

НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ЗАВИСИМОСТИ

© 2025 г. В. В. Немец¹, *, В. П. Гриневич², Р. Р. Гайнетдинов¹

¹Институт трансляционной биомедицины, Санкт-Петербургский государственный университет,
Санкт-Петербург, Россия

²Научно-технологический университет “Сириус”, Федеральная территория “Сириус”, Краснодарский край, Россия

*E-mail: v.v.nemets@spbu.ru

Поступила в редакцию 18.11.2024 г.

После доработки 17.01.2025 г.

Принята к публикации 26.02.2025 г.

В современном мире, насыщенном стрессорными факторами, взрослые и особенно подростки часто становятся жертвами наркотической или психогенной зависимости, продолжающееся распространение которой является актуальной проблемой в обществе. Многочисленные экспериментальные и клинические данные показывают, что несмотря на различия в химической или физической природе действия факторов, воздействующих на психику человека (наркотических веществ или психогенных стимулов, таких как игромания или компьютерные игры), нейрохимические механизмы, лежащие в основе формирования зависимости от них, имеют сходную природу и формируются по сходным принципам, вовлекающим в основном дофаминовую систему. Данный обзор посвящен детальному рассмотрению нейромедиаторных механизмов в центральной нервной системе (ЦНС), лежащих в основе формирования зависимости, и современным подходам к профилактике и лечению зависимости.

Ключевые слова: наркотическая зависимость, дофамин, серотонин, кокаин, никотин, марихуана, TAARI, синдром отмены, игромания, зависимость от компьютерных игр

DOI: 10.31857/S1027813325010052, **EDN:** DJHLKY

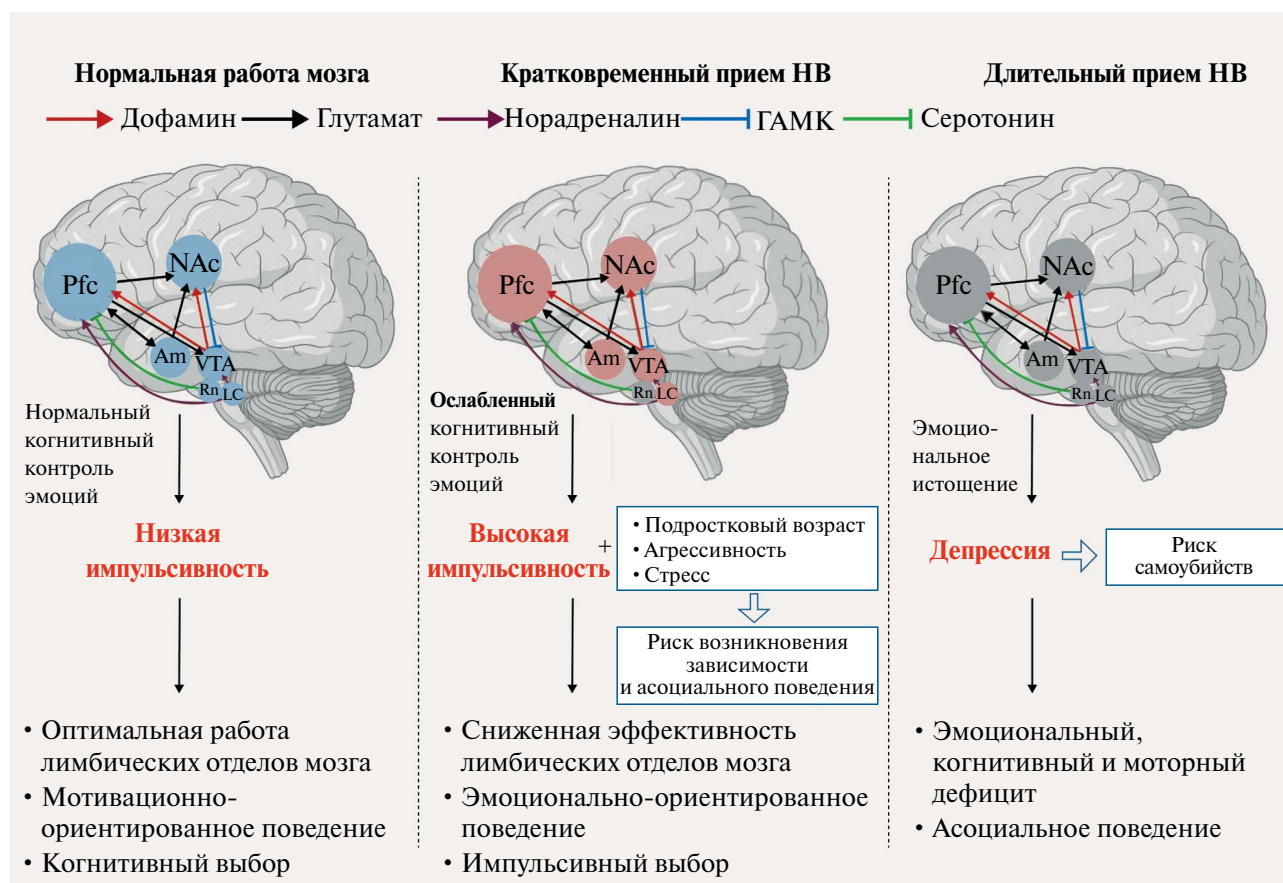
ВВЕДЕНИЕ

Согласно официальным статистическим данным, в России более 13 млн человек периодически употребляют наркотические вещества (НВ), в том числе свыше 5 млн человек употребляют НВ хронически. В среднем около 5 тыс. человек погибает в год из-за передозировки НВ. В 2022 г., по данным Росстата, смертность от передозировки НВ выросла на 37% по сравнению с 2020 г., особенно среди молодежи. Сходные данные наблюдаются и в США [1]. Доступность НВ среди молодежи является актуальнейшей проблемой мирового масштаба.

Одной из целей данного обзора является необходимость указать, что наркотическая зависимость — это хроническое заболевание, при котором наблюдаются частые рецидивы. Данная болезнь требует пристального внимания и усердствования имеющих методы лечения, поскольку в ее основе лежат серьезные нейрохимические изменения в головном мозге человека. В данном обзоре систематизированы основные нейромедиаторные

механизмы формирования зависимости и психологические последствия применения НВ (схематично отображено на рис. 1) или других психогенных факторов как при кратковременном, так и хроническом приеме. Также в данном обзоре показана опасность так называемых “легких наркотиков”, представлены традиционные и современные перспективные методы как диагностики, так и лечения зависимости.

Различные факторы, особенно стресс, тревожные или депрессивные состояния [2], могут спровоцировать первый прием НВ, а затем способствовать развитию и усугублению зависимости [3, 4]. Стресс-зависимый прием НВ может быть опосредован стрессорными гормонами [3], дисбалансом нейромедиаторных систем, в особенности дофамина (ДА) [5, 6]. Причиной употребления НВ во время стресса может стать смещенная активность, то есть субъективная попытка “избавиться” от неблагоприятного стрессорного события путем приема НВ. Кроме стресса, НВ могут использоваться для изменения ощущений во время социальных или сексуальных контактов [7]. Эти искаженные



Nemets 2025

Рис. 1. Схематичное изображение действия наркотических веществ (НВ) на функционирование различных отделов головного мозга человека. На рисунке изображена схема взаимодействия различных отделов головного мозга человека в норме, при кратковременном приеме НВ и во время длительного приема, также указаны основные поведенческие проявления и возможные последствия приема НВ. В основе взаимодействия различных участков мозга лежит нейромедиаторная нейротрансдукция, которая оказывает активирующее (ДА, ГЛУ, НА) и тормозное (ГАМК, СЕР) действия на различные участки головного мозга. На рисунке указаны лимбические отделы мозга (Pfc — префронтальная кора, NAc — прилежащее ядро, Am — миндалины, VTA — вентральная область покрышки), также Rn — ядро шва (источник СЕР нейротрансдукции), LC — голубое пятно (источник НА нейротрансдукции).

формы поведения закрепляется у человека в привычку и перерастают затем в зависимость [8, 9].

По статистическим данным в США за последний год по крайней мере каждый восьмой подросток употреблял наркотические вещества [10]. Так как подростки как психологически (стремление к самоидентификации внутри социальной группы), так и нейроанатомически (дисбаланс нейромедиаторных систем и ослабленный когнитивный контроль эмоций) более склонны к приемам НВ, то они составляют наиважнейшую группу риска и требуют наибольшего контроля со стороны взрослых и общества в целом [11–13]. Ниже будут рассмотрены основные группы НВ и механизмы формирования зависимости.

Существуют различные группы психоактивных веществ (алкоголь, никотин, опиаты, психо-

стимуляторы и др.), вызывающих как психическую, так и физическую зависимость у человека. В настоящее время множество исследований путем привлечения новейших технологий направлено на более глубокое изучение нейромедиаторных механизмов, лежащих в основе поведенческих изменений, происходящих в процессе формирования зависимости.

Для того чтобы далее облегчить изложение накопленного научного и клинического материала о различного рода зависимостях, следует рассмотреть основные понятия.

Психическая зависимость обеспечивается за счет непосредственного психологического эффекта от однократного или хронического приема самого НВ для увеличения ощущения удовлетворенности, драйва, удовольствия и снижения дискомфорта. В основе психической зависимости лежит тяга

к приему НВ. Данная форма зависимости часто успешно корректируется путем прекращения “зависимого поведения” или замены его на другую положительную деятельность, такую как физическая активность, участие в социальных группах, семейной жизни и др. Эти формы социальной активности также стимулируют “систему вознаграждения” и уменьшают депрессивные симптомы, вызванные приемом НВ или другой зависимогенной формой поведения (игромания). Также на данном этапе может успешно применяться психотерапия [14].

Под физической зависимостью понимают наличие различных негативных физических симптомов, проявляющихся при приостановке приема НВ. В тяжелой форме эти симптомы формируют синдромокомплекс, который называется “синдромом отмены”. Данная стадия зависимости уже с трудом корректируется только с помощью когнитивно-психологических методик и требует серьезного медицинского вмешательства, так как является следствием функциональной перестройки основных мозговых систем, связанных с ДА “системой вознаграждения”.

Важной составляющей наркотической зависимости является снижение восприимчивости (толерантности) к действию психоактивных веществ. Так, при хроническом использовании наркотических веществ (НВ) постепенно (в зависимости от типа НВ) снижается восприимчивость организма к уже используемым дозам. В основе механизмов толерантности лежат нормальные процессы адаптации организма, которые направлены на приведение нейромедиаторных систем к гомеостазу (равновесию), однако данный механизм может привести к гибели организма при продолжении применения НВ [4].

