

ВКЛАД ВИСЦЕРАЛЬНЫХ СИСТЕМ В РАЗВИТИЕ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ: ТРАНСЛЯЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЦЕНТРАЛЬНЫХ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ

Обзор

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

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России, 119034 Москва, Россия; электронная почта: peregud_d@yahoo.com

² ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, 117485 Москва, Россия

³ ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр имени З.П. Соловьева» Департамента здравоохранения города Москвы, 115419 Москва, Россия

Поступила в редакцию 27.05.2024

После доработки 08.07.2024

Принята к публикации 11.07.2024

Синдром патологической зависимости от психоактивных веществ формируется при хронической интоксикации. В основе этого синдрома лежат структурно-функциональные изменения нейроэндокринных, нейромедиаторных и нейромодуляторных систем в специфических областях головного мозга, связанных с механизмами подкрепления и стресс-реактивности. На фоне интоксикации могут утяжеляться течения существующих болезней и развиваться новые соматические заболевания. Расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, и коморбидное заболевание оказывают взаимное влияние, усугубляя клиническое течение каждого. Выявление общих биохимических механизмов коморбидности может являться основой создания и внедрения в практику эффективных средств фармакологической коррекции, включая репозиционирование известных препаратов. В настоящем обзоре представлены современные представления о молекулярных механизмах, которые лежат в основе взаимодействия висцеральных систем с центральными механизмами химической зависимости.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: психоактивные вещества, зависимость, мозг, висцеральные системы, нейроэндокринные механизмы, нейромедиаторы, нейромодуляторы, соматические заболевания.

DOI: 10.31857/S0320972524110029 EDN: ILDFUE

ВВЕДЕНИЕ. ЗАВИСИМОСТЬ ОТ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ – ЗАБОЛЕВАНИЕ НЕ ТОЛЬКО ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Не менее 1% населения мира страдает расстройствами, связанными с потреблением психоактивных веществ (ПАВ, вещества, влияющие на

функции центральной нервной системы (ЦНС) и приводящие к изменению психического состояния, вплоть до измененного состояния сознания). Эти расстройства являются тяжелым социально-экономическим бременем; а их распространенность, заболеваемость и величина экономических потерь демонстрируют стойкую тенденцию к росту [1]. Расстройства, развивающиеся в результате

Принятые сокращения: АПФ – ангиотензин-превращающий фермент; ГГНО – гипоталамо-гипофизарная-надпочечниковая ось; ГЭБ – гематоэнцефалический барьер; ПАВ – психоактивное вещество; ССС – сердечно-сосудистая система; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ANP – предсердный натрийуретический пептид; BDNF – нейротрофический фактор мозга; FGF – ростовой фактор фибробластов; GLP-1 – глюкагоноподобный пептид-1; PPAR – рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом.

* Адресат для корреспонденции.

потребления ПАВ, характеризуются хроническим рецидивирующим течением, потерей контроля и чрезмерным потреблением ПАВ, несмотря на очевидные негативные последствия. В основе патогенеза таких состояний лежат изменения функционирования нейроэндокринных, нейромедиаторных и нейромодуляторных систем в специфических областях головного мозга, связанных с механизмами подкрепления и стресс-реактивности [2]. Поскольку хроническое воздействие ПАВ сопровождается, наряду с патологическими процессами, также и адаптивными реакциями в ЦНС, химическая зависимость рассматривается и как вариант своеобразной аберрантной нейропластичности [3], в которой определяющую роль может играть дисбаланс нейротрофинов [4].

Несмотря на определенные успехи в понимании закономерностей хронического воздействия ПАВ, возможности и эффективность фармакотерапии зависимостей остаются достаточно ограниченными. Так, Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA, U.S. Food and Drug Administration) для лечения расстройств, связанных с потреблением ПАВ, одобрены единичные препараты. Например, для лечения зависимости от алкоголя одобрены только ингибитор ацетальдегиддегидрогеназы дисульфирам, антагонист опиоидных рецепторов налтрексон и препарат с нейромодулирующим действием акампромат [5], а для лечения опиоидной зависимости – налтрексон и опиоиды, используемые в заместительной терапии (бупренорфин и метадон) [6]. При этом препараты, одобренные для лечения зависимости от психостимуляторов (психотропные вещества, активизирующие психическую и в меньшей степени физическую активность организма), на рынке отсутствуют. Очевидно, что препараты, используемые в терапии зависимостей, преимущественно действуют на центральные нейромедиаторные системы и соответствующие рецепторы. Высокая социальная и биологическая значимость данных расстройств и ограниченность терапевтических подходов определяет актуальность изучения биологических механизмов всех уровней (от молекулярного до интегративного на уровне организма), опосредующих формирование и течение болезней химической зависимости.

Расстройства, развивающиеся в результате потребления ПАВ, характеризуются периодическим или постоянным течением с увеличением дозировки потребляемого вещества в результате развития толерантности, потерей контроля, развитием синдрома отмены, озабоченностью поиском или употреблением вещества, а также продолжением злоупотребления, несмотря на очевидные психологические, физические и социаль-

ные последствия [7, 8]. По сути, процессы рискованного потребления, пристрастия и зависимости интегрированы в единую психопатологическую структуру, ключевым субстратом которой является головной мозг [9, 10]. Критерии различных систем классификации этих расстройств недостаточно учитывают вклад физического здоровья в формирование зависимости от ПАВ. Это, несомненно, существенное упущение, потому что по умолчанию такие расстройства представляют как заболевание ЦНС, игнорируя вовлеченность практически всех висцеральных систем организма, о которой и пойдет речь в данном обзоре.

ПАВ являются ксенобиотиками и, следовательно, токсичность ПАВ, помимо влияния на ЦНС, оказывает значимое действие на функционирование внутренних органов. Не удивительно, что злоупотреблению ПАВ зачастую сопутствуют коморбидные заболевания, например, кардиометаболический синдром [11], эндокринопатии [12], нарушения пищевого поведения [13] и ряд других. Примерно у половины потребителей ПАВ с зависимостью имеется хотя бы одно хроническое соматическое заболевание [14]. Наличие расстройств, связанных с потреблением ПАВ, значительно повышает риск развития соматической патологии [15]. Коморбидность соматической патологии и зависимости от ПАВ значительно повышает смертность от многих заболеваний, включая заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы (ССС), эндокринные заболевания и патологии, связанные с метаболическими нарушениями [16]. Распространенность болезней зависимости у лиц с расстройством пищевого поведения достигает 40%, а расстройство пищевого поведения у лиц с зависимостью может достигать 30%, что значительно выше доли в общей популяции [17]. Коморбидность расстройств пищевого поведения с зависимостью от ПАВ при этом повышает риск развития соматических заболеваний [18]. Нарушение циркадианных ритмов, структуры сна, его качества и длительности сопутствует злоупотреблению ПАВ, достигая 90% в случае алкогольной зависимости [19] и до 80% – в случае зависимости от нелегальных ПАВ [20]; это значительно превосходит долю людей с проблемами со сном в популяции в целом. Нарушения пищевого поведения и нарушения сна относятся к психоневрологическим расстройствам и тесно связаны с физическим здоровьем человека.

Несомненно, психическое и физическое здоровье тесно взаимосвязаны [21]. Это очень ярко проявляется на примере заболеваний аффективного спектра. Доказано, что в основе развития стресс-индуцированных психических расстройств, в частности, психогенной депрессии, лежит тесное взаимодействие центральных и перифери-

ческих механизмов [22]. Подобный пример особенно важен для рассмотрения формирования зависимостей ввиду того, что психопатологически пристрастие формируется как средство достижения ощущения благополучия на фоне хронического стресса и психического напряжения [23], т.е. в определенной степени представляет попытку адаптации к стрессу. Действительно, при развитии патологического паттерна потребления ПАВ отмечается дисбаланс в системе стресс-реактивности [2]. В развитии патологии мозга в условиях хронического стресса и формирования депрессивного фенотипа ключевая роль отводится стресс-реактивным системам и их медиаторам – кортикостероидам [24, 25]. Вероятность развития депрессии значительно увеличивается в условиях хронической соматической патологии, в свою очередь, депрессия рассматривается как самостоятельный фактор риска повышенного уровня заболеваемости и смертности при многих соматических заболеваниях. При этом эффективная терапия депрессии способствует не только восстановлению психического здоровья, но и способствует улучшению клинического прогноза сопутствующих соматических заболеваний [26].

Таким образом, расстройства, связанные с употреблением ПАВ, и коморбидное соматическое заболевание оказывают взаимное влияние, утяжеляя клиническое течение каждого из них. Кроме того, хроническое злоупотребление ПАВ является фактором риска соматической патологии и наоборот. Очевидно, что выявление общих биологических механизмов на молекулярном уровне может являться основой создания и внедрения в практику новых эффективных средств фармакологической коррекции соответствующих коморбидных заболеваний.

В связи с этим основной целью обзора явился проведенный впервые концептуальный анализ связей периферических систем с центральными биохимическими механизмами формирования зависимости от ПАВ. Настоящая работа представляет собой традиционный критический обзор литературы. Поисковые запросы велись посредством ключевых слов [наименование интересующего соединения/медиатора или процесса И зависимость от психоактивных веществ ИЛИ расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ] с помощью русскоязычного ресурса «Научная электронная библиотека» (eLIBRARY.ru), а также аналогичных терминов на английском языке в базах MEDLINE (PubMed) и Google Scholar. Поиск литературы в основном велся за последние 5 лет, также включались более ранние значимые работы. Описание соответствующих периферических медиаторов сгруппировано по анатомической локализации и их принад-

лежности к системе органов либо по вовлеченности в сопряженный физиологический процесс. Несомненно, разделение по системам и органам весьма условно, т.к. все описанные биологически активные молекулы плеiotропны.

МЕДИАТОРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И ВОДНО-СОЛЕВОГО БАЛАНСА

Эндотелин синтезируется во многих типах клеток с преимущественной локализацией в эндотелии и гладкомышечных клетках сосудов, а также в макрофагах, фибробластах и нейронах головного мозга [27]. Физиологическая активность эндотелина проявляется за счет активации соответствующих рецепторов подтипов А (ETA) и В (ETB), которые являются трансмембранными рецепторами, ассоциированными с G-белками. Стимуляция ETA-рецепторов сопровождается вазоконстрикцией и развитием воспаления, в то время как стимуляция ETB-рецепторов в целом оказывает противоположный эффект [27]. Активация эндотелиновых рецепторов, расположенных в головном мозге, обеспечивает их вовлеченность в ряд патофизиологических процессов ЦНС. ETA-рецепторы модифицируют антиноцицептивный эффект опиатов, а также развитие толерантности [28]. Предполагается, что блокада ETA-рецепторов потенцирует антиноцицептивную активность опиатов, а также снижает развитие десенситизации и толерантности за счет восстановления ассоциации Gi-белков с опиоидными рецепторами, а также предотвращения их десенситизации, опосредованной β -аррестином [28]. Кроме того, введение антагониста эндотелиновых ETA-рецепторов BQ123 в желудочки мозга ослабляет проявления синдрома отмены оксикодона и морфина у мышей, что свидетельствует о вовлеченности эндотелина в механизмы формирования зависимости [29]. Несмотря на очевидный потенциал антагонистов эндотелиновых рецепторов в отношении зависимости от опиатов и появление на фармацевтическом рынке одобренных антигипертензивных препаратов с данной фармакологической активностью, до настоящего времени клинических исследований проведено не было.

Предсердный натрийуретический пептид (ANP, Atrial natriuretic peptide) – гормон, продуцируемый кардиомиоцитами в ответ на растяжение миокарда. Связываясь с рецептором, обладающим гуанилатциклазной активностью, ANP стимулирует образование cGMP, который опосредует биологические функции пептида. ANP проявляет плеiotропные эффекты, включая расслабление гладкой мускулатуры сосудов, регуляцию водно-солевого баланса за счет влияния на экскрецию натрия,

подавление системы ренин–ангиотензин–альдостерон, стимулирует липолиз и окисление липидов, а также влияет на чувствительность к инсулину [30]. В общем виде повышенный уровень ANP в плазме ассоциирован со снижением риска развития кардиометаболического синдрома. ANP является не только регулятором водно-солевого баланса, но и интегрирован в гипоталамо-гипофизарную-надпочечниковую ось (ГГНО) и иммунную систему [31]. Несмотря на то что доклиническими исследованиями продемонстрирована вовлеченность ANP в механизмы развития психических расстройств, в настоящее время исследования в данной области практически не ведутся, хотя и отмечается их целесообразность. Алкогольная интоксикация приводит к нарушениям электролитного баланса, что сопровождается изменением регуляторов гомеостаза электролитов в плазме крови в период синдрома отмены. В острой фазе отмены повышается активность ренина и уровень альдостерона в плазме, а по мере ослабления абстинентной симптоматики показатели возвращаются в норму [32]. Показано, что у пациентов с развившимся алкогольным психозом уровень ANP повышается накануне манифестации психоза. На мышцах, потреблявших алкогольсодержащее жидкое питание, введение в желудочки мозга ANP или блокирующих антител ослабляло или потенцировало судорожную активность (проявление отмены алкоголя) [32]. На пациентах с алкогольной зависимостью показано, что через две недели воздержания в стационарных условиях уровень ANP в плазме крови отрицательно коррелирует с влечением к алкоголю, выраженностью субъективного уровня стресса и выраженностью тревоги, при этом уровень ANP оказался надежным предиктором тревоги и стресса [33]. Таким образом, ANP может быть не только периферическим маркером клинических проявлений алкогольной зависимости, но и проявляет центральную активность в отношении синдрома отмены алкоголя.

