

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ЦЕНТР ИМ. В.А. АЛМАЗОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ИСХАКОВ  
ДМИТРИЙ НАДИМОВИЧ

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ  
ДИАГНОСТИКЕ СТРУКТУРНЫХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ  
ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ АДДИКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Труфанов Геннадий Евгеньевич

Научный консультант:  
доктор медицинских наук, профессор  
Абриталин Евгений Юрьевич

Санкт-Петербург

2021

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПРОБЛЕМЫ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ АДДИКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....	15
1.1. Краткие сведения об определении, классификации и патогенезе аддиктивных расстройств .....	15
1.2 Методы диагностики аддиктивных расстройств .....	31
1.2.1 Нелучевые методы диагностики аддиктивных расстройств .....	31
1.2.2 Лучевые методы диагностики аддиктивных расстройств .....	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	48
12.1 Общая характеристика обследованных пациентов .....	48
2.2 Общая характеристика пациентов с химической зависимостью (I группа).....	49
2.3 Общая характеристика обследованных с поведенческой зависимостью (III группа) .....	54
2.4 Общая характеристика обследованных групп контроля (II и IV группы) .....	55
2.5 Клинико-неврологическая симптоматика обследованных пациентов .....	55
2.6 Методы нейровизуализации .....	56
2.7 Методы постпроцессинговой обработки данных комплексной магнитно- резонансной томографии.....	59
2.8 Методы статистического анализа.....	73
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	74
3.1 Результаты комплексной магнитно-резонансной томографии пациентов с химическими зависимостями .....	74
3.2 Результаты комплексной магнитно-резонансной томографии лиц с игровым расстройством.....	95
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	104

ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	113
ВЫВОДЫ.....	115
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	116
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	117
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	118
ПРИЛОЖЕНИЕ .....	149

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДВИ – диффузионно-взвешенные изображения  
ДТ-МРТ – диффузионная магнитно-резонансная томография  
КА – количественная анизотропия  
МР – магнитно-резонансный (ая, ое, ые)  
МРТ – магнитно-резонансная томография  
МР-трактография – магнитно-резонансная трактография  
ПАВ – психоактивные вещества  
СД – средняя диффузность  
ФА – фракционная анизотропия  
фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография  
BOLD – Blood oxygen level dependent (зависимый от уровня кислорода в крови)  
CONN-TOOLBOX – кроссплатформенное программное обеспечение  
DSI Studio – кроссплатформенное программное обеспечение  
gPPL - Generalized Psycho-Physiological Interaction (генерализованное психо-физиологическое взаимодействие)  
ICA - Independent Component Analyses (анализ независимых компонент)  
MatLab – кроссплатформенное программное обеспечение  
phMRI – Pharmacological MRI (фармакологическая магнитно-резонансная томография)  
SBC - Seed-Based Correlation (корреляции на основе начальных значений)  
SBM – Surface-based morphometry, a.k.a. surface-based (morphometric) analysis (морфометрия на основе поверхности)  
SPM – кроссплатформенное программное обеспечение  
VBM – voxel-based morphometry (морфометрия на основе вокселей) воксельная морфометрия

### Актуальность темы исследования

Аддикция или аддиктивность – это доминирующая в системе ценностей человека, навязчивая, иногда непреодолимая, потребность в систематическом совершении определенных действий, сопровождающаяся, в случае нарушения привычного для субъекта графика, явно выраженными физиологическими и психологическими отклонениями [36].

Аддиктивные расстройства приводят к серьезным экономическим и социальным последствиям [300]. В мире насчитывалось около 275 млн. человек, употреблявших наркотические средства в 2021 году, что это на 22% больше, чем в 2010 году [300]. По оценкам управления ООН по наркотикам и преступности, в 2019 году 36 млн. человек страдали заболеваниями, связанными с употреблением психоактивных веществ, в то время как в 2010 году эта цифра составляла 27 млн. [300].

Все большее клиническое значение в последние годы набирает зависимость сразу от нескольких психоактивных веществ [42]. Появление в обороте новых типов психоактивных веществ не только способствуют распространению аддиктивности, но и затрудняет диагностику, лечение и прогнозирование исхода заболевания [208]. Не меньшую важность имеет и проблема так называемых, нехимических, или поведенческих аддикций [29]. Развитие современных развлекательных технологий и доступность широкополосного доступа в интернет осуществляют значимый вклад в формирование и развитие игровых расстройств – частной формы поведенческих аддикций [287]. Прогрессирование игрового расстройства может привести не только к психологическим и физиологическим последствиям [54, 87], но и к летальному исходу [303].

Диагностика аддиктивных расстройств основывается на исследованиях на молекулярном, клеточном и системном уровнях. Магнитно-резонансная

томография (МРТ) играет ключевую роль в неинвазивной визуализации структурных и функциональных изменений головного мозга лиц, страдающих аддиктивными расстройствами. Диагностические возможности МРТ могут открыть новые пути, связывающие нейробиологию с аддиктивностью.

В настоящее время достигнут определённый прогресс в изучении и диагностике аддиктивных расстройств. Это обусловлено широким внедрением в клиническую практику лучевых методов нейровизуализации [23, 191, 289].

Современная нейровизуализация охватывает широкий спектр методов, основанных на разнообразных физических явлениях. Хотя радионуклидная диагностика внесла фундаментальный вклад в открытия и картировании роли дофамина при аддикциях [289], МРТ на сегодняшний день является основой визуализации изменений головного мозга, ввиду отсутствия лучевой нагрузки, возможности получения изображений в любой плоскости, естественного контрастирования от движущейся крови, высокой тканевой контрастности и больших возможностей в обработке полученной информации [2, 22, 30, 31, 33, 45, 48, 53]. Основными относительными недостатками МРТ являются длительность исследования и возможный психологический дискомфорт пациентов на фоне клаустрофобии.

#### Степень разработанности темы

Наиболее распространенной методикой количественной оценки структур головного мозга является воксельная морфометрия (VBM – voxel-based morphometry), основанная на высокой контрастности изображений между серым и белым веществом головного мозга и цереброспинальной жидкостью. Она используется для оценки объема тканей и желудочков [48]. Несмотря на растущее с каждым годом число исследований по определению структурных изменений головного мозга лиц, страдающих аддиктивными расстройствами, результаты носят противоречивый характер. Одни исследователи считают, что пациентам как с химическими, так и с поведенческими аддикциями

свойственно увеличение объема базальных ганглиев [80, 84, 118, 174, 176, 181], другие авторы сообщают о противоположных результатах [66, 157, 223].

Другой распространенной методикой изучения структуры головного мозга является морфометрический анализ поверхности мозга (SBM – Surface-based morphometry, a.k.a. surface-based (morphometric) analysis). Эта методика также основана на высокой контрастности между серым и белым веществом головного мозга, однако обладает большей специфичностью; позволяет оценить не только диапазон толщины коры головного мозга, но и пиальную поверхность мозга и провести гирификацию [33, 35, 47]. Многие исследователи считают, что химические зависимости сопровождается атрофией коры [131, 197, 213, 265]. Некоторые ученые утверждают, что подросткам, подверженным различным формам зависимости от интернета свойственно снижение толщины коры в определенных участках мозга, что может указывать на определенные сходства с предрасположенностью к развитию химических аддикций [166].

Методика функциональной МРТ (фМРТ) позволяет оценить активность головного мозга, регистрируя изменения мозгового кровотока [170]. Для оценки рабочих сетей состояния покоя головного мозга фМРТ выполняется в состоянии бездействия испытуемого [199]. Некоторые исследователи отмечают снижение функциональных связей как между определёнными участками головного мозга [201], так и общее угнетение функциональной связанности между всеми отделами при химических зависимостях [45].

Предъявление провокационных стимулов, вызывающих ассоциации с субстратом зависимости, пациентам с аддиктивными расстройствами сопровождается повышенной активацией различных участков головного мозга как при химических так и при поведенческих аддикциях [102, 114, 132, 133, 137, 141, 178], и снижением активации в ответ на стимулы, ассоциированные с другими вознаграждениями [77, 79, 108, 149, 239, 301, 302], и стимулами, направленными на усиление исполнительного контроля [116, 127, 148, 187, 232, 243], и социального познания [244].

Применение магнитно-резонансной трактографии (МР-трактографии) внесло существенный вклад в понимание строения мозга здорового человека [284]. Однако, результаты исследований носят противоречивый характер. Так, одни исследователи считают, что зависимым от алкоголя свойственны дегенеративные изменения миелина с нарушением целостности белого вещества головного [85], в то время как другие ученые придерживаются противоположного мнения [257].

Таким образом, на сегодняшний день нет актуальных, однозначных данных о структурных и функциональных изменениях головного мозга, как при химических, так и поведенческих аддикциях.

### Цель исследования

Разработать магнитно-резонансную семиотику функциональных и структурных изменений головного мозга лиц при химических и поведенческих зависимостях.

### Задачи исследования

1. Усовершенствовать методику комплексной магнитно-резонансной томографии с целью оптимизации ее протокола для обследования лиц, страдающих аддиктивными расстройствами.
2. Определить зоны статистически значимых структурных и функциональных изменений головного мозга у лиц, страдающих аддиктивными расстройствами.
3. Определить возможности количественной и качественной оценки структурных и функциональных изменений головного мозга при различных видах аддиктивных расстройств, на основе данных комплексной магнитно-резонансной томографии.



4. Систематизировать магнитно-резонансную семиотику данных комплексной магнитно-резонансной томографии, характерную для лиц, страдающих аддиктивными расстройствами.

#### Научная новизна исследования

Усовершенствована методика комплексной МРТ в диагностике структурных и функциональных изменений головного мозга лиц, страдающих аддиктивными расстройствами. Доказано, что применение различных методик МРТ позволяет визуализировать как специфические структурные изменения головного мозга, не выявляемые при традиционной МРТ, так и функциональные изменения рабочих сетей состояния покоя, и атипичные активации отделов головного мозга при предъявлении провокационных стимулов, а также структурные изменения белого вещества.

Разработана МР-семиотика функциональных и структурных изменений головного мозга лиц при химических и поведенческих зависимостях. Определены зоны структурных и функциональных изменений головного мозга при аддиктивных расстройствах. Наиболее часто, при химических аддикциях, определяется изменения толщины коры, при нехимических аддикциях – увеличение объема базальных ганглиев. Функциональные изменения характеризуются разобщением работы рабочих сетей покоя и общим снижением функциональной коннективности.

Доказана высокая эффективность МР-морфометрии в количественной и качественной оценке выявленных объемных изменений головного мозга, не выявляемых при традиционной МРТ.

Внедрен в клиническую практику алгоритм комплексной методики высокопольной МРТ при обследовании пациентов с аддиктивными расстройствами, включающий применение традиционных, а также специальных методик МРТ (МР-морфометрия, функциональная МРТ покоя и с применением провокационных стимулов, диффузионная МРТ).

## Теоретическая и практическая значимость работы

Разработанные теоретические положения и практические рекомендации позволили внедрить в клиническую практику методику комплексной МРТ головного мозга у пациентов с аддиктивными расстройствами.

Результаты проведенного исследования дополняют понимание механизма зависимого поведения. Локализация выявленных изменений наглядно демонстрирует вовлечение в формирование зависимого поведения структур головного мозга, ответственных за формирование системы награды, адаптивного обучения, и памяти, к которым относятся префронтальная кора, латеральная затылочная кора, височная кора и базальные ганглии.

Обобщенная и структурированная МР-семиотика в совокупности с усовершенствованной методикой комплексного обследования пациентов и практическими рекомендациями по интерпретации полученных данных могут быть рекомендованы в качестве инструментального метода визуализации морфологических и функциональных изменений головного мозга, характерных для аддиктивного поведения.

### Методология и методы исследования.

Методология исследования основывается на результатах МР-диагностики синдрома химических и нехимических зависимостей, опубликованных в современной отечественной и зарубежной научной литературе.

Объектом исследования являлись пациенты с синдромом зависимости, связанным с сочетанным употреблением наркотиков и других психоактивных веществ, и пациенты с игровым расстройством.

Предмет исследования – постпроцессинговая обработка МР-данных с помощью специализированного программного обеспечения FreeSurfer с последующим анализом толщины различных регионов коры и объемов подкорковых структур, CONN-TOOLBOX с последующим анализом рабочих

сетей покоя головного мозга и атипичных участков активации в ответ на предъявление стимулов, DSI Studio с последующим анализом проводящих путей головного мозга.

Исследование является проспективным, когортным по типу «случай-контроль», выполнено согласно принципам доказательной медицины и клинико-диагностических методов исследования и обработки научных данных. В работе использовались методы сбора, обработки и анализа данных, отвечающие требованиям к научно-исследовательской работе.

### Методы и дизайн исследования

Исследование проводилось в четыре этапа по следующей схеме:

1 этап: изучение состояния проблемы по данным отечественной и зарубежной литературы.

2 этап:

– подписание информированного согласия;  
– выполнение МРТ головного мозга с использованием традиционных последовательностей (T1-, T2-взвешенных изображений (ВИ), TIRM (FLAIR), с помощью которых проводилась предварительная оценка состояния структур головного мозга);

– проведение МРТ головного мозга с использованием специальных импульсных последовательностей T1 градиентного эхо MPRAGE с изотропным вокселем толщиной 1 мм, BOLD и DWI.

3 этап: выполнение постпроцессинговой обработки полученных данных с использованием специализированного, статистического программного обеспечения FreeSurfer, CONN-TOOLBOX и DSI Studio.

4 этап: проведение статистической обработки полученных результатов.

## Основные положения, выносимые на защиту.

1. Проведение комплексной МРТ с применением традиционных импульсных последовательностей, а также методик МР-морфометрии, функциональной и диффузионной МРТ позволяет визуализировать симптомо-комплексы, специфические аддиктивному поведению при химических и поведенческих аддикциях.

2. Применение специальных методик МРТ (МР-морфометрия, фМРТ покоя и с предъявлением провокационных стимулов, диффузионная МРТ) позволяет определить структурные и функциональные изменения различных отделов головного мозга, не выявляемые при применении традиционных импульсных последовательностей.

3. Применение специализированного программного обеспечения позволяет выполнить качественную и количественную оценку выявленных изменений, по данным комплексной МРТ.

## Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов проведенного исследования оценивается значительной и репрезентативной выборкой ( $n=177$ ), комплексному статистическому анализу с общепринятыми доверительными интервалами ( $p<0.05$ ), применению современных методов медицинской нейровизуализации (высокопольная МРТ), постпроцессинговой обработкой полученных данных с проведением индивидуального и группового статистического анализа.

Основные результаты работы доложены и обсуждены на: международных конгрессах (Невский радиологический форум 2018, 2019, 2021); Всероссийских научно-практических конференциях (Поленовские чтения 2018, 2019); зарубежной научно-практической конференции (Medical imaging and case reports, Boston, MA, USA, 2019); заседании Санкт-Петербургского радиологического общества (СПб, 2019).

Апробация диссертационной работы проведена на совместном заседании Проблемной комиссии по нейрохирургии и нервным болезням и кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации (от 20 октября 2021, протокол №7-2021)

#### Публикации по теме диссертации

По теме диссертационного исследования опубликовано 10 печатных работ, из них 3 публикации в изданиях, рекомендованных перечнем ВАК Минобрнауки России.

#### Внедрение результатов работы в практику

Результаты работы внедрены в работу отделения магнитно-резонансной томографии, а также используются в учебном процессе на кафедре лучевой диагностики и медицинской визуализации ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

#### Личный вклад автора

Тема и план диссертации, ее основные идеи и содержание разработаны совместно с научным руководителем на основе многолетних целенаправленных исследований.

Автор самостоятельно сформулировал и обосновал актуальность темы диссертации, цель, задачи и этапы научного исследования. Лично автором была создана электронная база данных пациентов.

Диссертант лично обследовал 177 пациентов, проведя им комплексную МРТ, включая функциональную МРТ покоя и с предъявлением провокационных стимулов, МР-морфометрию и диффузионную МРТ с последующим анализом полученных данных с применением специализированного

программного обеспечения MatLab, SPM, CONN-TOOLBOX, FreeSurfer, DSI studio.

Личный вклад автора в изучение литературы, сбор, обобщение, анализ полученных данных и написание диссертации – 100%.

#### Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 150 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием пациентов и методов исследования, главы с результатами исследования, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы (308), включающего 53 отечественных и 255 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 28 таблицами и 28 рисунками.

# ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПРОБЛЕМЫ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ АДДИКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1. Краткие сведения об определении, классификации и патогенезе аддиктивных расстройств

Аддикция или аддиктивность – это доминирующая в системе ценностей человека, навязчивая, иногда непреодолимая, потребность в систематическом совершении определенных действий, сопровождающаяся, в случае нарушения привычного для субъекта графика, явно выраженными физиологическими и психологическими отклонениями [36]. Согласно американскому обществу аддиктивной медицины зависимость – это первичное хроническое заболевание, связанное с системой вознаграждения головного мозга, мотивацией, памятью и связанными с ними схемами [281].

По субстрату все зависимости разделяют на: химические, при которых выделяют определенный химический агент, например алкоголь, или группу агентов, такие как опиата, и нехимические, связанные с вовлеченностью человека в процессы получения удовольствия, не связанные с приемом экзогенных химических веществ, например чрезмерное увлечение компьютерными или азартными играми [19, 281]. Согласно МКБ-10, выделяют следующие типы химических зависимостей:

F10.2 Синдром зависимости от алкоголя

F11.2 Синдром зависимости от опиоидов

F12.2 Синдром зависимости от каннабиноидов

F13.2 Синдром зависимости от седативных или снотворных веществ (F13.-Т; F13.-Н)

F14.2 Синдром зависимости от кокаина

F15.2 Синдром зависимости от других стимуляторов, включая кофеин (F15.-Т; F15.-Н)

F16.2 Синдром зависимости от галлюциногенов (F16.-Т; F16.-Н)

F17.2 Синдром зависимости от никотина

F18.2 Синдром зависимости от летучих растворителей (F18.-Т; F18.-Н)

F19.2 Синдром зависимости, связанный с сочетанным употреблением наркотиков и других психоактивных веществ (F19.-Т; F19.-Н)

Зависимость от алкоголя – это разновидность токсикоманий, характеризующаяся прогредиентным течением пристрастия к алкоголю (этиловому спирту) с формированием психической и физической зависимости [32, 52].

Опиоидная зависимость приводит к снижению социальной адаптации, негативным экономическим последствиям и преступной деятельности [9]. Скорость развития опиоидной зависимости напрямую зависит от наркотической силы и способа введения вещества [38]. Зависимость от героина приводит к выраженному снижению качества жизни пациентов [31].

Синдром зависимости от каннабиноидов характеризуется приемом препаратов конопли [144]. Употребление каннабиса связано с сопутствующими проблемами психического здоровья, такими как расстройства настроения и тревожные расстройства, и некоторым потребителям трудно прекратить употребление каннабиса [100]. Сопутствующие психические заболевания часто наблюдаются у зависимых потребителей каннабиса, включая ряд расстройств личности [106]. Продолжительное использование каннабиса вызывает как фармакокинетические (всасывание, распределение, метаболизирование), так и фармакодинамические (непосредственное взаимодействие с рецепторами) изменения, обуславливающие формирование толерантности. В результате усиливаются метаболические процессы эффективного удаления вещества из организма и подавляются каннабиноидные рецепторы [164]. Некоторые авторы считают каннабиноиды посредником на пути к формированию зависимости от опиоидов [11].

Распространенной разновидностью синдрома зависимости от седативных и снотворных средств является барбитуризм, который развивается при длительном применении производных барбитуровой кислоты, приводящему к росту толерантности [4, 25, 308]. Эти препараты обладают высоким



аддиктивным потенциалом, так как способны вызывать как психическую, так и физическую зависимость [173]. Считается что рецептор ГАМКа, являющийся точкой приложения барбитуратов, играет ключевую роль в развитии толерантности и эйфоригенном эффекте, возникающим при злоупотреблении [82]. Механизм развития толерантности к данным препаратам отличается от механизма развития толерантности к этанолу и бензодиазепинам, несмотря на проявления перекрестной толерантности [183].

Другой разновидностью зависимости от седативных и снотворных средств является пристрастие к бензодиазепинам [40]. Использование бензодиазепинов без рецепта, часто в рекреационных целях, создает риск зависимости, абстиненции и других долгосрочных эффектов [152, 280]. Последствия длительного употребления бензодиазепинов включают лекарственную зависимость и нейротоксичность, а также возможное неблагоприятное воздействие на когнитивные функции, физическое и психическое здоровье [64].

Кокаиновая зависимость – это хроническое, быстро прогрессирующее заболевание, характеризующееся частыми рецидивами [98]. Выраженность клинических проявлений, в том числе и тяжесть зависимости от кокаина во многом определяется способом его употребления. Самое быстрое привыкание возникает при курении и внутривенном введении наркотика. При пероральном и интраназальном введении зависимость развивается более плавно [184]. Кокаин является мощным стимулятором, который, как известно, заставляет употребляющих чувствовать себя бодрыми, веселыми, разговорчивыми и т. д. Со временем развиваются такие негативные эффекты как повышение температуры тела, нарушения сердечного ритма, артериальная гипертензия, повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний и даже внезапной сердечной смерти [243].

Психостимуляторы – это всеобъемлющий термин, охватывающий многие лекарственные препараты, активизирующие в первую очередь умственную, нежели физическую активность. Оказывая, в основном, тимоаналептические

эффекты, психостимуляторы улучшают мыслительные процессы, реакцию на внешние раздражители, ускоряют ассоциативные процессы, устраняют утомление, поднимают настроение, уменьшают потребность во сне и стимулируют бодрствование, а также обладают симпатомиметической активностью, повышают артериальное давление, оказывают бронхолитическое действие и вызывают тахикардию [44]. Длительное применение психостимуляторов, даже в терапевтических дозах, в некоторых случаях способно привести не только к развитию психической и физической зависимости, но и к стимуляторному психозу – психическому расстройству психотического уровня [97].

Зависимость от кофеина, так называемый, кофеинизм, это форма токсикомании, характеризующаяся компульсивным потреблением кофеина и приводящая к развитию множества психических и физических симптомов [268]. Умеренная физическая зависимость к кофеину может развиваться в результате его длительного употребления, однако ряд исследователей утверждают, что психологическая зависимость не развивается [230]. Механизм действия кофеина несколько отличается от кокаина и амфетаминов; кофеин блокирует аденозиновые рецепторы A1 и A2a [128]. Аденозин является побочным продуктом клеточной активности, а стимуляция аденозиновых рецепторов вызывает чувство усталости и потребность во сне [169, 168].

Галлюциногены – это обширный класс веществ, отличительной особенностью которых является преимущественная способность изменять настроение, мышление, восприятие, тем самым вводя в состояния измененного сознания [41]. У здоровых людей галлюциногены вызывают расстройства восприятия и самосознания, включая деперсонализацию, дереализацию, галлюциноз, иллюзии и нарушения мыслительных процессов [41]. Наиболее широко изучены эффекты приема таких галлюциногенов, как мескалин, диэтиламид d-лизергиновой кислоты и псилоцибин [50]. С точки зрения фармакологического действия галлюциногены разделяют на психоделики [262], включающие агонистов серотониновых и каннабиноидных рецепторов,

диссоциативные вещества [73], включая НМДА-агонистов и агонистов каппа-опиоидных рецепторов, а также делирианты [69], включающие антихолинэргические препараты и агонисты ГАМК-рецепторов. Некоторые исследователи утверждают, что употребление галлюциногенов не приводит к формированию физической или психической зависимости [182, 232, 233]. Однако, по данным других авторов, употребление галлюциногенов в подростковом возрасте неоспоримо создает риск развития аддиктивности [269].

Никотиновая зависимость это хроническое, рецидивирующее заболевание, характеризующееся компульсивным желанием потребления никотина, невзирая на социальные последствия, потерю контроля над приемом и абстинентный синдром [279]. Никотин является симпатомиметическим стимулятором, который взаимодействует с никотиновыми рецепторами ацетилхолина в головном мозге [78, 68]. Нейропластичность в системе вознаграждения головного мозга, включая увеличение количества никотиновых рецепторов, возникает в результате длительного употребления никотина, что приводит к никотиновой зависимости [112]. Существуют генетические факторы риска развития зависимости, например наличие генетических маркеров конкретного типа никотинового рецептора (никотиновые рецепторы  $\alpha 5$ - $\alpha 3$ - $\beta 4$ ) повышает риск возникновения зависимости [253]. Наиболее частой формой употребления никотина является курение табачной продукции, однако, по мнению некоторых авторов, все формы никотин-содержащих веществ способны вызывать зависимость [179].

Летучие растворители – это широкий спектр бытовых или промышленных химикатов, вдыхаемые через рот или нос и вызывающие интоксикацию [126, 258]. В зависимости от вещества и дозы эффекты варьируются от состояния, близкого к алкогольному опьянению и эйфории, до ярких галлюцинаций. Повреждение мозга обычно наблюдается при хроническом длительном использовании, а не при кратковременном воздействии [307]. Одним из распространенных летучих растворителей, применяемых в качестве психоактивного вещества, является метилбензол - толуол [59]. Подобно многим

другим растворителям, таким как 1,1,1-трихлорэтан и некоторым алкилбензолам, толуол, действует как неконкурентный антагонист НМДА-рецептора и положительный аллостерический модулятор ГАМКа-рецептора [95]. Вдыхание толуола в низких или умеренных количествах может вызвать усталость, спутанность сознания, слабость, состояние опьянения, потерю памяти, тошноту, потерю аппетита, потерю слуха и потерю цветового зрения. Некоторые из этих симптомов обычно исчезают после прекращения воздействия. Вдыхание большого количества толуола за короткое время может вызвать головокружение, тошноту или сонливость, потерю сознания и даже смерть [63, 167]. Толуол обладает тератогенным действием и в случае экспозиции во время беременности приводит к так называемому “фетальному синдрому растворителя”, проявляющемуся микроцефалией и стойким неврологическим дефицитом [203]. Употребление летучих растворителей приводит к перекрестной сенсibilизации к бензодиазепинам [296]. Адаптация аденилатци-класной системы при многократной ингаляции толуола может быть вовлечена в проявление поведенческой сенсibilизации к последующему введению метамфетамина [134].

Тенденции перехода к полинаркомании начали формироваться в конце 90-х годов XX века. Исследователи данной проблемы, предполагают, что это могло быть спровоцировано как первичным поисковым наркотизмом, так и облегчением доступа к психически активным веществам [27, 42]. Большинство исследований химических зависимостей посвящено изучению отдельно взятого психоактивного вещества, однако сочетанное употребление разных препаратов является неоспоримым фактом [94]. Например, сообщалось, что 30-80% потребителей героина также употребляли кокаин [201]. Сочетанное употребление нескольких веществ характеризуется худшими результатами лечения, меньшими по продолжительности периодами отказа от приема и в три раза более высокой смертностью [103, 297]. Большое значение имеет способы введения веществ, так как они приводят к определенным паттернам наркологического анамнеза, которые могут повлиять на развитие и тяжесть

зависимого поведения [251]. Не меньшее значение имеет временной фактор сочетанного употребления психоактивных веществ. Все больше данных указывает не на симультанный прием веществ, а на их последовательное введение [201, 251], приводящее к уникальным схемам нейроадаптации [96].

Отдельного внимания заслуживают так называемые «дизайнерские наркотики» – структурные или функциональные аналоги психоактивных веществ, разработанные с целью имитации фармакологического действия оригинальных препаратов, при этом находящиеся вне правового поля [6, 13, 299]. Отсутствие своевременного правового регулирования приводит к освобождению производителей и дилеров от юридической ответственности, что лишь способствует распространению наркомании [208]. Дизайнерские наркотики разделяют на те же категории, что и традиционные наркотики, а именно стимуляторы, седативные средства, диссоциативы, каннабиноиды и психоделики. Однако, в отличие от традиционных препаратов, вызывающих зависимость, новые лекарственные препараты могут оставаться незамеченными при рутинном обследовании на наркотики, а информация о связанных с ними побочных эффектах часто недостаточна [208]. Дизайнерским наркотикам присущи те же факторы риска развития осложнений, что и нелегальным психоактивным веществам, вызванные методами производства и очистки конечных продуктов [107, 187].

