

РОКОВОЙ ДУЭТ «ЗАВИСИМОГО» МОЗГА И ТЕЛА: ПСИХОАКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА, СТРЕСС И НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТЬ

© 2024 Н.В. Гуляева^{1,2*}, Д.И. Перегуд^{1,3}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН,
117485 Москва, Россия; электронная почта: nata_gul@ihna.ru

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы
«Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева»
Департамента здравоохранения города Москвы, 115419 Москва, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский
исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119034 Москва, Россия

Поступила в редакцию 13.08.2024

После доработки 13.08.2024

Принята к публикации 13.08.2024

Зависимость от психоактивных веществ представляет собой феномен, в основе которого лежит изменение под их действием общих молекулярно-клеточных механизмов, структур и нейронных сетей, лежащих в основе нормального функционирования мозга и реализующих стрессорный ответ, подкрепление и аверсию, научение и память. В результате формируются состояния aberrантной пластичности, ассоциированные с соматическими изменениями, которые определяют патогенез и симптоматику химической зависимости и одновременно могут рассматриваться как мишени для разработки терапии таких зависимостей. Представлена основанная на холистическом подходе интегративная схема участия стресса и нейропластических изменений в формировании порочного круга синдрома патологической зависимости от психоактивных веществ. Этот спецвыпуск журнала посвящен молекулярным механизмам расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: психоактивные вещества, зависимость, мозг, стресс, нейропластичность, нейроэндокринные механизмы.

DOI: 10.31857/S0320972524110014 EDN: ILHSWQ

*Алкоголь убивает нервные клетки.
Остаются только спокойные.*

Фраза, приписываемая Бернарду Шоу

Этот выпуск журнала «Биохимия» посвящен молекулярным механизмам зависимости от психоактивных веществ. Психоактивные вещества (ПАВ) – химические соединения с различными фармакодинамическими свойствами и молекулярными мишенями – объединены способностью вызывать чувство удовлетворения и эйфории, что при хроническом приеме может сопровождаться развитием патологической зависимости [1]. Формирование зависимости от ПАВ (алкоголя, нарко-

тиков, ненаркотических ПАВ) является хроническим рецидивирующим процессом у имеющих биологическую предрасположенность лиц, при котором ПАВ при наличии специфических внешних стимулов вызывают в целом сходные адаптационные процессы на молекулярном, клеточном и функциональном уровнях.

Адаптационные процессы в мозге реализуются в форме нейропластичности, которая охватывает многообразные процессы на уровне от молекул до нервных сетей [2]. При этом с точки зрения интегративной нейробиологии была сформулирована концепция о континууме нейропластичности и нейропатологии. Очевидно, что общность и плейотропность механизмов на молекулярном,

Принятые сокращения: ВОП – вентральная область покрышки; ГГНО – гипоталамо-гипофизарная-надпочечниковая ось; ГП – гиппокамп; ПАВ – психоактивное вещество; ПФК – префронтальная кора; СТР – стриатум.

* Адресат для корреспонденции.

синаптическом, клеточном и сетевом уровнях ассоциирована с высокой адаптивной пластичностью ряда отделов мозга (например, гиппокампа), ответственных за его интегративную функцию, в т.ч. обучение и память [3]. При этом ценой высокой пластичности становится селективная чувствительность этих структур к развитию различных патологических процессов.

Трудности лечения и профилактики зависимостей от ПАВ связаны со сложностью и многомерностью механизмов формирования таких зависимостей, множественных состояний в континууме пластичности–патологии, которые развиваются на основе фундаментальных физиологических механизмов функционирования мозга, таких как стресс-реактивность, подкрепление и аверсия, научение и память. Холистический подход (термин «холизм» был введен в 1926 г. Я. Смэтсом (J. Smuts)) [4], интегрирующий различные механизмы и аспекты развития зависимости, представляется нам адекватным аналитическим инструментом, который позволяет учесть многофакторность и многоэтапность феномена зависимости и понять, каким образом последовательно изменяется функционирование мозга от изменения активности генома, биохимических изменений, ремоделирования нейрональных связей до выхода поведенческих актов на новый уровень [5].

