

УДК 613.861::616.895::613.816

К. Д. Гапонов
**АЛКОГОЛЬНА ЗАЛЕЖНІСТЬ І СОЦІАЛЬНИЙ СТРЕС: БІОХІМІЧНІ, НЕЙРОФІЗІОЛОГІЧНІ
 І ПСИХОСОЦІАЛЬНІ МЕХАНІЗМИ ВЗАЄМОВПЛИВУ**
 (огляд літератури)

К. Д. Гапонов
**Алкогольная зависимость и социальный стресс: биохимические, нейрофизиологические
 и психосоциальные механизмы взаимовлияния**
 (обзор литературы)

K. D. Gaponov
**Alcohol dependence and social stress: biochemical, neurophysiological
 and psychosocial mechanisms of interinfluence**
 (review of literature)

В роботі зроблено ґрунтовний аналіз сучасних наукових поглядів на біохімічні, нейрофізіологічні і психосоціальні механізми взаємовпливу алкогольної залежності (АЗ) та соціального стресу. Зроблено висновок, що АЗ, будучи поширеною медико-соціальною проблемою, в умовах соціо-економічних змін та військових конфліктів набуває особливої актуальності й поширеності. Міцний взаємозв'язок між АЗ та соціальним стресом встановлено як на генетичному і біохімічному (спільні гени та біохімічні речовини, які беруть участь у адаптації до стресу та розвитку залежності), так і на популяційному рівнях (АЗ частіше реєструється в осіб, які переживали більший стрес). Ці спільні механізми зумовлюють виникнення коморбідності між постстресовими станами та АЗ, причому алкоголь нерідко виступає як дезадаптивна копінг-стратегія, яка закріплюється на нейрофізіологічному рівні у вигляді класичного обумовлення. Враховуючи системний взаємовплив двох зазначених феноменів, підходи до лікування АЗ із коморбідними постстресовими станами мають базуватися на біопсихосоціальних засадах, а наявні терапевтичні й реабілітаційні стратегії повинні бути суттєво модифіковані з урахуванням дії стресу, що робить важкими формування й перебіг АЗ.

Ключові слова: алкогольна залежність, соціальний стрес

В работе сделан глубокий анализ современных научных взглядов на биохимические, нейрофизиологические и психосоциальные механизмы взаимовлияния алкогольной зависимости (АЗ) и социального стресса. Сделан вывод, что АЗ, будучи распространенной медико-социальной проблемой, в условиях социально-экономических изменений и военных конфликтов приобретает особую актуальность и распространенность. Тесная взаимосвязь между АЗ и социальным стрессом установлена как на генетическом и биохимическом (общие гены и биохимические вещества, принимающие участие в адаптации к стрессу и развитии зависимости), так и на популяционном уровнях (АЗ чаще регистрируется у лиц, переживавших больший стресс). Эти общие механизмы обуславливают возникновение коморбидности между постстрессовыми состояниями и АЗ, причем алкоголь часто выступает в качестве дезадаптивной копинг-стратегии, которая закрепляется на нейрофизиологическом уровне в виде классического обусловливания. Учитывая системное взаимовлияние двух указанных феноменов, подходы к лечению АЗ с коморбидными постстрессовыми состояниями должны базироваться на биопсихосоциальных началах, а существующие терапевтические и реабилитационные стратегии должны быть существенно модифицированы с учетом отягчающего действия стресса на формирование и течение АЗ.

Ключевые слова: алкогольная зависимость, социальный стресс

In this work, an in-depth analysis of modern scientific views on biochemical, neurophysiological and psychosocial mechanisms of interinfluence of alcohol dependence (AD) and social stress is carried out. It is concluded that AD, being a common medical and social problem, is becoming more topical and common under the conditions of socioeconomic changes and military conflicts. The robust relationship between AD and social stress is established both at the genetic and biochemical (common genes and biochemical agents which take part in adaptation to stress and development of dependence) and at the population-based (AD is more often registered in people who are more stressed) levels. These common mechanisms cause the emergence of comorbidity between post-stress conditions and AD, and alcohol often acts as a maladaptive coping strategy, which is attached at the neurophysiological level in the form of a classical conditioning. Taking into account the systemic interinfluence of these two phenomena, approaches to the treatment of AD with comorbid post-stress conditions should be based on biopsychosocial principles, and existing therapeutic and rehabilitation strategies should be substantially modified taking into account the aggravating effect of stress on the formation and progress of AD.

