

УДК 616.89-008.441.13-08:612.015.38

Т.В. Агибалова, О.В. Рычкова, А.Г. Кузнецов, Г.Л. Гуревич, О.В. Недобыльский

АЛКОГОЛЬНАЯ ЗАВИСИМОСТЬ, СФОРМИРОВАННАЯ НА ФОНЕ НАРУШЕНИЙ ПСИХИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ

ФГБУ Национальный научный центр наркологии МЗ РФ, Москва

Статья посвящена анализу имеющихся данных литературы о роли хронического стресса в развитии зависимости от психоактивных веществ, в том числе алкоголя, с акцентом на нейрохимических механизмах, обеспечивающих такое влияние, и анализом подходов к терапии алкогольной зависимости, сформированной на фоне нарушений адаптации.

Ключевые слова: алкогольная зависимость, нарушения адаптации, пролонгированный инъекционный налтрексон

ALCOHOL DEPENDENCE IS FORMED ON THE BACKGROUND OF VIOLATIONS OF MENTAL ADAPTATION

T. Agibalova, O. Rychkova, A. Kuznetsov, G. Gurevich, O. Nedobitsky

National Scientific Center for Research on Addictions of the Russian Ministry of Healthcare

This review of literature describes a role of chronic stress in the development of substance dependence including alcohol dependence. It is focused on neurochemical mechanisms of this dependence and approaches to its treatment in people with mental adaptation disorders.

Key words: alcohol abuse, adjustment disorders, long-acting injectable naltrexone.

Широкомасштабные исследования наркологических заболеваний, их клиники, этиологии и патогенеза, проведенные в разных странах, позволяют уверенно утверждать, что механизмы развития данных заболеваний сложны и включают целый ряд составляющих. В числе факторов, причастных к возникновению зависимости от психоактивных веществ (ПАВ), верифицированы биологические, социальные, психологические, что говорит о правомерности интегративного биопсихосоциального подхода к их пониманию. Ряд ключевых понятий расшифровывают суть интегративного подхода, и в первую очередь это концепты «стресс» и «адаптация/дезадаптация». Однако, несмотря на обилие литературы и очевидность связей между стрессом и вероятностью развития зависимости от ПАВ, ряд механизмов, реализующих эту связь, остается нераскрытым. Всегда ли вероятность развития наркологического заболевания объясняется силой и устойчивостью личности к стрессу? Существуют ли факторы, которые независимо от силы личности, степени ее гармоничности способны «сорвать», разрушить адаптационные механизмы? А если да, то каковы эти факторы? Может ли быть отнесен к ним хронический стресс? Что обеспечивает его патогенное влияние и как можно ему противостоять?

Ответ на эти и другие вопросы, на наш взгляд, требует выхода за пределы привычного психологического взгляда на механизмы совладания со стрессом и адаптации. Мы полагаем, что роль нейроадаптации остается мало представленной в работах отечественных авторов, и потому **целью** данной статьи определяем анализ имеющихся данных о роли хронического стресса в развитии зависимости от ПАВ, в том числе алкоголя, с акцентом

на нейрохимических механизмах, обеспечивающих такое влияние, и анализом подходов к терапии зависимости, сформированной на фоне нарушений адаптации.

Концепты «стресс» и «адаптация» тесно связаны между собой, и оба являются достаточно широкими. Начиная с работ Г. Селье, стресс понимали как неспецифическую реакцию организма на нарушающее гомеостаз воздействие, были описаны стадии стресса и введено понятие «дистресс» или «отрицательный стресс» для обозначения состояния, превышающего адаптационные возможности организма [3]. В ходе дальнейших разработок были описаны физиологические механизмы стресса и его структура: 1) собственно стрессовые события (стрессоры), 2) процессы оценки и эмоционального восприятия событий («копинг, направленный на оценку»), 3) биологические, нейрофизиологические изменения – в организме в целом и в нервной системе, обеспечивающие приспособление к стрессу, 4) поведенческие и/или когнитивные паттерны реагирования на происходящее («поведенческий копинг») [19].

О связи между уровнем переживаемого субъектом стресса и его склонностью к употреблению ПАВ клиницисты писали давно [17, 26, 38]. Эту точку зрения разделяли сторонники модели совладания со стрессом («стресс-копинговой модели»), для которых аддикция объявлялась способом выживания лиц, не имевших ресурсов для активного совладающего копинга, и потому буквально вынужденных использовать ПАВ для снижения уровня переживаемого ими напряжения [13, 29]. В качестве доказательной базы связи стресса и аддикций использовались данные о частоте встречаемости коморбидных расстройств: аффективных – тревожных или депрессивных, и собственно наркологических,

эпидемиологические данные, материал лонгитюдных наблюдений, учитывающих широкий круг социально-демографических параметров. Было доказано, что кроме вклада в генез наркологических заболеваний генетической предрасположенности, важны и ранние патологические влияния, например, неудовлетворительная материнская забота, и широкий набор социальных стрессоров.