Такой подход тем более важен, что формирование зависимостей от ПАВ происходит в результате тесного взаимодействия центральных и периферических систем. В обзоре [6] данного выпуска представлены современные представления о молекулярных механизмах, которые лежат в основе взаимодействия висцеральных систем с центральными механизмами химической зависимости. Болезни зависимости ассоциированы с измененной пластичностью специфических структур мозга, при этом развитие зависимостей сопровождается стрессорными реакциями, адаптивными процессами, процессами обучения и памяти, реализация которых находится под контролем центральной нейрогуморальной стресс-реализующей системы, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО). Эта система тесно связана с иммунными реакциями, процессами воспаления и функционирует в качестве ключевого регулятора важнейших событий, запускающих пластические изменения в мозге, – системных воспалительных процессов и нейровоспаления [7]. В данном выпуске представлен обзор [8], а также работы, касающиеся роли воспалительных процессов в патогенезе алкогольной зависимости в клинике [9] и модельных экспериментах на животных [10, 11].

На рис. 1 представлена интегративная схема участия стресса и нейропластических измене-

ний в формировании порочного круга синдрома патологической зависимости от ПАВ в результате изменений пластичности основных вовлеченных структур мозга. Напрямую или опосредованно ПАВ стимулируют дофаминергические проекции вентральной области покрышки (ВОП) в стриатум (СТР) и префронтальную кору (ПФК), что составляет ключевой механизм подкрепления [12, 13]. ПАВ влияют на систему подкрепления, которая в обычных условиях является мишенью естественных стимулов [14], однако степень воздействия ПАВ несоизмеримо выше [15]. При сочетании внешних (стресс [16]) и внутренних (генетическая предрасположенность [17]) факторов становится возможной добровольная хроническая интоксикация, которая со временем может приобретать неконтролируемый характер и сопровождаться развитием толерантности и формированием устойчивых условных ассоциативных связей [18]. Считается, что на данном этапе задействованы стресс-реактивная ГГНО, ПФК как центр принятия решений и гиппокамп (ГП) как структура, ключевая для научения и формирования памяти.

Изменение спектра экспрессируемых генов в специфических отделах мозга, эпигенетические изменения, нарушения в нейрохимических системах биогенных аминов, нейропептидов, возбуждающих и тормозных аминокислот (в данном выпуске этим аспектам посвящены работы [19–21]), нарушение трофической регуляции нейронов, развитие воспалительного процесса и как результат – активные структурно-функциональные перестройки мезокортиколимбической системы являются основой адаптационного процесса перехода ЦНС на функционирование в условиях хронической интоксикации ПАВ [22, 23]. Расстройства, развивающиеся в результате злоупотребления ПАВ, рассматриваются как патологическая форма обучения и консолидации памяти, сопровождающаяся изменением архитектуры синаптических контактов в результате адаптивных процессов во внутриклеточных сигнальных каскадах дофаминергических нейронов, прежде всего в каскаде протеинкиназа А–транскрипционный фактор CREB [24].

Прекращение поступления ПАВ при сформированной зависимости сопровождается дефицитом положительного подкрепления, развитием болезненного синдрома отмены, который имеет как физиологические проявления, так и выраженный аффективный компонент. Абстинентные расстройства являются дополнительным стрессорным фактором и основой формирования отрицательного подкрепления. Ключевая роль в развитии аффективного компонента абстинентных расстройств отводится амигдале (амигдаларному комплексу) и ГГНО [25]. Исходя из концепции