Зависимость называется нехимической или поведенческой, когда объектом зависимости становится не психоактивное вещество, а модель поведения [151]. В отличие от химических зависимостей, вопрос с нехимическими аддикциями остается открытым. Не разработана нормативно-правовая база классификации, стандартов диагностики и лечения [195]. Так, 5-ое издание диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам Американской ассоциации психиатров [57], в качестве нехимической, поведенческой аддикции включает лишь пристрастие к азартным играм – патологический гэмблинг или игроманию. В тоже время

игровые расстройства, связанные с компьютерными играми, относятся к разделу, требующему дальнейшего изучения.

Под редакцией профессора Ц.П. Короленко, в 2001 г. разработана первая Российская классификация нехимических аддикций [29]. Дополненная в 2006 году она включает:

1. Патологическое влечение к азартным играм (гемблинг).
2. Эротические аддикции:
  1. Любовные аддикции.
  2. Сексуальные аддикции.
  3. Любовно-сексуальные аддикции.
3. «Социально-приемлемые» аддикции:
  1. Работоголизм.
  2. Аддикция упражнений (спортивная аддикция).
  3. Аддикция отношений.
  4. Аддикция к покупкам (компульсивный шопинг).
  5. Аддикция к модификации собственного тела.
  6. Религиозная аддикция.
4. Технологические аддикции:
  1. Интернет-аддикции.
  2. Аддикция к мобильным телефонам.
  3. Другие технологические аддикции (телевизионная аддикция и др.).
5. Пищевые аддикции:
  1. Аддикция к перееданию.
  2. Аддикция к голоданию.

Патологическое влечение к азартным играм характеризуется доминирующим в жизни пациента пристрастием к азартным играм, в ущерб социальным, профессиональным, материальным и семейным ценностям [37].

Любовная зависимость – это зависимость от отношений с фиксацией на другом человеке. Такие отношения обычно возникают между двумя

субъектами, их называют созависимыми. В таких отношениях на первый план выходит накал эмоций и их крайность, как в положительном, так и в отрицательном плане [29].

Сексуальная зависимость представляет собой компульсивное участие в половой жизни, особенно в половом акте, несмотря на негативные последствия [230]. Сторонники диагностической модели сексуальной аддикции рассматривают ее в рамках гиперсексуального расстройства, связанного с полом [185]. Термин «сексуальная зависимость» также используется для обозначения людей, которые не могут контролировать свои сексуальные влечения, поведение или мысли. Родственные или синонимичные модели ненормального сексуального поведения включают гиперсексуальность (нимфоманию и сатириаз), эротоманию, донжуанизм и парафилические расстройства [89, 129].

Общепринятого медицинского определения трудоголизма не существует, хотя некоторые формы стресса, расстройства импульсивного контроля и обсессивно-компульсивного расстройства могут выражаться в компульсивном отношении к работе [286]. Одна из важнейших черт трудоголизма – это навязчивое стремление к постоянному успеху и одобрению со стороны окружающих. Движимой силой выступает не столько получение удовольствия от выполнения работы или достижения результатов, сколько страх неудачи, и боязнь осуждения со стороны руководства. Это связано с преобладанием в психологическом состоянии тревожности, которая не покидает трудоголика ни во время работы, ни в моменты непродолжительного и неполноценного, вследствие постоянной фиксации мыслей на работе, отдыха. Трудоголик настолько заиклен на работе, что постоянно отчуждается от своей семьи и друзей, становясь все более и более изолированным в системе своего собственного опыта [17].

Спортивная аддикция характеризуется компульсивным вовлечением в любую форму физических упражнений. Пристрастие к физическим упражнениям обычно подразумевает выполнение чрезмерного количества упражнений в ущерб физическому здоровью, личной и профессиональной

жизни и выполнение упражнений независимо от физической травмы [105, 196, 271].

Для зависимости от отношений характерна привычка субъекта к отношениям определенного типа. Зависимые от отношений создают «группы интересов». Члены этой группы встречаются постоянно и с удовольствием, ходят друг к другу в гости, где проводят много времени. Жизнь между встречами сопровождается постоянными мыслями о предстоящем свидании с друзьями [16].

Аддикция к покупкам характеризуется одержимостью покупками и покупательским поведением, которое вызывает неблагоприятные последствия. Компulsive покупки переживаются как непреодолимое-неконтролируемое побуждение, приводящее к чрезмерной, дорогой и длительной покупательской деятельности [5, 188].

Получение удовольствия от изменения внешнего вида в результате модификаций тела лежит в основе формирования аддиктивности, и возникает не столько из социальных обстоятельств, сколько из особенностей самой личности. Модификации, соответствующие принятым в данном обществе нормам, не являются патологическими. Радикальные варианты модификаций, отвергаемые даже маргинальными группами, и носящие явный обсессивно-компульсивный характер следует относить к патологическому влечению [12].

Религиозная аддикция характеризуется доминирующей ролью духовной практики в жизни зависимого. Хотя развитие религиозной аддикции возможно в рамках любой конфессии, наибольшим аддиктивным потенциалом обладают тоталитарные секты, практикующие различные психологические практики при вербовке и проведении ритуальных обрядов. В основе формирования религиозной зависимости лежит навязчивая необходимость бегства от внутренних переживаний человека [18].

Технологические аддикции это поведенческие зависимости, характеризующиеся чрезмерным использованием достижений высоких технологий [16].



Интернет-аддикция – это проблемное использование интернета или патологическое использование интернета. Зависимость от Интернета обычно определяется как проблемное, компульсивное его использование, которое приводит к значительному ухудшению функций человека в различных сферах жизни в течение длительного периода времени. Интернет-аддикция может быть проявлением других форм компульсивного поведения, например покупки, совершаемые через интернет, или пристрастие к азартным играм [277]. Молодые люди подвергаются особому риску развития интернет-зависимости [277]. В тоже время, само по себе чрезмерное использование Интернета не было признано расстройством ни ВОЗ, ни Американской ассоциацией психиатров, и не отражено ни в Руководстве по диагностике и статистике психических расстройств [57], ни Международной классификацией болезней (МКБ-10, МКБ-11).

Частным случаем технологической аддикции является аддикция к мобильным телефонам, так называемая мобильная зависимость [14]. На данный момент не существует четкого определения мобильной зависимости, одни авторы рассматривают данную проблему в рамках модели проблемного использования телефона [235], другие расценивают ее как номофобию – чувство навязчивого страха выпустить телефон из рук [70].

Телевизионная аддикция – это модель зависимости, характеризующаяся дезадаптивным или компульсивным поведением, связанным с просмотром телевизионных программ [270]. Патологическое поведение при просмотре телевизора может представлять собой истинную нехимическую, поведенческую аддикцию и требует дальнейшего изучения [270].

Пищевые аддикции являются промежуточными формами аддикций [56]. Они включают в себя две формы:

Аддикции к перееданию – поведенческие аддикции, характеризующиеся компульсивными потреблением вкусной пищи (например, с высоким содержанием жира и сахара), которое заметно активизирует систему вознаграждения, несмотря на неблагоприятные последствия [160, 234].

Аддикции к голоданию – потеря контроля над изначально преднамеренном отказе от еды, например с целью похудения [29]. В основе формирования аддикция к голоданию лежит два механизма: медицинский и немедицинский. Первый представляет потерю контроля над лечебным голоданием или разгрузочной терапией. Во втором случае процесс запускается желанием похудеть без видимых медицинских показаний, например в дань моде [10].

Современная классификация поведенческих аддикций в рамках МКБ-11 находится в стадии разработки, а ее последняя редакция доступна на сайте ВОЗ (<https://icd.who.int/browse11>). На сегодняшний день она включает:

1. 6C50 – игромания, гэмблинг
  1. 6C50.0 – игромания, преимущественно без использования сети Интернет
  2. 6C50.1 – игромания, преимущественно с использованием сети Интернет
  3. 6C50Z – игромания неспецифическая
2. 6C51 – игровое расстройство
  1. 6C51.1 – игровое расстройство, преимущественно с использованием сети Интернет
  2. 6C51.2 – игровое расстройство, преимущественно без использования сети Интернет
  3. 6C51.Z – игровое расстройство неспецифическое

Игровое расстройство связано с неблагоприятными, долгосрочными последствиями, такими как риск разрушения семьи, финансовые проблемы и даже тюремное заключение [165]. Гэмблинг имеет общие параллели с импульсивными расстройствами, связанными с употреблением психоактивных веществ, с нескольких точек зрения, в том числе с точки зрения феноменологии, коморбидного наложения и нейробиологических моделей [88, 238, 306]. Существует мнение, что ключевую роль в развитии пристрастия к азартным играм оказывает импульсивность человека [276].

Стремительное развитие технического процесса, а именно индустрии цифровых развлечений, в последние десятилетия, послужило причиной формирования у определенных субъектов игрового расстройства, характеризующегося компульсивным использованием компьютерных игр, несмотря на негативные последствия [150]. Развитие широкополосного доступа в сеть Интернет способствует развитию зависимости [287]. Несмотря на явные физические последствия длительного времяпрепровождения за игрой в компьютерные игры в виде недосыпания, изменения цикла сна-бодрствования, недоедания, обезвоживания, появления судорог и пролежней, социальной агрессии и депрессии [54, 87], существует мнение, что обеспокоенность данными вопросом является лишь проявлением конфликта поколений между «продвинутой молодежью» и подверженному технофобии поколению людей старшего возраста [55]. Известно несколько смертельных исходов вследствие истощения, вызванного непрерывной игрой [303].

Компульсивное сексуальное поведение, различные формы парафилий и прочие разновидности аддиктивного поведения не включены в данный подраздел, а распределены в других подразделах, относящихся к психическим, поведенческим расстройствам, и расстройствам развития нервной системы.

Трехфакторная модель риска формирования аддиктивности включает в себя генетические факторы, факторы окружающей среды и неоднократное употребление наркотиков [193].

Таким образом, риск развития зависимости подразумевает некоторый фактор, повышающий вероятность развития заболевания. Кроме того, существует мнение, что зависимость это не просто результат десенсibilизации нейронных рецепторов, но и следствие долговременных воспоминаний, ассоциированных с приемом психоактивных веществ [172]. Несколько исследований нейробиологов указывают на доминантную роль генетического фактора [140, 163]. В частности, исследования на мышах с дефицитом D2 дофаминовых рецепторов продемонстрировали не только тягу субъектов к повышенному потреблению алкоголя в сравнении со своими генетически здоровыми

сверстниками, но и повышенное количество СВ1 каннабиноидных рецепторов в коре головного мозга и полосатом теле [192]. На основании своего открытия исследователи сделали вывод что лица с дефицитами D2 дофаминовых рецепторов с большей вероятностью будут подвержены поиску веществ, вызывающих чувство удовольствия, так как они менее восприимчивы к эндогенному дофамину. Этот естественный дефицит рецепторов является одним из наиболее изученных генетических факторов. Кроме того, генетика может влиять на индивидуальные особенности личности, такие как импульсивность, стремление к вознаграждению и реакцию на стресс, что в конечном счете может подвергнуть человека повышенному риску приема наркотиков [192]. Основным фактором окружающей среды, повышающим риск развития зависимости, является доступность психоактивных веществ. Кроме того, социально-экономический фактор и плохие отношения в семье также повышают риск развития аддиктивности [288]. Многократное воздействие внешних стрессорных факторов, например финансовых или семейных проблем, может изменить физиологию головного мозга [34]. Нейроадаптивные процессы, происходящие вследствие длительных стрессорных воздействий, приводят не только к адаптации головного мозга к высоким уровням кортизола, но также вмешиваются в работу префронтальных областей коры, и ведут к повышению активности компонентов лимбической системы и полосатого тела, что в конечном итоге, по мнению некоторых авторов, может привести к снижению поведенческого и когнитивного контроля [48]. Кроме того, установлено, что многократные приемы психоактивных веществ подвергают мозг стрессу, что приводит к физиологическим изменениям [172, 261]. Периодическое воздействие психоактивных веществ является одним из определяющих факторов, позволяющих отличить употребление в развлекательных целях от хронического злоупотребления. Некоторые нейробиологические теории зависимости определяют систематическое употребление психоактивных веществ ведущим вектором в развитии зависимости. Например, предполагается, что аддиктивность является результатом перехода от целенаправленных

действий к привычкам, и в итоге к навязчивому поиску и употреблению [122, 142]. Другая теория предполагает, что повторное употребление наркотиков делает людей сенсibilизированными к стимулам, связанным с наркотиками, что может привести к навязчивой мотивации и пристрастию [245]. Третья нейробиологическая теория выдвигает на первый план изменения в системе вознаграждения головного мозга в результате многократного приема психоактивных веществ, которые способствуют развитию зависимости.

Таким образом, зависимость определяется как прогрессирование аллостатических изменений, при которых субъект может сохранять стабильность до определенного уровня [190]. Опыт-зависимая нейропластичность, является характерным признаком многократного воздействия, и относится к адаптации мозга вследствие высоких доз вещества в организме [275]. Наиболее изученным механизмом формирования зависимости является высвобождение дофамина в прилежащем ядре головного мозга, запускаемым многими психоактивными веществами [289]. Причем важно не только увеличение концентрации дофамина в полосатом теле (включая прилежащее ядро), но и скорость ее нарастания. Длительное воздействие психоактивных веществ приводит к снижению количества D-2 дофаминовых рецепторов, что может свидетельствовать о снижении функции дофамина [289].

Однако, по мнению других авторов, данная концепция в полной мере не объясняет формирование аддиктивного поведения, не связанного с приемом наркотических препаратов. Модель зависимости как результата заболевания головного мозга, наряду с важностью психосоциальных факторов, способствующих развитию зависимости, уделяет особое внимание вкладу биологического процесса, вызываемого систематическим воздействием, стимула, вызывающего привыкание [228]. Согласно данной модели, зависимость – это нарушение системы вознаграждения в головном мозге, которое возникает через транскрипционные и эпигенетические механизмы, и развивается с течением времени вследствие хронических, высоких воздействий вызывающего привыкание стимула, например, прием пищи, употребление

наркотика, сексуальные контакты, или участие в захватывающих мероприятиях, таких как компьютерные или азартные игры [228, 234, 252]. Фактор транскрипции гена deltaFosB является важным компонентом и общим фактором в развитии практически всех форм зависимого поведения [71, 234, 246]. Два десятилетия исследований показали, что аддиктивность, и связанное с ним компульсивное поведение, напрямую связаны с экспрессией данного фактора в нейронах D1 типа прилежащего ядра [71, 228, 234, 252]. Однако, многие авторы, изучающие проблему зависимости, подвергают данную модель критике и утверждают, что она неполна, и вводит в заблуждение [156, 158, 159, 162, 238, 254].

Обособленным фактором развития зависимости является подростковый возраст. Этому периоду развития человека часто свойственны такие факторы риска как подростковый нигилизм, пониженное чувство самосохранения, низкая мотивация к достижениям, влияние сверстников и доступность психоактивных веществ [124, 227].

Таким образом, аддиктивное расстройство является комплексом физиологических, поведенческих и психологических паттернов, характеризующих доминирующее положение объекта зависимого поведения в жизни пациента. Хотя многие факторы сами по себе способствуют повышенному риску развития расстройства, связанного с употреблением психоактивных веществ, ни одна уязвимость не гарантирует развитие зависимости. Это сочетание многих факторов (например, генетики, факторов окружающей среды, начала и продолжения использования лекарства), приводящие к развитию данного расстройства.

## 1.2 Методы диагностики аддиктивных расстройств

В настоящее время клинический метод является основой диагностики заболевания. Формализация диагноза производится в соответствии с МКБ-10. Вспомогательную информацию можно получить с помощью лабораторных и инструментальных методов диагностики.

### 1.2.1 Нелучевые методы диагностики аддиктивных расстройств

Диагностика аддиктивного расстройства строится на основании оценки психиатрической картины пациента с применением оценочных шкал. В случае химической зависимости диагноз может быть поставлен только при выявлении у пациента не менее трех диагностических критериев [28]:

1. Сильная (иногда непреодолимая) потребность психоактивное вещество.
2. Нарушение способности контролировать длительность приема и дозировку вещества.
3. Синдром отмены (F1x.3 и 1x.4) характерный для данного вещества.
4. Использование другого вещества для облегчения или избегания синдрома отмены.
5. Признаки толерантности, такие, как повышение дозы вещества для достижения такого эффекта, который достигался ранее меньшей дозой, иногда превышающее предел переносимости.
6. Прогрессирующее забвение других интересов и удовольствий, кроме употребления вещества.
7. Продолжение приема вещества, несмотря на негативные последствия.

Общепринятых критериев диагностики нехимической, поведенческой аддикции на сегодняшнее время не существует. Обобщающие для всех типов поведенческих аддикций критерии включают [216]:

1. Побуждение к контрпродуктивной поведенческой деятельности (= тяга).
2. Нарастающее напряжение, пока деятельность не будет завершена.
3. Завершение данной деятельности немедленно, но ненадолго снимает напряжение (= изменение настроения, положительное подкрепление).
4. Повторная тяга и напряжение через часы, дни или недели (= симптомы абстиненции).
5. Внешние проявления уникальны для данного синдрома аддикции.
6. Последующее существование определяется внешними и внутренними проявлениями (дисфория, тоска).
7. Гедонистический оттенок на ранних стадиях аддикции.

Более поздние критерии представляют комбинацию из 5 характеристик (278):

1. Привычка, реализующаяся из длительной последовательности выборов.
2. Зависимость от чего-то существенного для функционирования.
3. Компульсия, которая способствует тяге осуществлять деструктивное поведение.
4. Депривация вызывает симптомы отмены.
5. Пагубные негативные эффекты (психологические, социальные, физические), возникающие при длительном существовании такого поведения.

Всемирной организацией здравоохранения сформулированы предварительные критерии диагностики игрового расстройства [33]:

1. Потеря контроля над участием в игре, например, над началом и завершением игры, частотой и интенсивностью игры, её продолжительностью, контекстом.
2. Приоритет отдается играм в ущерб другим интересам и повседневной деятельности.
3. Продолжение или расширение игры, несмотря на появление негативных последствий.



Также в практике используются критерии игрового расстройства, предложенные Американской ассоциацией психиатров [241]:

1. Пре-оккупация: субъект тратит много времени на размышления об играх, даже когда не принимает в них участия, или планирует следующие сеансы игры.
2. Синдром отмены при отказе от игр: раздражительность, беспокойство, грусть.
3. Толерантность – необходимость проводить за игрой все больше времени.
4. Неудачные попытки контролировать или уменьшить участие в играх
5. Забвение других интересов помимо игр.
6. Продолжение чрезмерного увлечения играми, несмотря на психосоциальные проблемы.
7. Обман членов семьи, медицинских работников или других лиц относительно времени, проведенного в играх.
8. Использование игр для снятия плохого настроения (например, чувства беспомощности, вины или беспокойства).
9. Пренебрежение важными взаимоотношениями, работой, учебой или карьерой вследствие участия в играх.

Для получения дополнительных данных о неврологическом статусе и выраженности когнитивных нарушений используются краткая шкала оценки психического статуса, тест «батарея лобной дисфункции», тест 5-ти слов, вербально-категориальные ассоциации, тест на выборочное напоминание со свободными подсказками, тест «рисования часов», и тест создания тропы [51].

## 1.2.2 Лучевые методы диагностики аддиктивных расстройств

### Краниография

Впервые последствия длительного приема алкоголя в виде генерализованной атрофии головного мозга были выявлены в 50-е годы XX века при помощи доступной в то время пневмоэнцефалографии. В силу инвазивности метода, возможных инфекционных и неинфекционных осложнений, низкой диагностической ценностью полученных данных, а также сопутствующей лучевой нагрузкой, в настоящее время метод в клинической практике не применяется, и имеет лишь историческую ценность.

### Компьютерная томография

Активное внедрение в клиническую практику КТ во второй половине семидесятых годов XX века расширило пределы нейровизуализации. Учитывая диагностические возможности компьютерных томографов первых поколений, практически все выявленные изменения представляли собой диффузные атрофические изменения той или иной степени выраженности, наблюдаемые при хроническом злоупотреблении алкоголем [81]. Были описаны изменения макроструктуры головного мозга, специфические для заместительной гидроцефалии, у хронических алкоголиков [248]. Продольное исследование не выявило прямой взаимосвязи между выраженностью выявленных изменений и длительностью алкоголизации [249]. Достаточно подробно изложены кортикальные и диэнцефальные повреждения головного мозга при Корсаковском синдроме, а также соответствующие им когнитивные нарушения [175, 259]. Эти данные позднее косвенно были подтверждены при помощи МРТ [136]. Исследования более специфических маркеров поражения ЦНС вследствие длительного приема других психоактивных веществ носили эпизодический характер. Например, опубликованы клинические случаи частичной демиелинизации белого вещества вследствие церебральной аноксии на фоне передозировки героином, диффузные сосудистые аномалии при КТ-

ангиографии у пациентов, хронически употребляющих метамфетамин и асептический некроз носовой перегородки у кокаиновых наркоманов [200]. Со временем интерес исследователей аддикций к КТ угасал, оставляя ей место в ургентной диагностике пациентов, в том числе с аддиктивными расстройствами.

#### Методы радионуклидной диагностики

Настоящую эволюцию понимания формирования аддиктивности принесло внедрение методов радионуклидной диагностики. ПЭТ с применением D2 дофамин-эргических меченых радиофармпрепаратов (например (11C) раклоприд, (18F) N-метилспирперон) позволили выявить закономерность между изменением концентрации дофамина в определенных областях головного мозга и развитием эйфории и абстинентного синдрома у зависимых от никотина [65, 76, 222, 272]. Было установлено снижение количества D2 дофаминергических рецепторов в полосатом теле при хроническом употреблении кокаина [219], алкоголя [217] и метамфетамина [218], персистирующее месяцами после детоксикации [289]. Аналогичные изменения были выявлены и у никотинозависимых [123]. Повышение внеклеточного дофамина за счет снижения активности транспортера дофамина (DAT) у курильщиков было установлено в ходе исследования ОФЭКТ с применением (99mTc)-Тродат-1 [302]. Специфические функциональные изменения между передней поясной и височной корой, а также между орбитофронтальной, теменной и островковой корой, выявленные при ПЭТ позволили предположить вовлечение мотивационных стимулов в развитие аддиктивного расстройства у опиатных наркоманов [99]. Накопление радиофармпрепарата в определенных зонах головного мозга при предъявлении пациентам провокационных стимулов, на фоне физиологических и поведенческих проявлений тяги к употреблению наркотика, были выявлены у кокаиновых наркоманов [72] и зависимых от алкоголя [75].

Несмотря на фундаментальный вклад методов радионуклидной диагностики в понимании роли дофамина в формировании аддиктивного поведения они

не нашли широкого клинического применения в аддиктологии ввиду высокой стоимости, лучевой нагрузки, а также организационных сложностей, связанных с синтезом и своевременной доставкой радиофармпрепаратов.

### Магнитно-резонансная томография

Основой исследования головного мозга в настоящее время является МРТ, ввиду высокого тканевого разрешения, возможности получения изображений в любых плоскостях, безопасности метода, вследствие отсутствия ионизирующего излучения, широких возможностей постпроцессинга и машинного анализа полученных данных [2, 3, 7, 21, 23, 24, 30]. Применение методик функциональной МРТ как в состоянии покоя пациента, так и при использовании зрительных парадигм позволяет получить информации об отклонениях метаболической активности головного мозга, и как следствие предоставляет возможность оценки изменения функциональной активности.

Первые исследования с применением МРТ были сосредоточены на проблеме длительной алкоголизации. Подтверждены изменения соотношения паренхимы головного мозга и объема ликворной системы у хронических алкоголиков, в периоды ремиссии [115], и при обострении [264]. Описана динамика отека головного мозга при абстинентном синдроме [263]. Изменения времени T1 релаксации позволило установить снижение жидкости в паренхиме мозга при абстинентном синдроме у группы лиц, злоупотребляющих алкоголем, однако не было установлено достоверной взаимосвязи между выявленными изменениями и тяжестью абстиненции [214].

Методики МРТ заняли решающую роль в дифференциальной диагностике болезни Маркиафавы-Биньями [15]. Примечательны результаты исследования группы женщин с хроническим алкоголизмом, в ходе которого лишь у одной из 10 женщин были выявлены проявления вентрикулодилатации. [194]. С развитием методик МРТ, накоплением научного опыта и клинического материала, диагностический поиск постепенно расширялся, не ограничиваясь лишь проблемой алкоголизма. Ряд исследователей описывает диффузные

атрофические изменения ЦНС при толуоловой токсикомании [125, 250], и губчатую лейкоэнцефаломалицию у героиновых наркоманов, перенесших передозировку [171]. Не исключением стали и сосудистые проявления злоупотребления психоактивными веществами [68].

Несмотря на значительные успехи традиционных методик, рутинные исследования имели диагностическую ценность лишь когда морфологические изменения носили очевидный характер, сочетаясь с выраженными неврологическими проявлениями, заметными «невооруженным глазом». Выявленные изменения скорее носили характер осложнений течения заболевания, но не его специфических особенностей. Фактически полученные данные не использовались для прогнозирования исхода заболевания, возможных направлений терапии, а лишь констатировали наличие достаточно грубых, часто необратимых структурных изменений.

#### Магнитно-резонансная морфометрия

Наиболее распространенной методикой оценки структур головного мозга является воксельная морфометрия (VBM – voxel-based morphometry), основанная на высокой контрастности изображений между серым и белым веществом головного мозга и церебро-спинальной жидкостью. Она используется для оценки объема тканей и желудочков [48].

Одним из первых случаев применения данной методики было исследование гиппокампа у водителей такси в Лондоне. Была установлена взаимосвязь между объемом гиппокампа и водительским стажем [212]. Другие авторы обследовали 465 здоровых добровольцев и определили прямую пропорциональную зависимость между снижением объема серого вещества головного мозга и возрастом [144].

Число исследований, посвященных нейровизуализации последствий приема психоактивных веществ в последние десятилетия, неуклонно растет. Однако их результаты не находят широкого клинического применения. Большая часть публикаций результатов воксельной МР-морфометрии лиц,

страдающих аддикциями, посвящена описанию изменений в лобных областях мозга и полосатом теле. Данные анатомические структуры формируют фронтостриатальную сеть, и могут быть ответственны за формирование зависимости [191]. Обращает внимание противоречивость результатов некоторых исследований. Так, одни исследования сообщают об увеличении объема базальных ганглиев у пациентов с химическими аддикциями [84, 118, 174, 176, 181], и с игровым расстройством [80] в то время как другие исследования демонстрируют противоположные результаты [66, 157, 223]. В некоторых случаях не удалось выявить никаких аномалий у кокаиновых наркоманов [226, 294]. Также данные исследования не отвечают на вопрос – появились ли структурные аномалии вследствие длительного, токсического воздействия психоактивных веществ, или послужили субстратом для развития аддиктивного расстройства. Мета-анализы исследований, посвященных данной проблематике, выявили закономерность между структурными изменениями в лобной коре и некоторыми психическими заболеваниями, характеризующимися снижением самоконтроля. Можно предположить, что данные структурные изменения являются фактором риска для развития аддикций, а длительное употребление психоактивного вещества усугубляют выявленные аномалии [119]. Пролонгированное исследование кокаиновых наркоманов установило взаимосвязь между изменением объема серого вещества в определенных областях мозга и продолжительностью приема наркотика. Увеличение объема серого вещества было выявлено билатерально в прецентральной извилине, левой медиальной фронтальной извилине и правом узелке мозжечка. Снижение объема коры было выявлено в правой миндалине мозжечка, билатерально в верхних височных и нижних лобных извилинах, правой островковой доле, правой субкаллозальной извилине и передней части поясной правой извилины [90]. Однако не было выявлено никаких изменений белого вещества головного мозга [247], как и в случае с зависимыми от марихуаны [92]. Уменьшение объема медиальной префронтальной и орбито-фронтальной коры, нижнего и медиального фронтального белого вещества было выявлено у зависимых от

алкоголя [62]. Схожие изменения объема серого и белого вещества головного мозга были выявлены у амфетаминовых наркоманов [101] и курильщиков [76, 135, 267].