Система ренин–ангиотензин участвует в функционировании ССС за счет регуляции тонуса сосудов и водно-солевого баланса. Вместе с тем ангиотензин вовлечен в механизмы развития зависимости от ПАВ. С помощью фармакологического подхода и функциональной МРТ продемонстрировано, что в мозге ангиотензин за счет активации рецептора 1-типа определяет функциональную активность отделов головного мозга человека [34]. Кроме того, физиологическая активность сигнальных каскадов, которые запускаются при активации рецептора к ангиотензину II 1-типа, интегрирована в ГГНО и участвует в формировании реакции на стресс, что также может определять его вовлеченность в механизмы зависимости [35]. Известно, что система

ангиотензина способна модифицировать мотивацию к потреблению алкоголя в экспериментах на грызунах [36]. В ранних экспериментах на грызунах показано, что ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) каптоприл и эналаприл, тормозящие образование активного ангиотензина II и применяемые в терапии гипертензии, способны подавлять потребление алкоголя в условиях выбора, при этом не оказывая влияния на гемодинамические параметры [37]. Интересно, что АПФ, участвующий в протеолитическом созревании ангиотензина, в прилежащем ядре опосредует деградацию эндогенных пептидных опиоидов, что лежит в основе взаимодействия опиоидной, глутаматной и дофаминергической нейромедиаторных систем [38]. При этом системное введение каптоприла снижает активность дофаминергических нейронов стриатума и ослабляет подкрепляющие свойства фентанила [38]. Отмечается перспективность репозиционирования подобных фармакологических средств в фармакотерапии зависимостей. В экспериментах на грызунах детально исследовано участие ангиотензина II в ЦНС в потреблении алкоголя [39]. На трансгенных крысах с пониженной экспрессией ангиотензина II, у которых также специфично снижено содержание дофамина в вентральной области покрышки, снижено и потребление алкоголя в условиях свободного выбора по сравнению с диким типом [39]. На нокаутных мышцах показано, что потребление алкоголя зависит от рецепторов ангиотензина типа 1, но не типа 2 [39]. Однократное введение антагониста рецепторов к ангиотензину II телмисартана в желудочки мозга снижает потребление алкоголя, не оказывая влияния на потребление пищи и воды крысами, предпочитающими алкоголь [40]. Введение антагониста рецепторов к ангиотензину II валсартана на протяжении интоксикации морфином предотвращает развитие толерантности к антиноцицептивному эффекту морфина и смягчает тяжесть синдрома отмены [41]. Антагонист ангиотензиновых рецепторов типа 1 кандесартан ослабляет подкрепляющие свойства метамфетамина на модели самовведения у крыс [42]. При этом, несмотря на то что как ингибиторы АПФ, так и блокаторы ангиотензиновых рецепторов широко применяются в терапии гипертензии, данных о клинических исследованиях их эффективности в отношении расстройств, связанных с потреблением ПАВ, в анализируемой литературе не обнаружено.

Альдостерон – стероидный гормон, продуцируемый надпочечниками в ответ на стимуляцию ангиотензином, внеклеточным калием и адренокортикотропным гормоном (АКТГ). Связываясь с минералкортикоидными рецепторами,

входящими в семейство ядерных рецепторов с функцией транскрипционного фактора, в дистальных нефронах альдостерон повышает реабсорбцию натрия и воды сочетанно, стимулируя экскрецию калия, таким образом, модулируя водно-солевой баланс и кровяное давление [43]. Минералкортикоидные рецепторы экспрессируются также в мозге, в частности в гиппокампе, амигдале и префронтальной коре – отделах мозга, вовлеченных в реализацию когнитивных функций и формирование зависимостей [44]. Исследования на животных показывают, что содержание альдостерона и экспрессия соответствующих рецепторов изменяются в отделах головного мозга при воздействии ПАВ, в то время как функциональные исследования свидетельствуют о том, что блокада минералкортикоидных рецепторов в целом ослабляет подкрепляющие свойства ПАВ или проявления абстиненции [45]. При этом отмечается, что, прежде всего, при алкогольной зависимости назначение антагонистов имеет перспективы клинического применения. На приматах показано, что экспрессия минералкортикоидного рецептора в амигдале на уровне мРНК отрицательно коррелирует с потреблением алкоголя, а уровень альдостерона в плазме повышается после потребления алкоголя [44]. Аналогично у крыс снижение экспрессии минералкортикоидного рецептора в амигдале на уровне мРНК ассоциировано с повышением тревожноподобного поведения в период острой абстиненции и компульсивным потреблением алкоголя [44]. У пациентов, зависимых от алкоголя, уровень альдостерона в плазме позитивно коррелирует с количеством потребляемого алкоголя, а также выраженностью влечения и тревоги [44]. Антагонист минералкортикоидных рецепторов спиронолактон снижает потребление раствора алкоголя мышами, а ретроспективный анализ записей фармакоэпидемиологического исследования показал, что назначение спиронолактона лицам, злоупотребляющим алкоголем, также сопровождается снижением уровня потребляемого алкоголя [46]. Стероидные антагонисты минералкортикоидных рецепторов, например, спиронолактон, одобрены для лечения гипертензии и сердечной недостаточности, при этом контролируемые клинические исследования их эффективности в отношении расстройств, связанных с употреблением ПАВ, в литературе не представлены.

Вазопрессин – антидиуретический гормон, который также вовлечен в регуляцию сосудистого тонуса и водно-солевого баланса, что определяет его влияние на кровяное давление [47]. Пептид вазопрессин экспрессируется в гипоталамусе и выполняет функции гормона и нейротрансмиттера в мозге. Выделяют несколько подтипов ре-

цепторов к вазопрессину, которые принадлежат к классу рецепторов, связанных с G-белками [47]. Рецепторы подтипа V1a, представленные в сосудах, надпочечниках и почках, стимулируют вазоконстрикцию, секрецию альдостерона и глюкортикоидов, а также продукцию ренина. Центральные V1a-рецепторы вносят вклад в регуляцию симпатической нервной системы. Рецепторы к вазопрессину подтипа V1b, экспрессируемые в гипоталамусе, гипофизе и лимбических структурах, играют ключевую роль в стресс-реактивности. Посредством активации V1b-рецепторов вазопрессин потенцирует действие кортиколиберина, стимулируя секрецию АКТГ из гипофиза и активацию ГННО. Антагонисты V1b-рецепторов перспективны в отношении подавления активности ГННО в условиях формирования зависимостей, прежде всего от алкоголя. Так, SSR149415, селективный антагонист V1b-рецептора, подавляет потребление алкоголя в экспериментах на крысах [48, 49]. У мышей SSR149415 способен также подавлять выработку условной реакции предпочтения места, ассоциированной с введением морфина [50]. Антагонист V1b-рецепторов АВТ-436 подавляет активность ГННО у людей, снижая уровень кортизола в сыворотке крови [51]. Во второй фазе клинического исследования АВТ-436 повышал продолжительность воздержания от алкоголя, при этом не влияя на влечение, а наибольший эффект наблюдался в подгруппе с более высоким исходным уровнем стресса [52]. Примечательно, что антагонист V1b-рецепторов к вазопрессину АВТ-436 входит в список наиболее перспективных для разработки и внедрения препаратов при лечении расстройств, связанных с потреблением алкоголя [53].

Окситоцин. Упомянув вазопрессин, нельзя оставить без внимания сопряженный с ним нейропептидный гормон окситоцин. Включение окситоцина и вазопрессина в раздел ССС может показаться спорным, но, учитывая невероятную плейотропность обоих гормонов, их можно отнести к регуляторам любой из систем организма. Анатомически источником продукции окситоцина, так же как и вазопрессина, является гипоталамус, и, наряду с регуляцией различных аспектов работы мозга и поведения, окситоцин является регулятором функций многих систем организма [54, 55], включая и ССС [56]. Метаботропные рецепторы к окситоцину экспрессируются в лимбических структурах и регулируют подкрепляющий эффект различных стимулов, включая ПАВ, чувствительность к стрессу и социализацию [57]. Нейробиологической основой этой активности является способность напрямую или опосредованно регулировать дофамин- и серотонинергические нейромедиаторные системы и ГННО [58].

Согласно данным доклинических исследований, стимуляция окситоциновых рецепторов в целом оказывает протективный эффект в контексте химических зависимостей: снижает выраженность тревожно- и депрессивно-подобного поведения, ослабляет подкрепляющие свойства ПАВ, снижает вероятность рецидивирования в период абстиненции [57, 58]. Инъекционная форма окситоцина применяется в акушерской практике для стимуляции родов, и в настоящее время окситоцин, прежде всего в виде интраназального спрея, активно исследуется в клинике в комплексе терапии психических расстройств, включая расстройства, связанные с употреблением ПАВ. Окситоцин способен ослаблять проявления синдрома отмены ПАВ, включая его аффективную составляющую, может подавлять влечение к ПАВ и их потребление [59].

МЕДИАТОРЫ МЕТАБОЛИЗМА И ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ

Показано, что ПАВ вносят изменения в фундаментальные процессы энергетического метаболизма. Хроническая интоксикация морфином сопровождается снижением экспрессии субъединиц пируват- и NADH-дегидрогеназных комплексов и лактатдегидрогеназы 2, а также снижением уровня АТФ и нарушением гликолиза в гиппокампе мышей; при этом системное и внутривнутригиппокампальное введение D-глюкозы ослабляет проявления отмены морфина [60]. Jiang и Ma [61] на основе данных результатов с определенной долей скептицизма предположили, что гипогликемия может являться одной из причин проявлений физической зависимости от опиатов. Интересно, что действие морфина на энергетический метаболизм может быть прямым: было показано, что морфин связывается с креатинкиназой В и ингибирует ее активность как *in vitro*, так и *in vivo* [62].

Инсулин синтезируется β -клетками поджелудочной железы, его ключевая функция заключается в регуляции энергетического метаболизма, в первую очередь углеводного обмена за счет стимуляции транспорта глюкозы внутрь клетки. Помимо регуляции энергетического метаболизма, практически во всех органах и тканях, инсулин, преодолевший гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), участвует в регуляции когнитивных функций и пищевого поведения [63]. Центральная инсулинорезистентность (как правило, сопровождающая периферическую инсулинорезистентность) нарушает синаптогенез, нейрогенез и многие аспекты нейропластичности, а снижение чувствительности инсулиновых рецепторов к инсулину сопровождается морфофункциональными нару-

шениями в ЦНС, формированием аффективного (депрессивного) фенотипа и нарушением когнитивных способностей [63].

Препараты, используемые для лечения диабета, в первую очередь проникающий через ГЭБ метформин, имеют терапевтический потенциал при лечении психических расстройств, включая связанные с употреблением ПАВ. Метформин нормализует уровень глюкозы в крови за счет способности ингибировать печеночный глюконеогенез, снижения абсорбции глюкозы через ЖКТ, стимуляции захвата глюкозы периферическими тканями и улучшения чувствительности к инсулину [64]. Метформин является бигуанидином, и основной механизм его действия основан на способности ингибировать митохондриальный комплекс I, снижать продукцию активных форм кислорода и проявлять противовоспалительные свойства. Метформин снижает выраженность нейровоспаления, стимулирует нейропластичность и возбудимость нейронов. В основе нейротропных эффектов лежит способность активировать AMP-зависимую протеинкиназу AMPK (AMP activated protein kinase) и транскрипционный фактор CREB (cAMP responsive element binding protein), что, в частности, приводит к повышению экспрессии нейротрофического фактора мозга (BDNF, brain-derived neurotrophic factor) с последующей стимуляцией нейрогенеза и проявлением антидепрессивного эффекта [64].

Конкурентное введение метформина совместно с морфином препятствует формированию толерантности к антиноцицептивному эффекту и зависимости от морфина в модели на крысах [65]. Введение метформина предотвращает развитие тревожноподобного и депрессивноподобного поведения, нарушения памяти и обучения при хронической интоксикации метамфетамином крыс (что сопровождается активацией CREB и повышением уровня BDNF в гиппокампе) [66]. Введение метформина в прилежащее ядро ослабляет реакцию обусловленного самовведения кокаина [67]. Тем не менее до настоящего момента контролируемых клинических исследований эффекта метформина или других препаратов, нормализующих уровень глюкозы, в отношении зависимостей от ПАВ не проводилось.

Холецистокинин – пептидный гормон, вырабатываемый слизистой тонкого кишечника в ответ на стимуляцию белками и липидами пищи. Связываясь с рецепторами, ассоциированными с G-белками, он регулирует аппетит и насыщение, стимулирует сокращения желчного пузыря, а также секреторную активность желудка и поджелудочной железы, тем самым участвуя в пищеварении [68]. Кроме того, холецистокинин синтезируется в ЦНС, где он локализован

и функционально взаимодействует с нейромедиаторными системами, такими как дофамин, ГАМК, серотонин и опиоидные пептиды в лимбических структурах, модулируя систему положительного подкрепления и эмоциональное состояние [69].

На животных моделях было показано, что введение агонистов или антагонистов холецистокининовых рецепторов способно модифицировать потребление ПАВ различных классов, однако результаты данных исследований остаются весьма противоречивыми [69]. Важно отметить, что российскими исследователями были синтезированы и охарактеризованы оригинальные тетра- [70] и дипептидные [71] аналоги холецистокинина, которые ослабляли потребление алкоголя, а также проявления синдрома отмены алкоголя и морфина. Тем не менее до настоящего момента лишь единичные работы свидетельствуют о перспективах клинического использования лигандов рецепторов к холецистокинину. Антагонист холецистокининовых рецепторов ССК-В (ССК2) RPR 102681 повышает высвобождение дофамина в вентральном стриатуме и снижает самовведение кокаина у грызунов. В клиническом исследовании введение RPR 102681 сопровождалось тенденцией к снижению тяги к кокаину [72].

Грелин – гормон пептидной природы, продуцируемый преимущественно энтероэндокринными клетками желудка. Ацилированный грелин взаимодействует с соответствующим рецептором, связанным с G-белками (GHSR1a, growth hormone secretagogue receptor 1a), который экспрессируется как в ЦНС, так и периферическими органами и тканями, такими как кишечник, поджелудочная железа, надпочечники, жировая ткань [73, 74]. Основная функция грелина – регуляция пищевого поведения, кроме того, он играет важную роль в энергетическом гомеостазе, регулируя потребление и расход питательных веществ, вовлечен в базовый метаболизм глюкозы и липидов [75]. Грелин – стресс-реактивная молекула, тесно взаимодействует с ГГНО при формировании реакции на стрессорное воздействие [76].