Key words: alcohol dependence, social stress

Сучасний період розвитку нашої держави характеризується значною кількістю деструктивно-дестабілізуювальних та соціально зумовлених стресогенних чинників, наслідком чого є значне підвищення довготривалого стресового навантаження, в умовах якого живе населення України [1]. Це формує низку несприятливих факторів щодо збільшення рівня вживання психоактивних речовин, зокрема, алкоголю. Насамперед, мова йде про фактори ризику, пов'язані із дією надсильних стресорів, як-от політична та економічна нестабільність та бойові дії на Сході України. Останній фактор також зачіпає чималу частину населення — вимушених переселенців, яких на цей час зареєстровано вже більше мільйона осіб, та учасників

бойових дій і членів їхніх сімей [2, 3]. Про актуальність цієї проблеми для нашої країни свідчить той факт, що за даними Міжнародного моніторингового центру по переселенню (International Displacement Monitoring Centre) Україна займає восьме місце за кількістю вимушених переселенців після Сирії, Судану, Іраку та Нігерії. Причому загальна кількість таких осіб сягає 1 679 тис. [4].

Взаємозв'язок між стресом та алкогольною залежністю (АЗ) інтенсивно вивчався протягом багатьох років та з різних аспектів. Щодо генетичного, актуальним та доволі докладним є огляд літератури, проведений Kreek M. J., однією із розробниць замісної терапії метадонном для залежних від опіюїдів, та співавторів (2005). В ньому, після аналізу всіх доступних досліджень, автори наголошують про міцний взаємозв'язок на рівні генів

між АЗ, відповіддю на стрес, імпульсивністю та ризиковою поведінкою. Зокрема, варіанти кодування генів,

пов'язані із формуванням аддиктивної поведінки, також асоційовані із цими трьома феноменами (табл. 1) [5].

Таблиця 1. Варіанти кодування генів, які асоційовані із аддикціями з одного боку, та відповіддю на стрес, імпульсивністю та ризиковою поведінкою — з другого (Kreek M. J., 2005) [5]

Ген	Протеїн	Система	Розміщення на хромосомі	I	P	З	C
OPRM1	μ-опіоїдний рецептор	Опіоїдна	6q24-q25	-	-	-	+
OPRK1	κ-опіоїдний рецептор	Опіоїдна	8q11.2	-	-	-	+
TH	Тирозингідроксилаза	Допамінергічна	11p15.5	-	-	+	-
DRD3	Допаміновий рецептор D3	Допамінергічна	3q13.3	-	+	-	-
DRD4	Допаміновий рецептор D4	Допамінергічна	11p15.5	+	+	-	-
DAT	Транспортер допаміну	Допамінергічна	5p15.3	+	-	-	-
TPH1	Триптофангідроксилаза 1	Серотонінергічна	11p15.3-p14	+	-	-	-
SERT	Транспортер серотоніну	Серотонінергічна	17q11.1-q12	+	-	+	-
MAOA	Моноаміноксидаза	Серотонін-, катехоламінергічна	Xp11.23	+	-	+	-
COMT	Катехол-О-метилтрансфераза	Катехоламінергічна	22q11.2	+	-	-	+
GABRA1	ГАМК рецептор субодиниця α-1	ГАМК-ергічна	5q34-q35	+	-	-	-
GABRA6	ГАМК рецептор субодиниця α-6	ГАМК-ергічна	5q31.1-q35	+	-	-	-
GABRB1	ГАМК рецептор субодиниця β-1	ГАМК-ергічна	4p13-p12	+	-	-	-
ANKK1	Анкіриновий протеїн	Передача сигналу	7q35-q36	-	+	-	-

Примітка: I — імпульсивність, P — ризикова поведінка, З — вплив зовнішнього середовища (наприклад, стресових чинників), C — відповідь на стрес

Отже, виявлено як мінімум 6 спільних варіантів генів, які пов'язані як із АЗ, так і зі стресом (відповіддю на стрес або дією самого стресового чинника). Ці гени кодують білки, які належать до опіоїдної, допамінергічної, серотонінергічної та катехоламінергічної систем.

Взаємозв'язок між цими системами, АЗ і стресом відображено в низці біохімічних досліджень. Наприклад, Chong R. Y. та співавтори (2006) продемонстрували, що поліморфізм у μ-опіоїдному рецепторі (A118G) сприяє більшій активації гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової (ГГА) вісі при стресі та асоційований із підвищеним ризиком щодо АЗ [6]. Схожі результати наводять ще декілька дослідницьких груп [7—9]. Також інтенсивно вивчалась роль у АЗ та стресі тирозингідроксилази [10—12], транспортеру серотоніну [12—16] та катехол-О-метилтрансферази [17, 18].

Як відомо, згідно із класичною теорією Г. Сельє, одним із двох складників впливу стресу на організм є активація ГГА-вісі. Під час хронічного стресу або сильного одиничного стресу виникає гіперактивація цієї вісі із посиленням виділенням кортизолу. Це, так само, може посилювати «винагороджуючу» дію алкоголю. Окрім того стрес може впливати на це напряму — через підвищення активності допамінергічної та опіоїдної систем [19].