Тем не менее, по мнению некоторых авторов, данные исследования не учитывают вклад структурных дефицитов в прогноз заболевания и его исход. Остается неясным, каким образом бывшие наркоманы сохраняют воздержание от приема психоактивных веществ на фоне выраженного структурного дефицита в областях мозга, участвующих в формировании зависимости [290]. Исследование наркоманов, и их биологических братьев и сестер без наркотического анамнеза, в ряде случаев, выявляли схожие структурные изменения фронто-стриатальной системы [117]. В тоже время, при исследовании пациентов с игровым расстройством было выявлено снижение объема серого вещества в передней поясной коре и дополнительной моторной области [198]. Выявленные изменения имели пропорциональную зависимость с уровнем импульсивности испытуемых. Также меньший объем серого вещества был выявлен в префронтальной и теменной коре, включающей левую венстролатеральную префронтальную кору и левую, нижнюю теменную кору [198]. Увеличение объема серого вещества в правой дорзомедиальной префронтальной коре, островковой и орбитофронтальной коре, в правом миндалевидной теле и левой веретенообразной извилине и испытуемых с высоким уровнем импульсивности подтверждает эту закономерность [113].

Другой распространенной методикой изучения структуры головного мозга является морфометрический анализ поверхности мозга (SBM – Surface-based morphometry, a.k.a. surface-based (morphometric) analysis). Являясь развитием воксельной морфометрии, эта методика также основана на высокой контрастности между серым и белым веществом головного мозга, однако обладает большей специфичностью, позволяет оценить не только диапазон толщины коры головного мозга, но и пиальную поверхность мозга и провести гирификацию [33, 35, 47]. Было установлено, что кокаиновым наркоманам свойственно снижение толщины коры в префронтальной и островковой коре на

фоне общего снижения объема коры [213]. У амфетаминовых наркоманов было выявлено снижение толщины коры во фронтальной и прецентральной коре только на фоне сопутствующего алкоголизма [197]. Зависимость от алкоголя проявляется снижением толщины коры в лобной, пре- и постцентральной, височной и затылочной коре, и напрямую зависит от продолжительности заболевания [131]. Уменьшение толщины цингулярной коры и коры нижней фронтальной извилины у подростков, употребляющих алкоголь, может быть предиктором развития в будущем алкогольной зависимости, с дальнейшим снижением толщины височной коры [265]. У подростков, подверженных интернет-аддикциям отмечается снижение толщины латеральной орбито-фронтальной коры [166], что указывает на некоторые сходства с предрасположенностью к злоупотреблению алкоголем.

#### Функциональная магнитно-резонансная томография

Начиная с изобретения методики в начале 90 годов XX века, фМРТ прошла путь от экспериментальной, используемой некоторыми исследователями-новаторами методики, до одной из ведущих, позволяющей осуществлять картирование функциональных зон головного мозга [1, 7, 8, 20, 22, 46]. Данная методика позволяет опосредованно визуализировать нейронную активность, регистрируя мозговой кровоток. Своим появлением фМРТ обязана исследованиям нобелевского лауреата Чарльза Шерингтона и его коллеги, профессора Кембриджского университета Чарльза Смарта Роя. В ходе своих экспериментов, эти ученые доказали взаимосвязь между нейронной активностью и кровотоком [170].

ФМРТ в состоянии покоя (анг.: Resting state fMRI) позволяет оценить сеть пассивного режима работы головного мозга (активность участков мозга, когда человек бездействует) [199]. В наиболее ранних исследованиях сообщается о снижении функциональных связей между зрительной и моторной корой у кокаиновых наркоманов [201]. Современные данные говорят об угнетении



функциональной связанности между всеми отделами головного мозга у опиоидных наркоманов [45].

Считается, что в основе начала формирования зависимости от психоактивных веществ лежит быстрое и значительное повышение уровня дофамина в мезокортиколимбической системе [1, 2, 23, 53, 99]. Практически все исследования аддикций сосредоточены на изучении дофаминэргических областей мозга. Выявлено увеличение количества функциональных связей между прилежащим ядром и вентральными отделами медиальной префронтальной коры у героиновых наркоманов во время заместительной терапии метадонем и в период воздержания [229]. Схожие изменения были выявлены у кокаиновых наркоманов в период воздержания [209]. У активных потребителей героина выявлено снижение количества функциональных связей между прилежащим ядром и теменной, поясной, префронтальной областями коры, а также гиппокампом и миндалевидным телом [153, 282, 295]. Выявленные изменения напрямую коррелировали с продолжительностью зависимости [291].

В ряде исследований были выявлены изменения функциональных связей между областями мозга, ответственными за формирование и регулирование эмоций [154]. Снижение количества функциональных связей между миндалевидным телом и вентральной префронтальной корой наблюдается так же при некоторых психических заболеваниях, сопровождающихся тревожным синдромом [224], а также в выборке преступников [189]. Некоторые ученые предполагают, что снижение функциональной связанности между миндалевидным телом и вентральной префронтальной корой обуславливает снижение эмоционального контроля и способствует развитию тревожного синдрома [304].

При исследовании интернет-зависимостей выявлено локальное увеличение количества функциональных связей между теменной, средней и передней отделами поясной коры и таламусом, что косвенно объединяет химические и нехимические аддикции [49, 293]. В тоже время исследование

пациентов с зависимостью от онлайн игр показало снижение гомотопической связи между левой и правой верхними лобными извилинами, и между верхней и средней лобными извилинами [292]. Снижение межполушарной префронтальной функциональной связанности и изменения активности в фронто-стриатальных отделах мозга у лиц, отвечающим критериям игрового расстройства, может говорить о снижении когнитивного контроля [292, 305]. Подтверждением этой теории может послужить снижение активности в вентральной части полосатого тела [155]. Также, у данной категории испытуемых было выявлено снижение амплитуды низкочастотных колебаний в мозжечке и их увеличение в верхней височной извилине, что может быть вызвано повышенной сенсорно-моторной координацией [204].

Изучение влияния на нейронную активность головного мозга в ответ на введение лекарственного агента возможно при проведении фармакологической МРТ (анг: phMRI). Практикуется как изучение влияния болюсного введения фармакологического агента непосредственно перед фМРТ, так и изучение системного применения лекарственных средств [210]. Использование фармакологической МРТ способно расширить понимание нейровизуализационных биомаркеров аддиктивного расстройства [220, 236], а также нейрохимических процессов, лежащих в основе нарушения когнитивных нарушений, сопровождающих некоторые аддиктивные расстройства [120, 138, 255], однако в данном случае на первый план выходят вопросы медицинской этики.

Общим для большинства зависимостей является наличие стимульной реактивности (Cue reactivity) при предъявлении провокационного стимула [83], проявляющееся значительными физиологическими и поведенческими реакциями.

Аддиктивные расстройства, как правило, сопровождаются повышенной активацией различных участков мозга в ответ на стимулы, вызывающие ассоциации с субстратом зависимости [102, 114, 132, 133, 137, 141, 178], и снижением активации в ответ на стимулы, ассоциированные другими вознаграждениями [77, 79, 108, 149, 239, 301, 302], и стимулами, направлен-

ными на усиление исполнительного контроля [116, 127, 146, 186, 231, 242], и социального познания [244].

Изменение активации орбитофронтальной коры считается ключевым показателем в понимании развития аддиктивного расстройства [72].

Описательный обзор литературы свидетельствует о преимущественных изменениях в префронтальной и орбитофронтальной областях коры головного мозга [142]. Усиленная активация у взрослых с алкогольной зависимостью наблюдалась в веретенообразной извилине, орбитофронтальной коре и базальных ганглиях [180]. Усиленная активация орбитофронтальной коры, затылочной коры и гиппокампа выявлена у опиодных наркоманов [298].

С другой стороны, более поздний мета-анализ показал характер изменения активации, схожий у зависимых от кокаина, никотина и алкоголя. Локализовались изменения преимущественно в передней поясной коре, миндалевидном теле и вентральной части полосатого тела, включая прилежащее ядро [274].

Параллельное аналитическое исследование данных фМРТ и ПЭТ в целом подтверждает эту закономерность [86]. Схожие изменения были выявлены при пищевых аддикциях [273], и в меньшей степени при интернет-зависимостях [221].

Отдельный интерес представляют исследования пациентов, находящихся на ингибирующем контроле (ингибирующий контроль – комплекс мероприятий, направленных на создание доминантного поведения с целью отказа от приема наркотиков). У кокаиновых наркоманов повышенная активация наблюдалась в префронтальной и поясной области коры независимо от эффективности ингибирующего контроля [91]. Снижение активации в передней поясной коре при безуспешном ингибирующем контроле выявлено у опиатных наркоманов [130]. Выполнение различных заданий, направленных на создание у обследуемых пациентов эмоциональной реакции, активирует лимбическую систему [242]. В то время, как зависимые от алкоголя демонстрируют повышенную активацию преимущественно островковой, нижней фронтальной,

медиальной височной и парагиппокампальной областях коры головного мозга [139], кокаиновые наркоманы демонстрируют повышение активации преимущественно в префронтальной и теменной областях коры [61].

Изучение изменений нейронной активности при аддиктивном расстройстве может позволить выявить характерные сигнатуры зависимости, которые могут быть использованы при планировании как фармакологического [58, 132, 143, 206, 260], так и психотерапевтического лечения [225, 256, 260]. Несмотря на потенциальную, неоспоримую пользу исследований прогнозирования исхода заболевания в зависимости от изменения нейронной активности, позволяющих выявить МР-сигнатуру зависимости, их количество, на сегодняшний день, остается немногочисленным [93, 147, 177, 207]. Паттерны активации в островковой, задней поясной и височной областях коры в 90% случаев были прогностически верными при успешном лечении, и в 94% при рецидиве у метамфетаминовых наркоманов [237]. В исследовании метафетаминовых наркоманов была выявлена повышенная активация префронтальной коры и сниженная активацию в полосатом теле, островковой и лобной областях коры у пациентов с рецидивом в течение года [266]. При фМРТ с предъявлением ненаркотических стимулов повышенная активация в полосатом теле и островке в ответ на потенциально рискованные вознаграждения была выявлена только у пациентов, сохранивших воздержание в течение года [148]. Эффективность лечения налтрексоном зависимых от алкоголя пациентов, по мнению некоторых авторов, можно предсказать по характеру изменения активности в вентральной части полосатого тела в ответ на предъявление провокационных стимулов, ассоциированных с алкоголем [215].

В ходе исследования с применением тестовых парадигм подростков с игровым расстройством была обнаружена более высокая активность в верхней медиальной лобной извилине, передней части правой поясной извилины, правой верхней и средней лобных извилинах, левой нижней теменной дольке, левой прецентральной извилине и левом предклинье и клине, что указывает на худшее торможение ответа и нарушение функционирования префронтальной

коры [110]. Меньшая активность была выявлена в средних и нижних височных извилинах, отвечающих за обработку зрительной информации, например распознавание лиц, правой верхней теменной коре (отвечающей за пространственную ориентацию), что указывает на снижение зрительной и слуховой функции [209].

Исследование взрослых геймеров по схожей методике выявило низкую мозговую активность в левой нижней лобной извилине, в правой нижней теменной коре, что указывает на то, что у проблемных геймеров более низкий тормозной контроль [209]. Исследование взрослых игроков в многопользовательские онлайн игры показало, что они идентифицируют себя со своим внутриигровым аватаром (виртуальным персонажем), что приводит к активации областей мозга, ответственных за самоидентификацию и самооценку, а именно в левой ангулярной извилине, что идентификация аватара может быть следствием компенсации социальной тревожности, приводящей к развитию игрового расстройства [109].

Таким образом, несмотря на неуклонно растущий интерес исследователей к методике функциональной МРТ, сопровождающийся ростом количества публикаций, результаты носят неоднозначный, иногда противоречивый характер.

#### Диффузионная магнитно-резонансная томография

Дополнительной методикой изучения структуры головного мозга является диффузионная МРТ. Первое научное описание процесса диффузии принадлежит голландскому и английскому ученому, одному из первооткрывателей фотосинтеза, Яну Ингенхаузу. По сравнению с серым веществом, диффузия воды в белом веществе головного мозга ограничена миелином. Изучение ограниченного движение молекул воды внутри трактов белого вещества осуществляется посредством диффузионной тензорной трактографии.

Применение МР-трактографии внесло существенный вклад в понимание строения мозга здорового человека [284]. Результаты ДТ-МРТ нашли

клиническое применение в диагностике опухолевых [26] и инфекционных поражений головного мозга [39, 43], болезни Паркинсона [161], заболеваниях мелких сосудов головного мозга [285] и в планировании тактики нейрохирургического вмешательства [121]. Тем не менее, остаются некоторые аналитические и методологические проблемы методики, особенно в оценке участков, охватывающих большие расстояния [104, 283].

Результаты исследования ДТ-МРТ лиц с алкогольной зависимостью демонстрируют снижение целостности белого вещества головного мозга, преимущественно в супра- и интратенториальных пучках, что может быть обусловлено дегенеративными изменениями миелина [85]. Однако, другое исследование показывает противоположную картину [257].

Упрощенной методикой реконструкции трактов белого вещества головного мозга является измерения локального направления и скорости диффузии воды с определением фракционной анизотропии (ФА) и средней диффузности (СД). Так как мозолистое тело является самой крупной структурой, соединяющей полушария, оно стало объектом пристального изучения в рамках МР-диагностики аддиктивных пациентов. Снижение ФА и увеличение СД в мозолистом теле выявлено у зависимых от алкоголя [60]. Аналогичное снижение ФА было выявлено у кокаиновых наркоманов [247]. Исследование опиатных наркоманов демонстрирует снижение ФА в мозолистом теле, радиальном таламическом и нижнем продольном пучках ассоциативных волокон [74]. Выраженность изменений напрямую коррелирует с продолжительностью зависимости. При сравнении данных кокаиновых наркоманов и группы контроля не было получено существенных различий между ФА мозолистого тела. Основные различия локализовались в нижней части лобной доли и передней части поясной извилины [205]. Увеличение ФА в таламусе и задних областях поясной коры характерны для лиц, склонных к зависимости от онлайн-игр, в отличие от изменений во фронтальных отделах мозга, свойственных наркомании [111].

Таким образом, несмотря на интерес исследователей и растущее количество публикаций, посвященных изучению аддиктивного мозга при помощи различных методик МРТ, до сих пор эти методы не стали золотым стандартом. В ряде случаев это обосновывается неоднозначностью или противоречивостью результатов, неинформативной выборкой или низкой воспроизводимостью результатов. Достаточно мало работ посвящено изучению нехимических аддикций. В последние годы регистрируется качественное изменение субстрата зависимости. Практически исчезло из клинической практики, или носит эпизодический характер зависимость от одной группы психоактивных веществ. Все чаще врачи-клиницисты сталкиваются с так называемым синдромом множественной зависимости, в том числе сочетанные с нехимической зависимостью. Все это, а также появление синтетических наркотических препаратов («дизайнерские наркотики») минимизирует достижения последних десятилетий в области нейровизуализации аддиктивного мозга. Так же следует обратить внимание на отсутствие комплексного подхода к решению поставленной задачи. Большинство исследований сосредотачиваются на одной методике МРТ, или методе анализа полученных данных.

Следовательно, возникает необходимость дальнейшего изучения данной проблемы с применением современных методик МРТ, сопоставления друг другу полученных данных и применения объективных систем статистического анализа.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

## 12.1 Общая характеристика обследованных пациентов

В исследование были включены пациенты с доказанным синдромом зависимости, связанным с сочетанным употреблением наркотиков и других психоактивных веществ, и испытуемые, отвечающие критериям зависимости от компьютерных игр. В качестве контрольных групп для проведения сравнительных анализов были обследованы лица, не имеющие анамнеза химических и поведенческих аддикций (Таблица 1).

Таблица 1 – Распределение обследованных по группам

Группа	Число пациентов (n=177; %)	Муж. Абс. (%)	Жен. Абс. (%)	Средний возраст
Химическая зависимость (I группа)	40 (22,6)	29 (16,4)	11 (6,2)	36 ± 5,95
Группа контроля химическая зависимость (II группа)	40 (22,6)	29 (16,4)	11 (6,2)	36,2±5,9
Игровое расстройство (III группа)	54 (30,5)	40 (22,6)	14 (7,9)	24,1 ± 4,31
Группа контроля игровое расстройство (IV группа)	43 (24,3)	19 (10,7)	14 (7,9)	24,2±4,6

Как видно из таблицы 1, всего обследовано 177 пациентов, из них 40 с химической (I группа) и 54 – с игровой (III группа) зависимостью. В данных группах преобладали лица мужского пола.

Группы контроля согласованно подобраны по возрастному и гендерному распределению для исключения возможных искажающих эффектов, вызванных возрастным фактором или половой принадлежностью.

Включение субъектов в исследование сопровождалось обязательным выполнением всех отечественных и международных требований к проведению научных исследований: информированное согласие испытуемых на участие в



исследовании и гарантия конфиденциальности данных (Декларация Всемирной Медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г., г. Хельсинки; «Правила клинической практики в Российской Федерации», утвержденные Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266).

Данное диссертационное исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (выписка №158 от 13.08.2018).

## 2.2 Общая характеристика пациентов с химической зависимостью (I группа)

Синдром зависимости, связанный с сочетанным употреблением наркотиков и других психоактивных веществ, устанавливался в соответствии с Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению синдрома зависимости [28].

Все пациенты на момент исследования находились в ремиссии и как минимум 6 месяцев проходили стационарное лечение в СПб ГБУЗ «Городская наркологическая больница» (<http://nhosp.ru>). Клиническое обследование пациентов проводили наркологи и психиатры.

В исследование было включено 40 пациентов с доказанным синдромом зависимости, связанным с сочетанным употреблением наркотиков и других психоактивных веществ. В группу вошли 29 мужчин и 11 женщин. Средний возраст составил  $36 \pm 5,95$  лет. Все пациенты принимали 3 и более психоактивных веществ (ПАВ) из разных групп на систематической основе, одним из которых всегда являлся каннабис, который принимали абсолютно все пациенты. Предпочтительных препаратов или групп препаратов установить не удалось, фактически обследованные практиковали комбинированный или последовательный прием психоактивных веществ, с целью потенцирования наркотического эффекта, или использовали одни психоактивные вещества для облегчения абстиненции от других.

Распределение пациентов по количеству комбинируемых групп ПАВ, принимаемых последовательно, или симультанно, представлено в таблице 2. При распределении пациентов по группам кананбис намеренно не был учтен, так как его принимали абсолютно все обследуемые на систематической основе.

Таблица 2 – Число групп ПАВ и пациентов

Количество групп ПАВ	Число пациентов (n=40; 100%)	Муж. Абс. (%)	Жен. Абс. (%)	Средний возраст
3	8 (20)	5 (12,5)	3 (7,5)	31,3±3,21
4	10 (25)	10 (25)	0 (0)	37,5±3,11
5	4 (10)	1 (2,5)	3 (7,5)	35,1±3,87
6	8 (20)	8 (20)	0 (0)	32±6,08

Из таблицы 2 следует, что пациенты практиковали прием ПАВ минимум из двух разных групп. Максимальное количество групп ПАВ составило 6. Каждый четвертый пациент, принявший участие в исследовании, практиковал прием 4 разных групп ПАВ. При приеме 3 групп гендерное смещение было в сторону мужчин, при приеме 5 групп – в сторону женщин. 4 или 6 групп препаратов принимали исключительно мужчины. Сравнительная характеристика сочетанного или последовательного приема ПАВ из разных групп представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Группы ПАВ и число принимающих его пациентов

ПАВ	Число пациентов (n=40; 100%)	Муж. Абс. (%)	Жен. Абс. (%)	Средний возраст
Депрессанты	38 (95)	27 (67,5)	11 (27,5)	35,4±5,73
Психостимуляторы	36 (90)	27 (67,5)	9 (22,5)	35,1±5,13
Опиаты	27 (67,5)	24 (60,0)	3 (7,5)	36,9±6,11
Галлюциногены	16 (40)	13 (32,5)	3 (7,5)	36,7±4,72
Прочие ПАВ	19 (47,5)	8 (20)	11 (27,5)	34,5±4,76
Холинолитики	8 (20)	8 (20)	0 (0)	32,6±5,06

Из таблицы 3 следует, что у 38 пациентов исследования (95% всех пациентов с химическими аддикциями), одной из групп принимаемых препаратов были депрессанты. У 36 пациентов (95%) – психостимуляторы, у 27 пациентов (67,5%) – опиаты, у 16 пациентов (40%) галлюциногены, у 19 пациентов (47,5%) – прочие ПАВ, и 8 пациентов (20%) в том числе принимали холинолитические препараты. Гендерное смещение среди всех групп ПАВ, за исключением прочих ПАВ, было в сторону мужчин.

Распределение пациентов, систематически употреблявших, в том числе депрессанты, отражено в таблице 4.

Таблица 4 – Название депрессанта и число принимающих его пациентов

ПАВ	Число пациентов (n=40; 100%)	Муж. Абс. (%)	Жен. Абс. (%)
Этанол	38 (95)	27 (67,5)	11 (27,5)
Оксибутират натрия	24 (60)	16 (40)	8 (20)

Из таблицы 4 следует, что 38 человек (95% всех испытуемых) систематически употребляли алкоголь и более половины – оксибутират натрия (экзогенный аналог гамма-аминомасляной кислоты).

Второй доминирующей группой по распространенности приема являлись психостимуляторы (Таблица5).

Таблица 5 – Название психостимулятора и число принимающих его пациентов

ПАВ	Число пациентов (n=40; 100%)	Муж. Абс. (%)	Жен. Абс. (%)
1	2	3	4
Амфетамин	32 (80)	28 (70)	4 (10)
Кокаин	22 (55)	17 (42,5)	5 (12,5)
Эфедрон	6 (15)	3 (7,5)	3 (7,5)

1	2	3	4
Эфедрин	8 (20)	5 (12,5)	3 (7,5)
Мефедрон	3 (7,5)	3 (7,5)	0 (0)
Альфа-ПВП	3 (7,5)	3 (7,5)	0 (0)
МДПВ	3 (7,5)	3 (7,5)	0 (0)

Из таблицы 5 следует, что наиболее распространенным представителем психостимуляторов был амфетамин. Второе место по распространенности занимал кокаин. Мефедрон (4-метилметкатинон), альфа-ПВП (альфа-пирролидинопентиофенон) и МДПВ (метилендиоксипировалерон) принимали исключительно мужчины.

Следующей группой препаратов, используемых в сочетанном приеме с другими ПАВ, были опиаты (Таблица 6).

Таблица 6 – Название опиоида и число принимающих его пациентов

ПАВ	Число пациентов (n=40; 100%)	Муж. Абс. (%)	Жен. Абс. (%)
Героин	27 (67,5)	24 (60)	3 (7,5)
Метадон	22(55)	19 (47,5)	3 (7,5)
Опий	14 (35)	14 (35)	0 (0)
Кодеин	14 (35)	8 (20)	6 (15)
Дезоморфин	5 (12,5)	5 (12,5)	0 (0)
Трамадол	5 (12,5)	3 (7,5)	2 (5)
Промедол	3 (7,5)	3 (7,5)	0 (0)

Таблица 6 наглядно демонстрирует доминирующее пристрастие к героину и метадону среди потребителей опиоидов. 14 пациентов принимали большие дозы опиоидного анальгетика трамадол и кодеинсодержащих препаратов для достижения наркотического эффекта. Также видно, что 5 мужчин употребляли наиболее экстремальный представитель данной группы ПАВ - дезоморфин, характеризующийся наибольшей наркотической силой, и высокой частотой физиологических последствий вследствие “кустарных” методов производства.

Группа галлюциногенов включала два представителя. Характеристика пациентов по употреблению галлюциногенов отражена в таблице 7.

Таблица 7 – Название галлюциногена и число принимающих его пациентов

ПАВ	Число пациентов (n=40; 100%)	Муж. Абс. (%)	Жен. Абс. (%)
ЛСД-25	11 (27,5)	8 (20)	3 (7,5)
Псилоцибин	16 (40)	13 (32,5)	3 (7,5)

Как видно из таблицы 7 40% пациентов употребляли псилоцибин, и практически треть – ЛСД-25 (диэтиламид d-лизергиновой кислоты). Причем, все женщины, принявшие участие в исследовании, употребляли оба препарата.

Последняя группа препаратов включала в себя как наркотические, так и токсические вещества, применяемые пациентами как в рекреационных целях, так и с целью облегчения синдрома отмены (Таблица 8).

Таблица 8 – Название ПАВ и число принимающих его пациентов

ПАВ	Число пациентов (n=40; 100%)	Муж. Абс. (%)	Жен. Абс. (%)
МДМА	16 (40)	8 (20)	8 (20)
Габапентин	6 (15)	3 (7,5)	3 (7,5)
Толуол	6 (15)	3 (7,5)	3 (7,5)
Бензин	5 (12,5)	0 (0)	5 (12,5)
ПАВ растительного происхождения	5 (12,5)	5 (12,5)	0 (0)
Кетамин	3 (7,5)	3 (7,5)	0 (0)

Из таблицы 8 следует, что наиболее распространенным психоактивным веществом, неучтенным в других группах, являлся МДМА (метилендиоксиметамфетамин), который хоть и является представителем амфетаминового ряда, относится не к психостимуляторам, а к так называемым эмпагогенам –

веществам, усиливающим эмпатию между людьми. Как мужчины, так женщины принимали противосудорожные средства в больших дозировках с целью достижения наркотического эффекта, а также для облегчения синдрома отмены от других ПАВ. Токсикомания от летучих растворителей была свойственна как мужчинам, так и женщинам, в то время как использование бензина было отмечено только среди лиц женского пола. К психоактивным веществам растительного происхождения относились различные аптечные препараты, такие как настойка пустырника или корвалола и валериана лекарственная. Диссоциативный общий анестетик Кетамин принимали исключительно мужчины.

Холинолитики были представлены единственным препаратом – тропикамидом. Его принимали исключительно мужчины, в больших дозировках для потенцирования эффектов других психоактивных веществ.

Таким образом, все обследованные проявляли сочетанную зависимость к нескольким видам ПАВ из разных групп, которые они употребляли последовательно и одновременно для достижения большего эффекта, а также использовали другие ПАВ для облегчения абстиненции или усиления эффекта.

### 2.3 Общая характеристика обследованных с поведенческой зависимостью (III группа)

Отбор испытуемых с подозрением на игровое расстройство осуществляли среди студентов одного из Санкт-Петербургских технических ВУЗов посредством онлайн анкетирования с описанием характера и целей научного исследования.

Постановка предварительного диагноза игрового расстройства осуществлялась с помощью критериев ВОЗ МКБ-11 и тестирования, предложенного международной научной группой по изучению игрового расстройства [195].

Все испытуемые были проконсультированы врачами-неврологами, психиатрами и психологами.

Учитывали время, проводимое в игре, вид игры и необходимость использования сети Интернет для осуществления игры. Условием включения в группу было игровое время не менее 30 часов в неделю.

В исследование было включено 40 мужчин и 14 женщин, удовлетворяющих критериям игрового расстройства. Средний возраст составил  $24,1 \pm 4,31$  лет.

Сравнительная характеристика испытуемых приведена в таблице 9.

Таблица 9 – Вид игры и число играющих в нее испытуемых

Вид игры	Число испытуемых (n=54; 100%)	Муж. Абс. (%)	Жен. Абс. (%)	Средний возраст
Онлайн	43 (72,2)	25 (46,3)	14 (25,9)	$24,1 \pm 4,04$
Офлайн	33 (61,1)	19 (35,2)	14 (25,9)	$24,1 \pm 4,5$

Из таблицы 9 следует, испытуемые играли в компьютерные игры, как с использованием, так и без использования сети Интернет.