Еще одним эффектом от приема НВ является эффект сенсibilизации (drug sensitization) [15]. Сенсibilизация наступает тогда, когда НВ принимаются с интервалами. В случае такого интервального приема НВ эмоциональный ответ на последующий прием становится намного больше первого, даже при меньшей дозировке НВ. В экспериментах на животных было показано, что повторное (через 2 ч) введение кокаина вызывало намного больший подъем уровня ДА, чем первое [16]. Из-за передозировки НВ и смерть может наступить как из-за эффекта сенсibilизации, так и эффекта толерантности.

Синдром отмены (абстинентный синдром, “ломка”) — развитие комплекса различных психопатологических и физиологических неблагоприятных проявлений, наблюдаемых при прекращении приема НВ. Длительность проявлений зависит от типа НВ, длительности приема, индивидуальной чувствительности к действию НВ.

Описанные состояния базируются на разных по степени вовлеченности нейрорхимических механизмах, однако дофаминергическая нейромедиаторная система тесно вовлечена на всех стадиях формирования различных механизмических проявлений зависимости [17].

ДОФАМИН В МЕХАНИЗМАХ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЗАВИСИМОСТЕЙ

ДА играет ключевую роль в механизмах развития зависимостей, действуя как модулятор активности основных нейромедиаторных систем, таких как глутаматергическая и ГАМК-ергическая, регулируя процессы возбуждения/торможения в центральной нервной системе, также ДА действует как “вознаграждающий агент” в процессе формирования зависимости [18].

В процессе формирования зависимости активация ДА нейронов у человека ассоциируется с получением “удовольствия”, таким образом обеспечивается положительный подкрепляющий эффект от самого наркотического вещества (НВ) и формируется условный рефлекс (УР).

В экспериментах на животных было показано, что временные рамки получения субъектом “удовольствия” формируют УР, обеспечивающий стабильную связь между обретенными характеристиками и положительным подкреплением (эффект от действия НВ). В данную связь тесно вовлечены ДА нейроны и их пресинаптические D2 рецепторы, обеспечивающие “память на удовольствие” у крыс [19]. Разрушение ДА нейронов или временная блокада тирозингидроксилазы, фермента синтеза L-DOPA (предшественника ДА) у животных приводили к невозможности формировать новый УР. У таких животных отсутствовала какая-либо мотивация к потреблению пищи и движению, только если это не вынужденное плавание или избегание ударов тока, без особого ухода такие животные погибали. Однако восстановление функциональности ДА системы (введение L-DOPA или восстановления функции тирозингидроксилазы) приводило к полному восстановлению всего спектра мотивационного поведения [18].

Стоит заметить, что активация ДА нейронов была показана не только во время приема НВ или другой актуализации запросов (запуск игры у игромана), но и между событиями, когда активируются так называемые “нейроны ожидания” [20], что было доказано в исследованиях как на животных [20, 21], так и на человеке [19]. Мезолимбическая ДА система действует по принципу “предсказания вознаграждения”, то есть полученный нейрональный ответ выражен в большей степени в процессе ожидания награды, в меньшей степени во время получения самой награды, только если это не “неожиданная положительно эмоционально

окрашенная награда”, на которую ДА нейроны так же активно реагируют.

Рассмотренные механизмы “ожидания подкрепления” и памяти на “удовольствие” лежат в основе формирования всех психических зависимостей, в процессе формирования которых субъект получает “удовольствие” как от “положительного подкрепления”, так и от процесса ожидания.

Кокаин и другие психостимуляторы. Употребление кокаина приводит к выраженной сначала психической, затем и физической зависимости, а также быстро развивающейся толерантности [22]. Психическая зависимость наблюдается уже после одной-двух доз кокаина, физическая зависимость — спустя месяц. При отмене кокаина возникает абстинентный синдром, проявляющийся в комплексе неврологических и психических нарушений. В экспериментах на животных было показано, что при хроническом употреблении кокаина наблюдаются фазы долгих “запоев” и уже по истечении нескольких дней часть животных получает летальную передозировку [17]. По окончании “запоев” употребления кокаина у выживших животных наблюдалось выраженное депрессивно-подобное состояние, снижение локомоции, сонливость, длительная дисфория и ангедония [17].

Основными механизмами действия психостимуляторов (на примере кокаина) является увеличение уровня ДА (в выраженной степени за счет ингибирования обратного захвата ДА) в прилежащем ядре. Стимуляция мезолимбической ДА системы обеспечивает положительный подкрепляющий эффект при однократном приеме кокаина. В исследованиях на крысах и мышах, в том числе на генетически измененных мышах без ДА транспортера (ДАТ) —нокаутах [23], было показано, что введение кокаина приводило к временному снижению функциональности основных ДА регуляторов: ДАТ и D2 ауторецепторов [24]. Таким образом, у мышей наблюдалось значительное увеличение ДА нейротрансмиссии в прилежащем ядре уже после однократного введения кокаина [24–28].

Примечательно, что повышенная ДА нейротрансмиссия в зоне прилежащего ядра (NAc) у животных регистрировалась еще до самой процедуры само-введения кокаина (нажатия на рычаг). Кроме того, повышение уровня мезолимбического ДА запускало также поисковое поведение [29], причем данное поведение активировалось с помощью звукового раздражителя (условно-рефлекторно связанного с само-введением кокаина) [29]. Таким образом, было показано, что дофаминергическая нейротрансмиссия играет роль в формировании условно-рефлекторной связи между внешними стимулами (сигнал, вид наркотического вещества) и непосредственным приемом НВ [29], также ДА система вовлечена в запуск мотивационного поведения, связанного с поиском НВ [30].

Основной опасностью потребления кокаина является тот факт, что уже даже после однократного приема данное НВ способно вызывать нейрональные перестройки в ДА системе [31]. При хроническом же приеме кокаин приводит к значительно более выраженным функциональным нарушениям в системе ДА, как и в других нейромедиаторных системах ГАМК-ергической, глутамат (ГЛУ)-ергической и др.

При лечении больных с кокаиновой зависимостью для устранения симптомов физической зависимости применяют протоколы с постоянной инъекцией больным модуляторов ГЛУ системы в зоне прилежащего ядра [4]. Другим методом является активация ГАМК-В рецепторов с помощью баклофена, который вводится в спинномозговой канал и снижает гедонистический эффект кокаина [32]. Однако данные фармакологические вмешательства требуют постоянного врачебного контроля возможных серьезных побочных эффектов из-за токсического действия вышеуказанных лекарственных веществ [32].

Как показали исследования эффектов амфетамина на животных, в том числе на ДАТ-нокаутах [33, 34], амфетамин действует по сходным с кокаином механизмам, так же воздействуя на функции ДАТ, но по более сложному механизму приводящим к резкому выбросу ДА в синаптическую щель через ДАТ [35, 36]. Однако эффекты амфетамина обеспечиваются его действием не только на ДА-ергическую, но и на серотонин (СЕР)-ергическую и норадреналин (НА)-ергическую нейромедиаторные системы [17, 34], а также на рецепторы, ассоциированные со следовыми аминами TAAR1 [37].

У человека при приеме амфетамина или его аналогов (метамфетамин, декстроамфетамин) проявляются различные как “положительные” (эйфория, субъективная ясность мышления, общительность), так и “отрицательные” (снижение аппетита, потеря веса, беспокойство, тремор, потеря памяти, кожные язвы и др.) симптомы, которые могут негативно влиять на его здоровье, приводить к привыканию и смерти [38].

В психиатрии амфетамин используется для лечения детей с дефицитом внимания [39], однако эффективность такого подхода в настоящее время обсуждается ввиду развития побочных эффектов от длительного применения амфетамина [40], таких как сердечно-сосудистые нарушения и гипертония [41]. Использование стимуляторов амфетаминового ряда в качестве лекарственных препаратов, в частности при синдроме дефицита внимания и гиперактивности у детей, является серьезной проблемой ввиду возможности развития зависимости и побочных эффектов у пациентов. Следует с осторожностью относиться к таким назначениям, понимая риски возникновения лекарственной зависимости (из всемирного доклада по НВ) [38].

Опиаты. Опиум, морфин — данные НВ обла­дают выраженным седативным и обезболивающим эффектом. Еще в 20-е гг. прошлого столетия опий, морфин и его производные широко применялись медициной США в качестве обычных лечеб­ных средств и выдавались без рецепта. В качестве анальгетиков данные НВ использовались в воен­ной медицине. Большинство клинически значи­мых опиатных анальгетиков связываются с опиоидными рецепторами в центральной и перифери­ческой нервной системе и, являясь рецепторными агонистами, вызывают анальгезию [42]. Как НВ опиаты обладают высокой толерантностью, также сильным синдромом отмены, во время которого степень тяжести симптомов, таких как мышечная боль, слабость, кишечные дисфункции и диарея, зависят от дозы и длительности приема НВ.

В процессе формирования опиоидной зависи­мости участвуют как μ (мю) и (σ) (дельта) опиоидные рецепторы, так и ДА система. В исследова­ниях на животных продемонстрировано увеличение само-введения героина в область VTA после бло­кады μ -опиоидных рецепторов их антагонистом на­лорфином [17]. При денервации у крыс ДА-ергиче­ских путей, идущих в прилежащее ядро, прекраща­лось само-введение как кокаина, так и героина [17].

Опиатная (психическая и физиологическая) зависимость является самой сильной из всех [22], что проявляется на поведенческом (поиск НВ, агрессия, асоциальное поведение) и нейрональ­ном уровнях. Активация опиоидных рецепторов, вызванная приемом НВ, приводит к активации ДА нейронов черной субстанции, прилежащего ядра и VTA, обеспечивает сильное положительное эмо­циональное подкрепление, однако при сниженном когнитивном и эмоциональном контроле и тормо­жении ДА в кортикальных структурах — к бескон­трольному потреблению НВ (“запоям”). В опытах на животных показано, что удаление префронталь­ных отделов коры приводит к значительному уве­личению потребления НВ, и напротив, удаление или денервация зоны VTA — к снижению потре­бления НВ [17].

При приеме опиатов спустя относительно ко­роткое время развивается наркотическая толерант­ность, способствующая передозировке, сопровож­дающейся возможной гибелью больных. Одним из возможных механизмов опиатной толерантности является развитие адаптивной повышенной плот­ности опиоидных рецепторов, приводящей к по­следующему приему повышенных, вплоть до ле­тальных доз НВ [17].