Грелин активно исследуется в отношении болезней зависимости в качестве перспективной фармакологической мишени. Например, системное введение антагонистов рецепторов к грелину JMV2959, NM-04 или обратных агонистов PF-5190457 и PF-6870961 ослабляло потребление алкоголя независимо от пола [77]. Аналогично системное введение антагониста JMV2959 ослабляло выработку условной реакции предпочтения места и самовведение фентанила, что сопровождалось снижением внеклеточного дофамина в прилежащем ядре [78]. В целом, согласно данным доклинических исследований, грелин стимулирует влечение и потребление ПАВ, по-видимому, за счет

его способности оказывать влияние на активность дофаминергической системы путем формирования гетеродимеров рецепторов грелина с дофаминовыми рецепторами D1 и D2 [79, 80]. Согласно данным ряда клинических исследований, грелин может модифицировать влечение к алкоголю. Внутривенное введение грелина пациентам, злоупотребляющим алкоголем, стимулирует влечение к алкоголю [81], а пероральное введение обратного агониста PF-5190457, напротив, ослабляет обусловленное стимулом влечение к алкоголю [82]. Клинический эффект манипуляции активностью грелина может достигаться за счет его способности влиять на цитокиновый профиль. Показано, что совместное внутривенное введение грелина, но не обратного агониста PF-5190457, в период внутривенного самовведения алкоголя снижает уровень IL-6, но повышает IL-10 у лиц, злоупотребляющих алкоголем и имеющих алкогольную зависимость [83]. Активность обратного агониста PF-05190457 исследовали в отношении влечения к алкоголю в клиническом исследовании фазы 2 (<https://clinicaltrials.gov/study/NCT02707055>); к сожалению, в связи с пандемией COVID-19 исследование было прекращено. Важно, что грелин при хронической интоксикации играет определяющую роль в развитии алкогольной болезни печени за счет снижения секреции инсулина, прямого влияния на транспорт, синтез *de novo* и эстерификацию жирных кислот, что вызывает стеатоз печени [84]. Таким образом, разработка и внедрение антагонистов грелина при лечении алкогольной зависимости важно для коррекции собственно синдрома зависимости и сопутствующей патологии печени. Лиганды, подавляющие активность рецепторов к грелину, входят в список наиболее перспективных препаратов в лечении расстройств, связанных с потреблением алкоголя [53] и опиоидов [85].

Глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1, glucagon-like peptide-1), инкретиновый гормон, экспрессируется в кишечнике и поджелудочной железе, секретируется в ответ на потребление пищи и регулирует насыщение. Физиологическая активность GLP-1 реализуется за счет активации периферических рецепторов GLP-1, связанных G-белками, проявляется в замедлении перистальтики кишечника, стимуляции секреции инсулина и торможения секреции глюкагона, а это, в свою очередь, нормализует уровень глюкозы [86, 87]. GLP-1 может проникать через ГЭБ, а также экспрессируется в стволе головного мозга, рецепторы GLP-1 экспрессируются в отделах мозга, связанных с формированием подкрепления [86, 87].

Эксперименты на животных показывают, что стимуляция центральных рецепторов GLP-1 подавляет подкрепляющие свойства алкоголя,

опиоидов и психостимуляторов, мотивацию к их потреблению, а также проявления зависимости [86, 87]. Среди механизмов действия агонистов рецепторов GLP-1, лежащих в основе их модифицирующего влияния в отношении ПАВ, следует отметить взаимосвязь GLP-1 со стресс-реактивной системой и способностью нейронов гипоталамуса экспрессировать кортиколиберин [88], а также модулировать активность дофаминергических и глутаматергических нейронов в лимбических структурах [86]. Агонист рецепторов к GLP-1 эксенатид, используемый в терапии диабета, снижал потребление алкоголя в подгруппе лиц с коморбидным ожирением [89]. В экспериментах на животных эксенатид снижал алкоголь-зависимую активацию вентрального стриатума и доступность транспортера к дофамину [89]. Пациенты с клинически выраженным ожирением, потребляющие алкоголь и получавшие агонисты рецепторов GLP-1 семаглутид или тирзепатид для терапии диабета или ожирения на протяжении по меньшей мере 30 дней, отмечали, что сократили потребление алкоголя; это сопровождалось снижением выраженности симптомокомплекса зависимости от алкоголя по шкале AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) по сравнению как с контрольной группой, не получавшей эти препараты, так и со значениями до лечения [90]. Кроме того, пациенты, использовавшие данные препараты для лечения диабета или ожирения, отмечали субъективное снижение влечения к алкоголю, что можно считать косвенным свидетельством эффективности подобных препаратов в отношении потребления алкоголя [90]. Ретроспективный анализ пациентов, получавших семаглутид для снижения веса, также демонстрировали снижение выраженности симптомокомплекса зависимости от алкоголя по шкале AUDIT [91]. Таким образом, в независимых исследованиях продемонстрирована эффективность активации рецепторов к GLP-1 посредством агонистов, прежде всего семаглутида, в экспериментах на грызунах и приматах, и использование подобных препаратов в клинике является крайне перспективным направлением [92].

Лептин является пептидным гормоном, который секретируется жировой тканью и регулирует потребление пищи за счет влияния на аппетит; кроме того, он вовлечен в регуляцию поведения, связанного с подкреплением, ассоциированным с различными стимулами [93]. Лептин проявляет свою физиологическую активность посредством рецептора, принадлежащего к классу I цитокиновых рецепторов, который экспрессируется в гипоталамусе, гиппокампе и амигдале. В вентральной области покрышки лептин ослабляет возбудимость дофаминергических

нейронов, которые имеют проекции в прилежащее ядро [93].

Результаты относительно влияния алкоголя на уровень лептина в крови у экспериментальных животных противоречивы. На линейных мышках с мутациями в генах, кодирующих лептин или его рецептор, при введении лептина показано, что он стимулирует потребление алкоголя [93]. На крысах, напротив, было показано, что введение лептина ослабляет мотивацию к потреблению кокаина [94]. Введение антагониста лептиновых рецепторов в желудочки или локальный нокаут рецепторов в мезолимбических структурах повышали уровень дофамина и стимулировали выработку условной реакции предпочтения места, ассоциированной с кокаином [95]. Результаты относительно периферического уровня лептина при алкогольной зависимости у людей достаточно разнородные, и это касается также связи уровня лептина с клиническими проявлениями зависимости от алкоголя, прежде всего влечения к алкоголю [93].

Нейротензин – пептид, вырабатываемый ЦНС и ЖКТ. Нейротензин сложно отнести к какой-либо из систем, поскольку он проявляет биологическую активность в нервной ткани, ССС, жировой ткани и ЖКТ, помимо прочего, регулируя потребление пищи и воды, температуру тела, кровяное давление, метаболизм и энергетический баланс, цикл сон–бодрствование [96]. Кроме того, нейротензин играет важную роль в механизмах подкрепления и формирования приспособительной реакции в ответ на стресс. Положительные подкрепляющие свойства нейротензина реализуются за счет активации высокоаффинного рецептора NTSR1 (neurotensin receptor 1), связанного с G-белками в структурах мезокортиколимбической системы [96].

В основе влияния нейротензина на процессы подкрепления и, соответственно, механизмы предпочтения психостимуляторов и алкоголя, а также мотивацию к их потреблению лежит его способность взаимодействовать с дофаминергической системой посредством формирования гетерокомплексов NTSR1 с дофаминовым рецептором D2-подтипа [97, 98]. Таким образом, взаимодействие нейротензина с дофаминергической системой опосредованно модулирует активность глутаматергической- и ГАМКергической систем. Российскими исследователями был синтезирован и охарактеризован дипептидный аналог нейротензина, который способен ослаблять проявления синдрома отмены морфина у грызунов, что сопровождается изменением метаболизма дофамина [99]. Отмечается, что результаты исследований на грызунах зачастую противоречивы [97, 98]. Видимо, в связи с этим, несмотря на данные

об эффективности лигандов нейротензиновых рецепторов, прежде всего NTSR1, в отношении потребления ПАВ в доклинических исследованиях, до настоящего времени клинических исследований проведено не было.

Семейство ростовых факторов фибробластов (FGF, fibroblast growth factor) включает 23 секретируемых лиганда белковой природы, которые у человека продуцируются кератиноцитами, фибробластами, хондроцитами, эндотелиальными, гладкомышечными и тучными клетками, проявляют широкий спектр биологической активности, а нарушение их функционирования ассоциировано с метаболическими нарушениями, сердечно-сосудистыми заболеваниями и онкогенезом. К настоящему моменту известно, что по меньшей мере два представителя данного семейства, FGF2 [100] и FGF21 [101], вовлечены в механизмы действия ПАВ. FGF2 функционирует паракринно, связываясь с рецепторами FGFR, обладающими тирозинкиназной активностью, участвует в миграции и пролиферации клеток, регулирует сосудистый тонус и ангиогенез, проявляет антиапоптотическую и противовоспалительную активности [100]. FGF2 экспрессируется также в головном мозге и посредством активации FGFR1 реализует нейропротекторные свойства, участвует в нейрогенезе, формировании памяти, регуляции стресс-реактивности и эмоционального фона [102]. FGF21, напротив, является эндокринным регулятором и для проявления его активности, помимо FGFR, необходим трансмембранный белок клото (Klotho, регулирует чувствительность организма к инсулину), который повышает аффинность лиганда к рецептору [100]. FGF21 экспрессируется в печени, жировой ткани и поджелудочной железе и участвует в метаболизме жиров и глюкозы.

В моделях на грызунах показано, что FGF2 определяет чувствительность к амфетамину и самовведению кокаина, а психостимуляторы изменяют его экспрессию в дофаминергических нейронах. В этих экспериментальных условиях FGF2 участвует в морфологических изменениях в нейронах вентральной области покрышки [100]. В экспериментах на грызунах показано, что системное введение FGF2 или его введение в стриатум стимулирует потребление алкоголя, тогда как нокаут гена *Fgf2* или ингибирование рецептора FGFR1 снижают подкрепляющие свойства алкоголя и мотивацию к потреблению [103–105]. При системном и центральном введении FGF21 или его аналога PF-05231023, а также тканеспецифической делеции FGF21 в печени показано, что экспрессируемый в печени FGF21 в ответ на алкогольную интоксикацию является элементом отрицательной обратной связи, подавляющей последующее потребление алкоголя посредством

корцептора клото в базолатеральной амигдале и последующей регуляции активности дофаминергических нейронов в прилежащем ядре [106]. Согласно клиническим данным, потребление алкоголя сопровождается повышением циркулирующего FGF21 [107, 108]. Трансгенные мыши с повышенным уровнем циркулирующего FGF21 демонстрируют устойчивость к развитию толерантности к анальгетическому эффекту, развитию зависимости и положительного подкрепляющего эффекта, ассоциированного с введением морфина [109]. Таким образом, блокада трансдукции сигнала FGF2 ослабляет аддитивные свойства алкоголя и психостимуляторов, а стимуляция FGF21 подавляет формирование зависимости от алкоголя и опиатов. Тем не менее до настоящего времени не было проведено исследований, клинически подтверждающих активность FGF2 или FGF21 в отношении потребления алкоголя или других ПАВ. Стоит отметить, что FDA одобрило ингибиторы рецепторов FGFR эрдафитиниб и пемигатиниб для терапии злокачественных новообразований с наличием активирующих мутаций в FGFR2 и FGFR3, поэтому может быть поставлен вопрос о потенциальном репозиционировании этих препаратов в фармакотерапии зависимостей.

КОМПОНЕНТЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Важным аспектом действия ПАВ и формирования зависимости является эффект, который они оказывают на иммунную систему и нейроиммунную коммуникацию. В общем случае резидентные макрофаги ЦНС реагируют на провоспалительные стимулы; рецепторы TLR (Toll-like receptors) запускают каскады, приводящие к активации транскрипционных факторов, прежде всего NF-κB (nuclear factor κB), и последующей экспрессии провоспалительных цитокинов микроглией [110]. В свою очередь, астроциты в ответ на цитокины снижают экспрессию транспортера глутамата, что ассоциировано с нарушением функционирования глутаматергической системы [110]. Таким образом, микроглия и астроциты могут контролировать возбудимость глутаматергических нейронов. В случае нарушения баланса про- и противовоспалительных систем развивается нейровоспаление, которое часто сопутствует злоупотреблению ПАВ. Иммунные механизмы играют важную роль в развитии коморбидных заболеваний при хроническом злоупотреблении ПАВ, таких как аффективные психические расстройства, болевой синдром и инфекционный процесс [111].

Исследования на животных с нокаутом ключевых медиаторов иммунного ответа, таких как рецепторы TLR, цитокины TNF (tumor necrosis

factor), IL-1 и IL-6, показывают, что данные молекулы способны модифицировать аддитивную активность ПАВ или проявления синдрома отмены [111]. Доклинические исследования демонстрируют, что модуляторы нейроиммунной системы, такие как ингибиторы фосфодиэстераз и лиганды рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (PPAR, peroxisome proliferator-activated receptor) могут модифицировать течение и проявления зависимости [110, 111]. Важно, что данные агенты демонстрируют активность и в клинических исследованиях [110, 111].

Циклические нуклеотиды cAMP и cGMP.

В качестве вторичных посредников циклические нуклеотиды cAMP и cGMP играют важную роль в передаче сигнала в иммунной системе, при этом специфические в отношении определенных изоформ ингибиторы фосфодиэстераз (ферментов, расщепляющих фосфодиэфирную связь циклических нуклеотидов) проявляют иммуномодулирующую активность, подавляя воспалительный ответ [112]. Неизбирательный ингибитор фосфодиэстераз ибудиаст, одобренный в некоторых странах для лечения астмы, известен как иммуносупрессор, подавляющий активацию микроглии [113]. Ибудиаст эффективно снижает потребление алкоголя во многих моделях на грызунах [114]. В клиническом исследовании ибудиаст ослаблял влечение к алкоголю и нормализовал настроение [115], а также сокращал объемы потребляемого алкоголя, что, согласно данным МРТ, сопровождалось снижением активности вентрального стриатума [116]. Системное введение ибудиаста способно потенцировать анальгетический эффект морфина или оксикодона, а также ослабляет проявления синдрома отмены у крыс [117]. В клинических исследованиях на пациентах с опиоидной зависимостью ибудиаст ослаблял подкрепляющие свойства оксикодона и влечение к героину, но потенцировал антиноцицептивный эффект оксикодона [118], а также частично ослаблял проявления опиоидного синдрома отмены [119]. При этом ибудиаст не влиял на количество потребляемого метамфетамина в 12-недельном клиническом исследовании с участием пациентов, проходивших амбулаторное лечение от зависимости [120]. Многообещающие результаты продемонстрированы в отношении антиалкогольных свойств ингибитора фосфодиэстеразы-4 апремиласта, который одобрен для лечения псориаза. Апремиласт снижает мотивацию к потреблению алкоголя в модели на мышах, по-видимому, за счет его способности модифицировать дофаминергические нейроны в прилежащем ядре, а также снижает потребление алкоголя зависимыми пациентами в клиническом исследовании фазы 2 [121].