#### 2.4 Общая характеристика обследованных групп контроля (II и IV группы)

В качестве контрольных групп для проведения сравнительных, статистических анализов было обследовано 83 пациента без анамнеза химической (II группа – 40 человек) или поведенческой (IV группа – 43 человека) зависимости, по аналогичной методике.

#### 2.5 Клинико-неврологическая симптоматика обследованных пациентов

Все пациенты с синдромом множественной зависимости на момент исследования получали комплексное стационарное лечение в условиях

Городской наркологической больницы, и не принимали никаких ПАВ в течение полугода. В ходе психоневрологического тестирования не было выявлено признаков абстинентного синдрома или выраженных неврологических нарушений.

У испытуемых с подозрением на игровое расстройство не было выявлено неврологических нарушений или невротического, или психотического расстройства. В тоже время были зафиксированы более высокие показатели тревожности и агрессивности, особенно по показателям косвенной агрессии и раздражительности, в сравнении с группой контроля.

## 2.6 Методы нейровизуализации

Всем испытуемым, включенным в исследование, было выполнено комплексное исследование на томографах с индукцией магнитного поля 1.5 и 3 Тл, с использованием головной катушки Head Coil.

С целью оценки состояния головного мозга, исключения патологических образований и аномалий развития применяли T1-, T2-ВИ (FLAIR), TIRM импульсные последовательности в трех взаимоперпендикулярных плоскостях.

С целью получения исходных данных для проведения МР-морфометрии использовали рекомендованную разработчиками программного обеспечения FreeSurfer импульсную последовательность T1 градиентного эхо 3D-MPRAGE, отличительной особенностью которой является высокий контраст между серым и белым веществами головного мозга и цереброспинальной жидкостью (Таблица10).



Таблица 10 – Параметры импульсной последовательности 3D-MPRAGE

Время исследования	9:01 мин.
Размер вокселя	1.0x1.0x1.0 мм <sup>3</sup>
Геометрия	FoV - 256 мм (матрица 256x256), 176 сагиттальных срезов, толщина среза 1 мм., направление фазового кодирования А>Р, 3D-кодирование.
Временные параметры	TR - 2530 мс., TI - 1100 мс., TE - 1.64/3.5/5.36/7.22 мс.

Оценку состояния белого вещества головного мозга и визуализацию изменений проводящих путей определяли посредством диффузионной МРТ с применением импульсных последовательностей ДВИ (Таблица 11).

Таблица 11 - Параметры импульсной последовательности ДВИ

Время исследования	3:47
Размер вокселя	1.8x1.8x1.8 мм <sup>3</sup>
Геометрия	Матрица 768x768, 30 аксиальных срезов, толщина среза 4.5 мм., направление фазового кодирования СОL, угол поворота - 90°
Временные параметры	TR - 4000 мс., TE - 92 мс.

Для выявления функциональных изменений головного мозга выполняли функциональную МРТ с применением импульсной последовательности BOLD. Данная импульсная последовательность основана на разнице между сигналом от оксигенированной и дезоксигенированной крови, косвенно позволяя оценивать уровень нейрональной активности (Таблица 12).

Таблица 12 – Параметры импульсной последовательности BOLD

Время исследования	6:03
Размер вокселя	1.7x1.7x1.7 мм <sup>3</sup>
Геометрия	FoV - 230 мм (матрица 96x96), 25 срезов, толщина среза - 4 мм., угол поворота - 90°
Временные параметры	TR - 3000 мс., TE - 45 мс.

Функциональную МРТ выполняли в два этапа. На первом этапе в состоянии полного покоя пациента, когда он никоим образом не был преднамеренно связан с выполнением каких-либо внешних задач. При этом важным условием являлось бодрствование пациента. На данном этапе полученные данные позволяли оценить рабочие сети покоя головного мозга. Эти сети представляют собой активные в бездействии участки головного мозга.

На втором этапе, пациентам, при помощи системы зеркал, демонстрировались зрительные парадигмы непосредственно по время сканирования. Парадигмы представляли собой чередующиеся блоки изображений. Нейтральные блоки, содержащие изображение, никоим образом не связанные с привыкающим стимулом, поочередно сменялись активными блоками, содержащими изображения, вызывающие ассоциации с привыкающим стимулом. В случае пациентов с химической зависимостью, активные блоки содержали различные изображения наркотических и психоактивных веществ, сцены введения, бытовые атрибуты жизни наркоманов. При сканировании геймеров блоки содержали сцены из игр, изображения игровых персонажей, или знаковые события в игровом мире. Общий дизайн исследования представлен на рисунке 1.

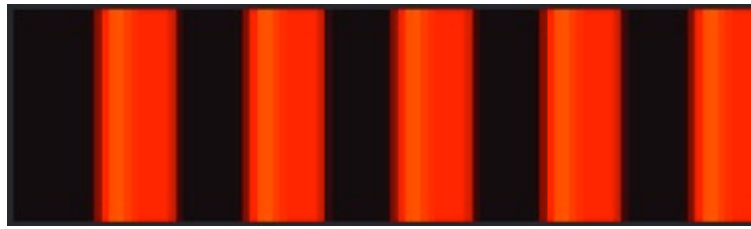


Рисунок 1 – Цветовой градиент в начале каждого активного блока отражает постепенное разворачивание канонической функции гемодинамического ответа

■ - базовый блок изображений, продолжительностью 30 секунд;

■ - активный блок, продолжительностью 30 секунд

## 2.7 Методы постпроцессинговой обработки данных комплексной магнитно-резонансной томографии

Обработку полученных данных проводили с помощью специализированного программного обеспечения. В первую очередь все полученные при комплексной МРТ данные конвертировали из медицинского отраслевого стандарта создания, хранения, передачи и визуализации медицинских изображений и документов DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) в формат NIFTI (Neuroimaging Informatics Technology Initiative).

Использование формата NIFTI является обязательным условием для использования большинства специализированных программных продуктов, предназначенных для постпроцессинговой обработки информации. Так же данный формат позволяет создавать одиночные файлы, вмещающие все срезы в рамках импульсной последовательности, что существенно облегчает дальнейшее хранение и обработку данных.

MP-морфометрию на основании T1-взвешенного градиентного эхо 3D-MPRAGE выполняли с использованием программного обеспечения FreeSurfer. FreeSurfer представляет собой набор программных пакетов для изучения корковых и подкорковых мозговых структур. Эти пакеты позволяют проводить оценку подкорковых нервных структур (таких как базальные ганглии или гиппокамп) и коры головного мозга. Данное программное обеспечение

включает инструменты для реконструкции топологически правильных и геометрически точных моделей внутренней (обращенной к белому веществу) и пиальной поверхностей коры головного мозга, измерения ее толщины, площади поверхности и объема, а также для проведения индивидуального, внутригруппового и межгруппового статистического анализа

МР-морфометрию проводили в несколько этапов. Маркировка коры называется парцеллированием, а подкорковых структур – сегментацией. Эти операции основаны на двух атласах, поставляемых с FreeSurfer: атласе Desikan-Killiany и атласе Destrieux, содержащим более мелкие фрагменты (рисунок 2).

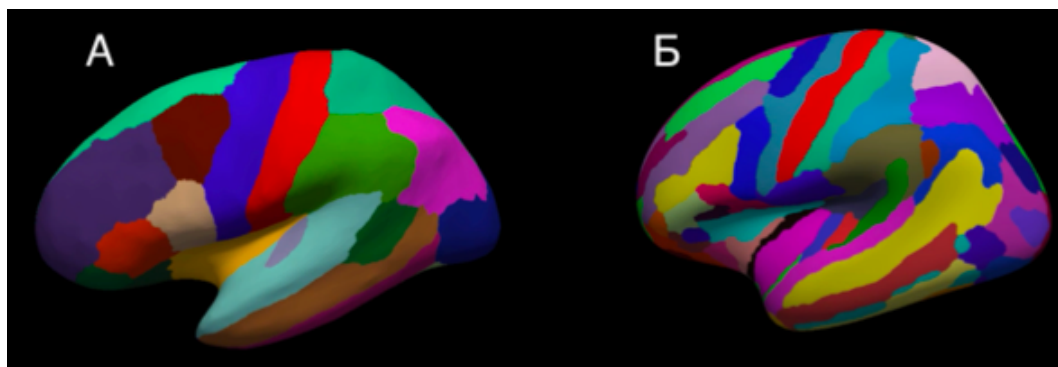


Рисунок 2 – Атласы, поставляемые с программным обеспечением FreeSurfer:

А – атлас Desikan-Killiany. В данном атласе извилина определяются как область коры, ограниченная основаниями двух соседних борозд, то есть извилина включает часть коры, визуализируемую на пиальной поверхности мозга вместе с основаниями соседних борозд, ограничивающих эту область

Б – атлас Destrieux. В данном атласе извилина включает только часть часть коры, визуализируемую на пиальной поверхности мозга. Основания примыкающих борозд к извилинам не относятся

Для оценки корковых структур выполняли разметку исходных данных согласно пространству Montreal Neurological Institute - MNI305. Поле смещения оценивали путем измерения изменений интенсивности сигнала от белого вещества. Основной объем белого вещества использовали для оценки поля по всему объему. Вероятные точки белого вещества выбирали на основании их расположения в пространстве MNI305, а также на основании интенсивности сигнала от этих и соседних точек. Затем интенсивность сигнала в каждой точке

соотносили с оцененным полем смещения в этой точке с целью устранения влияния поля смещения. Субтракцию костных структур и мозговых оболочек выполняли с использованием модели деформируемого шаблона. На основании интенсивности сигнала, оставшиеся воксели классифицировали на белое вещество и другие структуры, не являющиеся белым веществом. Получение секущих плоскостей для отделения полушарий друг для друга, и для субтракции мозжечка и ствола мозга было основано на вероятном расположении моста и мозолистого тела согласно пространству MNI305, а также на некоторых алгоритмах, кодирующих ожидаемую форму этих структур. Путем субтракции всего объема белого вещества для каждого полушария создавалась поверхность коры, обращенная к белому веществу головного мозга. Последующее удаление вокселей в проекции цереброспинальной жидкости позволяло визуализировать пиальную поверхность мозга.

Таким образом, создавалась объемная модель коры головного мозга, позволяющая оценить площадь поверхности и толщину коры в каждой точке. Реконструкция трехмерной модели в двумерную позволила избежать артефактов эффекта парциального объема, возникающего вследствие сложного рисунка борозд и извилин головного мозга, при которых 1 воксель может одновременно содержать информацию как о сером или белом веществе, так и ликворе.

Процесс предварительной обработки данных МРТ и маркировки подкорковых структур состоял из пяти этапов. Первый этап – это аффинная регистрация с пространством MNI305, специально разработанная, чтобы быть нечувствительной к патологии и максимизировать точность окончательной сегментации. Затем следовала начальная объемная маркировка. Исправлялись изменения интенсивности сигнала вследствие поля смещения. Наконец, выполнялось высокоразмерное нелинейное объемное выравнивание по атласу MNI305. После предварительной обработки объемные структуры маркировались.

Окончательные сегментация и парцелляция основывались как на данных атласа, так и на результатах описанных выше выполненных этапах обработки. Атлас состоит из эталонных значений – каждый воксель был предварительно вручную маркирован авторами атласа и отнесен к классу белого или серого вещества, или ликвора. В каждой точке данных сканирования вычислялись три типа вероятностей. Вначале вычислялась вероятность принадлежности вокселя сразу к трем классам. Второй тип вероятности вычисляется из пространственной конфигурации меток, существующих в эталонном атласе, называемой функцией окрестности. Функция окрестности – это вероятность принадлежности данной точки к классу, с учетом классификации окружающих ее точек. Данная функция помогает предотвратить некорректную маркировку точки на границах двух зон. Третий тип вероятности представлял из себя функцию распределения полученных значений, и рассчитывался для каждой метки в каждой точке. В случае с сегментацией входными данными являлись интенсивность сигнала, для парцелляции входными данными служила кривизна в каждом из основных направлений в данной точке. Так как функция распределения является нормальным распределением, необходимо было только оценить средние значения и дисперсию для каждой метки в каждой точке пространства.

Завершающим этапом обработки данных сканирования было создание карт толщины, объема и кривизны с несколькими разными размерами ядер сглаживания: 0 мм., 5 мм., 10 мм. и 25 мм. полной ширины на уровне половинной амплитуды, необходимыми для анализа поверхности коры головного мозга. Преимуществом данного анализа является возможность использования более крупных ядер сглаживания, чем при анализе объемов, так как нет риска сглаживания по извилинам.

Для проведения группового анализа структурные карты по каждому пациенту помещали в единый набор данных. Данные также пересчитывали в эталонный шаблон  $F_{\text{average}}$ , который находится в пространстве MNI, так как данные каждого субъекта должны иметь одинаковые размеры и разрешение

вокселей. Следующим шагом было применение обобщенной линейной модели для поиска кластеров корреляции между группами сравнения. Поправку на множественную проверку гипотез выполняли при помощи коррекции кластеров с использованием  $p=0.05$  для кластеров,  $p=0.001$  для порога вершин.

Несмотря на кажущуюся сложность производимых расчетов и операций, все они выполнялись в полуавтоматическом режиме, тем самым не только значительно ускоряя процесс исследования, но и исключая человеческий фактор на этапах подготовки данных. Однако выполнение подобных математических операций требует значительных вычислительных мощностей. Так для полной обработки данных одного пациента требуется от 5 до 12 часов в зависимости от мощности рабочей станции. Существенно ускоряет применение параллельных вычислений, так как обсчет данных нескольких пациентов на количестве логических ядер центрального процессора, равных количеству параллельных вычислений, практически не увеличивает общее время рабочего процесса.

Методы обработки и анализа функциональной магнитно-резонансной томографии

Данные функциональной МРТ обрабатывали при помощи программного продукта CONN-TOOLBOX – кроссплатформенного программного обеспечения на основе Matlab, предназначенного для обработки, отображения и анализа функциональных связей в состоянии покоя и во время выполнения когнитивного нагрузочного теста.

CONN-TOOLBOX включает множество инструментов для анализа функциональной связанности: анализ корреляций на основе начальных значений (SBC), анализ графов областей интереса (ROI-to-ROI), групповой анализ независимых компонентов (ICA), анализ динамических компонентов (dyn-ICA), анализ обобщенного психофизиологического взаимодействия (GPPL), анализ внутренней связанности (IC), комплексный инструмент коррекции двигательных и физиологических артефактов (CompCor) и другие.

Предварительная обработка набора данных состояния покоя аналогичная обработке набора данных, полученных при применении зрительной парадигмы. Для создания анатомической маски и совмещения с данными фМРТ использовали импульсные последовательности T1 взвешенного градиентного эхо MPRAGE, так же, как и при МР-морфометрии. Затем импортировали файлы, содержащие тайм-серии BOLD каждого пациента, с указанием времени повторения (time repetition). Данные фМРТ содержали не только искомый сигнал - разницу уровней оксигенации крови, но и различные шумы флюктуации. Они включали колебания сигнала вследствие движения головы, случайного дрейфа, сердцебиения и дыхания. Для удаления нежелательных шумов использовали встроенные в программное обеспечение инструменты. Конвейер предварительной обработки включал следующие шаги: функциональное выравнивание и устранение искажений, коррекция времени срезов, прямая сегментация и нормализация, идентификация выбросов и функциональное сглаживание (Рисунок 3).

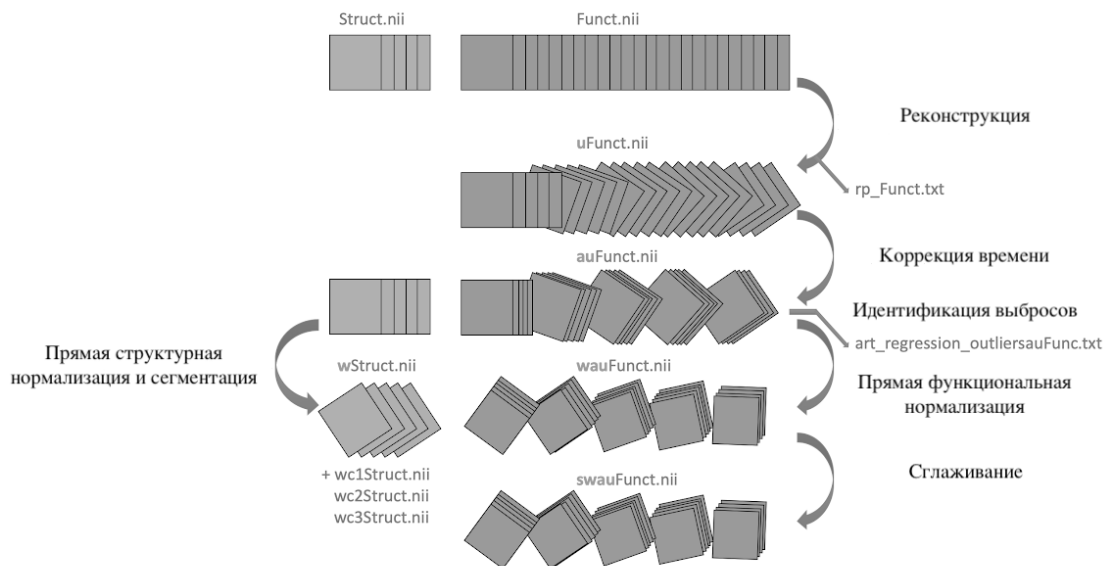


Рисунок 3 – Конвейер предварительной обработки данных

Функциональное выравнивание выполняли с использованием процедуры выравнивания и устранения искажения SPM12, при которой все сканированные



изображения регистрировались и преобразовывались в эталонное изображение (первое сканирование первого сеанса) с использованием интерполяции b-сплайном. Также в ходе этого этапа оценивали потенциальную восприимчивость к взаимодействию искажений при движении путем оценки производных поля деформации по отношению к движению головы и повторной выборки функциональных данных для согласования с полем деформации эталонного изображения. Неоднородность поля внутри сканера использовали для коррекции искажения восприимчивости как часть этапа устранения искажений, на котором функциональные данные повторно дискредитировали в направлении фазового кодирования с целью исправления состояние абсолютной деформации эталонного изображения, вызванного неоднородностями поля внутри сканера.

Временное рассогласование между различными срезами функциональных данных, вызванное последовательной природой протокола получения данных фМРТ, корректировали с помощью процедуры коррекции синхронизации срезов SPM12, в которой функциональные данные сдвигались по времени и передискредитировались с использованием формулы интерполяции Уиттекера-Шеннона, для соответствия времени в середине каждого времени сбора данных (ТА).

Потенциальные выбросы сканирования идентифицировали по глобальному BOLD сигналу и количеству движений пациента в сканере. Изображения с покадровым смещением более 0.9 мм. или с изменением глобального BOLD сигнала более 3 стандартных отклонений помечали как потенциальные выбросы. Покадровое смещение вычисляли в каждый момент времени с учетом ограничивающего прямоугольника, размером 140x180x115 мм. вокруг мозга и оценки наибольшего смещения среди шести контрольных точек, расположенных в центре граней этого ограничивающего прямоугольника. Изменение глобального BOLD сигнала также вычисляли в каждый момент времени как изменение среднего BOLD сигнала в рамках маски

глобального среднего значения SPM, масштабированного до единиц стандартного отклонения.

Функциональные и анатомические данные нормализовали в стандартное пространство MNI и сегментировали на классы тканей серого вещества, белого вещества и спинномозговой жидкости с использованием унифицированной процедуры сегментации и нормализации SPM12. В ходе данного этапа итеративно выполняли классификацию тканей и по значениям интенсивности эталонного сигнала функциональной и структурной МРТ, включая регистрацию и оценку нелинейного пространственного преобразования, наилучшим образом аппроксимирующее апостериорные и предшествующие карты вероятности тканей до сходимости. Данную унифицированную процедуру нормализации и сегментации в ходе прямой нормализации применяли как к данным фМРТ, используя средний BOLD сигнал в качестве эталонного, так и к данным структурной МРТ, с использованием нативных T1-ВИ в качестве эталонных. Как функциональные, так и анатомические данные преобразовывали в ограничивающую рамку 180x216x180 мм., с изотропными вокселями 2 мм для функциональных данных и 1 мм для анатомических данных с использованием сплайн-интерполяции 4-го порядка.

Конвейер шумоподавления сочетает в себе два основных этапа: линейную регрессию потенциальных искажающих эффектов в BOLD-сигнале и временную полосовую фильтрацию.

Факторы потенциальных искажающих эффектов оценивали и удаляли отдельно для каждого вокселя с использованием методов наименьших квадратов для проецирования каждого временного ряда BOLD сигнала на ортогональное подпространство ко всем потенциальным искажающим эффектам. Потенциальные смешивающие эффекты, используемые в конвейере шумоподавления, реализовывались через процедуру коррекции шума на основе анатомических компонентов (aCompCor), и включали компоненты шума от белого вещества головного мозга и ликвора, оцененные параметры движения объекта, выявленные выбросы сканирования, постоянные и линейные эффекты

сеанса первого порядка и постоянные эффекты задач при сканировании с применением зрительной парадигмы.

Потенциальные искажающие эффекты от белого вещества и ликвора определяли в каждой из двух анатомически определенных областей шума, вычисленных путем применения шага бинарной эрозии с одним вокселем к маскам вокселей со значениями выше 50% в белом веществе и картам апостериорной вероятности ликвора. В каждой области оценивали пять потенциальных компонентов шума: в качестве первого использовался средний BOLD-сигнал, а последующие четыре вычислялись методом главных компонентов в подпространстве, ортогональном среднему BOLD-сигналу и всем другим потенциальным искажающим эффектам. С целью минимизации изменений BOLD сигнала, вследствие движений использовали 12 потенциальных компонентов шума: 3 параметра перемещения и 3 параметра вращения плюс связанные с ними производные первого порядка. Для устранения любого влияния выбросов сканирования на BOLD-сигнал использовали переменное количество шумовых компонентов (по одному для каждого идентифицированного выброса на этапе предварительной обработки). Постоянные и линейные тенденции изменения BOLD сигнала в каждом сканировании, а также эффекты задачи, вызванные канонической функцией гемодинамического ответа в ответ на зрительную парадигму, определяли, как дополнительные шумовые эффекты для минимизации влияний медленных тенденций, начальных переходных процессов намагничивания, а также постоянных реакции, вызванных предъявлением провокационных стимулов.

В ходе временной полосовой фильтрации удаляли временные частоты ниже 0,008 Гц или выше 0,09 Гц с целью минимизации физиологических, двигательных и других источников шума и усиления сигнала колебаний низкой частоты. Фильтрация реализовалась с использованием дискретного косинусного преобразования для минимизации пограничных эффектов и выполнялась после регрессии, чтобы избежать любого частотного несоответствия в процедуре регрессии мешающих факторов.

После проведения всех предварительных этапов обработки данных выполняли оценку функциональных связей в головном мозге. Она включала оценку функциональной связи между единичными вокселями, между областями интереса, оценку эффектов предъявления зрительной парадигмы и оценку сетевой коннективности.

Анализ корреляций на основе начальных значений проводили с созданием карт связанности (SBS), которые наглядно демонстрируют уровень функциональной связанности между точкой в мозгу и каждым вокселем во временном ряду BOLD и вычисляли как преобразованные по Фишеру двумерные коэффициенты корреляции между этими вокселями (1):

$$r(x) = \frac{\int S(x, t)R(t)dt}{(\int R^2(t)dt \int S^2(x, t)dt)^{1/2}} \quad (1)$$

$$Z(x) = \tanh^{-1}(r(x))$$

где

$S$  – временной ряд BOLD в каждом вокселе (для простоты все временные ряды считаются центрированными к нулевому среднему);

$R$  – среднее значение временного ряда BOLD в целевом вокселе;

$r$  – пространственная карта коэффициентов корреляции Пирсона;

$Z$  – карта связанности преобразованных по Фишеру коэффициентов корреляции для целевого вокселя.

Показатели функциональной связности областей интереса характеризует взаимосвязь между всеми парами областей интереса в заранее определенном наборе регионов. Определение этих показателей соответствует той же организации и свойствам, что и у мер связности на основе начальных значений, но позволяет избежать асимметрии SBC между начальными значениями (ROI) и целевыми вокселями. Матрицы связности отражают уровень функциональной

связи между каждой парой областей интереса. Каждый элемент в матрице определялся как преобразованный Фишером двумерный коэффициент корреляции между парой временных рядов BOLD (2):

$$r(i, j) = \frac{\int R_i(t)R_j(t)dt}{\left(\int R_i^2(t)dt \int R_j^2(t)dt\right)^{1/2}} \quad (2)$$

$$Z(i, j) = \tanh^{-1} (r(i, j))$$

где

$R$  – временной ряд BOLD в каждой области интереса (для простоты все временные ряды считаются центрированными к нулевому среднему)

$r$  – матрица коэффициентов корреляции

$Z$  – матрица корреляций между парами областей интереса, полученных преобразованием Фишера

Показатели обобщенного психофизиологического взаимодействия представляют собой уровень эффективной связи между исходной точкой и каждым вокселем или местом в мозге, управляемый выполнением задачи или реакцией на предъявление провокационных стимулов (то есть изменения силы функциональной связи, зависящие от внешнего или экспериментального фактора) (3):

$$S(x, t) = \left( \beta(x) + \sum_k \gamma_k(x)h_k^*(t) \right) R(t) + \sum_k \alpha_k(x)h_k^*(t) + \epsilon(x, t) \quad (3)$$

$$h_k^*(t) = h_k(t) * f(t)$$

$$\alpha_k(x), \beta(x), \gamma_k(x) | \min \int \epsilon^2(x, t)dt$$

где

$S$  – временной ряд BOLD в каждом вокселе (для простоты все временные ряды считаются ортогональными по отношению к эффектам задачи и центрированы по нулевому среднему)

$h$  – временной ряд задач или внешних условий, ассоциированных с канонической функцией гемодинамического ответа функции  $f$

$\gamma$  – карта коэффициентов регрессии для каждого условия, оцененная совместно с параметрами  $\alpha$  и  $\beta$  с использованием решения наименьших квадратов для указанной выше линейной модели

Для проведения межгруппового анализа результатов всех методик анализа функциональных связей применялась обобщенная линейная модель. Для исключения эффекта множественных сравнений проводилась коррекция кластеров с  $p < 0.05$  для кластера и  $p < 0.001$  для вокселя.

Проведение анализа данных фМР является трудоемким и ресурсоемким процессом, однако большинство операций проходят в полуавтоматическом режиме. Время компьютерной обработки прямо пропорционально зависит от количества субъектов в исследовании. Так для обсчета проекта из 80 субъектов занимает до 24-48 часов в зависимости от мощности рабочей станции.

Методы обработки и анализа диффузионной магнитно-резонансной томографии

Анализ данных диффузионной МРТ включал оценку фракционной и количественной анизотропии, а также реконструкцию проводящих путей в головном мозге. Для обработки использовали программное обеспечение DSI Studio, включающие несколько методик анализа диффузионной МРТ, в частности: диффузионно-тензорная визуализация (DTI), обобщенная  $q$ -выборочной визуализация (GQI), диффеоморфная реконструкция  $q$ -пространства (QSDR), диффузионная МРТ-коннектометрии и обобщенное детерминированное отслеживание волокон.

На первом этапе импортировали файлы, содержащие данные сканирования для каждого пациента. DSI Studio поддерживает множество форматов медицинских изображений, включая DICOM и NIFTI, однако приоритетным является формат DICOM, так как содержит в заголовках информацию b-таблицы. При импорте данных в графическом интерфейсе отображались значения b-таблицы.