Понятие «адаптации» также является сложным, поскольку ее рассматривают на уровне психологическом, социально-психологическом, с точки зрения физиологических изменений и механизмов, обеспечивающих приспособление организма к требованиям среды, к имеющимся нагрузкам, есть попытки создания интегративных концепций. Вызывающим полемику является и термин «дезадаптация», его соотношение с патологическими состояниями, переход в болезнь; вероятно, идея о континуальности такого перехода, верна, хотя это существенно усложняет различение предпатологических и собственно патологических состояний. При этом раздел МКБ-10 F43.2 «Расстройства адаптации» свидетельствует о всеобщем признании факта, что при чрезмерном и/или длительном воздействии стрессоров растет риск психического заболевания, и если первоначально развиваются предболезненные, то впоследствии возникают и собственно патологические состояния: невротические, поведенческие, иные. Хорошо изучены как факторы адаптации/дезадаптации характеристики личности: совладающие копинг-стратегии, механизмы психологической защиты, типологические черты, самооценка, саморегуляция, включая регуляцию эмоциональных состояний, межличностная враждебность, иные. Поход, ориентированный на изучение копинг-стратегий, стал теоретической основой психопрофилактических, психогигиенических и коррекционных программ, обучающих пациентов (в том числе с развившейся зависимостью от ПАВ) эффективным стратегиям совладания со стрессом, что становится мощным фактором превенции рецидивов после лечения.

Заметим, что для биопсихосоциальной модели (любого состояния) важно понимание внутрисистемных связей, когда любой из параметров (будь то биологический или, напротив, социально-психологический), оказывает влияние на иные стороны изучаемого явления, при том, что длительное нарушение одной из составляющих системы изменяет ее в целом, приводит к патогенным деформациям. Почему даже если факторы стресса исключительно психологической природы, само состояние стресса не ограничивается областью психических переживаний, но, напротив, самым непосредственным образом затрагивает и телесные, физиологические системы. Адаптация к стрессу – особый процесс, позволяющий несколько снизить интенсивность сопутствующих стрессу психологических и физиологических проявлений, и современная наука уверенно утверждает, что основой адаптации является ответ со стороны нервной системы, головного мозга [20], причем

важны не только когнитивная и аффективная оценка стрессового стимула, вклад в формирование поведенческих (адаптивных или дезадаптивных) реакций, но важна связь мозга со всеми системами организма и внутренними органами, взаимовлияния между ними. Если биохимические, физиологические процессы, через которые реализуются адаптационные реакции организма, относительно изучены, то процессы, обеспечивающие нейроадаптацию, с расшифровкой структурных и нейрохимических ее механизмов, известны недостаточно. Соответствующие принципам доказательной медицины исследования, подтверждающие роль стресса в генезе развития зависимости от ПАВ, опираясь на процессы и механизмы нейроадаптации, проведены только в последние годы. Рассмотрим эти аспекты подробнее.

БИОХИМИЯ НЕЙРОАДАПТАЦИИ

Стремление заглянуть «внутрь» процессов нейроадаптации требует учета ряда гомеостатических механизмов, систем, в числе которых дофаминовая, серотониновая, система основанная на эндогенных опиатах, глутаматовая, которые вкуче обеспечивают адаптацию к стрессу.

ДОФАМИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА

Дофаминовая система, как полагают, наиболее древняя, ее основу составляют ряд базальных ганглиев на границе лобной коры. Функцией нейротрансмиттера дофамина является обеспечение нормального уровня активации мозга, необходимого для осуществления психической деятельности, в том числе познавательной. Доказана причастность дофамина к переживанию удовольствия [27, 39], он признан как важнейший фактор внутреннего подкрепления при научении [6, 15, 32], оказывает влияние на формирование различных типов реакций и поведения, включая социальное [28, 37], в том числе – на формирование паттернов поведения, на научение, включая патологическое [14]. Доказано, что дофамин обеспечивает «конвертирование» нейтральных следов внешних стимулов в окрашенные положительным или негативным эмоциональным отношением сигналы, то есть в привлекающие или отталкивающие объекты [7, 8].

Познавательные процессы – внимание, память, восприятие, мышление – построены в иерархию, сложенную систему, организованы вследствие опыта субъекта – целенаправленного научения или в связи с обстоятельствами его жизни, детерминированы полученными субъектом ранее поощрениями и наказаниями со стороны окружающей среды. Такая иерархически организованная структура оптимизирует ответы на воздействия среды, делает их адекватными и не затратными. Указанная структура формируется при непосредственном участии дофаминовой системы, и при нарушении продуцирования дофамина возникают сбои в этой отлаженной иерархии, – вследствие невозможности регулирования порогов активации, перевозбуждения, почему нарушения дофаминовой системы могут порождать явления психоза.

СЕРТОНИНОВАЯ СИСТЕМА

Нейротрансмиттер серотонин (5-hydroxytryptamine; 5-HT) участвует в обеспечении многих функций организма: от переживания боли, обеспечения ритма, сосудистого тонуса, до пищевого и сексуального поведения, влияет на гормональную функцию гипофиза, для ряда процессов организма сам выполняет роль гормона. Но в контексте темы стресса особенно важна роль серотонина в обеспечении эмоционального состояния, когда дефицит или разбалансировка механизмов обмена (обратного захвата) серотонина приводят к стойкому снижению настроения, к развитию тревожных расстройств различного типа, депрессии [23]. Именно поэтому действие большинства доказавших свою эффективность антидепрессантов так или иначе связано с нормализацией механизмов передачи серотонина.