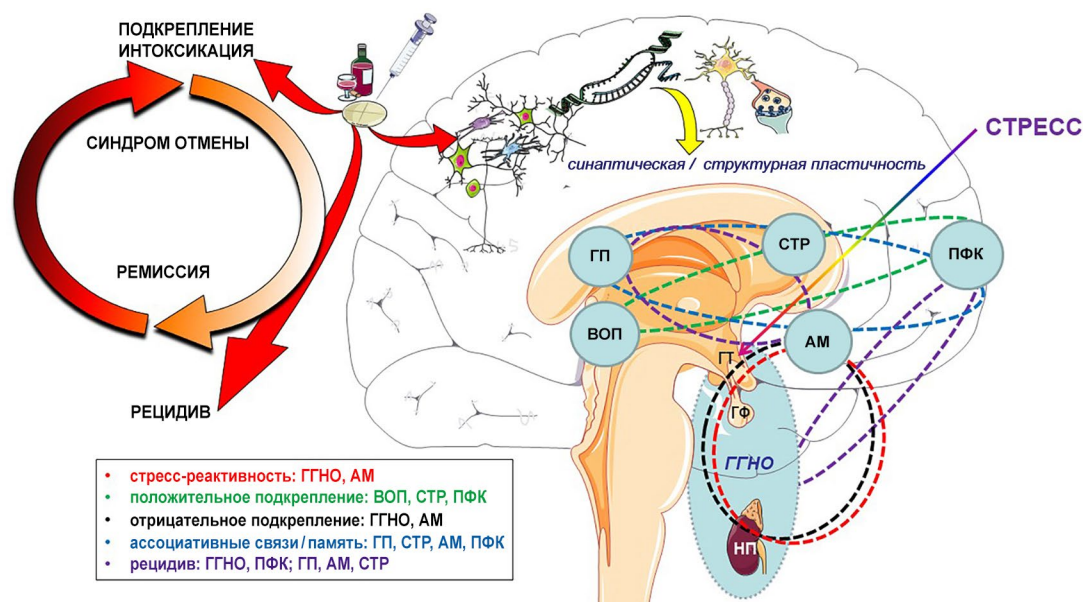


Рис. 1. Участие стресса и нейропластических изменений в формировании порочного круга синдрома патологической зависимости от психоактивных веществ (ПАВ): холистический подход. Развитие зависимости от ПАВ осуществляется на базе фундаментальных механизмов нормального функционирования мозга, включая стресс-реактивность, подкрепление (положительное и отрицательное), обучение и память. Различные ПАВ, наряду со специфическими эффектами, вызывают типовые адаптивные и патологические процессы на молекулярном, клеточном и функциональном уровнях. В процессе формирования зависимости ключевой механизм влияния ПАВ на функционирующую в норме систему положительного подкрепления составляет стимуляция дофаминергических проекций вентральной области покрышки (ВОП) в стриатум (СТР) и действие на префронтальную кору (ПФК). При этом стрессорные факторы, действие которых опосредовано стресс-реактивной гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осью (ГГНО; ГП – гипоталамус, ГФ-гипофиз, НП – надпочечники) во взаимодействии с ядрами амигдалы (АМ) способствуют добровольной хронической интоксикации, которая становится неконтролируемой. Это сопровождается развитием толерантности к ПАВ и формированием условных ассоциативных связей, при этом включается система ключевых структур в процессах научения и памяти: гиппокамп (ГП), ПФК и АМ, которая имеет тесные связи с ГГНО. Прекращение поступления ПАВ при сформированной зависимости сопровождается развитием синдрома отмены (абстинентным синдромом), который, проявляясь на физиологическом и аффективном уровнях, ассоциирован со снижением положительного подкрепления. Абстинентные расстройства становятся новым тяжелым стрессорным фактором, на базе которого формируется отрицательное подкрепление, опосредованное ГГНО и АМ. С дисфункцией ГГНО связано и проявление рецидива, развивающегося на фоне ослабления контроля со стороны ПФК. Реконсолидация памяти – физиологический триггер рецидива, а АМ, ГП и СТР – ключевые структуры. Ассоциированные с развитием зависимости изменения нейропластичности охватывают все уровни, от эпигенетического, молекулярного и синаптического до клеточного и сетевого. Хроническая интоксикация ПАВ приводит как к адаптивным, так и патологическим изменениям экспрессии различных генов, нейрохимическим нарушениям в системах нейромедиаторов и трофических факторов, развитию воспалительного процесса и как результат – структурно-функциональным перестройкам задействованных структур. Следует учесть, что приведенные на рисунке ассоциации структур головного мозга с определенными этапами формирования зависимости достаточно условны и не могут учесть всех известных связей между указанными и другими структурами мозга. Тем не менее, очевидно, что функциональная плеiotропность структур мозга, задействованных в процессах стресса, адаптации, обучения и памяти, характерная для здорового мозга, играет важную роль и при формировании зависимости, с одной стороны, обеспечивая процессы адаптации к интоксикации ПАВ, а с другой стороны, формируя патологический фенотип зависимости. В итоге зависимость от ПАВ реализуется на базе фундаментальных физиологических механизмов функционирования мозга, таких как стресс, подкрепление и аверсия, научение и память. В приведенной на этом рисунке интегративной схеме использована информация, представленная в статьях [12, 13, 18, 25–28], а также шаблонов Servier Medical Art (Servier), предоставляемых по свободной лицензии Creative Commons Attribution 3.0 unported license.