В качестве лечения опиатной зависимости ис­пользуют заместительную терапию с применением производных с более легким наркотическим дей­ствием, например μ -агониста метадона или частич­ного агониста бупренорфина. Однако в настоящее

время наибольшую сравнительную безопасность и эффективность показал антагонист μ и κ (ка­па)-опиоидных рецепторов налтрексон, который широко применяется для лечения героиновой (и алкогольной) зависимости у лиц, для которых необходим полный отказ от применения опиатов во время лечения (медицинские работники, пи­лоты и т.д.). Как было показано в клинических исследованиях, налтрексон блокирует проявле­ние эйфории при применении опиатов на 24–36 ч, однако при применении данного препарата необ­ходимо поддерживать постоянную дозировку для обеспечения его эффективного действия [43]. Сле­дует учитывать, что налтрексон следует принимать строго в определенных дозах и временных интерва­лах (ежедневно и через 5 дней после прекращения приема опиоидов). Острый бесконтрольный прием налтрексона может привести к развитию синдрома отмены и неблагоприятным эффектам, таким как ажитация (в большинстве случаев), спутанное со­знание, головная боль, тошнота [44]. Так как для больных опиатной зависимостью существует не­обходимость ежедневного длительного приема налтрексона в определенных дозах, то для обеспе­чения их мотивации к приему данного препарата рекомендована когнитивно-мотивационная пси­хологическая индивидуальная или групповая те­рапия [43]. Для пациентов, которым по ряду при­чин сложно поддерживать ежедневное дозирование препарата, доступны имплантируемые или инъек­ционные формы введения [45].

Несмотря на высочайший уровень физической и психической зависимости от опиоидов, эти ве­щества используются в современной медицинской практике в качестве обезболивающих препаратов (например, ксилазин, оксикодон) при острых бо­лях или онкологических заболеваниях [17]. Следует подчеркнуть необходимость правильного подбора дозы и длительности лечения такими препаратами для минимизации негативных последствий. Тем не менее бесконтрольное использование опиоидных анальгетиков в медицинских целях уже наносит колоссальный вред. Ежедневно от передозировки опиоидов в США умирает 100 человек, и эта цифра растет, таким образом, в США с 1990-х гг. наблюда­ется так называемый “опиоидный кризис”, который существует и по сей день. По данным ООН, этот кризис может стать глобальной проблемой, так как более чем три четверти смертей в мире приходится на опиаты (из всемирного доклада по НВ) [38]. Ле­чение опиатными препаратами приводит к выра­женной зависимости даже после приема одной дозы НВ и при последующем хроническом приеме может привести к инвалидности и смерти. В настоящее время существуют альтернативные обезболивающие препараты не опиатной природы (например, габа­пентин, одобрен FDA), которые широко использу­ются в США для борьбы с хроническими болевыми

проявлениями, сопутствующими проявлению различных заболеваний (ВИЧ, онкологические заболевания или др.) [46], однако их эффективность очень мала и недостоверна [46, 47].

Этанол и алкогольная зависимость. Алкогольная зависимость — актуальная проблема в современном мире, страдающие данным заболеванием люди имеют комплекс медицинских, психических и социальных осложнений и тяжело адаптируются в обществе [22]. За счет своих положительных психотропных эффектов (эйфория на начальной стадии, снижение тревожности) и доступности алкоголь является одним из самых распространенных психоактивных веществ в мире. Однако, несмотря на небольшие поведенческие эффекты при однократном применении, алкоголь обладает достаточно высокой степенью привыкания при хроническом применении высоких доз (запойное пьянство). У лиц с алкогольной зависимостью показано снижение объема лобной и височной коры, гиппокамп, мозжечка, таламуса и других структур мозга. Такие нейроанатомические изменения могут привести к энцефалопатии Вернике, и также к синдрому Корсакова [48], когнитивным нарушениям, амнезии, немотивированной агрессии, депрессии, деперсонализации и самоубийству [5].

Следует заметить, что не только хронический, но и малократный прием алкоголя может приводить к неблагоприятным симптомам, таким как гипотермия, снижение настроения, тревожность и др. Механизмом данного состояния, также называемым “bad trip”, может послужить влияние стрессорных гормонов кортиколиберина и норадреналина (НА) на полосатое тело и ДА нейротрансмиттера [49–51]. В исследованиях на животных показано, что кортиколиберин непосредственно влияет на мезолимбическую ДА систему, модулируя мотивационные процессы во время стрессорной реакции [52]. Таким образом, стресс может влиять и на непосредственный эффект от приема алкоголя и, как было показано в недавних исследованиях на животных, может запускать алкогольное потребление [5] и агрессивное поведение, часто наблюдаемое у людей после приема алкоголя. Алкоголь часто используется как универсальный стресс-протектор, устраняя симптомы стресса и тревожности при однократном применении [8], однако при возникновении привычки избавляться от стресса с помощью алкоголя может развиваться алкогольная зависимость, которая будет иметь негативные последствия для психического и физического здоровья зависимого человека и окружающих.

По статистическим данным, 16–50% мужчин, страдающих алкогольной зависимостью, демонстрируют агрессивное поведение. Из-за немотивированной агрессии в состоянии опьянения алкоголь причислен к веществам высокого риска асоциальных действий [22]. Однако не только стресс,

но и индивидуальные генетические особенности, такие как повышенная импульсивность ввиду мутации в гене *СЕР* транспортера или возраст (повышенная агрессия у подростков), могут быть причиной немотивированной агрессии после острого или хронического приема алкоголя [53].

По механизму своего действия алкоголь относится к депрессантам бифазного действия, то есть после однократного приема этанола наблюдаются эмоциональная и моторная активации, которые затем сменяются фазой депрессии [54]. Толерантность к алкоголю развивается относительно быстро. В исследованиях на мышах показано возникновение толерантности к алкоголю у мышей на 14-й день хронического потребления, однако отмечались и индивидуальные различия. Некоторые животные демонстрировали сниженную восприимчивость к алкоголю уже с первых суток приема раствора этанола, которая сохранялась при дальнейшем приеме алкоголя. Именно такую хроническую повышенную невосприимчивость связывают с развитием в дальнейшем алкогольной зависимости [51].

Синдром отмены при алкогольной зависимости характеризуется повышенной тревожностью, мышечным тремором, симпатической гиперактивностью, возможным появлением психоза и депрессии. Было показано, что высокие дозы алкоголя могут стать причиной депрессивно-подобного состояния во время его отмены из-за снижения мезолимбической ДА нейротрансмиттера [55]. Примечательно, что в экспериментах на животных не удавалось достичь таких доз алкоголя, при которых бы наблюдался выраженный синдром отмены, наблюдаемый у человека [17].

В процессе формирования психической зависимости от употребления этанола играют роль различные нейромедиаторные системы, однако хотелось бы особенно выделить НА и ДА [5]. Действие этанола на ДА нейроны в VTA обеспечивается его основным метаболитом ацетальдегидом (АЦ), который непосредственно увеличивает активность ДА нейронов в этой области [5]. Эксперименты Родд–Хенрикса и коллег на крысах с помощью опытов по само-введению веществ в зону VTA показали, что АЦ является в 1000 раз более мощным “подкрепителем”, чем этанол [56], однако направленность его эффектов зависит от дозы. При увеличении дозы АЦ наблюдается не положительный, а, наоборот, аверсивный эффект. При накоплении АЦ в организме человека, ввиду хронического применения алкоголя или недостаточной активности альдегиддегидрогеназы (ALDH), наблюдается комплекс неблагоприятных эффектов, вызванных токсичным действием АЦ на организм (тошнота, головная боль, учащение сердцебиения и т.д.), данные эффекты наблюдаются из-за действия АЦ на НА нейромедиаторную систему. Люди

с повышенной функцией фермента ALDH хорошо переносят алкоголь даже при длительном воздействии, такие люди входят в группу риска возникновения алкогольной зависимости. Напротив, у людей, у которых обнаружено снижение функции ALDH, наблюдается плохая переносимость алкоголя даже при однократном приеме [56]. Узнать аллельный вариант гена ALDH2, то есть генетическую предрасположенность к возникновению алкогольной зависимости, можно с помощью генетического анализа.

В прорывных исследованиях на животных с использованием методов оптогенетики и вольтамметрии было показано, что различные паттерны стимуляции НА и ДА зон головного мозга изменяли как мотивационный компонент алкогольного потребления, так и количество выпитого алкоголя (консуматорный компонент поведения) у крыс [57]. Кроме того, один и тот же паттерн стимуляции оказывал противоположное действие на НА и ДА нейроны. Таким образом, было показано, что возможно влиять как на тягу к алкоголю, так и на процесс алкогольного потребления с помощью модуляции работы ДА и НА систем посредством оптогенетической стимуляции различных паттернов [5, 57].

В настоящее время самым эффективным препаратом для лечения алкогольной зависимости в России и США считается опять же налтрексон [43, 45]. При лечении алкогольной зависимости налтрексон используется чаще всего в инъекционной (XR-NTX, Вивитрол) или имплантируемой формах [58]. Данный препарат снижает частоту появления тяжелых запоев у пациентов и на более чем 6 месяцев (инъекционная форма) повышает процент полного отказа от алкоголя в опытной группе по сравнению с группой плацебо [45]. В клинических исследованиях было показано снижение депрессивных проявлений и самоубийств на фоне лечения налтрексоном [59].

Еще одним модулятором алкогольного потребления может стать рецептор следовых аминов первого типа TAAR1. Мыши-нокауты по данному гену демонстрировали повышенный уровень алкогольного потребления, по сравнению с интактными животными. Кроме того, введение TAAR1 агониста (RO5256390) приученным к алкоголю мышам снижало как мотивационный, так и консуматорный элементы алкогольного потребления [60, 61]. Есть данные о том, что механизм действия TAAR1 рецепторов связан с активацией D2 дофаминовых рецепторов в зоне VTA и, как следствие, негативного влияния на систему “вознаграждения” в процессе алкогольного потребления. Использование TAAR1 агонистов может стать еще одним перспективным подходом для лечения алкоголизма [62, 63]. Таким образом, к классическому лечению алкоголизма с помощью препаратов, усиливающих синдром отмены, и когнитивно-мотивационной

терапии можно добавить агонисты следовых аминов TAAR1. Также свою эффективность демонстрирует транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) для лечения больных, зависимых от алкоголя [64] или кокаина [65]. ТМС ингибирует повышенную активность основных отделов системы вознаграждения (мезолимбические отделы мозга), отвечающих за тягу к НВ, однако данный метод еще требует дальнейших исследований [65].

Табакокурение. Табакокурение в целом является причиной более чем 8 млн смертей в мире ежегодно, занимая второе место после сердечно-сосудистых заболеваний. Основной причиной смерти у употребляющих никотин служит онкологическое заболевание легких [66]. Сам процесс курения табака (содержащего алкалоид никотин) связан с легким анксиолитическим и стимулирующим эффектом, несмотря на это никотин вызывает сильную физиологическую и умеренную психическую зависимость у людей [22]. В среднем курильщик делает до 6-ти попыток бросить курить, прежде чем достигнет желаемого длительного воздержания [67]. Кроме того, быстрый отказ от курения может вызвать ряд неблагоприятных побочных эффектов, характерных для синдрома отмены, таких как набор веса, раздражительность, бессонница, головная боль, депрессия и т.д. Таким образом, одной из эффективных стратегий снижения выраженности синдрома отмены является постепенное снижение дозы, однако данную стратегию следует координировать с лечащим врачом, учитывая индивидуальные реакции организма [68].