ЭНДОГЕННЫЕ ОПИОИДНЫЕ ПЕПТИДЫ

Эндогенные опиоидные пептиды – группа нейропептидов, включающая эндорфины, энкефалины, динорфины и другие вещества, являющиеся естественными лигандами опиоидным рецепторам. Система опиоидных пептидов головного мозга также играет роль в мотивационных процессах, в переживании эмоций, формировании поведенческих реакций, в том числе – привязанности, реакций на стресс и боль (анальгезирующее действие), в контроле приема пищи.

СИСТЕМА ГАМК (GABA)

Гамма-аминомасляная кислота образуется в организме из другой аминокислоты – глутаминовой, и является основным нейромедиатором, обеспечивающим процессы торможения. Данное вещество принимает участие также в метаболических процессах головного мозга, под его влиянием активируются энергетические процессы мозга, повышается дыхательная активность тканей, улучшается утилизация мозгом глюкозы, улучшается кровоснабжение. Названная система, обеспечивая торможение, дает возможность достижения состояния покоя и расслабления, отдыха, причастна к здоровому (или нарушенному) сну, также важному с адаптивной точки зрения.

Все указанные системы взаимосвязаны между собой: дофаминергическая находится в антагонизме с серотонинергической, ГАМК-ергической, они также сложным образом связаны с норадренергическими, холинергическими, пептидергическими и другими, обеспечивающими механизмы адаптации и нейроадаптации к стрессу.

НЕЙРОАДАПТАЦИЯ И НАРКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Восприятие стрессорных обстоятельств отнюдь не выражается только в когнитивной оценке, напротив, преимущественно эмоционально. Поэтому в процессах восприятия и оценки эмоциональных и стрессорных раздражителей участвует широкий круг структур головного мозга, включая подкорковые: гиппокамп, островок,

орбито-фронтальная, медиальная префронтальная и поясная кора, область миндалин, а в физиологических и эмоциональных реакциях – ствол головного мозга и лимбические структуры. Совместное участие указанных отделов формирует состояние дистресса. Физиологические реакции проявляются через два основных стрессовых пути, а именно – через высвобождающийся из паравентрикулярного ядра гипоталамуса кортикотропин-рилизинг фактор, который стимулирует высвобождение из передней доли гипофиза адренокортикотропного гормона, впоследствии стимулирующего секрецию кортизола/кортикостерона надпочечниками, и через вегетативную нервную систему, координация деятельности которой осуществляется через симпатoadреналовые системы [12].

Поскольку сильный (или длительный) стресс рождает сильные же эмоциональные реакции, включаются механизмы обмена нейромедиаторов, соответственно – отвечающие за них структуры также активируют области лобных отделов коры, призванные согласовать когнитивные и поведенческие реакции, имеющие значение для адаптации [24]. При наличии переживаний дистресса страдают способности к подавлению неприятного поведения и отсрочке получения удовольствия [5, 35]. Нейробиологические данные указывают на то, что стресс нарушает катехоламиную модуляцию префронтальных цепей, которая в свою очередь нарушает исполнительные функции, такие как кратковременная память и самоконтроль [5].

Изучение лиц с психосоциальными и поведенческими проблемами убедительно свидетельствует, что с повышением уровней эмоционального и физиологического стресса или отрицательного аффекта отмечается снижение поведенческого контроля и усиление импульсивности, а по мере увеличения уровня дистресса и длительности стресса отмечается более высокий риск неадаптивного поведения [35, 36]. Полученные на основе сканирования мозга данные свидетельствуют о том, что с увеличением уровня стресса отмечается снижение префронтального функционирования и повышенное реагирование на лимбико-стриарном уровне, которое и закрепляет низкий поведенческий и когнитивный контроль [30]. Накопление стресса (его хронический характер) приводит к нейроэндокринным, физиологическим, поведенческим и субъективным изменениям, длительным и оказывающим неблагоприятное влияние на развитие систем головного мозга, вовлеченных в процессы обучения, мотивации и связанного со стрессом адаптивного поведения [30]. При этом мотивационные составляющие поведения являются ключевыми мишенями действия химических веществ, вызывающих стресс на уровне головного мозга. Однако именно они и представляют собой потенциальный механизм, посредством которого стресс влияет на склонность к зависимости. Что свидетельствует в пользу данного тезиса?

«Коварство» психоактивных веществ заключается в том, что они, будучи химически приближенными к

нейротрансмиттерам (того или иного типа), легко «встраиваются» в системные взаимодействия между структурами мозга, между мозгом и другими системами организма. Собственно, психоактивные вещества потому и могут быть определены как «психоактивные», что, являясь агонистами или антагонистами нейромедиаторов, непосредственным образом воздействуют на последние, на чем основывается их влияние на центральную нервную систему и психическое состояние субъекта.