Следующим важным шагом была проверка качества данных. В связи с большими объемами, контроль качества выполняли в пакетном режиме. По результатам проверки генерировалась сводная таблица, которая затем импортировалась в EXCEL. В первую очередь проверяли согласованность размером изображений, разрешение, количество сканов DWI, количество оболочек. Тожественность данных означала их пригодность для дальнейшего анализа. Во вторую очередь проверяли корреляцию соседнего DWI. Корреляция соседнего DWI вычисляет коэффициент корреляции объемов DWI с низкими b-значениями, которые имеют аналогичное направление градиента. Более высокая корреляция указывает на хорошее качество. Уменьшение значения являлось признаком артефактов вихревых токов, движений головы или каких-либо проблем с головной катушкой, которые могли повлиять на сигналы диффузии. Для выявления проблемных данных применяли функцию проверки выбросов с применением 3 медианных абсолютных отклонений. Выявленные проблемные данные перепроверялись в ручном режиме с анализом b-таблицы на предмет поиска вихретоковых и двигательных артефактов. После выполнения всех необходимых предварительных операций с данными, выполнялись реконструкции проводящих путей по безмодельной методике диффеоморфной реконструкции в q-пространстве. Данный метод позволяет реконструировать диффузионный паттерн обобщенной q-выборочной визуализации непосредственно в пространстве MNI, что значительно упрощает групповые сравнения и регрессионные исследования. Обобщенная q-выборочная визуализация (GQI) – это метод реконструкции без использования моделей, который позволяет количественно определять плотность

диффундирующей воды при различных ориентациях. Это измерение, называемое функцией распределения спинов (SDF), представляет собой функцию ориентационного распределения диффундирующих спинов. GQI предоставляет аналитическое соотношение для вычисления SDF, а для восстановления требуется только простое умножение матриц (4):

$$\psi_m(\mathbf{r}, \hat{\mathbf{u}}) = A_q L_\Delta \sum_{\mathbf{q}} W(\mathbf{r}, \mathbf{q}) \text{sinc} \left( \sigma \sqrt{6D \cdot b(\mathbf{q})} \cdot \frac{\mathbf{q}}{|\mathbf{q}|} \cdot \hat{\mathbf{u}} \right) \quad (4)$$

Значение  $6D$  равняется  $0.018$ , где  $D$  это коэффициент самодиффузии воды при температуре тела ( $3.00 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{c}$ ).

Анализ данных диффузионной МРТ оказался наименее трудоемким рабочим процессом, требующим наименьших рутинных усилий от исследователя. Облегчают процесс встроенные системы контроля качества данных. Данная методика являлась наиболее ресурсоемкой, при которой на анализ всей выборки ушло более 1 месяца непрерывных вычислений.

Таким образом, постпроцессинговая обработка данных комплексной МРТ пациентов с аддиктивными расстройствами осуществлялась в несколько этапов и при помощи специализированного программного обеспечения. Этапы включали предварительную обработку информации сканирования, коррекцию всевозможных артефактов с постоянным контролем качества выполненных операций, создание информационным массивов, содержащих обработанные данные по всем субъектам исследования и сравнения результатов с применением встроенных инструментов статистического анализа. Применение специализированных программных продуктов не только делает возможным проведения подобных научных изысканий, позволяя проводить большое количество математических операций с имеющейся информацией, но и повышает качество и скорость выполнения исследований при помощи встроенных решений контроля качества и обширного внедрения процессов автоматизации вычислений.



## 2.8 Методы статистического анализа

Основными инструментами статистического анализа были пакеты специализированного программного обеспечения FreeSurfer, CONN-TOOLBOX и DSI Studio. Для анализа мерных данных также была использована программа Statistica 10. Был проведен всесторонний статистический анализ данных исследования. А именно: описательный и сравнительный. Для статистического описания мерных данных была проведена проверка их согласия с нормальным распределением и оценкой средних значений и медиан с 95% доверительными интервалами. Для статистических сравнений были использованы как параметрические, так и непараметрические критерии. Параметрические критерии: F-критерий Снедекора-Фишера, и критерии Левина для проверки равенства дисперсий, t-критерий Стьюдента при равенстве дисперсий, и критерий Уэлча - в случаях статистически значимо различающихся дисперсий. Непараметрические критерии: Манна-Уитни (U), Колмогорова-Смирнова (KS). Согласно современным рекомендациям, статистические выводы основывались не только на P-значениях, но и на 95% доверительных интервалах для разности сравниваемых значений.

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1 Результаты комплексной магнитно-резонансной томографии пациентов с химическими зависимостями

Всего было обследовано 40 пациентов с синдромом множественной зависимости, и 43 здоровых добровольца, без наркологического анамнеза, в качестве группы контроля.

При применении традиционных импульсных последовательностей T1 и T2-ВИ, TIRM, FLAIR у 12 пациентов были выявлены единичные мелкие очаги глиоза, вероятно сосудистого генеза, представляющие проявления ранее перенесенных заболеваний.

У остальных исследуемых патологических изменений головного мозга на данных импульсных последовательностях не выявлено.

#### Результаты магнитно-резонансной морфометрии головного мозга пациентов с химическими зависимостями

Методика МР-морфометрии выполнена всем пациентам с синдромом химической зависимости и здоровым добровольцам. Применение МР-морфометрии позволило визуализировать увеличение объема серого вещества головного мозга с сопутствующим увеличением объема цереброспинальной жидкости, в сравнении с группой контроля.

Волюметрические изменения у пациентов с химическими зависимостями в сравнении с группой контроля представлены в таблице 13, из которой следует, что увеличение объема серого вещества происходило за счет увеличения объема коры. У пациентов с химическими аддикциями этот показатель составил 506410,6 мм<sup>3</sup> [466521, 526871,8], у группы контроля 435984,8 мм<sup>3</sup> [410535,2 481496,2]. Причем, было выявлено увеличение объема коры как правого, так и левого полушарий и головного мозга, и мозжечка, в то время как значимых объемных изменений подкорковых структур выявлено не

было. Обращает внимание общее увеличение гипоинтенсивных очагов в белом веществе головного мозга, отражающее наличие сосудистых очагов. Увеличение количества цереброспинальной жидкости у данных пациентов демонстрирует формирование внутренней заместительной гидроцефалии. Также в данной группе пациентов были выявлены большие объемные показатели ствола головного мозга в сравнении с группой контроля (Таблица 13).

Таблица 13 – Волюметрические изменения у пациентов с химическими зависимостями в сравнении с группой контроля ( $p < 0,05$ )

Структура	Химическая зависимость, мм <sup>3</sup> М [LQ; UQ]	Контроль, мм <sup>3</sup> М [LQ; UQ]	р-значение
Кора левого полушария мозжечка	58597,7 [54288,5; 61335,3]	53477,7 [50138,9; 59634,0]	0,0495
III желудочек	831,0 [782,9; 988,8]	718,6 [654,6; 839,9]	0,0005
Ствол мозга	23099,9 [21403,1; 24047,3]	20875,7 [19791,6; 23210,6]	0,0239
Общий объем цереброспинальной жидкости	878 [829,6; 928,6]	771,1 [723,4; 840,1]	0,0042
Правый боковой желудочек	10985 [10476,1; 11846,5]	7067,8 [5316,4; 8819,2]	0,0399
Кора правого полушария мозжечка	59511,4 [56387,9; 61778,3]	54003,9 [49964,2; 59399,4]	0,0166
Общий объем гипоинтенсивных очагов в белом веществе	1122,8 [831,2; 1364,0]	822,4 [748,3; 927,0]	0,0199
Общий объем коры левого полушария	253936,3 [231369,2; 262687,5]	217768,4 [205402,2; 241285,5]	0,0033
Общий объем коры правого полушария	252474,3 [234130,4; 263805,8]	218216,3 [205590,8; 240157,8]	0,0014
Общий объем коры головного мозга	506410,6 [466521; 526871,8]	435984,8 [410535,2; 481496,2]	0,0047
Общий объем серого вещества	612564,8 [568041,2; 660916,7]	568041,2 [660916,7; 680040,2]	0,0041

При МР-морфометрическом анализе коры головного мозга были выявлены множественные участки увеличения толщины коры в обоих полушариях. В тоже время было определено двухстороннее снижение толщины коры в проекции верхних лобных извилин. В правом полушарии участки увеличения толщины коры локализовались в лобной, теменной, височной и затылочной коре (Таблица 14)

Таблица 14 – Волуметрические показатели толщины коры правого полушария у пациентов с химическими зависимостями в сравнении с группой контроля (p<0,05)

Область коры	Химическая зависимость мм М [LQ; UQ]	Контроль мм М [LQ; UQ]	р-значение
Нижняя теменная доля	2,416 [2,363; 2,537]	2,230 [2,173; 2,300]	0,0002
Верхняя теменная доля	2,157 [2,085; 2,248]	1,965 [1,853; 1,98]	0,0002
Постцентральная извилина	2,064 [1,963; 2,191]	1,948 [1,892; 2,016]	0,0002
Предклинье	2,411 [2,316; 2,476]	2,260 [2,192; 2,295]	0,0002
Нижняя височная извилина	2,890 [2,798; 2,970]	2,666 [2,571; 2,710]	0,0002
Медиальная затылочно-височная извилина	2,201 [2,107; 2,243]	1,992 [1,947; 2,083]	0,0002
Веретенообразная извилина	2,861 [2,796; 2,937]	2,615 [2,532; 2,712]	0,0002
Медиальная орбитофронтальная кора	2,314 [2,25; 2,343]	2,324 [2,261; 2,448]	0,0012
Прецентральная извилина	2,508 [2,427; 2,602]	2,393 [2,286; 2,454]	0,0058
Средняя височная извилина	2,895 [2,864; 2,964]	2,731 [2,649; 2,781]	0,0270
Верхняя лобная извилина	2,506 [2,484; 2,575]	2,511 [2,462; 2,590]	0,0459

Для наглядного отображения выявленных изменений производилась субтракция полученных метрик коры головного мозга контрольной группы из группы пациентов с химическими зависимостями, с последующей реконструкцией как трехмерной модели полушария, так и двухмерной развертки для устранения проблем визуализации, вызванных сложным рисунком борозд и извилин (Рисунок 4).

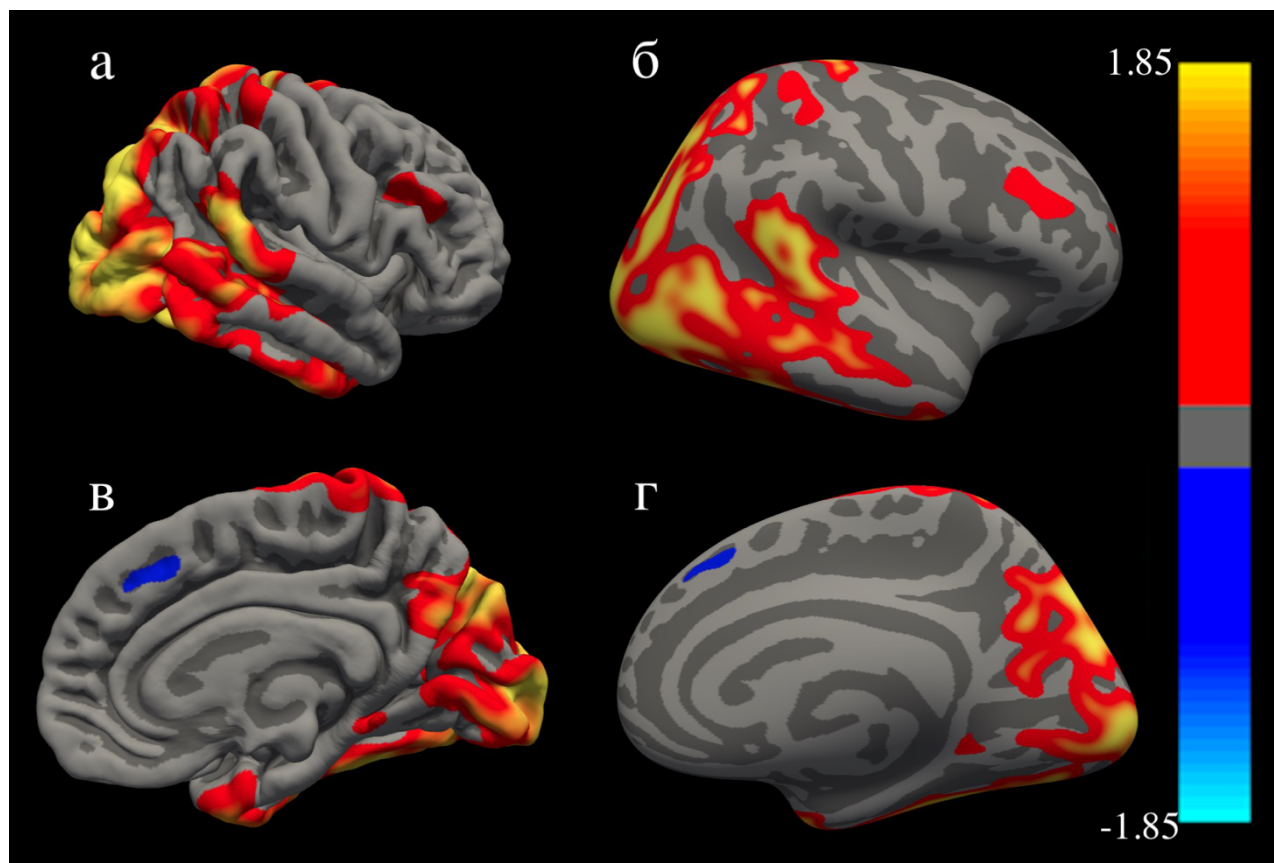


Рисунок 4 – Цветовое картирование абсолютной разницы толщины коры правого полушария, полученной субтракцией МР-морфометрических метрик группы контроля из группы пациентов с химическими зависимостями на трехмерной модели конвексимальной (а) и медиальной (в) поверхностей правого.

Применение двухмерной развертки конвексимальной (г) и медиальной (д) поверхностей устраняет затруднения визуализации, вызванные сложным рисунком борозд и извилин

Визуализируется увеличение толщины коры в проекции верхней и нижней теменных долек, пред- и постцентральной извилин, коры предклинья, нижней и средней височных извилин, медиальной затылочно-височной

извилины, вере-тенообразной извилины, медиальной орбитофронтальной коры, и снижение толщины коры в проекции верхней лобной извилины.

При МР-морфометрическом анализе коры левого полушария выявленные участки увеличения толщины коры локализовались в лобной, теменной, височной и затылочной коре, как и в случае с правым полушарием, хотя и в меньшем объеме (Таблица 15).

Таблица 15 – Волюметрические показатели толщины коры левого полушария у пациентов с химическими зависимостями в сравнении с группой контроля (p<0,05)

Область коры	Химическая зависимость мм М [LQ; UQ]	Контроль мм М [LQ; UQ]	р-значение
Латеральная затылочная кора	2,268 [2,14; 2,307]	1,963 [1,93; 2,017]	0,0002
Веретенообразная извилина	2,801 [2,744; 2,86]	2,538 [2,462; 2,606]	0,0002
Постцентральная извилина	2,087 [2,012; 2,15]	1,945 [1,879; 1,999]	0,0002
Нижняя височная извилина	2,825 [2,775; 2,91]	2,596 [2,497; 2,725]	0,0002
Прецентральная извилина	2,538 [2,465; 2,628]	2,443 [2,355; 2,496]	0,0002
Парацентральная извилина	2,358 [2,267; 2,435]	2,242 [2,181; 2,327]	0,001
Верхняя височная извилина	2,773 [2,732; 2,892]	2,663 [2,624; 2,758]	0,0078
Предклинье	2,386 [2,324; 2,445]	2,210 [2,149; 2,290]	0,0345
Верхняя лобная извилина	2,601 [2,544; 2,658]	2,613 [2,513; 2,675]	0,0404

Субтракция морфометрических метрик коры группы контроля из метрик группы пациентов с химическими зависимостями, с последующей реконструкцией трехмерных моделей левого полушария и двухмерной развертки позволяет наглядно визуализировать области абсолютной разницы толщины

коры между пациентами с химическими зависимостями и группой контроля (Рисунок 5).

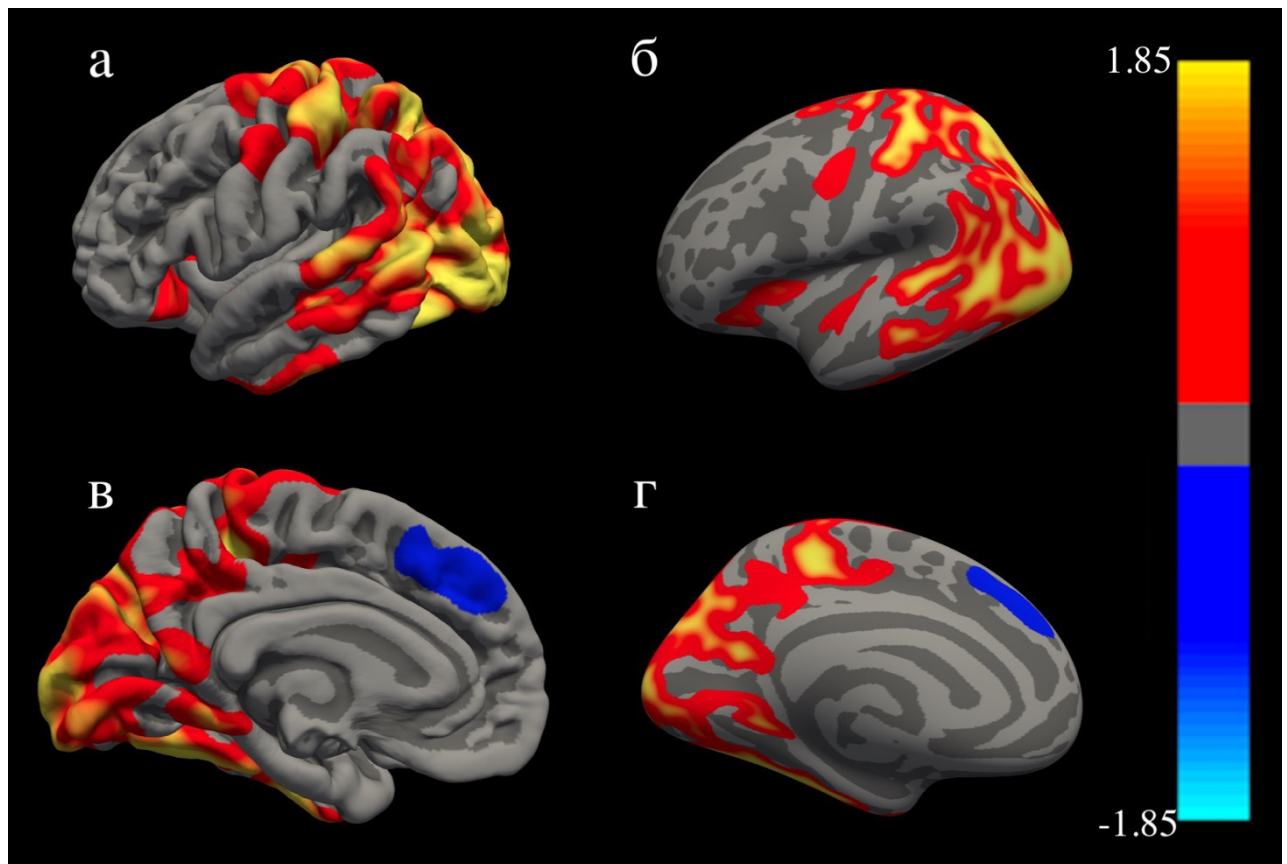


Рисунок 5 – Цветовое картирование абсолютной разницы толщины коры левого полушария, полученные субтракцией морфометрических метрик группы контроля из морфометрических метрик группы пациентов с химическими зависимостями на трехмерных реконструкциях (а, в) и двухмерных развертках (б, г)

Визуализируется увеличение толщины коры в проекции латеральной затылочной коры, веретенообразной извилины, пре-, пост-, и парацентральных извилин, нижней и верхней височных извилин, коры предклинья, и снижение толщины коры в проекции верхней лобной извилины.

Таким образом, установлено, что увеличение серого вещества у пациентов с химическими зависимостями происходит за счет двухстороннего увеличения во всех областях головного мозга с преимущественным поражением затылочных отделов. Снижение толщины определяется только в проекции верхних лобных извилин.

Результаты функциональной магнитно-резонансной томографии головного мозга пациентов с химическими зависимостями

Функциональная МРТ покоя выполнена всем пациентам с химическими зависимостями и группы контроля.

При анализе данных функциональной МРТ покоя с применением методики построения карт коннективности на основе начальных значений, с выбором медиальной префронтальной коры в качестве зоны интереса, было выявлено 4 достоверных кластера снижения активности по сравнению с группой контроля (Таблица 16).

Таблица 16 – Области сниженной активации рабочих сетей покоя у пациентов с химическими зависимостями в сравнении с группой контроля ( $p < 0,05$ )

Области коры	Размер (воксель)	p-значение
Медиальная префронтальная кора Субкаллозальная кора Правая и левая парацингулярная извилины Передняя поясная кора Правая передняя префронтальная кора	1501	0,0001
Правая парагиппокампальная извилина Правый гиппокамп Кора правого полушария мозжечка	251	0,0001
Левый гиппокамп Передний отдел левой парагиппокампальной извилины Левое миндалевидное тело	161	0,0012
Задний отдел левой поясной извилины Предклинье	143	0,0021

Из данных таблицы 16 следует, что наиболее крупный выявленный кластер снижения функциональной коннективности визуализировался в проекции преимущественно медиальной префронтальной коры с тенденцией к правосторонней латерализации (Рисунок 6).



Второй по размеру кластер определялся в проекции правого гиппокампа и прилегающих областях коры (Рисунок 7).

Третий – в проекции левого гиппокампа с захватом переднего отдела левой парагиппокампальной извилины и левого миндалевидного тела (Рисунок 8).

Наименьший кластер сниженной активации визуализировался в проекции задних отделов левой поясной извилины и предклинья (Рисунок 9).

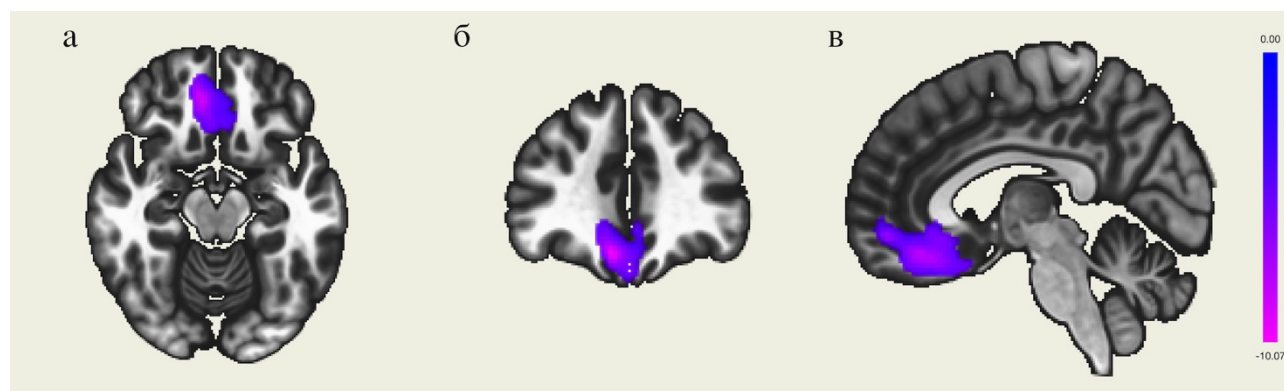


Рисунок 6 – Цветовое картирование абсолютной разницы активации, полученные субтракцией функциональных метрик группы контроля из функциональных метрик группы пациентов с химическими аддикциями.

Визуализируется снижение активности в проекции преимущественно медиальной префронтальной коры в аксиальной (а), фронтальной (б) и сагиттальной плоскостях (в)

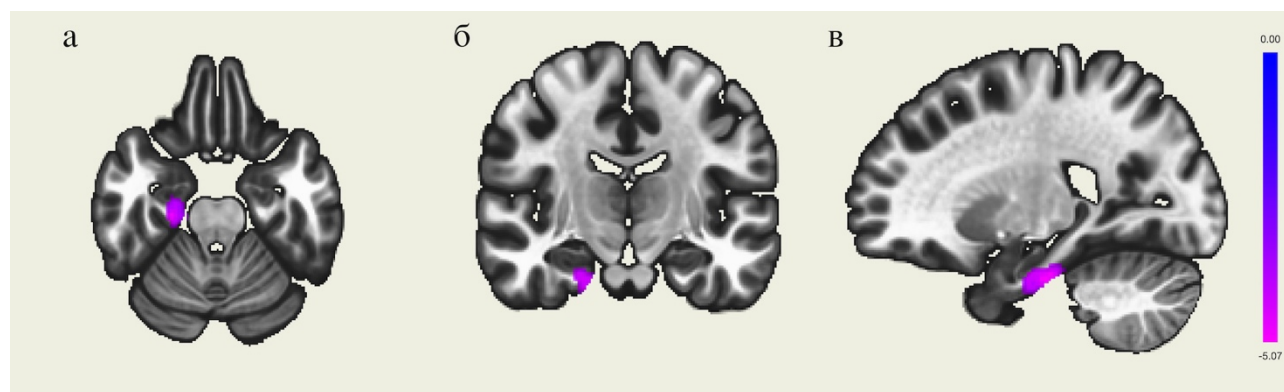


Рисунок 7 – Цветовое картирование абсолютной разницы активации, полученные субтракцией функциональных метрик группы контроля из функциональных метрик группы пациентов с химическими аддикциями. Визуализируется снижение активности в проекции преимущественно правого гиппокампа в аксиальной (а), фронтальной (б) и сагиттальной плоскостях (в)

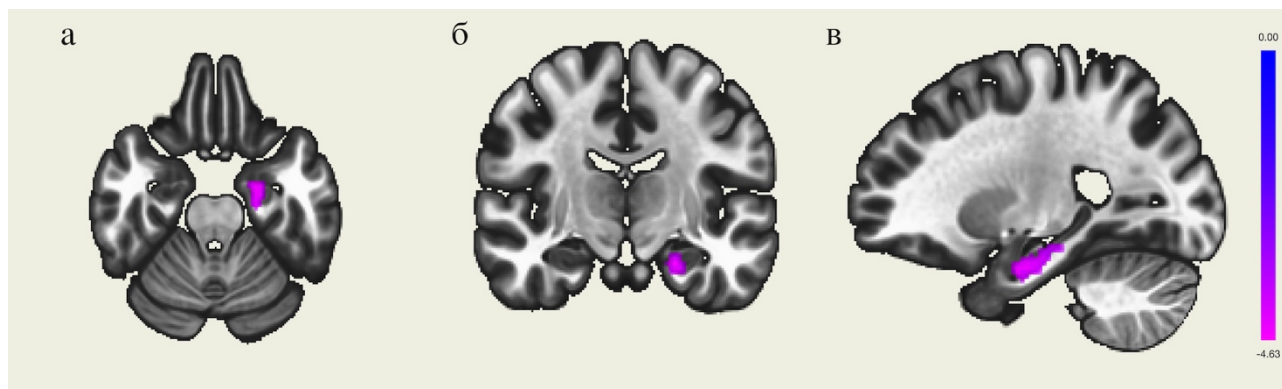


Рисунок 8 – Цветовое картирование абсолютной разницы активации, полученные субтракцией функциональных метрик группы контроля из функциональных метрик группы пациентов с химическими аддикциями.

