

УДК 616.89-008.441.13-092:616.8-097
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-3-127-137>

Нейромедиаторы, факторы нейроиммунного воспаления и эндокринной регуляции при алкогольной зависимости

Ветлугина Т.П., Епимахова Е.В., Прокопьева В.Д., Шумилова С.Н., Воеводин И.В.

*Научно-исследовательский институт (НИИ) психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4*

РЕЗЮМЕ

Алкогольная зависимость остается глобальной медико-социальной проблемой, несмотря на достигнутые успехи в изучении патогенеза заболевания и многообразие существующих методов лечения. Это определяет актуальность дальнейших исследований, направленных на раскрытие сложных нейробиологических эффектов этанола на организм человека. Фундаментальные знания механизмов формирования и течения алкогольной зависимости являются теоретической базой для разработки новых патогенетически обоснованных методов профилактики, диагностики и лечения расстройств, связанных с алкоголем, что будет способствовать повышению социального функционирования пациентов, снижению экономических потерь от социально-значимых заболеваний.

Цель: анализ современных исследований российских и зарубежных авторов, касающихся изучения роли нейромедиаторов, факторов нейроиммунного воспаления и эндокринной регуляции в патогенезе алкогольной зависимости.

Ключевые слова: алкогольная зависимость, алкоголизм, нейромедиаторы, нейроиммунное воспаление, кортикотропин-рилизинг фактор, кортизол

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Статья подготовлена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 25-25-00188, <https://rscf.ru/en/project/25-25-00188/>).

Для цитирования: Ветлугина Т.П., Епимахова Е.В., Прокопьева В.Д., Шумилова С.Н., Воеводин И.В. Нейромедиаторы, факторы нейроиммунного воспаления и эндокринной регуляции при алкогольной зависимости. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(3):127–137. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-3-127-137>.

Neurotransmitters, factors of neuroimmune inflammation and endocrine regulation in alcohol dependence

Vetlugina T.P., Epimakhova E.V., Prokopieva V.D., Shumilova S.N., Voevodin I.V.

*Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMС), Russian Academy of Sciences
4 Aleutskaya St., 634014 Tomsk, Russian Federation*

ABSTRACT

Alcohol dependence remains a global medical and social issue, despite the advancements in studying its pathogenesis and the diversity of available treatment methods. This determines the relevance of further research

aimed at revealing the complex neurobiological effects of ethanol on the human body. A fundamental knowledge of the mechanisms of formation and course of alcohol dependence is the theoretical basis for the development of new pathogenetically substantiated methods of prevention, diagnosis, and treatment of alcohol-related disorders, which will contribute to enhancing the social functioning of patients and reducing the economic burden of socially significant diseases.

The aim of the review was to analyze recent studies conducted by Russian and foreign authors on the role of neurotransmitters, neuroimmune inflammation factors, and endocrine regulation in the pathogenesis of alcohol dependence.

Keywords: alcohol dependence, alcoholism, neurotransmitters, neuroimmune inflammation, corticotropin-releasing factor, cortisol.

Conflict of interest. The authors declare no apparent and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The publication was prepared with the financial support of the grant of the Russian Science Foundation (Project No. 25-25-00188, <https://rscf.ru/en/project/25-25-00188/>)

For citation: Vetlugina T.P., Epimakhova E.V., Prokopieva V.D., Shumilova S.N., Voevodin I.V. Neurotransmitters, factors of neuroimmune inflammation and endocrine regulation in alcohol dependence. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(3):127–137. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-3-127-137>.

ВВЕДЕНИЕ

Алкогольная зависимость (алкоголизм) как одно из основных зависимых состояний остается серьезной медико-социальной проблемой в России и во всем мире в связи с неуклонным ростом этой патологии, тяжестью ее последствий, низкой эффективностью лечения. Злоупотребление алкоголем приводит к росту преступности, насилия, сиротства, вызывает особенно высокий уровень инвалидности и смертности среди мужчин 40–60 лет, которые в этом возрасте обладают наибольшей продуктивностью в социальной и профессиональной сферах деятельности. Одним из подходов к решению проблемы по снижению темпов прироста болезней зависимости являются новые методы диагностики, индивидуальной предикции и эффективной терапии, разрабатываемые на основе фундаментальных знаний патогенеза заболевания.

Ключевую роль в формировании зависимости играют нейромедиаторные системы мозга, в первую очередь дофаминергическая, функциональное состояние которой связано с активностью других систем [1–3]. Алкоголь и продукты его метаболизма, в частности ацетальдегид, активируют периферические клетки иммунной системы и микроглию с повышением синтеза провоспалительных цитокинов и других медиаторов нейроиммунного воспаления, влияющих на тяжесть заболевания, когнитивные и поведенческие характеристики [4, 5]. Длительное потребление алкоголя и повторяющиеся циклы отмены являются стрессорами, стимулирующими гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (ГГНС)

и синтез глюкокортикоидов, вызывая дисрегуляцию систем вознаграждения мозга и поддерживая алкогольную мотивацию [6, 7].

Целью обзора является анализ современных исследований российских и зарубежных авторов, касающихся изучения роли нейромедиаторов, факторов нейроиммунного воспаления и эндокринной регуляции в патогенезе алкогольной зависимости.

Поиск литературных источников проведен за последние 15 лет с использованием электронно-поисковой системы PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) и научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU (<https://www.elibrary.ru/>). Поиск информации проводился по следующим ключевым словам: алкогольная зависимость, алкоголизм, нейробиология алкоголизма, нейромедиаторы, факторы воспаления, цитокины, гормоны (alcohol dependence, alcoholism, neurobiology of alcoholism, neurotransmitters, inflammatory factors, cytokines, hormones). В обзор включены 88 публикаций (клинические и экспериментальные исследования, метаанализы, рандомизированные контролируемые исследования, обзоры), соответствующие исследуемой проблеме.

НЕЙРОМЕДИАТОРЫ

Этанол преодолевает гематоэнцефалический барьер, изменяя нейрохимические процессы мозга, вызывая ремоделирование синапсов, регулирующих эмоции, мотивационную сферу, поведение человека в целом. К настоящему времени основным нейрофизиологическим механизмом формирования зависимости от психоактивных веществ (ПАВ) считается

эмоционально-позитивные реакции, возникающие в ответ на химическое действие алкоголя и других ПАВ на отделы мозга, где располагается система подкрепления [2, 8, 9].

