рецепторов, но и других звеньев опиоидергических систем.

Повышение плотности рецепторов при длительном воздействии антагонистами рассматривают как следствие усиления экспрессии соответствующих генов (Caldiroli et al., 1999). Однако есть мнение и о том, что явление *up-regulation* может регулироваться не только на уровне транскрипции (Castelli et al., 1997). Возможно, развитие описываемого феномена и не требует изменений экспрессии генов (Shah et al., 1997).

В качестве гипотезы предлагается вариант с вовлечением в процесс опиоидергической нейротрансдачи пула неактивных, «заспанных», «скрытых», «молчащих» рецепторов («spare», «cryptic», «silent» receptors) (Pak Y., O'Dowd, George, 1996; Castelli et al., 1997; Chan et al., 1995; Martin et al., 1998; Clark, Nordby, Medzihradsky, 1989). Основной подобной гипотезы служит представление об избыточности пре- и постсинаптических рецепторов. В соот-

ветствии с этим синаптическая передача может быть осуществлена с вовлечением только части нейрорецепторов. Эксперименты с алкилирующими лигандами дис-3-метилфентанилизотиопианатом, бета-хлорналтрексамином, клодинамоксом, а также опыты на десенситизированных опиоидных рецепторах показали, что резервный пул для бета-рецепторов может составлять 70–90%, а для  $\mu$ -рецепторов — до 20% (Pak Y., O'Dowd, George, 1996; Clark, Nordby, Medzihradsky, 1989; Fantozzi, Mullikin-Kilpatrick, Blume, 1981). Экранирование антагонистами пре- и постсинаптической областей может инициировать переход популяции «молчащих» рецепторов в иное функциональное состояние, когда они начинают активно участвовать в синаптической передаче (Pak Y., O'Dowd, George, 1996; Clark, Nordby, Medzihradsky, 1989).

В патогенезе опиатной наркомании важное место занимают изменения систем вторичных мессенджеров, сопряженных с опиоидными рецепторами. Особенно это актуально в отношении каскада циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Физиологическая роль опиоидов состоит в подавлении активности аденилатциклазной системы (Puttfarcken, Cox, 1989; De Vries T. et al., 1993; Terwilliger et al., 1991). В условиях хронической наркотизации депримирующее влияние опиоидов ослабевает. Как следствие — изменения G-белков (Escriba, Sastre, Garcia-Sevilla, 1994; Garcia-Sevilla et al., 1997; Hashimoto et al., 1996; Terwilliger et al., 1991), сдвиги базальной и стимулированной активности аденилатциклазы и протеинкиназы (Lou et al., 1999; Terwilliger et al., 1991). Характерно, что в головном мозге наркоманов, умерших от передозировки героином и/или метадоном, не удавалось выявить достоверные изменения  $\mu$ -опиоидных рецепторов. В то же время нередко содержание G-белков и активность протеинкиназы достоверно отличались от соответствующих показателей контрольной группы (Escriba, Sastre, Garcia-Sevilla, 1994; Garcia-Sevilla et al., 1997; Hashimoto et al., 1996).

Полагают, что в процессе наркотизации сохраняется определенная стабильность каскада цАМФ. После отмены опиатов равновесие нарушается, что порождает серьезные сдвиги в системе транскрипции. Изменения метаболизма цАМФ сказываются на состоянии основных структурно-метаболических комплексов клетки и сопровождаются нарушениями энергообеспечения тканей, пластических процессов, ионных каналов, стабильности биологических мембран,

функционального состояния генома. Совокупность перечисленных сдвигов, как показано в предыдущей главе, может составлять патогенетическую основу абстинентного синдрома (Spraguel, 1999).

Антагонисты оказывают влияние на каскад цАМФ, что косвенно свидетельствует о вовлечении подобных изменений в механизм действия УБОД. Например, антагонисты восстанавливают способность опиатов тормозить базальную активность аденилатциклазы (De Vries T. et al., 1993) либо активность, стимулированную формсколином (Cote, Izenwasser, Weems, 1993), стабилизировать составные другие звеньев циклической системы (Ventayol, Busquets, Garsia-Sevilla, 1997; Lou et al., 1999). Особое место занимает способность налоксона и налтрексона влиять на комплекс «цАМФ-геном». Как известно, цАМФ модулирует некоторые гены через белок-регулятор CRE-*BP* (cyclic AMP response element — binding protein). Изменение системы «цАМФ — CRE-*BP*» может иметь значение в механизме лечебного действия УБОД, но окончательно этот вопрос не выяснен (Spraguel, 1999). Представляется, что все перечисленные элементы логично вписываются в гипотезу об усилении под действием УБОД опиоидергической нейротрансмиссии.

Анализ материалов об изменениях опиоидных систем под влиянием агонистов и антагонистов позволяет предположить, что ультрабыстрая опиатная детоксикация оказывает многоуровневое воздействие на опиоидную нейротрансдукцию. Имеет место модуляция метаболизма опиоидных нейропептидов, состояния рецепторов и трансдукторных систем, генома. Общим итогом такого воздействия следует считать ослабление дефицита опиоидергической передачи. Ранее уже отмечалось, что это подтверждается экспериментами по изучению фармакологической активности агонистов опиоидных рецепторов после длительного использования налтрексона. Установлено значительное повышение антиопиоидергического действия мю- и дельта-агонистов в подобных условиях (Duttaroy et al., 1999; Jenab, Kest, Inturrisi 1995; Yoburn et al., 1995). У животных, хронически получавших налтрексон, достоверно усиливались тормозные эффекты морфина на локомоторную активность (Bardo, Neisewander, Etnis, 1988).

В процессе УБОД изменяется функциональное состояние других нейромедиаторных систем: дофаминергических, норадренергических, ГАМК-ергических, серотонинергических и других. Нередко требуется их коррекция с помощью специфических лекарственных

средств (см. обзоры: Brewer, 1997; O'Connor, Kosten, 1998). Модуляция катехоламинергических систем может противодействовать эффектам антагонистов в отношении усиления фармакологической активности морфина. Так, у мышей, получавших одновременно налтрексон и *d*-амфетамин в течение 8 суток, в конце эксперимента не отмечено усиления анальгетической активности морфина (Duttaroy et al., 1992). Эти результаты подтверждают мнение многих авторов о том, что явление *up-regulation* после длительного использования антагонистов не всегда коррелирует с повышением фармакологической активности опиатов/опиоидов.

В механизме действия УБОД присутствуют эффекты в отношении симпатoadреналаевой системы (Kienbaum et al., 1998), различных видов обмена (Laba, Laishley, Schmulian, 1997).

Представленные материалы позволяют заключить, что УБОД ускоряет течение абстинентного синдрома. Нейрохимической основой подобного явления служат усиление элиминации метаболитов героина и существенное возрастание дефицита опиоидергической нейротрансдукции. Достижение некоего критического уровня данного состояния сменяется включением компенсаторных механизмов с постепенной нормализацией опиоидных и иных нейромедиаторных систем\*. Данное качественное изменение уровня функционального централизованной нервной системы обеспечивается не только суммарной дозой антагониста, но и длительностью процедуры. Достижение описываемого критического уровня определяется по отношению альгических и вегетативных реакций в ответ на очередное введение болуса налоксона. Возможно, что в указанный период УБОД антиопиоидергические и вегетативные функции опиоидов компенсируются за счет других нейромедиаторных систем.

Итак, длительная инфузия налоксона в условиях общей анестезии или глубокой седации инициирует стабилизацию и повышение эффективности опиоидной нейротрансмиссии. Параллельно формируются новые взаимодействия опиоидных систем с другими нейромедиаторами, создавая основу для последующего ослабления проявлений абстинентного синдрома.

\* В какой-то степени описываемое состояние укладывается в рамки нейробиологической гипотезы «все или ничего», используемой при объяснении механизмов формирования потенциала действия в процессе синаптической передачи.

### 1.2.5. Использование налотрексона при лечении опиатной наркомании

Долгое время основной лекарственной формой для профилактики рецидивов употребления опиатов/опиоидов или алкоголя служили таблетки или капсулы налотрексона. Однако в 70-х гг. начались исследования по созданию пролонгированных форм налотрексона, пригодных для имплантации под кожу (Maldonado, 1997). Была разработана и успешно использована в клинических испытаниях суспензия микрокапсул (Kranzler, Modesto-Lowe, Nuwayser, 1998), телеобразные препараты налотрексона (Foster, Brewer, 1999). Изучается возможность создания пролонгированных таблетированных форм (Alvarez-Fuentes et al., 2000).

По мере внедрения налотрексона в клиническую практику накапливались сведения о побочных эффектах. К ним относили: гепатотоксичность (Pfohl et al., 1986; Verebey, Mule, 1986), расстройств функции желудочно-кишечного тракта (тошнота, диарея), кожную сыпь, головную боль, ознобы, тревогу, дисфорию (Bradford et al., 1976; Crabtree, 1984; Gonzalez, Brogden, 1988). К настоящему времени появились сообщения о таких осложнениях, как кома (Сиволап и др., 2000), рабдомиолиз (Channugam, Hengeller, Ezenkwele, 2000), отек легких (Hamilton et al., 1997). Высызывалась точка зрения о том, что длительный прием антагониста может сопровождаться повышением чувствительности пациентов к токсическому действию опиатов/опиоидов (Avesta et al., 1992; Yoburn et al., 1986). Рассмотрим подробнее эту позицию.

Ранее упоминалось, что хроническое воздействие налоксоном или налотрексоном индуцирует состояние *up-regulation*, т.е. увеличение числа опиоидных рецепторов (Pert, Pasternak, Snyder, 1973; Yoburn et al., 1986). Первые работы, продемонстрировавшие повышение числа опиоидных рецепторов в головном мозге на фоне хронического введения антагонистов, выполнены в начале 70-х гг. (Hitzemann R., Hitzemann B., 1974; Pert, Pasternak, Snyder, 1973). При этом речь шла о возрастании суммарной плотности опиоидных рецепторов. Значительно позже было выяснено, что явление *up-regulation* распространяется на все подтипы рецепторов: *mu*, *delta* и *kappa* (Brunello et al., 1984; Shah et al., 1997; Yoburn et al., 1995). Однако в исследовании (Tempel, Gardner, Zukin, 1985) изменения *kappa*-подтипа в подопных условиях эксперимента не выявлены.

В ряде работ показано, что на фоне состояния *up-regulation* возрастает чувствительность экспериментальных животных к фармакологическим эффектам опиатов/опиоидов (Greeley et al., 1988; Zukin, Tempel, Gardner, 1984). Вполне понятно настороженность некоторых исследователей в отношении возможности повышения токсичности опиоидных наркотиков у пациентов, окончивших курс лечения налотрексоном (Avesta et al., 1992; Yoburn et al., 1986). Данный вопрос требует дальнейшего изучения (White, Irvine, 1999).

Многочисленные эксперименты на животных свидетельствуют, что такой вариант событий вполне вероятен. Хроническое воздействие блокаторами сопровождается повышением чувствительности животных к фармакологическому действию морфина и других опиоидных агонистов. Параллельно выявляется возрастание плотности опиоидных рецепторов в головном мозге (Yoburn et al., 1985; Yoburn, 1986). Например, в исследовании (Tempel, Gardner, Zukin, 1985) после длительной инфузии налотрексона в мозге крыс выявлялось возрастание плотности *mu*-опиоидных рецепторов. Через 6 суток данный показатель возвращался к контрольным значениям. Сходным образом изменялась чувствительность животных к анальгетическому действию морфина (возрастание после отмены блокатора и снижение до контрольного уровня на 6-й день). С этими результатами согласуются данные D. Levesque, S.G. Holtzman (1993). В их экспериментах крысы получали хронически налоксон. Возрастание анальгетической активности морфина выявлялось через 24 часа, но не к исходу 6-х суток после отмены антагониста.

Окончательное заключение о возрастании числа передозировок у героиновых наркоманов, получающих налотрексон в качестве противорецидивной терапии, можно будет сделать только после проведения широкомасштабных исследований. Вероятно, такая информация будет получена после обследования пациентов, которым осуществлялась имплантация блокагора. Подобная форма использования налотрексона в рамках противорецидивного лечения опиатной наркомании все шире внедряется в ряде стран (Foster, Brewer, 1999).

Было бы заманчиво считать состояние *up-regulation* нейрохимическим коррелятом повышения фармакологической активности опиатов/опиоидов в условиях хронического воздействия антагонистами. Однако анализ ряда работ позволяет усомниться в справед-

ливости такой постановки вопроса. Например, при одновременном хроническом воздействии на грызунов налтрексоном и опиоидными агонистами не удалось добиться повышения чувствительности животных к наркотикам в конце эксперимента. При этом в мозге выявлялось стойкое повышение плотности опиоидных рецепторов (Yoburn, Siega, Lutfy, 1990). J. L. Neisewander et al. (1994) оценивали анальгетическую активность морфина и его способность влиять на спонтанную двигательную активность крыс разного возраста после длительной инфузии налтрексона. В параллельной серии экспериментов с помощью радиолигандного анализа оценивали плотность опиоидных рецепторов в переднем стриатуме животных. Выяснено, что после длительного воздействия антагонистом фармакологическая активность морфина повышалась только у молодых и взрослых крыс. У старых животных не выявлялось различий в контрольной и опытной группах. Вместе с тем у грызунов всех возрастов длительная инфузия налтрексона сопровождалась стойким возрастанием плотности опиоидных рецепторов.

Можно заключить, что между увеличением фармакологической активности опиатов/опиоидов и явлением *up-regulation* при хроническом воздействии антагонистами далеко не всегда удается провести четкие корреляционные связи.

Таким образом, налксон и налтрексон представляются важными лекарственными препаратами в современной наркологии. Достигнуты определенные успехи в обосновании их фармакологической активности. Этому способствовали многочисленные клинические испытания антагонистов, исследования в области нейробиологии и нейрхимии опиоидергических нейромедиаторных систем. Сформирована серьезная база клинических и экспериментальных данных, позволяющая оптимизировать лечебное использование налксона и налтрексона и наметить направления поиска новых антагонистов опиоидных рецепторов.

### 1.3. Психофармакологические препараты

Противорецидивная поддерживающая фармакотерапия преследует основную цель — поддержание пациента в ремиссии, постепенная его ресоциализация, восстановление функций органов и систем. Данный подход нередко дополняет различные реабилитационные

программы, сочетается с длительным использованием налтрексона.

Психофармакологические средства предназначены для ослабления влечения к психоактивным веществам (антикрейвинговое действие), нормализации сна, повышения настроения, ослабления тревоги. Следует учитывать изменения личности у наркоманов, требующие определенной фармакологической коррекции. Если согласиться с мнением ряда авторов о серьезной преморбидной отягощенности наркомании, то в процессе противорецидивного лечения коррекция сопутствующей психической патологии представляется актуальной (Игонин и др., 2003).

В периоде, наступающем вслед за купированием острых проявлений абстиненции, на первый план выходит аффективная симптоматика, которая сопровождается актуализацией влечения к наркотикам. Фармакологические модели контроля в данном случае обычно включают применение антидепрессантов, нейролептиков, транквилизаторов. Возможно сочетание препаратов всех трех групп (Иванец, Винникова, 2000; Воронин, 2000).

Индивидуальный подход при формировании фармакологических моделей для коррекции аддиктивных форм поведения в процессе противорецидивного лечения подробно описан в отечественной литературе (Иванец, Винникова, 2000; Воронин, 2000; Шабанов, Штакельберг, 2000; Игонин и др., 2003). Очевидна польза от внедрения так называемых атипичных нейролептиков, антидепрессантов с политропным (т.е. направленным на несколько нейромедиаторных систем) действием, ГАМК-трошных препаратов и других лекарственных средств. Интенсивное развитие современной психофармакологии позволяет с определенным оптимизмом смотреть на перспективы совершенствования лечения больных с аддиктивной патологией.

Итак, фармакологические модели наркопотребления предполагают использование лекарственных препаратов различных групп. В данной главе рассмотрены лишь некоторые из них. На самом деле этот перечень непрерывно пополняется, и вовсе не обязательно перспективные средства будут обладать нейротропной активностью. Скорее всего, в будущем появятся соединения с широким спектром действия, способные восстанавливать функции органов не только посредством модуляции синаптической передачи, но и влияя на метаболические процессы.

аналитика отношения к значимым людям из своего прошлого, связанного с чувствами ревности, любви, агрессии. В рамках психоаналитического подхода разработаны такие техники, как рассказывание историй, игротерапия и библиокаунслинг-терапия. Содержанием *библиокаунслинга* является чтение и анализ текстов, чаще художественных произведений, в которых описываются обстоятельства жизни, проблемы, сходные с обстоятельствами жизни и проблемами клиентов. Они находят общее между собой и персонажами произведений в переживаемых чувствах, в поступках, мыслях, поведении и жизненных обстоятельствах, но прямыми вопросами это не выясняется. Разговор идет деликатно только о персонажах. Клиентов учат выражать болезненные чувства, анализировать решение проблем персонажами рассказов, рассматривать возможные альтернативные решения, начинать по-другому относиться к тому, что происходит с ними. *Библиокаунслинг* (Watson, 1980; Thompson, Rudolph, 1995) применяется там, где прямого разговора с консультуемым нельзя организовать без причинения ему боли. *Библиокаунслинг* может применяться в работе с зависимыми, например при консультировании клиентов, в семье которых есть аддикты или зависимые от каких-либо объектов, либо родственники — хронически большие, инвалиды.

*Рассказывание историй* является техникой, позволяющей оказывать помощь клиенту в понимании своих собственных мыслей, чувств, поведения, в приобретении инсайта и обсуждении норм поведения, ценностей. Психолог просит рассказать историю, которая записывается на магнитофон. Клиенту дается инструкция: история должна иметь начало, середину и конец, после рассказа будет задан вопрос о морали, извлекаемой из этой истории. Затем психолог рассказывает свою историю на эту же тему, включая всех главных героев истории клиента в более эффективные паттерны поведения, которые обсуждаются. Клиент учится разным способам поведения в одной и той же ситуации, не замыкаясь на одном стереотипном, учится выражать чувства и мысли (Schefer, Cangelosi, 1993), что не может сделать при прямом их обсуждении ввиду специфичности проблемы (сексуальное или психологическое насилие, наркомания, алкоголизм в семье или среди сверстников). Представление истории может обыгрываться как радиопередача, в которой участвует клиент и психолог. У рассказчика берется интервью об обстоятельствах поведения, чувств и мыслей героев его рассказа (Kesten-

## Глава 2

# ИНДИВИДУАЛЬНАЯ ПСИХОТЕРАПИЯ И ПСИХОКОРРЕКЦИЯ

## 2.1. Психодинамические модели психотерапии и коррекции

### 2.1.1. Психоаналитическая модель

Фрейд главную роль в детерминации поведения человека отдал бессознательным процессам, которые не могут быть изучены напрямую. Выводы о бессознательном психике вытекают из наблюдений за поведением, из анализа поведения, демонстрируемого в свободных ассоциациях, снах, фантазиях, из анализа данных проективных методов, а также символического содержания психических симптомов. Раскрытие значения симптомов, причин поведения, подавленного материала, осознание этого психического материала ведут к инсайту. Но только получение инсайта не является решением проблемы, необходимым выбор действий, план для решения проблемы.

В психоаналитическом консультировании две цели: сделать бессознательное, имеющее отношение к проблеме человека, сознательным; сделать это более сильным, чтобы поведение человека основывалось не на требованиях инстинктов, а на требованиях реальности. Эти цели достигаются реконструкцией детских переживаний, их обсуждением и интерпретированием. Анализируется поведение, демонстрируемое клиентом в процессе взаимодействия с психоаналитиком, перенос (ядро психоаналитического процесса) на психо-

ваш, 1985). Если психолог хорошо разбирается в проблеме клиента, он может начать рассказывать сам (Lowson, 1987). Такой вариант используется при потере клиентом контроля над своим поведением.

Психоаналитики часто исследуют подавленные, травматические события в жизни детей и подростков как возможные причины их проблем. Серьезные травмы, переносимые детьми, ассоциируются с расстроенным *эго*, низкой самооценкой, повышенной тревожностью в контексте текущих событий. Современный психоанализ (Simon S., 1988) учитывает травмы ребенка, связанные не только с семьей, но и с обучением ребенка в школе. Особое внимание уделяется самооценке, которая рассматривается как продукт активности ребенка и его взаимоотношений. Именно неудовлетворенность оценкой окружающих, как считают психоаналитики, приводит к тому, что ребенок обращается к объектам, замещающим ему нормальные отношения с людьми.

Программы по коррекции самооценки считаются эффективными для ребенка, если ребенок начинает добиваться продуктивности в учении, поведении и улучшает свои взаимоотношения с окружающими людьми. То есть эффективность работы с ребенком доказывается на основе наблюдения, а не на основе тестирования ребенка. S. Simon (1988) выделяет шесть условий воспитания, которые способствуют позитивной самооценке ребенка. В контексте его исследований эти условия могут быть представлены следующим образом.

- Обеспечение потребности принадлежать. Ребенок нуждается в чувстве принадлежности своей семье, подросток — в дополнительном чувстве принадлежности группе сверстников.
- Обеспечение защиты. Ребенок нуждается, по крайней мере, в одном защитнике, к которому бы он мог обратиться в критический период, в ситуации кризиса.
- Обеспечение управляемости в ситуации риска. Самооценка повышается, если ребенок развивает в себе способность рисковать ради достижений. Дети должны верить, что они успешны, если рискуют достигнуть чего-то и прилагают для этого все свои усилия. При этом они должны понимать, что поражение в ситуации риска — это нормально.
- Обеспечение полномочий. Ребенок нуждается в упражнениях, развивающих способность контролировать свою собствен-

ную жизнь. Возможность делать выбор и принимать решения является вкладом в структуру полномочий ребенка.

- Обеспечение сохранения уникальности. Ребенок нуждается в ощущении себя особенным ребенком. Симон в работе с детьми использует методику «Сто предложений о моей уникальности», которую рассматривает как предупреждение суицидов, саморазрушающего поведения.

- Обеспечение продуктивности. Те дела, которые ребенок доводит до конца, дают ему хорошее самочувствие. Полномочия определенной активности и их поддержка являются полезными для нахождения ребенком поощрения своей активности внутри себя самого (Simon S., 1988).

## 2.1.2. Психосоциальная модель коррекции и психотерапии

Основной задачей подростковой стадии развития являются достижение идентичности, психологическое консультирование на основе психосоциального подхода, который фокусируется на таких задачах, как оказание помощи подростку в понимании себя и других, оказание помощи в профессиональном самоопределении, в решении конфликтов с родителями и др. При этом используются основные техники классического психоанализа. Однако акцент делается не на повторяющихся конфликтах детства, а на конфликтах психосоциального развития. Учитывая, что именно в этом возрасте подростки начинают экспериментировать с психосоциальными вещами, важно противодействовать идентификации подростков с наркоманическими группами. Предупреждение развития зависимого поведения с позиций этого подхода можно рассматривать как оказание помощи человеку по разрешению конфликтов жизненного цикла на пути к автономности с опорой на взаимодействие с учителями, родителями и сверстниками.

## 2.1.3. Адлеровская модель коррекции и психотерапии индивидуального поведения

А. Адлер полагал, что все жизненные проблемы имеют социальный характер, а способности человека считал социально обусловленными и предназначенными для использования в общественной жизни. Предупреждение развития нежелательных жизненных сти-

лей Адлер видел в психологической, обучающей работе с родителями и с учителями — обучение диагностике проявлений небольших ошибок в подготовке и их исправление. Коррекция более трудных случаев относится к компетенции психолога (Адлер А., 1997).

Психологическое консультирование на основе индивидуальной психологии сам Адлер называл переобучением. Поскольку опыт раннего детства изменить нельзя, Адлер пошел по пути изменения интерпретаций опыта и развития социального интереса. Современная теория консультирования, основанная на идеях индивидуальной психологии и их модификациях, развивается в трудах таких ученых, как Р. Дрейкер, Г. Мосак, Д. Динкмейер, У. Николл, Колман, Варлик, Джонсон и др. Особая роль в этом вопросе принадлежит Дрейкеру (1967), являющемуся разработчиком модели адлерянского психологического консультирования. Модель регламентирует деятельность психолога в соответствии со следующими задачами:

1. Установление терапевтических взаимоотношений.
2. Исследование психологической динамики жизнедеятельности ребенка (анализ и оценка).
3. Поддержка развития самопонимания (инсайта).
4. Оказание помощи в принятии решения о новом выборе (переориентация и переобучение).

Современное психологическое консультирование с опорой на психодинамический подход отличается от ортодоксального психоанализа. Главные отличия:

- Использование режима краткосрочного психологического консультирования, требующего фокуса на актуальной проблеме клиента, четко определенных целей психологического консультирования и выбора конкретных техник для работы со специфической проблемой клиента.
- Уделение большего внимания стрессам, обусловленным социальным окружением, и осознаваемым конфликтам.
- Смещение фокуса с индивидуальной работы с ребенком на работу с семьей как группой.
- Смещение акцента с интерпретирования психозащитных механизмов на взаимоотношения между консультантом и консультируемым ребенком (Rutter, 1975).
- Использование игровой терапии и арт-терапии при консультировании детей и подростков (Thompson, Rudolph, 1995).

- Предупреждение возможных будущих проблем путем коррекции жизненного стиля (Адлер А., 1997).

Психодинамический подход к коррекции и психотерапии индивидуального поведения не ограничивается решением конкретной проблемы человека. Более важным результатом считается развитие самопонимания, необходимого для изменения характера человека и его поведения, что способствует предупреждению возможных будущих проблем.

## **2.2. Модели индивидуальной коррекции и психотерапии, ориентированные на личность, ее опыт и отношения с другими людьми**

### **2.2.1. Клиенто-центрированная модель**

Клиенто-центрированное обсуждение доказало свою плодотворность как метод изучения поведения, представляемого с точки зрения самого изучаемого, и его коррекции (Роджерс, 1997). Для реализации этого метода необходимо свободное общение в условиях безусловного принятия клиента. При этом уменьшаются защитные реакции человека, и он сообщает более адекватную информацию о картине своего феноменального поля (поля восприятия своего опыта). На основе этой информации определяются отношение человека к своему опыту, его оценка и установка на использование опыта в будущем, проводится коррекция интерпретаций своего опыта, изменяется отношение к нему.

### **2.2.2. Экзистенциальная модель**

Главной целью экзистенциальной терапии являются стимулирование и поддержка клиента в размышлениях о жизни, в распознавании и открытии возможных путей выхода из ситуации, в принятии решения, в выборе альтернативных возможностей. Из числа проблем человека, решаемых в экзистенциальной психологической концепции, к проблемам зависимого поведения относятся такие проблемы, как потеря смысла жизни, переживание одиночества и привязанности (зависимости).

вожность, что может привести к срыву. Скорее терапевтическим является подход, ориентированный на «хороший локус контроля», который предлагает А. А. Реан в социальной педагогической психологии.

Экзистенциальный взгляд на природу человека близок взгляду психологов-гуманистов: разделяется уважение к клиенту и его субъективным переживаниям; разделяется вера в способность человека сделать позитивный, конструктивный, осознанный выбор; акцентируются свобода выбора, ценность личностной ответственности, независимости, цель и смысл жизни; взаимоотношения с клиентом рассматриваются как решающие для эффективного взаимодействия с ним.

Отличие подходов состоит в признании экзистенциалистами переживания человеком тревоги в борьбе за свою индивидуальность в мире, в котором для человека недостаточно смысла жизни. По этому человеку в каждый момент жизни необходимо думать, что выбрать и как действовать в условиях настоящего. Гуманисты считают, что у каждого человека есть внутренний потенциал, который он может актуализировать и на основе этого потенциала обрести смысл жизни.