PPAR – семейство транскрипционных факторов, проявляющих широкий спектр биологической активности за счет экспрессии мишеней, регулирующих метаболизм, воспалительный ответ и иммунную реакцию [122, 123]. Изоформа PPAR α стимулирует эндоцитоз жирных кислот, их эстерификацию и транспорт, регулирует гены метаболизма липопротеинов. PPAR δ стимулирует катаболизм липидов и глюкозы. PPAR γ способствует захвату жирных кислот, образованию триглицеридов, тем самым обеспечивая чувствительность к инсулину и метаболизм глюкозы. Агонисты PPAR широко применяются в клинике: агонисты PPAR γ глитазоны – при инсулиновой резистентности, а фибраты, активирующие PPAR α , – при дислипидемиях [122, 123]. Ввиду вовлеченности PPAR в фундаментальные процессы метаболизма, такие как окислительное фосфорилирование, семейство рецепторов является частью практически всех тканей и органов.

Окислительный стресс и воспаление – ключевые процессы, которые регулируются PPAR, также вовлеченными в развития патологии ЦНС. Многие агонисты PPAR, одобренные для применения в клинике, проникают через ГЭБ и проявляют центральную активность, что открывает перспективы их репозиционирования при заболеваниях мозга [124]. Изоформы PPAR экспрессируются в дофаминергических нейронах лимбических структур, вовлеченных в формирование зависимости, а агонисты способны модифицировать активность этих нейронов, что делает актуальным их исследование при зависимостях [125]. На экспериментальных моделях показано, что агонисты изоформ PPAR α и PPAR γ способны ослаблять мотивацию и потребление ПАВ, а также снижать проявления отмены [125]. Следует отметить, что подавляющее большинство работ проведено на моделях потребления алкоголя, в которых агонисты обеих изоформ подавляют потребление в условиях выбора и оперантное потребление [125]. Несмотря на потенциал, агонисты PPAR α вряд ли могут быть эффективными в клинике алкогольной зависимости, поскольку в клиническом исследовании фенофибрат не оказывал влияния ни на потребление, ни на влечение к алкоголю [126]. При этом на небольшой выборке злоупотребляющих алкоголем пациентов с диабетом показано, что пиоглитазон может способствовать снижению потребляемого алкоголя [127]. В другом, к настоящему времени остановленном, клиническом исследовании, напротив, показано, что пиоглитазон скорее стимулирует, чем подавляет влечение к алкоголю [128]. Таким образом, клинические исследования не позволяют сделать однозначные заключения относительно эффективности агонистов PPAR α .

Микрофлора кишечника (микробиота) вносит ощутимый вклад в развитие воспалительной реакции в органах и тканях, включая ЦНС. Когда идет речь о коммуникации между ЖКТ и мозгом в контексте формирования зависимости от ПАВ, необходимо иметь в виду, что хроническое потребление ПАВ оказывает влияние на микробиом, который, в свою очередь, оказывает влияние на мозг [129]. Будучи ксенобиотиками, многие классы лекарственных средств, включая ПАВ, оказывают прямое действие на бактерии [130, 131]. Косвенно ПАВ, например опиаты и опиоиды, оказывают влияние на периферическую нервную систему, тем самым регулируя перистальтику кишечника, что также может оказывать влияние на состав микрофлоры [132]. Наиболее исследованный механизм воздействия микрофлоры на ЦНС – это продукция нейроактивных метаболитов, в первую очередь короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), которые попадают в циркуляторное русло, а затем – в головной мозг [133]. Кроме того, при нарушении проницаемости кишечника в кровоток могут попадать липополисахариды, которые также являются провоспалительным стимулом [134]. КЦЖК оказывают влияние на активность микроглии и иммунных клеток посредством активации соответствующих рецепторов, кроме того, они могут напрямую быть субстратами для модификации гистонов, а также выступать в роли регуляторов активности ферментов, например деацетилаз гистонов [135].

В экспериментах на животных и в клинических исследованиях начальных фаз или ретроспективном анализе показано, что ПАВ изменяют состав микрофлоры, что может иметь значение в формировании зависимости, при этом манипуляция составом микрофлоры с помощью антибиотиков или трансплантации микробиоты могут модифицировать течение или проявления зависимостей [129, 135]. Несмотря на то что характер взаимодействия микрофлоры с мозгом при воздействии ПАВ зависит от многих факторов, что проявляется в многообразии и зачастую противоречивости результатов, воздействие на микробиоту или на продуцируемые микрофлорой метаболиты в будущем имеет объективные перспективы стать частью терапевтической программы при лечении зависимостей [129, 135].

ЦИРКАДИАННЫЕ РИТМЫ

Регуляция циркадианных ритмов и сна обеспечивается центральными механизмами, однако их нарушения сказываются на соматическом здоровье, проявляясь в широком спектре внутренних болезней [136]. В связи с этим посчитали необходимым уделить некоторое внимание этому

аспекту в настоящем обзоре, тем более что нарушения качества и длительности сна часто сопровождается злоупотребление ПАВ. Расстройства сна повышают вероятность рецидива, утяжеляют течение собственно зависимости, а также ухудшают общее физическое здоровье [137, 138].

Мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптами́н) секретируется в гипофизе и, связываясь с ассоциированными с G-белками рецепторами MT1 и MT2 в супрахиазматическом ядре, регулирует циркадианные ритмы. На моделях с использованием грызунов продемонстрировано, что введение мелатонина снижает потребление алкоголя, опиатов или кокаина [139]. Мелатонин вовлечен в механизмы формирования зависимости на клеточном и системном уровнях за счет модуляции нейромедиаторных систем глутамата, дофамина и ГАМК; кроме того, мелатонин проявляет выраженные противовоспалительные свойства [139]. В отличие от экспериментальных, клинических работ значительно меньше, а эффект критически зависит от фармакологического класса ПАВ. Так, у зависимых от героина лиц, находящихся на заместительной терапии, мелатонин значительно улучшал качество сна, а также снижал уровень тревожности и депрессивности, что сопровождалось снижением уровня инсулина в сыворотке, а также снижением резистентности к инсулину [140]. При этом в клиническом исследовании не удалось показать эффективность мелатонина в отношении нарушений сна, связанных с зависимостью от алкоголя [141].

Орексины регулируют цикл сон–бодрствование, а также пищевое поведение – процессы, зачастую нарушенные в условиях зависимости от ПАВ. Орексины А и В являются лигандами пептидной природы, которые продуцируются нейронами латерального гипоталамуса и функционируют посредством рецепторов, связанных с G-белками Oх1R и Oх2R, которые экспрессируются в различных отделах мозга. В отличие от классических нейромедиаторных систем, вовлеченных в процессы подкрепления, орексины не участвуют напрямую в регуляции первичного подкрепления. Орексины регулируют мотивацию к потреблению ПАВ, ключевой симптомом аддикции, посредством влияния на функциональную пластичность нейронов в лимбических структурах в условиях хронической интоксикации [142]. На животных моделях показано, что селективные в отношении подтипов рецепторов Oх1R и Oх2R, а также неизбирательные антагонисты способны снижать подкрепляющие свойства стимуляторов (алкоголя и опиатов), тем самым снижая потребление и вероятность рецидива [143]. Так, у крыс антагонист Oх1R SB-408124 блокирует экспрессию условной реакции предпочтения места, связанной

с алкоголем [144]. Неселективные антагонисты Oх1R и Oх2R, например суворексант, одобрены для клинического использования при инсомнии. Кроме того, данные препараты имеют терапевтический потенциал в отношении влечения к потреблению при коморбидных нарушениях сна и зависимости от алкоголя [145]. Суворексант также показал эффективность в клиническом исследовании при купировании нарушений сна, депрессивной симптоматики и проявлений синдрома отмены опиатов [146, 147]. Таким образом, рецепторы к орексину являются многообещающими фармакологическими мишенями при разработке средств терапевтической коррекции нарушения сна и коморбидных болезней зависимости. Важно, что антагонисты или негативные аллостерические модуляторы рецепторов к орексину отмечаются как одни из наиболее перспективных препаратов в лечении расстройств, связанных с потреблением алкоголя [53] и опиоидов [85].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

*Comprendi che tutto è connesso.
(Поймите, что все взаимосвязано.)
Leonardo da Vinci (1452–1519)*

Функционирование организма в условиях изменяющейся внешней среды возможно при поддержании метаболического гомеостаза, который достигается благодаря кооперации между ЦНС и внутренними органами. Мириады гормонов, пептидов и нейромедиаторов в причудливом ансамбле обеспечивают функционирование систем и органов, а также коммуникацию между ними. Следует отметить несколько принципиальных характеристик соединений, описанных в данном обзоре: 1) плейотропность, обеспечивающую действие на различные системы организма и различные эффекты этого действия; 2) взаимодействие с системами трансдукции сигнала и метаболическими событиями, в которых участвуют другие описанные соединения; 3) тесная связь всех соединений с основной нейрогуморальной системой организма, регулирующей стресс-реактивность и реализацию адаптивных процессов. Именно поэтому нарушение баланса медиаторов какого-то из звеньев системы, дойдя до критического уровня, когда компенсация уже невозможна, вызовет комплексное заболевание. Расстройства, связанные с потреблением ПАВ, являются психопатологическим феноменом с мезокортико-лимбическими структурами и системой стресс-реактивности в качестве основных биологических субстратов, при этом взаимодействие с внутренними органами регулирует данный процесс.

Согласно приведенным данным, очевидно, что основой влияния медиаторов висцеральных систем с плейотропными функциями на механизмы воздействия ПАВ является их интегрированность в лимбическую систему подкрепления и систему стресс-реактивности, которая берет начало в гипоталамо-гипофизарной системе. Если система подкрепления имеет центральную локализацию, то система чувствительности к стрессу посредством гормональной коммуникации взаимосвязана с внутренними органами. Помимо ключевой ГГНО, которая неоднократно здесь упоминалась, критическое значение в контексте химических зависимостей могут иметь оси, связывающие гипоталамо-гипофизарную систему с функционированием щитовидной и половых желез. Ввиду обширности этой темы авторы намеренно не включили описание этого материала, а заинтересованные читатели могут обратиться к исчерпывающим обзорам на данную тему [12, 148, 149].

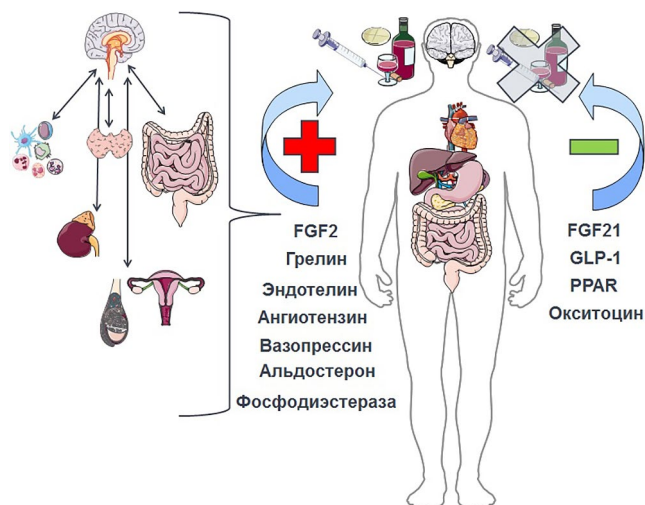


Рис. 1. Взаимодействие висцеральных систем и ЦНС при расстройствах, связанных с потреблением ПАВ. При воздействии ПАВ гормоны, пептиды, нейромедиаторы и ростовые факторы, вырабатываясь в мозге и/или в периферических органах и тканях, проявляют плейотропные свойства, с одной стороны, функционируя как часть механизма развития патологии внутренних органов, а с другой – модулируя систему подкрепления и стресс-реактивности в качестве звена центрального механизма химической зависимости. Медиаторы оказывают протективное (–) или стимулирующее (+) действие в отношении различных аспектов формирования зависимости от ПАВ (правая часть рисунка). Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая, гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная и гипоталамо-гипофизарно-гонадная оси, а также иммунная система и микрофлора кишечника координируют процесс (левая часть рисунка). FGF – ростовой фактор фибробластов; GLP-1 – глюкагоноподобный пептид-1; PPAR – рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом. Схема создана с использованием шаблонов Servier Medical Art (Servier), предоставляемых по свободной лицензии Creative Commons Attribution 3.0 unported license

Таким образом, собственно ПАВ, а также циклы интоксикации и отмены напрямую или опосредованно нарушают нейрохимический и гормональный гомеостаз, что усугубляет течение хронических соматических заболеваний, а это, в свою очередь, утяжеляет течение собственно патологической зависимости. Эти события образуют замкнутый круг усугубления болезней зависимости и сопутствующих коморбидных заболеваний. Схематическое взаимодействие некоторых медиаторов висцеральных систем и ЦНС, которые, согласно данным литературы, оказывают однозначный эффект при расстройствах, связанных с потреблением ПАВ, представлено на рис. 1.

Важным направлением развития психофармакотерапии в клинике расстройств, связанных с потреблением ПАВ, должно быть исследование и внедрение новых препаратов, а также репозиционирование, т.е. использование не по основному показанию уже существующих одобренных препаратов [53, 85, 150, 151]. В обзоре описаны основные медиаторы периферических систем, которые вовлечены в центральные биохимические механизмы расстройств, связанных с потреблением ПАВ. Наличие общих биологических механизмов соматической патологии и химической зависимости в условиях коморбидности может являться основой создания и внедрения в практику новых эффективных средств фармакологической коррекции. При этом вопрос о потенциальном репозиционировании ряда уже внедренных препаратов в фармакотерапию зависимостей на основании общих патогенетических механизмов может быть принципиально важным, поскольку такое репозиционирование позволит в короткие сроки и с минимальным финансированием за счет сокращения этапа испытаний безвредности препарата довести его до клинического использования по новому назначению. Список наиболее перспективных фармакологических мишеней, вовлеченность которых в формирование зависимостей была описана в настоящем обзоре, суммирован в табл. 1.