Многoletние исследования, проведенные в Национальном научном центре наркологии (г. Москва), установили ведущую роль дофамина (ДА) в формировании зависимости от алкоголя и других ПАВ, описан «порочный круг», лежащий в основе формирования зависимости, который характеризуется сменой периодов повышения и снижения уровня ДА при потреблении алкоголя, при синдроме отмены и в ремиссии. Показано, что уровень ДА положительно коррелирует с тяжестью абстинентного синдрома; повышенный уровень ДА в начальном периоде формирования ремиссии затем снижается и, как правило, остается ниже нормы, что может свидетельствовать о дефиците ДА как основы сохраняющегося патологического влечения к ПАВ [8].

Хроническое употребление этанола приводит к долговременным изменениям в дофаминергической системе, затрагивая нейросети, связанные с механизмами вознаграждения и зависимого поведения [9]. В экспериментальных исследованиях показано, что острая и хроническая алкогольная интоксикация сопровождается наиболее выраженными изменениями активности мезолимбической дофаминергической системы у крыс, что подтверждает вовлеченность этой системы в нейробиологию воздействия алкоголя [10, 11]. Алкоголь активирует дофаминергические нейроны в вентральной области покрышки среднего мозга, что приводит к повышенному высвобождению дофамина в корково-лимбических областях переднего мозга, а ингибирование дофаминовых рецепторов D₂ их антагонистом сульпиридином снижало самостоятельное введение алкоголя животными [12, 13].

Показано, что долговременное потенцирование или подавление корковой активности, передаваемой в полосатое тело, экспрессирующее дофаминовые рецепторы D₁, контролирует поведение экспериментальных животных, связанное с поиском алкоголя [14]. У животных с возрастающим по времени предпочтением алкоголя выявлено более выраженное снижение экспрессии мРНК рецепторов D₁, D₂ в стриатуме по сравнению с крысами, контролирующими потребление на постоянно низком уровне, и теми, у которых показатели предпочтения были постоянно высокими [15].

Используемые в клинических исследованиях методы нейровизуализации расширили понимание нейробиологии алкоголизма. Оценивая 30-летние результаты применения функциональной магнитно-ре-

зонансной томографии (фМРТ), D. Nutt и соавт. (2021) отмечают значительный вклад этих исследований в раскрытие механизмов вознаграждения и нейроадаптации, возникающих в результате хронического употребления алкоголя, и роли ДА–нейротрансмиссии. В то же время авторы указывают на определенные противоречия имеющихся к настоящему времени данных и необходимость дальнейших лонгитюдных исследований в этом направлении с целью выявления биологических маркеров для прогноза формирования зависимости и разработки новых методов терапии пациентов на всех этапах заболевания [2].

Проведено лонгитюдное исследование социально пьющих лиц (бытовое пьянство) с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), целью которого являлось выявление возможности применения дофаминовых рецепторов D₂ полосатого тела в качестве предикторов развития алкогольной зависимости. При наблюдении обследуемых лиц через 8–16 лет после ПЭТ-сканирования авторами не было обнаружено доказательств о связи между доступностью D₂-рецепторов и последующим развитием расстройства, связанного с употреблением алкоголя [16]. Эти результаты также свидетельствуют о необходимости продолжения исследований с применением методов нейровизуализации.

В целом полученные разными авторами данные о роли дофаминергической нейротрансмиссии зависят от методов исследования, изучаемой области мозга, продолжительности употребления алкоголя и типа исследуемого поведения, связанного с поиском алкоголя. При этом ДА и те отделы мозга, в которых этот медиатор активно синтезируется и функционирует, остаются ключевыми в формировании синдрома зависимости и мишенями при трансляционных исследованиях [17, 18].

Важную роль в формировании алкогольной зависимости выполняют и другие нейромедиаторы, в частности, γ -аминомасляная кислота (ГАМК), глутамат, серотонин.

Хроническое действие этанола приводит к нарушению баланса тормозных и возбуждающих нейромедиаторов, и основным тормозным нейротрансмиттером мозга является ГАМК. В.М. Roberts, E.F. Lopes, S.J. Cragg (2021), анализируя публикации, посвященные модуляции высвобождения дофамина в полосатом теле через аксональные механизмы, приводят доказательства, что ГАМК ингибирует активность дофаминовых нейронов, базальный и индуцированный синтез ДА, тормозит высвобождение ДА, снижая общий уровень ДА-нейромедиации; ГАМК может модулировать выход ДА, воздействуя на метаботропные рецепторы ГАМК_A и ГАМК_B [19].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании оценивалась роль рецептора ГАМК_B в нейробиологии поведения, связанного с алкоголем. Прием пациентами с алкогольной зависимостью селективного агониста рецептора ГАМК_B баклофена оказывал положительный эффект на некоторые клинические характеристики заболевания, и максимальная концентрация баклофена в плазме крови отрицательно коррелировала с тягой (крейвингом) к алкоголю [20, 21]. Эти данные, а также доклинические исследования показывают, что модуляторы ГАМК_B рецепторов, в частности баклофен, нормализуют нарушенную ГАМКергическую передачу и имеют высокий трансляционный потенциал для лечения расстройств, связанных с употреблением алкоголя [22].

Основным возбуждающим нейротрансмиттером является глутамат. Важную роль играет глутаматергическая передача сигналов, осуществляемая ионотропными (NMDA, AMPA) и метаботропными (сопряженными с G-белками – mGluR) глутаматными рецепторами, нарушение функций которых, индуцированное этанолом в разных отделах мозга, приводит к выраженным изменениям глутаматергической нейромедиации [23]. При проведении исследований с применением ПЭТ у лиц с алкогольной зависимостью получены доказательства роли метаботропных глутаматных рецепторов подтипа 5 (mGluR5) в клинических особенностях заболевания. Авторами было обнаружено повышенное связывание mGluR5 в различных областях мозга, с особенно выраженным сигналом в миндалевидном теле, который был связан с меньшей тягой к алкоголю [24].

Анализ экспериментальных данных показал, что однократное (острое) введение этанола обычно ингибирует глутаматергическую нейротрансмиссию, в то время как хроническое употребление этанола усиливает ее, вызывая гипертрофическое состояние и тревожность, характерные для абстинентного синдрома. Длительное воздействие этанола способствует усилению глутаматергической активности, что сопровождается изменениями нейропластичности в ключевых областях мозга, включая базолатеральное и центральное ядра миндалевидного комплекса. Эти нарушения могут ослаблять поведенческую гибкость, способствовать формированию поискового поведения и увеличивать вероятность рецидива [25, 26]. Результаты анализа подтверждают гипотезу о том, что некоторые эффекты хронического воздействия этанола опосредованы его влиянием на функции, связанные с синаптической передачей ГАМК и глутамата, и эти эффекты играют важную роль в поддержании зависимости.