Экзистенциалисты используют термин «чувство экзистенциальной вины», т. е. чувство вины за бессмысленно сложившуюся жизнь. Осознание экзистенциальной вины — это осознание действий, поведения, выбора, которые сделали жизнь неэффективной. Проработка этого чувства состоит в исследовании способов, путей, стили жизни. Как раз для этой цели и была создана логотерапия. Главная функция психолога, работающего в системе логотерапии, заключается в том, чтобы помочь клиенту осознать свою жизнь, выявить ее значимость, возможно, и страдая при этом (Frankl, 1978). Цитируя Ницше, Франкл говорил своим клиентам, что тот, кто понимает, почему он живет, может справиться с тем, как жить, а то, что нас не убивает, делает нас сильнее (Frankl, 1963, р. 130).

Проблема зависимости людей от взаимоотношений с другими людьми рассматривается в экзистенциальной концепции психологии как проблема осознания переживания связанности. Зависимость от другого человека объясняется желанием зависимого быть значимым в жизни другого и при этом чувствовать, что присутствие другого значимо для внутреннего мира зависимого. Задаваемые в ходе клинического интервью вопросы, структурирующие

Дж. Бюдженталь, разработчик *жизнелизмещающего* подхода в экзистенциальной психологии, рассматривал работу с клиентом как путешествие в субъективный мир клиента, в которое клиент и консультант отправляются вместе с целью исследования того, как клиент отвечает на существующие вопросы жизни, и побуждения его к пересмотру своих ответов, чтобы начать жить подлинной жизнью. В этом путешествии клиенту потребуются мужество. Как отмечает Р. Мэй, в нас все время происходит борьба, потому что, несмотря на то, что мы хотим достичь зрелости и независимости, мы понимаем, что этот процесс является болезненным и реализуется в борьбе между надежной зависимостью, удовольствиями и болью роста человека.

В поиске смысла жизни человек задает себе вопросы, связанные с самоопределением, идентификацией. Особенно актуальными эти вопросы являются для людей, находящихся в периодах возрастного кризиса (May R., Yalom, 1995). Кто я? Кем был и кем стану? Куда направляюсь и к чему стремлюсь? Но никто не может ответить на эти вопросы за самого человека, никто не расписывает заранее его жизнь, сценарий ее не задан (Fischer C., Fischer W., 1983). Это вопросы, которые задает себе подросток в поиске своей идентичности. Наиболее экономично это может произойти в группах, занимающих особое место в структуре консультативного обеспечения предупреждения проблем школьников.

Как индивидуальное, так и групповое психологическое консультирование затрагивает круг следующих вопросов:

- Вам нравится, как идет ваша жизнь?
- Насколько Вы удовлетворены тем, что с Вами происходит?
- Что задает Вашей жизни направление?
- Насколько важно для Вас обрести ясность жизни?
- Если Вы запутались в вашей жизни, что Вы делаете, чтобы обрести ясность?
- Что придает Вам значимость жизни?
- Что является смыслом жизни внутри Вас? (Corey G., 1996).

Экзистенциальный психолог не позволяет клиенту обвинять других и внешние обстоятельства, а учит принимать ответственность за обстоятельства для усиления мотивации для достижения изменений. При работе с подростками, имеющими опыт зависимо-го поведения, этот вариант, на наш взгляд, требует особой осторожности, так как может усилить чувство вины и повысить тре-



экзистенциальное психологическое консультирование по проблеме зависимых взаимоотношений, следующие:

- Что Вы получаете от зависимых взаимоотношений?
- Что Вы делаете, каково Ваше поведение, когда вы оказываетесь в ситуации неравенства?
- Если мы не можем привыкнуть к одиночеству, можем ли мы ожидать, что кто-то будет этому рад?
- Как можно создать здоровые отношения, обогащающие обе стороны?

Пытаясь избежать одиночества из-за страха перед ним, человек может попасть в ловушку ритуального поведения, основы которого могут быть подготовлены детской идентичностью. Как отмечает Фарха, некоторые люди просто воспроизводят, повторяют какие-то привычные им действия для избегания переживаний своего существования, которые усиливаются при столкновении с противоречиями (Farha, 1994). С другой стороны, сталкиваясь с противоречиями, подстерегающими человека на жизненном пути, человеческий ум не может оставаться пассивным, он приходит в движение с целью разрешить противоречие. «Он может умиротворить свой ум утешительными и примирительными идеологиями. Он может пытаться бежать от своего внутреннего беспокойства, погружаясь без остатка в удовольствие или дела. Он может пытаться отменить свою свободу и превратить себя в инструмент внешних сил, топя в них свое «Я». Но он остается неудовлетворенным, тревожным и беспокойным. Есть только одно решение проблемы: посмотреть в лицо истине, осознать свое полное одиночество и предоставленность самому себе во Вселенной, безразличной судьбе человека, признать, что вне человека нет силы, способной за него решать проблемы. Человек должен принять на себя ответственность за самого себя и признать, что только собственными силами он может придать смысл своей жизни» (Фромм, 1964, с. 50). Осознание своей свободы и ответственности, неэффективного стиля жизни стимулирует поиск нового выбора, приводящего к жизни достойной, в которой есть место свободе выбора поведения, сопряженной с ответственностью, поскольку свобода — это свобода выбора, действий и изменений (Yalom, 1980). В результате экзистенциального психологического консультирования человек идет от страданий к достижениям и совершенству, от чувства вины к возможности изменения себя для будущего, от блужданий к ответственным действиям. В этом

и состоит его «трагическая оптимистичность», ведущая к смыслу жизни и ее ценностям, требующим реализации (Франкл, 1990).

Человек, имеющий экзистенциальную проблему, рассматривается как конфронтирующий с тремя аспектами мира: с окружающей средой и биологическими возможностями человека; с миром его взаимоотношений с другими людьми и с миром его собственного внутреннего опыта (Берн, 1992а, с. 280). В этом подходе акцентируются роль внутреннего опыта человека в подходе к решению своих проблем и его осознание наряду со смыслом своего бытия. И. А. Колесникова полагает, что ощущение полноты бытия может быть сформировано у подрастающего поколения через содержание образования при условии, что содержание образования способно дать подрастающему поколению опыт бытия в многообразии реальности, опыт соприкосновения с богатством и глубиной человеческой жизни (Колесникова, 1999, с. 176).

Особенно эффективен подход в поиске идентичности, и он легко интегрируется в другие подходы при решении жизненных проблем человека (Vigental, Waske, 1992). Легкость интеграции объясняется тем, что экзистенциальное направление зарождалось в разных психологических направлениях, сначала не отделяясь от них, и лишь потом сформировалось как отдельная психологическая концепция. Таким образом, экзистенциальный подход позволяет помочь подростку в решении основных задач подросткового возраста — идентификации, поиска смысла в жизни, необходимых для свободного и ответственного выбора, а значит, и автономности, что важно в аспекте превенции наркотизма и наркозависимостей.

### 2.2.3. Превентивная гештальт-терапия

Превенция наркотизма с позиции гештальт-терапии требует сохранения, разделяющего наркотик негативным катексисом. Как утверждает Ф. Перлз (1996), с ситуациями или объектами, надежными негативным катексисом, можно справиться путем их магического уничтожения или посредством убеждения из опасного поля. И то, и другое является выходом из ситуации путем бегства из нее. Уход и контакт, как диалектические противоположности, ведут себя в поле, объединяющем организм и среду, подобно притягивающей и отталкивающей силе магнита. Чтобы контролировать свои

действия в условиях притяжения и отталкивания, человеку необходимо актуальное осознание меры опасности возможных действий.

В случае уже сформированного зависимого поведения это затруднено — по определению. У зависимого нарушен ритм контакта и ухода, когда человек не может решить, принимать ли ему участие в чем-то, либо избегать этого; он потерял свободу выбора. Более того, он не может выбрать подходящие средства для удовлетворения своих подлинных потребностей, он не видит альтернативы. Ф. Перлз (Перлз, 1996, с. 8) предлагает решать проблему через чувство принадлежности, которое считает первичным психологическим импульсом, обеспечивающим выживание. Чувство принадлежности удовлетворяется в группе. Для подростков в специально организованных группах «удовлетворяются» реакции, свойственные подростковому возрасту, — реакции группирования, эмансипации (сами решают свои проблемы) и «хобби-реакции» (работа в специальных долгосрочных группах поддержки становится хобби). В просоциальных группах потребности удовлетворяются социально приемлемым и даже одобряемым способом. Это еще один довод в пользу идеи А. А. Реана — «подставить» подростку просоциальную группу, чтобы вырвать его из асоциальной.

#### **2.2.4. Превентивная транзактная коррекция и психотерапия**

В раннем детстве, считает Э. Берн (1992) закладывается модель жизненного сценария, фундамент для будущих транзактных игр, основой которого является игра с родителями на поле семьи (Берн, 1992b). В состав родительского влияния входят усвоенные с детства уроки, как сохранять любовь других людей, как вести себя, чувство долга не вменяется в психику, становится частью психологической структуры — подсознательной совестью. После пяти-шести лет долженствование внедряется в сознание как сознательная совесть и играет важную роль в принятии решений. Более ранняя подсознательная совесть, согласно Э. Берну, укореняется глубже, имеет большую силу, труднее поддается изменению и контролю и влияет на поведение человека без его отчетливого понимания и часто вопреки его воле (Берн, 1992a, с. 93). Приобретается способность принимать бессознательные решения, соответствующие вообразимым пожеланиям близких людей в конкретных условиях. Однако

ребенок усваивает и игры (уловки, хитрости, манипуляции), которые ведут родители, для того чтобы получить то, что им нужно. К моменту поступления в школу у ребенка есть в запасе несколько ловких приемов, возможно, несколько грубых и жестоких; в худшем случае он уже одержим игрой. «Все зависит от того, насколько хитры и жестоки его родители. Чем больше они ловчат в своей жизни, тем хитрее будет их ребенок, чем они жестче и грубее, тем ожесточеннее будет играть их отпрыск, считая, что только так он выживет. Практический опыт свидетельствует, что самый эффективный способ испортить ребенка, сделать его пугливым и напряженным — это как можно чаще бороться с его волей. А лучший способ разрушить личность — бить его больно, чтобы он плакал» (Берн, 1992b, с. 257–258). В школе ребенок не только опробывает репертуар домашних игр, но и усваивает новые, проверяет твердость своей позиции и убеждений, которые могут как получить, так и не получить поддержку учителя. Если самооценка ребенка низка, учитель может либо подтвердить ее, либо внушить ему лучшее представление о себе. В подростковом возрасте какие-то игры из домашнего репертуара становятся фаворитами, а какие-то забываются. Работая со школьниками в транзактном подходе, психолог всегда задает вопросы о том, как относятся к ним учителя и сверстники.

Какому же состоянию «Я» соответствует состояние зависимости? По всей видимости, это состояние ребенка, действующего по принципу «Я хочу» и избегающего ответственности. Э. Берн определяет это состояние как состояние неудачника. Согласно Э. Берну, путь к состоянию неудачника ведется через преступления, азартные игры, алкоголь и наркотики. Однако среди игроков есть как победители, так и неудачники. Победители обычно играют осторожно, копят деньги, вкладывают их в надежное дело и могут остановить себя, будучи в выигрыше. Неудачники испытывают судьбу.

У некоторых типов наркоманов Э. Берн отмечает отчетливо проявляющееся материнское влияние, выделяя лозунг легкомысленной матери: «Я знаю, что сын любит мать, а больше меня ничто не интересует». Для наркомана приказ отказаться от наркотиков воспринимается, как приказ покинуть мать и жить по-своему. Это же относится и к алкоголикам. Угроза потери здоровья, считает Э. Берн, самая слабая и неэффективная мера воздействия, поскольку алкоголики следуют жизненному сценарию: «Убей себя».

В аспекте превенции зависимого поведения подход Э. Берна дает инструментарий для работы с учителями, с родителями и с будущими родителями. Осознание своего жизненного неэффективного сценария, выработка нового сценария, ведущего к эффективности и успеху, могут быть шагами психологического консультирования подростков на основе трансактного анализа.

Включение подростков в просоциальную группу — предупредение развития нежелательного сценария на основе усвоения в группе эффективных трансакций, позволяющих решать жизненные проблемы с учетом не только своих интересов, но и интересов других людей, общества. При этом важно учитывать правило эффективности коммуникации, сформулированное Э. Берном в контексте своей теории: коммуникация в том случае может быть эффективной, если она ведется на одном и том же языке, т. е. на языке либо Родителя, либо Ребенка, либо Взрослого.

## Глава 3

### СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ПРЕВЕНЦИИ НАРКОТИЗМА

Современная психология располагает целым рядом теоретических концепций, объясняющих поведение человека и предлагающих возможности его изменения. Эффективность любой превентивной программы выражается в том, в какой степени отдельные индивиды изменяют свое поведение в сторону снижения риска для здоровья. В США накоплен обширный практический опыт, свидетельствующий о продуктивности превентивных программ, в основе которых лежат положения бихевиоризма и социально-когнитивного подхода в психологии.

В России существует необходимость активизации работы по внедрению превентивных методов в предупреждении распространения наркомании, ВИЧ-инфекции среди детей и молодежи. Осторожно ощущается недостаток теоретических наработок, опыта апробации и научно обоснованной оценки эффективности различных превентивных программ, ощущается нехватка специалистов ведения подобных работ. Безусловно, такие мероприятия предопределяют проведение комплексных научно-практических исследований и должны учитывать российские особенности: социальные, демографические, культурологические и, собственно, индивидуально-психологические факторы распространения рискованного поведения в обществе. В то же время было бы ошибочным пренебрегать научно-теоретическим и практическим опытом зарубежных специалистов.

Наибольшее влияние на объяснение формирования рискованного поведения, в том числе наркотизма, на разработку и внедрение

превентивных программ, направленных на изменение поведения, по нашему мнению, оказали следующие зарубежные теоретические подходы.

### 3.1. Модель убеждений в отношении здоровья (Health Belief Model)

Эта модель впервые была предложена в 1950-х гг. для объяснения индивидуального поведения людей в процессе обращения за медицинской помощью и лечения, а также причин, по которым люди не участвуют в общественных мероприятиях и медицинских программах, направленных на укрепление здоровья (Rosenstock, 1969; Becker M. et al., 1979).

Модель убеждений в отношении здоровья разрабатывалась в рамках традиционной социальной психологии. Одно из главных предположений, лежащих в основе этой модели, заключается в том, что восприятие личной угрозы является необходимой предпосылкой для изменения поведения. В данном случае это понимание последствий своего поведения в плане сохранения или нарушения своего здоровья.

В содержательном плане модель убеждений включает в себя четыре основных компонента: 1) индивидуальные различия, влияющие на поведение; 2) восприятие и осознание угрозы для здоровья; 3) ожидания в отношении реализации действий, что включает в себя осознание преимуществ, барьеров и затрат; 4) объективные и субъективные факторы реализации желаемого поведения.

Механизмом изменения поведения являются убеждения человека относительно личного риска и ожидаемых последствий, обуславливающие готовность к действиям. Таким образом, для того чтобы добиться изменения поведения, необходимо изменить систему убеждений. Убеждения и оценки предполагаемой угрозы для здоровья опосредуются совокупностью внешних и внутренних факторов. Среди внешних (объективных) следует выделить происходящие события — сообщения в прессе и другие источники информации или случаи заболевания наркоманией кого-то из знакомых. Среди субъективных (внутренних) выделяются социально-демографические характеристики человека и характеристики состояния человека.

Данная теоретическая модель применялась в различных исследованиях в области психологии здоровья. В целом зарубежные исследования показали, что эта модель приложима к поведению, имеющему отношение к снижению риска, когда осознание угрозы, ожидаемые результаты действий и факторы, способствующие желаемому поведению, реализуются в стремлении индивида предпринять шаги к снижению личного риска. Исследование, выполненное авторами модели в 1963 г. по вероятностной выборке объемом 1500 человек, показало, что восприимчивые чувствительность и тяжесть заболевания не объясняли большую часть вариации в последующем превентивном или диагностическом поведении. Когда же опisanная система убеждений существовала, представленность запускающих механизмов (триггеров) приводила к желаемой реакции — поведению, направленному на сохранение здоровья.

### 3.2. Транстеоретическая модель (модель стадий изменения поведения)

Транстеоретическая модель была разработана как попытка исчерпывающего описания процессов изменения, которые происходят в разных поведенческих областях (Prochaska, DiClemente, Norcross, 1992). В целом она основывается на общем подходе к психологическому дистрессу А. Marlatt, в котором дистресс рассматривается как фактор поддержания различных форм аддиктивного поведения.

Большинство людей при переживании дистресса не обращаются за профессиональной помощью, а используют различные психически активные вещества — чаще алкоголь, реже антидепрессанты, более тяжелые наркотики. Prochaska и его коллеги в течение 2-летнего лонгитюдного исследования отслеживали 320 жителей штатов Род-Айленд и Техас, среднего возраста и среднего класса, преимущественно женщин. Каждые 6 месяцев испытуемым предлагалось заполнить опросник, касающийся их поведения. В качестве исследуемых переменных использовались: курение, контроль веса и психологический дистресс. Анализ с применением метода главных компонент выявил три стадии самоинициируемых изменений, общих для всех трех проблем: действие, размышление и выполнение.

В исследовании пристрастия к курению во время беременности

De Vries, Backbier (1994) сравнивали психологические характеристики женщин, находящихся на разных стадиях изменения поведения: предразмышления, размышления, действия. Женщины, которые начали задумываться о проблеме курения, демонстрировали более сильные убеждения относительно негативных последствий курения по сравнению с теми, кто не задумывался. В то же самое время у активно действующих оказались самые высокие значения по шкале саморезультативности. Обобщая собственные данные, а также сравнительный анализ ведущих систем психотерапии, авторы выделили следующие стадии, ведущие к формированию или изменению поведения, структурированные таким образом, чтобы представить континуум процессов изменения от неизменного состояния до готовности к изменению разной степени мотивированности и собственно поведения.

Первой стадией процесса изменения является предразмышление, когда человек еще серьезно не задумывается о потенциальной проблеме и не имеет намерений меняться. Вторая стадия, размышление, имеет место тогда, когда индивид признает необходимость изменения поведения и намерен это сделать. За этим следуют стадии подготовки, планирования и готовности к действию, стадии действий, реализующаяся в попытках поведенческих изменений. Наконец, стадия сохранения желаемого поведения характеризуется усилиями, направленными на поддержание достигнутых поведенческих изменений, профилактику срывов. Завершающая стадия характеризуется отсутствием какого-либо «искушения» (в терминологии авторов) к нездоровому поведению и 100%-ной уверенностью в своих силах и саморезультативности. Динамика и скорость последовательного продвижения по стадиям у разных людей варьируются в зависимости от особенностей поведенческих изменений.

Модель также учитывает то обстоятельство, что в процессе формирования поведенческих изменений возможны возвраты на предыдущие стадии. В собственном исследовании авторов на выборке бывших алкоголиков и курильщиков только 20% участников достигли завершающей стадии. То есть завершающая стадия для того или иного вида нездорового поведения может выглядеть как идеальная, но очень труднодостижимая цель.

Подобно теории осознанных действий, трансформационная модель подчеркивает первичность когнитивных процессов. Стадии

осмысления поведенческих изменений рассматриваются как процесс эволюции намерений в осознание необходимости изменить поведение. Повышение осознания здесь является тем процессом, который движет личность от предразмышления к размышлению, тогда как критичность самооценки продвигает индивида от размышления к подготовке и планированию. Усиливающееся управление и стимулирующий контроль движет индивидом в период, когда он совершает конкретные действия и далее к этапу сохранения изменений. Трансформационная модель предлагает широкий спектр целевых поведенческих результатов и предполагает, что при планировании интервенции необходимо принимать во внимание статус индивида на каждом этапе процесса изменения. Таким образом, теория дает возможность разрабатывать интервенцию, или профилактическую программу, специально ориентированную на индивидуальную готовность личности к изменению. Интервенционные стратегии, ориентированные на определенную стадию изменений, помогают человеку продвигаться на следующую стадию изменений, и так до тех пор, пока не достигается стадия уверенного сохранения и поддержания желаемого поведения.

Интервенция, предназначенная для продвижения человека со стадии предразмышления на стадию размышления, предполагает в качестве результата осознание необходимости изменить свое поведение, результатом же интервенции для людей, находящихся на стадии размышления, должны стать усиления намерений к изменению поведения. На этой стадии чрезвычайно важно формировать убеждение индивида в том, что поведенческое изменение является единственным способом достижения желаемого результата. Для людей, находящихся на стадии готовности к действию, целесообразным результатом интервенции должно стать изменение поведения. Трансформационная модель оказала влияние на разработку многих программ, направленных на вторичную и третичную профилактику наркомании, снижение риска заражения ВИЧ-инфекцией.

Следует отметить, что в разработке различных профилактических программ в отношении наркомании, рискованного сексуального поведения в США используются положения и других подходов, подчеркивающих значимость межличностных взаимоотношений в формировании того или иного поведения.

### 3.3. Теория социальной диффузии (Rogers E., 1995)

Эта теория дает представление о том, как в обществе распространяются инновации, и лежит в основе многих профилактических программ, в том числе делающих ставку на авторитет лидеров общественного мнения как агентов поведенческих изменений. В целом теория диффузии утверждает, что различные виды инноваций (промышленные продукты, технологии, поведенческие нормы) распространяются в популяции через процессы динамических изменений. По мнению Роджерса и других авторов, в общей популяции людей можно выделить несколько групп, различающихся по степени «открытости» новому опыту. Наиболее сильно различаются полярные группы — инноваторы, т. е. те, кто в первую очередь усваивают новое и стремятся к этому, и консерваторы, активно сопротивляющиеся всему новому и необычному. Большинство же в популяции находится в промежуточном состоянии. Процесс диффузии инновации в сообществе начинается с инноваторов, затем захватывает большинство, в конце концов принимается консерваторами, когда, по сути дела, инновация перестает быть таковой и становится обыденной нормой. Инноваторы, а также члены сообщества, пользующиеся большим авторитетом и влиянием в обществе, играют важнейшую роль в скорейшем распространении новых новшеств, будь то рискованные формы поведения, либо, напротив, профилактические сообщения или здоровые формы поведения. Теория диффузии инноваций получила свое подтверждение в многочисленных исследованиях в области маркетинга, промышленно-сельского хозяйства. В последнее время большое подтверждение данному подходу находит в исследованиях и профилактических программах в области общественного здоровья (Winett et al., 1995). Одними из первых Kelly et al. (Kelly, 1991; 1995; Kelly, Kalisman, 1995; Kelly et al., 1997) применили теорию диффузии инноваций в разработке и исследованиях эффективности превентивных вмешательств на уровне сообщества, направленных на профилактику рискованного сексуального поведения и ВИЧ/СПИД. Серия лонгитюдных исследований в гей-барах пяти городов США (выборка гомосексуалистов), общественных зданиях (выборка женщин), клинике для страдающих психическими расстройствами (выборка

пациентов), центра наркозаместительной терапии метадоном (выборка наркозависимых) показала, что профилактические тренинги с привлечением лидеров общественного мнения являются эффективной и ресурсосберегающей превентивной технологией. Залогом успеха являются выявление и привлечение для участия в профилактических мероприятиях и тренингах достаточного количества в первую очередь неформальных лидеров, людей, которые пользуются наибольшим авторитетом и популярностью. Эмпирические данные свидетельствуют о том, что для достижения значимого эффекта в профилактических тренингах должно принять участие не менее 15% сообщества.

Все эти теории имеют ряд общих положений. По сути, их объединяют принципы поведенческих изменений, но при этом выделяются разные механизмы реализации поведенческих изменений. Однако очевидно, что превентивные программы, базирующиеся на одной из теоретических концепций, могут быть описаны более чем одной теоретической моделью. Таким образом, различия между теориями сводятся к тем механизмам и детерминантам, которые они выделяют. В практике реализации программ по профилактике наркомании, ВИЧ-инфекций и других негативных явлений в области общественного здоровья возможно использование положений разных теоретических подходов. Превентивные программы могут, таким образом, делать упор на восприятии угрозы (модель убежденных в отношении здоровья), на намерении действовать (теория осознанных действий), на результативности развития специфического поведенческого опыта (теория социального научения) или на мотивированности и готовности к изменениям (транстеоретическая модель), на межличностных отношениях (теория социальных сетей), лидерах общественного мнения (теория диффузии инноваций).

Разработка и реализация практических программ, направленных на профилактику наркомании, должна быть адресной. При комплектовании групп и разработке превентивной программы необходимо учитывать социально-демографические, психологические (личностные) факторы. Групповая работа предусматривает индивидуальный подход, и здесь главным оказывается то состояние, в котором находится индивид.

Главным ограничением многих теоретических подходов является то, что они представляют собой концептуальные обобщения и абстрагированы от специфики внешних и внутренних состав-

ляющих рискованного поведения. Это относится, в частности, к поведению, связанному с употреблением наркотиков, что включает в себя эмоциональные составляющие, в частности, переживания удовольствия. Отсутствие комплексной теории поведения, связанного с употреблением наркотиков, заставляет при разработке программ профилактики опираться на теории, касающиеся общих аспектов здоровья, социальных действий и поведенческих изменений. Одним из ключевых звеньев вовлечения человека в употребление наркотиков служат человеческие взаимоотношения, однако существующие модели поведенческих изменений очень часто не апеллируют напрямую к таким уникальным аспектам этих взаимоотношений, как любовь, влечение, самооценка, власть, выживание, интимность, принуждение, доверие и т.д. С другой стороны, слабо изучены и внутренние факторы рискованного поведения. Специалисты выделяют группы риска по социально-поведенческим признакам, но мало что могут говорить об индивидуальных психологических детерминантах рискованного поведения.

Сложность человеческого поведения, неразрывная связь поведения со всем спектром человеческих взаимоотношений, с психологическими и социальными факторами создают огромные трудности для разработки, планирования, эффективной реализации и оценки результативности превентивных программ. Опыт западных специалистов по превенции наркомании, ВИЧ-инфекции и других социально опасных явлений в области общественного здоровья, часто ограничивающийся поведенческим уровнем анализа, необходимо дополнить достижениями отечественной психологии в области личностного подхода — теорией отношений В. Н. Мясищева, теорией индивидуальности Б. Г. Ананьева, теорией деятельности А. А. Леонтьева, на фундаменте которых базируются принципы индивидуального подхода.

## СОЦИАЛЬНАЯ ПРЕВЕНЦИЯ НАРКОТИЗМА И НАРКОЗАВИСИМОСТИ

### 4.1. Проблемы создания профилактического пространства

В США профилактика наркозависимостей рассматривается с середины 70-х гг. XX столетия как система мер, направленных на стабилизацию наркомании в обществе и уменьшение общего числа случаев употребления наркотиков. Особое внимание уделяется созданию, совершенствованию и оценке эффективности профилактических программ. Разработчики программ опираются, прежде всего, на причины, вызывающие рост наркомании. Любая программа, прямо или косвенно снижающая факторы риска вовлечения молодежи в процесс наркотизации, считается профилактической. Этиологические исследования выявили множество факторов риска наркомании, ставших мишенью для создания профилактических проектов, однако желаемых высоких результатов достигнуто не было. В 1974 г. Берн исследовал реакцию общества на рост наркомании на примере стран, для которых эта проблема существовала на протяжении многих лет. Он пришел к выводу, что можно выделить четыре этапа в формировании отношения общества к наркомании: отрицание — паника — фрагментарная политика — единение всех сил общества (Boone, 1974). Анализируя недостаточно высокую эффективность первоначальных профилактических проектов, исследователи (Grant M. & Ritson B., 1983) констатировали, что причиной этого является отсутствие целостного подхода, фрагментарность.