Потребление ПАВ не обязательно коморбидно с соматической патологией, но они значительно повышают риск развития друг друга. Формирование высокотехнологической методической базы для генотипирования позволяет проводить анализ на полногеномной уровне. Использование таких технологий позволит выявить генетические и эпигенетические маркеры развития сочетанной патологии, что, несомненно, может быть использовано в наркологической практике с целью выявления групп риска, использования в прогнозировании и диагностике, а также выявления лиц, чувствительных к фармакотерапии [8].

Развитие науки в настоящее время достигло того уровня, когда накоплено невероятное количество экспериментальных данных, что определяет необходимость анализа этих данных и создания новых концепций физиологических и патологических процессов. Действительно, учитывая многофакторность, полигенность, плеiotропность медиаторов, вовлеченных в механизмы формирования патологической зависимости, складывается впечатление о безнадежности имплементации новых эффективных способов терапии. Тем не менее современные инструменты анализа данных вселяют определенные надежды. К примеру, использование интегративных биоинформатических подходов позволило выявить протеинкиназу mTOR (mammalian target of rapamycin) среди наиболее перспективных мишеней при терапии зависимостей для репозиционирования уже одобренных лекарств [152]. Ингибиторы mTOR используются при химиотерапии злокачественных новообразований. mTOR является ключевой молекулой, регулирующей фундаментальные физиологические процессы, кроме того, есть свидетельства вовлеченности mTOR в механизмы действия ПАВ [153].

Очевидно, что, соответствуя общей тенденции оказания медицинской помощи, в наркологической практике также следует реализовывать персонализированный подход и в индивидуальном порядке проводить тщательный клинический осмотр и диагностику с целью выявления коморбидных соматических заболеваний. Ранее неоднократно отмечалось, что при лечении расстройств, связанных с употреблением ПАВ, с целью повышения эффективности необходимо учитывать сочетанную соматическую патологию в анамнезе и интегрировать терапевтические программы, направленные на улучшение как психического, так и соматического здоровья [21, 154].

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

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ ПН имени В.П. Сербского» Минздрава России (рег. № 122031000267-0).

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.

Таблица 1. Перспективные фармакологические группы препаратов при терапии расстройств, связанных с потреблением ПАВ

Фармакологическая группа	Свидетельства эффективности при действии ПАВ				Показания для одобренных средств группы
	представители группы	ПАВ	экспериментальные модели	клинические исследования	
Антагонисты рецепторов к эндотелину	BQ123	опиаты/опиоиды	потенциация анальгезии, ослабление развития толерантности и синдрома отмены [28]	отсутствуют	гипертензия
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	каптоприл, эналаприл	алкоголь	подавление потребления [37]	отсутствуют	гипертензия
	каптоприл	опиаты/опиоиды	ослабление подкрепления [38]		
Антагонисты рецепторов к ангиотензину	телмисартан	алкоголь	ослабление подкрепления [40]	отсутствуют	гипертензия
	валсартан	опиаты/опиоиды	ослабление развития толерантности и синдрома отмены [41]		
	кандесартан	психостимуляторы	ослабление подкрепления [42]		
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	спиронолактон	алкоголь	подавление потребления [46]	отсутствуют	гипертензия, сердечная недостаточность
Антагонисты V1b-рецепторов к вазопрессину	SSR149415, ABT-436	алкоголь	подавление потребления [48, 49]	подавление потребления [52]	отсутствуют
	SSR149415	опиаты/опиоиды	ослабление подкрепления [50]	отсутствуют	
Агонисты рецепторов к окситоцину	окситоцин	алкоголь, опиаты/опиоиды, психостимуляторы	ослабление подкрепления, снижение вероятности рецидива [57, 58]	подавление влечения и потребления, ослабление синдрома отмены [59]	стимуляция родов
Гипогликемические средства (бигуаниды)	метформин	опиаты/опиоиды	ослабление развития толерантности и манифестации синдрома отмены [65]	отсутствуют	сахарный диабет 2-го типа
		психостимуляторы	подавление потребления, ослабление проявлений интоксикации [66, 67]		

Таблица 1 (окончание)

Фармакологическая группа	Свидетельства эффективности при действии ПАВ				Показания для одобренных средств группы
	представители группы	ПАВ	экспериментальные модели	клинические исследования	
Антагонисты рецепторов к грелину	JMV2959, NM-04	алкоголь	подавление потребления [77]	отсутствуют	отсутствуют
	JMV2959	опиаты/опиоиды	ослабление подкрепления [78]		
Обратные агонисты рецепторов к грелину	RF-5190457, RF-6870961	алкоголь	подавление потребления [77]	подавление влечения [82]	отсутствуют
Агонисты рецепторов г глюкагоноподобному пептиду-1	эксенатид, семаглутид, тирзепатид	алкоголь, опиаты/опиоиды, психостимуляторы	подавление потребления [86, 87]	подавление влечения к алкоголю и снижение его потребления [90, 91]	сахарный диабет 2-го типа, ожирение
Агонисты рецепторов к FGF21	FGF21, PF05231023	алкоголь	подавление потребления [106]	отсутствуют	отсутствуют
		опиаты/опиоиды	ослабление подкрепления, развития толерантности и синдрома отмены [109]		
Ингибиторы фосфодиэстераз	ибудиласт	алкоголь	подавление потребления [114]	подавление влечения к алкоголю и снижение его потребления [115, 116]	астма
		опиаты/опиоиды	потенциация анальгезии, ослабление синдрома отмены [117]	потенциация анальгезии, подавление влечения, ослабление синдрома отмены [118, 119]	
Агонисты рецепторов PPARα и PPARγ	апремиласт	алкоголь	подавление потребления [121]	подавление потребления [121]	псориаз
	фибраты, глицазоны	алкоголь	подавление потребления [125]	противоречивые результаты в отношении потребления [126–128]	метаболический синдром

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rehm, J., Probst, C., Falcón, L. L., and Shield, K. D. (2021) Burden of disease: the epidemiological aspects of addiction, in *Textbook of Addiction Treatment* (el-Guebaly, N., Carrà, G., Galanter, M., Baldacchino, A. M., eds) Springer, Cham, pp. 51-64, https://doi.org/10.1007/978-3-030-36391-8_5.
2. Koob, G. F., and Le Moal, M. (2001) Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis, *Neuropsychopharmacology*, **24**, 97-129, [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(00\)00195-0](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(00)00195-0).
3. 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>.
4. Перегуд Д. И., Баронец В. Ю., Теребилина Н. Н., Гуляева Н. В. (2023) Роль BDNF в нейропластичности при формировании зависимости от алкоголя, *Биохимия*, **88**, 491-507, <https://doi.org/10.31857/S0320972523030090>.
5. Zindel, L. R., and Kranzler, H. R. (2014) Pharmacotherapy of alcohol use disorders: seventy-five years of progress, *J. Stud. Alcohol Drugs Suppl.*, **75**, 79-88.
6. Connery, H. S. (2015) Medication-assisted treatment of opioid use disorder: review of the evidence and future directions, *Harv. Rev. Psychiatry*, **23**, 63-75, <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000075>.
7. First, M. B., Gaebel, W., Maj, M., Stein, D. J., Kogan, C. S., Saunders, J. B., Poznyak, V. B., Gureje, O., Lewis-Fernández, R., Maercker, A., Brewin, C. R., Cloitre, M., Claudino, A., Pike, K. M., Baird, G., Skuse, D., Krueger, R. B., Briken, P., Burke, J. D., Lochman, J. E., Evans, S. C., Woods, D. W., and Reed, G. M. (2021) An organization- and category-level comparison of diagnostic requirements for mental disorders in ICD-11 and DSM-5, *World Psychiatry*, **20**, 34-51, <https://doi.org/10.1002/wps.20825>.
8. Sanchez-Roige, S., Kember, R. L., and Agrawal, A. (2022) Substance use and common contributors to morbidity: a genetics perspective, *EBioMedicine*, **83**, 104212, <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104212>.
9. Heilig, M., MacKillop, J., Martinez, D., Rehm, J., Leggio, L., and Vanderschuren, L. J. M. J. (2021) Addiction as a brain disease revised: why it still matters, and the need for consilience, *Neuropsychopharmacology*, **46**, 1715-1723, <https://doi.org/10.1038/s41386-020-00950-y>.
10. Fang, Y., Sun, Y., Liu, Y., Liu, T., Hao, W., and Liao, Y. (2021) Neurobiological mechanisms and related clinical treatment of addiction: a review, *Psychoradiology*, **2**, 180-189, <https://doi.org/10.1093/psyrad/kkac021>.
11. Virmani, A., Binienda, Z. K., Ali, S. F., and Gaetani, F. (2007) Metabolic syndrome in drug abuse, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1122**, 50-68, <https://doi.org/10.1196/annals.1403.004>.
12. Quirk, A., and Twigg, S. (2021) Endocrine Manifestations of Alcohol and Other Drug Use Disorders, in *Textbook of Addiction Treatment* (el-Guebaly, N., Carrà, G., Galanter, M., Baldacchino, A. M., eds) Springer, Cham, pp. 1209-1224, https://doi.org/10.1007/978-3-030-36391-8_84.
13. Serafine, K. M., O'Dell, L. E., and Zorrilla, E. P. (2021) Converging vulnerability factors for compulsive food and drug use, *Neuropharmacology*, **196**, 108556, <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108556>.
14. Wu, L. T., Zhu, H., and Ghitza, U. E. (2018) Multicomorbidity of chronic diseases and substance use disorders and their association with hospitalization: Results from electronic health records data, *Drug Alcohol. Depend.*, **192**, 316-323, <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.08.013>.
15. Skarstein, S., Lien, L., and Abebe, D. S. (2023) The burden of somatic diseases among people with alcohol- and drug use disorders are influenced by mental illness and low socioeconomic status. A registry-based cohort study in Norway, *J. Psychosom. Res.*, **165**, 111137, <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2022.111137>.
16. Formánek, T., Krupchanka, D., Mladá, K., Winkler, P., and Jones, P. B. (2022) Mortality and life-years lost following subsequent physical comorbidity in people with pre-existing substance use disorders: a national registry-based retrospective cohort study of hospitalised individuals in Czechia, *Lancet Psychiatry*, **9**, 957-968, [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(22\)00335-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(22)00335-2).
17. Nøkleby, H. (2012) Comorbid drug use disorders and eating disorders – a review of prevalence studies, *Nordic Stud. Alcohol Drugs*, **29**, 303-314, <https://doi.org/10.2478/v10199-012-0024-9>.
18. Mellentin, A. I., Nielsen, D. G., Skøt, L., Støving, R. K., Guala, M. M., Nielsen, A. S., Wesselhoeft, R., and Mejdal, A. (2022) Risk of somatic diseases in patients with eating disorders: the role of comorbid substance use disorders, *Epidemiol. Psychiatr. Sci.*, **31**, e73, <https://doi.org/10.1017/S204579602200052X>.
19. He, S., Hasler, B. P., and Chakravorty, S. (2019) Alcohol and sleep-related problems, *Curr. Opin. Psychol.*, **30**, 117-122, <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2019.03.007>.
20. Tang, J., Liao, Y., He, H., Deng, Q., Zhang, G., Qi, C., Cui, H., Jiao, B., Yang, M., Feng, Z., Chen, X., Hao, W., and Liu, T. (2015) Sleeping problems in Chinese illicit drug dependent subjects, *BMC Psychiatry*, **15**, 28, <https://doi.org/10.1186/s12888-015-0409-x>.