Исследуется возможность применения в терапии больных алкоголизмом различных препаратов (прегабалина, габапентина), модулирующих систему ГАМК и глутамата, показана перспективность этих нейромедиаторных систем в качестве фармакологической мишени патогенетической терапии алкогольной зависимости [27, 28]. Такие исследования позволяют получить новые данные о механизмах развития алкогольной зависимости и выявить биомаркеры эффективности лечения.

Серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-НТ) – нейротрансмиттер, регулирующий настроение, сон, аппетит, обучение, память и другие физиологические функции организма. Различные типы рецепторов серотонина в ЦНС преобразуют химический сигнал, индуцируемый серотином, в функциональные изменения в принимающей сигнал клетке. D. Most, L. Ferguson, R.A. Harris (2014), анализируя исследования молекулярных основ алкоголизма, приводят данные участия серотонина в опосредовании однократного и хронического действия алкоголя. Показано, что повышенная серотонинергическая передача связана с меньшим потреблением алкоголя, а сниженная – с большим, как в экспериментальных моделях, так и у лиц с алкогольной зависимостью [29].

Применение серотонинергических средств (СИОЗС, бупирона) приводило к снижению употребления алкоголя во всех моделях алкоголизма [30, 31]. Исследования серотонина в тромбоцитах больных алкоголизмом, поступивших на лечение, показало повышение его концентрации к 12-му дню терапии, причем это повышение совпадало со снижением тяжести симптомов абстиненции и улучшением клинического состояния пациентов [32]. При исследовании лиц с алкогольной и никотиновой зависимостью, разделенных на различные фенотипы (возраст начала злоупотребления алкоголем, наличие абстинентного синдрома, алкогольного психоза, агрессии и др.), в тромбоцитах некурящих пациентов выявлена связь низкой концентрации 5-НТ с тяжестью алкогольной зависимости, у курильщиков – с поздним началом злоупотребления алкоголем. Высказывается возможность применения тромбоцитарного 5-НТ в качестве периферического маркера различных фенотипов расстройств, связанных с алкоголем [33]. Функции серотонина и роль серотонинергической системы в аддиктивном поведении подробно представлены в монографии [34].

В совокупности анализ литературы показывает, что модуляция алкоголем дофаминергических, ГАМКергических, глутаматергических, серотонинергических систем мозга является важнейшим молекулярным механизмом формирования алкогольной зависимости и потенциальной мишенью для лечения.

ФАКТОРЫ НЕЙРОИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Значимую роль в патогенезе алкогольной зависимости играет нейроиммунное воспаление. В экспериментальных исследованиях показано, что острое и хроническое потребление этанола активирует резидентные макрофаги головного мозга – микроглию. Активация микроглии приводит к повышенной секреции медиаторов цитокинов, таких как белок группы высокой подвижности B1 (HMGB1), которые через многие подтипы Toll-подобных рецепторов (TLR) запускают внутриклеточные молекулярные каскады реакций с усилением экспрессии провоспалительных цитокинов и развитием нейровоспаления. При этом ключевая роль отводится TLR4-зависимой сигнализации [35, 36]. Нейроиммунное воспаление оказывает негативный эффект на функции нейронов структур мозга, связанных с поведением, эмоциями, способствует развитию и поддержанию алкогольной патологии.

В ряде обзоров последних лет приведен анализ результатов исследований вклада нейроиммунной активации и нейроиммунного воспаления в формирование алкогольной зависимости [5, 37–39]. Повторяющиеся циклы запой – отмена алкоголя вызывают стойкую индукцию рецепторов HMGB1, mPNC и TLR в мозге, что, возможно, лежит в основе потери контроля над поведением, импульсивности и беспокойства, способствуя поиску вознаграждения и повышая риск развития расстройств, связанных с употреблением алкоголя [40, 41].

При употреблении алкоголя желудочно-кишечный тракт подвергается воздействию экзогенного этанола в наибольшей концентрации. Алкоголь и продукт его метаболизма – ацетальдегид нарушают комплекс плотных контактов между клетками эпителия кишечника и увеличивают его проницаемость. Дисфункция кишечного барьера способствует выходу в кровь бактериальных компонентов, таких как липополисахарид бактериального эндотоксина (ЛПС), других патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (ПАМП – PAMPs), внутриклеточных белков. Эти молекулы активируют иммунную систему, главным образом через TLR4 иммунных клеток, повышая уровень циркулирующих цитокинов, действуя как индукторы воспаления в отсутствие патогенов – так называемое стерильное воспаление [42–44]. В клинических исследованиях у активно пьющих лиц установлены высокие уровни сывороточного ЛПС, пептидогликана, других маркеров воспаления, в частности интерлейкина IL-8 и IL-1 β , уровни которых коррелировали с количе-

ством потребляемого алкоголя, с тягой к алкоголю (крейвингом), снижаясь после воздержания [45, 46].

Анализ имеющихся данных свидетельствует об изменении у больных алкоголизмом профиля сывороточных цитокинов, как правило, в сторону увеличения провоспалительных медиаторов, способствуя формированию алкоголь обусловленных патологий [47–49]; выявлены взаимосвязи медиаторов воспаления с тяжестью алкогольной зависимости, когнитивными и поведенческими характеристиками [4, 50]. Результат метаанализа исследований цитокинов у больных алкоголизмом показал, что подавляющее большинство публикаций подтверждают наличие аномального профиля циркулирующих противо/провоспалительных цитокинов у пациентов по сравнению с контролем и варьирует в зависимости от различных стадий заболевания. Повышенные уровни провоспалительных цитокинов (интерлейкинов IL-6, фактора некроза опухоли TNF α , IL-8, IL-12) связаны с тяжестью зависимости, синдромом отмены алкоголя и тягой к алкоголю [51]. Основываясь на этих данных, ряд цитокинов/хемокинов был предложен в качестве перспективных биомаркеров чрезмерного потребления алкоголя и прогноза течения алкоголизма [4, 50].

Периферические цитокины, в частности IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF α , могут проникать через гемато-энцефалический барьер по различным механизмам и усиливать нейровоспаление и нейроадаптивные изменения в ЦНС [52]. В серии обзоров приводятся данные исследований, указывающих на то, что цитокины оказывают воздействие на окружающие нейроны, регулируя функцию нейромедиаторов и нейротрансмиссию [37, 53–55].

ФАКТОРЫ ЭНДОКРИННОЙ РЕГУЛЯЦИИ

Влияние алкоголя на эндокринную систему широко исследуется. Считается, что длительное потребление алкоголя, повторяющиеся циклы отмены являются стрессорами, которые приводят к эндокринной дисрегуляции и нейроадаптивным изменениям, механизмы которых обсуждаются в ряде обзоров [6, 56–58]. Сведения, представленные в этих обзорах, можно кратко обобщить в следующих положениях: длительное потребление алкоголя и его отмена являются мощным стрессовым фактором, который стимулирует ГГНС и синтез глюкокортикоидов; активация ГГНС приводит к множественным нейроадаптивным изменениям в системах вознаграждения и стресс-системах мозга, поддерживающих повышенную мотивацию к потреблению алкоголя и во многом определяющих патологическую тягу к алкоголю (крейвинг) и рецидив у зависимых пациентов.