Если разные ведомства разрабатывают программы, не согласованные между собой, велика вероятность, что они будут противоречить друг другу. Более того, попытки одного ведомства могут встретить сильное сопротивление со стороны других (Grant, Ritson, 1983). Отсутствие договоренности между ведомствами по поводу компетентности каждого из них, средств профилактики, единой концепции приводит к тому, что ведомства начинают бороться не с наркозависимостями, а между собой за право вести профилактику наркозависимостей. То, что наблюдалось в США в процессе создания профилактического пространства (Low, 1979), наблюдается и у нас в стране на современном этапе развития профилактики. По сути, положение дел с профилактикой наркозависимостей в нашей стране соответствует фрагментарному этапу. Однако, вполне вероятно, мы уже вступаем в переходную стадию от фрагментарности к единению, по крайней мере, в теоретическом плане. Опубликована концепция профилактики злоупотребления наркотическими средствами в образовательных учреждениях, развивается межведомственный уровень в решении этой проблемы. В этой связи представляется целесообразным обратиться к опыту создания государственных моделей профилактики наркозависимостей в США и их анализу, поскольку ряд американских моделей более или менее успешно используются в мировом сообществе.

В настоящий момент в системе профилактики наркозависимостей в США признаны три базовые модели. Первая из них разработана коллективом Национального Института по злоупотреблению наркотиками (NIDA).

## 4.2. Модель NIDA

Модель (рис. 13) опирается на следующие положения:

- злоупотребление наркотиками является проблемой самого человека в результате неадекватности информации, образования, альтернатив и программ воздействия;
- информационные программы, включающие точную, честную и своевременную информацию, способствуют тому, чтобы люди принимали ответственные решения и придерживались поведения, одобряемого социумом, а значит, не принимали наркотики;

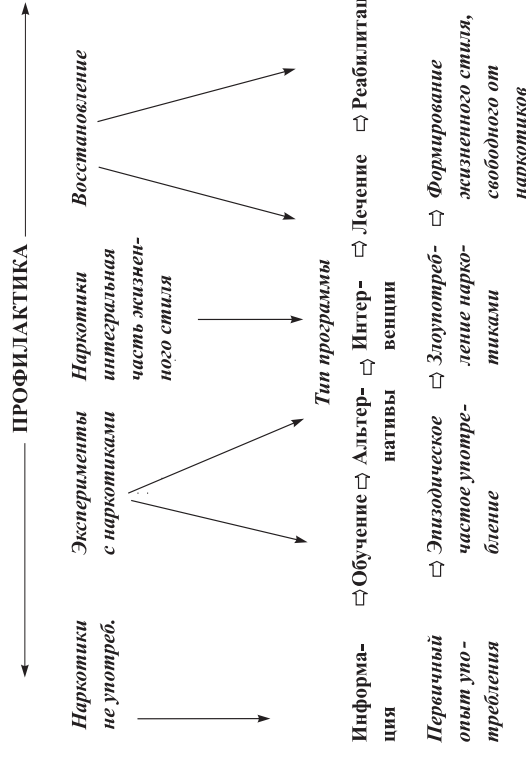


Рис. 13. Профилактический континуум, описываемый в рамках модели NIDA.

- образовательные программы, помогающие развивать необходимые жизненные навыки (принятие решений, снятие стресса, эффективное общение), способствуют тому, чтобы люди удовлетворяли свои базовые личностные и социальные потребности так, чтобы не возникало желания компенсировать что-либо наркотиком;
- альтернативные программы, направленные на организацию социально приемлемой и вызывающей радость деятельности, противодействуют злоупотреблению наркотиками;
- программы воздействия, оказывающие поддержку и помощь людям в критические периоды их жизни, предотвращают злоупотребление наркотиками;
- лечение является профилактикой заболеваний и смертельных случаев, вызванных употреблением наркотиков;
- реабилитация является профилактикой рецидивов, поддерживает жизненный стиль, свободный от наркотиков (National Institute on Drug Abuse, 1981).

В отличие от модели NIDA, направленной на потенциальных и активных потребителей наркотиков, Национальный Институт по



злоупотреблению алкоголем и алкоголизму (NIAAA) предложил профилактическую модель общественного здоровья, охватывающую три мишени: потенциальных или активных носителей болезни, источник заболевания, среду.

### 4.3. Модель NIAAA

Для каждой мишени предлагаются три уровня профилактики: первичная, вторичная и третичная. Модель может быть основой профилактики любого заболевания. Рассмотрим ее применительно к проблеме злоупотребления наркотическими веществами и наркомании. Первичный уровень профилактики охватывает категорию людей, никогда не употреблявших наркотики и связанных с этим мероприятий в среде обитания по предупреждению в ней распространения наркотиков. Целью первичной профилактики является уменьшение случаев приобщения к наркотикам. Основные мероприятия — информация, обучение базовым социальным умениям, альтернативные виды деятельности. Вторичный уровень относится к работе с людьми, экспериментирующими с наркотиками и злоупотребляющими ими. Исследуются особенности социальной среды, пути распространения наркотиков. Основными мероприятиями являются ранняя диагностика и интервенции (вмешательство с применением психологических и психотерапевтических техник). Третичный уровень охватывает мероприятия по лечению и реабилитации больных наркоманией. Цель — установление жизненного стиля, свободного от наркотиков. На всех уровнях профилактики подрабатывается работа по воздействию на социальную и криминальную обстановку (Davis, 1975). Применительно к профилактике наркомании профилактическая модель общественного здоровья, разработанная NIAAA, показана на рис. 13.

Эта модель двухмерна. Каждая подструктура — ячейка модели, описывается в координатах: мишень и уровень профилактики. Поскольку модель NIDA включает все три уровня профилактики, расписанные для потенциальных и активных потребителей, то она может трактоваться как одна из структур модели NIAAA (рис. 14).

После опубликования профилактической модели общественного здоровья на страницах научных журналов развернулась дискуссия о ее целесообразности. Оценки модели отличались большим раз-

бросом — от восторженно-оптимистических до критики, связанной, прежде всего, с объединением в одну профилактическую систему всех заболеваний, в том числе имеющих ярко выраженную социальную природу. Впрочем, именно этот аспект модели акцентировался в положительных отзывах. Модель NIAAA была принята в качестве официальной государственной модели, так же как и модель NIDA, с рекомендацией создавать, внедрять и совершенствовать программы с целью охвата различных слоев населения и удовлетворения потребности общества в улучшении общественного здоровья.

Наркотик	Уровень профилактики	
	Первичная	Вторичная
Потребитель (потенциальный или активный)		Третичная
Среда		

Рис. 14. Модель общественного здоровья, разработанная NIAAA.

Третья, общепризнанная в США модель профилактики злоупотребления наркотиками, была предложена двумя учеными: Кохом и Групп. Появилась она значительно раньше моделей NIDA и NIAAA. Модель получила название экономической, или модели спроса и предложений.

### 4.4. Модель спроса и предложений\*

В рамках этой модели приветствуется любая деятельность, направленная на снижение спроса и предложения. В качестве основного средства снижения предложения авторы модели рассматри-

\* Эластичность спроса или предложения: гибкость реакции спроса (покупателей) и предложения (производства) на изменение цен, т. е. скорость и размеры увеличения спроса на товары или предложения товаров в результате изменения рыночных цен на них (например, спрос на продовольствие и другие товары первой необходимости гораздо менее эластичен, чем спрос на предметы роскоши); ценовая эластичность обычно изменяется как отношение процента изменения спроса или предложения к проценту изменения цены в расчете на единицу товара.

вали запрет на импорт, производство и распространение нелегальных наркотиков. Основными механизмами снижения предложения считались правовые санкции, такие как ужесточение наказаний и их дифференциация в зависимости от степени ущерба, нанесенного обществу. В качестве средства снижения спроса предлагалось использовать различные варианты комбинации стратегий:

- лечение наркозависимых и злоупотребляющих наркотиками;
- ранняя диагностика и вмешательство (интервенции) для тех, кто начал употреблять наркотики;
- информация о мерах наказания употребляющих наркотики;
- информация о личном и социальном риске употребления наркотиков;
- ограничение рекламы психоактивных веществ и подчеркивания положительных аспектов их применения;
- обеспечение приемлемых обществом альтернатив употреблению наркотиков;
- обучение более безопасному для общества употреблению наркотиков;
- социальная работа по повышению уровня и качества жизни населения, входящего в группу риска (Koch J., Gurrp, 1971).

Модель спроса и предложений можно рассматривать, с одной стороны, как часть основной структуры модели NIDA, а с другой стороны, как подструктуру модели NIAAA, касающуюся мишени «наркотик». Кроме того, частично экономическая модель охватывает мишень «среда». Общим для всех трех моделей является акцентирование наркомании как социальной проблемы, которая не может быть решена лишь средствами медицины и требует консолидации всех сил общества. В действительности в американском обществе работают все три модели, взаимно дополняя друг друга.

## Заключение

Содержащиеся в книге материалы, как нам представляется, содержат достаточно исчерпывающую картину современного состояния теоретического знания относительно причин формирования, методов превенции и коррекции наркопотребления. Необходимо подчеркнуть, что это знание не ограничивается какими-либо жесткими дисциплинарными рамками, и, следовательно, его приложимость на практике так же не может ограничиваться какой-либо одной отраслью профессиональной деятельности.

Конечно, множественность существующих теоретических подходов к проблеме наркотизма порождает соблазн поиска ответа на вопрос: «А какой из них лучший, на какой следует ориентироваться в практической работе?». В корректной методологической постановке этот вопрос сводится к проблеме валидности рассмотренных теоретических моделей. Эмпирическая оценка валидности той или иной теории, конечно, может быть дана только на основе ответа на вопрос, насколько эмпирические исследования по теме, которые предсказывает оцениваемая модель.

Однако любое эмпирическое поведенческое исследование, включая выполненные специально для оценки валидности определенной теоретической модели, имеет только ограниченную генерализуемость полученных результатов. Подавляющее большинство исследований, пригодных для использования в целях оценки валидности, выполнены в социкультурном окружении, отличном от российского, и в любом случае не может поэтому ответить на вопрос о потенциальной успешности использования модели для работы с российским населением, тоже, кстати, достаточно неоднородным в социкультурном плане. Не меньшие, если не большие трудности возникают при валидации биологических моделей наркотизма, и особенно — формирования наркозависимости.

Не следует забывать, что помимо валидности, обуславливающей практическую пригодность модели, теоретические модели характеризуются и определенной эвристической ценностью. Так, психодинамическая модель, оказавшаяся практически не валидной в сфере наркопотребления, дала толчок дальнейшему интенсифицированному и до-вольно продуктивному личностно ориентированному теоретизированию в данной сфере.

Таким образом, при современном состоянии научного знания сделать обоснованный выбор в пользу какой-либо конкретной теоретической модели, и даже направления теоретизирования в сфере наркотизма не представляется возможным. Тем не менее при интерпретации данных прикладных эмпирических исследований, направленных на разработку или обоснование приоритетности каких-либо конкретных мер по превенции и коррекции наркопотребления, лечения и реабилитации наркозависимых обойтись без опоры на определенную теоретическую модель не удастся.

На социально-групповом уровне анализа разрешение этого противоречия возможно в рамках подхода т.н. политеоретической интерпретации, допускающего параллельное применение целого ряда существующих теоретических моделей для интерпретации результатов одного и того же эмпирического исследования.

На уровне индивидуального, т.е. ориентированного на помощь конкретному индивиду, вмешательства политеоретический подход можно применить из-за тесной связи техники вмешательства с теорией, на которой оно основано. Биологическая терапия наркотизма опирается поэтому на некие рекомендованные и апробированные терапевтические схемы, отдельные элементы которых могут вообще не иметь какого-либо теоретического обоснования. Значительная роль в выборе вида фармакологического вмешательства до сих пор принадлежит мало формализуемому клиническому опыту врача. Выбор вида психотерапевтического вмешательства связан с личностью терапевта еще существеннее. Как правило, психотерапевт добивается большего успеха при применении того терапевтического метода, который ему самому лично ближе, и в действительности которого он наиболее уверен.

## Список литературы

1. *Абрамова Ж. И., Оксегендлер Г. И.* Человек и психоактивные вещества. Л: Наука, 1985.
2. *Адлер А.* Наука жить. Киев: Port-Royal, 1997.
3. *Анохина И. П.* Биологические механизмы зависимости от психоактивных веществ (пагогенез) // Лекции по наркологии / Под ред. Н. Н. Иванца. М.: Нолдз, 2000. С. 16–40.
4. *Ашмарин И. П., Каменская М. А.* Нейропептиды в синаггической передаче // Итоги науки и техники. ВИНТИ. Сер. Физиология человека и животных. Т. 34. М., 1988. 184 с.
5. *Бабаян Э. А.* О применении метадона // Вопросы наркологии. 1996. № 3. С. 43–46.
6. *Березин С. В., Лисецкий К. С., Мотынга И. А.* Психология ранней наркомании. Самара: СамВен, 1997.
7. *Берн Э.* Введение в психиатрию и психоанализ для непосвященных. СПб.: МФИН, 1992а.
8. *Берн Э.* Игры, в которые играют люди. Психология человеческих взаимоотношений; Люди, которые играют в игры. Психология человеческой судьбы. СПб.: Лениздат, 1992б.
9. *Беспалов А. Ю., Звартау Э. Э.* Нейропсихофармакология антагонистов NMDA-рецепторов. СПб.: Невский диалект, 2000.
10. *Битенский В. С., Личко А. Е., Херсонский Б. Г.* Психологические факторы в развитии токсикомании у подростков // Психологический журнал. 1991. № 4. С. 87–93.
11. *Бобогидзе В., Виртанен Т.* Употребление одурманивающих средств и наркотиков переселенцами в Финляндии // Социологические исследования. 2001. № 12. С. 92–96.
12. *Бочков Н. П., Асанов А. Ю., Аксенова М. Г., Новиков А. В., Демидова Н. С.* Генетические факторы в этиологии и патогенезе наркоманий (обзор литературы) // Наркология. 2003. № 1. С. 7–14.
13. *Бутров А. В., Гофман А. Г., Цимбалов С. Г.* Куширование опиоидно-го абстинентного синдрома антагонистами опиатов под общей анестезией. М., 2000.

14. Бьюков С. А. Наркомания среди молодежи как показатель дезадаптивности // Социологические исследования. 2000. № 4. С. 48–52.
15. Вальдман А. В., Бабаян Э. А., Звартау Э. Э. Психофармакологические и медико-правовые аспекты токсикоманий. М.: Медицина, 1988.
16. Вебер М. Избранные произведения / Пер. с нем. М.: Прогресс, 1990.
17. Величковский Б. Т. Свободнорадикальное окисление как звено срочной и долговременной адаптации организма к факторам окружающей среды // Вестник Российской АМН. 2001. № 6. С. 45–52.
18. Веселовская Н. В., Коваленко А. Е. Наркотики. М.: Триада-Х, 2000.
19. Видин С. Е. Системный подход и преступность. Учебное пособие. М.: Академия МВД СССР, 1980.
20. Воронин К. Е. Использование метадона для лечения больных опиоидной наркоманией // Вопросы наркологии. 1994. № 2. С. 13–15.
21. Воронин К. Е. Принципы фармакотерапии наркоманий // Лекции по наркологии / Под ред. Н. Н. Иванца. М.: Нолидж, 2000. С. 250–270.
22. Габияни А. А. Кто такие наркоманы? // Социологические исследования. 1992. № 2. С. 78–83.
23. Габияни А. А. Наркомания: горькие плоды сладкой жизни // Социологические исследования. 1987. № 1. С. 48–53.
24. Генайло С. П. Особенности премоурбиды больших наркоманиями // ЖНИП. 1990. № 2. С. 42–47.
25. Гидденс Э. Социология. М.: Эдиториал УРСС, 1999.
26. Гиллинский Я. Девиантность молодежи: теория и реальность. Проблемы девиантного поведения молодежи в современном обществе // Проблемы девиантного поведения молодежи в современном обществе. 16–17 окт. 2001 г.: Тез. докл. / Под ред. А. С. Ломаченкова. СПб.: Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева, 2001. С. 29.
27. Гиллинский Я. И. Девиантное поведение молодежи // Социология молодежи: Учебник / Под ред. В. Т. Лисовского. Санкт-Петербургский государственный университет. Научно-исследовательский Институт комплексных социальных исследований. СПб.: Изд-во Санкт-Петербургского государственного университета, 1996. С. 279–232.
28. Гиллинский Я. и др. Девиантность подростков: теория, методология, эмпирическая реальность. СПб.: Медицинская пресса, 2001.
29. Гиллинский Я. Криминология: Курс лекций. СПб.: Питер, 2002.
30. Гиллинский Я. Социология девиантного поведения как специальная социологическая теория // Социологические исследования. 1991. № 4. С. 72–78.
31. Глэйзер Д., Райс К. Преступность, возраст и занятость // Социологической преступности. (Современные буржуазные теории.) Сборник статей / Под ред. Б. С. Никифорова. М.: Прогресс, 1966. С. 217–231.
32. Голиков С. Н., Саночужий И. В., Тыунов Л. А. Общие механизмы токсического действия. Л.: Медицина, 1986.
33. Головоко А. И., Софронов Г. А., Клонтина Т. В. N-метил-3-N-метилфеназепам — новый лиганд для бензодиазепиновых рецепторов // Бюл. экпер. биол. и медицины. 1993. № 4. С. 382–383.
34. Гофман А. Г. О перспективах введения в отечественной наркологии метадоновой программы // Вопросы наркологии. 1994. № 2. С. 23–25.
35. Гришко А. Я. О наркомании среди подростков // Социологические исследования. 1990. № 2. С. 100–102.
36. Гурьден В. В., Романова О. Л., Сиденко О. В. Подросток-наркоман и его окружение // Вопросы психологии. 1993. № 2. С. 44–48.
37. Давыдов Ю. Н., Роднянская И. Б. Социология контркультуры: Инфанлизм как тип мировосприятия и социальная болезнь. (Кригический анализ). М.: Наука, 1980.
38. Джемалбаева Ш. Е. Проблемы наркотизации и алкоголизации в Республике // Социологические исследования. 1998. № 3. С. 42–44.
39. Дюркгейм Э. Норма и патология // Социология преступности. (Современные буржуазные теории.) Сборник статей / Под ред. Б. С. Никифорова. М.: Прогресс, 1966. С. 39–44.
40. Дюркгейм Э. О разделении общественного труда. Метод социологии. М.: Наука, 1991.
41. Дюркгейм Э. Самоубийство: Социологический этюд / Пер. с фр. СПб.: Союз, 1998.
42. Журавлева Л. А. Факторы и условия наркотизации молодежи // Социологические исследования. 2000. № 6. С. 43–48.
43. Звартау Э. Э., Кузьмин А. В. Новые аспекты изучения аддитивных эффектов наркотических анальгетиков // Анестезия и реаниматология. 1996. № 4. С. 13–16.
44. Звартау Э. Э. Методология изучения наркотоксикоманий / Итоги науки и техники. ВИНТИ. Сер. Наркология. Т. 1. М., 1988. 168 с.
45. Иванец Н. Н., Винникова М. А. Героиновая наркомания (постабстинентное состояние: клиника и лечение). М.: Медпрактика, 2000. 122 с.
46. Иванова Т. В. Отклоняющееся поведение и употребление подростками наркотиков // Социологические исследования. 1992. № 7. С. 103–105.
47. Игонин А. Л., Кривенков А. Н., Кулагина Н. Е. и др. Медикаментозное лечение больных героиновой наркоманией с коморбидной психической патологией // Российский психиатрический журнал. 2003. № 2. С. 52–54.

65. Лукамер Г. Я., Макшанцева Н. В., Чудновский В. А. Одуманивающие средства в подростковой среде // Социологические исследования. 1990. № 4. С. 80–85.
66. Маликова Н. Н. Типология отношений студентов к наркомании // Социологические исследования. 2000. № 7. С. 50–57.
67. Меньшикова Е. Б., Зенков Н. К., Реутов В. П. Оксид азота и NO-синтазы в организме млекопитающих при различных функциональных состояниях // Биохимия. 2000. Т. 65. № 4. С. 485–503.
68. Мертон Р. Социальная структура и аномия // Социология преступности. (Современные буржуазные теории.) Сборник статей / Под ред. Б. С. Никифорова. М.: Прогресс, 1966. С. 299–313.
69. Омельченко Е. Социокультурный контекст молодежной наркотизации // Героинашговорени. Социологические очерки / Под ред. Е. Омельченко. Ульяновск: Изд-во Государственного научного учреждения «Средневолжский научный центр», 2000. С. 21–35.
70. Организация мероприятий по профилактике наркомании. Центр профилактики наркомании. СПб., 1998.
71. Олотин В. Е., Калинин С. Г., Дудина Ю. В. NO-ергическая трансмиссия и NO как объемный нейротрансмиттер. Влияние NO на механизмы синаптической пластичности и эпиплептогенез // Успехи физиологических наук. 2002. Т. 33. № 2. С. 41–55.
72. Парсонс Т. Понятие общества: компоненты и их взаимоотношения // Теория и история экономических и социальных институтов и систем (thesis). Весна. Б. г., 1993. Т. 1. Вып. 2.
73. Первиз Ф. Гештальт-подход и свидетель терапии. М., 1996.
74. Позднякова М. К проблеме легализации наркотиков // Наркомания: поиски путей решения проблемы. (Материалы конференции.) / Под ред. Н. А. Самыкиной. Самара: Изд-во Самарского государственного университета, 1999. С. 50–55.
75. Позднякова М. Е. Социологический анализ наркомании / Институт социологии РАН. М.: Институт социологии РАН, 1995.
76. Попов В. А., Кондратьева О. Ю. Наркотизация в России — шаг до национальной катастрофы // Социологические исследования. 1998. № 5. С. 65–68.
77. Пятницкая И. Н. К вопросу о применении метадона // Вопросы наркологии. 1994а. № 2. С. 25.
78. Пятницкая И. Н. Клиническая наркология. Л.: Медицина, 1975.
79. Пятницкая И. Н. Наркомания: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1994б.
80. Роджерс К. Клиенто-центрированная терапия. М.: «Рефл-бук»; Киев: «Ваклер», 1997.

48. Калачев Б. Ф. Наркотики в армии // Социологические исследования. 1989. № 4. С. 56–61.
49. Кларк Р., Оулин Л. Дифференциация субкультур // Социология преступности. (Современные буржуазные теории.) Сборник статей / Под ред. Б. С. Никифорова. М.: Прогресс, 1966. С. 334–354.
50. Ковалев И. Е., Томилич В. А. Ферментативный синтез и иммунохимическая характеристика конъюгированных антигенов морфин — бекломет / Фармакология и токсикология. 1989. Т. 52. № 3. С. 62–66.
51. Козер Л. Функции социального конфликта. М.: Идея-пресс: Дом интеллектуальной книги, 2000.
52. Козлов А. А., Бузина Т. С. Психологические аспекты больших наркоманий // Журнал невропатологии и психиатрии им. Корсакова. 1999. № 10. С. 14–19.
53. Козлова А. А., Роголина М. Л. «Наркоманическая» личность // Журнал невропатологии и психиатрии им. Корсакова. 2000. № 7. С. 23–27.
54. Колесникова И. А. Педагогическая реальность в зеркале межпарадигмальной рефлексии. СПб., 1999.
55. Кондращенко В. Т., Донской Д. И. Общая психотерапия. Минск: Высшая школа, 1997.
56. Конт О. Курс позитивной философии // Родоначальники позитивизма. Вып. 4. СПб., 1910.
57. Козьм А. Содержание делинквентной субкультуры // Социология преступности. (Современные буржуазные теории.) Сборник статей / Под ред. Б. С. Никифорова. М.: Прогресс, 1966. С. 314–321.
58. Курьяк Н. С. Нарушение целенаправленной активности у больных опийной наркоманией // Психологический журнал. 1993. № 4. С. 118–125.
59. Курьяк Н. С. О взаимосвязи эмоциональной экспрессии и потребления психоактивных веществ в парадах «мать — дочь» // Психологический журнал. 1996. № 1. С. 128–137.
60. Кученко С. А., Саватеев Н. В. Изучение межмедиаторных взаимоотношений в ЦНС и совершенствование средств терапии интоксикаций лекарственными препаратами // Фармакология и токсикология. 1989. Т. 52. № 1. С. 118–123.
61. Лу Д. А. Преступность в России: Системный анализ. М.: Гельва, 1997.
62. Лу Д. А. Преступность в структуре общества. М.: Русский мир, 2000.
63. Лу Д. А. Уголовно-статистический учет: структурно-функциональные закономерности. М.: Русский мир, 1998.
64. Лисовский В. Т. Наркотизм как социальная проблема (социологические исследования) // Вестник С.-Петербурга. Сер. 6. 1998. № 3. С. 30–52.