21. Labrie, R. A., Laplante, D. A., Peller, A. J., Christensen, D. E., Greenwood, K. L., Straus, J. H., Garmon, M. S., Browne, C., and Shaffer, H. J. (2007) The interdependence of behavioral and somatic health: implications for conceptualizing health and measuring treatment outcomes, *Int. J. Integr. Care*, **7**, e10, <https://doi.org/10.5334/ijic.192>.
22. Cathomas, F., Murrough, J. W., Nestler, E. J., Han, M. H., and Russo, S. J. (2019) Neurobiology of resilience: interface between mind and body, *Biol. Psychiatry*, **86**, 410-420, <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.04.011>
23. McDougall, J. (2002) Addiction: a psychosomatic solution, *Int. Congress Ser.*, **1241**, 345-351, [https://doi.org/10.1016/S0531-5131\(02\)00771-9](https://doi.org/10.1016/S0531-5131(02)00771-9).
24. Большаков А. П., Третьякова Л. В., Квичанский А. А., Гуляева Н. В. (2021) Глюкокортикоиды в нейровоспалении гиппокампа: доктор Джекилл и мистер Хайд, *Биохимия*, **86**, 186-199, <https://doi.org/10.31857/S0320972521020044>.
25. Герсамия А. Г., Почигаева К. И., Лесс Ю. Э., Акжигитов Р. Г., Гехт А. Б., Гуляева Н. В. (2024) Гендерные особенности депрессивных расстройств: клинико-психологические, нейробиологические и трансляционные аспекты, *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, **124**, 7-16, <https://doi.org/10.17116/jnevro20241240317>.
26. Иванов С. В., Воронова Е. И. (2021) Терапия депрессий при соматических заболеваниях, *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, **121**, 106-112, <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121052106>.
27. Haryono, A., Ramadhiani, R., Ryanto, G. R. T., and Emoto, N. (2022) Endothelin and the cardiovascular system: the long journey and where we are going, *Biology (Basel)*, **11**, 759, <https://doi.org/10.3390/biology11050759>.
28. Bhalla, S., Andurkar, S. V., Gulati, A. (2016) Neurobiology of opioid withdrawal: Role of the endothelin system, *Life Sci.*, **159**, 34-42, <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.01.016>.
29. Bhalla, S., Pais, G., Tapia, M., and Gulati, A. (2015) Endothelin ETA receptor antagonist reverses naloxone-precipitated opioid withdrawal in mice, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **93**, 935-944, <https://doi.org/10.1139/cjpp-2015-0022>.
30. Cannone, V., Cabassi, A., Volpi, R., and Burnett, J. C. Jr. (2019) Atrial natriuretic peptide: a molecular target of novel therapeutic approaches to cardio-metabolic disease, *Int. J. Mol. Sci.*, **20**, 3265, <https://doi.org/10.3390/ijms20133265>.
31. Marazziti, D., Barberi, F. M., Mucci, F., Maglio, A., Dell'Oste, V., and Dell'Osso, L. (2021) The emerging role of atrial natriuretic peptide in psychiatry, *Curr. Med. Chem.*, **28**, 69-79, <https://doi.org/10.2174/0929867327666200219091102>.
32. Kovács, G. L. (2000) The role of atrial natriuretic peptide in alcohol withdrawal: a peripheral indicator and central modulator? *Eur. J. Pharmacol.*, **405**, 103-112, [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(00\)00545-8](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(00)00545-8).
33. Koopmann, A., Leménager, T., Wolf, N. D., Reinhard, I., Hermann, D., Koch, J., Wiedemann, K., and Kiefer, F. (2014) The impact of atrial natriuretic peptide on anxiety, stress and craving in patients with alcohol dependence, *Alcohol Alcohol.*, **49**, 282-286, <https://doi.org/10.1093/alcac/agt160>.
34. Xu, T., Chen, Z., Zhou, X., Wang, L., Zhou, F., Yao, D., Zhou, B., and Becker, B. (2024) The central renin-angiotensin system: A genetic pathway, functional decoding, and selective target engagement characterization in humans, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **121**, e2306936121, <https://doi.org/10.1073/pnas.2306936121>.
35. Sommer, W. H., and Saavedra, J. M. (2008) Targeting brain angiotensin and corticotrophin-releasing hormone systems interaction for the treatment of mood and alcohol use disorders, *J. Mol. Med. (Berl)*, **86**, 723-728, <https://doi.org/10.1007/s00109-008-0333-3>.
36. Котов А. В., Толпыго С. М., Певцова Е. И., Обухова М. Ф., Панченко Л. Ф., Наумова Т. А., Алябьева Т. Н., Баронец В. Ю., Перегуд Д. И. (2006) Ангиотензиноген в механизмах становления и реализации алкогольной зависимости, *Нейрохимия*, **23**, 143-155.
37. Spinoso, G., Perlanski, E., Leenen, F. H., Stewart, R. B., and Grupp, L. A. (1988) Angiotensin converting enzyme inhibitors: animal experiments suggest a new pharmacological treatment for alcohol abuse in humans, *Alcohol Clin. Exp. Res.*, **12**, 65-70, <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1988.tb00134.x>.
38. Trieu, B. H., Remmers, B. C., Toddes, C., Brandner, D. D., Lefevre, E. M., Kocharian, A., Retzlaff, C. L., Dick, R. M., Mashal, M. A., Gauthier, E. A., Xie, W., Zhang, Y., More, S. S., and Rothwell, P. E. (2022) Angiotensin-converting enzyme gates brain circuit-specific plasticity via an endogenous opioid, *Science*, **375**, 1177-1182, <https://doi.org/10.1126/science.abl5130>.
39. Maul, B., Krause, W., Pankow, K., Becker, M., Gembardt, F., Alenina, N., Walther, T., Bader, M., and Siems, W. E. (2005) Central angiotensin II controls alcohol consumption via its AT1 receptor, *FASEB J.*, **19**, 1474-1481, <https://doi.org/10.1096/fj.05-3742com>.
40. Tezcan, K., Yananli, H. R., Demirkapu, M. J., Gören, M. Z., Sakalli, H. E., Colombo, G., and Gülhan, R. (2021) The effect of telmisartan, an angiotensin receptor blocker, on alcohol consumption and alcohol-induced dopamine release in the nucleus accumbens, *Alcohol*, **96**, 73-81, <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2021.08.004>.

41. Kaeidi, A., Amirteimoury, M., Zare, M. S., Nazari, A., Hakimzadeh, E., Hassanshahi, J., and Fatemi, I. (2021) Effects of valsartan on morphine tolerance and dependence in rats, *Res. Pharm. Sci.*, **16**, 286-293, <https://doi.org/10.4103/1735-5362.314827>.
42. Xu, X., Pan, J., Li, X., Cui, Y., Mao, Z., Wu, B., Xu, H., Zhou, W., and Liu, Y. (2019) Inhibition of methamphetamine self-administration and reinstatement by central blockade of angiotensin II receptor in rats, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **369**, 244-258, <https://doi.org/10.1124/jpet.118.255729>.
43. Fuller, P. J., and Young, M. J. (2005) Mechanisms of mineralocorticoid action, *Hypertension*, **46**, 1227-1235, <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000193502.77417.17>.
44. Aoun, E. G., Jimenez, V. A., Vendruscolo, L. F., Walter, N. A. R., Barbier, E., Ferrulli, A., Haass-Koffler, C. L., Darakjian, P., Lee, M. R., Addolorato, G., Heilig, M., Hitzemann, R., Koob, G. F., Grant, K. A., and Leggio, L. (2018) A relationship between the aldosterone-mineralocorticoid receptor pathway and alcohol drinking: preliminary translational findings across rats, monkeys and humans, *Mol. Psychiatry*, **23**, 1466-1473, <https://doi.org/10.1038/mp.2017.97>.
45. Pince, C. L., Whiting, K. E., Wang, T., Lékó, A. H., Farinelli, L. A., Cooper, D., Farokhnia, M., Vendruscolo, L. F., and Leggio, L. (2023) Role of aldosterone and mineralocorticoid receptor (MR) in addiction: a scoping review, *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **154**, 105427, <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105427>.
46. Farokhnia, M., Rentsch, C. T., Chuong, V., McGinn, M. A., Elvig, S. K., Douglass, E. A., Gonzalez, L. A., Sanfilippo, J. E., Marchette, R. C. N., Tunstall, B. J., Fiellin, D. A., Koob, G. F., Justice, A. C., Leggio, L., and Vendruscolo, L. F. (2022) Spironolactone as a potential new pharmacotherapy for alcohol use disorder: convergent evidence from rodent and human studies, *Mol. Psychiatry*, **27**, 4642-4652, <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01736-y>.
47. Lozić, M., Šarenac, O., Murphy, D., and Japundžić-Žigon, N. (2018) Vasopressin, central autonomic control and blood pressure regulation, *Curr. Hypertens. Rep.*, **20**, 11, <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0811-0>.
48. Zhou, Y., Colombo, G., Carai, M. A., Ho, A., Gessa, G. L., and Kreek, M. J. (2011) Involvement of arginine vasopressin and V1b receptor in alcohol drinking in Sardinian alcohol-preferring rats, *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **35**, 1876-1883, <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2011.01532.x>.
49. Edwards, S., Guerrero, M., Ghoneim, O. M., Roberts, E., and Koob, G. F. (2012) Evidence that vasopressin V1b receptors mediate the transition to excessive drinking in ethanol-dependent rats, *Addict. Biol.*, **17**, 76-85, <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2010.00291.x>.
50. Bates, M. L. S., Hofford, R. S., Emery, M. A., Wellman, P. J., and Eitan, S. (2018) The role of the vasopressin system and dopamine D1 receptors in the effects of social housing condition on morphine reward, *Drug Alcohol Depend.*, **188**, 113-118, <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.03.021>.
51. Katz, D. A., Locke, C., Liu, W., Zhang, J., Achari, R., Wesnes, K. A., and Tracy, K. A. (2016) Single-dose interaction study of the arginine vasopressin type 1B receptor antagonist ABT-436 and alcohol in moderate alcohol drinkers, *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **40**, 838-845, <https://doi.org/10.1111/acer.12996>.
52. Ryan, M. L., Falk, D. E., Fertig, J. B., Rendenbach-Mueller, B., Katz, D. A., Tracy, K. A., Strain, E. C., Dunn, K. E., Kampman, K., Mahoney, E., Ciraulo, D. A., Sickles-Colaneri, L., Ait-Daoud, N., Johnson, B. A., Ransom, J., Scott, C., Koob, G. F., and Litten, R. Z. (2017) A phase 2, double-blind, placebo-controlled randomized trial assessing the efficacy of ABT-436, a novel V1b receptor antagonist, for alcohol dependence, *Neuropsychopharmacology*, **42**, 1012-1023, <https://doi.org/10.1038/npp.2016.214>.
53. Burnette, E. M., Nieto, S. J., Grodin, E. N., Meredith, L. R., Hurley, B., Miotto, K., Gillis, A. J., and Ray, L. A. (2022) Novel agents for the pharmacological treatment of alcohol use disorder, *Drugs*, **82**, 251-274, <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01670-3>.
54. Carter, C. S., Kenkel, W. M., MacLean, E. L., Wilson, S. R., Perkeybile, A. M., Yee, J. R., Ferris, C. F., Nazarloo, H. P., Porges, S. W., Davis, J. M., Connelly, J. J., and Kingsbury, M. A. (2020) Is oxytocin “nature’s medicine”? *Pharmacol. Rev.*, **2**, 829-861, <https://doi.org/10.1124/pr.120.019398>.
55. Wang, P., Wang, S. C., Liu, X., Jia, S., Wang, X., Li, T., Yu, J., Parpura, V., and Wang, Y. F. (2022) Neural functions of hypothalamic oxytocin and its regulation, *ASN Neuro*, **14**, 17590914221100706, <https://doi.org/10.1177/17590914221100706>.
56. Jankowski, M., Broderick, T. L., and Gutkowska, J. (2020) The role of oxytocin in cardiovascular protection, *Front. Psychol.*, **11**, 2139, <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.02139>.
57. Cid-Jofré, V., Moreno, M., Reyes-Parada, M., and Renard, G. M. (2021) Role of oxytocin and vasopressin in neuropsychiatric disorders: therapeutic potential of agonists and antagonists, *Int. J. Mol. Sci.*, **22**, 12077, <https://doi.org/10.3390/ijms222112077>.
58. Wronikowska-Denyśiuk, O., Mrozek, W., and Budzyńska, B. (2023) The role of oxytocin and vasopressin in drug-induced reward-implications for social and non-social factors, *Biomolecules*, **13**, 405, <https://doi.org/10.3390/biom13030405>.

59. Mellentin, A. I., Finn, S. W., Skøt, L., Thaysen-Petersen, D., Mistarz, N., Fink-Jensen, A., and Nielsen, D. G. (2023) The effectiveness of oxytocin for treating substance use disorders: a systematic review of randomized placebo-controlled trials, *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **151**, 105185, <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105185>.
60. Chen, X. L., Lu, G., Gong, Y. X., Zhao, L. C., Chen, J., Chi, Z. Q., Yang, Y. M., Chen, Z., Li, Q. L., and Liu, J. G. (2007) Expression changes of hippocampal energy metabolism enzymes contribute to behavioural abnormalities during chronic morphine treatment, *Cell Res.*, **17**, 689-700, <https://doi.org/10.1038/cr.2007.63>.
61. Jiang, X., Li, J., and Ma, L. (2007) Metabolic enzymes link morphine withdrawal with metabolic disorder, *Cell Res.*, **17**, 741-743, <https://doi.org/10.1038/cr.2007.75>.
62. Weinsanto, I., Mouheiche, J., Laux-Biehlmann, A., Delalande, F., Marquette, A., Chavant, V., Gabel, F., Cianferani, S., Charlet, A., Parat, M. O., and Goumon, Y. (2018) Morphine binds creatine kinase B and inhibits its activity, *Front. Cell. Neurosci.*, **12**, 464, <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00464>.
63. Sullivan, M., Fernandez-Aranda, F., Camacho-Barcia, L., Harkin, A., Macrì, S., Mora-Maltas, B., Jiménez-Murcia, S., O'Leary, A., Ottomana, A. M., Presta, M., Slattey, D., Scholtz, S., and Glennon, J. C. (2023) Insulin and disorders of behavioural flexibility, *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **150**, 105169, <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105169>.
64. Dodd, S., Sominsky, L., Siskind, D., Bortolasci, C. C., Carvalho, A. F., Maes, M., Walker, A. J., Walder, K., Yung, A. R., Williams, L. J., Myles, H., Watson, T., and Berk, M. (2022) The role of metformin as a treatment for neuropsychiatric illness, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, **64**, 32-43, <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2022.09.002>.
65. Fatemi, I., Amirteimoury, M., Shamsizadeh, A., and Kaeidi, A. (2018) The effect of metformin on morphine analgesic tolerance and dependence in rats, *Res. Pharm. Sci.*, **13**, 316-323, <https://doi.org/10.4103/1735-5362.235158>.
66. Keshavarzi, S., Kermanshahi, S., Karami, L., Motaghinejad, M., Motevalian, M., and Sadr, S. (2019) Protective role of metformin against methamphetamine induced anxiety, depression, cognition impairment and neurodegeneration in rat: The role of CREB/BDNF and Akt/GSK3 signaling pathways, *Neurotoxicology*, **72**, 74-84, <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2019.02.004>.
67. Chan, A., Willard, A., Mulloy, S., Ibrahim, N., Sciacotta, A., Schonfeld, M., Spencer, S. M. (2022) Metformin in nucleus accumbens core reduces cue-induced cocaine seeking in male and female rats, *Addict. Biol.*, **27**, e13165, <https://doi.org/10.1111/adb.13165>.
68. Miller, L. J., Harikumar, K. G., Wootten, D., and Sexton, P. M. (2021) Roles of cholecystokinin in the nutritional continuum. Physiology and potential therapeutics, *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, **12**, 684656, <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.684656>.
69. Ma, Y., and Giardino, W. J. (2022) Neural circuit mechanisms of the cholecystokinin (CCK) neuropeptide system in addiction, *Addict. Neurosci.*, **3**, 100024, <https://doi.org/10.1016/j.addicn.2022.100024>.
70. Анохина И. П., Проскурякова Т. В., Беспалова А. Д. (2009) Новый нейропептид для лечения алкоголизма и наркоманий, *Вопр. Наркол.*, **6**, 42-49.
71. Колик Л. Г., Надорова А. В., Гудашева Т. А., Мартыанов В. А., Середенин С. Б. (2017) Дипептидный аналог холецистокинина-4 ослабляет тревожную реакцию у «высокоэмоциональных» мышей BALB/c и при моделировании алкогольной абстиненции у крыс: сравнение с феназепамом, *Фармакокинет. Фармакодинамика*, **2**, 19-24.
72. Elkashef, A., Brašić, J. R., Cantelina, L. R. Jr., Kahn, R., Chiang, N., Ye, W., Zhou, Y., Mojsiak, J., Warren, K. R., Crabb, A., Hilton, J., Wong, D. F., and Vocci, F. (2019) A cholecystokinin B receptor antagonist and cocaine interaction, phase I study, *CNS Neurosci. Ther.*, **25**, 136-146, <https://doi.org/10.1111/cns.12994>.
73. Gnanapavan, S., Kola, B., Bustin, S. A., Morris, D. G., McGee, P., Fairclough, P., Bhattacharya, S., Carpenter, R., Grossman, A. B., and Korbonits, M. (2002) The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **87**, 2988, <https://doi.org/10.1210/jcem.87.6.8739>.
74. Айрапетов М. И., Ереско С. О., Лебедев А. А., Бычков Е. Р., Шабанов П. Д. (2021) Экспрессия рецептора грелина GHS-R1A в головном мозге (мини-обзор), *Мол. Биол.*, **55**, 578-584, <https://doi.org/10.31857/S0026898421040029>.
75. Yanagi, S., Sato, T., Kangawa, K., and Nakazato, M. (2018) The homeostatic force of ghrelin, *Cell Metab.*, **27**, 786-804, <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.02.008>.
76. Stone, L. A., Harmatz, E. S., and Goosens, K. A. (2020) Ghrelin as a stress hormone: implications for psychiatric illness, *Biol. Psychiatry*, **88**, 531-540, <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.05.013>.
77. Richardson, R. S., Sulima, A., Rice, K. C., Kucharczk, J. A., Janda, K. D., Nisbett, K. E., Koob, G. F., Vendruscolo, L. F., and Leggio, L. (2023) Pharmacological GHSR (ghrelin receptor) blockade reduces alcohol binge-like drinking in male and female mice, *Neuropharmacology*, **238**, 109643, <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2023.109643>.