Наиболее общепризнанной в развитии зависимости является роль **дофамина**, почему в одной из недавних работ, при рассмотрении проблемы «зависимого мозга» (Addictive Brain), автор, перефразируя известное утверждение, говорит о том, что «все дороги ведут к дофамину» [9]. Генетическую предрасположенность к химическим аддикциям в последние годы все более прочно связывают именно с присущими человеку с рождения особенностями систем нейротрансмиттеров [1, 2, 9, 11]. Хочется подчеркнуть, что с дефицитами последних систем связывают и иные особенности, например, предрасположенность к обсессивно-компульсивному или к импульсивному поведению, также повышающему риск развития аддикций [10].

Синтетические аналоги дофамина повышают его выработку и высвобождение в разы (это касается амфетамина, кокаина, психостимуляторов), алкоголь, который блокирует действие антагонистов дофамина, оказывает аналогичное действие. Эффект в виде искусственно переживаемого удовольствия выражен по крайней мере у части людей, и при его возникновении «система поощрения» дает сбой, подкрепляя не реальное поведение, когнитивные операции, усилия человека по разрешению проблем, но собственно прием психоактивных веществ. Если приемы вещества продолжаются, «система поощрения» изменяется через снижение собственной выработки дофамина и уменьшение числа чувствительных к нему рецепторов. Это и есть один из механизмов нейроадаптации, когда в дальнейшем повышение концентрации определенного нейромедиатора компенсируется гомеостатическими механизмами, растет толерантность, и формируется зависимость.

Заметим, что в отношении серотонина существуют сходные феномены. Серотониновая система, непосредственным образом связанная с эмоциональностью, настроением человека, также подвержена влиянию разных классов психоактивных веществ: психостимуляторов, опиоидов и этанола [21]. Для метамфетаминов (methylenedioxy-substituted amphetamine derivatives including (+)-3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA; Ecstasy)) доказано, что при их интенсивном употреблении возникают явления разрушения собственной серотониновой системы организма в виде деструкции синаптических мембран, дегенерации аксонов, с фактическим блокированием естественной выработки и передачи серотонина [31, 40]. Влияние опиатов на серотониновую систему зависит от ряда факторов, в первую очередь – от длительности и постоянства приема психоактивных веществ данной группы; при интенсивном и

длительном приеме активность продуцирования серотонина снижается, и этот эффект предопределен влиянием ГАМК, количество которой возрастает при употреблении опиатов [16]. Алкоголь на начальных этапах потребления повышает выделение серотонина, активность соответствующих ансамблей клеток в таких отделах мозга, как область миндалин или гиппокампа, тем самым обеспечиваются стимулирующие эффекты, эйфория [33, 41]. На последующих этапах (при более тяжелой степени опьянения или длительном злоупотреблении спиртным) действие алкоголя изменяется, и он скорее подавляет, угнетает выработку серотонина [34]. Обобщая имеющиеся данные, можно уверенно утверждать существенное изменение системы выделения и обмена серотонина при потреблении психоактивных веществ, с последующими трудно обратимыми ее нарушениями. Аналогичные закономерности выявлены и для ГАМК-системы и эндогенных опиатных пептидов.

Однако в числе механизмов нейроадаптации в последние годы все чаще ссылаются на структурные изменения головного мозга, определяемые как «неврологические предпосылки». Особая роль отводится отделам лобной коры обоих полушарий, как зоны мозга, отвечающей за высшие когнитивные функции, произвольный контроль влечений, поведения, за регуляцию своего состояния, принятие решения об отсрочке в удовлетворении желания, об опосредовании поведения социальными нормами и правилами [4, 25]. Также этим отделам отводится особая роль в планировании поведения и предвидении результатов его, частным аспектом чего является вероятность возникновения поведения, связанного с риском, с опасностью. Доказано, что наибольшей опасности развития зависимости от алкоголя подвергаются те лица, кому, во-первых, удастся достигать желаемого эффекта (приятного состояния в виде расслабления или легкой эйфории), во-вторых, кто недооценивает опасность систематического приема, не задумывается о последствиях, кто склонен к рисковому поведению [22].

Интересной также является точка зрения, основанная на изучении нейромедиаторных систем головного мозга, в соответствии с которой биохимические связи, возникающие при систематическом введении психоактивных веществ, фактически трактуются как некий аналог изменений, происходящих вследствие стресса. Установлено, что однократное применение наиболее часто вызывающих болезненное пристрастие наркотических веществ (таких как алкоголь, никотин, кокаин, амфетамины и марихуана), которые активируют пути подкрепления в головном мозге (мезокортиколимбические дофаминергические системы), также активирует стрессовые реакции со стороны нервной системы (нейромедиаторный ответ и реакции вегетативной нервной системы), что сопровождается увеличением в плазме крови содержания адренокортикотропного гормона и кортикостерона, изменениями частоты сердечных сокращений, артериального давления, и других [18]. Как подытоживает автор одного из недавних иссле-

дований, «прямые эффекты веществ, вызывающих болезненное пристрастие, на основные составляющие физиологической реакции на стресс, позволяют квалифицировать их как фармакологические стрессоры» [30]. Алкоголь (иди другие вещества) «снимает» стресс, вызванный внешними факторами, но тут же порождает новый, биохимический, вызванный его же действием внутри организма. Тем самым можно говорить не о реальном совладании со стрессом с помощью психоактивных веществ, но о замене одного стресса другим, с постепенным все более отчетливым нарастанием патологических изменений в системе нейроадаптации.