По механизму действия никотин действует как агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (nAChR), широко распространенных в мозге и в периферической нервной системе [69]. При длительном использовании табака ацетилхолиновая (АХ) система адаптируется под регулярную стимуляцию никотином, и резкий отказ от табака приводит к выраженному синдрому отмены. На животных показано увеличение концентрации АХ и снижение концентрации ДА в зоне VTA у крыс во время синдрома отмены, причем у молодых животных эти изменения были более выражены [70].

Исходя из парасимпатической (тормозной) функции АХ в нервной системе, табакокурение приводит к “расслабляющим эффектам”. “Вознаграждающий” эффект от курения опосредован действием никотина на nAChRs (преимущественно, $\alpha 4\beta 2$; $\alpha 6\beta 2\beta 3$, $\alpha 7$ и др.), расположенных на бутонах окончаний ДА нейронов в NAc и nAChRs на телах ДА нейронов в VTA [69]. Интересно отметить, что мыши-нокауты по nAChRs, содержащим $\alpha 2$, $\alpha 5$ субъединицы, демонстрировали значительно менее выраженный синдром отмены, чем мыши дикого типа, у которых наблюдаются такие признаки, как стереотипия и тревожность [71]. В генетических исследованиях на человеке было

показано, что существуют индивидуальные различия в эффекте никотина исходя из скорости его метаболизма. Так, люди с аллельными вариантами, приводящими к медленному метаболизму никотина, потребляют меньше никотина в день, делают меньше затяжек и быстрее способны бросить курить. Исследования с помощью томографии показали, что у таких людей понижена экспрессия ДА рецепторов в мезолимбических отделах [69]. В опытах на животных было показано, что уже при низких концентрациях ацетальдегид усиливает само-введение никотина, кроме того, животные-подростки были более чувствительны к этим воздействиям, чем взрослые [72].

Психическая зависимость от никотина формируется несмотря на его первоначальный отталкивающий эффект и проходит все стадии наркотической зависимости: от заинтересованности и далее через привычку к зависимости [4, 69]. Обнаружить у курильщика никотиновую зависимость и ее тяжесть возможно исходя из специальных опросников, с помощью которых можно в последующем подобрать дозу для никотин-заместительной терапии (НЗТ) [73]. Сходные опросники можно обнаружить и при алкогольной, и при других видах психической зависимости [74]. В качестве НЗТ обычно применяют никотиновые пластыри, спреи, фармакологические препараты, такие как бупропион и варениклин (частичный агонист nAChRs) и др., а также психологическое консультирование, с помощью которого можно подобрать индивидуальную программу борьбы с зависимостью исходя из индивидуальных особенностей психики пациента [67]. Стоит заметить, что медицинское лечение, особенно оказанное на поздних стадиях заболевания, не гарантирует полную реабилитацию [75].

Марихуана. Каннабис (марихуану) выращивают в 172 странах мира. По статистическим данным около 13% европейского населения употребляют каннабис, причем большинство — люди от 15 до 24 лет. Данные по США, Австралии и другим странам примерно такие же. 42% чешских, 40% французских студентов, в основном мальчики, употребляли марихуану в течение месяца [76].

Главными ингредиентами марихуаны (*Cannabis Sativa*) являются дельта-9-тетрагидроканнабинол (ТГК) и каннабидол (КБД), которые, однако, имеют разные поведенческие эффекты [77]. ТДК является главным психоактивным компонентом, вызывающим психотические симптомы, тревожность, также ТДК — главный компонент, приводящий к привыканию [76]. КБД, напротив, обладает антипсихотическим действием и анксиолитическим эффектом [78]. Примечательно, что в состав конечного продукта могут входить 1–16% ТДК или КБД, то есть концентрации веществ в марихуане могут различаться в 10 раз. Таким образом, использование однократной дозы данного НВ может

приводить к совершенно разным поведенческим эффектам и обеспечивать различный уровень привыкания [76].

В механизме действия марихуаны участвуют эндоканнабиноиды (например, анандамид) — вещества, вырабатываемые самим организмом и участвующие в механизмах потребления пищи, анальгезии, привыкания. Каннабиноидные рецепторы СВ1 и СВ2 широко представлены в лимбических отделах мозга [79–81]. ТДК воздействует на те же каннабиноидные рецепторы, что и анандамид, вызывая те же поведенческие эффекты. Есть немногочисленные электрофизиологические данные на крысах, показывающие, что агонисты каннабиноидных рецепторов и ТДК увеличивают фазический и тонический ДА ответ в зоне VTA [82]. В других исследованиях на обезьянах также показано, что предварительное введение антагониста каннабиноидных рецепторов СВ1 блокировало эмоциональные “подкрепляющие” эффекты анандамида, что объясняло механизм толерантности [83]. Однако в ранних исследованиях на крысах было показано отсутствие влияния ТГК на ДА концентрацию [84]. Таким образом, механизм действия марихуаны находится в процессе изучения.

Благодаря распространенности в последнее время курения марихуаны, которое в некоторых странах разрешено и воспринимается как “легкое” НВ, медицинские данные свидетельствуют о том, что курение марихуаны может вызывать как острые, так и хронические неблагоприятные эффекты, проявляющиеся в синдроме отмены и психической зависимости. Помимо выработки психической зависимости, у данного НВ существует ряд неблагоприятных эффектов даже от однократного приема. При однократном приеме марихуаны человек ощущает субъективное чувство эйфории, повышается болтливость, седативный эффект, вялость, сенсорное усиление, искажение восприятия и социальная изоляция. К физиологическим признакам относятся: гиперемия, повышение аппетита, потребление пищи, сухость во рту, повышение кровяного давления, тахикардия. Данные эффекты сохраняются до 3 ч [76]. Зарегистрированы и другие неблагоприятные эффекты, возникающие после однократного приема каннабиноидов, включающие невроз, галлюцинации, тахикардию, длительную деперсонализацию и шизофрению, особенно у подростков [76, 77, 85]. Однократное употребление большой дозы каннабиса может вызвать маниакальный психоз и действует как провоцирующий фактор для пациентов с биполярным расстройством и другими неврологическими заболеваниями [77]. Показаны случаи токсических психозов, ощущения деперсонализации, периодически наступающей в течение месяца после однократного приема НВ, а также автокатастрофы после приема НВ [76]. Кроме того, совместное

употребление табака и марихуаны усиливает психическую зависимость от этих веществ [86].

Хроническое воздействие марихуаны вызывает состояние снижения мотивации к ежедневной активности, у некоторых людей наблюдается деперсонализация, депрессия, тревожность, невротизм, возможны шизофренические проявления, когнитивные дисфункции, такие как расстройства памяти, внимания, также и другие нарушения, такие как стоматит, гепатит С, респираторные заболевания, при совместном использовании с табаком также показано влияние на репродуктивную функцию у мужчин и женщин [76]. Синдром отмены после хронического действия марихуаны продолжается в течение 25 дней и проявляется в депрессии, тревожности, расстройствах сна, изменении массы тела, головной боли и боли в мышцах и т.д. Таким образом, несмотря на то, что марихуана вызывает сравнительно небольшую психическую и физическую зависимость (в отличие от никотина) [22], данное НВ может приводить к неблагоприятным эффектам на организм человека как при остром, так и при хроническом применении.

Во всемирном докладе о вреде НВ World Drug Report 2022 говорилось, что марихуана стала большой проблемой для человечества [38]. Около 40% стран сообщили, что каннабис, ввиду его частичной легализации, стал причиной наибольшего числа психических расстройств, госпитализаций после употребления данного НВ и даже самоубийств. Правительствам стран необходимо принять меры для ограничения легализации данного НВ и информирования населения о реальных рисках употребления каннабиса для психического и физического здоровья человека (из доклада) [38].

Зависимость от азартных игр. Впервые игровая зависимость была признана психическим заболеванием группы “проблем контроля импульсивности” в 1980-е гг. [87]. В настоящее время это патология называется “патологическая игромания”, входящая в группу заболеваний “поведенческие аддиктивные расстройства” [88]. Потребовались многие годы, чтобы понять, что механизм данного заболевания сходен с механизмом зависимостей от НВ и так же включает в себе ожидание подкрепления, в случае игровой зависимости на ожидание выигрыша [89].

Были предложены исследовательские модели данного патологического поведения, которые нашли успешное применение в исследованиях на животных и человеке [90]. Одной из таких моделей является Iowa Gambling Task или “Игровая задача Айова” [90], данный тест был предложен авторами для исследования пациентов с повреждениями орбитофронтальной коры (оФК), у которых наблюдались трудности с принятием решений. Суть данного теста заключалась в том, что человек должен был выбрать между гарантированным “малым

вознаграждением + 50\$” и возможным “большим куском” + 100\$/ –100\$ поражением. Люди из контрольной группы, без мозговых повреждений чаще одерживали победу в игре после нескольких раундов, довольствуясь постоянным “малым выигрышем”, пациенты же с повреждением оФК чаще делали рискованные ставки и проигрывали. Похожие данные были получены и на депрессивных больных [91].

Чтобы детальнее разобраться в механизмах принятия решений, данная модель была перенесена на животных, в которой вместо денежного вознаграждения использовали большое или малое количество сахарного раствора [92]. Было показано, что при активации ДА ответа (воздействие Д2 антагониста) и торможении СЕР нейротрансдачи (воздействие 5-НТ_{1А} агониста) наблюдалось повышение импульсивности у крыс, а также увеличение числа рискованных ответов [92]. Более поздние работы выявили роль таких отделов, как миндалина, орбитофронтальная и вентромедиальная префронтальная кора, в принятии решений [89]. Более детально процесс выбора был продемонстрирован в исследованиях на обезьянах с использованием электрофизиологических методов и методик подкрепляющего обучения. Эксперименты на приматах показали, что в процессе принятия решения область хвостатого ядра отвечает за эмоциональную составляющую принимаемого решения, однако сам выбор осуществлялся за счет фронтальных отделов коры [93], повреждение которых, как было показано и в клинических исследованиях на человеке, приводило к нечувствительности к “поражению” [89]. С использованием фМРТ было показано, что у игроков с патологией наблюдается дисбаланс между когнитивным и эмоциональным механизмами принятия решений, таким образом, такие люди не способны принять “поражение” в игре и запускают все новые игровые сеансы, демонстрируя зависимость [94, 95].