Зокрема, як зазначено вище, допамінова система, яка належить до мезолімбічного відділу, бере неопосередковану участь у формуванні потягу до алкоголю. Ці нейронні сіті впливають на те, як організм орієнтований при зміні зовнішніх умов, наприклад, внаслідок стресу. Під час формування АЗ, згідно із результатами досліджень, виникає їхня гіперактивація [20, 21]. В експериментах із моделями АЗ було помічено, що введення речовин-антагоністів спричиняє «блокування» потягу до алкоголю. Варто зазначити, що ця допамінергічна система активується навіть у разі антиципації того, що алкоголь може бути отри-

маний в найближчому майбутньому [22, 23]. Водночас, в рамках досліджень зареєстровано надмірну активацію мезолімбічної допамінової системи під час переживання стресу за посередництвом тирозингідроксилази, циклічної АМФ-залежної протеїнкінази та G-протеїнів, що так само посилює потяг до алкоголю [24—26].

Ще одним механізмом, що забезпечує взаємозв'язок між стресом та АЗ, є ГАМК-ергічна система. Виявлено, що рецептори типу ГАМК-а зазнають змін під дією гострого стресу та при переживанні негативних емоцій, асоційованих зі стресом [27]. Причому причиною цих змін є виділення нейроактивних стероїдів, механізм дії яких відрізняється від класичних стероїдів, переважно тим, що їхні ефекти впливають на рівні транскрипції генів. Отже, під час гострого стресу спостерігається підвищення синтезу та виділення цих гормонів, їх ефект у вигляді змін у ГАМК-ергічній передачі починає проявлятися в інтервалі від декількох секунд до декількох хвилин [28].

Водночас, є суттєві експериментальні докази дії етанолу на ГАМК-а рецептори. Причому описані як гострі, так і хронічні зміни ГАМК-ергічної передачі. Зокрема, етанол потенціює функцію ГАМК-а рецепторів у гіпокампі [29] та впливає на синаптичну пластичність у цьому регіоні [30]. Окрім того, ГАМК-рецептори розташовані і в центральному ядрі мигдалини. Згідно із дослідженнями, ця ГАМК-ергічна передача також залучена в регуляцію прийому етанолу [31] і водночас вже давно відома роль мигдалини у формуванні реакції та адаптації до стресу [32—35].

Посередницьку роль мигдалини між стресом та АЗ відображено і в експериментах на тваринних моделях. Наприклад, група дослідників із Бостонського університету та інших наукових структур США змодельовала на щурах експозицію до травматичного стресу, подібного до людського, та давала їм доступ до алкоголю

як в експериментах з класичним обумовленням. Для порівняння використовували групу контролю, яка не переживала стрес. Згідно із результатами, тварини, які переживали стрес та мали типові симптоми уникнення, швидше «навчалися» до вживання алкоголю та демонстрували більш компульсивну поведінку щодо нього. Провівши ще декілька експериментів та нейровізуалізаційні сканування, вчені дійшли висновку про надмірну активацію мигдалини у щурів із симптомами уникнення та надмірну схильність до алкоголізації [36]. До такого ж висновку про важливу роль мигдалини та ГАМК-ергічних зв'язків у формуванні зв'язку між АЗ та стресом дійшли ще декілька дослідницьких груп [37—40].

Отже, є переконливі докази того, що взаємозв'язок між стресом та АЗ має у своєму базисі декілька генетичних, біохімічних та нейрофізіологічних механізмів. Насамперед це стосується допамінергічної, опіоїдної та ГАМК-ергічної систем, та структур мозку, які входять до «системи винагороди» (структури середнього мозку) та лімбічної системи (гіпокамп, мигдалина).

Кореляцію між феноменами соціального стресу і АЗ вивчають також в психосоціальної площині, як у контексті стресових життєвих подій, пережитих в дитинстві, так і у дорослому віці (причому до стресових чинників, пережитих в дитинстві, відносять не тільки стресові події, а й випадки насилля в сім'ї та недогляд).

Оцінювання впливу пережитого насилля (фізичного, психологічного, сексуального) на формування залежності провели Afifi T. O. та співавтори (2008). Вчені використали базу даних Американського національного дослідження коморбідних станів (National Comorbidity Survey Replication). Згідно із отриманими даними, наявність подібних негативних подій у дитинстві підвищувала ризик формування залежності в дорослому віці (після 17 років) у декілька разів порівняно із загальною популяцією. Більш докладний аналіз продемонстрував, що найбільше підвищення ризику було асоційоване саме із домашнім насиллям, порівняно із пережитими негативними подіями поза межами родини (табл. 2). Окрім того, вдалося встановити, що ризик виникнення алкогольної чи наркотичної залежності прямо корелює із загальною кількістю пережитих негативних подій [41].