81. *Савченко В. В., Сиволов Ю. П., Камуджерович Л. В.* Употребление алкоголя больными опийной наркоманией // Журнал невропатологии и психиатрии им. Корсакова. 2000. № 10. С. 30–33.
82. *Сатлов В. В.* Контроль социальный // Современная западная социология: Словарь. М.: Политиздат, 1990. С. 140–141.
83. *Серая И. П., Нарциссов Я. Р.* Современные представления о биологической роли оксида азота // Успехи современной биологии. 2002. Т. 122. № 3. С. 249–258.
84. *Сиволов Ю. П., Савченко В. А.* Клиническое применение агонистов опиатов для лечения опийной наркомании // Журнал неврологии и психиатрии. 2000. Т. 100. № 5. С. 66–70.
85. *Сиволов Ю. П.* К проблеме изменений личности у больных опийной наркоманией // Российский психиатрический журнал. 2003. № 2. С. 54–58.
86. *Сиволов Ю. П., Савченко В. А., Мишинаевский А. Л. и др.* Развитие комы при использовании налтрексона у больных опийной наркоманией // Журнал неврологии и психиатрии. 2000. Т. 100. № 8. С. 55–57.
87. *Скворцова Е. С., Сухаберидзе Е. В.* О распространенности алкоголизации, курения и наркотизации среди старшекласников Нижнего Новгорода // Социологические исследования. 1997. № 4. С. 117–121.
88. Словарь физиологических терминов. М.: Наука, 1987. С. 227.
89. *Сорокин П.* Преступление и кара, подвиг и награда: Социологический этюд об основных формах общественного поведения и морали. СПб.: Изд-во Российского государственного государственного института, 1999.
90. *Сорокин П.* Система социологии. Том 1–2. Пг.: Колос, 1920.
91. *Спенсер Г.* Основные начала / Пер. с англ. СПб., 1897.
92. *Судаков К. В.* Динамический стереотип как системное свойство мозга // Вестник РАМН. 2001. № 4. С. 3–12.
93. *Судаков К. В.* Системная организация функций головного мозга: определяющая роль акцента результатов действия // Журнал невропатологии и психиатрии. 1998. Т. 98. № 4. С. 13–19.
94. *Судаков С. К., Судаков К. В.* Церебральные механизмы опийной зависимости // Наркология. 2003. № 1. С. 38–43.
95. *Тимофеев Л. М.* Наркобизнес. Начальная теория экономической отрасли; *Кесельман Л. Е., Мацкевич М. Г.* Социальное пространство наркотизма. 2-е изд. СПб.: Медицинская пресса, 2001. С. 165–268.
96. *Тронников С. И., Гамалея Н. Б., Веретинская А. Г.* и др. Обращение антител к морфину и нейромедиаторам у морфинизированных крыс // Бюлл. Экспер. Биол. Мед. 1992. Т. 114. № 12. С. 624–626.
97. *Узломский А. А.* Доминанта. М.: Л.: Наука, 1966.
98. *Франкл В.* Человек в поисках смысла. М.: Прогресс, 1990. С. 201–202.
99. *Фрейд З.* По ту сторону принципа удовольствия // Фрейд З. Очерки по психологии сексуальности. Минск: Попурри, 1997а. С. 393–454.
100. *Фрейд З.* Психоаналитические этюды. Минск: Беларусь, 1991.
101. *Фрейд З.* Психология масс и анализ человеческого Я // Фрейд З. Психоаналитические этюды. Минск: Попурри, 1997б. С. 422–480
102. *Фрейджер Дэж., Фейдман Дэж.* Личность, теории, эксперименты, упражнения. СПб.: Нева, 2001.
103. *Фридман Л. С., Флеминг Н. Ф., Робертс Д. Х., Хайман С. Е.* (ред.). Наркология / Пер. с англ. СПб.: Невский диалект, 1998.
104. *Фромм Э.* Человек для себя. Минск: Коллегитум, 1964.
105. *Шабалина В. В.* Зависимое поведение школьников. СПб.: Медицинская пресса, 2001.
106. *Шабанов П. Д., Ноздрачев А. Д., Лебедев А. А., Лебедев В. А.* Нейрохимическая организация подкрепляющих систем мозга // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. 2000. Т. 86. № 8. С. 935–945.
107. *Шабанов П. Д.* Руководство по наркологии. 2-е изд. СПб.: Лань, 1999.
108. *Шабанов П. Д., Штательберг О. Ю.* Наркомания: патопсихология, клиника, реабилитация / Под ред. А. Я. Гриненко. СПб.: Лань, 2000.
109. *Шоу К., Маккей Г.* Теоретические выводы из экологического изучения Чикаго // Социология преступности. (Современные буржуазные теории.) Сборник статей / Под ред. Б. С. Никифорова. М.: Прогресс, 1966. С. 288–298.
110. *Эйдемиллер Э. Г., Юстицкий В. В.* Психология и психотерапия семьи. СПб.: Питер, 1999.
111. *Элвинд Д.* Эрик Эрикссон и восемь стадий человеческой жизни // Эрикссон Э. Детство и общество. СПб.: Ленато, АСТ, Фонд «Университетская книга», 1996. С. 6–22.
112. Энциклопедический словарь медицинских терминов: В 3 т. / Под ред. Б. В. Петровского. Т. 1. М.: Советская энциклопедия, 1983а.
113. Энциклопедический словарь медицинских терминов: В 3 т. / Под ред. Б. В. Петровского. Т. 3. М.: Советская энциклопедия, 1983б.
114. *Эрикссон Э.* Детство и общество. СПб.: Ленато, АСТ, Фонд «Университетская книга», 1996.
115. *Якшимчук О. В.* Специфика совладающего поведения юношей с наркотической зависимостью // Психологический журнал. 2001. № 2. С. 113–117.

116. *Abdelhamid E. E., Sultana M., Portoghese P. S., Takemori A. E.* Selective blockage of delta opioid receptors prevents the development of morphine tolerance and dependence in mice // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1991. Vol. 258. N 1. P. 299-303.
117. *Adams R. E., Wooten G. F.* Is morphine dependence mediated exclusively by the Mu receptor? // *Neurochem. Res.* 1993. Vol. 18. N 10. P. 1041-1045.
118. *Ajzen I., Fishbein M.* Understanding attitudes and predicting social behavior. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall, 1980.
119. *Ajzen I., Madden T.* Prediction of goal-directed behavior: Attitudes, intentions and perceived behavioral control // *Journal of Experimental Social Psychology.* 1986. N 22. P. 453-474.
120. *Alvarez-Fuentes J., Rojas-Corrales M. O., Holgado M. A.* et al. Preclinical study of an oral controlled release naltrexone complex in mice // *J. Pharm. Pharmacol.* 2000. Vol. 52. N 6. P. 659-663.
121. *Ammar H., Schulz R.* Chronic morphine treatment increases stimulatory beta-2 adrenoceptor signaling in A431 cells stably expressing the mu opioid receptor // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1998. Vol. 286. N 2. P. 855-862.
122. *Ammon S., Mayer P., Riechert U.* et al. Microarray analysis of genes expressed in the frontal cortex of rats chronically treated with morphine and after naloxone precipitated withdrawal // *Mol. Brain. Res.* 2003. Vol. 112. N 1-2. P. 113-125.
123. *Antkiewicz-Michaluk L., Michaluk J., Romanska I., Vetulani J.* Reduction of morphine dependence and potentiation of analgesia by chronic co-administration of nifedipine // *Psychopharmacology (Berl).* 1993. Vol. 111. N 4. P. 457-464.
124. *Avidor-Reiss T., Nevo I., Levy R.* et al. Chronic opioid treatment induces adenylyl cyclase V superactivation. Involvement of Gbetagamma // *J. Biol. Chem.* 1996. Vol. 271. N 35. P. 21309-21315.
125. *Axelrod J.* Possible mechanism of tolerance to narcotic drugs // *Science.* 1956. Vol. 124. №3215. P. 263-264.
126. *Ayesta F. J., Ableitner A., Emmett-Oglesby M. W.* et al. Paradoxical effect of chronic fen-tanyl treatment on naltrexone-induced supersensitivity and upregulation // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1992. Vol. 260. N 1. P. 168-174.
127. *Bandura A.* Social cognitive theory and exercise of control over HIV infection // DiClemente R., Peterson J. (Eds.). Preventing AIDS: Theories, methods and behavioral interventions. New York: Plenum, 1994. P. 25-60.
128. *Bardo M. T., Neisewander J. L., Ennis R. B.* Chronic treatment with naltrexone enhances morphine-stimulated dopamine neurotransmission: neurochemical and behavioral evidence // *Neuropharmacology.* 1988. Vol. 27. N 11. P. 1103-1109.
129. *Barg J., Levy R., Simanov R.* Paradoxical and subtype-specific effects of opiate antagonists on the expression of opioid receptors in rat brain cultures // *J. Neurosci. Res.* 1989. Vol. 22. N 3. P. 322-330.
130. *Barnett P. G.* The cost-effectiveness of methadone maintenance as a health care intervention // *Addiction.* 1999. Vol. 94. N 4. P. 479-488.
131. *Baumeister A. A., Richard A. L., Richmond-Landache L.* et al. Further studies of the role of opioid receptors in the nigra in the morphine withdrawal syndrome // *Neuropharmacology.* 1992. Vol. 31. N 9. P. 835-841.
132. *Bean A. J., Vaught J. L.* Physical dependence produced by chronic intracerebroventricular infusion of [D-Arg]kyltorphin or thiorphan to rats // *Eur. J. Pharmacol.* 1984. Vol. 105. N 3-4. P. 333-337.
133. *Becker G.* The Economic Approach to Human Behavior. Chicago: University of Chicago Press, 1976.
134. *Becker G. S., Murphy K. M.* A Theory of Rational Addiction // *Journal of Political Economy.* 1988. Vol. 96. N 4.
135. *Becker M. N.* et al. Patient perceptions and compliance: Recent studies of the Health Belief Model // *Compliance in health care* / Ed. by B. R. Haynes et al. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1979.
136. *Beckmann A. M., Matsumoto I., Wilce P. A.* Immediate early gene expression during morphine withdrawal // *Neuropharmacology.* 1995. Vol. 34. N 9. P. 1183-1189.
137. *Befort K., Tabbara L., Bausch S.* et al. The conserved aspartate residue in the third putative transmembrane domain of the delta-opioid receptor is not the anionic counterpart for cationic opiate binding but is a constituent of the receptor binding site // *Mol. Pharmacol.* 1996a. Vol. 49. N 2. P. 216-223.
138. *Befort K., Tabbara L., Kling D.* et al. Role of aromatic transmembrane residues of the opioid receptor in ligand recognition // *J. Biol. Chem.* 1996b. Vol. 271. N 17. P. 10161-10168.
139. *Belcheva M. M., Barg J., Mchale R., Coscia C. J.* Naltrexone induces down- and upregulation of delta opioid receptors in rat brain regions // *Brain Res. Bull.* 1994. Vol. 35. N 1. P. 69-72.
140. *Bell J., Batey R. G., Farrell G. C.* et al. Hepatitis C virus in intravenous drug users // *Med. J. Aust.* 1990. Vol. 153. N 5. P. 247-249.
141. *Bergstrom L., Terenius L.* Enkephalin levels decrease in rat striatum during morphine abstinence // *Eur. J. Pharmacol.* 1979. Vol. 60. N 4. P. 349-352.
142. *Bhargava H. N.* Attenuation of tolerance to, and physical dependence on, morphine in the rat by inhibition of nitric oxide synthase // *Gen. Pharmacol.* 1995. Vol. 26. N 5. P. 1049-1053.
143. *Bhargava H. N.* Comparative effects of synthetic enkephalinamides and morphine on abstinence responses in morphine-dependent mice // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1980. Vol. 12. N 5. P. 645-649.

144. *Bhargava H. N.* Diversity of agents that modify opioid tolerance, physical dependence, abstinence syndrome and self-administration behavior // *Pharmacol. Rev.* 1994. Vol. 46. N 3. P. 293-324.
145. *Bhargava H. N.* Opiate-like action of methionine-enkephalin in inhibiting morphine abstinence syndrome // *Eur. J. Pharmacol.* 1977. Vol. 41. №1. P. 81-84.
146. *Bhargava H. N.* The effects of naltrexone on the development of physical dependence on morphine // *Eur. J. Pharmacol.* 1978. Vol. 50. N 3. P. 193-202.
147. *Bhargava H. N., Gulati A.* Down-regulation of brain and spinal cord mu-opiate receptors in morphine tolerant-dependent rats // *Eur. J. Pharmacol.* 1990. Vol. 190. N 3. P. 305-311.
148. *Bhargava H. N., Matwiyshyn G. A., Reddy P. L., Veeranna.* Effects of naltrexone on the binding of [<sup>3</sup>H]D-Ala<sub>2</sub>, MePhe<sub>4</sub>, Gly-ol<sub>5</sub>-enkephalin to brain regions and spinal cord and pharmacological responses to morphine in the rat // *Gen. Pharmacol.* 1993a. Vol. 24. N 6. P. 1351-1357.
149. *Bhargava H. N., Rahmani N. H., Villar V. M., Larsen A. K.* Effects of naltrexone on pharmacodynamics and pharmacokinetics of intravenously administered morphine in the rat // *Pharmacology.* 1993b. Vol. 46. N 2. P. 66-74.
150. *Black D.* Sociological Justice. New York: Oxford University Press, 1989.
151. *Black D.* The behavior of Law. New York: Academic Press, 1976.
152. *Blanchet C., Luscher C.* Desensitization of mu-opioid receptor-evoked potassium currents: initiation at the receptor, expression at the effector // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002. Vol. 99. N 7. P. 4674-4679.
153. *Blasig J., Herz A., Reinhold K., Zieglansberger S.* Development of physical dependence on morphine in respect to time and dosage and quantification of the precipitated withdrawal syndrome in rats // *Psychopharmacologia.* 1973. Vol. 33. N 1. P. 19-38.
154. *Blumberg H., Dayton H. B.* Naloxone and related compounds. In *Agonist and antagonist of narcotic analgesic drugs* / Ed. by H. W. Kosterlitz, H. O. J. Collier, J. E. Villarreal. Baltimore: University Park Press, 1973. P. 110-119.
155. *Blumberg H., Dayton H. B.* Naloxone, naltrexone and related noroxymorphones // *Advances in biochemical psychopharmacology* / Ed. by M. C. Braude, L. S. Harris, E. C. May, J. P. Smith, J. E. Villarreal. New York: Raven Press, 1974. Vol. 8. P. 33-43.
156. *Bodner G., Hayward R., Gelkopf M.* et al. HIV, hepatitis B, C and delta in Israel // *NIDA Res. Monogr.* 1996. Vol. 174. P. 92.
157. *Bohn L. M., Gainetdinov R. R., Lin F. T.* et al. Mu-opioid receptor desensitization by beta-arrestin-2 determines morphine tolerance but not dependence // *Nature.* 2000. Vol. 408. N 6813. P. 720-723.
158. *Bongianni F., Carla V., Moroni F., Pellegrini-Giampietro D. E.* Calcium channel inhibitors suppress the morphine-withdrawal syndrome in rats // *Br. J. Pharmacol.* 1986. Vol. 88. N 3. P. 561-567.
159. *Bonner G., Meng F., Akil H.* Selectivity of mu-opioid receptor determined by interfacial residues near third extracellular loop // *Eur. J. Pharmacol.* 2000. Vol. 403. N 1-2. P. 37-44.
160. *Bontempi B., Sharp F. R.* Systemic morphine-induced Fos protein in the rat striatum and nucleus accumbens is regulated by mu opioid receptors in the substantia nigra and ventral tegmental area // *J. Neurosci.* 1997. Vol. 17. N 21. P. 8596-8612.
161. *Borgland S. L.* Acute opioid receptor desensitization and tolerance: is there a link? // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2001. Vol. 28. N 3. P. 147-154.
162. *Bossard A. E., Guirimand F., Fletcher D.* et al. Interaction of a combination of morphine and ketamine on the nociceptive flexion reflex in human volunteers // *Pain.* 2002. Vol. 98. N 1-2. P. 47-57.
163. *Bot G., Blake A. D., Li S., Reisine T.* Mutagenesis of a single amino acid in the rat mu-opioid receptor discriminates ligand binding // *J. Neurochem.* 1998a. Vol. 70. N 1. P. 358-365.
164. *Bot G., Blake A. D., Li S., Reisine T.* Mutagenesis of the mouse delta opioid receptor converts (-)-buprenorphine from a partial agonist to an antagonist // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1998b. Vol. 284. N 1. P. 283-290.
165. *Bourne P. G.* Approaches to drug abuse prevention and treatment to rural areas // *Journal of Psychodetic Drugs.* 1974. N 6(2). P. 285-289.
166. *Bozarth M. A., Wise R. A.* Neural substrates of opiate reinforcement // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 1983. Vol. 7. N 4-6. P. 569-575.
167. *Bradford A., Hurley F., Golondzowski O., Dorrier C.* Interim report on clinic intake and safety data collected from 17 NIDA-funded naltrexone studies // *NIDA Res. Monogr.* 1976. Vol. 9. P. 163-171.
168. *Brent P. J.* et al. The kappa-opioid receptor agonist U50, 488H induces acute physical dependence in guinea-pigs // *Eur. J. Pharmacol.* 1993. Vol. 241. N 2-3. P. 149-156.
169. *Brewer C.* Ultra-rapid, antagonist-precipitated opiate detoxification under general anaesthesia or sedation // *Addict. Biol.* 1997. Vol. 2. N 3. P. 291-302.
170. *Brewer C., Williams J., Carreno J. E., Bobes J.* Unethical promotion of rapid opiate de-toxification under anaesthesia (RODA) // *Lancet.* 1998. Vol. 351. N 9097. P. 218.
171. *Bronstein D. M., Day N. C., Gutstein H. B.* et al. Pre- and post-translational regulation of beta-endorphin biosynthesis in the CNS: effects of



- chronic naltrexone treatment // *J. Neurochem.* 1993. Vol. 60. N 1. P. 40–49.
172. *Brown G. P., Yang K., King M. A.* et al. 3-Methoxynaltrexone, a selective heroin/morphine-6beta-glucuronide antagonist // *FEBS Lett.* 1997. Vol. 412. N 1. P. 35–38.
173. *Bruggemann I., Schulz S., Wiborny D., Holt V.* Colocalization of the mu-opioid receptor and calcium/calmodulin-dependent kinase II in distinct pain-processing brain regions // *Mol. Brain Res.* 2000. Vol. 85. N 1-2. P. 239–250.
174. *Brunello N., Volterra A., Di Giulio A. M.* et al. Modulation of opioid system in C57 mice after repeated treatment with morphine and naloxone: Biochemical and behavioral correlates // *Life Sci.* 1984. Vol. 34. N 17. P. 1669–1678.
175. *Bugental J. F. T., Bracke P. E.* The future of existential-humanistic psychotherapy. *Psychotherapy.* 29(1). 28–23. 1992.
176. *Bunzow J. A., Zhang G., Bouvier C.* et al. Characterization and distribution of a cloned rat mu-opioid receptor // *J. Neurochem.* 1995. Vol. 64. N 1. P. 14–24.
177. *Bushell T., Endoh T., Simen A. A.* et al. Molecular components of tolerance to opiates in single hippocampal neurons // *Mol. Pharmacol.* 2002. Vol. 61. N 1. P. 55–64.
178. *Caldiroli E., Leoni O., Cattaneo S.* et al. Neutrophil function and opioid receptor expression on leucocytes during chronic naltrexone treatment in humans // *Pharmacol. Res.* 1999. Vol. 40. N 2. P. 153–158.
179. *Cao J. L., Liu H. F., Zhou W. H.* et al. [Intrathecal injection of NOS antisense oligonucleotides inhibits the increase of NMDA1AR mRNA expression in the spinal cord and brainstem of morphine-withdrawal rats] // *Sheng Li Xue Bao.* 2001a. Vol. 53. N 1. P. 27–31. [Article in Chinese].
180. *Cao J. L., Zeng Y. M., Zhang L. C.* et al. NO mediated increase of Fos protein and NMDA(1A)R mRNA expression in rat spinal cord during morphine withdrawal // *Acta Pharmacol. Sin.* 2001b. Vol. 22. N 6. P. 505–511.
181. *Capasso A., Loizzo A.* Beta-endorphin fragments (DT gamma E and DE gamma E) reduce opiate withdrawal in guinea pig ileum // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2002. Vol. 26. N 2. P. 313–319.
182. *Capasso A., Sorrentino L., Pinto A.* The role of nitric oxide in the development of opioid withdrawal induced by naloxone after acute treatment with mu- and kappa-opioid receptor agonists // *Eur. J. Pharmacol.* 1998. Vol. 359. N 2-3. P. 127–131.
183. *Capeyrou R., Rioud J., Corbani M.* et al. Agonist-induced signaling and trafficking of the mu-opioid receptor: role of serine and threonine residues in the third cytoplasmic loop and C-terminal domain // *FEBS Lett.* 1997. Vol. 415. N 2. P. 200–205.
184. *Čappendijk S. L., de Vries R., Džoljić M. R.* Inhibitory effect of nitric oxide (NO) synthase inhibitors on naloxone-precipitated withdrawal syndrome in morphine-dependent mice // *Neurosci. Lett.* 1993. Vol. 162. N 1-2. P. 97–100.
185. *Čappendijk S. L., Duval S. Y., de Vries R., Džoljić M. R.* Comparative study of normotensive and hypertensive nitric oxide synthase inhibitors on morphine withdrawal syndrome in rats // *Neurosci. Lett.* 1995. Vol. 183. N 1-2. P. 67–70.
186. *Castelli M. P., Melis M., Mameli M.* et al. Chronic morphine and naltrexone fail to modify mu-opioid receptor mRNA levels in the rat brain // *Mol. Brain Res.* 1997. Vol. 45.
187. *Cavalli A., Babey A. M., Loh H. H.* Altered adenylyl cyclase responsiveness subsequent to point mutations of Asp 128 in the third transmembrane domain of the delta-opioid receptor // *Neuroscience.* 1999. Vol. 93. N 3. P. 1025–1031.
188. *Cerezo M., Laorden M., Milanes M.* Inhibition of protein kinase C but not protein kinase A attenuates morphine withdrawal excitation of rat hypothalamus-pituitary-adrenal axis // *Eur. J. Pharmacol.* 2002. Vol. 452. N 1. P. 57–66.
189. *Chan K., Brodsky M., Davis T.* et al. The effect of the irreversible mu-opioid receptor antagonist clocinnamox on morphine potency, receptor binding and receptor mRNA // *Eur. J. Pharmacol.* 1995. Vol. 287. N 2. P. 135–143.
190. *Channugam A. S., Hengeller M., Ezenkwele U.* Development of rhabdomyolysis after rapid opioid detoxification with subcutaneous naltrexone maintenance therapy // *Acad. Emerg. Med.* 2000. Vol. 7. N 3. P. 303–305.
191. *Chaturvedi K., Shahrestani M., Howells R. D.* mu Opioid receptor: role for the amino terminus as a determinant of ligand binding affinity // *Mol. Brain Res.* 2000. Vol. 76. N 1. P. 64–72.
192. *Chavkin C., Goldstein A.* Reduction in opiate receptor reserve in morphine tolerant guinea pig ilea // *Life Sci.* 1982. Vol. 31. N 16-17. P. 1687–1690.
193. *Chiang C. N., Hollister L. E., Gillespie H. K., Foltz R. L.* Clinical evaluation of a naltrexone sustained-release preparation // *Drug Alcohol Depend.* 1985. Vol. 16. N 1. P. 1–8.
194. *Christrup L. L.* Morphine metabolites // *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1997. Vol. 41. N 1. Pt. 2. P. 116–122.
195. *Chu P., Murray S., Lissin D., von Zastrow M.* Delta and kappa opioid receptors are differentially regulated by dynamin-dependent endocytosis when activated by the same alkaloid agonist // *J. Biol. Chem.* 1997. Vol. 272. N 43. P. 27124–27130.
196. *Clark M. J., Harrison C., Zhong H.* et al. Endogenous RGS

- protein action modulates mu-opioid signaling through Galphao. Effects on adenylyl cyclase, extracellular signal-regulated kinases, and intracellular calcium pathways // *J. Biol. Chem.* 2003. Vol. 278. N 11. P. 9418–9425.
197. *Clark M. J., Nordby G. L., Medzibradsky F.* Relationship between opioid-receptor occupancy and stimulation of low-Km GTPase in brain membranes // *J. Neurochem.* 1989. Vol. 52. N 4. P. 1162–1169.
198. *Claude P. A., Wotta D. R., Zhang X. H.* et al. Mutation of a conserved serine in TM4 of opioid receptors confers full agonistic properties to classical antagonists // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996. Vol. 93. N 12. P. 5715–579.
199. *Clausen T. R., Moller M., Woldbye D. P.* Inhibitory effect of neuropeptide Y on morphine withdrawal is accompanied by reduced c-fos expression in specific brain regions // *J. Neurosci. Res.* 2001. Vol. 64. N 4. P. 410–417.
200. *Cohen S., Parvizi N., Mulder E. J.* et al. Effects of morphine and naloxone on fetal heart rate and movement in the pig // *J. Appl. Physiol.* 2001. Vol. 90. N 4. P. 1577–1583.
201. *Coleman J.* Abnormal psychology and modern life. Glenview, Illinois: Scott, Foresmen & Company, 1976.
202. *Corey G.* Theory and practice of counseling and psychotherapy. California: Pacific Grove, 1996.
203. *Correia M. A., Wong J. S., Solinen E.* Morphine metabolism revisited: I. Metabolic activation of morphine to a reactive species in rats // *Chem. Biol. Interact.* 1984. Vol. 49. N 3. P. 255–268.
204. *Cote T. E., Izenwasser S., Weems H. B.* Naltrexone-induced upregulation of mu opioid receptors on 7315c cell and brain membranes: enhancement of opioid efficacy in inhibiting adenylyl cyclase // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1993. Vol. 267. N 1. P. 238–244.
205. *Couceyro P., Douglass J.* Precipitated morphine withdrawal stimulates multiple activator protein-1 signaling pathways in rat brain // *Mol. Pharmacol.* 1995. Vol. 47. N 1. P. 29–39.
206. *Coughtrie M. W., Ask B., Rame A.* et al. The enantioselective glucuronidation of morphine in rats and humans. Evidence for the involvement of more than one UDP-glucuronosyltransferase isoenzyme // *Biochem. Pharmacol.* 1989. Vol. 38. N 19. P. 3273–3280.
207. *Courtwright D. T.* The prepared mind: Marie Nyswander, methadone maintenance, and the metabolic theory of addiction // *Addiction.* 1997. Vol. 92. N 3. P. 257–265.
208. *Crabtree B. L.* Review of naltrexone, a long-acting opiate antagonist // *Clin. Pharm.* 1984. Vol. 3. P. 273–280.
209. *Crain S. M., Shen K. F.* Antagonists of excitatory opioid receptor functions enhance morphine's analgesic potency and attenuate opioid tolerance/dependence liability // *Pain.* 2000. Vol. 84. N 2–3. P. 121–131.
210. *Crain S. M., Shen K. F.* Ultra-low concentrations of naloxone selectively antagonize excitatory effects of morphine on sensory neurons, thereby increasing its antinociceptive potency and attenuating tolerance/dependence during chronic cotreatment // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995. Vol. 92. N 23. P. 10540–10544.
211. *Cruz S. L., Villarreal J. E., Volkow N. D.* Further evidence that naloxone acts as an inverse opiate agonist: implications for drug dependence and withdrawal // *Life Sci.* 1996. Vol. 58. N 26. P. PL381–PL389.
212. *Cuellar B., Fernandez A. P., Lizasoain I.* et al. Up-regulation of neuronal NO synthase immunoreactivity in opiate dependence and withdrawal // *Psychopharmacology (Berl).* 2000. Vol. 148. N 1. P. 66–73.
213. *Daniel W., Melzack M.* N-demethylase activity in the rat liver following morphine and haloperidol treatment // *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* 1986. Vol. 38. N 2. P. 199–205.
214. *Datta R. K., Johnson E. A., Stenger R. J.* Effects of morphine sulfate on NADPH-cytochrome c reductase and cytochrome P-450 of mouse liver microsomes // *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 1976. Vol. 223. N 2. P. 180–186.
215. *Davis R. E.* The primary prevention of alcohol problems. Alcohol Health and Research World. Spring, 1975. P. 10–12.
216. *Davis L. C., White J. M.* Regulation of opioid receptors by opioid antagonists: Implication for rapid opioid detoxification // *Addict. Biol.* 1999. Vol. 4. N 4. P. 391–397.
217. *De Vries H., Backbier E.* Self-efficacy as an important determinant of quitting among pregnant women who smoke: The Ø-pattern // *Preventive Medicine.* 23. 1994.
218. *De Vries T. J., Tjjon Tien Ril G. H., Van der Laan J. W.* et al. Chronic exposure to morphine and naltrexone induces changes in catecholaminergic neurotransmission in rat brain with-out altering mu-opioid receptor sensitivity // *Life Sci.* 1993. Vol. 52. N 21. P. 1685–1693.
219. *Dehpour A. R., Sadr S. S., Nouroddini M.* et al. Comparison of simultaneous administration of lithium with L-NAME or L-arginine on morphine withdrawal syndrome in mice // *Hum. Psychopharmacol.* 2000. Vol. 15. N 2. P. 87–93.
220. *DeLander G. E., Portoghese P. S., Takemori A. E.* Role of spinal mu opioid receptors in the development of morphine tolerance and dependence // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1984. Vol. 231. N 1. P. 91–96.
221. *Demaria P. A. Jr., Rodgers C., Braccia G.* Propofol for sedation during rapid opioid de-toxification // *Am. J. Psychiatry.* 1997. Vol. 154. N 2. P. 290–291.