Фундаментально, как и при формировании как наркотической, так и игровой зависимости, ключевым нейрохимическим механизмом является дофаминергический. Такие проявления, как подверженность азартным играм, отклонения в мотивационной сфере, например компульсивный шопинг, гиперсексуальность, были выявлены на пациентах с заболеванием Паркинсона. Причиной таких отклонений стало соответствующее лечение больных посредством ДА агонистов [96]. Не только при игровой зависимости, но и при хроническом приеме НВ при помощи ПЭТ с применением ¹¹C – радиолиганда в качестве лиганда было обнаружено изменение количества ДА_{2/3} рецепторов в хвостатом ядре [89]. Касательно патологической игромании с использованием того же метода было показано, что высокий уровень выброса ДА у игроков в области хвостатого ядра ассоциировался с высоким

уровнем субъективного возбуждения во время игры, причем у контрольных испытуемых такого изменения не было обнаружено [97].

Как было показано на животных, возможно, существует индивидуальная предрасположенность к патологической игромании. У крыс в условиях принятия “рискованных решений” животные делились на тех, кто избегал и не избегал риска [89], что отражает естественное разделение по стратегиям поведения в стрессорной ситуации и отражает различную динамику в мезолимбической ДА системе у животных с различным типом стрессорной реакции [98–101]. Не только хвостатое ядро, но и пФК, оФК и другие лимбические отделы вовлечены в процесс формирования игровой зависимости [89].

Было показано, что ДА и СЕР нейромедиаторные системы действуют совместно в контексте принятия решений [102], однако их функции различаются. Низкий уровень серотонина (СЕР), как было показано во многих исследованиях на животных и человеке, часто ассоциируется с повышенной импульсивностью [103–106]. Активация 5-НТ_{1A}-рецептора, ингибирующего выброс СЕР у животных, приводила к импульсивности, а низкая функциональность данного рецептора (исследования Поповой Н.К.) – к агрессии [107, 108]. Люди, находящиеся на триптофановой диете, также часто демонстрируют импульсивность [103] и часто идут на необдуманные траты в экономической игре [109]. Для импульсивных людей, находящихся на триптофановой диете, характерной чертой является невозможность долгого ожидания. Импульсивные люди часто выбирают немедленное вознаграждение в противовес долгому ожиданию [109, 110]. Данные эксперименты с “отсроченным вознаграждением” (delay discounting) показали сходные результаты как на человеке, так и на животных [111]. Именно импульсивность – ключевая черта пациентов с патологической игроманией. Такие люди не могут контролировать свою тягу к азартным играм и необдуманным тратам, и в этом есть нейрохимическая основа [9, 87]. Пациенты группы “проблем контроля импульсивности” не могут контролировать свои импульсивные действия. Симптоматически у таких людей наблюдаются симптомы возбуждения до того, как они совершат импульсивное действие, в процессе которого испытывают удовольствие или чувство облегчения [87]. Такие пациенты, помимо патологической игромании, часто проявляют патологическую агрессию, в случае семейной истории алкоголизма становятся алкоголиками, также у пациентов могут наблюдаться симптомы депрессии, зарегистрированы случаи суицида [87].

Зависимость от компьютерных игр. В отдельную группу хотелось бы выделить зависимость от компьютерных игр. По механизму действия

и основным изменениям в центральной нервной системе игровая зависимость сходна с зависимостью от азартных игр и наркотической психической зависимостью. По мнению директора амстердамской компании Smith and Jones Addiction, компьютерные игры вызывают такое же привыкание, как и азартные игры или наркотики, и от привычки к игре столь же трудно избавиться, как и от потребления НВ [112].

Ввиду большой распространенности компьютерных игр среди молодежи и высокоразвитой многомиллионной игровой индустрии, данный вид зависимости до сих пор не рассматривается мировым сообществом всерьез [113]. Научные нейробиологические исследования данной проблемы стали проводить лишь с 2022 г. Однако, по данным американской медицинской ассоциации, примерно 90% молодых американцев играют в компьютерные игры. Более того, 15% из этих подростков можно считать зависимыми [114]. Проблемы, возникающие из-за компьютерных игр, стали настолько серьезными, что в 2006 г. в США открылся первый центр для зависимых от видеоигр, в последние годы такие же центры стали открываться в Китае и в Южной Корее [113].

Производители компьютерных игр специально “подсаживают” игроков на свои продукты, влияя на их мотивационную сферу и механизм вознаграждения (ДА система), выстраивая игровое пространство так, что более значимые выигрыши игрок получает лишь в конце игры, однако по ходу игрового процесса регулярно получает небольшие “призы”, необходимые для поддержания игрового процесса. В результате игрок, который не только в процессе игры, но и между игровыми сеансами находится в состоянии “ожидания подкрепления”, вынужден проводить в современной игре много часов или даже дней. Не удивительно, что такой процесс приводит к дерегуляции основных нейромедиаторных систем мозга.

Увеличение случаев асоциальных проблем, связанных с компьютерными играми, равно как и научные результаты о дерегуляции ДА системы подростков, зависимых от компьютерных игр, позволили включить данное заболевание в 2022 г. в международный перечень МКБ-11 [113]. Однако споры между производителями компьютерных игр и психологами разных стран идут до сих пор, несмотря на данные Дугласа Джентайла, полученные на более чем 3000 учеников школ, в котором он показал достоверное снижение успеваемости у 9% учеников, зависимых от компьютерных игр, и наличие у них депрессии, тревоги, социальной фобии. К факторам риска он отнес высокую импульсивность и низкую социальную активность детей [115].

Нейрохимические механизмы развития зависимости от компьютерных игр, как и в случае

зависимости от потребления НВ, связаны с ДА системой “вознаграждения”. Исследования методом ПЭТ показали, что изменения в мозге патологических игроков сходны с изменениями, вызванными хроническим действием НВ [116]. Так, у игроков обнаружено значительное снижение функциональности (на 10,2%) D_2 рецепторов в хвостатом ядре во время игры [117]. Также у патологических игроков обнаружено снижение уровня ДАТ и уменьшение объема хвостатого ядра в целом. Длительное сидение за компьютерными играми провоцирует ожирение, так как изменяет метаболизм глюкозы и лактата в плазме крови. Кроме того, “жесткие” игры вызывают приток норадреналина во время игры и могут провоцировать стресс [116]. Тем не менее не было показано достоверных данных об изменении уровня кортизола у игроков во время игр любого сценария: таким образом, игра не приводит к изменению уровня стресса в целом, а по некоторым данным она способна его снижать [116].

Несмотря на очевидный риск развития зависимости от компьютерных игр, некоторые игры могут использоваться в процессе психологической реабилитации больных после стресса и посттравматического стрессорного расстройства (ПТСР), у пожилых людей с двигательными нарушениями, у детей с болевыми симптомами. Кроме того, логические и командные игры увеличивают внимание, скорость реакции, социальное взаимодействие, командные навыки. Показано, что у игроков выигравшей команды увеличивается концентрация тестостерона в крови как при реальной, так и во время виртуальной игры, но только с реальным соперником, а не компьютером [116].

Таким образом, использование компьютерных игр может нанести вред человеку. Если не соблюдать режим игры и осознанность в выборе данного занятия, тогда вместо пользы данное увлечение может перерасти в дисфункциональную привычку (привычку избавления от стресса и замещения реальности игрой [8, 9, 113]) и игровую зависимость.

ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПСИХИЧЕСКОЙ ЗАВИСИМОСТИ

Формирование зависимости — сложный процесс, в который вовлечены множество нейромедиаторных систем, особенности которого зависят от типа НВ (психогенного раздражителя), длительности воздействия (рис. 1), а также индивидуальной восприимчивости [118]. В случае кратковременного воздействия наблюдаются изменения в работе основных механизмов мотивации и вознаграждения. Данные изменения чаще всего обратимы. При длительном воздействии происходят глубокие адаптивные перестройки ключевых нейромедиаторных и нейромодуляторных систем мозга, однако

в редких случаях (кокаин) нейрональные перестройки наблюдаются и при однократном применении НВ [31].

Наркотические вещества оказывают действие на различные компоненты лимбической ДА системы (гиппокамп, префронтальная кора, ВТА, прилежащее ядро, миндалина), и в зависимости от длительности приема НВ у человека развиваются совершенно различные нейрональные ответы (рис. 1) [4]. Если при однократном приеме НВ у человека наблюдается искусственная активация мезолимбической ДА системы, отвечающей за мотивационное поведение, и наблюдается искусственно вызванное состояние “удовлетворения и радости”, то хронический прием НВ вызывает стойкое угнетение мезолимбической ДА системы в результате физиологических процессов адаптации нейронов к длительному действию НВ [4]. Данная нейрональная адаптация является главной причиной развития синдрома отмены (депрессия, суицидальные настроения и т.д.) и последующих рецидивов [119]. Несмотря на то, что мишенью различных НВ являются рецепторы их эндогенных аналогов, например, опиаты связываются с рецепторами опиоидных пептидов, а никотин — с nAChRs вместо ацетилхолина и т.п. Однако все они так или иначе (через свои специфические рецепторы) активируют мезолимбическую ДА систему, изменяют мотивацию и формируют зависимость [4]. Следует отметить, что единственным значительным различием психогенной и наркотической зависимости является путь нейрональной стимуляции. В случае психогенной зависимости (игромания) при предъявлении эмоционально значимого стимула (вид игрового автомата) у человека происходит эндогенное повышенное выделение ДА, в случае же наркотической зависимости — внешняя стимуляция ДА выброса путем введения НВ, однако механизмы развития дальнейшей зависимости одинаковы.

Серотонинергическая (СЕР) нейромедиаторная система так же, как и ДА система, вовлечена в различные аспекты формирования зависимостей. Во время однократного введения практически всех видов НВ наблюдается увеличение экстраклеточного СЕР в районе лимбических структур мозга, однако, как и в случае с ДА, при длительном приеме НВ наблюдается адаптация СЕР рецепторов, приводящая к снижению СЕР нейротрансмиссии и возникновение синдрома “отмены” разной выраженности и продолжительности [7], а также депрессии, патологической агрессивности и попыток самоубийства [87].

Показано, что при низкой активности СЕР системы и люди, и животные демонстрируют высокую импульсивность [103]. Высокая импульсивность может быть неблагоприятным фактором при возникновении различных форм зависимости, так как может спровоцировать человека к первому приему НВ, а также к немотивированным агрессивным

действиям. Задokumentированы случаи проявления агрессивных импульсивных действий как субъектами, находящимся под действием наркотических веществ [120, 121], так и после длительного воздействия “жестоких” компьютерных игр [122, 123]. Однако не только СЕР, но и связанная с ней ДА система вовлечена в контроль импульсивности [124]. Показано, что удаление прилежащего ядра (НАс) у крыс (основной источник ДА) приводит к увеличению импульсивности [125], также показано, что при дисфункции префронтальных отделов коры повышается импульсивность, агрессия и потребление НВ [126]. При хроническом употреблении НВ наблюдаются морфологические изменения в префронтальной коре и прилежащем ядре (НАс) [127].