Визуализируется снижение активности в проекции преимущественно левого гиппокампа в аксиальной (а), фронтальной (б) и сагиттальной плоскостях (в)

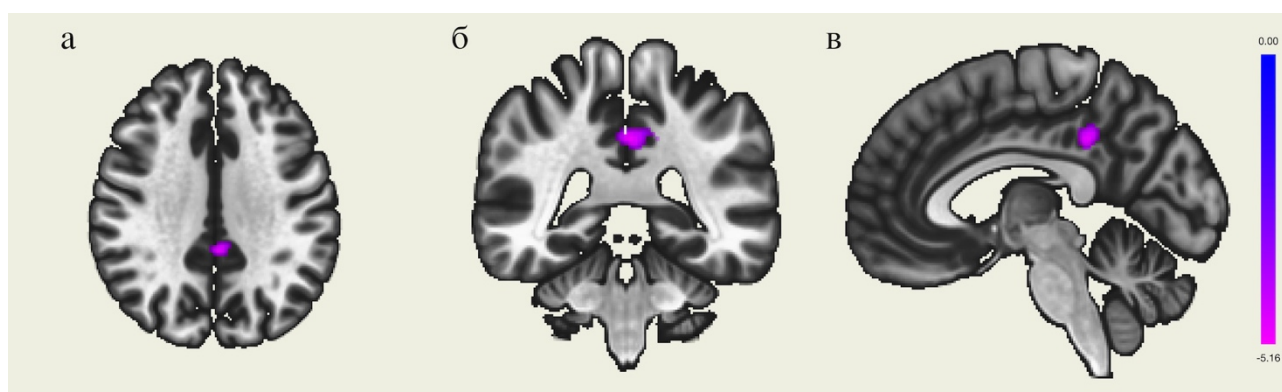


Рисунок 9 – Цветовое картирование абсолютной разницы активации, полученные субтракцией функциональных метрик группы контроля из функциональных метрик группы пациентов с химическими аддикциями.

Визуализируется снижение активности в проекции задних отделов левой поясной извилины и предклинья в аксиальной (а), фронтальной (б) и сагиттальной плоскостях (в)

Помимо областей сниженной активации, при использовании данной методики, у пациентов с химическими зависимостями были выявлены 3 кластера повышенной активации, в сравнении с группой контроля (Таблица 17).

Таблица 17 – Области повышенной активации рабочих сетей покоя у пациентов с химическими зависимостями в сравнении с группой контроля ( $p < 0,05$ )

Области коры	Размер (воксель)	p-значение
Предклинье Клин Правая и левая надшпорная кора	140	0,0022
Левая медиально-затылочная извилина Предклинье Задний отдел поясной коры	118	0,0043
Левая передняя префронтальная кора	114	0,0048

Из таблицы 17 следует, что наибольший кластер повышенной активации визуализировался в проекции предклинья, клина и надшпорной коры (Рисунок 10).

Второй по размеру кластер определялся в проекции левой медиально-затылочной извилины с захватом предклинья и заднего отдела поясной коры (Рисунок 11).

В проекции левой передней префронтальной коры визуализировался наименьший кластер повышенной активации (Рисунок 12).

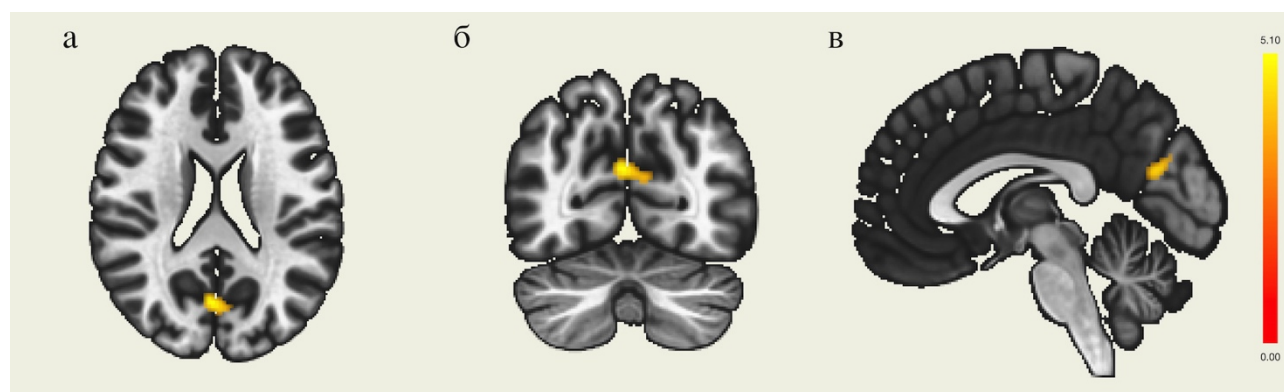


Рисунок 10 – Цветовое картирование абсолютной разницы активации, полученные субтракцией функциональных метрик группы контроля из функциональных метрик группы пациентов с химическими аддикциями.

Визуализируется повышение активности в проекции предклинья, клина и надшпорной коры в аксиальной (а), фронтальной (б) и сагиттальной плоскостях (в)

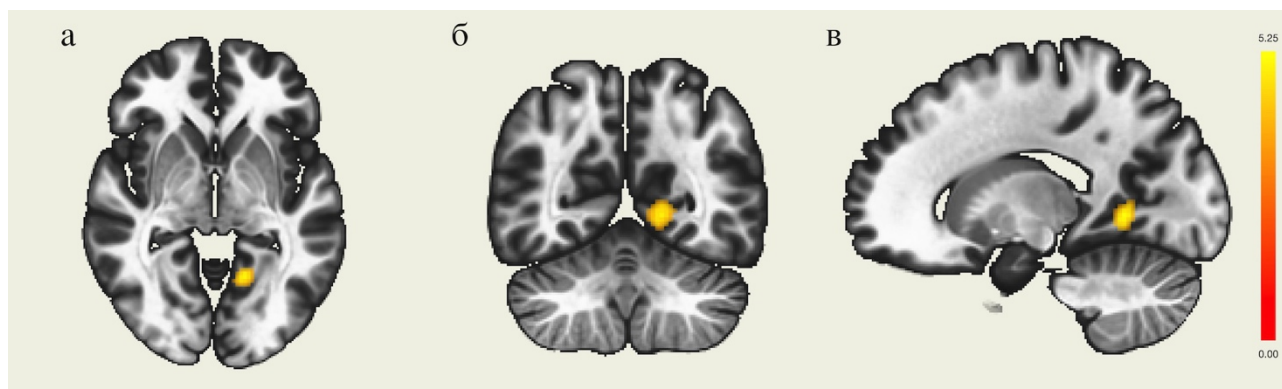


Рисунок 11 – Цветовое картирование абсолютной разницы активации, полученные субтракцией функциональных метрик группы контроля из функциональных метрик группы пациентов с химическими аддикциями.

Визуализируется повышение активности в проекции левой медиально-затылочной извилины с захватом предклинья и заднего отдела поясной коры в аксиальной (а), фронтальной (б) и сагиттальной плоскостях (в)

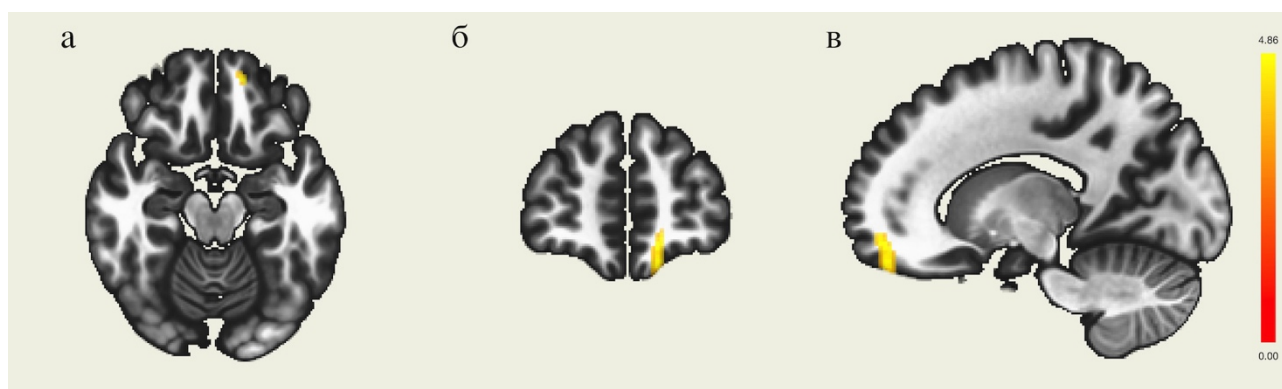


Рисунок 12 – Цветовое картирование абсолютной разницы активации, полученные субтракцией функциональных метрик группы контроля из функциональных метрик группы пациентов с химическими аддикциями.

Визуализируется повышение активности в проекции левой передней префронтальной коры в аксиальной (а), фронтальной (б) и сагиттальной плоскостях (в)

При анализе данных функциональной МРТ покоя с применением методики построения карт коннективности на основе начальных значений, с выбором правой латеральной теменной коры в качестве зоны интереса, было выявлено 2 достоверных кластера снижения активности по сравнению с группой контроля (таблица 18).

Таблица 18 – Области сниженной активации рабочих сетей покоя у пациентов с химическими зависимостями в сравнении с группой контроля ( $p < 0,05$ )

Области коры	Размер (воксель)	p-значение
Правая постцентральная извилина Правая верхняя теменная доля Правая прецентральная извилина Правая надкраевая извилина Предклинье	481	0,000001
Правая нижняя височная извилина Правая латеральная затылочная кора Правая средняя височная извилина Правая веретенообразная извилина	374	0,000001

Из таблицы 18 следует, что наибольший кластер сниженной активации визуализировался в правом полушарии в проекции постцентральной и прецентральной, надкраевой извилин, предклинья и верхней теменной доли (Рисунок 13).

Второй по размеру кластер также определялся в правой полушарии, в проекции средней и нижней височных, веретенообразной извилин, а также в проекции латеральной затылочной коры (Рисунок 14).

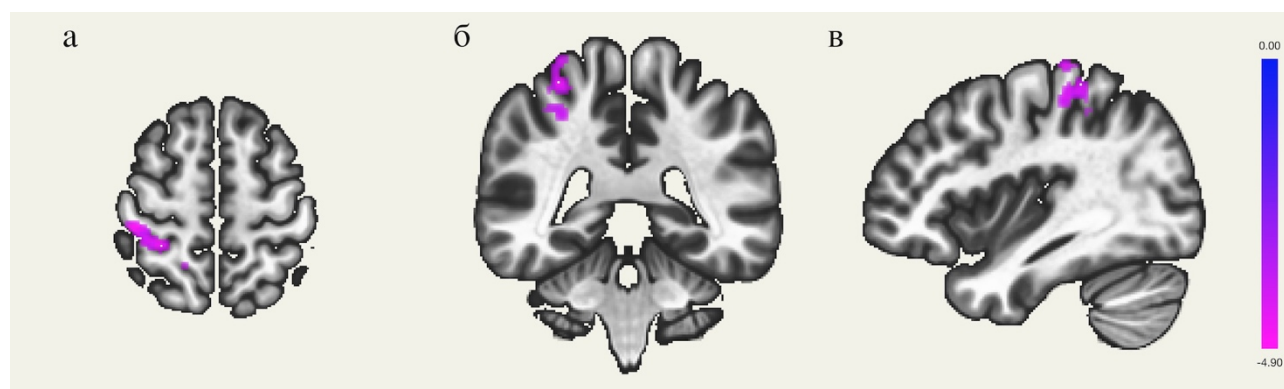


Рисунок 13 – Цветовое картирование абсолютной разницы активации, полученные субтракцией функциональных метрик группы контроля из функциональных метрик группы пациентов с химическими аддикциями.

Визуализируется повышение активности в правом полушарии в проекции постцентральной и прецентральной, надкраевой извилин, предклинья и верхней теменной доли в аксиальной (а), фронтальной (б) и сагиттальной плоскостях (в)

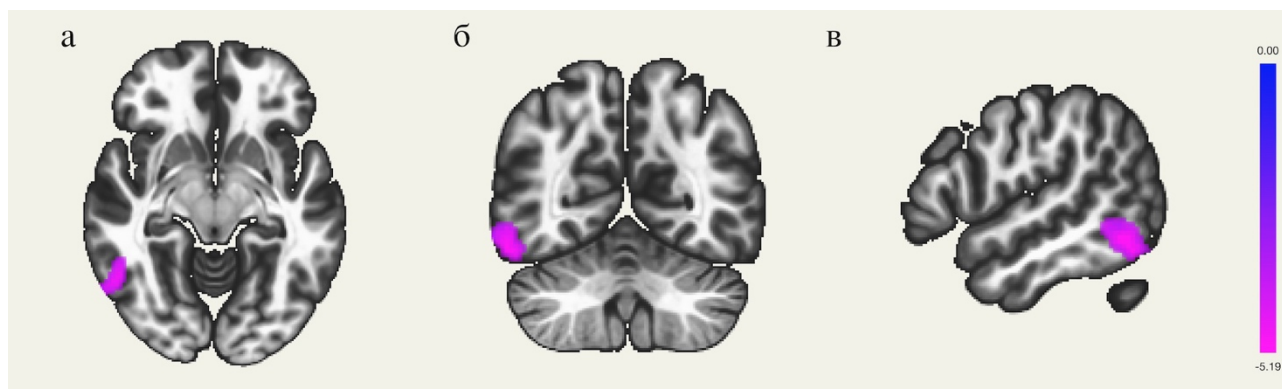


Рисунок 14 – Цветовое картирование абсолютной разницы активации, полученные субтракцией функциональных метрик группы контроля из функциональных метрик группы пациентов с химическими аддикциями.

Визуализируется повышение активности в правой полушарии, в проекции средней и нижней височных, веретенообразной извилин, а также в проекции нижнего отдела латеральной затылочной коры в аксиальной (а), фронтальной (б) и сагиттальной плоскостях (в)

При анализе данных функциональной МРТ покоя с применением методики построения карт коннективности на основе начальных значений, с выбором левой латеральной теменной коры в качестве зоны интереса, было выявлено 3 достоверных кластера снижения активности по сравнению с группой контроля (таблица 19).

Таблица 19 – Области сниженной активации рабочих сетей покоя у пациентов с химическими зависимостями в сравнении с группой контроля ( $p < 0,05$ )

Области коры	Размер (воксель)	p-значение
Предклинье		
Левая верхняя теменная долька		
Левая постцентральная извилина	832	0,000001
Левая латеральная затылочная кора		
Левая прецентральная извилина		
Левое затылочное поле		
Левая латеральная затылочная кора	389	0,000005
Клин		
Левая веретенообразная извилина	323	0,000021

Наибольший кластер сниженной активации визуализировался в левом полушарии в проекции постцентральной и прецентральной извилин, верхней теменной долики, предклинья и латеральной затылочной коры (Рисунок 15).

Второй по размеру кластер определялся в левом полушарии, в проекции затылочного поля, латеральной затылочной коры и клина (Рисунок 16).

Наименьший кластер сниженной активации визуализировался в проекции левой веретенообразной извилины (Рисунок 17).

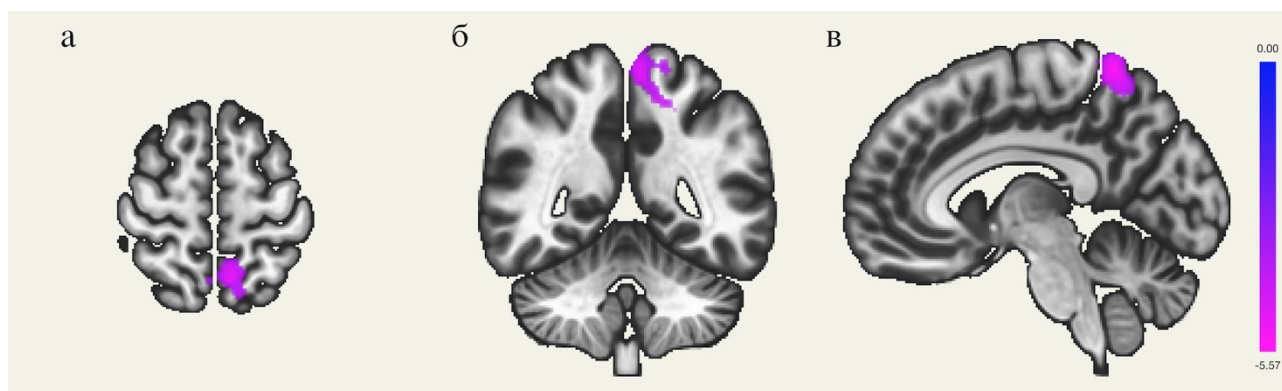


Рисунок 15 – Цветовое картирование абсолютной разницы активации, полученные субтракцией функциональных метрик группы контроля из функциональных метрик группы пациентов с химическими аддикциями.

Визуализируется снижение активации в левом полушарии в проекции постцентральной и прецентральной извилин, верхней теменной долики, предклинья и латеральной затылочной коры в аксиальной (а), фронтальной (б) и сагиттальной плоскостях (в)

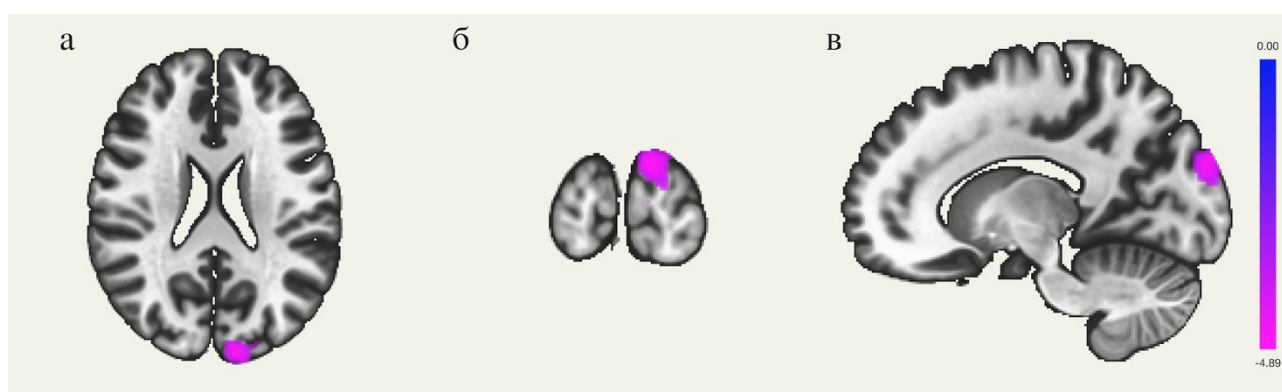


Рисунок 16 – Цветовое картирование абсолютной разницы активации, полученные субтракцией функциональных метрик группы контроля из функциональных метрик группы пациентов с химическими аддикциями.

Визуализируется снижение активации в левом полушарии, в проекции затылочного поля, латеральной затылочной коры и клина в аксиальной (а), фронтальной (б) и сагиттальной плоскостях (в)

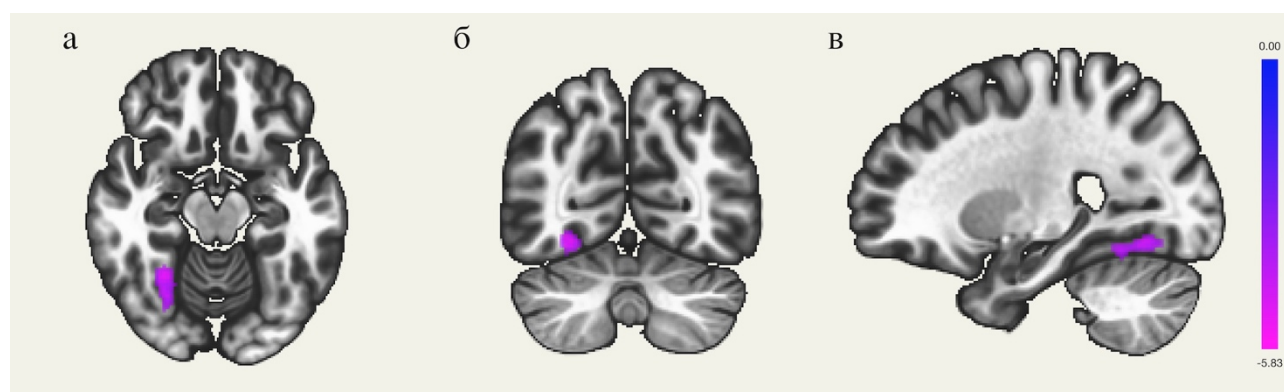


Рисунок 17 – Цветовое картирование абсолютной разницы активации, полученные субтракцией функциональных метрик группы контроля из функциональных метрик группы пациентов с химическими аддикциями.

Визуализируется снижение активации в проекции левой веретенообразной извилины в аксиальной (а), фронтальной (б) и сагиттальной плоскостях (в)

При анализе данных функциональной МРТ покоя с применением методики построения карт коннективности на основе начальных значений, с выбором задних отделов поясной извилины в качестве зоны интереса, был выявлен 1 достоверный кластер снижения активности по сравнению с группой контроля (Таблица 20)

Таблица 20 – Области сниженной активации рабочих сетей покоя у пациентов с химическими зависимостями в сравнении с группой контроля ( $p < 0,05$ )

Области коры	Размер (воксель)	p-значение
Правая веретенообразная извилина	470	0,000031
Правая латеральная затылочная кора		

Выявленный кластер визуализировался в проекции правой веретенообразной извилины и правой латеральной затылочной коры (Рисунок 18)



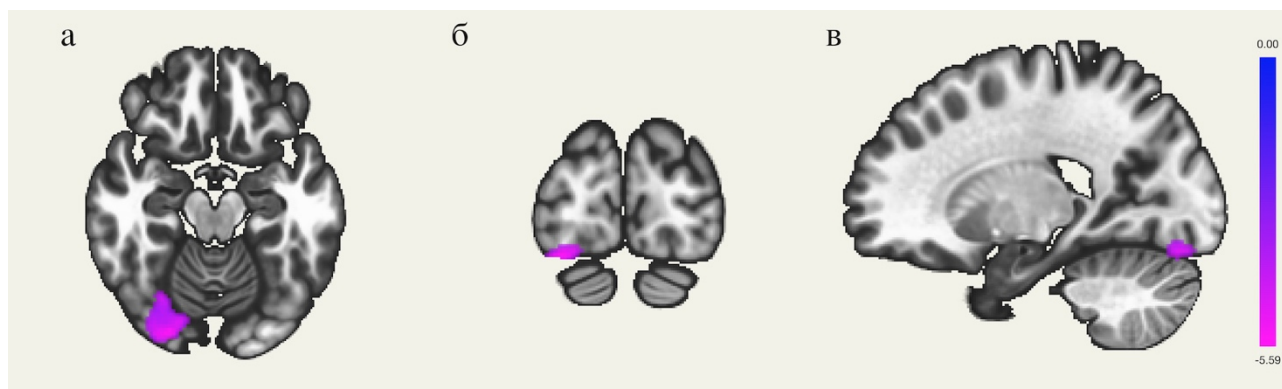


Рисунок 18 – Цветовое картирование абсолютной разницы активации, полученные субтракцией функциональных метрик группы контроля из функциональных метрик группы пациентов с химическими аддикциями.

Визуализируется снижение активации в проекции правой веретенообразной извилины и правой латеральной затылочной коры в аксиальной (а), фронтальной (б) и сагиттальной плоскостях (в)

Таким образом, были выявлены достоверные различия в функционировании рабочей сети покоя головного мозга между пациентами с химическими зависимостями и группой контроля.

При построении карт коннективности между всеми вокселями в матрице были выявлены признаки обеднения функциональной связанности между всеми отделами головного мозга у пациентов с химическими зависимостями в сравнении с группой контроля (Рисунок 19).

Абсолютная разница функциональной связанности, полученная субтракцией функциональных метрик группы контроля из функциональных метрик группы пациентов с химическими аддикциями, наглядно демонстрирует выявленные изменения в виде увеличения количества отрицательных функциональных связей и уменьшения количества положительных функциональных связей (Рисунок 20).

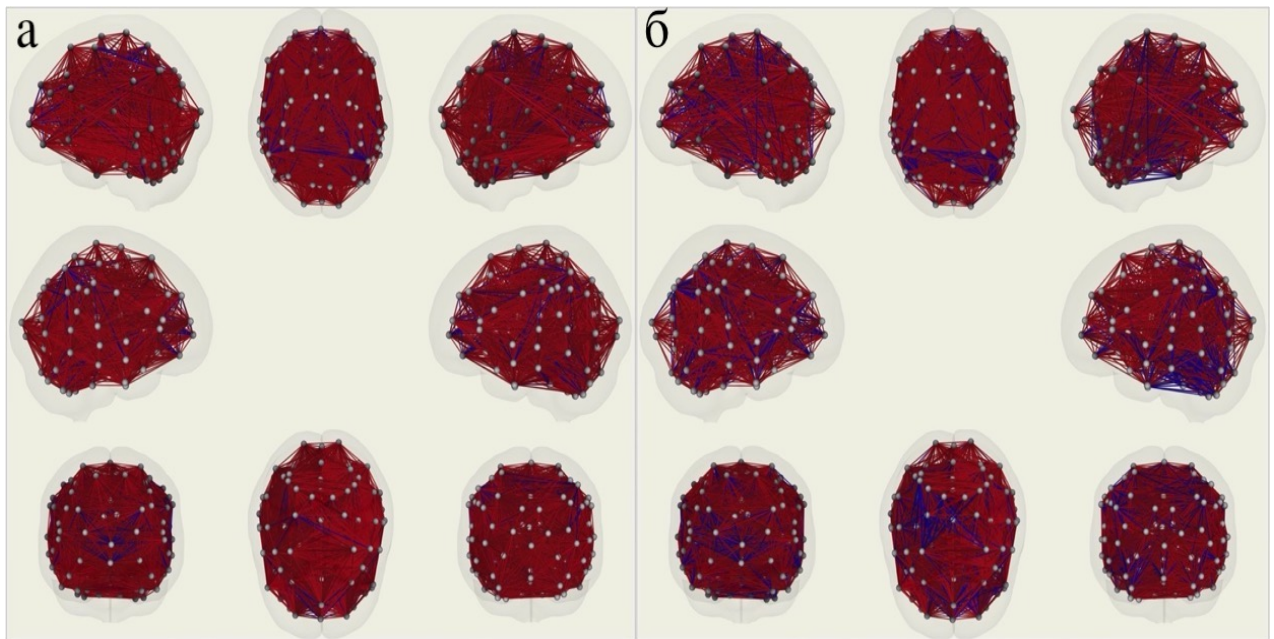


Рисунок 19 – Цветовое картирование функциональной связности между всеми вокселями функциональной матрицы у группы контроля (а) и пациентов с химическими зависимостями (б)

Красным цветом отображены положительные функциональные связи, синим – отрицательные.

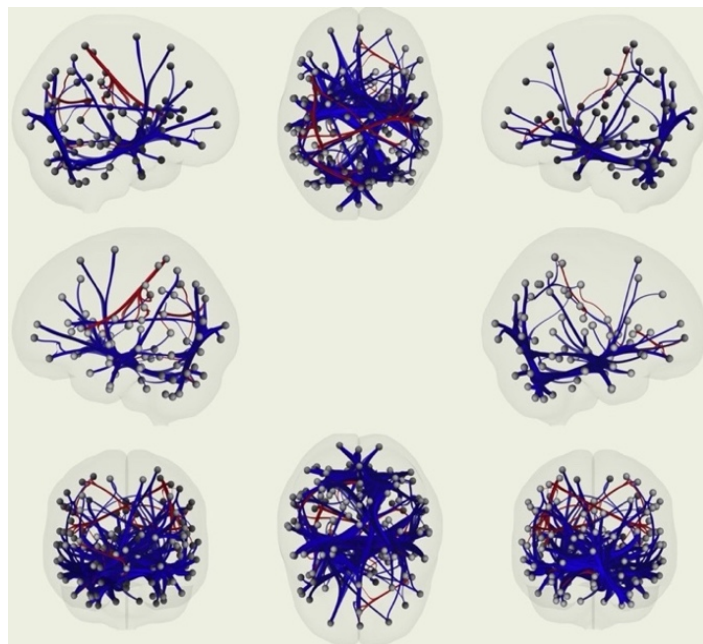


Рисунок 20 – Абсолютная разница функциональной связанности всех вокселей в матрице, полученная субтракцией функциональных метрик группы контроля из функциональных метрик группы пациентов с химическими зависимостями.

Визуализируется выраженное увеличение количества отрицательных функциональных связей и снижение количества положительных функциональных связей.