222. *Des Jarlais D.* et al. HIV/AIDS-related behavior change among injecting drug users in different national settings AIDS. 1995.
223. *D'Este L., Scontrini A., Casini A.* et al. Heroin sensitization as mapped by c-Fos immunoreactivity in the rat striatum // Brain Res. 2002. Vol. 933. N 2. P. 144–149.
224. *Di Bello M. G., Masini E., Ioannides C.* et al. Histamine release from rat mast cells induced by the metabolic activation of drugs of abuse into free radicals // Inflamm. Res. 1998. Vol. 47. N 3. P. 122–130.
225. *Dogrul A., Yesilyurt O., Isimer A.* Effects of neomycin on the development of tolerance to morphine antinociception // Life Sci. 2001. Vol. 69. N 18. P. 2081–2090.
226. *Dogrul A., Zağlı U., Tutunay F. C.* The role of T-type calcium channels in morphine analgesia, development of antinociceptive tolerance and dependence to morphine, and morphine abstinence syndrome // Life Sci. 2002. Vol. 71. N 6. P. 725–734.
227. *Donny E. C., Walsh S. L., Bigelow G. E.* et al. High-dose methadone produces superior opioid blockade and comparable withdrawal suppression to lower doses in opioid-dependent humans // Psychopharmacology (Berl.). 2002. Vol. 161. N 2. P. 202–212.
228. *Duttaroy A., Billings B., Candido J., Yoburn B. C.* Chronic d-amphetamine inhibits opioid receptor antagonist-induced supersensitivity // Eur. J. Pharmacol. 1992. Vol. 221. N 2-3. P. 211–215.
229. *Duttaroy A., Shen J., Shah S.* et al. Opioid receptor upregulation in mu-opioid receptor deficient CXBK and outbred Swiss Webster mice // Life Sci. 1999. Vol. 65. N 2. P. 113–123.
230. *Duttaroy A., Yoburn B. C.* The effect of intrinsic efficacy on opioid tolerance // Anesthesiology. 1995. Vol. 82. N 5. P. 1226–1236.
231. *Dzolic M. R.* Enkephalinase inhibitors attenuate naloxone-precipitated withdrawal syndrome // NIDA Res. Monogr. 1986. Vol. 75. P. 575–578.
232. *Dzolic M. R., Bokszanska A., Korenhof A. M.* et al. The effects of orally active enkephalinase inhibitors on morphine withdrawal syndrome // Neuroreport. 1992. Vol. 3. N 7. P. 637–640.
233. *Eckhardt K., Nevo I., Levy R.* et al. Morphine-related metabolites differentially activate adenylyl cyclase isozymes after acute and chronic administration // FEBS Lett. 2000. Vol. 470. N 3. P. 309–314.
234. *Elhimr T., Hashem A., Assar R.* Heroin dependence effects on some major and trace elements // Biol. Trace. Elem. Res. 1996. Vol. 54. N 2. P. 153–162.
235. *Emmerson P. J., Liu M.-R., Woods J. H., Medzhradsky F.* Binding affinity and selectivity of opioids and Mu, Delta and Kappa receptors in monkey brain membranes // J. Pharma-col. Exp. Ther. 1994. Vol. 271. N 3. P. 1630–1637.
236. *Erdmann-Vourliotis M., Mayer P., Linke R.* et al. Long-lasting sensitization towards morphine in motoric and limbic areas as determined by c-fos expression in rat brain // Mol. Brain Res. 1999. Vol. 72. N 1. P. 1–16.
237. *Erdmann-Vourliotis M., Mayer P., Riechert U.* et al. Identification of brain regions that are markedly activated by morphine in tolerant but not in naive rats // Mol. Brain Res. 1998. Vol. 61. N 1-2. P. 51–61.
238. *Erickson C. K.* Review of neurotransmitters and their role in alcoholism // Alcohol and Alcoholism. 1996. Vol. 31. Suppl. P. 5–11.
239. *Erstad B. L.* Serum albumin concentration. Who needs them? // Ann. Pharmacother. 1992. Vol. 26. N 9. P. 1134–1138.
240. *Escriba P. V., Garcia-Sevilla J. A.* Parallel modulation of receptor for activated C kinase 1 and protein kinase C-alpha and beta isoforms in brains of morphine-treated rats // Br. J. Pharmacol. 1999. Vol. 127. N 2. P. 343–348.
241. *Escriba P. V., Sastre M., Garcia-Sevilla J. A.* Increased density of guanine nucleotide-binding proteins in the postmortem brains of heroin addicts // Arch. Gen. Psychiatry. 1994. Vol. 51. N 6. P. 494–501.
242. *Fan L. W., Tanaka S., Tien L. T.* et al. Withdrawal from dependence upon butorphanol uniquely increases kappa(1)-opioid receptor binding in the rat brain // Brain Res. Bull. 2002. Vol. 58. N 2. P. 149–160.
243. *Fan X., Zhang J., Zhang X.* et al. Acute and chronic morphine treatments and morphine withdrawal differentially regulate GRK2 and GRK5 gene expression in rat brain // Neuropharmacology. 2002. Vol. 43. N 5. P. 809.
244. *Fang Y., Kelly M. J., Romeklev O. K.* Proopiomelanocortin (POMC) mRNA expression: distribution and region-specific down-regulation by chronic morphine in female guinea pig hypothalamus // Mol. Brain Res. 1998. Vol. 55. N 1. P. 1–8.
245. *Fantozzi R., Mulliken-Kilpatrick D., Blume A. J.* Irreversible inactivation of the opiate receptors in the neuroblastoma x glioma hybrid NG108-15 by chlornaltrexamine // Mol. Pharmacol. 1981. Vol. 20. N 1. P. 8–15.
246. *Farha B.* Ontological awareness: An existential/cosmological epistemology // The Person-Centered Periodical. 1994. N 1(1). P. 15–29.
247. *Fill M., Copello J. A.* Ryanodine receptor calcium release channels // Physiol. Rev. 2002. Vol. 82. N 4. P. 893–922.
248. *Fischer C. T., Fischer W. F.* Phenomenological — existential psychotherapy // The clinical psychotherapy handbook: Vol. 2. New York: Pergamon Press, 1983.
249. *Fishbein M., Ajzen I.* Belief, attitude, intention and behavior: An introduction to theory and research. Reading, MA: Addison Wesley, 1975.
250. *Fishbein M., Middlestadt S., Hitchcock P.* Using information to change sexually-transmitted disease-related behaviors: An analysis based on theory of reasoned action // DiClemente R., Peterson J. (eds.). Preventing

- AIDS: Theories, methods and behavioral interventions. New York: Plenum, 1994. P. 61–77.
251. *Foster J., Brewer C.* Naltrexone implants completely prevent early (one month) relapse after opiate detoxification // *Addict. Biol.* 1999. Vol. 4. N2. P. 232.
252. *Frankel P. S., Garcia M. M., Harlan R. E.* Infusion of beta-FNA into the thalamus attenuates morphine-induced c-Fos induction in the rat caudate putamen // *Brain Res.* 1999. Vol. 838. N 1-2. P. 222–226.
253. *Frankel P. S., Harlan R. E., Garcia M. M.* The 5-HT3 receptor antagonist, MDL 72222, dose-dependently potentiates morphine-induced immediate-early gene expression in the rat caudate putamen // *Brain Res.* 1998. Vol. 814. N 1-2. P. 186–193.
254. *Frankl V.* Man's search for meaning. Boston: Beacon, 1963.
255. *Frankl V.* The unheard cry for meaning. New York, 1978.
256. *Frenois F., Cadot M., Caillé S.* et al. Neural correlates of the motivational and somatic components of naloxone-precipitated morphine withdrawal // *Eur. J. Neurosci.* 2002. Vol. 16. N7. P. 1377–1389.
257. *Freud A.* The Ego and mechanisms of defense. London: Hogarth Press, 1936.
258. *Freud S.* An outline of psychoanalysis. New York: Norton, 1949. (Original work published 1940.)
259. *Freud S.* New introductory lectures in psychoanalysis. New York: Norton, 1965. (Original work published 1933.)
260. *Friedman M., Friedman R.* Tyranny of the status quo. San Diego, New York, 1984.
261. *Fuchs P. N., Roza C., Sora I.* et al. Characterization of mechanical withdrawal responses and effects of mu-, delta- and kappa-opioid agonists in normal and mu-opioid receptor knockout mice // *Brain Res.* 1999. Vol. 821. N2. P. 480–486.
262. *Fukuda K., Kato S., Shoda T.* et al. Partial agonistic activity of naloxone on the opioid receptors expressed from complementary deoxyribonucleic acids in Chinese hamster ovary cells // *Anesth. Analg.* 1998. Vol. 87. N2. P. 450–455.
263. *Fukumaga Y., Inoue N., Miyamoto M.* et al. Effects of peptidase inhibitors, [D-Ala2, Met5]-enkephalinamide and antiserum to methionine-enkephalin microinjected into the caudal periaqueductal gray on morphine withdrawal in rats // *Jpn. J. Pharmacol.* 1998a. Vol. 78. N4. P. 455–461.
264. *Fukumaga Y., Kishioka S.* Enkephalergic neurons in the periaqueductal gray and morphine withdrawal // *Jpn. J. Pharmacol.* 2000. Vol. 82. N3. P. 175–180.
265. *Fukumaga Y., Nishida S., Inoue N.* et al. Time course of morphine withdrawal and preproenkephalin gene expression in the periaqueductal gray of rats // *Mol. Brain Res.* 1998b. Vol. 55. N2. P. 221–231.
266. *Fukumaga Y., Nishida S., Inoue N.* et al. Increase of preproenkephalin mRNA in the caudal part of periaqueductal gray by morphine withdrawal: a quantitative in situ hybridization study // *Mol. Brain Res.* 1996. Vol. 42. N1. P. 128–130.
267. *Gamaleya N., Tagliaro F., Parshin A.* et al. Immune response to opiates: new findings in heroin addicts investigated by means of an original enzyme immunoassay and morphine determination in hair // *Life Sci.* 1993. Vol. 53. N2. P. 99–105.
268. *García-Sevilla J. A., Ventayol P., Busquets X.* et al. Regulation of immunolabelled mu-opioid receptors and protein kinase C-alpha and zeta isoforms in the frontal cortex of human opiate addicts // *Neurosci. Lett.* 1997. Vol. 226. N1. P. 29–32.
269. *Gartner R.* Deviance and Crime. London: Concrete Publications Limited, 2001.
270. *Garzon J., Sanchez-Blazquez P.* alpha N-acetyl human beta-endorphin-(1-31) alleviates the morphine withdrawal syndrome in rodents: a comparative study with clonidine // *Life Sci.* 1992. Vol. 50. N26. P. 2099–2109.
271. *Georges F., Stimus L., Bloch B., Le Moine C.* Chronic morphine exposure and spontaneous withdrawal are associated with modifications of dopamine receptor and neuropeptide gene expression in the rat striatum // *Eur. J. Neurosci.* 1999. Vol. 11. N2. P. 481–490.
272. *Georges F., Stimus L., Le Moine C.* Mapping of c-fos gene expression in the brain during morphine dependence and precipitated withdrawal, and phenotypic identification of the striatal neurons involved // *Eur. J. Neurosci.* 2000. Vol. 12. N12. P. 4475–4486.
273. *Glogowska-Szelag J., Plewka A., Kaminski M.* et al. Activity of liver cytochrome P-450-dependent monooxygenase system in morphine-dependent rats // *Folia Biol. (Praha).* 1996. Vol. 42. N3. P. 113–115.
274. *Goffman E.* Asylums: essays on the social situation of mental patients and other inmates. New York: Anchor Books, 1961.
275. *Gomes B. A., Shen J., Stafford K.* et al. mu-Opioid receptor down-regulation and tolerance are not equally dependent upon G-protein signaling // *Pharmacol Biochem Behav* 2002: Vol. 72: N1-2: P. 273–278.
276. *Gomez-Lechon M. J., Ponsoda X., Jover R.* et al. Hepatotoxicity of the opioids morphine, heroin, meperidine, and methadone to cultured human hepatocytes // *Mol. Toxicol.* 1987–1988. Fall. Vol. 1. N4. P. 453–463.
277. *Gonzalez J. P., Brogden R. N.* Naltrexone. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of opioid dependence // *Drugs.* 1988. Vol. 35. N3. P. 192–213.

278. *Gracy K. N., Dankiewicz L. A., Koob G. F.* Opiate withdrawal-induced fos immunoreactivity in the rat extended amygdala parallels the development of conditioned place aversion // *Neuropsychopharmacology*. 2001. Vol. 24. N 2. P. 152-160.
279. *Grant M., Risson B.* Alcohol: The prevention debate. New York: St. Martin's Press, 1983.
280. *Greeley J. D., Le A. D., Poulos C. X., Cappell H.* «Paradoxical» analgesia induced by naloxone and naltrexone // *Psychopharmacology* (Berl.). 1988. VOL. 96. N 1. P. 36-39.
281. *Green M. D., King C. D., Mojarrabi B.* et al. Glucuronidation of amines and other xenobiotics catalyzed by expressed human UDP-glucuronosyltransferase 1A3 // *Drug Metab. Dispos.* 1998. Vol. 26. N 6. P. 507-512.
282. *Greenwald M. K., Stitzer M. L., Haberny K. A.* Human pharmacology of the opioid neuropeptide dynorphin A(1-13) // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997. Vol. 281. N 3. P. 1154-1163.
283. *Gudethithu K. P., Bhargava H. N.* Modulation of preproenkephalin mRNA levels in brain regions and spinal cord of rats treated chronically with morphine // *Peptides*. 1995. Vol. 16. N 3. P. 415-419.
284. *Guen S. L., Noble F., Fournie-Zalwski M. C.* et al. RB101(S), a dual inhibitor of enkephalinases does not induce antinociceptive tolerance, or cross-tolerance with morphine: a c-Fos study at the spinal level // *Eur. J. Pharmacol.* 2002. Vol. 441. N 3. P. 141-150.
285. *Guitart X., Thompson M. A., Mirante C. K.* et al. Regulation of cyclic AMP response element-binding protein (CREB) phosphorylation by acute and chronic morphine in the rat locus coeruleus // *J. Neurochem.* 1992. Vol. 58. N 3. P. 1168-1171.
286. *Gusfield J. R.* Symbolic Crusade: Status Politics and the American Temperance Movement. Urbana: University of Illinois Press, 1986.
287. *Haffmans J., Dzolic M. R.* Inhibition of enkephalinase activity attenuates naloxone-precipitated withdrawal symptoms // *Gen. Pharmacol.* 1987. Vol. 18. N 1. P. 103-105.
288. *Haffmans J., Walsum M. V., van Amsterdam J. C., Dzolic M. R.* Phelorphin, an inhibitor of enzymes involved in the biodegradation of enkephalins, affected the withdrawal symptoms in chronic morphine-dependent rats // *Neuroscience*. 1987. Vol. 22. N 1. P. 233-236.
289. *Hall S., Milne B., Jhamandas K.* Nitric oxide synthase inhibitors attenuate acute and chronic morphine withdrawal response in the rat locus coeruleus: an in vivo voltammetric study // *Brain Res.* 1996. Vol. 739. N 1-2. P. 182-191.
290. *Hamdy M. M., Mamiya T., Noda Y.* et al. A selective phosphodiesterase IV inhibitor, rolipram blocks both withdrawal behavioral manifestations, and c-Fos protein expression in morphine dependent mice // *Brain Res.* 2001. Vol. 118. N 1. P. 85-93.
291. *Hamilton R., Hung O., Gold J.* et al. Prolonged withdrawal and pulmonary edema associated with rapid heroin detoxification: Two case reports // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 1997. Vol. 35. N 5. P. 553.
292. *Hammond D. L., Wang H., Nakashima N., Basbaum A. I.* Differential effects of intrathecaly administered delta and mu opioid receptor agonists on formalin-evoked nociception and on the expression of Fos-like immunoreactivity in the spinal cord of the rat // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1998. Vol. 284. N 1. P. 378-387.
293. *Harlan R. E., Webber D. S., Garcia M. M.* Involvement of nitric oxide in morphine-induced c-Fos expression in the rat striatum // *Brain Res. Bull.* 2001. Vol. 54. N 2. P. 207-212.
294. *Harrison C., Smart D., Lambert D. G.* Stimulatory effects of opioids // *Br. J. Anaesth.* 1998. Vol. 81. N 1. P. 20-28.
295. *Hartvig P., Eckernas S. A., Lindberg B. S.* et al. Regional distribution of the opioid receptor agonist N-(methyl-11C)pehthidine in the brain of the rhesus monkey studied with positron emission tomography // *Pharmacol. Toxicol.* 1990. Vol. 66. N 1. P. 37-40.
296. *Hasbi A., Polastron J., Allouche S.* et al. Desensitization of the delta-opioid receptor correlates with its phosphorylation in SK-N-BE cells: involvement of a G protein-coupled receptor kinase // *J. Neurochem.* 1998. Vol. 70. N 5. P. 2129-2138.
297. *Hashimoto E., Frolich L., Ozawa H.* et al. Alteration of glutamyl-transpeptidase binding proteins in postmortem brains of heroin addicts // *Alcoholism: Clin. Exp. Res.* 1996. Vol. 20. N 9. Suppl. P. 301A-304A.
298. *He L., Fong J., von Zastrow M., Whistler J. L.* Regulation of opioid receptor trafficking and morphine tolerance by receptor oligomerization // *Cell.* 2002. Vol. 108. N 2. P. 271-282.
299. *Heathcote J., Taylor K. B.* Immunity and nutrition in heroin addicts // *Drug Alcohol Depend.* 1981. Vol. 8. N 3. P. 245-255.
300. *Hensel M., Volk T., Koz W. J.* [Forced opioid detoxification under general anesthesia- a new challenge for anesthetists and intensive care physicians] // *Anesthesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.* 1999. Bd 34. N 5. S. 261-268. [Article in German].
301. *Higashida H., Hoshi N., Knijnik R.* et al. Endomorphins inhibit high-threshold Ca<sup>2+</sup> channel currents in rodent NG108-15 cells overexpressing mu-opioid receptors // *J. Physiol.* 1998. Vol. 507. Pt. 1. P. 71-75.
302. *Hitzemann R. J., Hitzemann B. A., Loh H. H.* Binding of 3H-naloxone in the mouse brain: Effect of ions and tolerance development // *Life Science.* 1974. Vol. 14. N 12. P. 2393-2404.
303. *Homayoun H., Khavandgar S., Namiranian K., Dehpour A. R.* The

- effect of cyclosporin A on morphine tolerance and dependence: involvement of L-arginine/nitric oxide pathway // *Eur. J. Pharmacol.* 2002. Vol. 452. N 1. P. 67–75.
304. *Hurlle M. A.* Changes in the expression of G protein-coupled receptor kinases and beta-arrestin 2 in rat brain during opioid tolerance and supersensitivity // *J. Neurochem.* 2001. Vol. 77. N 2. P. 486–492.
305. *Ikemoto M., Osugi T., Wang X. B.* et al. Decrease in CRE binding activity by chronic morphine administration in mouse brain // *Neuroreport.* 1995. Vol. 6. N 2. P. 262–264.
306. *Ingram S., Wilding T. J., McCleskey E. W., Williams J. T.* Efficacy and kinetics of opioid action on acutely dissociated neurons // *Mol. Pharmacol.* 1997. Vol. 52. N 1. P. 136–143.
307. *Itoh A., Shiotani T., Nakayama S.* et al. Attenuation of the development of morphine dependence/tolerance by nefiracetam: involvement of adenosine 3':5'-cyclic monophosphate system // *Behav. Brain. Res.* 2000. Vol. 115. N 1. P. 65–74.
308. *Janis I. L., Mann L.* Decision making: A psychological analysis of conflict, choice and commitment. New York: The Free Press, 1977.
309. *Jastinski D. R., Griffith J. D., Carr C. B.* Etorphine in man. I. Subjective effects and suppression of morphine abstinence // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1975. Vol. 17. N 3. P. 267–272.
310. *Javelle N., Berod A., Renaud B., Lambas-Semas L.* NO synthase inhibitors attenuate locus coeruleus catecholamine metabolism and behavior induced by morphine withdrawal // *Neuroreport.* 2002. Vol. 13. N 5. P. 725–728.
311. *Jaw S. P., Hoskins B., Ho I. K.* Opioid antagonists and butorphanol dependence // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1993. Vol. 44. N 3. P. 497–500.
312. *Jenab S., Kest B., Inturrisi C. E.* Assessment of delta opioid antinociception and receptor mRNA levels in mouse after chronic naltrexone treatment // *Brain Res.* 1995. Vol. 691. N 1–2. P. 69–75.
313. *Johnson A. D., Peoples J., Stormetta R. L., Van Bockstaele E. J.* Opioid circuits originating from the nucleus paragigantocellularis and their potential role in opiate withdrawal // *Brain Res.* 2002. Vol. 955. N 1–2. P. 72–84.
314. *Johnson R. E., McCaugh J. C.* Buprenorphine and naloxone for heroin dependence // *Curr. Psychiatry Rep.* 2000. Vol. 2. N 6. P. 519–526.
315. *Johnstone L. E., Brown C. H., Meeren H. K.* et al. Local morphine withdrawal increases c-fos gene, Fos protein, and oxytocin gene expression in hypothalamic magnocellular neurosecretory cells // *J. Neurosci.* 2000. Vol. 20. N 3. P. 1272–1280.
316. *Jordan B., Devi L. A.* Molecular mechanisms of opioid receptor signal transduction // *Br. J. Anaesth.* 1998a. Vol. 81. N 1. P. 12–28.
317. *Kalichman S.* Preventing AIDS: a sourcebook for Behavioral Interventions. Lawrence Erlbaum Associates. New Jersey, 1998.
318. *Keith D. E., Murray S. R., Zaki P. A.* et al. Morphine activates opioid receptors without causing their rapid internalization // *J. Biol. Chem.* 1996. Vol. 271. N 32. P. 19021–19024.
319. *Kelly J.* et al. Outcomes of randomized controlled community-level HIV prevention intervention: effects on behavior among at-risk gay men in small U.S. cities // *Lancet.* 1997. 350.
320. *Kelly J.* Changing HIV Risk behavior: practical strategies. New York: The Guilford Press, 1995.
321. *Kelly J.* Changing the behavior of an HIV-seropositive man who practices unsafe sex/ Hospital and Community Psychiatry. 1991. N 42.
322. *Kelly J., Kalichman S.* Increased attention to human sexuality can improve HIV/AIDS prevention efforts: Key research issues and directions // *Journal of Consulting and Clinical Psychology.* 1995. N 63. P. 907–908.
323. *Kestenbaum C. J.* The creative process in child psychotherapy // *American Journal of Psychotherapy.* 1985. N 39.
324. *Kienbaum P., Thurauf N., Michel M. C.* et al. Profound increase in epinephrine concentration in plasma and cardiovascular stimulation after mu-opioid receptor blockade in opioid-addicted patients during barbiturate-induced anesthesia for acute detoxification // *Anesthesiology.* 1998. Vol. 88. N 5. P. 1154–1161.
325. *Kimes A. S., Vaupel D. B., London E. D.* Attenuation of some signs of opioid withdrawal by inhibitors of nitric oxide synthase // *Psychopharmacology (Berl.).* 1993. Vol. 112. N 4. P. 521–524.
326. *Kitanaka N., Sora I., Kinsey S.* et al. No heroin or morphine 6-beta-glucuronide analgesia in mu-opioid receptor knockout mice // *Eur. J. Pharmacol.* 1998. Vol. 355. N 1. P. R1–R3.
327. *Kitsuse J. I., Spector M.* Constructing Social Problems. Menlo Park, California: Cummings Publishing Company, 1977.
328. *Koch J. V., Grupp S. E.* The economics of drug control policies // *International Journal of the Addictions.* 1971. N 6(4). P. 571–584.
329. *Koch T., Schulz S., Pfeiffer M.* et al. C-terminal splice variants of the mouse mu-opioid receptor differ in morphine-induced internalization and receptor resensitization // *J. Biol. Chem.* 2001. Vol. 276. N 33. P. 31408–31414.
330. *Kolesnikov Y. A., Pan Y. X., Babey A. M.* et al. Functionally differentiating two neuronal nitric oxide synthase isoforms through antisense mapping: evidence for opposing NO actions on morphine analgesia and tolerance // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997. Vol. 94. N 15. P. 8220–8225.
331. *Koob G. F., Bloom F. E.* Cellular and molecular mechanisms of drug dependence // *Science.* 1988. Vol. 242. N 4879. P. 715–723.