СЕР нейромедиаторная система, наряду с ДА системой, также вовлечена в когнитивный контроль импульсивности в процессе формирования зависимости. В исследованиях показано, что префронтальные области коры, наряду с другими лимбическими отделами мозга, действуя согласованно, обеспечивают оптимальный уровень принятия решений [124, 128]. СЕР система играет важнейшую роль в поведенческом торможении и когнитивном контроле мотивированного [124] и импульсивного [124, 125, 127] поведения. Однако генетические исследования полиморфизмов генов триптофангидроксилазы, СЕР транспортера не показали какой-либо достоверной связи между полиморфизмом СЕР, импульсивностью и агрессивным поведением [105, 127], равно как и с вероятностью проявления каких-либо видов зависимости [129, 130].

В недавнем обширном метаанализе (1 млн человек) показана роль системы ДА, в особенности D2 рецепторов (ген DRD2) в индивидуальной предрасположенности человека к возникновению различных форм зависимости [131]. В клинических исследованиях на больных алкоголизмом показано, что длительность воздержания от употребления алкоголя (терапевтической ремиссии) после завершения терапии зависит от различных генетических и средовых факторов, причем в случае алкоголизма важность этих факторов оценивается примерно 50/50% [132]. К основным генетическим факторам относят наличие семейного патогенеза алкоголизма, полиморфизм в генах ДА системы (аллель A9 DAT VNTR40 гена DAT, гены тирозингидроксилазы HUMTH01, ДА рецепторов 2-го DRD2 и 4-го типов DRD4) [133]. Стресс может являться одним из наиболее важных факторов, провоцирующих алкогольное потребление [5, 132] и алкогольный срыв [134].

На рис. 1 показан мозг человека в нормальном состоянии и при кратковременном и длительном употреблении НВ. В литературе показано, что когнитивный контроль, который осуществляется за счет сбалансированности работы СЕР и ДА

систем, а также ПФК и базальных ядер мозга, необходим для нормального мотивационно-ориентированного поведения [135]. Стресс может являться дополнительным триггером к приему НВ [5, 57].

Кратковременный прием НВ приводит к повышенной активности ГЛУ и ДА систем в лимбических отделах мозга, обеспечивая эмоциональные эффекты от приема НВ. СЕР система, с одной стороны, отвечает за когнитивный контроль эмоций [135], с другой — за формирование зависимости совместно с мезолимбической ДА системой [136]. Было показано, что люди с пониженным содержанием СЕР демонстрируют большую импульсивность, эмоциональный эффект от НВ и вероятность появления зависимости, чем люди с нормальным уровнем СЕР [137]. Депрессивное состояние также может быть причиной кратковременного приема НВ [2], так как при таком состоянии наблюдается сниженный уровень мезолимбического ДА, в результате человек принимает НВ (или демонстрирует другое зависимое поведение) в попытке искусственно “поднять” уровень ДА в мозге, однако такое поведение приводит к возникновению зависимости.

Длительный прием НВ, как и другое длительное истощающее воздействие на “систему вознаграждения”, приводит к угнетению лимбических отделов мозга и, как следствие, к депрессии, которая, наряду с другими неблагоприятными симптомами, при синдроме “отмены” может приводить к самоубийствам, особенно среди молодежи [138].

В подростковом возрасте ввиду недоразвитости фронтальных отделов мозга [9, 139, 140], так же как и естественной дисрегуляции СЕР и ДА систем [13], наблюдается снижение когнитивного контроля и увеличение импульсивности во время принятий решений [12, 13]. Исходя из нейроанатомических и нейрохимических особенностей их мозга, поведение подростков часто эмоционально-ориентировано [135], они могут демонстрировать рискованное и часто асоциальное поведение [12, 13]. Потребление НВ у подростков вызывает сильные нейрохимические изменения в мозге (более сильные, чем у взрослого человека), еще более сдвигая баланс между основными лимбическими отделами мозга в сторону их гиперактивности. Таким образом, из-за дисрегуляции центральной нервной системы в целом подростки чаще взрослых становятся мишенью действия НВ, различных мошеннических схем, кроме того, они и сложнее, чем взрослые, поддаются дельнейшей фармакологической и когнитивно-психологической терапии [9, 141].

ВОЗМОЖНЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

Существуют различные методы *психологической самодиагностики* (опросники со шкалой зависимости) [142], клинической и инструментальной

диагностики [143] зависимости. При наличии признаков патологической зависимости потенциально зависимый человек может разработать алгоритм коррекции своего состояния с помощью как когнитивно-психологической (КПТ), так и фармакологической терапии. Целью метода КПТ является разрушение сформированного патологического условного рефлекса (деструктивная привычка, от которой необходимо избавиться). В процессе формирования зависимости у человека формируется рефлекторная связь (УР) между приемом НВ (или запуском игры у человека с игровой зависимостью), временем актуализации его потребности (время приема НВ) и обстановкой, в которой происходит данное “положительное” подкрепление. Для разрушения такого патологического УР необходимо применить различные классические физиологические методики: неподкрепление УР с последующим его затуханием (разрушение привычного алгоритма действий при приеме НВ), усиление синдрома отмены после приема НВ (формирование “отрицательного” УР на действие НВ, однако следует учитывать все неблагоприятные симптомы синдрома отмены различной силы и длительности). После затухания или разрушения старого УР необходимо создать новый УР (мотивационную программу, стимулирующую собственную ДА систему к оптимальной работе в ответ на различные социальные активности — новые занятия, новые карьерные цели, новая обстановка, окружение и др.). В данной задаче может помочь психотерапия, в том числе групповая, или другие мотивационно-ориентированные методики (чтение специальной мотивирующей литературы), регулярные физические упражнения, активный спорт, фитнес [144].

Недостаточная физическая активность — это растущая глобальная эпидемия, при этом оценки варьируются от 33% взрослых во всем мире, которые физически неактивны, до 82% взрослых в США, которые не соблюдают рекомендации по физической активности. Эпидемиологические исследования показывают, что уровни физической активности, как правило, обратно пропорциональны встречаемости расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ [144]. Показано, что в четырех из шести исследований алкогольной зависимости пациенты, регулярно выполняющие физические упражнения средней интенсивности, показывали значительное улучшение в показателях рецидивов, самооценки, шкалы депрессии и тревожности [144]. Исследования с помощью ПЭТ и фМРТ показали, что физические упражнения воздействуют на те же “системы вознаграждения” в мозге, что и НВ, увеличивают содержание эндорфинов, СЕР и НА, запускают процессы нейрогенеза в гиппокампе. Таким образом, регулярные физические упражнения, особенно если

они имеют соревновательный компонент [140], могут стать как профилактикой, так и хорошим дополнением к когнитивно-психологической терапии (КПТ) и другим методикам нормализации функционирования собственной “системы вознаграждения” в мозге [144].

При хроническом приеме НВ (или малократном приеме в случае опиоидов) наблюдаются стойкие нейрохимические изменения в мозге человека (рис. 1). Современные подходы к лечению хронической зависимости не ограничиваются КПТ, необходимо использовать фармакологическую терапию. Существуют как привычные методы лечения агонистами соответствующих рецепторов (заместительная терапия), так и новые методы, такие как ТМС, целью которых служит коррекция уровня ДА в мозге [4, 5].

При кратковременном приеме НВ, приводящих к развитию зависимости, происходит активация всей мезолимбической ДА (“системы вознаграждения”) (рис. 1). Введение животным агонистов рецепторов следовых аминов 1-го типа (TAAR1) приводит к снижению гиперактивности, сенсibilизации и эмоционально-подкрепляющему действию от психостимуляторов (амфетамина, кокаина и др.) [145–147]. В исследовании на животных показано, что агонисты TAAR1 дозо-зависимо снижают показатели потребления НВ у крыс (кокаин, метамфетамин, морфин, никотин), снижая активацию “зон награды” мозга, и подавляют поведение, направленное на поиск НВ. По механизму действия система следовых аминов способна “мягко” негативно модулировать работу ДА системы [146–149] и других нейромедиаторных систем [150]. Данные соединения имеют значительный потенциал для клинического применения ввиду их высокой эффективности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные литературы свидетельствуют о том, что зависимость у человека от психоактивных факторов формируется по единому принципу вовлечения общих нейронных механизмов реагирования организма на внешнее воздействие, однако достигает разной степени глубины и необратимости изменений. Однако даже на ранних стадиях одни виды зависимости (например, от компьютерных игр) требуют лишь когнитивных усилий для их курации, другие, вызываемые опиатными НВ, требуют уже фармакологической и психологической поддержки. Современная медицина практически не в силах справиться с выраженной хронической зависимостью, вызывающей глубокие морфофункциональные перестройки в мозге, поэтому очень важна своевременная диагностика. Следует подчеркнуть, что подростки, ввиду нейрохимических особенностей незрелого мозга, являются самой незащищенной

группой населения и они же, как показывают статистические данные, являются основной мишенью для психологического воздействия. Следовательно, профилактика зависимости путем информирования людей о вреде наркотиков и других видов психоактивных воздействий для здоровья, а также в создание условий недопустимости распространения наркотических веществ и других факторов абберантных психостимуляций в школах и других общественных местах должны быть одними из главных задач современного общества.

Список сокращений:

АЦ — ацетальдегид
 НВ — наркотические вещества
 УР — условный рефлекс
 ЧСС — частота сердечных сокращений
 ДА — дофамин
 ДАТ — дофаминовый транспортер
 Д1, Д2, Д3 — дофаминовые рецепторы 1, 2, 3 типов
 СЕР — серотонин
 5-НТ_{2В} — серотониновые рецепторы 2-го типа
 5-НТ_{1А} — серотониновые рецепторы 1-го типа
 НА — норадреналин
 ГАМК — гамма-аминомасляная кислота
 ГЛУ — глутамат
 АХ — ацетилхолин
 TAAR 1 — рецептор следовых аминов первого типа
 оФК — орбитофронтальная кора
 пФК — префронтальная кора
 ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография
 ТМС — транскраниальная магнитная стимуляция
 фМРТ — функциональная магнитно-резонансная томография
 ТГК — дельта-9-тетрагидроканнабинол
 КБД — каннабидол
 НЗТ — никотинзаместительная терапия
 ALDH — альдегиддегидрогеназа
 CB1 и CB2 — каннабиноидные рецепторы 1,2 типов
 nAChRs — никотиновый ацетилхолиновый рецептор
 NAc — прилежащее ядро
 VTA — вентральная область покрышки

БЛАГОДАРНОСТИ

Мы благодарны ООО “Экселленна” за поддержку наших исследований, доценту кафедры ВНД

и психофизиологии СПбГУ Виноградовой Е.П. и профессору Будыгину Е.А.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при поддержке СПбГУ, шифр проекта 129659216.