Это позволяет утверждать, что даже если личность человека имеет хорошие копинг-стратегии, они могут оказаться бессильными после начала потребления, поскольку снижают только уровень внешнего (социального, бытового, связанного с неблагоприятными средовыми факторами) стресса, но не влияют на фармакологические стрессоры. Когда употребление становится систематическим, сохраняющийся стресс фактически «удваивается», изменяя динамику реакций, снижая контроль поведения, ослабляя запреты (на употребление), осознание риска, и повышая вероятность систематического употребления спиртного. То есть хронический стресс, потенцированный злоупотреблением алкоголем (или потреблением иных психоактивных веществ) – это и есть тот случай, когда срыв механизмов нейроадаптации неизбежен, а восстановление в этом случае неэффективно без применения фармакотерапии, позволяющей восстановить нарушенные нейромедиаторные системы головного мозга. При этом фармакотерапия должна воздействовать на нарушенные медиаторные системы и являться в этом контексте патогенетической. Основу такой терапии должны составлять блокаторы опиатных рецепторов, наиболее эффективным является пролонгированный инъекционный налтрексон.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохина И.П. Биологические механизмы зависимости от психоактивных веществ // Вопросы наркологии. – 1995. – № 2. – С. 27–31.
2. Анохина И.П., Коган Б.М. Нарушения различных звеньев регуляции катехоламиновой нейромедиации при алкоголизме // Вопросы наркологии. – 1988. – № 3. – С. 3–6.
3. Селье Г. Стресс без дистресса. – М: Прогресс, 1979. – 123 с.
4. Хомская Е.Д. Нейропсихология: 4-е издание. – СПб.: Питер, 2005. – 496 с.
5. Arnsten A.F., Li B.M. Neurobiology of executive functions: catecholamine influences on prefrontal cortical functions // Biol. Psychiatry. – 2005. – Vol. 57. – P. 1377–1384.
6. Berridge C.W. Noradrenergic modulation of arousal // Brain Res. Rev. – 2007. – Vol. 58 (1). – P. 1–17.
7. Berridge K.C. Pleasure, pain, desire and dread: hidden core processes of emotion, in Well Being: The Foundations of Hedonic Psychology / Ed. by D. Kahneman,

E. Diener, N. Schwarz. – New York, Russell Sage Foundation, 1999. – P. 525–557.

8. Berridge K.C., Robinson T.E. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? // Brain Res Brain Res Rev. – 1998. – Vol. 28. – P. 309–369.

9. Blum K., Chen A., Giordano J. et al. The Addictive Brain: All Roads Lead to Dopamine // J. Psychoactive Drugs. – 2012. – Vol. 44 (2). – P. 134–143.

10. Blum K., Giordano J., Morse S., Anderson A. et al. Hypothesizing synergy between acupuncture / auriculotherapy and natural activation of mesolimbic dopaminergic pathways: Putative natural treatment modalities for the reduction of drug hunger and relapse. Integrative Omics and Applied Biotechnology Letters. – 2011. – Vol. 1. – P. 8–20.

11. Blum K., Noble E.P., Sheridan P.J., Montgomery A. et al. Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism // Journal of the American Medical Association. – 1990. – Vol. 263 (15). – P. 2055–2060.

12. Charmandari E., Tsigos C., Chrousos G. Endocrinology of the stress response // Annu. Rev. Physiol. – 2005. – Vol. 67. – P. 259–284.

13. Conger J.J. Reinforcement theory and the dynamics of alcoholism // Q. J. Stud. Alcohol. – 1956. – Vol. 17. – P. 296–305.

14. Di Chiara G. A motivational learning hypothesis of the role of mesolimbic dopamine in compulsive drug use // J. Psychopharmacol. – 1998. – Vol. 12. – P. 54–67.

15. Floresco S.B., Magyar O. Mesocortical dopamine modulation of executive functions: beyond working memory // Psychopharmacology (Berl). – 2006. – Nov, Vol. 188 (4). – P. 567–85.

16. Jolas T., Nestler E.J., Aghajanian G.K. Chronic morphine increases GABA tone on serotonergic neurons of the dorsal raphe nucleus: association with an upregulation of the cyclic AMP pathway // Neuroscience. – 2000. – Vol. 95. – P. 433–443.

17. Koob G.F., Le Moal M. Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation // Science. – 1997. – Vol. 278. – P. 52.

18. Kreek M.J., Koob G.F. Drug dependence: Stress and dysregulation of brain reward pathways // Drug Alcohol Depend. – 1998. – Vol. 51. – P. 23–47.

19. Lazarus R.S., Folkman S. Stress, appraisal, and coping. – New York: Springer, 1984.

20. McEwen B.S. Physiology and Neurobiology of Stress and Adaptation: Central Role of the Brain // Physiol Rev. – 2007. – Vol. 87. – P. 873–904.