Таким образом, установлены достоверные различия в функциональной связанности головного мозга у лиц с химическими зависимостями в сравнении с группой контроля.

Сбор данных функциональной МРТ с предъявлением провокационных стимулов производился с демонстрацией испытуемым зрительной парадигмы, состоящей из чередующихся блоков изображений, содержащий нейтральные изображения и изображения, вызывающие ассоциации с приемом психоактивных веществ. Длительность каждого блока составляла 30 секунд. Общее время сбора данных 360 секунд. Данный дизайн исследования учитывался при обработке полученных данных. При анализе данных функциональной МРТ с применением модели генерализованного психофизиологического взаимодействия были выявлены 1 кластер повышенной активации (Таблица 21, Рисунок 21) и два кластера сниженной активации (Таблица 22, Рисунок 22, Рисунок 23)

Таблица 21 – Области повышенной активации при предъявлении провокационных стимулов у пациентов с химическими зависимостями в сравнении с группой контроля ( $p < 0,05$ )

Области коры	Размер (воксель)	р-значение
Задние отделы правой средней височной извилины Задние отделы правой верхней височной извилины	50	0,0009

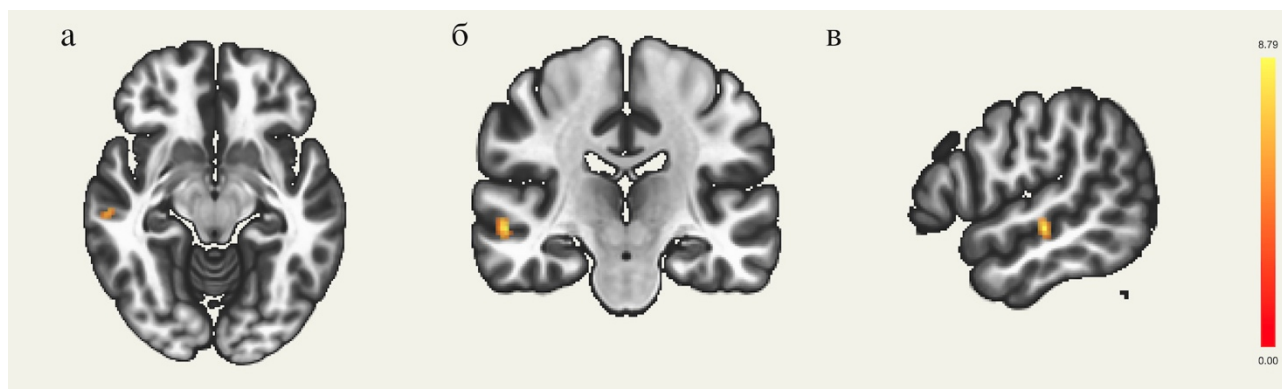


Рисунок 21 – Цветовое картирование абсолютной разницы активации коры головного мозга при предъявлении провокационных стимулов, полученные субтракцией функциональных метрик группы контроля из функциональных метрик группы пациентов с химическими аддикциями.

Визуализируется повышение активности в проекции задних отделов правых средней и верхней височных извилин в аксиальной (а), фронтальной (б) и сагиттальной (в) плоскостях

Таблица 22 – Области сниженной активации при предъявлении провокационных стимулов у пациентов с химическими зависимостями в сравнении с группой контроля ( $p < 0,05$ )

Области коры	Размер(воксель)	p-значение
Предклинье	46	0,0014
Предклинье	44	0,0017

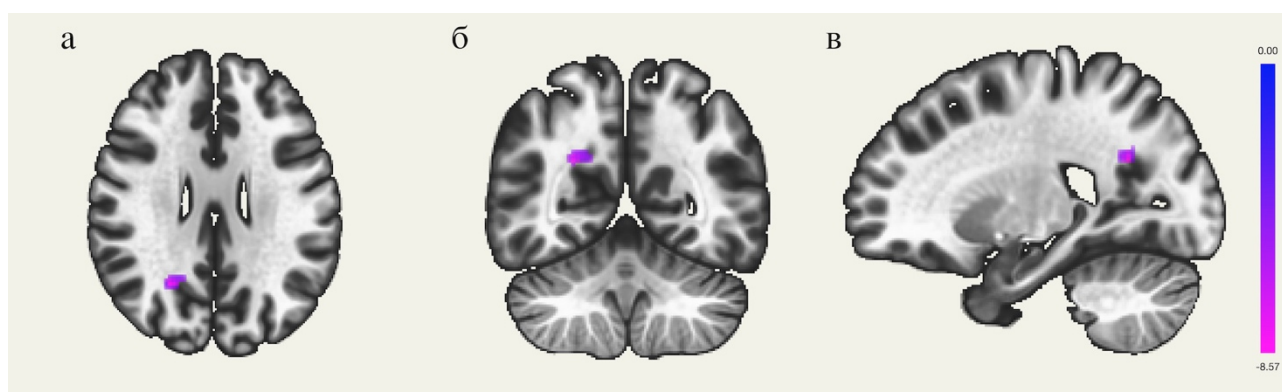


Рисунок 22 – Цветовое картирование абсолютной разницы активации коры головного мозга при предъявлении провокационных стимулов, полученные субтракцией функциональных метрик группы контроля из функциональных метрик группы пациентов с химическими аддикциями.

Визуализируется снижение активности в проекции коры предклинья в аксиальной (а), фронтальной (б) и сагиттальной (в) плоскостях

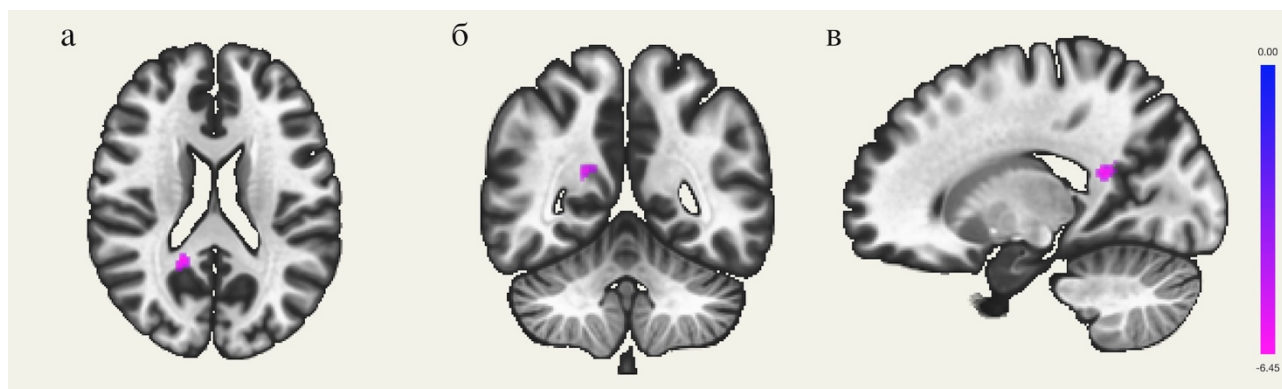


Рисунок 23 – Цветовое картирование абсолютной разницы активации коры головного мозга при предъявлении провокационных стимулов, полученные субтракцией функциональных метрик группы контроля из функциональных метрик группы пациентов с химическими аддикциями.

Визуализируется снижение активности в проекции коры предклинья в аксиальной (а), фронтальной (б) и сагиттальной (в) плоскостях

Таким образом, выявлены достоверные различия в изменении активности головного мозга у пациентов с химическими аддикциями при предъявлении провокационных стимулов.

#### Результаты диффузионной магнитно-резонансной коннектометрии головного мозга лиц с химическими зависимостями

Для выполнения межгруппового трактографического анализа выполнена реконструкция всех проводящих путей у каждого обследованного пациента. Была измерена фракционная и количественная анизотропия проводящих путей.

В результате статистического анализа с применением непараметрического критерия Манна-Уитни было выявлено достоверное снижение как фракционной, так и количественной анизотропии в проекции левого дугообразного пучка (Таблица 23, Рисунок 24).

Таблица 23 – Изменения метрик диффузионной МРТ в проекции левого дугообразного пучка у пациентов с химическими зависимостями в сравнении с группой контроля ( $p < 0,05$ )

Метрика	Химическая зависимость М [LQ; UQ]	Контроль М [LQ; UQ]	р-значение
Фракционная анизотропия	0,312 [0,292; 0,366]	0,435 [0,424; 0,457]	0,0073
Количественная анизотропия	0,039 [0,035; 0,046]	0,053 [0,049; 0,054]	0,0281

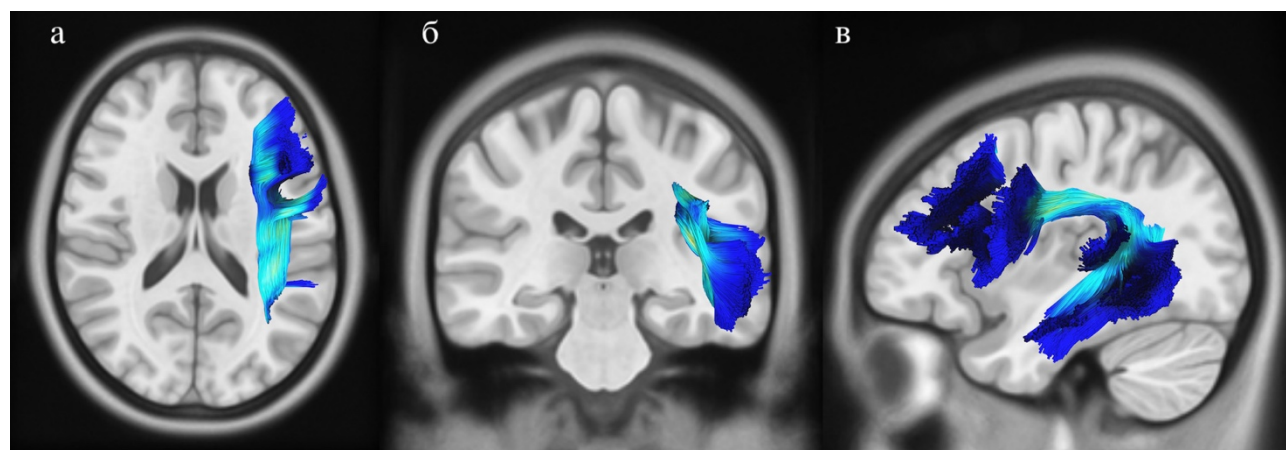


Рисунок 24 – Абсолютная разница результатов диффузионной МРТ белого вещества, полученная субтракцией метрик группы контроля из группы пациентов с химическими зависимостями.

Визуализируется снижение как количественной, так качественной анизотропии в проекции левого дугообразного пучка в аксиальной (а), фронтальной (б) и сагиттальной (в) плоскостях

Выявленные изменения свидетельствуют о таких грубых нейрональных изменениях, как демиелинизция и снижение количества аксонов.

Таким образом, выявлены достоверные, грубые изменения структуры белого вещества у пациентов с химическими зависимостями, персистирующие спустя полгода воздержания от употребления психоактивных веществ.

### 3.2 Результаты комплексной магнитно-резонансной томографии лиц с игровым расстройством

Всего было обследовано 54 субъекта, отвечающих критериям игрового расстройства, и 42 здоровых добровольца, без данных о любых формах зависимого поведения в анамнезе, в качестве группы контроля.

При применении традиционных импульсных последовательностей T1 и T2-ВИ, TIRM (FLAIR) у 8 пациентов были выявлены единичные мелкие очаги глиоза, вероятно сосудистого генеза, представляющие проявление ранее перенесенных заболеваний.

У остальных исследуемых патологических изменений головного мозга на данных импульсных последовательностях не выявлено.

Результаты МР-морфометрии головного мозга лиц с игровым расстройством

Методика МР-морфометрии выполнена у всех лиц с игровым расстройством и здоровых добровольцев.

Применение методики МР-морфометрии позволило выявить достоверные различия как в сером, так и в белом веществах головного мозга, в сравнении с группой контроля. Было выявлено увеличение объема серого вещества как за счет коры, так и за счет подкорковых структур. Увеличение объема коры наблюдалось за счет больших полушарий и полушарий мозжечка. Было выявлено двухстороннее увеличение таламуса, гиппокампа, и таких базальных ядер как миндалевидное тело, скорлупа и прилежащее ядро. При этом, на фоне общего увеличения объема белого вещества у испытуемых с игровым расстройством, не было выявлено достоверного увеличения общего объема гипоинтенсивных очагов в белом веществе головного мозга. Несмотря на достоверное увеличение объема IV желудочка, не было выявлено достоверного увеличения общего объема цереброспинальной жидкости. Выявленные объемные изменения носили достаточно симметричный характер (Таблица 24).

Таблица 24 – Волнометрические изменения у испытуемых с игровым расстройством в сравнении с группой контроля ( $p < 0,05$ )

Структура	Игровое расстройство мм <sup>3</sup> М [LQ; UQ]	Контроль мм <sup>3</sup> М [LQ; UQ]	р-значение
1	2	3	4
Кора левого полушария мозжечка	64551,3 [60532,7; 67422,5]	59586,8 [56739,4; 62956,4]	0,006
Левый таламус	8793,9 [8252,3; 9054,4]	8123,4 [7434,3; 8495]	0,014
Левая скорлупа	5490,9 [5117,2; 5732,6]	5078,9 [4671,7; 5527,2]	0,025
IV желудочек	1921,8 [1743,9; 2173,8]	1586,8 [1336,7; 1999]	0,012
Левый гиппокамп	4671,7 [4537,3; 4949,3]	4346,7 [4064; 4502,4]	0,001
Левое миндалевидное тело	1842,6 [1736,8; 2029,1]	1584,9 [1454,6; 1714,8]	0,001
Левое прилежащее ядро	604,1 [555,7; 637,9]	537,7 [485,6; 588,9]	0,01
Кора правого полушария мозжечка	64238 [61421,2; 67491,1]	59584,5 [58423,1; 62907,1]	0,003
Правый таламус	8376 [7868,1; 8615,3]	7691,1 [7210,6; 8011,4]	0,004
Правая скорлупа	5549,2 [5323,6; 5867,5]	5170,9 [4819,1; 5672,9]	0,026
Правый гиппокамп	4677,1 [4479,7; 5015,1]	4460,8 [4123,8; 4578,7]	0,009
Правое миндалевидное тело	2010,6 [1894,6; 2145]	1677,2 [1572,1; 1853,5]	0,001
Правое прилежащее ядро	640 [606,1; 704,1]	581,5 [527,7; 672,7]	0,037
Общий объем коры левого полушария	277353,1 [261973,2; 292107,5]	243630,6 [228378,2; 259912,1]	0,001
Общий объем коры правого полушария	280122,9 [267390,4; 293032,9]	245779,4 [229393,1; 265220]	0,001
Общий объем коры	557476 [529059,9; 585133,9]	490204 [459526,1; 525132,1]	0,001



1	2	3	4
Общий объем подкоркового серого вещества	64295 [62453,5; 67498,5]	60277 [56711; 63173,5]	0,004
Общий объем серого вещества головного мозга	750955,5 [715510,9; 780722,5]	667193,4 [634989,5; 715009,6]	0,001
Общий объем белого вещества головного мозга	554746 [515539; 589279,5]	480537 [438052,8; 524054,5]	0,003

При МР-морфометрическом анализе коры головного мозга были выявлены участки как увеличения, так и снижения толщины коры в обоих полушариях. В правом полушарии увеличение толщины коры было выявлено в проекции латеральной затылочной коры, медиальной височно-затылочной извилины и предклинья, а снижение толщины в проекции каудальной части средней лобной извилины (Таблица 25, Рисунок 25).

Таблица 25 – Волуметрические показатели толщины коры правого полушария у испытуемых с игровым расстройством в сравнении с группой контроля (p<0,05)

Область коры	Игровое расстройство мм М [LQ; UQ]	Контроль мм М [LQ; UQ]	p-значение
Латеральная затылочная кора	2,308 [2,265; 2,358]	2,254 [2,188; 2,342]	0,0038
Медиальная височно-затылочная извилина	2,047 [1,963; 2,142]	1,995 [1,940; 2,101]	0,0142
Каудальная часть средней лобной извилины	2,538 [2,459; 2,626]	2,558 [2,466; 2,628]	0,0167
Предклинье	2,436 [2,373; 2,481]	2,398 [2,347; 2,472]	0,0187

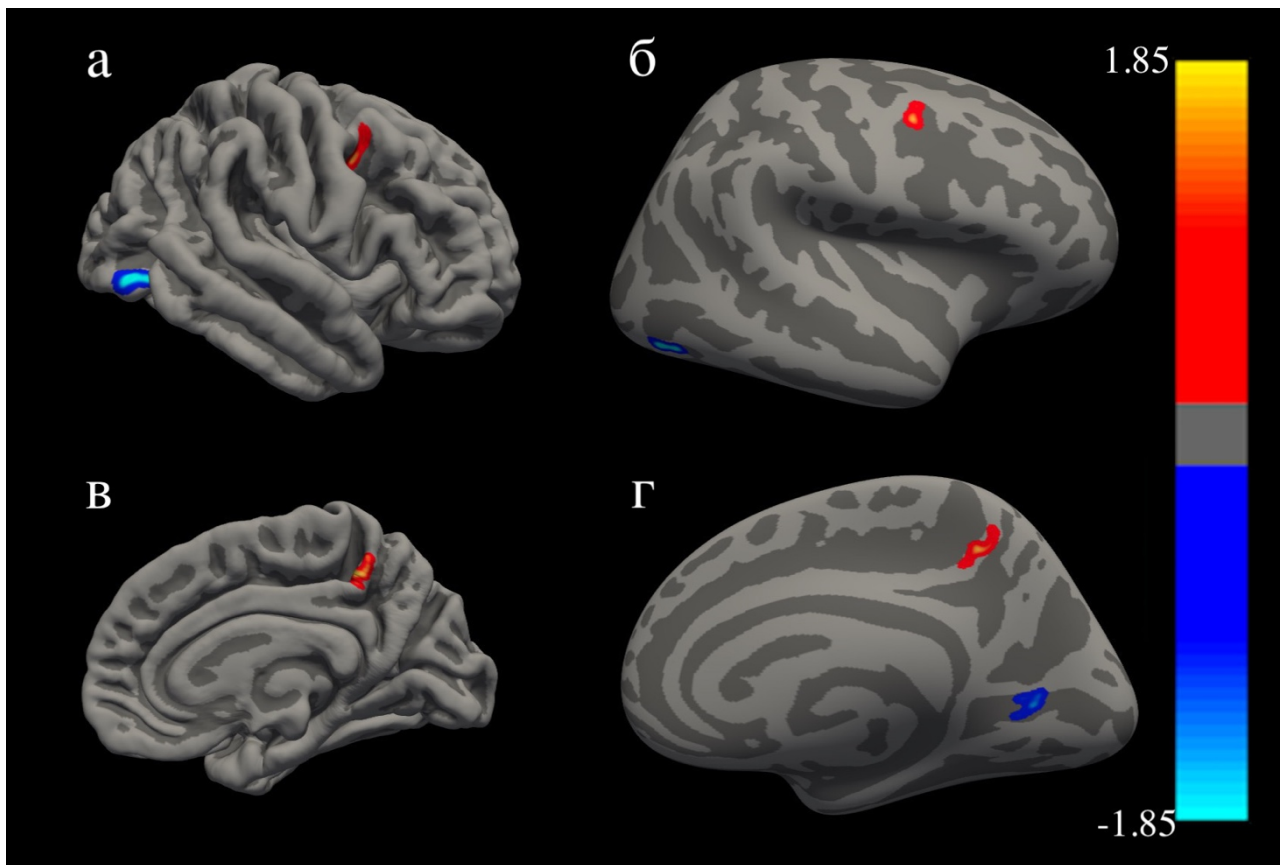


Рисунок 25 – Цветовое картирование абсолютной разницы толщины коры правого полушария, полученные субтракцией морфометрических метрик группы контроля из морфометрических метрик группы испытуемых с игровым расстройством.

Визуализируется увеличение толщины коры в проекции латеральной затылочной коры, медиальной височно-затылочной извилины и предклинья, и снижение толщины в проекции каудальной части средней лобной извилины на трехмерных реконструкциях (а, в) и двухмерных развертках (б, г)

В левом полушарии увеличение толщины коры было выявлено в проекции латеральной затылочной коры, снижение толщины в проекции верхней и нижней лобных извилин (Таблица 26, Рисунок 26).

Таблица 26 – Волюметрические показатели толщины коры левого полушария у испытуемых с игровым расстройством в сравнении с группой контроля ( $p < 0,05$ )

Область коры	Игровое расстройство мм М [LQ; UQ]	Контроль мм М [LQ; UQ]	р- значение
Латеральная затылочная кора	2,261 [2,193; 2,326]	2,149 [2,101; 2,263]	0,0002
Нижняя лобная извилина	2,462 [2,388; 2,583]	2,543 [2,427; 2,662]	0,0108
Верхняя лобная извилина	2,734 [2,694; 2,752]	2,757 [2,650; 2,829]	0,0302

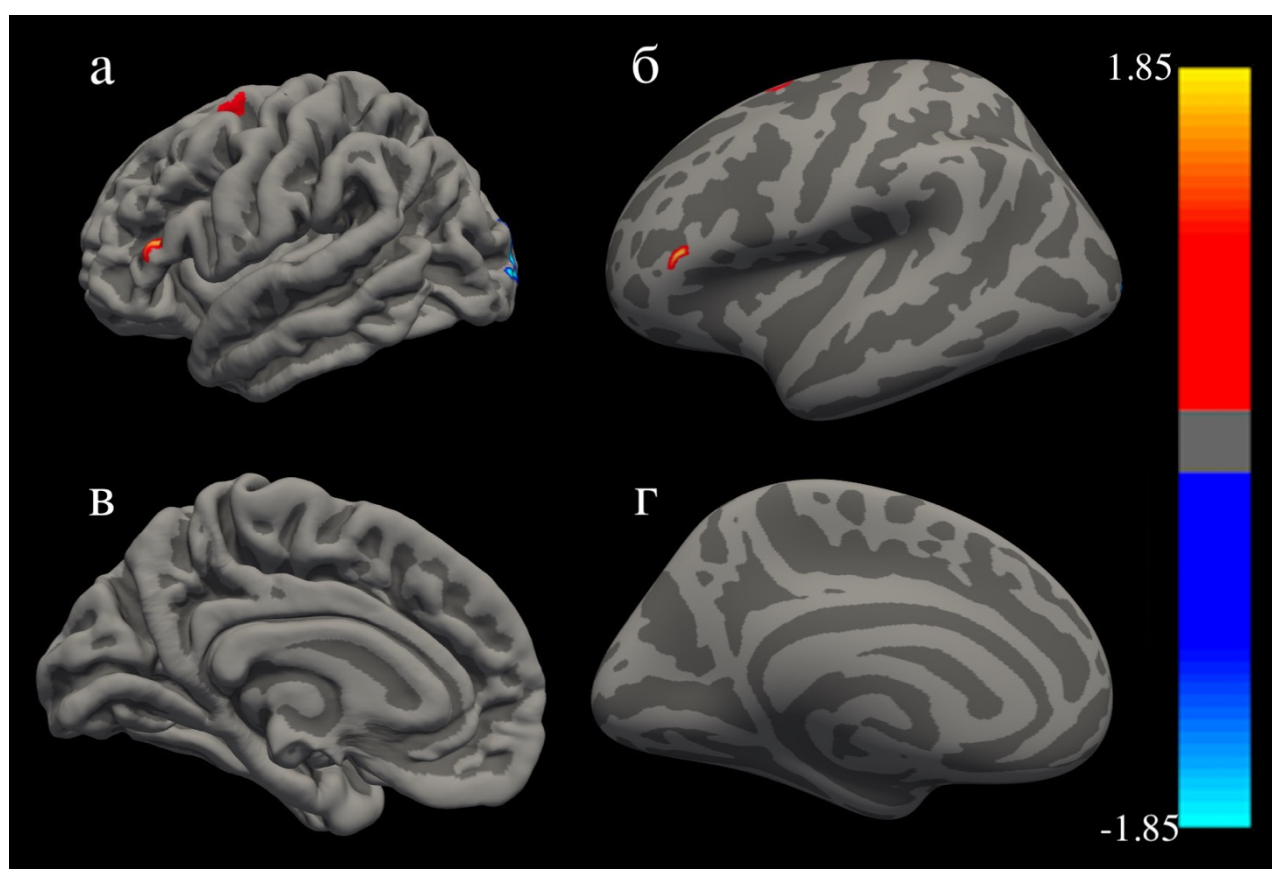


Рисунок 26 – Цветовое картирование абсолютной разницы толщины коры левого полушария, полученные субтракцией морфометрических метрик группы контроля из морфометрических метрик группы испытуемых с игровым расстройством.

Визуализируется увеличение толщины коры в проекции латеральной затылочной коры, снижение толщины в проекции верхней и нижней лобных извилин на трехмерных реконструкциях (а, в) и двухмерных развертках (б, г)

Таким образом, при применении МР-морфометрии выявлены достоверные области как увеличения, так и снижения толщины коры у испытуемых с игровым расстройством в сравнении с группой контроля.

### Результаты функциональной магнитно-резонансной томографии головного мозга лиц с игровым расстройством

Функциональная МРТ покоя выполнена всем пациентам с игровым расстройством и группы контроля.

При анализе данных функциональной МРТ покоя с применением методики построения карт коннективности на основе начальных значений с выбором медиальной префронтальной коры в качестве зоны интереса, был выявлен 1 кластер повышенной активности в сравнении с группой контроля (Таблица 27, Рисунок 27).

Таблица 27 – Области повышенной активации рабочих сетей покоя у испытуемых с игровым расстройством в сравнении с группой контроля ( $p < 0,05$ )

Области коры	Размер (воксель)	p-значение
Правая веретенообразная извилина Нижние отделы правой латеральной затылочной коры Височно-затылочная часть правой нижней височной извилины	711	0,0002

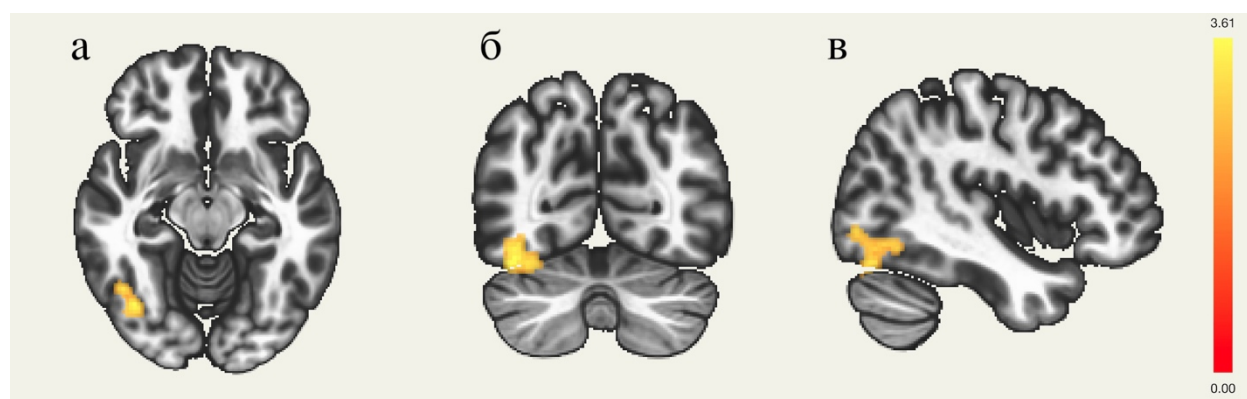


Рисунок 27 – Цветовое картирование абсолютной разницы активации, полученные субтракцией функциональных метрик группы контроля из функциональных метрик группы испытуемых с игровым расстройством.

Визуализируется повышение активности в проекции в проекции правой веретенообразной извилины, правой латеральной затылочной коры и правой нижней височной извилины в аксиальной (а), фронтальной (б) и сагиттальной (в) плоскостях

При построении карт коннективности между всеми вокселями в мозге не было выявлено достоверных различий между испытуемыми с игровым расстройством и группой контроля.