зависимости как aberrантной формы научения и памяти сочетание условных и безусловных стимулов приводит к реконсолидации памяти, что является триггером рецидива. Амигдала, ГП и СТР являются ключевыми структурами этого процесса, а сигнальные каскады, инициируемые дофаминовыми и глутаматными рецепторами, – его моле-

кулярной основой [26]. Рецидив также связывают с ослаблением контроля со стороны ПФК [27]. Нарастание стрессорного влияния, развитие депрессивной симптоматики, которые сопровождаются активацией ГГНО, снижением трофической регуляции и атрофией областей лобной коры являются предикторами рецидива [28]. Череда

положительного и отрицательного подкрепления кристаллизует ассоциативные связи зависимости и нарушает гомеостатические механизмы функционирования ЦНС [29]. Таким образом, синдром патологической зависимости от ПАВ – это порочный круг, состоящий из циклов интоксикации и воздержания с вовлечением анатомических субстратов, специфических для каждого акта (рис. 1).

С увеличением длительности срока воздержания структурно-функциональные нарушения в ЦНС постепенно восстанавливаются [30]. Иными словами, если исключить поступление ПАВ при отсутствии значимого органического повреждения, мозг достигнет если не исходных параметров функционирования, то по крайней мере максимально к ним приблизится. Ключевой аспект зависимости – это влечение к ПАВ, которое при стечении внешних обстоятельств и внутренней готовности приведет к реализации мотивационного акта и последующему рецидиву. Одна из основных задач терапии – стабилизировать ремиссию, предотвратить реконсолидацию памяти, ослабить влечение и мотивацию к употреблению. Разработка подходов к патогенетически обоснованной терапии болезней зависимости основана, в том числе, на понимании важной роли изменений систем нейротрофических факторов в развитии зависимости от ПАВ [31]. В этом выпуске представлена работа, в которой показано, что низкомолекулярные миметики нейротрофина-3 ослабляют соматические проявления синдрома отмены морфина у крыс [32]. С другой стороны, важной проблемой является поиск новых биомаркеров, отражающих процессы, происходящие в головном мозге, при формировании зависимости от ПАВ. В данном выпуске этому аспекту посвящена

обзорная статья о малых внеклеточных везикулах в периферической крови [33].

Подводя итог, можно заключить, что химическая зависимость – поистине удивительный феномен, в основе которого лежит узурпация ПАВ общих молекулярно-клеточных механизмов, структур и нейронных сетей, фундаментальных для нормального функционирования мозга, на базе которых реализуются стрессорный ответ, подкрепление и аверсия, научение и память. В результате формируются состояния aberrантной пластичности, ассоциированные с соматическими изменениями, которые лежат в основе патогенеза и симптоматики зависимости от ПАВ и одновременно являются мишенями для разработки терапии таких зависимостей. При этом важно отметить, что общие механизмы патогенеза на молекулярно-клеточном и сетевом уровне объясняют высокую частоту коморбидности зависимости от ПАВ и многих других психических заболеваний [17, 34, 35].