Таблиця 2. Відносний ризик виникнення алкогольної чи наркотичної залежності в дорослому віці при переживанні негативних подій у дитинстві порівняно із загальною популяцією (modif. Afifi T. O. et al., 2008) [41]

Стрессова подія	Алкогольна або наркотична залежність			
	серед жінок		серед чоловіків	
	відносний ризик	частка в популяції	відносний ризик	частка в популяції
<i>Тип пережитої негативної події у дитинстві</i>				
Фізичне насилля	1,62	3,6 %	1,78	4,0 %
Сексуальне насилля	1,48	8,4 %	1,45 (не вірогідно)	—
Свідок домашнього насилля	2,67	19,3 %	2,23	12,7 %
<i>Кількість пережитих негативних подій у дитинстві</i>				
1	2,16	19,7 %	2,17	12,6 %
2	3,27	11,6 %	3,72	8,7 %
3	6,66	10,6 %	3,64	1,8 %

У схожому дослідженні Piolowsky D. J. та співавтори (2009) проаналізували дані Американського національного обстеження щодо АЗ та пов'язаних станів (National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions). Згідно із результатами аналізу, серед подій, які відбувалися в дитячому віці, ризик залежності від алкоголю підвищували розлучення батьків (в 1,81 раза), алкогольний експес у ранньому віці (в 5,32 раза), але не смерть одного з батьків або виховання поза сім'єю [42].

Strine T. W. та співавтори (2012) досліджували посередницьку роль психологічного дистресу у взаємозв'язку між негативним дитячим досвідом та проблемами із алкоголем в дорослому віці. Досліджувана вибірка складала 3922 жінок та 3357 чоловіків. Серед негативних подій в дитинстві, які були асоційовані із АЗ в дорослому віці, виокремили такі: емоційне, фізичне та сексуальне насилля (підвищення ризику на 30—70 %), емоційний та фізичний недогляд (на 30—60 %), проблеми у сім'ї, як-от домашнє насилля у батьків, розлучення батьків, використання психоактивних речовин ким-небудь із родини, психічні захворювання або інвалідність у когонебудь з родини (в 1,5—3 рази). Окрім того, кількість негативних подій також корелювала із ризиком вживання алкоголю в дорослому віці. Зокрема, при наявності 4-х і більше типів негативних подій ризик формування залежності підвищувався в 2,7 раза у жінок та в 9,9 разів у чоловіків [43].

До схожих висновків дійшла Ергашева Ю. Ю. після обстеження 54 пацієнтів с полізалежністю (опіати + алкоголь). У процесі дослідження вдалося встановити, що у пацієнтів цієї групи частіше спостерігались окремі травматичні події (у 10,2 %), надмірне вживання алкоголю батьками (8,1 %), конфліктні відносини в сім'ї (2,2 %), емоційне насилля (33,3 %), загроза життю (1,2 %), втрата сім'ї або житла (2,5 %), проблеми у навчанні (1,8 %) і енурез (1 %) [44].

Отже, більшість дослідників одностайні в тому, що пережитий в дитячому віці стрес корелює із вживанням алкоголю та АЗ в дорослому віці. Згідно із більшістю сучасних поглядів, як гострий, так і хронічний стрес, пережитий в дорослому віці, також відіграє важливу роль в мотивації щодо зловживання психоактивними речовинами [45]. Як приклад можна навести дані щодо вживання алкоголю протягом останньої економічної кризи 2008—2009 рр. Згідно із результатами обстеження громадян США, в цей період відбувалося підвищення поширеності запійного вживання алкоголю з 4,8 % у період 2007—2008 рр. до 5,1 % у 2008—2009 рр. І це, незважаючи на невелике зменшення вживання алкоголю у середньому в популяції. В абсолютному вираженні економічна криза була відповідальна за зростання зловживання алкоголю на 770 тисяч американців [46].

Keyes K. M. та співавтори докладно провели аналіз епідеміологічних доказів взаємозв'язку між стресом та АЗ. Автори наводять дані Американського національного епідеміологічного обстеження щодо АЗ та пов'язаних станів. В цьому великому дослідженні аналізували дані щодо 4 великих видів стресу [47]:

— звичайні життєві стреси (втрата роботи, розлучення, проблеми на роботі чи у навчанні, проблеми із сусідами, проблеми зі здоров'ям у родичів, зміна місця проживання тощо);

— катастрофічні події (терористичні атаки, пожежа, торнадо, землетрус, техногенні катастрофи тощо);

— негативні дитячі події (недогляд, насилля, втрата одного із батьків тощо);

— стрес через належність до уразливих категорій (належність до расової/етнічної меншості, секс-меншин, належність до жіночої статі тощо) [48].

Вчені проаналізували взаємозв'язок між кількістю стресових подій із зазначених вище за минулий рік та вживанням алкоголю (табл. 3).