Данные литературы свидетельствует о том, что алкоголь может напрямую активировать ГГНС, воздействуя на кортикотропин-рилизинг фактор (Corticotropin-Releasing Factor, CRF), нарушая регуляцию передачи сигналов CRF в гипоталамических и экстрагипоталамических областях мозга. Активация системы CRF может способствовать изменению поведения, связанному с алкоголем, развитию негативных эмоциональных реакций, особенно во время состояний отмены, компульсивному реагированию и вызванному стрессом возобновлению поиска ПАВ [59, 60]. Действия CRH опосредуются двумя подтипами рецепторов, сопряженных с G-белком – CRH1 и CRH2, и поведенческие реакции на стресс опосредуются преимущественно рецепторами CRH1 [61].

Кортикотропин-рилизинг-фактор (кортикотропин-рилизинг-гормон, кортиколиберин) – нейропептид, экспрессируется нейронами по всей центральной нервной системе, является основным регулятором системы стресса мозга и ключевым фактором перехода от ремиссии к поиску психоактивных веществ с целью облегчения отрицательных эмоциональных состояний острой отмены и затяжного воздержания [62–64]. В экспериментальных и клинических исследованиях предпринимаются попытки продвижения антагонистов рецептора 1 кортикотропин-рилизинг фактора (CRF1) в качестве потенциальных терапевтических средств.

Так, показано, что антагонист CRF1 веруцерфонт подавляет вызванный стрессом поиск алкоголя у крыс [65]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании не было обнаружено клинического эффекта антагониста рецептора CRF1 пексацерфонта у лиц с алкогольной зависимостью и высокой тревожностью [66]. М.М. Weera, N.W. Gilpin (2024), анализируя исследования терапевтического потенциала антагонистов CRF1, отмечают, что клинические испытания на индивидах с тревогой, депрессией, расстройством, связанным с употреблением алкоголя, в основном дали отрицательные результаты. В то же время дальнейшие исследования в этом направлении могут привести к новым терапевтическим средствам для облегчения состояния у пациентов при данных патологиях [67].

Ключевым стресс-реализующим гормоном является кортизол – глюкокортикоидный гормон стероидной природы, который секретируется корой надпочечников под воздействием адренокортикотропного гормона (АКТГ). Секреция АКТГ, в свою очередь, стимулируется кортикотропин-рилизинг-фактором. Высокие уровни кортизола, коррелирующие с тяжестью клинического состояния, выявлены в биологических жидкостях (сыворотка, плазма, спинномозго-

вая жидкость) больных с алкогольным абстинентным синдромом, с алкогольным делирием, у злоупотребляющих алкоголем лиц [7, 68–70].

В рамках двойного слепого плацебо-контролируемого клинического и лабораторного исследования протестировано применение для лечения алкогольной зависимости антагониста глюкокортикоидных рецепторов (GR) мифепристона (Mifepristone). У пациентов, получавших мифепристон, по сравнению с плацебо, наблюдалось существенное снижение тяги к алкоголю и потребления алкоголя в течение недельного этапа лечения и недельного периода после терапии [71]. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с алкогольной зависимостью изучено влияние на крейвинг однократного перорального приема кортизола [72]. Установлено, что введение кортизола значительно усиливало крейвинг в первый день тестирования при менее тяжелой форме заболевания и уменьшало у пациентов с более тяжелой формой. Авторы заключают, что разные эффекты кортизола на крейвинг в зависимости от тяжести заболевания пока трудно объяснить, и подчеркивают важность разработки новых подходов к лечению, направленных на нейробиологические нарушения, опосредованные алкоголем.

G.F. Koob, N.D. Volkow (2016) рассматривают зависимость от ПАВ в контексте трехэтапного цикла: запой/интоксикация; абстиненция/негативные эмоции; озабоченность/ожидание [9]. Дисрегуляция нейротрансмиссии происходит в трех функциональных доменах: побудительная значимость/патологические привычки, негативные эмоциональные состояния и исполнительная функция, которые опосредованы основными элементами нейросхем (базальные ганглии, расширенная миндалина и префронтальная кора). Нарушение исполнительной функции на этапе озабоченности/ожидания приводит к тяге к алкоголю и сохранению цикла зависимости. Для каждой стадии характерны специфические изменения в нейротрансмиссивных и нейромодуляторных системах, проявляющиеся в ключевых компонентах нейросхем – базальных ганглиях, расширенном миндалевидном комплексе и префронтальной коре. Конспективно, соответственно стадиям, это: увеличение нейротрансмиссии дофамина и глутамата; снижение функции дофамина компонента системы вознаграждения и рекрутирование нейротрансмиттеров стресса; нарушение регуляции пептидергических нейромодуляторных систем (глутамат/ГАМК). Применение трехэтапной модели позволит индивидуализировать лекарственные методы лечения алкогольной зависимости [73].

Важным аспектом нейробиологии действия ПАВ, обсуждаемым в обзорах литературы, являются положительное и отрицательное подкрепления [74–77]. Положительное подкрепляющее действие алкоголя, вызывающее желательные приятные эффекты, в первую очередь опосредовано дофамином, опиоидными пептидами, серотонином, ГАМК. Отрицательное подкрепление, ассоциированное с негативным эмоциональным состоянием, связано с усилением рекрутирования кортикотропин-рилизинг фактора и глутаматергических систем и снижением ГАМК-трансмиссии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ современного состояния рассматриваемой в обзоре проблемы показывает, что главной целью исследований в мировой науке является разработка новых стратегий повышения эффективности терапии алкоголизма, предупреждения ранних рецидивов заболевания. Для реализации этой цели современные и будущие исследования должны быть направлены на дальнейшее раскрытие сложных нейробиологических эффектов этанола, идентификацию молекулярных фармакологических мишеней, поиск измеримых объективных маркеров этапов течения заболевания.

Алкоголизм – хроническое заболевание со сменой периодов рецидив/ремиссия. Имеются разные подходы к определению ремиссии и исчислению ее длительности. В отечественной наркологии чаще всего исчисление ремиссии начинается через 1 мес полного воздержания от алкоголя и исчезновения симптомов интоксикации [78]. Несмотря на многообразие методов лечения алкоголизма, проблема формирования и устойчивости терапевтической ремиссии продолжает оставаться актуальной. После прохождения курса лечения лишь 50% больных удерживались в трезвости до 3 мес, для 34% больных лечение не представляло преград к дальнейшему употреблению алкоголя [79] и только 7,1% лиц со злоупотреблением алкоголем сообщили о воздержании в течение 2 лет [80].