78. Sustkova-Fiserova, M., Puskina, N., Havlickova, T., Lapka, M., Syslova, K., Pohorala, V., and Charalambous, C. (2020) Ghrelin receptor antagonism of fentanyl-induced conditioned place preference, intravenous self-administration, and dopamine release in the nucleus accumbens in rats, *Addict. Biol.*, **25**, e12845, <https://doi.org/10.1111/adb.12845>.
79. Zallar, L. J., Farokhnia, M., Tunstall, B. J., Vendruscolo, L. F., and Leggio, L. (2017) The role of the ghrelin system in drug addiction, *Int. Rev. Neurobiol.*, **136**, 89-119, <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2017.08.002>.
80. Jerlhag, E. (2023) Animal studies reveal that the ghrelin pathway regulates alcohol-mediated responses, *Front. Psychiatry*, **14**, 1050973, <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1050973>.
81. Leggio, L., Zywiak, W. H., Fricchione, S. R., Edwards, S. M., de la Monte, S. M., Swift, R. M., and Kenna, G. A. (2014) Intravenous ghrelin administration increases alcohol craving in alcohol-dependent heavy drinkers: a preliminary investigation, *Biol. Psychiatry*, **76**, 734-741, <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.03.019>.
82. Lee, M. R., Tapocik, J. D., Ghareeb, M., Schwandt, M. L., Dias, A. A., Le, A. N., Cobbina, E., Farinelli, L. A., Bouhlal, S., Farokhnia, M., Heilig, M., Akhlaghi, F., and Leggio, L. (2020) The novel ghrelin receptor inverse agonist PF-5190457 administered with alcohol: preclinical safety experiments and a phase 1b human laboratory study, *Mol. Psychiatry*, **25**, 461-475, <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0064-y>.
83. Farokhnia, M., Portelli, J., Lee, M. R., McDiarmid, G. R., Munjal, V., Abshire, K. M., Battista, J. T., Browning, B. D., Deschaine, S. L., Akhlaghi, F., and Leggio, L. (2020) Effects of exogenous ghrelin administration and ghrelin receptor blockade, in combination with alcohol, on peripheral inflammatory markers in heavy-drinking individuals: results from two human laboratory studies, *Brain Res.*, **1740**, 146851, <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2020.146851>.
84. Kharbanda, K. K., Farokhnia, M., Deschaine, S. L., Bhargava, R., Rodriguez-Flores, M., Casey, C. A., Goldstone, A. P., Jerlhag, E., Leggio, L., and Rasineni, K. (2022) Role of the ghrelin system in alcohol use disorder and alcohol-associated liver disease: a narrative review, *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **46**, 2149-2159, <https://doi.org/10.1111/acer.14967>.
85. Rasmussen, K., White, D. A., and Acri, J. B. (2019) NIDA's medication development priorities in response to the opioid crisis: ten most wanted, *Neuropsychopharmacology*, **44**, 657-659, <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0292-5>.
86. Klausen, M. K., Thomsen, M., Wortwein, G., and Fink-Jensen, A. (2022) The role of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) in addictive disorders, *Br. J. Pharmacol.*, **179**, 625-641, <https://doi.org/10.1111/bph.15677>.
87. Jerlhag, E. (2023) The therapeutic potential of glucagon-like peptide-1 for persons with addictions based on findings from preclinical and clinical studies, *Front. Pharmacol.*, **14**, 1063033, <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1063033>.
88. Eren-Yazicioglu, C. Y., Yigit, A., Dogruoz, R. E., and Yapici-Eser, H. (2021) Can GLP-1 Be a target for reward system related disorders? A qualitative synthesis and systematic review analysis of studies on palatable food, drugs of abuse, and alcohol, *Front. Behav. Neurosci.*, **14**, 614884, <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.614884>.
89. Klausen, M. K., Jensen, M. E., Møller, M., Le Dous, N., Jensen, A. Ø., Zeeman, V. A., Johannsen, C. F., Lee, A., Thomsen, G. K., Macoveanu, J., Fisher, P. M., Gillum, M. P., Jørgensen, N. R., Bergmann, M. L., Enghusen Poulsen, H., Becker, U., Holst, J. J., Benveniste, H., Volkow, N. D., Vollstädt-Klein, S., Miskowiak, K. W., Ekstrøm, C. T., Knudsen, G. M., Vilsbøll, T., and Fink-Jensen, A. (2022) Exenatide once weekly for alcohol use disorder investigated in a randomized, placebo-controlled clinical trial, *JCI Insight*, **7**, e159863, <https://doi.org/10.1172/jci.insight.159863>.
90. Quddos, F., Hubshman, Z., Tegge, A., Sane, D., Marti, E., Kablinger, A. S., Gatchalian, K. M., Kelly, A. L., DiFeliceantonio, A. G., and Bickel, W. K. (2023) Semaglutide and Tirzepatide reduce alcohol consumption in individuals with obesity, *Sci. Rep.*, **13**, 20998, <https://doi.org/10.1038/s41598-023-48267-2>.
91. Richards, J. R., Dorand, M. F., Royal, K., Mnajjed, L., Paszkowiak, M., and Simmons, W. K. (2023) Significant decrease in alcohol use disorder symptoms secondary to semaglutide therapy for weight loss: a case series, *J. Clin. Psychiatry*, **85**, 23m15068, <https://doi.org/10.4088/JCP.23m15068>.
92. Leggio, L., Hendershot, C. S., Farokhnia, M., Fink-Jensen, A., Klausen, M. K., Schacht, J. P., and Simmons, W. K. (2023) GLP-1 receptor agonists are promising but unproven treatments for alcohol and substance use disorders, *Nat. Med.*, **29**, 2993-2995, <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02634-8>.
93. Bach, P., Koopmann, A., and Kiefer, F. (2021) The impact of appetite-regulating neuropeptide leptin on alcohol use, alcohol craving and addictive behavior: a systematic review of preclinical and clinical data, *Alcohol Alcohol.*, **56**, 149-165, <https://doi.org/10.1093/alcalc/aga044>.
94. Carrette, L. L. G., Corral, C., Boomhower, B., Brennan, M., Crook, C., Orteza, C., Shankar, K., Simpson, S., Maturin, L., Solberg Woods, L. C., Palmer, A. A., de Guglielmo, G., and George, O. (2022) Leptin protects against the development and expression of cocaine addiction-like behavior in heterogeneous stock rats, *Front. Behav. Neurosci.*, **16**, 832899, <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.832899>.

95. Shen, M., Jiang, C., Liu, P., Wang, F., and Ma, L. (2016) Mesolimbic leptin signaling negatively regulates cocaine-conditioned reward, *Transl. Psychiatry*, **6**, e972, <https://doi.org/10.1038/tp.2016.223>.
96. Gereau, G. B., Garrison, S. D., and McElligott, Z. A. (2023) Neurotensin and energy balance, *J. Neurochem.*, **166**, 189-200, <https://doi.org/10.1111/jnc.15868>.
97. Ferraro, L., Tiozzo Fasiolo, L., Beggiato, S., Borelli, A. C., Pomierny-Chamiolo, L., Frankowska, M., Antonelli, T., Tomasini, M. C., Fuxe, K., and Filip, M. (2016) Neurotensin: A role in substance use disorder? *J. Psychopharmacol.*, **30**, 112-127, <https://doi.org/10.1177/0269881115622240>.
98. Rodríguez, F. D., Sánchez, M. L., and Coveñas, R. (2023) Neurotensin and alcohol use disorders: towards a pharmacological treatment, *Int. J. Mol. Sci.*, **24**, 8656, <https://doi.org/10.3390/ijms24108656>.
99. Константинопольский М. А., Чернякова И. В., Кудрин В. С., Клодт П. М., Колик Л. Г., Гудашева Т. А. (2013) Дипептидный аналог нейротензина NT (8-13) дилепт повышает болевой порог и снижает выраженность синдрома отмены морфина у крыс, *Эксп. Клин. Фармакол.*, **76**, 6-11.
100. Beenken, A., and Mohammadi, M. (2009) The FGF family: biology, pathophysiology and therapy, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **8**, 235-253, <https://doi.org/10.1038/nrd2792>.
101. Wang, T., Farokhnia, M., and Leggio, L. (2022) FGF21 regulates alcohol intake: New hopes on the rise for alcohol use disorder treatment? *Cell. Rep. Med.*, **3**, 100578, <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100578>.
102. Turner, C. A., Watson, S. J., and Akil, H. (2012) The fibroblast growth factor family: neuromodulation of affective behavior, *Neuron*, **76**, 160-174, <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.08.037>.
103. Even-Chen, O., Sadot-Sogrin, Y., Shaham, O., and Barak, S. (2017) Fibroblast growth factor 2 in the dorsomedial striatum is a novel positive regulator of alcohol consumption, *J. Neurosci.*, **37**, 8742-8754, <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0890-17.2017>.
104. Even-Chen, O., and Barak, S. (2019) Inhibition of FGF receptor-1 suppresses alcohol consumption: role of PI3 kinase signaling in dorsomedial striatum, *J. Neurosci.*, **39**, 7947-7957, <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0805-19.2019>.
105. Even-Chen, O., Herburg, L., Kefalakes, E., Urshansky, N., Grothe, C., and Barak, S. (2022) FGF2 is an endogenous regulator of alcohol reward and consumption, *Addict. Biol.*, **27**, e13115, <https://doi.org/10.1111/adb.13115>.
106. Flippo, K. H., Trammell, S. A. J., Gillum, M. P., Aklan, I., Perez, M. B., Yavuz, Y., Smith, N. K., Jensen-Cody, S. O., Zhou, B., Claflin, K. E., Beierschmitt, A., Fink-Jensen, A., Knop, F. K., Palmour, R. M., Grueter, B. A., Atasoy, D., and Potthoff, M. J. (2022) FGF21 suppresses alcohol consumption through an amygdalo-striatal circuit, *Cell Metab.*, **34**, 317-328, <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.12.024>.
107. Wagner-Skacel, J., Horvath, A., Grande, P., Wenninger, J., Matzer, F., Fazekas, C., Mörk, S., Meinitzer, A., and Stadlbauer, V. (2021) Association of fibroblast growth factor 21 with alcohol consumption and alcohol liver cirrhosis, *Neuropsychiatry*, **35**, 140-146, <https://doi.org/10.1007/s40211-020-00380-8>.
108. Farokhnia, M., Wang, T., Jourdan, T., Godlewski, G., Farinelli, L. A., Kunos, G., and Leggio, L. (2023) A human laboratory study on the link between alcohol administration and circulating fibroblast growth factor 21 (FGF21) in individuals with alcohol use disorder, *Drug Alcohol Depend.*, **245**, 109809, <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2023.109809>.
109. Dorval, L., Knapp, B. I., Majekodunmi, O. A., Eliseeva, S., and Bidlack, J. M. (2022) Mice with high FGF21 serum levels had a reduced preference for morphine and an attenuated development of acute antinociceptive tolerance and physical dependence, *Neuropharmacology*, **202**, 108858, <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108858>.
110. Grodin, E. N. (2024) Neuroimmune modulators as novel pharmacotherapies for substance use disorders, *Brain Behav. Immun. Health*, **36**, 100744, <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2024.100744>.
111. Namba, M. D., Leyrer-Jackson, J. M., Nagy, E. K., Olive, M. F., and Neisewander, J. L. (2021) Neuroimmune mechanisms as novel treatment targets for substance use disorders and associated comorbidities, *Front. Neurosci.*, **15**, 650785, <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.650785>.
112. Essayan, D. M. (1999) Cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) inhibitors and immunomodulation, *Biochem. Pharmacol.*, **57**, 965-973, [https://doi.org/10.1016/s0006-2952\(98\)00331-1](https://doi.org/10.1016/s0006-2952(98)00331-1).
113. Rolan, P., Hutchinson, M., and Johnson, K. (2009) Ibudilast: a review of its pharmacology, efficacy and safety in respiratory and neurological disease, *Expert. Opin. Pharmacother.*, **10**, 2897-2904, <https://doi.org/10.1517/14656560903426189>.
114. Bell, R. L., Lopez, M. F., Cui, C., Egli, M., Johnson, K. W., Franklin, K. M., and Becker, H. C. (2015) Ibudilast reduces alcohol drinking in multiple animal models of alcohol dependence, *Addict. Biol.*, **20**, 38-42, <https://doi.org/10.1111/adb.12106>.
115. Ray, L. A., Bujarski, S., Shoptaw, S., Roche, D. J., Heinzerling, K., and Miotto, K. (2017) Development of the neuroimmune modulator ibudilast for the treatment of alcoholism: a randomized, placebo-controlled, human laboratory trial, *Neuropsychopharmacology*, **42**, 1776-1788, <https://doi.org/10.1038/npp.2017.10>.