ВКЛАД АВТОРОВ

В.В. Немец — анализ и обобщение литературных данных, создание текста статьи и иллюстраций; В.П. Гриневич — концептуализация и редактирование текста статьи и иллюстративного материала; Р.Р. Гайнетдинов — руководство, концептуализация и редактирование текста статьи.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Spencer M., Miniño A., Warner M. // Atlanta, Georgia. 2022.
2. Weiss R.D., Griffin M.L., Mirin S.M. // Am. J. Drug Alcohol Abuse. 1992. V. 18. P. 121–129.
3. Sinha R. // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2008. V. 1141. P. 105–130.
4. Cheron J., Kerchoue d'Exaerde A. de // Transl. Psychiatry. 2021. V. 11. P. 424.
5. Гриневич В.П., Немец В.В., Крупницкий Е.М., Гайнетдинов Р.Р., Будыгин Е.А., Регион К. // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2022. Т. 56. № 3. С. 13–29.
6. Nemets V.V., Deal A.L., Sobolev V.E., Grinevich V.P., Gainetdinov R.R., Budygin E.A. // Biomolecules. 2023. V. 13.
7. Müller C.P., Homberg J.R. // Behav. Brain Res. 2015. V. 277. P. 146–192.
8. Жуков Д.А. // Юридический Центр Пресс: Санкт-Петербург. 2004. 457 с.
9. Mena-Moreno T., Testa G. // J. Clin. Med. 2022. V. 11.
10. DuPont R.L. // Prev. Med. (Baltim). 2018. V. 113. P. 68–73.
11. Steinfeld M.R., Torregrossa M.M. // Transl. Psychiatry. 2023. V. 13. P. 313.
12. Steinberg L. // Dev. Rev. 2008. V. 28. P. 78–106.
13. Naneix F., Marchand A.R. // J. Neurosci. 2012. V. 32. P. 16223–16232.
14. Saanijoki T., Tuominen L. // Neuropsychopharmacology. 2018. V. 43. P. 246–254.

15. Ioannou A. // *Encycl. Evol. Psychol. Sci.* 2021. V. 2137–2138.
16. Singer B.F., Bryan M.A. // *Behav. Brain Res.* 2017. V. 324. P. 66–70.
17. Bloom F.E., Koob G.F. // *Science.* 1988. V. 242. P. 715–723.
18. Wise R.A., Robble M.A. // *Annu. Rev. Psychol.* 2020. V. 71. P. 79–106.
19. Yan Y., Kong H., Wu E.J., Newman A.H., Xu M. // *Neuroscience.* 2013. V. 241. P. 32–40.
20. Schultz W., Tremblay L., Hollerman J.R. // *Neuropharmacology.* 1998. V. 37. P. 421–429.
21. Cohen J.Y., Haesler S., Vong L., Lowell B.B., Uchida N. // *Nature.* 2012. V. 482. P. 85–88.
22. Nutt D., King L.A., Saulsbury W., Blakemore C. // *Lancet.* 2007. V. 369. P. 1047–1053.
23. Efimova E.V., Gainetdinov R.R., Budygin E.A., Sotnikova T.D. // *J. Neurogenet.* 2016. V. 30.
24. Aragona B.J., Cleaveland N.A., Stuber G.D., Day J.J., Carelli R.M., Wightman R.M. // *J. Neurosci.* 2008. V. 28. P. 8821–8831.
25. Heien M.L.A.V., Khan A.S., Ariansen J.L., Cheer J.F., Phillips P.E.M., Wassum K.M., Wightman R.M. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2005. V. 102. P. 10023–10028.
26. Williams J.E., Wiczorek W., Willner P., Kruk Z.L. // *Brain Res.* 1995. V. 678. P. 225–232.
27. Kalivas P.W. // *Dialogues Clin. Neurosci.* 2007. V. 9. P. 389–397.
28. Oleson E.B., Talluri S., Childers S.R., Smith J.E., Roberts D.C.S., Bonin K.D., Budygin E.A. // *Neuropsychopharmacol.* 2009. V. 34. P. 1174–1184.
29. Phillips P.E.M., Stuber G.D., Helen M.L.A.V., Wightman R.M., Carelli R.M. // *Nature.* 2003. V. 422. P. 614–618.
30. Grinevich V.P., Zakirov A.N., Berseneva U.V., Gerasimova E.V., Gainetdinov R.R., Budygin E.A. // *Cells.* 2022. V. 11.
31. Bellone C., Lüscher C. // *Nat. Neurosci.* 2006. V. 9. P. 636–641.
32. Edwards N.J., Tejeda H.A. // *Nat. Neurosci.* 2017. V. 20. P. 438–448.
33. Jones S.R., Gainetdinov R.R., Wightman R.M., Caron M.G. // *J. Neurosci.* 1998. V. 18.
34. Budygin E.A., Brodie M.S., Sotnikova T.D., Mateo Y., John C.E., Cyr M., Gainetdinov R.R., Jones S.R. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2004. V. 101. P. 7781–7786.
35. Savchenko A., Targa G., Fesenko Z., Leo D., Gainetdinov R.R., Sukhanov I. // *Biomolecules.* 2023. V. 13. P. 1–20.
36. Adinolfi A., Zelli S., Leo D., Carbone C., Mus L., Illiano P., Alleva E., Gainetdinov R.R., Adriani W. // *Behav. Brain Res.* 2019. V. 359. P. 516–527.
37. Martin D., Le J.K. // *Encycl. Toxicol.* Fourth Ed. Vol. 1–9. 2023. V. 1. P. V1–427–V1–433.
38. Валу Г. // Организация Объединенных Наций. Всемирный Доклад о Наркотиках. 2022.
39. Dulcan M.K. // *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 1990. V. 1. P. 7–20.
40. Castells X., Blanco-Silvente L., Cunill R. // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018. V. 8. P. CD007813.
41. Zhang L., Li L., Andell P. // *JAMA Psychiatry.* 2024. V. 81. P. 178–187.
42. Pathan H., Williams J. // *Br. J. Pain.* 2012. V. 6. P. 11–16.
43. Krupitsky E., Zvartau E., Woody G. // *Curr. Psychiatry Rep.* 2010. V. 12. P. 448–453.
44. Hassanian-Moghaddam H. // *Hum. Exp. Toxicol.* 2014. V. 33. P. 561–567.
45. Krupitsky E., Nunes E.V., Ling W., Illeperuma A., Gastfriend D.R., Silverman B.L. // *Lancet.* 2011. V. 377. P. 1506–1513.
46. Pauly N.J., Delcher C. // *J. Manag. Care Spec. Pharm.* 2020. V. 26. P. 246–252.
47. Tsui J.I., Rossi S.L. // *PLoS One.* 2024. V. 19. P. 1–20.
48. Lingford-Hughes A.R., Davies S.J.C. // *Br. Med. Bull.* 2003. V. 65. P. 209–222.
49. Grinevich V.P., Krupitsky E.M., Gainetdinov R.R., Budygin E.A. // *Front. Behav. Neurosci.* 2021. V. 15.
50. Koob G.F. // *Biol. Psychiatry.* 2020. V. 87. P. 44–53.
51. Elvig S.K., McGinn M.A., Smith C., Arends M.A., Koob G.F., Vendruscolo L.F. // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2021. V. 204. P. 173155.
52. Bruchas M.R., Land B.B. // *PLoS One.* 2009. V. 4. P. e8528.
53. Beck A., Heinz A. // *Dtsch. Arztebl. Int.* 2013. V. 110. P. 711–715.
54. Addicott M.A., Marsh-Richard D.M., Mathias C.W., Dougherty D.M. // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2007. V. 31. P. 1883–1890.
55. Budygin E.A., Phillips P.E.M., Robinson D.L., Kennedy A.P., Gainetdinov R.R., Wightman R.M. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001. V. 297.
56. Quertemont E., Didone V. // *Alcohol Res. Heal.* 2006. V. 29. P. 258–265.
57. Budygin E.A., Bass C.E., Grinevich V.P., Deal A.L., Bonin K.D., Weiner J.L. // *iScience.* 2020. V. 23.
58. Krupitsky E., Woody G.E., Zvartau E., O'Brien C.P. // *Lancet.* 2010. V. 376. P. 1145.
59. Krupitsky E.M., Masalov D.V., Didenko T.Y., Burakov A.M., Romanova T.N., Zvartau E.E., Woody G. // *Eur. Addict. Res.* 2001. V. 7. P. 87–88.
60. Wu R., Liu J., Wang K. // *Behav. Brain Res.* 2020. V. 390. P. 112641.
61. Frycz B.A., Nowicka K. // *Addict. Biol.* 2023. V. 28.