Однолетний период наблюдения 877 пациентов после амбулаторного лечения показал, что около 65% обследованных хотя бы 1 раз за время наблюдения переходили от ремиссии к рецидиву [81]. Состояние ремиссии при алкогольной зависимости нестабильное, динамическое, его нельзя считать близким к психическому здоровью, поскольку в клинической структуре перманентно присутствует разной степени выраженности патологическое влечение к алкоголю (крейвинг) – стержневой синдром зависимости, и его актуализацию относят к одной из основных причин рецидива заболевания [78, 82–85].

Особую актуальность для повышения эффективности терапии и стабильности ремиссии приобретает проблема поиска путей предотвращения рецидива, в частности, поиска маркеров-предикторов актуализации крейвинга. В психиатрии и наркологии, наряду с важностью дорогостоящих технологий нейровизуализации и омиксных технологий, отмечается перспективность быстро расширяющейся области исследований по поиску периферических биомаркеров, обеспечивающих доступные неинвазивные методы мониторинга течения заболевания и эффективности терапии. В роли таких биомаркеров исследователи чаще всего рассматривают факторы воспаления, окислительного стресса, эндокринные медиаторы реакции на стресс [86–88].

Необходимо отметить большую целесообразность использования в качестве маркеров-предикторов крейвинга не отдельных параметров, а комплекса периферических биомаркеров, отражающих взаимосвязанные процессы патогенеза алкогольной зависимости – нейромедиацию, нейроиммунное воспаление, эндокринную регуляцию. Такой метод повысит ценность и надежность результатов клинико-биологических исследований, которые можно было бы применять для персонализированного подхода к лечению на основе индивидуальных профилей пациентов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Анохина И.П. Основные биологические механизмы зависимости от психоактивных веществ. *Вопросы наркологии*. 2013;6:40–59. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21074215>
2. Nutt D., Hayes A., Fonville L., Zafar R., Palmer E.O.C., Paterson L. et al. Alcohol and the brain. *Nutrients*. 2021;13(11):3938. DOI: 10.3390/nu13113938.
3. Gimenez-Gomez P., Le T., Martin G.E. Modulation of neuronal excitability by binge alcohol drinking. *Front. Mol. Neurosci.* 2023;16:1098211. DOI: 10.3389/fnmol.2023.1098211.
4. Manzardo A.M., Poje A.B., Penick E.C., Butler M.G. Multiplex immunoassay of plasma cytokine levels in men with alcoholism and the relationship to psychiatric assessments. *Int. J. Mol. Sci.* 2016;17(4):472. DOI: 10.3390/ijms17040472.
5. Coleman L.G.Jr, Crews F.T. innate immune signaling and alcohol use disorders. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2018;248:369–396. DOI: 10.1007/164_2018_92.
6. Проскурякова Т.В., Шамакина И.М., Шоханова В.А., Тарабарко И.Е., Анохина И.П. Активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в условиях однократного и хронического действия психоактивных веществ и в период их отмены. *Наркология*. 2017;16(10):84–98. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30622038>.
7. Blaine S.K., Nautiyal N., Hart R., Guarnaccia J.B., Sinha R. Craving, cortisol and behavioral alcohol motivation responses to stress and alcohol cue contexts and discrete cues in binge