Таблиця 3. Взаємозв'язок між стресовими чинниками за минулий рік та вживанням алкоголю на вибірці в 43 093 осіб (modif. Keyes K. M. et al., 2012) [47]

Кількість стресорів за минулий рік	Чоловіки			Жінки		
	Кількість осіб, що вживають алкоголь, %	Запійне вживання алкоголю, %	Розлад, пов'язаний із вживанням (DSM-IV), %	Кількість осіб, що вживають алкоголь, %	Запійне вживання алкоголю, %	Розлад, пов'язаний із вживанням (DSM-IV), %
0	65,9	32,0	6,1	49,0	11,9	1,8
1	70,7	41,2	9,8	58,5	13,8	3,3
2	72,8	42,7	12,0	61,6	17,7	4,7
3	77,8	52,3	18,3	68,7	24,5	7,0
4	79,0	60,8	24,6	73,8	28,8	11,5
5	84,1	61,5	30,3	74,6	33,5	11,9
6	87,7	66,1	35,0	77,6	39,2	13,7
7	87,3	69,5	35,8	76,9	36,5	21,2
8	85,6	70,7	35,1	84,0	47,7	23,9
9	96,8	66,9	56,3	86,9	46,1	33,2
10+	66,0	65,2	36,4	89,2	50,9	40,8

Як видно із отриманих даних, між кількістю стресових подій з одного боку та вживанням алкоголю, його зловживанням та формуванням залежності, є прямий кореляційний зв'язок.

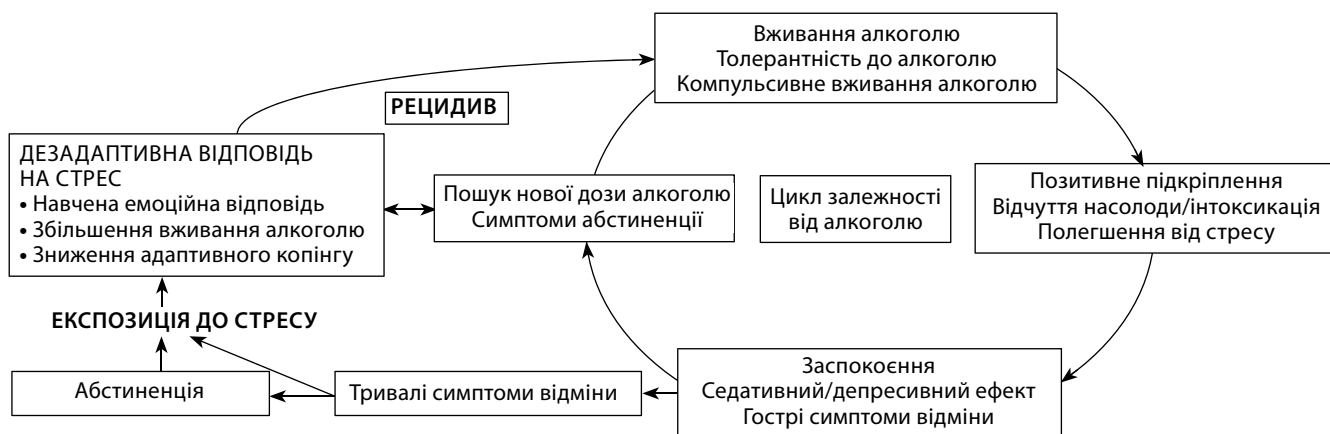
Окремо варто зробити акцент на моделях формування аддикції [48]. Наприклад, стрес-копінгова модель пропонує розглядати вживання психоактивних речовин як засіб для зниження негативного афекту та підвищення позитивного. Це так само підкріплює вживання речовин як ефективний, хоча і дезадаптивний, засіб боротьби зі стресом [49, 50].

Згідно із моделлю профілактики рецидиву Marlatt та Gordon (1985), на додачу до інших біопсихосоціальних чинників ризику, як-от зловживання алкоголем батьками, тиск з боку ровесників, позитивні очікування щодо потенціальних переваг використання алкоголю та недостатність ресурсів для копінгу також підвищують ризик виникнення проблем із аддиктивною речовиною [51]. Так само, модель зниження напруження та гіпотеза самомедикації стверджують, що люди вживають алкоголь та інші психоактивні речовини для того, щоб поліпшити

настрій та знизити емоційний дистрес. На думку авторів цих теорій, мотивація до поліпшення настрою сильно підвищується при гострому або хронічному стресі. Спочатку алкоголь може використовуватись для зняття напруження або дистресу, згодом постає бажання повторити успішний досвід, тому що негативні наслідки алкоголізації проявляються у більш віддаленому періоді [52, 53].

Резюмуючи ці моделі, можна помітити, що всі вони розглядають важливість негативного підкріплення та полегшення від стресу, а також позитивного підкріплення та підвищення настрою у формуванні залежності від алкоголю та інших аддиктивних речовин (рисунок).

Згідно із даними, отриманими за допомогою нейровізуалізації, стрес призводить до змін у системі винагородного головного мозку, що так само підвищує чутливість до підкріпних стимулів психоактивних речовин та підвищення мотивації до компульсивної поведінки щодо їх вживання. Отже, стрес може діяти як «праймуючий» чинник, тобто фактор, який підвищує підкріплювальну ефективність психоактивних речовин [54—57].