Вклад авторов. Н.В. Гуляева – концепция, поиск и анализ данных литературы, окончательное редактирование статьи; Д.И. Перегуд – концепция, поиск и анализ данных литературы, написание первичного текста.

Финансирование. Работа поддержана АНО «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении» (соглашение № 0702-1/23).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ciucă Anghel, D. M., Nițescu, G. V., Tiron, A. T., Guțu, C. M., and Baconi, D. L. (2023) Understanding the mechanisms of action and effects of drugs of abuse, *Molecules*, **28**, 4969, <https://doi.org/10.3390/molecules28134969>.
2. Gulyaeva, N. V. (2017) Molecular mechanisms of neuroplasticity: An expanding universe, *Biochemistry (Moscow)*, **82**, 237-242, <https://doi.org/10.1134/S0006297917030014>.
3. Gulyaeva, N. V. (2022) Multi-level plasticity-pathology continuum of the nervous system: functional aspects, *Neurochem. J.*, **16**, 424-428, <https://doi.org/10.1134/S1819712422040092>.
4. Smuts, J. C. (1926) *Holism and Evolution*, Macmillan and Co., Limited, London.
5. Valentino, R. J., Nair, S. G., and Volkow, N. D. (2024) Neuroscience in addiction research, *J. Neural. Transm. (Vienna)*, **131**, 453-459, <https://doi.org/10.1007/s00702-023-02713-7>.
6. Peregud, D. I., and Gulyaeva, N. V. (2024) Contribution of visceral systems to the development of substance use disorders: translational aspects of interaction between central and peripheral mechanisms, *Biochemistry (Moscow)*, **89**, 1868-1888, <https://doi.org/10.1134/S0006297924110026>.
7. Gulyaeva, N. V. (2023) Glucocorticoids orchestrate adult hippocampal plasticity: growth points and translational aspects, *Biochemistry (Moscow)*, **88**, 565-589, <https://doi.org/10.1134/S0006297923050012>.
8. Mikhailitskaya, E. V., Vyalova, N. M., Bokhan, N. A., and Ivanova, S. A. (2024) Alcohol-induced activation of chemokine system and neuroinflammation development, *Biochemistry (Moscow)*, **89**, 1889-1903, <https://doi.org/10.1134/S0006297924110038>.