- and non-binge drinkers. *Addict. Biol.* 2019;24(5):1096–1108. DOI: 10.1111/adb.12665.
8. Анохина И.П. Основные биологические механизмы болезней зависимости от психоактивных веществ. Вопросы наркологии. 2017;(2-3):15–41. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30103919>
9. Koob G.F., Volkow N.D. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry.* 2016;3(8):760–773. DOI: 10.1016/S2215-0366(16)00104-8.
10. Михайлова М.А., Гайнетдинов Р.Р. Влияние острой инъекции этанола на мезолимбическую систему дофамина свободноподвижных крыс. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2019;105(7):853–860. DOI: 10.1134/S0869813919070069.
11. Лелевич С.В., Гуца В.К., Дорошенко Е.М. Нарушения нейромедиации в головном мозге крыс при алкогольной интоксикации и их коррекция. Вестник Гродненского государственного университета имени Янки Купалы. Серия 5. Экономика. Социология. Биология. 2020;10(1):150–158. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42367025>
12. Ding Z.M., Ingraham C.M., Rodd Z.A., McBride W.J. The reinforcing effects of ethanol within the posterior ventral tegmental area depend on dopamine neurotransmission to forebrain cortico-limbic systems. *Addict. Biol.* 2015;20:458–468. DOI: 10.1111/adb.12138.
13. Engleman E.A., Ingraham C.M., Rodd Z.A., Murphy J.M., McBride W. J., Ding Z.M. The reinforcing effects of ethanol within the prefrontal cortex and ethanol drinking: Involvement of local dopamine D2 receptor-mediated neurotransmission. *Drug and Alcohol Dependence.* 2020;214:108165. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2020.108165.
14. Ma T., Cheng Y., Roltsch Hellard E., Wang X., Lu J., Gao X., et al. Bidirectional and long-lasting control of alcohol-seeking behavior by corticostriatal LTP and LTD. *Nature Neuroscience.* 2018;21:373–383. DOI: 10.1038/s41593-018-0081-9.
15. Анохин П.К., Разумкина Е.В., Шамакина И.Ю. Сравнительный анализ экспрессии мРНК-дофаминовых рецепторов, тирозингидроксилазы и дофамин-транспортного белка в мезолимбической системе крыс с различным уровнем потребления алкоголя. *Нейрохимия.* 2019;36(2):119–127. DOI: 10.1134/S1027813319010035.
16. Jangard S., Jayaram-Lindström N., Isacson N.H., Matheson G.J., Plavén-Sigray P., Franck J., et al. Striatal dopamine D2 receptor availability as a predictor of subsequent alcohol use in social drinkers. *Addiction.* 2023;118(6):1053–1061. DOI: 10.1111/add.16144.
17. Анохина И.П. Новый взгляд на роль дофамина в механизмах формирования алкогольной зависимости. *Вопросы наркологии.* 2021;201(6):17–27. DOI: 10.47877/0234-0623_2021_06_17.
18. Кибитов А.О., Рыбакова К.В., Бродянский В.М., Бернцев В.А., Скурат Е.П., Крупицкий Е.М. Сравнительный фармакогенетический анализ эффективности дисульфирама и цианамида при стабилизации ремиссии при синдроме зависимости от алкоголя: ключевая роль полиморфизма генов дофаминовой нейромедиации. *Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева.* 2024;58(1):115–130. DOI: 10.31363/2313-7053-2024-833.
19. Roberts B.M., Lopes E.F., Cragg S.J. Axonal modulation of striatal dopamine release by local γ -aminobutyric acid (GABA) signalling. *Cells.* 2021;10(3):709. DOI: 10.3390/cells10030709.
20. Farokhnia M., Sheskie M.B., Lee M.R., Le A.N., Singley E., Bouhla S. et al. Neuroendocrine response to GABA-B receptor agonism in alcohol-dependent individuals: Results from a combined outpatient and human laboratory experiment. *Neuropharmacology.* 2018;137:230–239. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2018.04.011.
21. Farokhnia M., Deschaine S.L., Sadighi A., Farinelli L.A., Lee M.R., Akhlaghi F. et al. A deeper insight into how GABA-B receptor agonism via baclofen may affect alcohol seeking and consumption: lessons learned from a human laboratory investigation. *Mol. Psychiatry.* 2021;26 (2):545–555. DOI: 10.1038/s41380-018-0287-y.
22. Augier E. Recent advances in the potential of positive allosteric modulators of the GABA_B receptor to treat alcohol use disorder. *Alcohol and Alcoholism.* 2021;56(2):139–148. DOI: 10.1093/alcalc/agab003.
23. Кибитов А.О., Кузнецова М.Н. Молекулярные механизмы алкогольной зависимости: роль глутаматных рецепторов мозга. *Вопросы наркологии.* 2019;5(176):58–98. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32497447>
24. Akkus F., Mihov Y., Treyer V., Ametamey S.M., Johayem A., Senn S. et al. Metabotropic glutamate receptor 5 binding in male patients with alcohol use disorder. *Transl. Psychiatry.* 2018;8:1–8. DOI: 10.1038/s41398-017-0066-6.
25. Ахмадеев А.В., Калимуллина Л.Б. Нарушения глутаматергической трансмиссии в базолатеральном ядре миндалевидного комплекса при формировании алкогольной зависимости. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2016;102(4):385–397. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25717819>
26. Roberto M., Kirson D., Khom S. The role of the central amygdala in alcohol dependence. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2021;11(2):a039339. DOI: 10.1101/cshperspect.a039339.
27. Кибитов А.О., Бродянский В.М., Рыбакова К.В., Крупицкий Е.М. Модуляция систем ГАМК и глутамата как перспективная фармакологическая мишень патогенетической терапии алкогольной зависимости: возможности фармакогенетического анализа на основе двойного слепого плацебоконтролируемого исследования. *Вопросы наркологии.* 2018;1(161):48–86. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32497447>
28. Prisciandaro J.J., Hoffman M., Brown T.R., Voronin K., Book S., Bristol E. et al. Effects of Gabapentin on Dorsal Anterior Cingulate Cortex GABA and Glutamate Levels and Their Associations With Abstinence in Alcohol Use Disorder: A Randomized Clinical Trial. *Am. J. Psychiatry.* 2021;178(9):829–837. DOI: 10.1176/appi.ajp.2021.20121757.
29. Most D., Ferguson L., Harris R.A. Molecular basis of alcoholism. *Handb. Clin. Neurol.* 2014;125:89–111. DOI: 10.1016/B978-0-444-62619-6.00006-9.
30. Ciccocioppo R., Economidou D., Cippitelli A., Cucculelli M., Ubaldi M., Soverchia L. et al. Genetically selected Marchigian Sardinian alcohol-preferring (msP) rats: an animal model to study the neuro-biology of alcoholism. *Addict. Biol.* 2006;11(3-4):339–355. DOI: 10.1111/j.1369-1600.2006.00032.x.