21. Muller C.P., Carey R.J., Huston J.P., De Souza Silva M.A. Serotonin and psychostimulant addiction: focus on 5-HT1A-receptors // Progress in Neurobiology. – 2007. – Vol. 81. – P. 133–178.

22. Nikolova Y., Hariri A. Neural responses to threat and reward interact to predict stress-related problem drinking: A novel protective role of the amygdale // Biology of Mood & Anxiety Disorders. – 2012. – Vol. 2. – P. 19.

23. Ninan P.T. The Functional Anatomy, Neurochemistry and Pharmacology of Anxiety // J. Clin. Psychiatry. – 1999. – Vol. 60 (22). – P. 12–17.

24. Phan K.L. et al. Neural substrates for voluntary suppression of negative affect: A functional magnetic

resonance imaging study // *Biol. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 57. – P. 210–219.

25. Roberts A., Robbins T., Weiskrantz L. *The Prefrontal Cortex: Executive and Cognitive Functions.* – Oxford University Press; Oxford, UK, 1998.

26. Russell J.A., Mehrabian A. The mediating role of emotions in alcohol use // *J. Stud. Alcohol.* – 1975. – Vol. 36. – P. 1508–1536.

27. Salamone J.D., Cousins M.S., Snyder B.J. Behavioral functions of nucleus accumbens dopamine: empirical and conceptual problems with the anhedonia hypothesis // *Neurosci Biobehav. Rev.* – 1997. – Vol. 21. – P. 341–359.

28. Schultz W., Dayan P., Montague P.R. A neural substrate of prediction and reward // *Science.* – 1997. – Vol. 275. – P. 1593–1599.

29. Sher K.J., Levenson R.W. Risk for alcoholism and individual differences in the stress-response-dampening effect of alcohol // *J. Abnorm. Psychol.* – 1982. – Vol. 91. – P. 350–368.

30. Sinha R. Chronic Stress, Drug Use and Vulnerability to Addiction *Ann N Y Acad Sci.* – 2008. – Vol. 1141. – P. 105–130.

31. Steinkellner T., Freissmuth M., Sitte H.H., Montgomery T. The ugly side of amphetamines: short- and long-term toxicity of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'Ecstasy'), methamphetamine and D-amphetamine // *Biological Chemistry.* – 2011. – Vol. 392. – P. 103–115.

32. Takahashi H., Kato M., Takano H., Arakawa R. et al. Differential contributions of prefrontal and hippocampal dopamine D(1) and D(2) receptors in human cognitive functions // *J. Neurosci.* – 2008. – Nov 12. – Vol. 28 (46). – P. 12032–12038.

33. Thielen R.J., Bare D.J., McBride W.J., Lumeng L. et al. Ethanol-stimulated serotonin release in the ventral hippocampus: an absence of rapid tolerance for the alcohol-preferring P rat and insensitivity in the alcohol-nonpreferring NP rat // *Pharmacology, Biochemistry & Behavior.* – 2002. – Vol. 71. – P. 111–117.

34. Thielen R.J., Engleman E.A., Rodd Z.A., Murphy J.M. et al. Ethanol drinking and deprivation alter dopaminergic and serotonergic function in the nucleus accumbens of alcohol-preferring rats // *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* – 2004. – Vol. 309. – P. 216–225.

35. Tice D., Bratslavsky E., Baumeister R. Emotional distress regulation takes precedence over impulse control: If you feel bad, do it! // *J. Pers. Soc. Psychol.* – 2001. – Vol. 80. – P. 53–67.

36. Verdejo-Garcia A. et al. Negative emotion-driven impulsivity predicts substance dependence problems // *Drug Alcohol Depend.* – 2007. – Vol. 91. – P. 213–219.

37. Waelti P., Dickinson A., Schultz W. Dopamine responses comply with basic assumptions of formal learning theory // *Nature.* – 2001. – Vol. 412. – P. 43–48.

38. Wills, T.; Shiffman, S. Coping and substance abuse: A conceptual framework // In: Shiffman, S.; Wills, T., editors. *Coping and Substance Use.* Academic Press; Orlando, FL. – 1985. – P. 3–24.

39. Wise R.A., Spindler J., deWit H., Gerberg G.J. Neuroleptic-induced "anhedonia" in rats: pimozide blocks

reward quality of food // *Science.* – 1978. – Vol. 201. – P. 262–264.

40. Yamamoto B.K., Moszczynska A., Gudelsky G.A., Amphetamine toxicities: classical and emerging mechanisms // *Annals of the New York Academy of Sciences.* – 2010. – Vol. 1187. – P. 101–121.

41. Yoshimoto K., McBride W.J., Lumeng L., Li T.K. Alcohol stimulates the release of dopamine and serotonin in the nucleus accumbens // *Alcohol.* – 1992. – Vol. 9. – P. 17–22.

REFERENCES

1. Anohina I.P. Biological mechanisms of dependence of psychoactive substances // *Voprosy narkologii.* – 1995. – № 2. – S. 27–31.