9. Prokopieva, V. D., Vetlugina, T. P., Epimakhova, E. V., Boiko, A. S., and Bokhan, N. A. (2024) Association of peripheral markers of oxidative stress with clinical parameters and inflammatory factors in alcoholic patients, *Biochemistry (Moscow)*, **89**, 1904-1910, <https://doi.org/10.1134/S000629792411004X>.
10. Airapetov, M. I., Eresko, S. O., Shamaeva, S. A., Bychkov, E. R., Lebedev, A. A., and Shabanov, P. D. (2024) Study of neuroinflammation in the rat hippocampus during ethanol exposure and pharmacological correction with azithromycin: new data and future perspectives, *Biochemistry (Moscow)*, **89**, 1911-1921, <https://doi.org/10.1134/S0006297924110051>.
11. Shamakina, I. Yu., Anokhin, P. K., Ageldinov, R. A., and Kokhan, V. S. (2024) Neuroimmune characteristics of animals with prenatal alcohol intoxication, *Biochemistry (Moscow)*, **89**, 1922-1929, <https://doi.org/10.1134/S0006297924110063>.
12. Cooper, S., Robison, A. J., and Mazei-Robison, M. S. (2017) Reward circuitry in addiction, *Neurotherapeutics*, **14**, 687-697, <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0525-z>.
13. Hayes, A., Herlinger, K., Paterson, L., and Lingford-Hughes, A. (2020) The neurobiology of substance use and addiction: evidence from neuroimaging and relevance to treatment, *BJPsych. Adv.*, **26**, 367-378. doi:10.1192/bja.2020.68.
14. Tan, B., Browne, C.J., Nöbauer, T., Vaziri, A., Friedman, J. M., and Nestler, E. J. (2024) Drugs of abuse hijack a mesolimbic pathway that processes homeostatic need, *Science*, **384**, eadk6742, <https://doi.org/10.1126/science.adk6742>.
15. Wightman, R. M., and Robinson, D. L. (2002) Transient changes in mesolimbic dopamine and their association with 'reward', *J. Neurochem.*, **82**, 721-735, <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2002.01005.x>.
16. Ruisoto, P., and Contador, I. (2019) The role of stress in drug addiction. An integrative review, *Physiol. Behav.*, **202**, 62-68, <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2019.01.022>.
17. Miller, A. P., Bogdan, R., Agrawal, A., and Hatoum, A. S. (2024) Generalized genetic liability to substance use disorders, *J. Clin. Invest.*, **134**, e172881, <https://doi.org/10.1172/JCI172881>.
18. Koob, G. F., and Volkow, N. D. (2010) Neurocircuitry of addiction, *Neuropsychopharmacology*, **35**, 217-238, <https://doi.org/10.1038/npp.2009.110>.
19. Peregud, D. I., Shirobokova, N. I., Kvichansky, A. A., Stepanichev, M. Yu., and Gulyaeva, N. V. (2024) Purmorphamine alters anxiety-like behavior and expression of hedgehog cascade components in rat brain after alcohol withdrawal, *Biochemistry (Moscow)*, **89**, 1938-1949, <https://doi.org/10.1134/S0006297924110087>.
20. Vetrovoy, O. V., Potapova, S. S., Stratilov, V. A., and Tyulkova, E. I. (2024) Prenatal hypoxia predisposes to impaired expression of the *chrna4* and *chrna7* genes in adult Rats without affecting acetylcholine metabolism during embryonic development, *Biochemistry (Moscow)*, **89**, 1950-1960, <https://doi.org/10.1134/S0006297924110099>.
21. Sudakov, S. K., Bogdanova, N. G., Nazarova, G. A., and Zolotov N. N. (2024) Behavioral features and blood enzyme activity in offspring of rats conceived from an alcohol-intoxicated father, *Biochemistry (Moscow)*, **89**, 1930-1937, <https://doi.org/10.1134/S0006297924110075>.
22. Korpi, E. R., den Hollander, B., Farooq, U., Vashchinkina, E., Rajkumar, R., Nutt, D. J., Hyytiä, P., and Dawe, G. S. (2015) Mechanisms of action and persistent neuroplasticity by drugs of abuse, *Pharmacol. Rev.*, **67**, 872-1004, <https://doi.org/10.1124/pr.115.010967>.
23. Nestler, E. J., and Lüscher, C. (2019) The molecular basis of drug addiction: linking epigenetic to synaptic and circuit mechanisms, *Neuron*, **102**, 48-59, <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.01.016>.
24. Liu, X., Wang, F., Le, Q., and Ma, L. (2023) Cellular and molecular basis of drug addiction: The role of neuronal ensembles in addiction, *Curr. Opin. Neurobiol.*, **83**, 102813, <https://doi.org/10.1016/j.conb.2023.102813>.
25. Koob, G. F. (2021) Drug addiction: hyperkatifeia/negative reinforcement as a framework for medications development, *Pharmacol. Rev.*, **73**, 163-201, <https://doi.org/10.1124/pharmrev.120.000083>.
26. Milton, A. L. (2023) Drug memory reconsolidation: from molecular mechanisms to the clinical context, *Transl. Psychiatry*, **13**, 370, <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02666-1>.
27. Garavan, H., Brennan, K. L., Hester, R., and Whelan, R. (2013) The neurobiology of successful abstinence, *Curr. Opin. Neurobiol.*, **23**, 668-674, <https://doi.org/10.1016/j.conb.2013.01.029>.
28. Sinha, R. (2011) New findings on biological factors predicting addiction relapse vulnerability, *Curr. Psychiatry Rep.*, **13**, 398-405, <https://doi.org/10.1007/s11920-011-0224-0>.
29. Ferrer-Pérez, C., Montagud-Romero, S., and Blanco-Gandía, M. C. (2024) Neurobiological theories of addiction: a comprehensive review, *Psychoactives*, **3**, 35-47, <https://doi.org/10.3390/psychoactives3010003>.
30. Parvaz, M. A., Rabin, R. A., Adams, F., and Goldstein, R. Z. (2022) Structural and functional brain recovery in individuals with substance use disorders during abstinence: a review of longitudinal neuroimaging studies, *Drug Alcohol Depend.*, **232**, 109319, <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2022.109319>.
31. Peregud, D. I., Baronets, V. Y., Terebilina, N. N., and Gulyaeva, N. V. (2023) Role of BDNF in neuroplasticity associated with alcohol dependence, *Biochemistry (Moscow)*, **88**, 404-416, <https://doi.org/10.1134/S0006297923030094>.