31. Ko Y.E., Hwa L.S. Serotonin regulation of intermittent and continuous alcohol drinking in male and female C57BL/6J mice with systemic SB242084 and buspirone. *Alcohol. Alcohol.* 2023;58(3):280–288. DOI: 10.1093/alcalc/agad019.
32. Llinás S.G., Caballero A.J., Peñalver J.C., Valdés R. Platelet serotonin concentration and clinical status in alcohol withdrawal syndrome, preliminary results. *MEDICC Rev.* 2014;16(1):37–42. DOI: 10.37757/MR2014.V16.N1.8.
33. Nedic Erjavec G., Bektic Hodzic J., Repovecki S., Nikolac Perkovic M., Uzun S., Kozumplik O. et al. Alcohol-related phenotypes and platelet serotonin concentration. *Alcohol.* 2021;97:41–49. DOI: 10.1016/j.alcohol.2021.09.001.
34. Бохан Н.А., Иванова С.А., Левчук Л.А. Серотониновая система в модуляции депрессивного и аддиктивного поведения. Томск: Издательство Национального исследовательского Томского государственного университета, 2013:102. ISBN: 978-5-91701-090-8.
35. Айрапетов М.И., Ереско С.О., Лебедев А.А., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д. Алкоголизация и отмена этанола приводят к активации нейроиммунного ответа в префронтальной коре мозга крыс. *Биомедицинская химия.* 2019;65(5):380–384. DOI: 10.18097/PBMC20196505380.
36. Pascual M., Calvo-Rodriguez M., Núñez L., Villalobos C., Ureña J., Guerri C. Toll-like receptors in neuroinflammation, neurodegeneration, and alcohol-induced brain damage. *IUBMB Life.* 2021;73(7):900–915. DOI: 10.1002/iub.2510.
37. Roberto M., Patel R.R., Bajo M. Ethanol and cytokines in the central nervous system. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2018;248:397–431. DOI: 10.1007/164_2017_77.
38. Airapetov M., Eresko S., Lebedev A., Bychkov E., Shabanov P. The role of Toll-like receptors in neurobiology of alcoholism. *Biosci. Trends.* 2021;15(2):74–82. DOI: 10.5582/bst.2021.01041.
39. Niedzwiedz-Massey V.M., Douglas J.C., Rafferty T., Johnson J.W., Holloway K.N., Berquist M.D. et al. Effects of chronic and binge ethanol administration on mouse cerebellar and hippocampal neuroinflammation. *Am. J. Drug Alcohol. Abuse.* 2023;49(3):345–358. DOI: 10.1080/00952990.2022.2128361.
40. Crews F.T., Lawrimore C.J., Walter T.J., Coleman L.G. Jr. The role of neuroimmune signaling in alcoholism. *Neuropharmacology.* 2017;122:56–73. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2017.01.031.
41. Crews F.T., Coleman L.G. Jr., Macht V.A., Vetreno R.P. Alcohol, HMGB1, and innate immune signaling in the brain. *Alcohol. Res.* 2024;44(1):04. DOI: 10.35946/arcv.44.1.04.
42. Blednov Y.A., Benavidez J.M., Geil C., Perra S., Morikawa H., Harris R.A. Activation of inflammatory signaling by lipopolysaccharide produces a prolonged increase of voluntary alcohol intake in mice. *Brain Behav. Immun.* 2011;25(Suppl. 1):S92–S105. DOI: 10.1016/j.bbi.2011.01.008.
43. Kany S., Janicova A., Relja B. Innate immunity and alcohol. *J. Clin. Med.* 2019;8(11):1981. DOI: 10.3390/jcm8111981.
44. Czerwińska-Błaszczak A., Pawlak E., Pawłowski T. The significance of toll-like receptors in the neuroimmunologic background of alcohol dependence. *Front. Psychiatry.* 2022;12:97123. DOI: 10.3389/fpsy.2021.797123.
45. Leclercq S., De Saeger C., Delzenne N., de Timary P., Stärkel P. Role of inflammatory pathways, blood mononuclear cells, and gut-derived bacterial products in alcohol dependence. *Biol. Psychiatry.* 2014;76(9):725–733. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.02.003.
46. Liangpunsakul S., Toh E., Ross R.A., Heathers L.E., Chandler K., Oshodi A. et al. Quantity of alcohol drinking positively correlates with serum levels of endotoxin and markers of monocyte activation. *Sci. Rep.* 2017;7(1):4462. DOI: 10.1038/s41598-017-04669-7.
47. Панченко Л.Ф., Теребилина Н.Н., Пирожков С.В., Наумова Т.А., Баронец В.Ю., Балашова А.А. и др. Сывороточные маркеры фиброза и эндотелиальной дисфункции у больных алкоголизмом с различной степенью фиброза печени. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2015;59(3):18–27. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26000984>
48. Gao B., Ahmad M.F., Nagy L.E., Tsukamoto H. Inflammatory pathways in alcoholic steatohepatitis. *J. Hepatol.* 2019;70(2):249–259. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.10.023.
49. Girard M., Malauzat D., Nubukpo P. Serum inflammatory molecules and markers of neuronal damage in alcohol-dependent subjects after withdrawal. *World J. Biol. Psychiatry.* 2019;20(1):76–90. DOI: 10.1080/15622975.2017.1349338.
50. Hillmer A.T., Nadim H., Devine L., Jatlow P., O'Malley S.S. Acute alcohol consumption alters the peripheral cytokines IL-8 and TNF-alpha. *Alcohol.* 2020;85:95–99. DOI: 10.1016/j.alcohol.2019.11.005.
51. Adams C., Conigrave J.H., Lewohl J., Haber P., Morley K.C. Alcohol use disorder and circulating cytokines: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav. Immun.* 2020;89:501–512. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.08.002.
52. Pan W., Stone K.P., Hsueh H., Manda V.K., Zhang Y., Kastin A.J. Cytokine signaling modulates blood-brain barrier function. *Curr. Pharm. Des.* 2011;17(33):3729–3740. DOI: 10.2174/138161211798220918.
53. Capuron L., Miller A.H. Immune system to brain signaling: Neuropsychopharmacological implications. *Pharmacol. Ther.* 2011;130(2):226–238. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2011.01.014.
54. Patel R.R., Khom S., Steinman M.Q., Varodayan F.P., Kiosses W.B., Hedges D.M. et al. IL-1β expression is increased and regulates GABA transmission following chronic ethanol in mouse central amygdala. *Brain Behav. Immun.* 2019;75:208–219. DOI: 10.1016/j.bbi.2018.10.009.
55. Varodayan F.P., Pahng A.R., Davis T.D., Gandhi P., Bajo M., Steinman M.Q. et al. Chronic ethanol induces a pro-inflammatory switch in interleukin-1β regulation of GABAergic signaling in the medial prefrontal cortex of male mice. *Brain Behav. Immun.* 2023;110:125–139. DOI: 10.1016/j.bbi.2023.02.020.
56. Becker H.C. Influence of stress associated with chronic alcohol exposure on drinking. *Neuropharmacology.* 2017;122:115–126. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2017.04.028.
57. Blaine S.K., Sinha R. Alcohol, stress, and glucocorticoids: From risk to dependence and relapse in alcohol use disorders. *Neuropharmacology.* 2017;122:136–147. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2017.01.037.
58. Wemm S.E., Sinha R. Drug-induced stress responses and addiction risk and relapse. *Neurobiol. Stress.* 2019;10:100148. DOI: 10.1016/j.ynstr.2019.100148.