Взаємозв'язок між стресом та формуванням залежності від алкоголю (modif. Sinha R., 2002) [45]

Підсумовуючи вищевикладене, можна стверджувати, що АЗ, будучи поширеною медико-соціальною проблемою, в умовах соціоекономічних змін та військових конфліктів набуває особливої актуальності й поширеності. Міцний взаємозв'язок між АЗ та соціальним стресом встановлено як на генетичному і біохімічному (спільні гени та біохімічні речовини, які беруть участь у адаптації до стресу та розвитку залежності), так і на популяційному (АЗ частіше реєструється в осіб, які переживали більший стрес) рівнях. Ці спільні механізми зумовлюють виникнення коморбідності між постстресовими станами та АЗ, причому алкоголь нерідко виступає як дезадаптивна копінг-стратегія, яка закріплюється на нейрофізіологічному рівні у вигляді класичного обумовлення.

Враховуючи системний взаємовплив двох зазначених феноменів, підходи до лікування АЗ із коморбідними постстресовими станами мають базуватися на біопсихосоціальних засадах, а наявні терапевтичні й реабілітаційні стратегії треба суттєво модифікувати з урахуванням дії стресу, що робить важчими формування й перебіг АЗ.

Список літератури

- Гапонов К. Д. До проблеми патологічного взаємозв'язку посттравматичних стресових розладів та алкогольної залежності // Український вісник психоневрології. 2015. Т. 23, вип. 3 (84). С. 120—121.
- Markova M. V., Gaponov K. D. Post-stressed disorders in servicemen who took part in the fighting: prevalence and expected consequences // WPA Congress of Epidemiology and Public Health 2016, 29.03—01.04.2016. Book of Abstracts. Munich, Institute of Psychiatric Phenomics and Genomics, 2016. P. 30—31.
- Gaponov K. D., Markov A. R. Maladaptive states due to psychosocial stress in the population of Ukraine // International Scientific Conference "Actual Questions And Problems Of Development Of Social Science", June 28—30 / 2016, Kielce, Republic of Poland. P. 42—44.
- Alcohol consumption and the risk of morbidity and mortality for different stroke types — a systematic review and meta-analysis / J. Patra, B. Taylor, H. Irving [et al.] // BMC Public Health. 2010. Vol. 10. № 258. retrieved from: <http://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-10-258>.
- Kreek M. J., Nielson D. A., Butelman E. R., LaForge K. S. Genetic influences on impulsivity, risk taking, stress responsivity and vulnerability to drug abuse and addiction // Nature neuroscience. 2005. Vol. 8 (11). P. 1450—1457.
- The Mu-Opioid Receptor Polymorphism A118G Predicts Cortisol Responses to Naloxone and Stress / Chong R. Y., Oswald L., Yang X. [et al.] // Neuropsychopharmacology. 2006. Vol. 31. P. 204—211.
- Dai X., Thavunfayil J., Gianoulakis C. Response of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to stress in the absence and presence of ethanol in subjects at high and low risk of alcoholism // Ibid. 2002. Vol. 27. P. 442—452.
- Role of endogenous opioid system in the regulation of the stress response / Drolet G., Dumon E. C., Gosselin I. [et al.] // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2001. Vol. 25. P. 729—741.
- Nonreplication of association between mu-opioid-receptor gene (OPRM1) A118G polymorphism and substance dependence / Franke P., Wang T., Nothen M. M. [et al.] // Am. J. Med. Genet. 2001. Vol. 105. P. 114—119.
- Cruz F. C., Leao R. M., Marin M. T., Planeta C. S. Stress-induced reinstatement of amphetamine-conditioned place preference and changes in tyrosine hydroxylase in the nucleus accumbens in adolescent rats // Pharmacology Biochemistry and Behavior. 2010. Vol. 96(2). P. 160—165.
- Yaroslavsky I., Tejani-Butt S. M. Voluntary alcohol consumption alters stress-induced changes in dopamine-2 receptor binding in Wistar-Kyoto rat brain // Pharmacology Biochemistry and Behavior. 2010. Vol. 94(3). С. 471—476.
- Zhao X., Seese R. R., Yun K., Wang Z. The role of galanin system in modulating depression, anxiety, and addiction-like behaviors after chronic restraint stress // Neuroscience. 2013. Vol. 246. P. 82—93.