2. Anohina I.P., Kogan B.M. Disorders of different chains of regulation of catecholamine neuromodulation at the alcoholism // *Voprosy narkologii.* – 1988. – № 3. – S. 3–6.

3. Sel'e G. *Stress without distress.* – M: Progress, 1979. – 123 s.

4. Homskaia E.D. *Neuropsychology: 4-e izdanie.* – SPb.: Piter, 2005. – 496 s.

5. Arnsten A.F., Li B.M. Neurobiology of executive functions: catecholamine influences on prefrontal cortical functions // *Biol. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 57. – P. 1377–1384.

6. Berridge C.W. Noradrenergic modulation of arousal // *Brain Res. Rev.* – 2007. – Vol. 58 (1). – P. 1–17.

7. Berridge K.C. Pleasure, pain, desire and dread: hidden core processes of emotion, in *Well Being: The Foundations of Hedonic Psychology* / Ed. by D. Kahneman, E. Diener, N. Schwarz. – New York, Russell Sage Foundation, 1999. – P. 525–557.

8. Berridge K.C., Robinson T.E. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? // *Brain Res Brain Res Rev.* – 1998. – Vol. 28. – P. 309–369.

9. Blum K., Chen A., Giordano J. et al. *The Addictive Brain: All Roads Lead to Dopamine* // *J. Psychoactive Drugs.* – 2012. – Vol. 44 (2). – P. 134–143.

10. Blum K., Giordano J., Morse S., Anderson A. et al. Hypothesizing synergy between acupuncture / auriculotherapy and natural activation of mesolimbic dopaminergic pathways: Putative natural treatment modalities for the reduction of drug hunger and relapse. *Integrative Omics and Applied Biotechnology Letters.* – 2011. – Vol. 1. – P. 8–20.

11. Blum K., Noble E.P., Sheridan P.J., Montgomery A. et al. Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism // *Journal of the American Medical Association.* – 1990. – Vol. 263 (15). – P. 2055–2060.

12. Charmandari E., Tsigos C., Chrousos G. Endocrinology of the stress response // *Annu. Rev. Physiol.* – 2005. – Vol. 67. – P. 259–284.

13. Conger J.J. Reinforcement theory and the dynamics of alcoholism // *Q. J. Stud. Alcohol.* – 1956. – Vol. 17. – P. 296–305.

14. Di Chiara G. A motivational learning hypothesis of the role of mesolimbic dopamine in compulsive drug use // *J. Psychopharmacol.* – 1998. – Vol. 12. – P. 54–67.