116. Grodin, E. N., Bujarski, S., Towns, B., Burnette, E., Nieto, S., Lim, A., Lin, J., Miotto, K., Gillis, A., Irwin, M. R., Evans, C., and Ray, L. A. (2021) Ibudilast, a neuroimmune modulator, reduces heavy drinking and alcohol cue-elicited neural activation: a randomized trial, *Transl. Psychiatry*, **11**, 355, <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01478-5>.
117. Hutchinson, M. R., Lewis, S. S., Coats, B. D., Skyba, D. A., Crysdale, N. Y., Berkelhammer, D. L., Brzeski, A., Northcutt, A., Vietz, C. M., Judd, C. M., Maier, S. F., Watkins, L. R., and Johnson, K. W. (2009) Reduction of opioid withdrawal and potentiation of acute opioid analgesia by systemic AV411 (ibudilast), *Brain Behav. Immun.*, **23**, 240-250, <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2008.09.012>.
118. Metz, V. E., Jones, J. D., Manubay, J., Sullivan, M. A., Mogali, S., Segoshi, A., Madera, G., Johnson, K. W., and Comer, S. D. (2017) Effects of ibudilast on the subjective, reinforcing, and analgesic effects of oxycodone in recently detoxified adults with opioid dependence, *Neuropsychopharmacology*, **42**, 1825-1832, <https://doi.org/10.1038/npp.2017.70>.
119. Cooper, Z. D., Johnson, K. W., Pavlicova, M., Glass, A., Vosburg, S. K., Sullivan, M. A., Manubay, J. M., Martinez, D. M., Jones, J. D., Saccone, P. A., and Comer, S. D. (2016) The effects of ibudilast, a glial activation inhibitor, on opioid withdrawal symptoms in opioid-dependent volunteers, *Addict. Biol.*, **21**, 895-903, <https://doi.org/10.1111/adb.12261>.
120. Heinzerling, K. G., Briones, M., Thames, A. D., Hinkin, C. H., Zhu, T., Wu, Y. N., and Shoptaw, S. J. (2020) Randomized, placebo-controlled trial of targeting neuroinflammation with ibudilast to treat methamphetamine use disorder, *J. Neuroimmune Pharmacol.*, **15**, 238-248, <https://doi.org/10.1007/s11481-019-09883-w>.
121. Grigsby, K. B., Mangieri, R. A., Roberts, A. J., Lopez, M. F., Firsick, E. J., Townsley, K. G., Beneze, A., Bess, J., Eisenstein, T. K., Meissler, J. J., Light, J. M., Miller, J., Quello, S., Shadan, F., Skinner, M., Aziz, H. C., Metten, P., Morrisett, R. A., Crabbe, J. C., Roberto, M., Becker, H. C., Mason, B. J., and Ozburn, A. R. (2023) Preclinical and clinical evidence for suppression of alcohol intake by apremilast, *J. Clin. Invest.*, **133**, e159103, <https://doi.org/10.1172/JCI159103>.
122. Montaigne, D., Butruille, L., and Staels, B. (2021) PPAR control of metabolism and cardiovascular functions, *Nat. Rev. Cardiol.*, **18**, 809-823, <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00569-6>.
123. Christofides, A., Konstantinidou, E., Jani, C., and Boussiotis, V. A. (2021) The role of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) in immune responses, *Metabolism*, **114**, 154338, <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154338>.
124. Sagheddu, C., Melis, M., Muntoni, A. L., and Pistis, M. (2021) Repurposing peroxisome proliferator-activated receptor agonists in neurological and psychiatric disorders, *Pharmaceuticals (Basel)*, **14**, 1025, <https://doi.org/10.3390/ph14101025>.
125. Matheson, J., and Le Foll, B. (2020) Therapeutic potential of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) agonists in substance use disorders: a synthesis of preclinical and human evidence, *Cells*, **9**, 1196, <https://doi.org/10.3390/cells9051196>.
126. Mason, B. J., Estey, D., Roberts, A., de Guglielmo, G., George, O., Light, J., Stoolmiller, M., Quello, S., Skinner, M., Shadan, F., Begovic, A., Kyle, M. C., and Harris, R. A. (2024) A reverse translational study of PPAR- α agonist efficacy in human and rodent models relevant to alcohol use disorder, *Neurobiol. Stress*, **29**, 100604, <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2023.100604>.
127. Dieperink, E., Hauser, P., Dockter, K., Miranda, J., Evenson, M., and Thuras, P. (2021) Reduced alcohol use in patients prescribed pioglitazone, *Am. J. Addict.*, **30**, 570-577, <https://doi.org/10.1111/ajad.13214>.
128. Schwandt, M. L., Diazgranados, N., Umhau, J. C., Kwako, L. E., George, D. T., and Heilig, M. (2020) PPAR γ activation by pioglitazone does not suppress cravings for alcohol, and is associated with a risk of myopathy in treatment seeking alcohol dependent patients: a randomized controlled proof of principle study, *Psychopharmacology (Berl)*, **237**, 2367-2380, <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05540-w>.
129. García-Cabrero, R., and Cryan, J. F. (2024) A gut (microbiome) feeling about addiction: interactions with stress and social systems, *Neurobiol. Stress*, **30**, 100629, <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2024.100629>.
130. Maier, L., Pruteanu, M., Kuhn, M., Zeller, G., Telzerow, A., Anderson, E. E., Brochado, A. R., Fernandez, K. C., Dose, H., Mori, H., Patil, K. R., Bork, P., and Typas, A. (2018) Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria, *Nature*, **555**, 623-628, <https://doi.org/10.1038/nature25979>.
131. Vich Vila, A., Collij, V., Sanna, S., Sinha, T., Imhann, F., Bourgonje, A. R., Mujagic, Z., Jonkers, D. M. A. E., Masclee, A. A. M., Fu, J., Kurilshikov, A., Wijmenga, C., Zhernakova, A., and Weersma, R. K. (2020) Impact of commonly used drugs on the composition and metabolic function of the gut microbiota, *Nat. Commun.*, **11**, 362, <https://doi.org/10.1038/s41467-019-14177-z>.
132. Galligan, J. J., and Sternini, C. (2017) Insights into the role of opioid receptors in the GI tract: experimental evidence and therapeutic relevance, *Handb. Exp. Pharmacol.*, **239**, 363-378, https://doi.org/10.1007/164_2016_116.

133. Dalile, B., Van Oudenhove, L., Vervliet, B., and Verbeke, K. (2019) The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication, *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, **16**, 461-478, <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0157-3>.
134. Maldonado, R. F., Sá-Correia, I., and Valvano, M. A. (2016) Lipopolysaccharide modification in Gram-negative bacteria during chronic infection, *FEMS Microbiol. Rev.*, **40**, 480-493, <https://doi.org/10.1093/femsre/fuw007>.
135. Hofford, R. S., and Kiraly, D. D. (2024) Clinical and preclinical evidence for gut microbiome mechanisms in substance use disorders, *Biol. Psychiatry*, **95**, 329-338, <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2023.08.004>.
136. Foster, R. G. (2020) Sleep, circadian rhythms and health, *Interface Focus*, **10**, 20190098, <https://doi.org/10.1098/rsfs.2019.0098>.
137. Adan, A. (2010) Circadian rhythmicity and addiction, *Adicciones*, **22**, 5-9, <https://doi.org/10.20882/adicciones.208>.
138. Valentino, R. J., and Volkow, N. D. (2020) Drugs, sleep, and the addicted brain, *Neuropsychopharmacology*, **45**, 3-5, <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0465-x>.
139. Jia, S., Guo, X., Chen, Z., Li, S., and Liu, X. A. (2022) The roles of the circadian hormone melatonin in drug addiction, *Pharmacol. Res.*, **183**, 106371, <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106371>.
140. Ghaderi, A., Banafshe, H. R., Mirhosseini, N., Motmaen, M., Mehrzad, F., Bahmani, F., Aghadavod, E., Mansournia, M. A., Reiter, R. J., Karimi, M. A., and Asemi, Z. (2019) The effects of melatonin supplementation on mental health, metabolic and genetic profiles in patients under methadone maintenance treatment, *Addict. Biol.*, **24**, 754-764, <https://doi.org/10.1111/adb.12650>.
141. Gendy, M. N. S., Lagzdins, D., Schaman, J., and Le Foll, B. (2020) Melatonin for treatment-seeking alcohol use disorder patients with sleeping problems: a randomized clinical pilot trial, *Sci. Rep.*, **10**, 8739, <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65166-y>.
142. Mehr, J. B., Bilotti, M. M., and James, M. H. (2021) Orexin (hypocretin) and addiction, *Trends Neurosci.*, **44**, 852-855, <https://doi.org/10.1016/j.tins.2021.09.002>.
143. Matzeu, A., and Martin-Fardon, R. (2022) Understanding the role of orexin neuropeptides in drug addiction: preclinical studies and translational value, *Front. Behav. Neurosci.*, **15**, 787595, <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.787595>.
144. Косякова Г. П., Тиссен И. Ю., Бычков Е. Р., Лебедев А. А., Шабанов П. Д. (2023) Вовлечение системы орексина в стабилизацию клеточного генома периферической крови и аддиктивное поведение у крыс при хронической алкоголизации, *Наркология*, **22**, 43-51, <https://doi.org/10.25557/1682-8313.2023.03.43-51>.
145. Campbell, E. J., Norman, A., Bonomo, Y., and Lawrence, A. J. (2020) Suvorexant to treat alcohol use disorder and comorbid insomnia: plan for a phase II trial, *Brain Res.*, **1728**, 146597, <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2019.146597>.
146. Huhn, A. S., Finan, P. H., Gamaldo, C. E., Hammond, A. S., Umbricht, A., Bergeria, C. L., Strain, E. C., and Dunn, K. E. (2022) Suvorexant ameliorated sleep disturbance, opioid withdrawal, and craving during a buprenorphine taper, *Sci. Transl. Med.*, **14**, eabn8238, <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abn8238>.
147. Reid, M. J., Dunn, K. E., Abraham, L., Ellis, J., Hunt, C., Gamaldo, C. E., Coon, W. G., Mun, C. J., Strain, E. C., Smith, M. T., Finan, P. H., and Huhn, A. S. (2024) Suvorexant alters dynamics of the sleep-EEG power spectrum and depressive symptom trajectories during inpatient opioid withdrawal, *Sleep*, **47**, zsae025, <https://doi.org/10.1093/sleep/zsae025>.
148. Rachdaoui, N., and Sarkar, D. K. (2017) Pathophysiology of the effects of alcohol abuse on the endocrine system, *Alcohol Res.*, **38**, 255-276.
149. Famitafreshi, H., and Karimian, M. (2021) Hormones can influence drug addiction – a narrative review, *Bio-medicine (Taipei)*, **11**, 5-10, <https://doi.org/10.37796/2211-8039.1120>.
150. Fischler, P. V., Soyka, M., Seifritz, E., and Mutschler, J. (2022) Off-label and investigational drugs in the treatment of alcohol use disorder: a critical review, *Front. Pharmacol.*, **13**, 927703, <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.927703>.
151. Ветлугина Т. П., Прокопьева В. Д., Бохан Н. А. (2023) Биологические основы адъювантной терапии алкоголизма, Издательство Томского государственного университета, Томск, 208 с.
152. Du, H., Wei, G. W., and Hou, T. (2024) Multiscale topology in interactomic network: from transcriptome to anti-addiction drug repurposing, *Brief Bioinform.*, **25**, bbae054, <https://doi.org/10.1093/bib/bbae054>.
153. Ucha, M., Roura-Martínez, D., Ambrosio, E., and Higuera-Matas, A. (2020) The role of the mTOR pathway in models of drug-induced reward and the behavioural constituents of addiction, *J. Psychopharmacol.*, **34**, 1176-1199, <https://doi.org/10.1177/0269881120944159>.
154. Dom, G., and Moggi, F. (2015) Toward a New Model of Care: Integrating Mental Health, Substance Use, and Somatic Care, in *Co-Occurring Addictive and Psychiatric Disorders* (Dom, G., and Moggi, F., eds) Springer, Berlin, Heidelberg, https://doi.org/10.1007/978-3-642-45375-5_25.

INVOLVEMENT OF VISCERAL SYSTEMS IN SUBSTANCE USE DISORDERS: TRANSLATIONAL ASPECTS OF INTERACTION BETWEEN CENTRAL AND PERIPHERAL MECHANISMS

Review

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

¹ 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; e-mail: peregud_d@yahoo.com

² Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, 117485 Moscow, Russia

³ Research and Clinical Center for Neuropsychiatry of Moscow Healthcare Department, 115419 Moscow, Russia

Structural and functional changes in the neuroendocrine, neuromediator, and neuromodulator systems in brain areas related to reward and stress reactivity underlie the development of substance use disorders. Chronic intoxication provokes somatic diseases and aggravates existing pathologies. Thus, substance use disorders and somatic diseases worsen clinics of each other. Elucidation of common biochemical pathways overlapping between comorbidities may be a basis for the development of new effective pharmacotherapy as well as drug repositioning. Here we reviewed the molecular mechanisms underlying integration of visceral systems into the central mechanisms of substance use disorders.

Keywords: psychoactive substances, dependence, brain, visceral systems, neuroendocrine mechanisms, neuromediators, neuromodulators, internal diseases