62. *Bradaia A., Trube G.* // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2009. V. 106. P. 20081–20086.
63. *Berry M.D., Gainetdinov R.R., Hoener M.C., Shahid M.* // Pharmacol. Ther. 2017. V. 180. P. 161–180.
64. *Belgers M., Van Eijndhoven P.* // J. Clin. Med. 2022. V. 11.
65. *Kearney-Ramos T.E.* // Biol. Psychiatry. Cogn. Neurosci. Neuroimaging. 2018. V. 3. P. 599–609.
66. *Jha P.* // Nat. Rev. Cancer. 2009. V. 9. P. 655–664.
67. *Rigotti N.A., Kruse G.R.* // JAMA. 2022. V. 327.
68. *Begh R., Lindson-Hawley N., Aveyard P.* // BMC Med. 2015. V. 13. P. 257.
69. *Le Foll B., Piper M.E.* // Nat. Rev. Dis. Prim. 2022. V. 8. P. 19.
70. *Carcoba L.M., Orfila J.E.* // Dev. Neurosci. 2014. V. 36. P. 347–355.
71. *Salas R., Sturm R.* // J. Neurosci. 2009. V. 29. P. 3014–3018.
72. *Belluzzi J.D., Wang R., Leslie F.M.* // Neuropsychopharmacology. 2005. V. 30. P. 705–712.
73. *Heatherton T.F., Kozłowski L.T.* // Br. J. Addict. 1989. V. 84. P. 791–799.
74. *Takahashi T., Lapham G.* // Addict. Sci. Clin. Pract. 2017. V. 12. P. 17.
75. *Heikkinen H., Jallinoja P.* // Nicotine Tob. Res. 2008. V. 10. P. 1199–1207.
76. *Karila L., Roux P.* // Curr. Pharm. Des. 2014. V. 20. P. 4112–4118.
77. *Sharma P., Murthy P., Bharath M.M.S.* // Iran. J. Psychiatry. 2012. V. 7. P. 149–156.
78. *Martin-Santos R., Crippa J.A.* // Curr. Pharm. Des. 2012. V. 18. P. 4966–4979.
79. *Sierra S., Luquin N.* // Brain Struct. Funct. 2015. V. 220. P. 2721–2738.
80. *Davis M.I., Crittenden J.R.* // PLoS One. 2018. V. 13. P. e0191436.
81. *Glass M., Dragunow M., Faull R.L.* // Neuroscience. 1997. V. 77. P. 299–318.
82. *Oleson E.B., Cheer J.F.* // Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2012. V. 2.
83. *Justinova Z., Solinas M.* // J. Neurosci. 2005. V. 25. P. 5645–5650.
84. *Castañeda E., Moss D.E.* // Pharmacol. Biochem. Behav. 1991. V. 40. P. 587–591.
85. *Shrivastava A., Johnston M.* // Indian J. Psychiatry. 2014. V. 56. P. 8–16.
86. *Ream G.L., Benoit E.* // Drug Alcohol Depend. 2008. V. 95. P. 199–208.
87. *Stein D.J., Hollander E., Liebowitz M.R.* // J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 1993. V. 5. P. 9–17.
88. *Petry N.M., Blanco C.* // J. Gambl. Stud. 2014. V. 30. P. 493–502.
89. *Clark L., Averbek B.* // J. Neurosci. 2013. V. 33. P. 17617–17623.
90. *Bechara A., Damasio A.R., Damasio H., Anderson S.W.* // Cognition. 1994. V. 50. P. 7–15.
91. *Must A., Horvath S., Nemeth V.L., Janka Z.* // Front. Psychol. 2013. V. 4. P. 61017.
92. *Zeeb F.D., Robbins T.W., Winstanley C.A.* // Neuropsychopharmacology. 2009. V. 34. P. 2329–2343.
93. *Seo M., Lee E., Averbek B.B.* // Neuron. 2012. V. 74. P. 947–960.
94. *Shiv, Loewenstein, Bechara, Damasio H., Damasio A.R.* // Psychol. Sci. 2005. V. 16.
95. *Xue G., Lu Z., Levin I.P., Bechara A.* // Hum. Brain Mapp. 2011. V. 32.
96. *Ambermoon P., Carter A., Hall W.D.* // Addiction. 2011. V. 106. P. 283–293.
97. *Linnet J., Møller A., Peterson E., Gjedde A., Doudet D.J.* // Addiction. 2011. V. 106.
98. *Nemets V.V., Vinogradova E.P., Zavialov V., Grinevich V.P., Budygin E.A., Gainetdinov R.R.* // Biomolecules. 2024. V. 14. P. 14.
99. *Nemets V.V., Vinogradova E.P.* // Natl. Psychol. J. 2017. V. 2. P. 59–72.
100. *Cabib S., Puglisi-Allegra S.* // Neurosci. Biobehav. Rev. 2012.
101. *Nemets V.V., Vinogradova E.P.* // Natl. Psychol. J. 2017. V. 2. P. 59–72.
102. *Rogers R.D.* // Neuropsychopharmacology. 2011. V. 36. P. 114–132.
103. *Kelsoe J.R.* // Nature. 2010. V. 468. P. 1049–1050.
104. *Dalley J.W., Roiser J.P.* // Neuroscience. 2012. V. 215. P. 42–58.
105. *Lage G.M.* // PLoS One. 2011. V. 6. P. 1–5.
106. *Oades R.D., Lasky-Su J.* // Behav. Brain Funct. 2008. V. 4. P. 48.
107. *Popova N.K.* // Bioessays. 2006. V. 28. P. 495–503.
108. *Naumenko V.S., Ponimaskin E.G., Popova N.K.* // Vavilov J. Genet. Breed. 2016. V. 20. P. 180–190.
109. *Murphy S.E., Longhitano C.* // J. Cogn. Neurosci. 2009. V. 21. P. 1709–1719.
110. *Crockett M.J., Clark L.* // Emotion. 2010. V. 10. P. 855–862.
111. *Schweighofer N., Bertin M.* // J. Neurosci. 2008. V. 28. P. 4528.
112. *Bekir S., Çelik E.* // An. Psicol. 2019. V. 35. P. 444–452.
113. *Mohammad S., Jan R.A., Alsaedi S.L.* // Cureus. 2023. V. 15.
114. *Young K.* // Am. J. Fam. Ther. 2009. V. 37. P. 355–372.
115. *Gentile D.A., Choo H.* // Pediatrics. 2011. V. 127. P. e319–29.
116. *Carpita B., Muti D.* // Life. 2010. V. 11. P. 268–276.

117. *Weinstein A.M.* // *Am. J. Drug Alcohol Abuse*. 2010. V. 36. P. 268–276.
118. *Nutt D.J., Lingford-Hughes A.* // *Nat. Rev. Neurosci.* 2015. V. 16. P. 305–312.
119. *Volkow N.D., Fowler J.S., Wang G.-J., Swanson J.M.* // *Mol. Psychiatry*. 2004. V. 9. P. 557–569.
120. *Pelletti G., Garagnani M., Rossi F., Roffi R., Banchini A., Pelotti S.* // *Forensic Sci. Med. Pathol.* 2018. V. 14. P. 442–449.
121. *Pierce M., Hayhurst K., Bird S.M.* // *Drug Alcohol Depend.* 2017. V. 179. P. 309.
122. *Craig A. Anderson, Karen E. Dill* // *J. Pers. Soc. Psychol.* 2000. V. 78. P. 772–790.
123. *Ferguson C.J., Dyck D.* // *Aggress. Violent Behav.* 2012. V. 17. P. 220–228.
124. *Froböse M.I., Cools R.* // *Curr. Opin. Behav. Sci.* 2018. V. 22. P. 121–127.
125. *Winstanley C.A., Theobald D.E.H., Dalley J.W., Robbins T.W.* // *Neuropsychopharmacology*. 2005. V. 30. P. 669–682.
126. *Tsybko A., Ilchibaeva T., Kozhemyakina R., Eremin D., Naumenko V.* // *IBRO Reports*. 2019. V. 6. P. S57.
127. *Dongju Seo, Christopher J. Patrick, Patrick J. Kennealy* // *Curr. Opin. Psychiatry*. 2008. V. 13. P. 585–588.
128. *Ramey T., Regier P.S.* // *CNS Spectr.* 2019. V. 24. P. 102–113.
129. *Gacek P., Conner T.S.* // *Addict. Biol.* 2008. V. 13. P. 440–448.
130. *Zupanc T., Pregelj P.* // *Neurosci. Lett.* 2011. V. 490. P. 78–81.
131. *Hatoum A.S., Colbert S.M.C.* // *Nat. Ment. Heal.* 2023. V. 1. P. 210–223.
132. *Enoch M.-A.* // *Curr. Psychiatry Rep.* 2012. V. 14. P. 150–158.
133. *Kibitov A.O., Chuprova N.A.* 2015. V. 115. P. 51–58.
134. *Sinha R.* // *Alcohol Res.* 2012. V. 34. P. 432–440.
135. *Wang W., Zeng F.* // *Trends Cogn. Sci.* 2015. V. 22. P. 439–444.
136. *Sora I., Hall F.S., Andrews A., Itokawa M., Li X., Uhl G.R.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2001. V. 98.
137. *Cox S.M.L., Benkelfat C., Dagher A., Delaney J.S., Durand F., Kolivakis T., Casey K.F., Leyton M.* // *Br. J. Psychiatry*. 2011. V. 199. P. 391–397.
138. *Wu P., Hoven C.W., Liu X., Cohen P., Fuller C.J., Shaffer D.* // *Suicide Life. Threat. Behav.* 2004. V. 34. P. 408–420.
139. *Hooper C.J., Luciana M., Conklin H.M., Yarger R.S.* // *Dev. Psychol.* 2004. V. 40.
140. *Volkow N.D., Michaelides M., Baler R.* // *Physiol. Rev.* 2019. V. 99. P. 2115–2140.
141. *Gould T.J.* // *Addict. Sci. Clin. Pract.* 2010. V. 5. P. 4–14.
142. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US); 1997. TIP. No. 24. A Guide to Substance Abuse Services for Primary Care Clinicians – NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK64830/>
143. *Востриков В.В., Зеленцов К.Е., Майорова О.В., Востриков М.В., Павленко В.П., Шабанов П.Д.* // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2008. Т. 6, № 4, С. 26–52.
144. *Linke S.E., Ussher M.* // *Am. J. Drug Alcohol Abuse*. 2014. V. 41. P. 7.
145. *Sukhanov I., Dorofeikova M., Dolgorukova A., Dorotenko A., Gainetdinov R.R.* // *Front. Pharmacol.* 2018. V. 9. P. 1–10.
146. *Achat-Mendes C., Lynch L.J., Sullivan K.A., Vallerder E.J., Miller G.M.* // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2012. V. 101. P. 201–207.
147. *Бортников Н.С., Драволина О.А., Суханов И.М., Куварзин С.Р., Гайнетдинов Р.Р., Звартау Э.Э.* // *Вопросы Наркологии*. 2021. Т. 82, № 5. С. 52–72.
148. *Leo D., Sukhanov I., Zoratto F., Illiano P., Caffino L., Sanna F., Messa G., Emanuele M., Esposito A., Dorofeikova M.* // *J. Neurosci.* 2018. V. 38. P. 1959–1972.
149. *Pei Y., Asif-Malik A., Canales J.J.* // *Front. Neurosci.* 2016. V. 10. P. 148.
150. *Espinoza S., Lignani G., Caffino L., Maggi S., Sukhanov I.* // *Neuropsychopharmacology*. 2015. V. 40. P. 2217–2227.

Neurochemical Mechanisms of Addiction

V. V. Nemets¹, V. P. Grinevich², and R. R. Gainetdinov¹

¹*St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia*

²*Sirius University of Science and Technology, Sirius Federal Territory, Krasnodar Region, Russia*

The spread of various types of addictions is an actual problem in society. In modern world, filled with various stressors, adults and especially teenagers often fall victim to substance use or other addictions. As a result, addictive patients develop symptoms such as: unmotivated aggression and psychosis associated with craving for drug use; in later stages — anhedonia, depression, suicide attempts, as well as a number of serious illnesses. Thus, the development of drug addiction can lead to irreversible consequences for the psychological and physical health of both addicted people and their environment. Despite the differences in the mechanism of action of substance use or other addictions, such as gambling or even video games, numerous experimental and clinical data show that the neurochemical mechanisms underlying the formation of various types of addictions are almost the same and primary involving changes in the mesolimbic dopamine system. This review highlights the internal neurochemical mechanisms underlying the formation of various types of addictions and modern approaches to treatment.

Keywords: addiction, dopamine, serotonin, TAAR1, impulsivity, withdrawal syndrome, gambling, marijuana, cocaine, drug dependence, gaming disorder