- McHugh R. K. The serotonin transporter gene and risk for alcohol dependence: a meta-analytic review / R. K. McHugh, S. G. Hofmann, A. Asnaani [et al.] // Drug and alcohol dependence. 2010. Vol. 108(1). P. 1—6.
- Homberg J. R., Lesch K. P. Looking on the bright side of serotonin transporter gene variation // Biological psychiatry. 2011. Vol. 69(6). С. 513—519.
- A serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) predicts the development of adolescent alcohol use / C. S. van der Zwaluw, R. C. Engels, A. A. Vermsulst [et al.] // Drug and alcohol dependence. 2010. Vol. 112(1). P. 134—139.
- Serotonin transporter 5-HTTLPR genotype moderates the effects of childhood adversity on posttraumatic stress disorder risk: A replication study / P. Xie, H. R. Kranzler, L. Farrer [et al.] // American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. 2012. Vol. 159(6). P. 644—652.
- The role of the catechol-o-methyltransferase (COMT) Gene Val158Met in aggressive behavior, a review of genetic studies / A. Qayyum, C. Zai, Y. Hirata [et al.] // Current neuropharmacology. 2015. Vol. 13(6). P. 802—814.
- Association of COMT and TPH-2 genes with DSM-5 based PTSD symptoms / A. K. Goenjian, E. P. Noble, A. M. Steinberg [et al.] // Journal of affective disorders. 2015. Vol. 172. P. 472—478.
- Naltrexone decreases craving and alcohol self-administration in alcohol dependent subjects activates the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis / S. S. Malley, S. Krishnan, C. Farren [et al.] // Psychopharmacology. 2002. Vol. 160. P. 19—29.
- Grace A. A. The tonic/phasic model of dopamine system regulation and its implications for understanding alcohol and psychostimulant craving // Addiction. 2000. Vol. 95(8). P. 119—128.
- Alcohol dependence is associated with blunted dopamine transmission in the ventral striatum / D. Martinez, R. Gil, M. Slifstein [et al.] // Biological Psychiatry. 2005. Vol. 58(10). P. 779—786.
- Hodge C. W., Samson H. H., Chappelle A. M. Alcohol self-administration: further examination of the role of dopamine receptors in the nucleus accumbens // Alcohol. Clin. Exp. Res. 1997. Vol. 21(6). P. 1083—1091.
- Oral alcohol self-administration stimulates dopamine release in the rat nucleus accumbens: genetic and motivational determinants / F. Weiss, M. T. Loranq, F. E. Bloom, G. F. Koob // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1993. Vol. 267(1). P. 250—258.
- Belujon P., Grace A. A. Regulation of dopamine system responsivity and its adaptive and pathological response to stress [electronic publication] // Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences. 2015. Vol. 282. Article No.: 20142516. retrieved from: <http://rspb.royalsocietypublishing.org/>
- Lammel S., Lim B. K., Malrnka R. C. Reward and aversion in a heterogeneous midbrain dopamine system // Neuropharmacology. 2014. Vol. 76. P. 351—359.
- Cigarettes and alcohol: The influence of nicotine on operant alcohol self-administration and the mesolimbic dopamine system / A. Ostromov, A. M. Thomas, J. A. Dani, W. M. Doyon // Biochemical Pharmacology. 2015. Vol. 97(4). P. 550—557.
- GABA A receptor-acting neurosteroids: a role in the development and regulation of the stress response / B. G. Gunn, L. Cunningham, S. G. Mitchell [et al.] // Frontiers in neuroendocrinology. 2015. Vol. 36. P. 28—48.
- Belelli D., Lambert J. J. Neurosteroids: endogenous regulators of the GABAA receptor // Nature Reviews Neuroscience. 2005. Vol. 6(7). P. 565—575.
- Weiner J. L., Gu C., Dunwiddie T. V. Differential ethanol sensitivity of subpopulations of GABAA synapses onto rat hippocampal CA1 pyramidal neurons // Journal of Neurophysiology. 1997. Vol. 77(3). P. 1306—1312.
- Criswell H. E., Breese G. R. A conceptualization of integrated actions of ethanol contributing to its GABA-mimetic profile: a commentary // Neuropsychopharmacology. 2005. Vol. 30(8). P. 1407—1425.
- Increased GABA release in the central amygdala of ethanol-dependent rats / M. Roberto, S. G. Madamba, D. G. Stouffer [et al.] // The Journal of neuroscience. 2004. Vol. 24(45). P. 10159—10166.