15. Floresco S.B., Magyar O. Mesocortical dopamine modulation of executive functions: beyond working memory // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2006. – Nov, Vol. 188 (4). – P. 567–85.
16. Jolas T., Nestler E.J., Aghajanian G.K. Chronic morphine increases GABA tone on serotonergic neurons of the dorsal raphe nucleus: association with an upregulation of the cyclic AMP pathway // *Neuroscience*. – 2000. – Vol. 95. – P. 433–443.
17. Koob G.F., Le Moal M. Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation // *Science*. – 1997. – Vol. 278. – P. 52.
18. Kreek M.J., Koob G.F. Drug dependence: Stress and dysregulation of brain reward pathways // *Drug Alcohol Depend.* – 1998. – Vol. 51. – P. 23–47.
19. Lazarus R.S., Folkman S. *Stress, appraisal, and coping*. – New York: Springer, 1984.
20. McEwen B.S. *Physiology and Neurobiology of Stress and Adaptation: Central Role of the Brain* // *Physiol Rev.* – 2007. – Vol. 87. – P. 873–904.
21. Muller C.P., Carey R.J., Huston J.P., De Souza Silva M.A. Serotonin and psychostimulant addiction: focus on 5-HT_{1A}-receptors // *Progress in Neurobiology*. – 2007. – Vol. 81. – P. 133–178.
22. Nikolova Y., Hariri A. Neural responses to threat and reward interact to predict stress-related problem drinking: A novel protective role of the amygdala // *Biology of Mood & Anxiety Disorders*. – 2012. – Vol. 2. – P. 19.
23. Ninan P.T. *The Functional Anatomy, Neurochemistry and Pharmacology of Anxiety* // *J. Clin. Psychiatry*. – 1999. – Vol. 60 (22). – P. 12–17.
24. Phan K.L. et al. Neural substrates for voluntary suppression of negative affect: A functional magnetic resonance imaging study // *Biol. Psychiatry*. – 2005. – Vol. 57. – P. 210–219.
25. Roberts A., Robbins T., Weiskrantz L. *The Prefrontal Cortex: Executive and Cognitive Functions*. – Oxford University Press; Oxford, UK, 1998.
26. Russell J.A., Mehrabian A. The mediating role of emotions in alcohol use // *J. Stud. Alcohol*. – 1975. – Vol. 36. – P. 1508–1536.
27. Salamone J.D., Cousins M.S., Snyder B.J. Behavioral functions of nucleus accumbens dopamine: empirical and conceptual problems with the anhedonia hypothesis // *Neurosci Biobehav. Rev.* – 1997. – Vol. 21. – P. 341–359.
28. Schultz W., Dayan P., Montague P.R. A neural substrate of prediction and reward // *Science*. – 1997. – Vol. 275. – P. 1593–1599.
29. Sher K.J., Levenson R.W. Risk for alcoholism and individual differences in the stress-response-dampening effect of alcohol // *J. Abnorm. Psychol.* – 1982. – Vol. 91. – P. 350–368.
30. Sinha R. Chronic Stress, Drug Use and Vulnerability to Addiction *Ann N Y Acad Sci.* – 2008. – Vol. 1141. – P. 105–130.
31. Steinkellner T., Freissmuth M., Sitte H.H., Montgomery T. The ugly side of amphetamines: short- and long-term toxicity of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA, 'Ecstasy'), methamphetamine and D-amphetamine // *Biological Chemistry*. – 2011. – Vol. 392. – P. 103–115.
32. Takahashi H., Kato M., Takano H., Arakawa R. et al. Differential contributions of prefrontal and hippocampal dopamine D(1) and D(2) receptors in human cognitive functions // *J. Neurosci.* – 2008. – Nov 12. – Vol. 28 (46). – P. 12032–12038.
33. Thielen R.J., Bare D.J., McBride W.J., Lumeng L. et al. Ethanol-stimulated serotonin release in the ventral hippocampus: an absence of rapid tolerance for the alcohol-preferring P rat and insensitivity in the alcohol-nonpreferring NP rat // *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*. – 2002. – Vol. 71. – P. 111–117.
34. Thielen R.J., Engleman E.A., Rodd Z.A., Murphy J.M. et al. Ethanol drinking and deprivation alter dopaminergic and serotonergic function in the nucleus accumbens of alcohol-preferring rats // *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 2004. – Vol. 309. – P. 216–225.
35. Tice D., Bratslavsky E., Baumeister R. Emotional distress regulation takes precedence over impulse control: If you feel bad, do it! // *J. Pers. Soc. Psychol.* – 2001. – Vol. 80. – P. 53–67.
36. Verdejo-Garcia A. et al. Negative emotion-driven impulsivity predicts substance dependence problems // *Drug Alcohol Depend.* – 2007. – Vol. 91. – P. 213–219.
37. Waelti P., Dickinson A., Schultz W. Dopamine responses comply with basic assumptions of formal learning theory // *Nature*. – 2001. – Vol. 412. – P. 43–48.
38. Wills, T.; Shiffman, S. Coping and substance abuse: A conceptual framework // In: Shiffman, S.; Wills, T., editors. *Coping and Substance Use*. Academic Press; Orlando, FL. – 1985. – P. 3–24.
39. Wise R.A., Spindler J., deWit H., Gerberg G.J. Neuroleptic-induced "anhedonia" in rats: pimozide blocks reward quality of food // *Science*. – 1978. – Vol. 201. – P. 262–264.
40. Yamamoto B.K., Moszczynska A., Gudelsky G.A., Amphetamine toxicities: classical and emerging mechanisms // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2010. – Vol. 1187. – P. 101–121.
41. Yoshimoto K., McBride W.J., Lumeng L., Li T.K. Alcohol stimulates the release of dopamine and serotonin in the nucleus-accumbens // *Alcohol*. – 1992. – Vol. 9. – P. 17–22.

Сведения об авторах

Агибалова Татьяна Васильевна – доктор медицинских наук, заведующая отделением медико-социальной реабилитации ФГБУ Национальный научный центр наркологии МЗ РФ (119002, Москва, Малый Могильцевский пер., д. 3, e-mail: agibalovatv@mail.ru)

Рычкова Ольга Валентиновна – кандидат психологических наук, ведущий научный сотрудник отделения медико-социальной реабилитации, ФГБУ Национальный научный центр наркологии МЗ РФ

Кузнецов Алексей Геннадьевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения медико-социальной реабилитации ФГБУ Национальный научный центр наркологии МЗ РФ

Гуревич Геннадий Львович – кандидат медицинских наук, докторант отделения медико-социальной реабилитации ФГБУ Национальный научный центр наркологии МЗ РФ

Недобыльский Олег Владимирович – аспирант отделения медико-социальной реабилитации ФГБУ Национальный научный центр наркологии МЗ РФ

Information about the authors

Agibalova Tatiana Vasiljevna – doctor of medical sciences, head of the department of medicosocial rehabilitation of National Scientific Center of Narcology (Moscow, Malyi Mogiltsevskiy lane, 3, 119002; e-mail: agibalovatv@mail.ru)

Rychkova Olga Valentinovna – candidate of medical sciences, chief scientific officer of the department of medicosocial rehabilitation of National Scientific Center of Narcology

Kuznetsov Aleksey Gennadjevich – candidate of medical sciences, senior scientific officer of the department of medicosocial rehabilitation of National Scientific Center of Narcology

Гуревич Геннадий Львович – candidate of medical sciences, doctoral candidate of the department of medicosocial rehabilitation of National Scientific Center of Narcology

Недобыльский Олег Владимирович – post-graduate student of the department of medicosocial rehabilitation of National Scientific Center of Narcology