332. *Koob G. F., Le Moal M.* Drug addiction, dysregulation of reward, and allostatic // *Neuropsychopharmacology*. 2001. Vol. 24. N 2. P. 97–129.
333. *Koob G. F., Roberts A. J., Schulteis G.* et al. Neurocircuitry targets in ethanol reward and dependence // *Alcoholism: Clin. and Exp. Res.* 1998. Vol. 22. N 1. P. 3–9.
334. *Kranzler H. R., Modesto-Lowe V., Nauwayer E. S.* Sustained-release naltrexone for alco-holism treatment: a preliminary study // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1998. Vol. 22. N 5. P. 1074–1079.
335. *Kumagai Y., Todaka T., Toki S.* A new metabolic pathway of morphine: in vivo and in vitro formation of morphine and morphine-glutathione adduct in guinea pig // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1990. Vol. 255. N 2. P. 504–510.
336. *Kuo C. H., Nishikawa E., Ichikawa H.* et al. Calmodulin functions as an activator of Pur alpha binding to single-stranded purine-rich DNA elements (PUR elements) // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999. Vol. 255. N 2. P. 406–411.
337. *Kurland A. A., McCabe L.* Rapid detoxification of the narcotic addicts with naltrexone hydrochloride. A preliminary report // *J. Clin. Pharmacol.* 1976. Vol. 16. N 1. P. 66–74.
338. *Kyriakis J. M., Avruch J.* Mammalian mitogen-activated protein kinase signal transduction pathways activated by stress and inflammation // *Physiol. Rev.* 2001. Vol. 81. N 2. P. 807–869.
339. *Laban M. M., Laishley R. S., Schmulian C. M.* Rapid opiate detoxification. Acute withdrawal of opiates is indication for anaesthesia // *BMJ.* 1997. Vol. 315. N 7109. P. 682–683.
340. *Lakoff R.* Language and woman's place. New York: Octagon Books, 1976. 83 p.
341. *Lane-Ladd S. B., Pineda J., Boudny V. A.* et al. CREB (cAMP response element-binding protein) in the locus coeruleus: biochemical, physiological, and behavioral evidence for a role in opiate dependence // *J. Neurosci.* 1997. Vol. 17. N 20. P. 7890–7901.
342. *Langerman L., Abu-Nasra T., Finger J.* et al. Preliminary evaluation of epidural morphine for treatment of heroin withdrawal // *J. Clin. Anesth.* 2001. Vol. 13. N 6. P. 452–454.
343. *Laorden M. L., Castells M. T., Milanes M. V.* Effects of morphine and morphine withdrawal on brainstem neurons innervating hypothalamic nuclei that control the pituitary-adrenocortical axis in rats // *Br. J. Pharmacol.* 2002. Vol. 136. N 1. P. 67–75.
344. *Laorden M. L., Nunez C., Almela P., Milanes M. V.* Morphine withdrawal-induced c-fos expression in the hypothalamic paraventricular nucleus is dependent on the activation of catecholaminergic neurones // *J. Neurochem.* 2002. Vol. 83. N 1. P. 132–140.
345. *Laulin J. P., Maurette P., Corcuff J. B.* et al. The role of ketamine in preventing fentanyl-induced hyperalgesia and subsequent acute morphine tolerance // *Anesth. Analg.* 2002. Vol. 94. N 5. P. 1263–1269.
346. *Law P. Y., Hom D. S., Loh H. H.* Opiate receptor down-regulation and desensitization in neuroblastoma X glioma NG108-15 hybrid cells are two separate cellular adaptation processes // *Mol. Pharmacol.* 1983. Vol. 24. N 3. P. 413–424.
347. *Le Guen S., Gestreau C., Besson J. M.* Sensitivity to naltrexone of the behavioral signs of morphine withdrawal and c-Fos expression in the rat CNS: a quantitative dose-response analysis // *J. Comp. Neurol.* 2001. Vol. 433. N 2. P. 272–296.
348. *Lee C. J., Akeda T., Brody T. M.* Effects of Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Mg<sup>++</sup> and Ca<sup>++</sup> on the saturable binding of [<sup>3</sup>H] dihydromorphine and [<sup>3</sup>H] naltrexone in vitro // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1977. Vol. 202. N 1. P. 166–173.
349. *Lee M. C., Cahill C. M., Vincent J. P., Beaudet A.* Internalization and trafficking of opiate receptor ligands in rat cortical neurons // *Synapse*. 2002. Vol. 43. N 2. P. 102–111.
350. *Lee S. C., Wang J. J., Ho S. T., Tao P. L.* Naluphine coadministered with morphine prevents tolerance and dependence // *Anesth. Analg.* 1997. Vol. 84. N 4. P. 810–815.
351. *Lefcourt H. M.* Locus of control and coping with life events // E. Staub (ed.). *Personality: basic aspects and current research*. New Jersey: Prentice Hall, 1980. P. 201–235.
352. *Leite-Morris K. A., Fukudome E. Y., Kaplan G. B.* Opiate-induced motor stimulation is regulated by gamma-aminobutyric acid type B receptors found in the ventral tegmental area in mice // *Neurosci. Lett.* 2002. Vol. 317. N 3. P. 119–122.
353. *Lemert E. M.* Human Deviance, Social Problems and Social Control. Englewood Cliffs: Prentice Hall, 1967.
354. *Levesque D., Holtzman S. G.* The potentiating effects of restraint stress and continuous naltrexone infusion on the analgesic potency of morphine are additive // *Brain Res.* 1993. Vol. 617. N 1. P. 176–180.
355. *Leza J. C., Lizasoain I., Cuellar B.* et al. Correlation between brain nitric oxide synthase activity and opiate withdrawal // *Neurosci Biobehav. Rev.* 1996. Vol. 20. N 4. P. 375–380.
356. *Li J., Li X., Pei G., Qin B. Y.* Correlation between inhibitions of morphine withdrawal and nitric-oxide synthase by agmatine // *Zhongguo Yao Li Xue Bao.* 1999. Vol. 20. N 4. P. 375–380.
357. *Li J. G., Chen C., Yin J.* et al. ASP147 in the third transmembrane helix of the rat mu opioid receptor forms ion-pairing with morphine and naltrexone // *Life Sci.* 1999. Vol. 65. N 2. P. 175–185.
358. *Li X., Clark J. D.* Morphine tolerance and transcription factor ex-

- pression in mouse spinal cord tissue // *Neurosci. Lett.* 1999. Vol. 272. N 2. P. 79–82.
359. *Lightman S. L., Young W. S.* 3rd. Corticotrophin-releasing factor, vasopressin and pro-opiomelanocortin mRNA responses to stress and opiates in the rat // *J. Physiol.* 1988. Vol. 403. P. 511–523.
360. *Limiroli E., Gaspari L., Panerai A. E., Sacerdote P.* Differential morphine tolerance development in the modulation of macrophage cytokine production in mice // *J. Leukoc. Biol.* 2002. Vol. 72. N 1. P. 43–48.
361. *Ling J. C., Franklin B., Lindsteadt J., Gearon S.* Social marketing: Its place in public health // *Annual Review of Public Health.* 1992. N 13. P. 341–362.
362. *Liu J., Nickolenko J., Sharp F. R.* Morphine induces c-fos and junB in striatum and nucleus accumbens via D1 and N-methyl-D-aspartate receptors // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1994. Vol. 91. N 18. P. 8537–8541.
363. *Liu J. G., Anand K. J. S.* Protein kinases modulate the cellular adaptations associated with opioid tolerance and dependence // *Brain Res. Rev.* 2001. Vol. 38. N 1. P. 1–19.
364. *Livingston S. J., Sewell R. D., Rooney K. F., Smith H. J.* Amelioration of naloxone-precipitated opioid withdrawal symptoms by peripheral administration of the enkephalinase inhibitor acetorphan // *Psychopharmacology (Berl).* 1988. Vol. 94. N 4. P. 540–544.
365. *Lizasoain I., Leza J. C., Cuellar B.* et al. Inhibition of morphine withdrawal by lamotrigine: involvement of nitric oxide // *Eur. J. Pharmacol.* 1996. Vol. 299. N 1–3. P. 41–45.
366. *Lockridge O., Mottershaw-Jackson N., Eckerson H. W., La Du B. N.* Hydrolysis of diacetylmorphine (heroin) by human serum cholinesterase // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1980. Vol. 215. N 1. P. 1–8.
367. *Loimer N., Presslich O., Lenz K.* und *Mitarb.* [«Induced detoxification treatment» of opi-ate dependent patients – a new therapy concept] // *Wien Klin. Wochenschr.* 1989. Bd 101. N 13. S. 451–454. [Article in German].
368. *Lorenzi P., Marsili M., Boncinelli S.* et al. Searching for a general anaesthesia protocol for rapid detoxification from opioids // *Eur. J. Anaesthesiol.* 1999. Vol. 16. N 10. P. 719–727.
369. *Lou L., Zhou T., Wang P., Pei G.* Modulation of Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase II activity by acute and chronic morphine administration in rat hippocampus: differential regulation of alpha and beta isoforms // *Mol. Pharmacol.* 1999. Vol. 55. N 3. P. 557–563.
370. *Low L.* Prevention// Core knowledge in the drug field / Ed. by L. A. Philips, S. R. Ramsey, L. Blumenthal & P. Cranshaw. Ottawa: Non-Medical Use of Drugs Directorate, National Health and Welfare, 1979.
371. *Lowe J. D., Célvoer J. P., Gurevich V. V., Chankin C.* mu-Opioid receptors desensitize less rapidly than delta-opioid receptors due to less efficient activation of arrestin // *J. Biol. Chem.* 2002. Vol. 277. N 18. P. 15729–15735.
372. *Louison D.* Using therapeutic stories in the counseling process // *Elementary School Guidance and Counseling.* 1987. N 22. P. 134–142.
373. *Ma W., Zheng W. H., Kar S., Quirion R.* Morphine treatment induced calcitonin gene-related peptide and substance P increases in cultured dorsal root ganglion neurons // *Neuroscience.* 2000. Vol. 99. N 3. P. 529–539.
374. *Ma W., Zheng W. H., Powell K.* et al. Chronic morphine exposure increases the phosphorylation of MAP kinases and the transcription factor CREB in dorsal root ganglion neurons: an in vitro and in vivo study // *Eur. J. Neurosci.* 2001. Vol. 14. N 7. P. 1091–1104.
375. *Machelska H., Ziolkowska B., Mika J.* Chronic morphine increases biosynthesis of nitric oxide synthase in the rat spinal cord // *Neuroreport.* 1997. Vol. 8. N 12. P. 2743–2747.
376. *Mackler S. A., Eberwine J. H.* Cellular adaptation to opiates alters ion-channel mRNA levels // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1994. Vol. 91. N 1. P. 385–389.
377. *Magnan J., Paterson S. J., Tavani A., Kostertitz H. W.* The binding spectrum of narcotic analgesic drugs with different agonist and antagonist properties // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1982. Vol. 319. N 3. P. 197–205.
378. *Mahoney M. & Thoresen C. E.* Self control: Power to the person. Monterey, California: Brooks/Cole, 1974.
379. *Majeed N. H., Przewlocka B., Machelska H., Przewlocki R.* Inhibition of nitric oxide synthase attenuates the development of morphine tolerance and dependence in mice // *Neuropharmacology.* 1994. Vol. 33. N 2. P. 189–192.
380. *Maldonado R.* Participation of noradrenergic pathways in the expression of opiate withdrawal: biochemical and pharmacological evidence // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1997. Vol. 21. N 1. P. 91–104.
381. *Maldonado R., Blendy J. A., Tzavara E.* et al. Reduction of morphine abstinence in mice with a mutation in the gene encoding CREB // *Science.* 1996. Vol. 273. N 5275. P. 657–659.
382. *Maldonado R., Fournie-Zaluski M. C., Roques B. P.* Attenuation of the morphine withdrawal syndrome by inhibition of catabolism of endogenous enkephalins in the periaqueductal gray matter // *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 1992. Vol. 345. N 4. P. 466–472.
383. *Maldonado R., Negus S., Koob G. F.* Precipitation of morphine withdrawal syndrome in rats by administration of mu-, delta- and kappa-selective opioid antagonists // *Neuropharmacology.* 1992. Vol. 31. N 12. P. 1231–1241.
384. *Maldonado R., Valverde O., Ducos B.* et al. Inhibition of morphine withdrawal by the association of RB 101, an inhibitor of enkephalin



- catabolism, and the CCKB antagonist PD-134, 308 // Br. J. Pharmacol. 1995. Vol. 114. N 5. P. 1031-1039.
385. *Mamiya T., Noda Y., Ren X.* et al. Involvement of cyclic AMP systems in morphine physical dependence in mice: prevention of development of morphine dependence by rolipram, a phosphodiesterase 4 inhibitor // Br. J. Pharmacol. 2001. Vol. 132. N 5. P. 1111-1117.
386. *Mansour A., Taylor L. P., Fine J. L.* et al. Key residues defining the mu-opioid receptor binding pocket: a site-directed mutagenesis study // J. Neurochem. 1997. Vol. 68. N 1. P. 344-353.
387. *Marlatt A. G.* Stress as a determinant of excessive drinking and relapse // Stress and alcohol use/ Ed. by L. A. Pohorecky. New York: Elsevier Biomedical, 1983.
388. *Martin T. J., DeMontis M. G., Kim S. A.* et al. Effects of beta-funaltrexamine on dose-effect curves for heroin self-administration in rats: comparison with alteration of [3H]DAMGO binding to rat brain sections // Drug Alcohol Depend. 1998. Vol. 52. N 2. P. 135-147.
389. *Martinez P. J., Laorden M. L., Cerezo M.* et al. Characterization of the signal transduction pathways mediating morphine withdrawal-stimulated c-fos expression in hypothalamic nuclei // Eur. J. Pharmacol. 2001. Vol. 430. N 1. P. 59-68.
390. *Matthes H. W., Maldonado R., Simonin F.* et al. Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the mu-opioid-receptor gene // Nature. 1996. Vol. 383. P. 819-823.
391. *Matus-Leibovitch N., Nevo I., Vogel Z.* Differential distribution of synapsin IIa and IIb mRNAs in various brain structures and the effect of chronic morphine administration on the regional expression of these isoforms // Mol. Brain Res. 1997. Vol. 45. N 2. P. 301-316.
392. *May B., Helmstaedt D.* Liver disease in drug addicts: clinical course-toxicological and clinical pharmacological aspects // Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharm. 1975. Vol. 12. N 1-2. P. 50-56.
393. *May R., Yalom I.* Existential psychotherapy // Current psychotherapies. Itaska, 1995. P. 265-269.
394. *McDonald T., Berkowitz R., Hoffman W. E.* Median EEG frequency is more sensitive to increases in sympathetic activity than bispectral index // J. Neurosurg. Anesthesiol. 1999. Vol. 11. N 4. P. 255-259.
395. *McGregor A.* Swiss decree on therapy for addiction to illicit drugs // Lancet. 1998. Vol. 351. N 9103. P. 656.
396. *Medvedev I. O., Dravolina O. A., Beshpalov A. Y.* Differential effects of nitric oxide synthase inhibitor, 7-nitroindazole, on discriminative stimulus and somatic effects of naloxone in morphine-dependent rats // Eur. J. Pharmacol. 1999. Vol. 377. N 2-3. P. 183-186.
397. *Mestek A., Hurley J. H., Bye L. S.* et al. The human mu opioid receptor: modulation of functional desensitization by calcium/calmodulin-dependent protein kinase and protein kinase C // J. Neurosci. 1995. Vol. 15. N 3. Pt. 2. P. 2396-2406.
398. *Michalak J., Karolewicz B., Antkiewicz-Michalak L., Vetulani J.* Effects of various Ca<sup>2+</sup> channel antagonists on morphine analgesia, tolerance and dependence, and on blood pressure in the rat // Eur. J. Pharmacol. 1998. Vol. 352. N 2-3. P. 189-197.
399. *Minami M., Nakagawa T., Seki T.* et al. A single residue, Lys 108, of the delta-opioid receptor prevents the mu-opioid-selective ligand [D-Ala<sup>2</sup>, N-MePhe<sup>4</sup>, Gly-o<sup>5</sup>] enkephalin from binding to the delta-opioid receptor // Mol. Pharmacol. 1996. Vol. 50. N 5. P. 1413-1422.
400. *Miners J. O., Lillywhite K. J., Birckett D. J.* In vitro evidence for the involvement of at least two forms of human liver UDP-glucuronosyltransferase in morphine 3-glucuronidation // Biochem. Pharmacol. 1988. Vol. 37. N 14. P. 2839-2845.
401. *Miyamoto Y., Bowen W. D., Portoghese P. S., Takemori A. E.* Lack of involvement of delta-1 opioid receptors in the development of physical dependence on morphine in mice // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1994. Vol. 270. N 1. P. 37-39.
402. *Mocchetti I., Ritter A., Costa E.* Down-regulation of proopiomelanocortin synthesis and beta-endorphin utilization in hypothalamus of morphine-tolerant rats // J. Mol. Neurosci. 1989. Vol. 1. N 1. P. 33-38.
403. *Mogil J. S., Marek P., O'Toole L. A.* et al. Mu-opiate receptor binding is up-regulated in mice selectively bred for high stress-induced analgesia // Brain Res. 1994. Vol. 653. N 1-2. P. 16-22.
404. *Moriya F., Hashimoto Y.* Distribution of free and conjugated morphine in body fluids and tissues in a fatal heroin overdoses: is conjugated morphine stable in postmortem specimens? // J. Forensic Sci. 1997. Vol. 42. N 4. P. 736-740.
405. *Murphy N. P., Onaka T., Brown C. H., Leng G.* The role of afferent inputs to supraoptic nucleus oxytocin neurons during naloxone-precipitated morphine withdrawal in the rat // Neuroscience. 1997. Vol. 80. N 2. P. 567-577.
406. *Murray S. R., Evans C. J., von Zastrow M.* Phosphorylation is not required for dynamin-dependent endocytosis of a truncated mutant opioid receptor // J. Biol. Chem. 1998. Vol. 273. N 39. P. 24987-24991.
407. *Narayan S. S., Hayton W. L., Yost G. S.* Chronic ethanol consumption causes increased glucuronidation of morphine in rabbits // Xenobiotica. 1991. Vol. 21. N 4. P. 515-524.
408. National Institute on Drug Abuse. Prevention planning workbook Vol. 1. Rockville, MD: Author, 1981.
409. *Needle R. H., Coyle S., Genser S., Trotter R. T.* Social networks,

- drug abuse and HIV transmission // NIDA research monographs. 1995. N 151. Rockville, M.D.
410. *Neisewander J. L., Nonneman A. J., Rowlett J. K., Bardo M. T.* Impaired supersensitivity to morphine following chronic naltrexone treatment in senescent rats // *Neurobiol. Aging*. 1994. Vol. 15. N 1. P. 91–97.
411. *Nelson A. C., Huang W., Moody D. E.* Variables in human liver microsome preparation: impact on the kinetics of l-alpha-acetylmethadol (LAAM) n-demethylation and dextromethorphan O-demethylation // *Drug Metab. Dispos.* 2001. Vol. 29. N 3. P. 319–325.
412. *Newman B. M., Newman Ph. R.* Development through life. California: Pacific Grove, 1991.
413. *Nutt D. J.* Addiction: brain mechanisms and their treatment implication // *Lancet*. 1996. Vol. 347. N 8993. P. 31–36.
414. *Nylander I., Vlaskovska M., Terenius L.* Brain dynorphin and enkephalin systems in Fischer and Lewis rats: effects of morphine tolerance and withdrawal // *Brain Res.* 1995. Vol. 683. N 1. P. 25–35.
415. *O'Brien C. P., Greenstein R., Ternes J., Woody G. E.* Clinical pharmacology of narcotic antagonists // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1978. Vol. 311. P. 232–240.
416. *O'Connor P. G., Kosten Th. R.* Rapid and ultrarapid opioid detoxification techniques // *JAMA*. 1998. Vol. 279. N 3. P. 229–234.
417. *Ohta S., Nawa M., Nozaki M.* et al. [Opioid receptors altered binding nature in guinea-pig brain following the development of morphine dependence] // *Masui*. 1995. Vol. 44. N 11. P. 1452–1457. [Article in Japanese.]
418. *Orahovats P. D., Winter C. A., Lehman E. G.* The effect of N-allylnormorphine upon the development of tolerance to morphine in the albino rats // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1953. Vol. 109. N 4. P. 413–416.
419. *Osborne H., Herz A.* K<sup>+</sup>-evoked release of met-enkephalin from rat striatum in vitro: effect of putative neurotransmitters and morphine // *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1980. Vol. 310. N 3. P. 203–209.
420. *Ostenle C. A.* Manifesto for Praxis Societies and for A Global Democratic and Socialist Political Economy // *The Red Feather Journal of Postmodern Criminology*. 1998. N 1.
421. *Osugi T., Ikemoto M., Tamaka H.* et al. Modulation by chronic morphine administration of single-stranded cAMP response element (ssCRE) binding proteins in the mouse cerebellum // *Mol. Brain. Res.* 1994. Vol. 21. N 3–4. P. 256–262.
422. *Ozaita A., Escriba P. V., Ventayol P.* et al. Regulation of G protein-coupled receptor kinase 2 in brains of opiate-treated rats and human opiate addicts // *J. Neurochem.* 1998. Vol. 70. N 3. P. 1249–1257.
423. *Ozek M., Uresin Y., Gungor M.* Comparison of the effects of specific and nonspecific inhibition of nitric oxide synthase on morphine analgesia, tolerance and dependence in mice // *Life Sci.* 2003. Vol. 72. N 17. P. 1943–1951.
424. *Page-Shafer K. A., Cahoon-Young B., Klausner J. D.* et al. Hepatitis C virus infection in young, low-income women: the role of sexually transmitted infection as a potential cofactor HCV infection // *Am. J. Public Health*. 2002. Vol. 92. N 4. P. 670–676.
425. *Pak Y., Kouvelas A., Scheideleer M. A.* et al. Agonist-induced functional desensitization of the mu-opioid receptor is mediated by loss of membrane receptors rather than uncoupling from G protein // *Mol. Pharmacol.* 1996. Vol. 50. N 5. P. 1214–1222.
426. *Pak Y., O'Dowd B. F., George S. R.* Agonist-induced desensitization of the mu opioid receptor is determined by threonine 394 preceded by acidic amino acids in the COOH-terminal tail // *J. Biol. Chem.* 1997. Vol. 272. N 40. P. 24961–24965.
427. *Park R. E.* On social control and collective behavior // *Selected papers* / Ed. by Ralph H. Turner. Chicago: University of Chicago Press, 1967.
428. *Pasternak G. W., Kolesnikov Y. A., Babey A. M.* Perspectives on the N-methyl-D-aspartate/nitric oxide cascade and opioid tolerance // *Neuropharmacology*. 1995. Vol. 13. N 4. P. 309–313.
429. *Pasternak G. W., Snyder S. H.* Identification of novel high affinity opiate receptor binding in rat brain // *Nature*. 1973. Vol. 253. N 5492. P. 263–265.
430. *Pereira I. T., Prado W. A., Dos Reis M. P.* Enhancement of the epidural morphine-induced analgesia by systemic nifedipine // *Pain*. 1993. Vol. 53. N 3. P. 341–345.
431. *Pert C. B., Pasternak G., Snyder S. H.* Opiate agonists and antagonists discriminated by receptor binding in brain // *Science*. 1973. Vol. 182. N 4119. P. 1359–1361.
432. *Pert C. B., Snyder S. H.* Opiate receptor binding of agonists and antagonists affected differentially by sodium // *Mol. Pharmacol.* 1974. Vol. 10. N 6. P. 868–879.
433. *Petruzzi R., Ferraro T. N., Kurschner V. C.* et al. The effects of repeated morphine exposure on mu opioid receptor number and affinity in C57BL/6J and DBA/2J mice // *Life Sci.* 1997. Vol. 61. N 20. P. 2057–2064.
434. *Pfohl D. N., Allen J. I., Atkinson R. L.* et al. Naltrexone hydrochloride (Trexan): a review of serum transaminase elevations at high dosage // *NIDA Res. Monogr.* 1986. Vol. 67. P. 66–72.
435. *Pineda J., Torrecilla M., Martin-Ruiz R., Ugedo L.* Attenuation of withdrawal-induced hyperactivity of locus coeruleus neurons by inhibitors of nitric oxide synthase in morphine-dependent rats // *Neuropharmacology*. 1998. Vol. 37. N 6. P. 759–767.
436. *Powell K. J., Abul-Husn N. S., Jhamandas A.* et al. Paradoxical ef-

- fects of the opioid antagonist naltrexone on morphine analgesia, tolerance, and reward in rats // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002. Vol. 300. N 2. P. 588–596.
437. *Prendergast T. J.* Parent-child relationships associated with health-related behaviors // *Family and health: An epidemiological approach* / Ed. by B. H. Kaplan, J. C. Cassel. Chapel Hill: University of North Carolina, 1975.
438. *Prochaska J. O., DiClemente C. C., Norcross J. C.* In search how people change // *American Psychologist.* 1992. N 47. P. 1102–1113.
439. *Prochaska J. O., Redding C. A., Harlow C. A., Rossi J. S., Velicer W. F.* The transtheoretical model of change and HIV prevention: A review // *Health Education Quarterly.* 1994. N 21. P. 471–486.
440. *Przewlocka B., Turchan J., Lason W., Przewlocki R.* The effect of single and repeated morphine administration on the prodynorphin system activity in the nucleus accumbens and striatum of the rat // *Neuroscience.* 1996. Vol. 70. N 3. P. 749–754.
441. *Punch L. J., Self D. W., Nestler E. J., Taylor J. R.* Opposite modulation of opiate withdrawal behaviors on microinjection of a protein kinase A inhibitor versus activator into the locus coeruleus or periaqueductal gray // *J. Neurosci.* 1997. Vol. 17. N 21. P. 8520–8527.
442. *Puttfarcken P. S., Cox B. M.* Morphine-induced desensitization and down-regulation at mu-receptors in 7315C pituitary tumor cells // *Life Sci.* 1989. Vol. 45. N 20. P. 1937–1942.
443. *Quinney R.* *The Social Reality of Crime.* Boston: Little, Brown, 1970. 339 p.
444. *Rady J. J., Baernmert D., Takemori A. E.* et al. Spinal delta opioid receptor subtype activity of 6-monoacetylmorphine in Swiss Webster mice // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1997. Vol. 56. N 2. P. 243–249.
445. *Rady J. J., Elmer G. I., Fujimoto J. M.* Opioid receptor selectivity of heroin given intracerebroventricularly differs in six strains of inbred mice // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999. Vol. 288. N 2. P. 438–445.
446. *Ragavan V. V., Wardlaw S. L., Kreek M. J., Frantz A. G.* Effects of chronic naltrexone and methadone administration on brain immunoreactive beta-endorphin in the rat // *Neuroendocrinology.* 1983. Vol. 37. N 4. P. 266–268.
447. *Rane A., Ask B.* A conspicuous down-regulating effect of morphine on essential steroid hydroxylation reactions and certain drug N-demethylations // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1992. Vol. 41. N 1. P. 91–98.
448. *Rane A., Gauronska-Szklarz B., Svensson J. O.* Natural (-) and unnatural (+)-enantiomers of morphine: comparative metabolism and effect of morphine and phenobarbital treatment // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1985. Vol. 234. N 3. P. 761–765.
449. *Rane A., Liu Z., Henderson C. J., Wolf C. R.* Divergent regulation of cytochrome P450 enzymes by morphine and pethidine: a neuroendocrine mechanism? // *Mol. Pharmacol.* 1995. Vol. 47. N 1. P. 57–64.
450. *Rasheed A., Tareen I. A.* Effects of heroin on thyroid function, cortisol and testosterone level in addicts // *Pol. J. Pharmacol.* 1995. Vol. 47. N 5. P. 441–444.
451. *Rasmussen K., Brodsky M., Inturrisi C. E.* NMDA antagonists and clonidine block c-fos expression during morphine withdrawal // *Synapse.* 1995. Vol. 20. N 1. P. 68–74.
452. *Rattan A. K., Tejwani G. A.* Sodium ions modulate differentially the effect of a benzodiazepine agonist on rat spinal mu-, delta- and kappa-opioid receptors // *Pharmacology.* 1994. Vol. 48. N 1. P. 30–40.
453. *Rauhala P., Idanpaan-Heikkila J. J., Tuominen R. K., Mannisto P. T.* N-nitro-L-arginine attenuates development of tolerance to antinociceptive but not to hormonal effects of morphine // *Eur. J. Pharmacol.* 1994. Vol. 259. N 1. P. 57–64.
454. *Reddy P. L., Veeranna, Matvyshyn G. A.* et al. Effect of morphine tolerance and abstinence on the binding of [<sup>3</sup>H]naltrexone to discrete brain regions and spinal cord of the rat // *Gen. Pharmacol.* 1994. Vol. 25. N 2. P. 355–361.
455. *Reisine T., Law S. F., Blake A., Tallent M.* Molecular mechanisms of opiate receptor coupling to G proteins and effector systems // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1996. Vol. 780. P. 168–175.
456. *Remmers A. E., Medzibradsky F.* Resolution of biphasic binding of the opioid antagonist naltrexone in brain membranes // *J. Neurochem.* 1991. Vol. 57. N 4. P. 1265–1269.
457. *Resnick R. B., Kestenbaum R. S., Washton A., Poole D.* Naloxone-precipitated withdrawal: a method for rapid induction onto naltrexone // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1977. Vol. 21. N 4. P. 409–413.
458. *Rogers E. M.* *Diffusion of Innovations.* New York: The Free Press, 1995.
459. *Rogers N. F., el-Fakahany E.* Morphine-induced opioid receptor down-regulation detected in intact adult rat brain cells // *Eur. J. Pharmacol.* 1986. Vol. 124. N 3. P. 221–230.
460. *Roizen M. F.* How does  $\mu$ -opioid receptor blockade work in addicted patients? // *Anesthesiology.* 1998. Vol. 88. N 5. P. 1142–1143.
461. *Rosenstock M.* Prevention of illness and maintenance of health // *Poverty and health: A sociological analysis* / Ed. by J. Kosa, A. Antonovsky, Y. K. Zola. Cambridge: Harvard University Press, 1969.
462. *Rosenstock M., Strecher V., Becker M.* The health belief model and HIV risk behavior change // *Preventing AIDS: Theories, methods and behavioral interventions* / Ed. by DiClemente R., Peterson J. New York: Plenum, 1994. P. 5–24.