32. Kolik, L. G., Konstantinipolsky, M. A., Nikolaev, S. V., Logvinov, I. O., Antipova, T. A., and Gudasheva, T. A. (2024) Low-molecular neurotrophin-3 mimetics with different patterns of postreceptor signaling activation attenuate differentially morphine withdrawal in rats, *Biochemistry (Moscow)*, **89**, 1961-1969, <https://doi.org/10.1134/S0006297924110105>.
33. Severtsev, V. V., Pavkina, M. A., Ivanets, N. N., Vinnikova, M. A., and Yakovlev, A. A. (2024) Extracellular vesicles as potential biomarkers in addictive disorders, *Biochemistry (Moscow)*, **89**, 1970-1984, <https://doi.org/10.1134/S0006297924110117>.
34. Nardi, W. R., Kelly, P., Roy, A., Becker, S., Brewer, J., and Sun, S. (2024) A systematic review and meta-analysis of psychosocial interventions for persons with comorbid anxiety and substance use disorders, *J. Subst. Use Addict. Treat.*, **165**, 209442, <https://doi.org/10.1016/j.josat.2024.209442>.
35. De Aguiar, A. C. L., and Bloc, L. G. (2024) Transdiagnosis of alcohol use and psychopathologies: a systematic review, *Addict. Behav. Rep.*, **19**, 100543, <https://doi.org/10.1016/j.abrep.2024.100543>.

AN INTRICATED *pas de deux* OF ADDICTED BRAIN AND BODY IS ORCHESTRATED BY STRESS AND NEUROPLASTICITY

N. V. Gulyaeva^{1,2*} and D. I. Peregud^{1,3}

¹ *Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences,
117485 Moscow, Russia; e-mail: nata_gul@ihna.ru*

² *Research and Clinical Center for Neuropsychiatry of Moscow Healthcare Department,
115419 Moscow, Russia*

³ *Federal State Budgetary Institution "V. Serbsky National Medical Research Center
for Psychiatry and Drug Addiction" of the Ministry of Health of the Russian Federation,
119034 Moscow, Russia*

Dependence on psychoactive substances is a phenomenon that is based on the alterations of common molecular cellular mechanisms, structures and neuronal networks underlying normal brain functioning and realizing stress response, reinforcement and aversion, learning and memory. As a result, aberrant neuroplasticity states associated with somatic changes are formed, which determine the pathogenesis and symptoms of chemical dependence and at the same time can be considered as targets for the development of therapies for such addictions. An integrative scheme of stress and neuroplastic changes participation in the formation of the vicious circle of pathological substance dependence syndrome based on a holistic approach is presented.

Keywords: psychoactive substances, addiction, brain, stress, neuroplasticity, neuroendocrine mechanisms