32. Behavioral problems after early life stress: contributions of the hippocampus and amygdala / J. L. Hanson, B. M. Nacewicz, M. J. Sutterer [et al.] // *Biological psychiatry*. 2015. Vol. 77(4). P. 314—323.
33. Early-life stress has persistent effects on amygdala function and development in mice and humans / M. M. Cohen, D. Jing, R. R. Yang [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013. Vol. 110(45). P. 18274—18278.
34. Control of stress-induced persistent anxiety by an extra-amygdala septohypothalamic circuit / T. E. Anthony, N. Dee, A. Bernard [et al.] // *Cell*. 2014. Vol. 156(3). P. 522—536.
35. McEwen B. S., Nasca C., Gray J. D. Stress effects on neuronal structure: hippocampus, amygdala, and prefrontal cortex // *Neuropsychopharmacology*. 2016. Vol. 41(1). P. 3—23.
36. Edwards S., Baynes B. B., Carmichael C. Y. Traumatic stress reactivity promotes excessive alcohol drinking and alters the balance of prefrontal cortex-amygdala activity [electronic publication] // *Translational psychiatry*. 2013. Vol. 3(8). № e296 — retrieved from: <http://www.nature.com/tp/journal/v3/n8/full/tp201370a.html>
37. Gilpin N. W., Herman M. A., Roberto M. The central amygdala as an integrative hub for anxiety and alcohol use disorders // *Biological psychiatry*. 2015. Vol. 77(10). P. 859—869.
38. Spanagel R., Noori H. R., Heilig M. Stress and alcohol interactions: animal studies and clinical significance // *Trends in neurosciences*. 2014. Vol. 37(4). P. 219—227.
39. Amygdalar neuronal plasticity and the interactions of alcohol, sex, and stress / T. A. Retson, J. B. Hoek, R. C. Sterling, E. J. van Bockstaele // *Brain Structure and Function*. 2015. Vol. 220(6). P. 3211—3232.
40. Koob G. F. Alcohol use disorders: tracts, twins, and trajectories // *American Journal of Psychiatry*. 2015. Vol. 172(6). P. 499—501.
41. Population Attributable Fractions of Psychiatric Disorders and Suicide Ideation and Attempts Associated With Adverse Childhood Experience / T. O. Afifi, M. W. Enns, B. J. Cox [et al.] // *American Journal of Public Health*. 2008. Vol. 98(5). P. 946—952.
42. Pilowsky D. J., Keyes K. M., Hasin D. S. Adverse Childhood Events and Lifetime Alcohol Dependence // *Am. J. Public Health*. 2009. Vol. 99. P. 258—263.
43. Association Between Adverse Childhood Experiences, Psychological Distress and Adult Alcohol Problems / T. W. Strine, S. R. Dube, V. J. Edwards [et al.] // *Am. J. Health Behav*. 2012. Vol. 36(3). P. 408—428.
44. Эргашева Ю. Ю. Особенности влияния подростковой психической травмы на течение опийной наркомании, осложненной алкоголизмом // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015. № 8. С. 181—184.
45. Sinha R. How does stress increase risk of drug abuse and relapse // *Psychopharmacology*. 2002. Vol. 158. P. 343—359.
46. Alcohol Use During the Great Recession of 2008—2009 / J. Bor, S. Basu, A. Coutts [et al.] // *Alcohol and Alcoholism*. 2013. Vol. 48(3). P. 343—348.
47. Keyes K. M., Hatzenbuehler M. L., Grant B. F., Hasin D. S. Stress and Alcohol: Epidemiologic Evidence // *Alcohol Res*. 2012. Vol. 34(4). P. 391—400.
48. Гапонов К. Д. Багатовекторність ролі стресу у формуванні алкогольної залежності // *Матеріали наук.-практ. конф. «Сучасні методи організації медико-психологічної реабілітації учасників АТО в санаторно-курортних умовах» (XX Платонівські читання), м. Харків : Клінічний санаторний «Курорт Березівські мінеральні води» 19—20 травня 2017 р.* С. 26—27.
49. Shiffman S. Relapse following smoking cessation: a situational analysis // *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1982. Vol. 50(1). P. 71—86.
50. Wills T. A., Vaccaro D., McNamara G. Novelty seeking, risk taking, and related constructs as predictors of adolescent substance use: an application of Cloninger's theory // *Journal of Substance Abuse*. 1994. Vol. 6(1). P. 1—20.
51. Marlatt G. A., Gordon J. R. *Relapse Prevention: Maintenance Strategies in the Treatment of Addictive Behaviors*. N. Y. : The Guilford Press, 1985. 558 p.
52. Sher K. J., Walitzer K. S. Individual Differences in the Stress-Response-Dampening Effects of Alcohol: A Dose-Response Study // *Journal of Abnormal Psychology*. 1986. Vol. 95(2). P. 159—167.
53. Sher K. J., Levenson R. W. Risk for alcoholism and individual differences in the stress-response-dampening effect of alcohol // *Ibid*. 1982. Vol. 91. P. 350—368.
54. Koob G. F., Le Moal M. Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation // *Science*. 1997. Vol. 278(5335). P. 52—58.
55. Koob G. F., Arends M. A., Le Moal M. *Drugs, Addiction, and the Brain*. N. Y. : Academic Press, 2014. 350 p.
56. Parsons L. H., Hurd Y. L. Endocannabinoid signaling in reward and addiction // *Nature Reviews: Neuroscience*. 2015. Vol. 16. P. 579—593.
57. *Alcohol and the Nervous System* / Sullivan E. V. Pfefferbaum A. (ed.). Amsterdam : Elsevier, 2014. 704 p.

Надійшла до редакції 23.01.2018 р.

ГАПОНОВ Костянтин Дмитрович, кандидат медичних наук, головний лікар Комунального закладу охорони здоров'я «Обласний наркологічний диспансер», доцент кафедри наркології Харківської медичної академії післядипломної освіти, м. Харків, Україна; e-mail: kostiantyn1807@gmail.com

GAPONOV Kostiantyn, MD, PhD, Head Physician of the Public Health Institution "Regional Narcological Dispensary", Associate Professor of the Narcology Department of the Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine; e-mail: kostiantyn1807@gmail.com