463. *Ross E.* Social Control; a Survey of the Foundations of Order by Edward Althworth Ross. New York: The Macmillan Company. 1904.
464. *Rossetti Z. L., Longu G., Mercurio G., Gessa G. L.* Extraneuronal noradrenaline in the prefrontal cortex of morphine-dependent rats: tolerance and withdrawal mechanisms // *Brain Res.* 1993. Vol. 609. N 1-2. P. 316-320.
465. *Rothman R. B., Long J. B., Bykov V.* et al. Upregulation of the opioid receptor complex by the chronic administration of morphine: a biochemical marker related to the development of tolerance and dependence // *Peptides.* 1991. Vol. 12. N 1. P. 151-160.
466. *Ruiz F., Fournie-Zalwski M. C., Roques B. P., Maldonado R.* Similar decrease in spontaneous morphine abstinence by methadone and RB 101, an inhibitor of enkephalin catabolism // *Br. J. Pharmacol.* 1996. Vol. 119. N 1. P. 174-182.
467. *Rumball D., Williams J.* Rapid opiate detoxification. Assessment is needed to exclude certain patients before detoxification // *BMJ.* 1997. Vol. 315. N 7109. P. 682.
468. *Rutler M.* Helping troubled children. New York: Plenum, 1975.
469. *Salmon A. Y., Goren Z., Avissar Y., Soreq H.* Human erythrocyte but not brain acetylcholinesterase hydrolyses heroin to morphine // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1999. Vol. 26. N 8. P. 596-600.
470. *Sanchez-Blazquez P., Garcia-Espana A., Garzon J.* Antisense oligodeoxynucleotides to opioid mu and delta receptors reduced morphine dependence in mice: role of delta-2 opioid receptors // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997. Vol. 280. N 3. P. 1423-1431.
471. *Sator-Katzenschlager S., Deusch E., Maier P.* et al. The long-term antinociceptive effect of intrathecal S(+)-ketamine in a patient with established morphine tolerance // *Anesth. Analg.* 2001. Vol. 93. N 4. P. 1032-1034.
472. *Saave J., Svensson J. O., Rane A.* Morphine metabolism in cancer patients on increasing oral doses - no evidence for autoinduction or dose-dependence // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1983. Vol. 16. N 1. P. 85-93.
473. *Sawynok J.* The therapeutic use of heroin: a review of the pharmacological literature // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1986. Vol. 64. N 1. P. 1-6.
474. *Schefer C., Cangello D.* Play therapy techniques. Northvale, New Jersey: Aronson, 1993.
475. *Schuller A. G., King M. A., Zhang J.* et al. Retention of heroin and morphine-6 beta-glucuronide analgesia in a new line of mice lacking exon 1 of MOR-1 // *Nat. Neurosci.* 1999. Vol. 2. N 2. P. 151-156.
476. *Schulz R., Wehmeyer A., Schulz K.* Opioid receptor types selectively cointernalize with G protein-coupled receptor kinases 2 and 3 // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002. Vol. 300. N 2. P. 376-384.
477. *Schur E.* Crimes Without Victims: Deviant Behavior and Public Policy: Abortion, Homosexuality, Drug Addiction. Englewood Cliffs, New Jersey: Prentice Hall, 1965.
478. *Scott R. A.* The Making of Blind Men; a Study of Adult Socialization. New York: Russell Sage Foundation, 1969.
479. *Segredo V., Burford N. T., Lameh J., Sadee W.* A constitutively internalizing and recycling mutant of the muopioid receptor // *J. Neurochem.* 1997. Vol. 68. N 6. P. 2395-2404.
480. *Seitz J. L.* Global Issues: an Introduction. 2nd ed. Oxford: Blackwell Publishers Ltd., 2002.
481. *Self D. W., McClenaham A. W., Beitner-Johnson D.* et al. Biochemical adaptation in the mesolimbic dopamine system in response to heroin self-administration // *Synapse.* 1995. Vol. 21. N 4. P. 312-318.
482. *Shah S., Duttaroy A., Chen B. T.* et al. The effect of mu-opioid receptor and antisense on morphine potency and antagonist-induced supersensitivity and receptor upregulation // *Brain Res. Bull.* 1997. Vol. 42. N 6. P. 479-484.
483. *Shapira M., Keren O., Gafni M., Sarne Y.* Diverse pathways mediate delta-opioid receptor down regulation within the same cell // *Mol. Brain Res.* 2001. Vol. 96. N 1-2. P. 142-150.
484. *Sharif R. N., Osborne M., Coderre T. J., Fundytus M. E.* Attenuation of morphine tolerance after antisense oligonucleotide knock-down of spinal mGluR1 // *Br. J. Pharmacol.* 2002. Vol. 136. N 6. P. 865-872.
485. *Sharp F. R., Liu J., Nickolenko J., Bontempi B.* NMDA and D1 receptors mediate induction of c-fos and junB genes in striatum following morphine administration: implications for studies of memory // *Behav. Brain Res.* 1995. Vol. 66. N 1-2. P. 225-230.
486. *Shaw-Lutchman T. Z., Barrot M., Wallace T.* et al. Regional and cellular mapping of cAMP response element-mediated transcription during naltrexone-precipitated morphine withdrawal // *J. Neurosci.* 2002. Vol. 22. N 9. P. 3663-3672.
487. *Shen K. F., Crain S. M.* Ultra-low doses of naltrexone or etorphine increase morphine's antinociceptive potency and attenuate tolerance/dependence in mice // *Brain Res.* 1997. Vol. 757. N 2. P. 176-190.
488. *Shichinohe S., Ozawa H., Saito T.* et al. Differential alteration of adenylyl cyclase subtypes I, II, and V/VI in postmortem human brains of heroin addicts // *Alcoholism: Clin. Exp. Res.* 1998. Vol. 22. N 3. Suppl. P. 84S-87S.
489. *Silverstone P. H., Done C., Sharp T.* Clonidine but not nifedipine prevents the release of noradrenaline during naloxone-precipitated opiate withdrawal: an in vivo microdialysis study in the rat // *Psychopharmacology (Berl.)* 1992. Vol. 109. N 1-2. P. 235-238.
490. *Simon D. L.* Rapid opioid detoxification using opioid antagonists:

- history, theory and the state of the art // *J. Addict. Dis.* 1997. Vol. 16. N 1. P. 103-122.
491. *Simon R. D., Henderson J. H.* Private Troubles and Public Issues. Social Problems in the Postmodern Era. Belmont, CA: Wadsworth Publishing Company, 1996.
492. *Simon S.* Six conditions for nurturing self — esteem. Breckenridge, Co, 1988.
493. *Singh V. K., Bajpai K., Biswas S.* et al. Molecular biology of opioid receptors: recent advances // *Neuroimmunomodulation.* 1997. Vol. 4. N 5-6. P. 285-297.
494. *Singhal P. C., Pamarthi M., Shah R.* et al. Morphine stimulates superoxide formation by glomerular mesangial cells // *Inflammation.* 1994. Vol. 18. N 3. P. 293-299.
495. *Singhal P. C., Sharma P., Sanwal V.* et al. Morphine modulates proliferation of kidney fibroblasts // *Kidney Int.* 1998. Vol. 53. N 2. P. 350-357.
496. *Skinner B.* Science on human behavior. New York, 1953.
497. *Smith M. T., Nielsen C. K., Lim-Fraser M. Y.* et al. Systemic coadministration of chloramphenicol with intravenous but not intracerebroventricular morphine markedly increases morphine antinociception and delays development of antinociceptive tolerance in rats // *Drug Metab. Dispos.* 2000. Vol. 28. N 2. P. 236-244.
498. *Sorra I., Takahashi N., Fumada M.* et al. Opiate receptor knockout mice define mu receptor roles in endogenous nociceptive responses and morphine-induced analgesia // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997. Vol. 94. N 4. P. 1544-1549.
499. *Spagnoli W., Torboli P., Mattarei M.* et al. Calcitonin and prolactin serum levels in heroin addicts: study on a methadone treated group // *Drug Alcohol Depend.* 1987. Vol. 20. N 2. P. 143-148.
500. *Spanagel R.* Is there a pharmacological basis for therapy with rapid opioid de-toxification? // *Lancet.* 1999. Vol. 354. N 9195. P. 2017-2018.
501. *Specker S., Wananukul W., Hatsukami D.* et al. Effects of dynorphin A(1-13) on opiate withdrawal in humans // *Psychopharmacology (Berl.).* 1998. Vol. 137. N 4. P. 326-332.
502. *Spitzer St.* Towards a Marxian Theory of deviance // *Social Problems.* 1974. Vol. 22. N 5. P. 638-651.
503. *Spivak C. E., Beglan C. L.* Kinetics of recovery from opioids at wild-type and mutant mu opioid receptors expressed in xenopus oocytes // *Synapse.* 2000. Vol. 38. N 3. P. 254-260.
504. *Spivak C. E., Beglan C. L., Seidleck B. K.* et al. Naloxone activation of mu-opioid receptors mutated at a histidine residue lining the opioid binding cavity // *Mol. Pharma-col.* 1997. Vol. 52. N 6. P. 983-992.
505. *Stefano G. B., Scharrer B., Smith E. M.* et al. Opioid and opiate immunoregulatory processes // *Crit. Rev. Immunol.* 1996. Vol. 16. N 2. P. 109-144.
506. *Steffensmeier D. J., Terry R. M.* Examining deviance experimentally: selected readings. New York: Alfred Publish Company, 1975.
507. *Stornetta R. L., Norton F. E., Guyenet P. G.* Autonomic areas of rat brain exhibit increased Fos-like immunoreactivity during opiate withdrawal in rats // *Brain Res.* 1993. Vol. 624. N 1-2. P. 19-28.
508. *Sullivan M. E., Hall S. R., Mihne B., Jhamandas K.* Suppression of acute and chronic opioid withdrawal by a selective soluble guanylyl cyclase inhibitor // *Brain Res.* 2000. Vol. 859. N 1. P. 45-56.
509. *Sumner W.* Folkways: a Study of the Sociological Importance of Usages, Manners, Customs, Mores, and Morals. Boston: Ginn, 1906.
510. *Surratt C. K., Johnson P. S., Moriwaki A.* et al. -mu opiate receptor. Charged transmembrane domain amino acids are critical for agonist recognition and intrinsic activity // *J. Biol. Chem.* 1994. Vol. 269. N 32. P. 20548-20553.
511. *Sutherland E., Cressey D.* Principles of Criminology. 7th ed. Philadelphia: Lippincott, 1966.
512. *Suzuki T., Misawa W.* [Opioid receptor types and dependence] // *Nippon Yakurigaku Zasshi.* 1997. Vol. 109. N 4. P. 165-174. [Article in Japanese.]
513. *Sweep C. G., Wiegant V. M., De Vry J., Van Ree J. M.* Beta-endorphin in brain limbic structures as neurochemical correlate of psychic dependence on drugs // *Life Sci.* 1989. Vol. 44. N 16. P. 1133-1140.
514. *Takemori A. E.* Enzymic studies on morphine glucuronide synthesis in acutely and chronically morphinized rats // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1960. Vol. 130. N 3. P. 370-374.
515. *Tang T., Stevens B. A., Cox B. M.* Opioid regulation of intracellular free calcium in cultured mouse dorsal root ganglion neurons // *J. Neurosci. Res.* 1996. Vol. 44. N 4. P. 338-343.
516. *Tannenbaum F.* Crime and the Community. Boston: Ginn and Company, 1938.
517. *Tao P. L., Huang C. L., Chen C. Y.* U-50,488 blocks the development of morphine tolerance and dependence at a very low dose in guinea pigs // *Eur. J. Pharmacol.* 1994. Vol. 256. N 3. P. 281-286.
518. *Taylor D. A., Fleming W. W.* Unifying perspectives of the mechanisms underlying the development of tolerance and physical dependence to opioids // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001. Vol. 297. N 1. P. 11-18.
519. *Taylor I., Walton P., Young J.* The New Criminology: for a Social Theory of Deviance. London: Routledge and Kegan Paul, 1973.
520. *Taylor J. R., PUNCH L. J., Elsworth J. D.* A comparison of the effects

- of clonidine and CNQX infusion into the locus coeruleus and the amygdala on naloxone-precipitated opiate withdrawal in the rat // *Psychopharmacology* (Berl.). 1998. Vol. 138. N2. P. 133-142.
521. *Tejwani G. A., Sheu M. J., Sribanditmongkol P., Satyapriya A.* Inhibition of morphine tolerance and dependence by diazepam and its relation to  $\mu$ -opioid receptors in the rat brain and spinal cord // *Brain Res.* 1998. Vol. 797. N2. P. 305-312.
522. *Tempel A., Gardner E. L., Zukin R. S.* Neurochemical and functional correlates of naltrexone-induced opiate receptor up-regulation // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1985. Vol. 232. N2. P. 439-444.
523. *Terwilliger R. Z., Beitner-Johnson D., Sevarino K. A.* et al. A general role for ad-aptations in G-proteins and the cyclic AMP system in mediating the chronic actions of morphine and cocaine on neuronal function // *Brain Res.* 1991. Vol. 548. N1-2. P. 100-110.
524. *Thompson Ch. L., Rudolph L. B.* Counseling children. California: Pacific Grove, 1995.
525. *Titeler M., Lyon R. A., Kuhar M. J.* et al. Mu opiate receptors are selectively la-belled by [ $^3$ H]carfentanil in human and rat brain // *Eur. J. Pharmacol.* 1989. Vol. 167. N2. P. 221-228.
526. *Toki S., Yamano S.* [Production of morphine as a metabolite of morphine and its physiological role]. *Yakugaku Zasshi* 1999: Vol. 119. N4. P. 249-267. [Article in Japanese.]
527. *Tokuyama S., Zhu H., Wakabayashi H.* et al. The role of glutamate in the locus coeruleus during opioid withdrawal and effects of H-7, a protein kinase inhibitor, on the action of glutamate in rats // *J. Biomed. Sci.* 1998. Vol. 5. N1. P. 45-53.
528. *Trapaidez N., Keith D. E., Cvejc S.* et al. Sequestration of the  $\delta$ -opioid receptor: role of the C terminus in agonist-mediated internalization // *J. Biol. Chem.* 1996. Vol. 271. N46. P. 29279-29285.
529. *Tretjak Z., Knight J., Wilkins J.* et al. Lipoperoxides in sebum of substance users and controls // *Ann. Clin. Lab. Sci.* 1992. Vol. 22. N4. P. 214-220.
530. *Tseng L. F., Loh H. H., Li C. H.* beta-Endorphin: cross tolerance to and cross physical dependence on morphine // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1976. Vol. 73. N11. P. 4187-4189.
531. *Tsuji M., Takeda H., Matsumiya T.* et al. A novel kappa-opioid receptor agonist, TRK-820, blocks the development of physical dependence on morphine in mice // *Life Sci.* 2000. Vol. 66. N25. P. PL353-358.
532. *Unterwald E. M., Anton B., To T.* et al. Quantitative immunolocalization of mu opioid receptors: regulation by naltrexone // *Neuroscience.* 1998. Vol. 85. N3. P. 897-905.
533. *Vaherde O., Tzavara E., Hanoune J.* et al. Protein kinases in the rat nucleus accumbens are involved in the aversive component of opiate withdrawal // *Eur. J. Neurosci.* 1996. Vol. 8. N12. P. 2671-2678.
534. *Van Bockstaele E. J., Peoples J., Menko A. S.* et al. Decreases in endogenous opioid peptides in the rat medullo-coerulear pathway after chronic morphine treatment // *J. Neurosci.* 2000. Vol. 20. N23. P. 8659-8666.
535. *Vaupel D. B., Kimes A. S., London E. D.* Further in vivo studies on attenuating morphine withdrawal: isoform-selective nitric oxide synthase inhibitors differ in efficacy // *Eur. J. Pharmacol.* 1997. Vol. 324. N1. P. 11-20.
536. *Ventayol P., Busquets X., Garcia-Sevilla J. A.* Modulation of immunoreactive protein kinase C-alpha and beta isoforms and G proteins by acute and chronic treatments with morphine and other opiate drugs in rat brain // *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1997. Vol. 355. N4. P. 491-500.
537. *Ventayol P., Busquets X., Garcia-Sevilla J. A.* Modulation of immunoreactive pro-tein kinase C-alpha and beta isoforms and G proteins by acute and chronic treatments with morphine and other opiate drugs in rat brain // *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1997. Vol. 355. N4. P. 491-500.
538. *Verebey K. G., Mule S. J.* Naltrexone (Trexan): a review of hepatotoxicity issues // *NIDA Res. Monogr.* 1986. Vol. 67. P. 73-81.
539. *Verma V., Mediratta P. K., Sharma K. K.* Potentiation of analgesia and reversal of tolerance to morphine by calcium channel blockers // *Indian J. Exp. Biol.* 2001. Vol. 39. N7. P. 636-642.
540. *Wagstaff A., Maynard A.* Economic Aspect of the illicit Drug Market and Drug Enforcement Policies in the United Kingdom // HMSO Publications. 1988. N95.
541. *Walters C. L., Aston-Jones G., Druhan J. P.* Expression of fos-related antigens in the nucleus accumbens during opiate withdrawal and their attenuation by a D2 dopamine receptor agonist // *Neuropsychopharmacology.* 2000. Vol. 23. N3. P. 307-315.
542. *Walters C. L., Blendy J. A.* Different requirements for cAMP response element binding protein in positive and negative reinforcing properties of drugs of abuse // *J. Neurosci.* 2001. Vol. 21. N23. P. 9438-9444.
543. *Wang D., Tolbert L. M., Carlson K. W., Sadee W.* Nuclear  $Ca^{2+}$ /calmodulin translocation activated by mu-opioid (OP3) receptor // *J. Neurochem.* 2000. Vol. 74. N4. P. 1418-1425.
544. *Wang J. B., Imai Y., Epplyer C. M.* et al. mu Opiate receptor: cDNA cloning and expression // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1993. Vol. 90. N21. P. 10230-10234.
545. *Wardlaw S. L., Kim J., Sobieszczyk S.* Effect of morphine on pro-opiomelanocortin gene expression and peptide levels in the hypothalamus // *Mol. Brain Res.* 1996. Vol. 41. N1-2. P. 140-147.

546. *Warner-Smith M., Darke S., Lysksy M., Hall W.* Heroin overdose: causes and consequences // *Addiction*. 2001. Vol. 96. N 8. P. 1113–1125.
547. *Watson J.* Bibliotherapy for abused children // *Shool Counselor*. 1980. N 27.
548. *Wei E., Loh H.* Physical dependence of opiate-like peptides // *Science*. 1976. Vol. 193. N 4259. P. 1262–1263.
549. *Wei E., Loh H.H., Way E.L.* Quantitative aspects of precipitated abstinence in morphine-dependent rats // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1973. Vol. 184. N 2. P. 398–403.
550. *Welsh C.J., Suman M., Cohen A.* et al. The use of intravenous buprenorphine for the treatment of opioid withdrawal in medically ill hospitalized patients // *Am. J. Addict.* 2002. Vol. 11. N 2. P. 135–140.
551. *Wesche D., Holtt V., Herz A.* Radioimmunoassay of enkephalins. Regional distribution in rat brain after morphine treatment and hypophysectomy // *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 1977. Vol. 301. N 1. P. 79–82.
552. *Whistler J.L., Chuang H.H., Chu P.* et al. Functional dissociation of  $\mu$  opioid receptor signaling and endocytosis: implications for the biology of opiate tolerance and addiction // *Neuron*. 1999. Vol. 23. N 4. P. 737–746.
553. *Whistler J.L., Zastrow M.* Morphine-activated opioid receptors elude desensitization by  $\beta$ -arrestin // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1998. Vol. 95. N 17. P. 9914–9919.
554. *White J.M., Irvine R.J.* Mechanisms of fatal opioid overdose // *Addiction*. 1999. Vol. 94. N 7. P. 961–972.
555. *Widmann C., Gibson S., Jarpe M.B., Johnson G.L.* Mitogen-activated protein kinase: conservation of a three-kinase module from yeast to human // *Physiol. Rev.* 1999. Vol. 79. N 1. P. 143–180.
556. *Widnell K.L., Russell D.S., Nestler E.J.* Regulation of expression of cAMP response element-binding protein in the locus coeruleus in vivo and in a locus coeruleus-like cell line in vitro // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1994. Vol. 91. N 23. P. 10947–10951.
557. *Widnell K.L., Self D.W., Lane S.B.* et al. Regulation of CREB expression: in vivo evidence for a functional role in morphine action in the nucleus accumbens // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1996. Vol. 276. N 1. P. 306–315.
558. *Williams J.T., Christie M.J., Manzoni O.* Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence // *Phys. Rev.* 2001. Vol. 81. N 1. P. 299–343.
559. *Winett R.A.* et al. Enhancing social diffusion theory as a basis for prevention intervention: A conceptual and strategic framework // *Applied and Preventive Psychology*. 1995. N 4.
560. *Wise R.A., Bozarth M.A.* A psychomotor stimulant theory of addiction // *Psychol. Rev.* 1987. Vol. 94. N 4. P. 469–492.
561. *Wolf R., Koch T., Schulz S.* et al. Replacement of threonine 394 by alanine facilitates internalization and resensitization of the rat mu opioid receptor // *Mol. Pharmacol.* 1999. Vol. 55. N 2. P. 263–268.
562. *Xia Q., Tai K.K., Wong T.M.* Chronic morphine treatment increases the number, but decreases the affinity of [3H]-U69,593 binding sites in the rat heart // *Life Sci.* 1992. Vol. 50. N 16. P. 1143–1148.
563. *Xu H., Lu Y.F., Partilla J.S.* et al. Opioid peptide receptor studies, 11: involvement of Tyr148, Trp318 and His319 of the rat mu-opioid receptor in binding of mu-selective ligands // *Synapse*. 1999. Vol. 32. N 1. P. 23–28.
564. *Xu H., Lu Y.F., Rothman R.B.* Opioid peptide receptor studies. 16. Chronic morphine alters G-protein function in cells expressing the cloned mu opioid receptor // *Synapse*. 2003. Vol. 47. N 1. P. 1–9.
565. *Xu W., Ozdener F., Li J.G.* et al. Functional role of the spatial proximity of Asp114(2.50) in TMH 2 and Asn332(7.49) in TMH 7 of the mu opioid receptor // *FEBS Lett.* 1999. Vol. 447. N 2-3. P. 318–324.
566. *Yabuluri N., Medzibradsky F.* Regulation of mu-opioid receptor in neural cells by extracellular sodium // *J. Neurochem.* 1997. Vol. 68. N 3. P. 1053–1061.
567. *Yalom I.* Existential psychotherapy. New York: Basic books, 1980.
568. *Yamano S., Takahashi A., Todaka T., Toki S.* In vivo and in vitro formation of morphinone from morphine in rat // *Xenobiotica*. 1997. Vol. 27. N 7. P. 645–656.
569. *Yoburn B.C., Billings B., Duttaroy A.* Opioid receptor regulation in mice // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1993. Vol. 265. N 1. P. 314–320.
570. *Yoburn B.C., Duttaroy A., Shah S., Davis T.* Opioid antagonist-induced receptor upregulation: effects of concurrent agonist administration // *Brain Res. Bull.* 1994. Vol. 33. N 2. P. 237–240.
571. *Yoburn B.C., Goodman R.R., Cohen A.H.* et al. Increased analgesic potency of morphine and increased brain opioid binding sites in the rat following chronic naltrexone treatment // *Life Sci.* 1985. Vol. 36. N 24. P. 2325–2332.
572. *Yoburn B.C., Nunes F.A., Adler B.* et al. Pharmacodynamic supersensitivity and opioid receptor upregulation in the mouse // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1986. Vol. 239. N 1. P. 132–135.
573. *Yoburn B.C., Shah S., Chan K.* et al. Supersensitivity to opioid analgesics following chronic opioid antagonist treatment: relationship to receptor selectivity // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1995. Vol. 51. N 2-3. P. 535–539.
574. *Yoburn B.C., Sierra V., Lutfy K.* Simultaneous development of opioid tolerance and opioid antagonist-induced receptor upregulation. *Brain Res.* 1990. Vol. 529. N 1-2. P. 143–148.

## Теоретические модели формирования, контроля и коррекции наркопотребления

### Реферат

На фоне перехода страны к демократии и рыночной экономике, происшедшего в 90-х годах XX в., наблюдался «взрыв» наркопотребления в молодежной среде, беспрецедентный в российской истории.

Существующая в городе наркологическая служба оказалась неподготовленной к подобному развитию наркоситуации. Такая неподготовленность была обусловлена не только ограниченностью материальных и организационно-штатных возможностей, но и сугубо медицинским подходом к проблеме, свойственным отечественной наркологической службе.

В сложившейся ситуации помощь наркопотребителям стали оказывать специалисты, прошедшие подготовку, главным образом, в рамках западных образовательных программ и имеющие весьма различающиеся теоретические ориентации. Отсюда возникла явная разобщенность усилий по оказанию помощи наркопотребителям, в сфере профилактики и коррекции наркомании.

Современной наукой предложено множество теоретических моделей, объясняющих феномен наркотизма и предлагающих направления борьбы с ним в обществе. Целью данной работы является описание существующих теоретических моделей, причин (факторов) наркопотребления, моделей контроля наркопотребления, а также теоретических моделей превентивного вмешательства и коррекции.

В работе представлено 98 теоретических моделей наркотизма, существующих в современной науке. В частности, следующие теоретические модели наркопотребления вошли в описание: Э. Дюркгейма (теория аномии); теория деформаций, модели К. Шоу и Г. Маккея; Ю. Н. Давыдова; Р. Миллса; Э. Сагерланда; Е. М. Поздняковой; теория «включенности» — «исключенности»; модели Я. И. Гилинского; Р. Ховарда; М. Фишбеина; С. Мидлстарда и П. Хичока; А. Эллиса; П. Сорокина; Э. Росса; Э. Гидденса; концепция КАПР; модели Мейхенбаума; Д. Элкинда; А. Адлера;

575. Yukhananov R. Yu., Zhai Q. Z., Persson S. et al. Chronic administration of morphine decreases level of dynorphin A in the rat nucleus accumbens // *Neuropharmacology*. 1993. Vol. 32. N 7. P. 703–709.
576. Zadina J. E., Chang S. L., Ge L. J., Kastin A. J. Mu opiate receptor down-regulation by morphine and up-regulation by naloxone in SH-SY5Y human neuroblastoma cells // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1993. Vol. 265. N 1. P. 254–262.
577. Zastawny R. L., George S. R., Nguyen T. et al. Cloning, characterization, and distribution of a mu-opioid receptor in rat brain // *J. Neurochem.* 1994. Vol. 62. N 6. P. 2099–2105.
578. Zhang J., Ferguson S. S., Barak L. S. et al. Role for G protein-coupled receptor kinase in agonist-specific regulation of mu-opioid receptor responsiveness // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1998. Vol. 95. N 12. P. 7157–7162.
579. Zhao G. M., Wu D., Soong Y. et al. Profound spinal tolerance after repeated exposure to a highly selective mu-opioid peptide agonist: role of delta-opioid receptors // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002. Vol. 302. N 1. P. 188–196.
580. Zhao J., Pei G., Huang Y. L. et al. Carboxyl terminus of delta opioid receptor is required for agonist-dependent receptor phosphorylation // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997. Vol. 238. N 1. P. 71–76.
581. Zharkovsky A., Totterman A. M., Moisio J., Ahtee L. Concurrent nimodipine attenuates the withdrawal signs and the increase of cerebral dihydroxyindole binding after chronic morphine treatment in rats // *Naunyn-Schmiedeberg Arch. Pharmacol.* 1993. Vol. 347. N 5. P. 483–486.
582. Zhou J. F., Yan X. F., Ruan Z. R. et al. Heroin abuse and nitric oxide, oxidation, peroxidation, lipoperoxidation // *Biomed. Environ. Sci.* 2000. Vol. 13. N 2. P. 131–139.
583. Zhou Y., Spangler R. et al. Acute intermittent morphine increases preprodynorphin and kappa opioid receptor mRNA levels in the rat brain // *Mol. Brain Res.* 1999. Vol. 66. N 1–2. P. 184–187.
584. Zukin R. S., Tempel A., Gardner E. L. Opiate receptor upregulation and functional supersensitivity // *NIDA Res. Monogr.* 1984. Vol. 54. P. 146–161.