59. Schreiber A.L., Gilpin N.W. Corticotropin-releasing factor (CRF) neurocircuitry and neuropharmacology in alcohol drinking. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2018;248:435–471. DOI: 10.1007/164_2017_86.
60. Simpson S., Shankar K., Kimbrough A., George O. Role of corticotropin-releasing factor in alcohol and nicotine addiction. *Brain Res.* 2020;1740:146850. DOI: 10.1016/j.brainres.2020.146850.
61. Domi E., Domi A., Adermark L., Heilig M., Augier E. Neurobiology of alcohol seeking behavior. *J. Neurochem.* 2021;157(5):1585–1614. DOI: 10.1111/jnc.15343.
62. Koob G.F. The role of CRF and CRF-related peptides in the dark side of addiction. *Brain Res.* 2010;1314:3–14. DOI: 10.1016/j.brainres.2009.11.008.
63. Haass-Koffler C.L., Bartlett S.E. Stress and addiction: contribution of the corticotropin releasing factor (CRF) system in neuroplasticity. *Front. Mol. Neurosci.* 2012;5:91. DOI: 10.3389/fnmol.2012.00091.
64. Heilig M. Stress-related neuropeptide systems as targets for treatment of alcohol addiction: A clinical perspective. *J. Intern. Med.* 2023;293(5):559–573. DOI: 10.1111/joim.13636.
65. Schwandt M.L., Cortes C.R., Kwako L.E., George D.T., Momenan R., Sinha R. et al. The CRF1 antagonist verucerfont in anxious alcohol-dependent women: translation of neuroendocrine, but not of anti-craving effects. *Neuropsychopharmacology.* 2016;41(12):2818–2829. DOI: 10.1038/npp.2016.61.
66. Lee M.R., Rio D., Kwako L., George D.T., Heilig M., Momenan R. Corticotropin-Releasing Factor receptor 1 (CRF1) antagonism in patients with alcohol use disorder and high anxiety levels: effect on neural response during Trier Social Stress Test video feedback. *Neuropsychopharmacology.* 2023;48(5):816–820. DOI: 10.1038/s41386-022-01521-z.
67. Weera M.M., Gilpin N.W. Central amygdala CRF1 cells control nociception and anxiety-like behavior. *Neuropsychopharmacology.* 2024;49(1):341–342. DOI: 10.1038/s41386-023-01693-2.
68. Анохина И.П., Веретинская А.Г., Кузнецова М.Н., Векшина Н.Л. Дофамин, кортизол и адренкортикотропный гормон в крови и спинномозговой жидкости больных с алкогольным абстинентным синдромом и алкогольным делирием. *Вопросы наркологии.* 2014;3:73–81. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21670127>
69. Ветлугина Т.П., Лобачева О.А., Никитина В.Б., Прокопьева В.Д., Мандель А.И., Бохан Н.А. Гормоны стресс-реализующей системы при алкогольной зависимости: возможность прогнозирования длительности ремиссии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;5(120):73–78. DOI: 10.17116/jnevro202012005173.
70. Ветлугина Т.П., Прокопьева В.Д., Никитина В.Б., Лобачева О.А., Ярыгина Е.Г., Мандель А.И. и др. Поиск биологических факторов, ассоциированных с устойчивостью терапевтической ремиссии при алкогольной зависимости. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии.* 2021;2(111):5–12. DOI: 10.26617/1810-3111-2021-2(111)-5-12.
71. Vendruscolo L.F., Estey D., Goodell V., Macshane L.G., Logrip M.L., Schlosburg J.E. et al. Glucocorticoid receptor antagonism decreases alcohol seeking in alcohol-dependent individuals. *J. Clin. Invest.* 2015;125(8):3193–3197. DOI: 10.1172/JCI79828.
72. Soravia L.M., Moggi F., de Quervain D.J. Effects of cortisol administration on craving during in vivo exposure in patients with alcohol use disorder. *Transl. Psychiatry.* 2021;11(1):6. DOI: 10.1038/s41398-020-01180-y.
73. Koob G.F. alcohol use disorder treatment: problems and solutions. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2024;64:255–275. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-031323-115847.
74. Roberto M., Spierling S.R., Kirson D., Zorrilla E.P. Corticotropin-releasing factor (CRF) and addictive behaviors. *Int. Rev. Neurobiol.* 2017;136:5–51. DOI: 10.1016/bs.irm.2017.06.004.
75. Witkiewitz K., Litten R.Z., Leggio L. Advances in the science and treatment of alcohol use disorder. *Sci. Adv.* 2019;5(9):eaax4043. DOI: 10.1126/sciadv.aax4043.
76. Анохин П.К., Шагиахметов Ф.Ш., Кохан В.С., Шамакина И.Ю. Динорфин/каппа-опиоидная система мозга, «антинаграда» и злоупотребление алкоголем. *Вопросы наркологии.* 2020;5(188):47–63. DOI: 10.47877/0234-0623_2020_5_47.
77. Sinha R. Alcohol's Negative emotional side: the role of stress neurobiology in alcohol use disorder. *Alcohol. Res.* 2022;42(1):12. DOI: 10.35946/arc.v42.1.12.
78. Винникова М.А. Ремиссии при синдроме зависимости: возможности формирования, этапы течения, клинические формы. *Вопросы наркологии.* 2017;4:5:83–102.
79. Меликсетян А.С. Особенности течения ремиссии у больных хроническим алкоголизмом. *Наркология.* 2014;13(12):35–43. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22627611>.
80. Abidin E., Subramaniam M., Vaingankar J.A., Chong S.A. The role of sociodemographic factors in the risk of transition from alcohol use to disorders and remission in Singapore. *Alcohol. Alcohol.* 2014;49(1):103–108. DOI: 10.1093/alcalc/agt126.
81. Maisto S.A., Hallgren K.A., Roos C.R., Witkiewitz K. Course of remission from and relapse to heavy drinking following outpatient treatment of alcohol use disorder. *Drug Alcohol. Depend.* 2018;187:319–326. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2018.03.011.
82. Альтшулер В.Б. Клинические проявления и закономерности течения алкоголизма. *Вопросы наркологии.* 2013;3:112–142. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19101632>.
83. Гофман А.Г. Ремиссии у больных алкоголизмом. *Вопросы наркологии.* 2013;4:110–118. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20159402>.
84. Bernard L., Cyr L., Bonnet-Suard A., Cutarella C., Bréjard V. Drawing alcohol craving process: A systematic review of its association with thought suppression, inhibition and impulsivity. *Heliyon.* 2021;7(1):e05868. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e05868.
85. Martins J.S., Fogelman N., Wemm S., Hwang S., Sinha R. Alcohol craving and withdrawal at treatment entry prospectively predict alcohol use outcomes during outpatient treatment. *Drug Alcohol. Depend.* 2022;231:109253. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2021.109253.
86. Узбеков М.Г., Гурович И.Я., Иванова С.А. Потенциальные биомаркеры психических заболеваний в аспекте системного подхода. *Социальная и клиническая психиатрия.* 2025;24(3):127–137.

- мрия. 2016;26(1):77–94. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26539116>
87. Milivojevic V., Sinha R. Central and peripheral biomarkers of stress response for addiction risk and relapse vulnerability. *Trends Mol. Med.* 2018;24(2):173–186. DOI: 10.1016/j.molmed.2017.12.010.
88. Coccini T., Ottonello M., Spigno P., Malovini A., Fiabane E., Roda E. et. al. Biomarkers for alcohol abuse/withdrawal and their association with clinical scales and temptation to drink. A prospective pilot study during 4-week residential rehabilitation. *Alcohol.* 2021;94:43–56. DOI: 10.1016/j.alcohol.2021.04.004.

Информация об авторах

Ветлугина Тамара Парфеновна – д-р биол. наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, гл. науч. сотрудник, лаборатория клинической психонейроиммунологии и нейробиологии, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, vetluga21@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2068-0931>

Епимахова Елена Викторовна – канд. биол. наук, науч. сотрудник, отделение аддиктивных состояний, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, elenaepimakhova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9304-4496>

Прокопьева Валентина Даниловна – д-р биол. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория клинической психонейроиммунологии и нейробиологии, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, valyaprok@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4811-984X>

Шумилова Софья Николаевна – мл. науч. сотрудник, лаборатория клинической психонейроиммунологии и нейробиологии, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, sofashumilova97@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9248-4150>

Воеводин Иван Валерьевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, отделение эндогенных расстройств, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, i_voevodin@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3988-7660>

(✉) **Ветлугина Тамара Парфеновна**, vetluga21@mail.ru

Поступила в редакцию 12.03.2025;
одобрена после рецензирования 31.03.2025;
принята к публикации 17.04.2025