К. Роджерса; теория социальной диффузии; модели И. Ялома; Дж. Бюджененталя; Ф. Перлза; мультиимодальной терапии; Р. Альбертти и М. Эммонса; теория осознанных действий; теория А. Бандуры (социально-когнитивная теория).

В это число не вошли теоретические представления, сформировавшиеся в рамках биологической науки, хотя и они проанализированы, поскольку по уровню своей разработанности они не отвечают критериям теоретической модели, развитым в поведенческих науках. Таким образом, описывающих наркотизм систем теоретических представлений еще больше.

По типу включаемых в модель объяснительных переменных все модели условно можно структурировать на биологические, индивидуальные (социально-психологические (группового поведения), социологические, культурологические и экономические. Подобная группировка достаточно приближительна, поскольку целый ряд моделей включают в себя переменные различных уровней детерминации поведения в сфере наркопотребления. Поэтому, с точки зрения практического применения, все описанные теоретические модели были классифицированы на:

- модели факторов наркопотребления (45 моделей);
- модели превенции наркопотребления (31 модель);
- модели социальной политики в сфере наркопотребления (22 модели).

Валидные теоретические модели легли в основу обобщающих теоретических моделей наркотизма, которые описаны в тексте. Авторами были разработаны 3 обобщающих теоретических модели наркотизма: общая теоретическая модель факторов формирования девиантного поведения (автор И. Н. Гурвич); модель зависимого поведения (автор В. В. Шабалина) и модель наркотизма как социального явления (автор М. М. Русакова). Моделью такого же класса является модель социального контроля над наркотизмом, предложенная ранее Я. И. Гилинским, и также представленная в тексте. Эти модели являются базой для разработки мер по контролю наркопотребления.

Представленный в работе теоретический анализ показывает, что результативность антинаркотической деятельности возможна только на основе понимания наркотизма как целостного биосоциального феномена, характеристики проявления которого во многом обусловлены культурными, историческими и социально-

политическими особенностями той социальной среды, где он возникает и существует.

Практическая значимость работы заключается в том, что она дает богатый базовый материал для разработки социальных исследований, превентивных вмешательств и мер социального контроля наркотизма.

### **Theoretical models of forming the control and correction of drug use**

#### *Synopsis*

During the process of the country's transition to democracy and market economy that took place in the 90-s of XX century, there was unprecedented in the Russian history "outburst" of drug-use among teenagers. The city narcological service turned out to be unprepared for such development of drug-situation. This was caused not only by limited financial, organizational and staff possibilities but also by medical approach no the problem peculiar to the Russian narcological service.

In such situation drug-users were rendered assistance by specialists who had been trained mainly within the frameworks of Western educational programs and who had quite different theoretical orientations. Hence there appeared an evident dissociation of efforts in giving assistance to drug-users in the sphere of prevention and correction of drug-addiction. Modern science suggests a lot of theoretical models that explain the phenomenon of drug-addiction and suggest the directions of combating it in the society. The aim of this work is to describe the existing theoretical models of causes (factors) of drug-use, models of drug-use control and also theoretical models of preventive intervention and correction. 98 theoretical models of existing in modern science drug-addiction are presented in the work. In particular, the following theoretical models of drug-use were covered by the description: E. Durkheim (theory of anomie); theory of deformation, models of K. Show and G. Mackey; Y. N. Davidov, R. Mills; Sutherland; Pozdnyakova; theory of "exclusion-inclusion"; models of Y. I. Gilinsky; R. Howard; M. Fishbein; S. Niddlestard and P. Hichock; A. Allis; P. Sorokin; E. Ross; E. Giddens; models of Meihenbaum; D. Alkind; A. Adler; K. Rodgers; theory of social diffusion; model of I. Yalom; J. Budgental; F. Perls; multy-modal therapy; R. Albery and M. Emmons; theory of realized actions of Ajzen, Fishbein; theory of A. Bandura (social-cognitive theory).

Here were not included theoretical ideas that had been formed within biological science, though they were analyzed, since the level of their being worked out does not meet the criterion of theoretical model de-

veloped in behavioral sciences. Thus there are even more theoretical systems that describe drug addiction.

Depending on the type of explanatory variables all models can be relatively divided into biological, of individual behavior, socio-psychological (of group behavior), sociological, cultural, and economic. Such grouping is quite approximate for a number of models contain variables of different levels of determination of behavior in the sphere of drug-use. Therefore from the point of view of practical use all described above theoretical models were classified into:

- models of drug-use factors (45 models);
- models of drug-use prevention (31 models);
- models of social politics in the sphere of drug-use (22 models).

Valid theoretical models became the basis of generalized theoretical models which are described in the text. The authors worked out 3 generalized theoretical models of drug addiction: generalized theoretical model of factors of forming deviant behavior (the author is I. N. Gurvich); the model of dependent behavior (the author is V. V. Shabalina) and the model of drug addiction as social phenomenon (the author is M. M. Rusakova). The model of the same class is the model of social control over drug addiction, suggested earlier by Y. I. Gilinsky, and also represented in the text. These models are the base for the development of measures for drug-use control.

Theoretical analysis represented in the work shows that anti-drug activity can bring results only on the basis of understanding drug-addiction as integral bio-psycho-social phenomenon mainly caused by cultural, historical and socio-political peculiarities of that social environment where it appears and exists. Practical significance of the work is that it provides with a rich basic material for working out social researches, preventive interventions and measures of social control over drug addiction.

## СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	3
Часть I. МОДЕЛИ ПРИЧИН (ФАКТОРОВ) НАРКОПОТРЕБЛЕНИЯ	
Глава 1. Общая теоретическая модель факторов формирования девиантного поведения.....	7
Глава 2. Биохимические (биологические) модели наркопотребления.....	10
2.1. Опиоидергические нейромедиаторные системы.....	12
2.1.1. Краткая характеристика опиоидных рецепторов.....	18
2.2. Биологические и нейрхимические основы синдромов опиатной наркомании.....	19
2.2.1. Синдром зависимости.....	—
2.2.2. Синдром толерантности.....	22
2.2.2.1. Токсикокинетические проблемы толерантности.....	23
2.2.2.2. Токсикодинамические проблемы толерантности.....	32
2.2.2.3. Клеточные основы толерантности при воздействиях различными агонистами опиоидных рецепторов.....	40
2.2.3. Абстинентный синдром.....	44
2.2.3.1. Нейрхимические механизмы формирования опиагно-го абстинентного синдрома.....	46
2.2.3.2. Трансдукторные системы и экспрессия генов.....	52
Глава 3. Модели индивидуального поведения.....	63
3.1. Психодинамические модели индивидуального поведения.....	64
3.1.1. Психоналитическая модель поведения (Э. Фрейд).....	—
3.1.2. Психосоциальная модель поведения (Э. Эрикссон).....	69
3.1.3. Адлеровская модель индивидуального поведения.....	70
3.2. Модели индивидуального поведения, ориентированные на личность, опыт и взаимоотношения между людьми.....	72
3.2.1. Клиенто-центрированная модель индивидуального поведения.....	—
3.2.2. Экзистенциальная модель поведения.....	—
3.2.3. Гештальт-модель индивидуального поведения.....	73
3.2.4. Трансактная модель индивидуального поведения.....	74
3.3. Бихевиоральные модели индивидуального поведения.....	75
3.3.1. Модель индивидуального поведения в радикальном бихевиоризме.....	—

## Список авторов

1. Цветкова Лариса Александровна, декан факультета психологии СПбГУ, кандидат психологических наук, доцент кафедры социальной психологии СПбГУ (руководитель авторского коллектива).
2. Гурвич Иосиф Наумович, доктор психологических наук, профессор кафедр социальной психологии факультета психологии СПбГУ, главный научный сотрудник СИ РАН, врач-психиатр высшей категории (Введение; ч. 1, гл. 1; ч. 4, гл. 1–2; Краткое содержание результатов теоретического анализа и рекомендации по антинаркотической работе в вузах Санкт-Петербурга).
3. Шаболтас Алла Вадимовна, кандидат психологических наук, доцент кафедры психологии поведения и превенции поведенческих аномалий факультета психологии СПбГУ (ч. 1, гл. 4; ч. 3, гл. 3).
4. Русакова Майя Михайловна, кандидат социологических наук, старший научный сотрудник СИ РАН (ч. 1, гл. 6; ч. 2, гл. 2).
5. Шабалина Валентина Валерьевна, кандидат педагогических наук, магистр психологического консультирования, доцент кафедры психологии СПбГУПМ (ч. 1, гл. 3; ч. 2, гл. 1; ч. 3, гл. 2–4).
6. Головки Александр Иванович, доктор медицинских наук, профессор (ч. 1, гл. 2; ч. 3, гл. 1).
7. Тотубалина Валерия Юрьевна, аспирантка факультета психологии СПбГУ (ч. 1, гл. 5).

Глава 4. Социально-психологические модели формирования наркотизма .....	78	1.2.4. Трансактная модель контроля индивидуального поведения .....	126
4.1. Теория социального научения (первоначально известная как социально-когнитивная теория) .....	—	Глава 2. Модели социального контроля .....	127
4.2. Теория осознанных (разумных) действий .....	81	Часть III. МОДЕЛИ ПРЕВЕНТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА И КОРРЕКЦИИ	
4.3. Теория социальных сетей и теория социального влияния .....	83	Глава 1. Модели фармакологической коррекции наркопотребления .....	139
Глава 5. Экономические модели .....	85	1.1. Средства заместительной терапии .....	—
5.1. Модель М. Фридмана и Р. Фридмана .....	86	1.2. Антагонисты опиоидных рецепторов .....	141
5.2. Анализ наркорынка на основе теории спроса и предложения .....	88	1.2.1. Молекулярные основы связывания антагонистов .....	143
5.3. Модель равновесия на рынке наркотиков .....	90	1.2.2. Влияние антагонистов на системы вторичных мессенджеров .....	150
5.4. Теория Беккера — Мерфи, или теория неополных рациональных пристрастий .....	92	1.2.3. Реакции биологических систем на хроническое воздействие антагонистами .....	152
5.5. Экономическая модель Л. М. Тимюфеева .....	95	1.2.4. Ультрарабыстрая опиатная детоксикация .....	153
5.5.1. Особенности экономического поведения наркомана .....	97	1.2.4.1. Токсикокинетические механизмы УБОД .....	154
5.5.2. Ценовая политика и расширение спроса .....	97	1.2.4.2. Токсикодинамические механизмы УБОД .....	156
Глава 6. Социологические и культурологические модели .....	—	1.2.5. Использование налтрексона при лечении опиатной наркомании .....	164
6.1. Наркотизм как социальное явление .....	99	1.3. Психофармакологические препараты .....	166
6.2. Социологические и культурологические модели наркотизма на уровне первичной группы .....	—	Глава 2. Индивидуальная психотерапия и психокоррекция .....	168
6.2.1. Концепция аномии (Э. Дюркгейм) .....	101	2.1. Психодинамические модели психотерапии и коррекции .....	—
6.2.2. Субкультура и реприсские культуры .....	104	2.1.1. Психоналитическая модель .....	—
6.2.3. Интеракционистский подход .....	106	2.1.2. Психосоциальная модель коррекции и психотерапии .....	171
6.3. Социологические и культурологические модели наркотизма на уровне вторичной группы .....	—	2.1.3. Адлеррианская модель коррекции и психотерапии индивидуального поведения .....	—
6.3.1. Теория социальных изменений .....	108	2.2. Модели индивидуальной коррекции и психотерапии, ориентированные на личность, ее опыт и отношения с другими людьми .....	173
6.3.2. Концепции солидарности .....	—	2.2.1. Клиенто-центрированная модель .....	—
6.3.3. Социальная стратификация .....	109	2.2.2. Экзистенциальная модель .....	177
6.3.4. Состояние аномии в России .....	110	2.2.3. Превентивная гештальт-терапия .....	178
6.3.5. Теории социального научения .....	112	2.2.4. Превентивно-психологические модели превенции наркотизма .....	181
6.3.6. Концепции стигматизации .....	116	3.1. Модель убеждений в отношении здоровья (Health Belief Model) .....	182
6.4. Социологические и культурологические модели наркотизма на уровне мирового сообщества .....	—	3.2. Транстеоретическая модель (модель стадий изменения поведения) .....	183
6.4.1. Теория социальной дезорганизации .....	123	3.3. Теория социальной диффузии (Rogers E., 1995) .....	186
6.4.2. Глобализм .....	—	Глава 4. Социальная превенция наркотизма и наркозависимости .....	189
Часть II. МОДЕЛИ КОНТРОЛЯ НАРКОПОТРЕБЛЕНИЯ		4.1. Проблемы создания профилактического пространства .....	—
Глава 1. Модели личного контроля (самоконтроля) .....	124	4.2. Модель NIDA .....	190
1.1. Психодинамические модели личного контроля .....	—	4.3. Модель NIAAA .....	192
1.1.1. Психоналитическая модель личного контроля .....	—	4.4. Модель спроса и предложений .....	193
1.1.2. Психосоциальная модель личного контроля (Э. Эриксон) .....	124	Заключение .....	195
1.1.3. Адлеррианская модель личного контроля .....	—	Список литературы .....	197
1.2. Модели личного контроля, ориентированные на личность, ее опыт и взаимоотношения .....	125	Реферат .....	239
1.2.1. Клиенто-центрированная модель личного контроля .....	—	Synopsis .....	242
1.2.2. Экзистенциальная модель личного контроля .....	—	Список авторов .....	244
1.2.3. Гештальт-модель личного контроля над поведением .....	—		

## Санкт-Петербургская общественная организация социальных проектов «Стеллит»

Россия, 190020, г. Санкт-Петербург, ул. Бумажная, д. 9, офис 617  
Тел./факс (812) 445-28-93, 445-28-94  
info@ngostellit.ru  
www.ngostellit.ru

Научное издание

### Теоретические модели формирования, контроля и коррекции наркопотребления

Печатается без издательского редактирования

Обложка художника *Е. И. Егоровой*  
Корректор *Н. В. Ермолаева*  
Верстка *И. М. Беловой*

Подписано в печать 04.10.2006. Формат 60×84<sup>1</sup>/16.

Бумага офсетная. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 15,1. Тираж 800 экз. Заказ № 466

Издательство СПбГУ. 199004, С.-Петербург, В.О., 6-я линия, 11/21

Тел. (812) 328-96-17; факс (812) 328-44-22

E-mail: editor@unipress.ru

www.unipress.ru

По вопросам реализации обращаться по адресу:

С.-Петербург, В.О., 6-я линия, д. 11/21, к. 21

Телефоны: 328-77-63, 325-31-76

E-mail: post@unipress.ru

Типография Издательства СПбГУ.

199061, С.-Петербург, Средний пр., 41

Общественная организация социальных проектов «Стеллит» учреждена в 2002 году профессиональными социологами и психологами, с конца 1990-х годов проводивших социальные исследования на базе Социологического Института РАН.

Внедрение практических и методических рекомендаций, разработка превентивных программ требовали дальнейшего профессионального сопровождения. Эта работа выходила за рамки задач академического научно-исследовательского института, и было принято решение о создании некоммерческой организации, непосредственно участвующей в решении важнейших социальных проблем населения России.

Для работы в социальной сфере необходимы твердость убеждений и вера в свою звезду. Именно поэтому для организации было выбрано название «Стеллит» (от лат. *stella* — звезда) — особо твердый сплав металлов, не подверженный разрушению.

Сегодня «Стеллит» — это профессиональная организация, работающая в четырех основных направлениях: *Социальные исследования, Превентивные программы, Социальная работа, Организационное консультирование*. Кроме этого, реализуются два дополнительных направления: *Научная деятельность и Общественная деятельность*.

### Социальные исследования

«Стеллит» проводит уникальные и методически сложные популяционные исследования в Санкт-Петербурге и других регионах

России по следующим тематическим разделам: аддиктивное поведение (наркопотребления, алкоголизации и табакокурения), поведенческие аспекты ВИЧ-инфекции и ассоциированных инфекционных заболеваний (в т.ч. среди труднодоступных групп «риска» и с параллельным определением антител к ВИЧ, сифилису, гепатитам), сексуального поведения «риска» и коммерческая сексуальная эксплуатация (включая трэффик, проституцию и порнографию с вовлечением несовершеннолетних).

### **Превентивные программы**

В основе создаваемых «Стеллитом» превентивных программ — стремление содействовать укреплению психического, физического, сексуального здоровья и социального благополучия населения. Работа включает в себя обучение специалистов в области здоровья образа жизни и последствий поведения «риска», методическое обеспечение проведения обучающих мероприятий, а также деятельность по предупреждению заболеваемости и социальной исключенности подростков и молодежи («советы здоровья», тематические рабочие группы и пр.).

### **Социальная работа**

Основными клиентами Социального направления «Стеллита» являются женщины, дети и мужчины, вовлеченные в различные формы коммерческой сексуальной эксплуатации – проституцию, порнографию и трэффик. Реализуется аутрич-программа на улицах, в гостиницах и секс-салонах, осуществляется социальное сопровождение в медико-социальные структуры города (кэйс-менеджмент), действует контактная телефонная линия и консультирование посредством Интернета, постоянно развивается сеть «доверенных специалистов». Основная цель Социальной работы — профилактика ВИЧ/СПИДа и других социальных заболеваний среди секс-работников и их клиентов, а также формирование мотивации к сохраняющему здоровье поведению.

### **Организационное консультирование**

Оценка эффективности и оптимизация функционирования организаций, проектов, программ – необходимые составляющие реше-

ния любых социальных задач. Деятельность по данному направлению включает оценку эффективности функционирования организаций, проектов, программ; исследование различных аспектов жизнедеятельности организаций; планирование и реализацию программ организационных изменений; обучение и консультативная поддержка руководителей организаций социальной сферы; стресс-менеджмент и программы снижения уровня рабочего стресса сотрудников и профилактики их профессионального выгорания.

### **Научная деятельность**

Ведущие сотрудники «Стеллита» являются преподавателями международной магистерской программы «Общественное здоровье», осуществляемой Санкт-Петербургским Государственным Университетом. По результатам исследований и практической работы «Стеллита» опубликовано 8 монографий и более 60 статей, подготовлены методические пособия для проведения тренингов, программ обучения и социальной работы, подготовлено и защищено 4 диссертации на соискание ученой степени кандидата социальных наук. «Стеллит» и его сотрудники являются членами ряда международных организаций и профессиональных ассоциаций, организует и принимает участие в проведении круглых столов, семинаров, конференций и конгрессов различных профессиональных сообществ.

### **Общественная деятельность**

«Стеллит» участвует в работе Координационного совета по предотвращению насилия во всех сферах жизнедеятельности Санкт-Петербурга при Комитете по труду и социальной защите населения Санкт-Петербурга, в Попечительском совете Колпинской колонии для несовершеннолетних, Общественном совете по развитию гражданского общества при Комитете по молодежной политике и взаимодействию с общественными организациями. Представители законодательной и исполнительной власти участвуют в проектах и программах «Стеллита» в качестве экспертов и партнеров. В 2005 году «Стеллит» стал инициатором создания Альянса против воздействия коммерческой сексуальной эксплуатации детей (КСЭД) в России.

*Мы благодарны нашим партнерам, оказывающим нам разностороннюю поддержку в наших начинаниях. Успех и развитие Организации Социальных Проектов «Стеллит» были бы невозможны без сотрудничества с российскими и зарубежными некоммерческими организациями, технической, инфраструктурной и финансовой поддержки государства, информационной и представительской властью, структурами, частными фирмами, моральной и финансовой поддержке международных, частных и правительственных фондов.*

*Мы уверены: только совместными усилиями возможно эффективно решать социальные проблемы и помочь тем, кто в этом нуждается.*



## **St. Petersburg Non-Governmental Organization of social projects «Stellit»**

Russia, 190020, St. Petersburg, Bumazhnaya str., 9, office 617  
Tel./Fax (812) 445-28-93, 445-28-94  
info@ngostellit.ru  
www.ngostellit.ru

NGO of social projects “Stellit” was established in year 2002 by professional sociologists and psychologists who since late 1990<sup>th</sup> conducted research work in the Sociological Institute of the Russian Academy of Sciences.

The development practical and methodological recommendations and prevention programs was needed to be supported by professional organizational structure. This was beyond the functions of the academic research institute, which resulted the decision to start a non-commercial organization with a mission to help solve most important social problems such as improving health of the Russian population.

Working in the society requires holding on to one’s beliefs and trusting in one’s fortune. This idea guided the selection of a name for organization. «Stellit» (from the Latin word “stella” meaning “a star”), which is a harm-resistant alloy of metals.

At present NGO “Stellit” is a professional organization working in 4 key areas: *Social researches, Prevention programs, Social work* and *Organizational consulting*. Moreover there are 2 complementary activities: *Scientific activity and Public activity*.

### **Social researches**

Stellit conducts unique and challenging population research in St. Petersburg and other regions of Russia in the following areas: addictive behaviors (drug and alcohol abuse, tobacco smoking); behavioral

aspects of HIV and related diseases (included studies among hard-to-reach high risk groups and with parallel testing for antibodies to HIV, syphilis, hepatitis as well); sexual risk behaviors and commercial sexual exploitation (included child sex trafficking, prostitution and pornography).

### **Preventive programs**

Stellit's prevention programs are developed on the basis of out-tendency to strengthen physical, sexual and social welfare of the population. Key directions of our prevention work are: providing education about healthy life style and consequences of risk behaviors among, methodological support of training and study programs, and prevention of diseases and social exclusion of children and youth («health councils», task working groups etc.).

### **Social work**

The clients of Stellit's Social work are men, women and children involving in different forms of commercial sexual exploitation — prostitution, pornography and trafficking. NGO "Stellit" is conducting the outreach program at streets, hotels and sex-brothels; supporting the clients to the medical and social services (case-management); holding 24-hour hotline and Internet consultations; developing the network of "trust doctors". The main goals are HIV/AIDS prevention as well as other social diseases among sex workers and their clients and motivation to healthy behavior.

### **Organizational consulting**

Efficiency assessment and optimization operations for organizations assist in their effort to solve many social problems. The activity in this direction include performance evaluation and assessment of efficiency and effectiveness of projects, programs and companies; studying different aspects of operation of an organization; training and consulting management of social organizations, techniques of search for business partners and development of partner relationships; stress management and programs of reducing working stress for employees and prevention of cases of professional burnout.

### **Scientific activity**

Senior members of Stellit work as teachers at international Master's program «Public Health» provided by the St. Petersburg State University. With Stellit's research results we published 8 monographs and over 60 articles, developed methodological manuals for trainings, training programs and social work; 4 Ph.D. theses in sociology were prepared and read. Stellit is a member of a number of international organizations and associations; organize and participate in round tables, workshops, conferences and congresses of different professional communities.

### **Public activity**

"Stellit" take part in the operation of Coordination Council on prevention of violence in all spheres of St. Petersburg life under the St. Petersburg Committee on Labour and social protection of population, in Guardianship board at the Colpino colony for minors, and at Social Council on development of civil society under the Committee on youth policy and interaction with public organizations. Legislative and executive authorities also take part in Stellit's programs and projects as partners and experts. In 2005, Stellit initiated an Alliance for prevention of commercial sexual exploitation of children in Russia by becoming the member of the worldwide network of ECPAT International.

*We are grateful to our partners that support us in many ways in our initiatives. Successful development of social projects accomplished by St. Petersburg NGO Stellit became impossible without cooperation with many Russian and foreign non-commercial organizations, financial and informational support of governmental bodies and authorities, participation of private companies and moral and financial assistance of international private and governmental foundations.*

*We are sure only joining efforts will result in the effective solution of social problems and provision of necessary help to those in the greatest need.*



Факультет осуществляет обеспечение практической деятельности государственных структур Санкт-Петербурга, Северо-Западного региона и страны в целом.

Факультет является одним из подразделений университета, на основе которых осуществляется междисциплинарная специализированная магистерская программа «Общественное здоровье».

Факультет ведет работу по повышению квалификации специалистов в форме семинаров и тренингов по краткосрочным программам в самых различных областях, в том числе:

- психологическое сопровождение детей от рождения до трех лет и их родителей;
- нарративные техники в работе с кризисными переживаниями;
- работа с детьми «группы риска»;
- консультирование и терапевтическое сопровождение пары «мать — младенец»;
- методы психологической диагностики предболезненных состояний и их психокоррекция;
- психологическая коррекция свойств личности;
- психодрама;
- профилактика профессионального выгорания;
- тренинг личностного роста;
- технология работы с людьми, пережившими стресс;
- интерактивные методы профилактики наркозависимости подростков и молодежи.

### **Факультет психологии Санкт-Петербургского государственного университета**

Адрес: СПб, 199034, наб. Макарова, дом 6,  
СПбГУ, факультет психологии  
Телефон/факс: (812) 327-46-14  
E-mail: training@psy.ru.ru

Факультет психологии был открыт в Санкт-Петербургском государственном университете в 1966 г. У истоков его создания стоял выдающийся отечественный психолог Б.Г. Ананьев. Сегодня факультет психологии включает в себя ряд кафедр, непосредственно работающих в сфере проблематики психического здоровья населения России.

Это:

- кафедрa медицинской психологии и психофизиологии;
- кафедрa социальной психологии;
- кафедрa психологического обеспечения профессиональной деятельности;
- кафедрa психологии поведения и превенции поведенческих аномалий;
- кафедрa психологии и педагогики личностного и профессионального развития;
- кафедрa социальной адаптации и психологической коррекции личности;
- кафедрa специальной психологии;
- кафедрa психологии кризисных и экстремальных ситуаций.

Факультет ведет обширную исследовательскую работу по самым различным направлениям психического и социального здоровья.

В своей работе факультет тесно сотрудничает с профильными подразделениями ведущих научно-исследовательских учебных заведений США и Западной Европы.

The Department has courses of advanced professional education for specialists held as workshops and trainings within short-term programs in such areas as:

- psychological maintenance for parents and children from birth to 3 y.o.;
- narrative techniques for dealing with crisis emotional experience;
- methods of work with “risk group” children;
- consulting and therapeutic maintenance of a “mother-child” couple;
- methods of psychological diagnostics of pre-disease conditions and their psycho-correction;
- psychological correction of personal traits;
- psychodrama;
- prophylaxis of professional “burning out” syndrome;
- training of personal development;
- techniques of work with people under stress;
- interactive methods of drug abuse prophylaxis among adolescents and young people.

### **Psychology Department of the St. Petersburg State University**

Address: St. Petersburg, 199034, embankment Makarova, 6,  
SPSU, Psychology Department  
Telephone /fax: (812) 327-46-14  
E-mail: training@psy.pu.ru

The Department of Psychology was opened in the St. Petersburg State University in 1966. One of its founders was an outstanding Russian psychologist B.G. Ananyev. Nowadays Psychology Department has many sectors working with the problems of mental health of Russian population, such as:

- sector of medical psychology and psychophysiology;
- sector of social psychology;
- sector of psychological provision of professional activity;
- sector of psychology of behavior and behavioral anomaly prevention;
- sector of psychology and pedagogic of personal and professional development;
- sector of social adaptation and psychological personal correction;
- sector of special psychology;
- sector of psychology of crisis and urgent situations.

The Department involves intensive research work in different areas of social and mental health.

It cooperates with many profile subsectors of leading scientific and research institutes in the USA and Western Europe.

The Department provides practical activity of governmental structures of St. Petersburg, North- Western region and country overall.

Psychology Department is one of the university substructures that is involved in the international Master’s program “Public Health”.