При анализе данных функциональной МРТ с предъявлением провокационных стимулов, с применением модели генерализованного психофизиологического взаимодействия, был выявлен 1 кластер повышения активности (Таблица 28, Рисунок 28).

Таблица 28 – Области повышенной активации при предъявлении провокационных стимулов у испытуемых с игровым расстройством в сравнении с группой контроля ( $p < 0,05$ )

Области коры	Размер (воксель)	p-значение
Правая латеральная затылочная кора Правое затылочное поле	135	0,0001

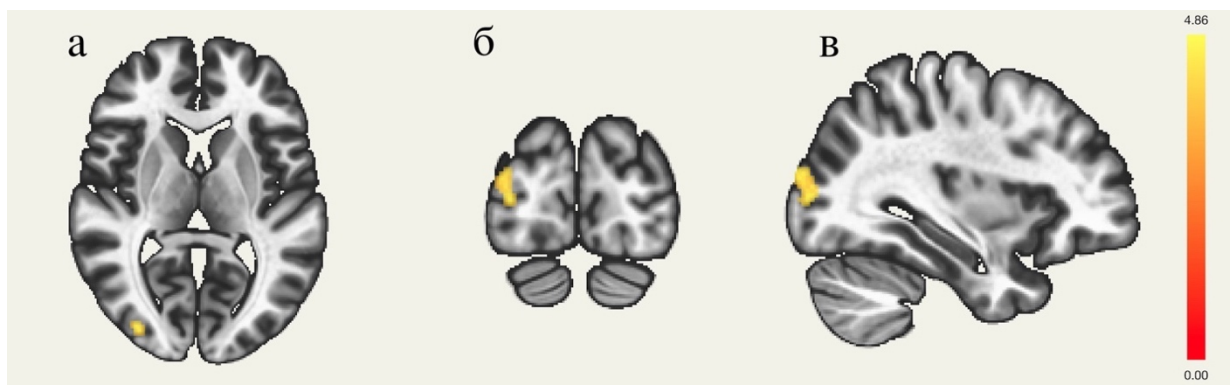


Рисунок 28 – Цветовое картирование абсолютной разницы активации коры головного мозга при предъявлении провокационных стимулов, полученные субтракцией функциональных метрик группы контроля из функциональных метрик группы испытуемых с игровым расстройством.

Визуализируется повышение активности в ответ на предъявление провокационных стимулов в проекции правой латеральной затылочной коры и правого затылочного поля в аксиальной (а), фронтальной (б) и сагиттальной (в) плоскостях

#### Результаты диффузионной магнитно-резонансной коннектометрии головного мозга лиц с игровым расстройством

При выполнении межгруппового коннектометрического анализа данных диффузионной МРТ не было выявлено достоверных различий.

Таким образом, при применении методик комплексной магнитно-резонансной томографии, включая методы МР-морфометрии, функциональной МРТ покоя и при предъявлении провокационных стимулов были выявлены достоверные изменения как морфологических, так и функциональных показателей коры головного мозга.

Выявленные изменения у пациентов с химическими аддикциями носили более выраженный характер в сравнении с испытуемыми с игровым расстройством. Так, увеличение общего количества ликвора у пациентов с химическими аддикциями может свидетельствовать о развитии заместительной гидроцефалии, не выявляемой при традиционной магнитно-резонансной томографии. Изменения функционирования рабочих сетей покоя можно

расценивать как проявление процессов нейроадаптации и нейропластичности в ответ на регулярно совершаемые действия, будь то изменения состояния сознания путем приема психоактивных веществ или длительного психоэмоционального напряжения вследствие вовлеченности в компьютерные игры. Изменения нейрональной активности в ответ на предъявление зрительной парадигмы является следствием развития у субъектов специфической ку-реактивности – частного случая приобретенного рефлекса. Однако, вследствие дизайна исследования, остается неясным вклад выявленных структурных изменений в формирование и характер зависимого поведения в виду недостаточности данных. Неизвестно, являются ли изменения коры следствием зависимого поведения, или его причиной. Для решения этого вопроса необходимо проведение дальнейших исследований со сбором данных в нескольких временных точках, с сопоставлением выявленных изменений клинической картине. В тоже же время не было выявлено достоверных изменений белого вещества головного мозга у испытуемых с игровым расстройством при применении методик диффузионной МРТ, в отличие от пациентов с химическими аддикциями, у которых выявленные изменения свидетельствовали о таких грубых изменениях проводящих путей, как демиелинизация и снижение количества аксонов, что может быть следствием нейротоксичного действия психоактивных веществ или примесей, входящих в их состав.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты выполненной диссертационной работы, в целом, не только не противоречат ранее опубликованным исследованиям, но и дополняют, и систематизируют МР-семиотику структурных и функциональных изменений головного мозга лиц, страдающих как химическими, так и поведенческими аддикциями.

Выявленные объемные изменения ликворной системы у лиц с химическими аддикциями свидетельствуют о заместительной гидроцефалии. Многие авторы считают, что систематическое употребление психоактивных веществ ведет к нейродегенеративным процессам и сопровождается враженным уменьшением объема коры [101, 131, 166, 197, 213, 265]. Однако, в настоящем исследовании, у этой когорты пациентов было выявлено двухсторонне увеличение объема коры больших полушарий, с тенденцией правосторонней латерализацией, что согласуется с данными других исследований [90]. Хотя причины увеличения толщины коры в настоящее время остаются неясными, одной из вероятных причин этого феномена может быть воспаление. На ранней стадии воспаления, астроциты, составляющие до 90% объема коркового вещества могут активироваться такими провоспалительными цитокинами, как интерлейкин-6, что приводит к клеточной гипертрофии, пролиферации, удлинению отростков и интердигитации. Кроме того, активированные астроциты продуцируют нейротрофические факторы, оказывая нейропротективное действие.

Теменная доля одна из наиболее молодых филогенетических отделов головного мозга. Она относится к гетеромодальной ассоциативной коре. Теменная доля участвует в субъективном опыте воспоминаний, и является важным компонентом лобно-лимбической-височно-теменной нейронной системы. Так же, теменная кора является частью дорзального зрительного пути, играющего важную роль в запоминании образов. Нижняя теменная доля играет ключевую роль в различных когнитивных функциях. Ее



функциональное разнообразие, включающее внимание, язык, обработку действий, по всей видимости, обусловлено ее сложной структурной сегрегацией. Задние отделы нижней теменной доли и предклинье связаны с парагиппокампальной и энториальной областями коры, непосредственно, или через задние отделы поясной коры. Обе эти области, совместно с гиппокампом, участвуют в формировании долговременной памяти. Верхняя теменная доля играет критическую роль в манипулировании и перегруппировке информации в рабочей памяти. Постцентральная извилина играет важную роль на каждой стадии эмоциональной обработки, включая определение эмоциональной значимости стимула, генерацию эмоциональных состояний и регуляция эмоций. Кроме того, она имеет связи с миндалевидным телом и островком, участвующих в распознавании эмоций.

Предклинье имеет внутри- и межполушарные реципрокные кортико-кортикальные связи с задними отделами поясной извилины и ретро-сплениальной корой, создавая анатомическую основу для функционального межполушарного взаимодействия гомологичных отделов мозга. Так же предклинье избирательно связано с каудальной теменной крышкой и верхней и нижней теменными долями. Основные экстрапариетальные связи предклинья оканчиваются в префронтальной коре. Предклинье обеспечивает множество когнитивных функций высокого порядка, включая самосознание, рефлексия, эпизодическая память, исполнительный контроль и другие.

Височная кора, совместно с гиппокампом, играет ключевую роль в функционировании как семантической, так и эпизодической долгосрочной памяти, что согласуется с данными том, что зависимость это не просто результат десенсibilизации нейронных рецепторов, но и следствие долговременных воспоминаний, ассоциированных с приемом психоактивных веществ [172]. Кроме того, височная кора, совместно с префронтальной корой оказывает влияние на импульсивность субъекта, тем самым внося свой вклад в развитие аддиктивного поведения [276]. Нижняя височная извилина является одним из центров рабочей сети покоя головного мозга. Нижняя височная

извилины и нижняя часть верхней височной извилины являются центрами вентрального потока обработки информации, и принимают непосредственное участие в функционировании долгосрочной памяти.

Наиболее выраженное увеличение объема наблюдалось в проекции латеральной затылочной коры. В латеральной затылочной коре берут начало вентральный и дорзальный потоки обработки зрительно информации. Совместно и другими отделами головного мозга эта область коры играет ключевую роль в функционировании долгосрочной памяти.

Несмотря на общее увеличение объема коры были выявлены две достоверны области ее снижения, в проекции орбитофронтальной коры правого полушария, и верхних лобных извилин в обоих полушариях. Орбитофронтальная кора принимает непосредственное участие в анализе информации о предстоящей награде или наказании и является ключевой областью мозга, ответственной за адаптивное обучение, предоставляя информацию о ценности вознаграждения и других гедонистических качеств жизненного опыта на основе поступающей информации и воспоминаний. Являясь частью префронтальной коры, орбитофронтальная кора принимает непосредственное участие в исполнительной функции. Отличительной особенностью этой области коры является уникальный паттерн связей с такими важнейшими подкорковыми узлами адаптивного обучения, как базолатеральный комплекс и прилежащее ядро. Адаптивное обучение — это ассоциативное обучение “стимул-подкрепление”. Активация орбитофронтальной коры связана с субъективным эмоциональным переживанием аффективных стимулов. Орбитофронтальная кора получает прямые сигналы от дофаминэргических клеток вентральной области покрышки. Кроме того, орбитофронтальная кора получает прямые и косвенные сигналы (через таламус) от таких компонентов лимбической системы, как миндалина, поясная кора и гиппокамп. Таким образом, орбитофронтальная кора является не только интегрирующим узлом различных компонентов лимбической системы, но и способна оказывать модулирующее действие за счет реципрокных связей, что делает ее непосредственной

мишенью психоактивных веществ. Кроме того, дисфункция стриато-таламо-орбитофронтальной системы, вторичная при химических аддикциях, может оказывать влияние на усиленную мотивацию по отношению к приему психоактивных веществ.

Верхняя лобная извилина, как и орбитофронтальная кора, является частью префронтальной коры. Верхняя лобная извилина участвует в выполнении таких функций, как двигательная, рабочая память, функционирование рабочих сетей покоя головного мозга, и обеспечение когнитивного контроля. Она имеет множество связей как другими областями коры (например, с прецентральной извилиной), так и с такими подкорковыми структурами, как хвостатое ядро, таламус и вентральная область покрышки. Отличительной особенностью верхней лобной извилины является ее непосредственное участие в ингибирующем контроле – исполнительной функции, позволяющей выборочно подавлять привычные, доминирующие или врожденные поведенческие реакции на стимулы, с целью выбора оптимального поведения для достижения цели [110]. Уменьшение объема коры в проекции лобных извилин [90] и орбитофронтальной коры согласуется с данными из доступной литературы [101].

При анализе рабочих сетей покоя у пациентов с химическими аддикциями было выявлено достоверное снижение активности в областях мозга, участвующих в функционировании исполнительных функций, таких как, медиальная префронтальная кора, субкаллозальная кора, поясная кора, миндалевидная кора и часть предклинья, что согласуется с данными из доступной литературы [153, 224, 231, 290], и может обосновать развитие тревоги у пациентов с химической зависимостью [154, 189]. Медиальная префронтальная кора участвует в принятии решений, включая мониторинг конфликтов, обнаружение ошибок, обучение с подкреплением, оценке риска и вознаграждения. Также медиальная префронтальная кора играет ключевую роль в функционировании памяти, о чем свидетельствует ее селективное участие в извлечении отдаленных воспоминаний, полученных несколькими

неделями ранее. Эта область коры имеет обширные связи со множеством различных отделов головного мозга. Вентральная медиальная префронтальная кора имеет реципрокные, двухсторонние связи с миндалиной, и односторонние с дорзальными и вентральными частями полосатого тела. Эта область коры прочно связана с передними отделами островка, участвующих в интерорецепции и восприятию боли. Также она сообщается с гипоталамусом, опосредующим такие гомеостатические внутренние побуждения, как чувство голода и жажды. Другой заметной связанностью является сообщение с оководопроводным серым веществом, участвующим в агрессии, защитном поведении и модуляции боли. Вентральная медиальная префронтальная кора обеспечивает первичный корковый сигнал для латеральной хабенулы, областью мозга, участвующей в приобретенных реакциях на боль, стресс и вознаграждение. Наконец, вентральная медиальная префронтальная кора имеет двухсторонние связи с широким спектром нейромодуляторных систем, включая дорзальное ядро шва, вентральную область покрышки и голубое пятно, которые, среди прочего, играют важную роль в адаптивных реакциях на положительные и стрессовые события. Связи дорзальной медиальной префронтальной коры аналогичны связям вентральной, за исключением того, что дорзальная медиальная префронтальная кора имеет более слабые связи с эмоциональными и вегетативными центрами и более сильную связь с моторными и домоторными областями. Таким образом, медиальная префронтальная кора участвует в обработке информации о мотивационных стимулах, включая боль и вознаграждение, и контролирует активность гладкой и поперечнополосатой мускулатуры. Субкаллозальная кора, совместно с медиальной префронтальной корой участвует в подавлении миндалины в ответ на сигналы страха. Миндалевидное тело является частью лимбической системы и играет важную роль в обработке памяти, принятии решений и эмоциональных реакциях. Передняя поясная кора получает информацию о вознаграждении из медиальных отделов орбитофронтальной коры, а о наказании - из латеральных. Эти области орбитофронтальной коры предоставляют информацию о ценности

вознаграждения, а не о действиях. На основании ценностной информации передняя поясная кора формирует паттерны поведения, приводящие к получению вознаграждения, и избегания наказания. Передняя поясная кора участвует в связывании информации о вознаграждении и наказании с эмоциями, тем самым побуждая действия. Снижение активности этой области коры согласуется с данными многих авторов [127, 130, 141, 291]. Задняя часть поясной извилины обеспечивает путь для пространственной, в том числе визуально-пространственной информации, в гиппокамп, где ее можно комбинировать с информацией об объектах и вознаграждении для формирования эпизодических воспоминаний. Таким образом, задняя поясная кора также участвует в формировании памяти. Выявленное снижение активации этой области коры подтверждает данные ранних исследований [111]. Парагиппокампальные извилины и гиппокамп являются частью лимбической системы и участвуют в кодировании памяти, а также в отрицательной и положительной эмоциональной реакции. Снижение активации в отделах мозга, описанных выше, может быть следствием снижения метаболизма на фоне нейродегенеративных процессов, что косвенно подтверждает гипотезу о компенсаторном увеличении толщины коры за счет нейроглии, а не за счет нейронов. Наличие участков повышенной активации может быть следствием регенеративных процессов, протекающих на фоне успешного воздержания от приема психоактивных веществ, и может служить прогностическим маркером успешности проводимых лечебно-профилактических мероприятий. Наличие участков повышенной активации в проекции височных извилин, и участков сниженной активации в проекции предклинья, персистирующих как минимум 6 месяцев после начала лечения, подтверждает участие в формировании химической зависимости воспоминаний о пережитом опыте и долгосрочной памяти [172].

Общее снижение функциональной коннективности между всеми отделами мозга может быть следствием общих дегенеративных процессов, протекающих под воздействием психоактивных веществ, и согласуются как с

данными настоящего исследования, так и с более ранними исследованиями [45].

Левый дугообразный пучок соединяет область Брока и зону Вернике в головном мозге. Он соединяет височную кору и нижние отделы лобной доли, и является узлом дорзального потока обработки информации. Грубые изменения левого дугообразного пучка могут свидетельствовать о нарушении процессов формирования и функционирования воспоминаний у пациентов с химическими аддикциями, и могут быть вызваны как воспалением, так и прямым нейротоксичным действием психоактивных веществ, или примесей, входящих в их состав.

Таким образом, выявленные структурные и функциональными изменения головного мозга при химической зависимости, полученные разными методиками магнитно-резонансной томографии, не только согласуются между собой, но и подтверждают вовлечение в формирование зависимого поведения системы награды, адаптивного обучения и воспоминаний о пережитом опыте. Разобщение и дизрегуляция этих систем является прямым следствием длительного воздействия психоактивных веществ. До конца неясным остается вклад структурного дефицита в проекции верхних лобных извилин, ответственных за исполнительные функции и ингибиторный контроль. Можно предположить две основные гипотезы. В первом случае поражение этих областей коры происходит наиболее быстро. В таком случае изменения были выявлены на стадии декомпенсации, а именно гипотрофии этих корковых зон. Во втором случае, выявленные структурные изменения являются индивидуальной особенностью, и могут расцениваться как фактор риска развития зависимости.

При анализе объемных показателей подкорковых структур головного мозга лиц с поведенческими аддикциями было выявлено двухстороннее увеличение таких подкорковых структур, как таламус, гиппокамп, прилежащее ядро, скорлупа, и миндалевидное тело.

Таламус представляет собой скопление серого вещества в дорзальной части промежуточного мозга. Он имеет обширные связи со многими отделами

коры, являясь соединительным хабом. Таламус играет важную роль в системе награды и ассоциациях действие-результат. Таламус контролирует сенсорную стимуляцию, включая зрительные и слуховые системы. Передняя таламическая лучистость соединяет дорзомедиальное и переднее таламические ядра с префронтальной корой.

Гиппокамп является частью лимбической системы и играет важную роль в процессах консолидации информации из краткосрочной памяти в долгосрочную.

Прилежащее ядро представляет собой скопление нейронов в базальных отделах переднего мозга, и играет важную роль в процессах мотивации, вознаграждения и обучение с подкреплением. В меньшей степени прилежащее ядро участвует в обработке страха и импульсивности. Прилежащее ядро входит в состав кортико-базо-таламо-кортикальной петли. Дофаминэргические входы из вентральной области покрышки модулируют ГАМКэргические нейроны прилежащего ядра. Увеличение полосатое ядро вносит существенный вклад в развитие аддиктивного поведения при поведенческих зависимостях, что согласуется с данным из доступной литературы [80].

Скорлупа расположена в нижней части переднего мозга. Основная функция скорлупы – регуляция движения на различных этапах, включая планирование и выполнение. Скорлупа также играет важную роль в различных типах обучения. Одним из основных нейромедиаторов скорлупы является дофамин.

Миндалевидное тело является частью лимбической системы и играет важную роль в обработке памяти, принятии решений и эмоциональных реакциях. Двухстороннее увеличение миндалевидных тел у пациентов с игровым расстройством подтверждает данные из доступной литературы [113]

Как и в случае с химическими зависимостями, было выявлено увеличение толщины коры в областях мозга, ответственных за обработку образов и воспоминания, но в гораздо меньшем объеме. Также было выявлено снижение

толщины коры в областях мозга, ответственных за ингибиторный контроль, но в меньшем объеме.

При анализе функциональных сетей покоя не было выявлено достоверных участков снижения активации, как не было выявлено и общего снижения коннективности. В тоже время, были выявлены участки повышенной активации в проекции областей мозга, имеющих ключевое значение в функционировании системы воспоминаний о пережитом опыте, как при состоянии покоя, так и при предъявлении провокационных стимулов (латеральная затылочная кора, височная кора).

Таким образом, определены области структурных и функциональных изменений головного мозга у пациентов как с химическими, так и с поведенческими аддикциями, и определен их потенциальный вклад в формирование зависимого поведения, а именно изменения в системах головного мозга, ответственных за адаптивное обучение, вознаграждение, исполнительный контроль и воспоминания о пережитом опыте.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволило визуализировать и описать структурные и функциональные изменения головного мозга, характерных как для химической, так и для поведенческой зависимости.

Общими признаками всех аддитивных расстройств являются структурные изменения коры больших полушарий, а именно увеличение объемов коры в проекции затылочных долей. Стимульная активация в проекции предклинья свойственна как пациентам с химической, так и с поведенческой зависимостью, что говорит о вовлечении центров организации высших нервных функций в формирование зависимого поведения.

При этом, удалось установить уникальные структурные и функциональные изменения, характерные для определенного типа зависимости.

Так, для химической зависимости свойственны изменения ликворной системы головного мозга, характерные для заместительной гидроцефалии. При этом, характерно увеличение объема коры. Увеличение коры определяется в областях мозга, играющих важную, а иногда ключевую роль в системе награды головного, оценке ценности вознаграждения или наказания, мотивационной и эмоциональной обработке, долгосрочной и оперативной памяти и различных типов обучения, включая адаптивно обучение с подкреплением. Хотя этиология и патогенез увеличения коры остается неясным, предположительной причиной является воспаление неясной этиологии, приводящее к компенсаторной гипертрофии коры за счет астроцитов под влиянием таких факторов воспаления, как интерлейкин-6, а не за счет нейронов. Косвенно, эта гипотеза подтверждается такими данными функциональной МРТ, как функциональное разобщение между компонентами рабочей сети покоя головного мозга и общее снижение коннективности между всеми отделами мозга. Повышенная активация в отделах коры, ответственных за воспоминания при предъявлении стимулов, вызывающих ассоциации с приемом наркотиков и психоактивных веществ подтверждают вклад в развитие зависимого поведения. Грубые

нейрональные изменения левой дугообразной лучистости неясной этиологии также подтверждают вовлечение воспоминаний.

Для игрового расстройства, в первую очередь, характерны изменения подкорковых структур. Увеличенные базальные ганглии отвечают за воспоминания, адаптивное обучение, моторное планирование, вознаграждение и придание эмоциональной значимости. Выявленные изменения демонстрируют процессы нейропластичности, протекающие под влиянием хронического психоэмоционального возбуждения, возникающего вследствие длительного времяпрепровождения за игрой в компьютерные игры. При этом не было выявлено достоверных функциональных изменений рабочих сетей состояния покоя и общей функциональной коннективности мозга. В совокупности с отсутствием проявлений заместительной, компенсаторной гидроцефалии, и отсутствием изменений белого вещества, невозможно предполагать наличие у испытуемых данной когорты нейродегенеративных процессов, как в случае с пациентами, страдающими химическими зависимостями. Наличие повышенной активации при предъявлении стимулов, вызывающих ассоциации с компьютерными играми, свидетельствует о вовлеченности долгосрочной памяти в формирование и развитие зависимого поведения аналогично химическим аддикциям.

## ВЫВОДЫ

1. Комплексная магнитно-резонансная томография, включающая применение традиционных методик, а также функциональной МРТ покоя и с предъявлением провокационных стимулов, магнитно-резонансной морфометрии и диффузионной МРТ, является высокоэффективным и достоверным методом диагностики структурных и функциональных изменений головного мозга при химических и поведенческих аддикциях.

2. Применение специального программного обеспечения (MatLab, SPM, CONN-TOOLBOX, FreeSurfer и DSI Studio) позволяет объективизировать полученные данные, провести качественную и количественную оценку выявленных изменений и наглядно представлять их в трехмерных цветных моделях головного мозга.

3. Специфическими маркерами аддиктивного расстройства являются изменения толщины коры и объемов подкорковых структур, изменения в компонентах рабочей сети состояния покоя головного мозга, участвующих в формировании системы награды (медиальная префронтальная кора) и усиленная активация участков головного мозга при предъявлении провокационных стимулов (предклинье).

4. Изменения структуры белого вещества головного мозга патогномично для химических зависимостей, и не характерны для поведенческих зависимостей.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам с химическими и поведенческими аддикциями показано выполнение высокопольной МРТ с применением традиционных импульсных последовательностей, МР-морфометрии, функциональной МРТ покоя и предъявлением провокационных стимулов. Выполнение диффузионной МРТ целесообразно лишь пациентам с химическими аддикциями, пациентам с поведенческими аддикциями данную методику можно не проводить ввиду не свойственности изменений белого вещества.

2. Для комплексного анализа полученных данных целесообразно использовать специализированное программное обеспечение, доступное в сети Интернет (MatLab, SPM, CONN-TOOLBOX, FreeSurfer и DSI Studio.)

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшие перспективы темы данной работы связаны с разработкой и внедрением в практику технологий больших данных (Big data), с активным использованием машинного обучения, а также выполнение исследований на ультравысокопольных МР-томографов (более 3 Тесла). Пролонгированное исследование когорты пациентов на разных стадиях заболевания помогут дополнить как мр-семиотику аддиктивных заболеваний, так и вклад структурных и функциональных изменений в их развитие.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абриталин, Е.Ю. Применение функциональной магнитно-резонансной томографии при изучении патогенеза тревожно-депрессивных расстройств / Е.Ю. Абриталин [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии – 2009. – №1(25). – С. 470.
2. Абриталин, Е.Ю. Перспективы применения методов нейровизуализации в психиатрии / Е.Ю. Абриталин, А.В. Корзенев // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы клинической, социальной и военной психиатрии» – 2009. – С. 96.
3. Ананьева, Н.И. МР-морфометрия субполей и субрегионов гиппокампа в норме и при ряде психических заболеваний / Н.И. Ананьева, Е.В. Андреев, Т.А. Саломатина [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2019. - (2). – С. 50-58.
4. Анисимова, Н.А. Неврологические и терапевтические осложнения, вызванные приемом психоактивных веществ / Н.А. Анисимова, В.А. Куташов // Центральный научный вестник. – 2016. – Т.1, №15. – С.5–7
5. Анцыборов, А.В. Компульсивный шопинг как частный вариант поведенческих аддикций. Современное состояние проблемы / А.В. Анцыборов, И.В. Дубатова // Интерактивная наука. – 2019. – № 4 (38). – С. 16-23.
6. Асадуллин, А.Р. Синтетические катиноны: эпидемиология, экспериментальная фармакология, токсикология, клинические аспекты / А.Р. Асадуллин, А.В. Анцыборов // Вопросы наркологии. – 2017. - №8. - С. 58–71
7. Беляев, А. Применение функциональной магнитно-резонансной томографии в клинике /А. Беляев // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2014. – № 1. – С. 14- 23.
8. Беляевская, А.А. Современные возможности функциональной магнитнорезонансной томографии в нейровизуализации / А.А. Беляевская // Медицинская визуализация. – 2018. – № 1. – С. 7-16.

9. Блохина, Е.А. Выраженность психопатологических симптомов, качество жизни и распространенность ВИЧ-инфекции среди больных с синдромом зависимости от опиоидов / В.Я. Палаткин, М.В. Ветрова, Н.М. Бушара [и др.] // Вопросы наркологии. – 2018. – № 5 (165). – С. 89-92.
10. Бобров А.Е. Психопатологические аспекты нервной анорексии / А.Е. Бобров // Альманах клинической медицины. – 2015. - 1(1). – С. 13-23.
11. Брюн, Е.А. Особенности психических функций у лиц, употребляющих каннабиноиды / Е. А. Брюн, А. А. Шувалова, А. В. Цветков // Теория и практика общественного развития. – 2014. - 19.
12. Ворошилин, С. И. Аномальное влечение к модификации собственного тела как поведенческая зависимость / С. И. Ворошилин, А. Ю. Егоров // Психические расстройства в общей медицине. - 2015. – 4. – С. 9-15.
13. Головкин, А.И. Краткий обзор синтетических каннабиноидов, появившихся в незаконном обороте в 2014–2015 гг. / А.И. Головкин, М.Б. Иванов, Е.Ю. Бонитенко // Наркология. – 2016. – 2. – С. 59–73.
14. Городецкая, И.М. Мобильная зависимость как форма зависимого поведения современных студентов / И. М. Городецкая, И. Р. Исламгулов // Вестник Казанского технологического университета. – 2014. - С. 328-330.
15. Дамулин, И.В. Болезнь (синдром) Маркиафавы—Биньями / И.В. Дамулин, А.А. Струченко // Российский медицинский журнал. – 2016. - 22(6). – С. 332—336.
16. Егоров, А. Ю. Поведенческие аддикции / А. Ю. Егоров, А. В. Голенков // Вестник чувашского университета. – 2005.
17. Егоров, А.Ю. Работоголизм (трудоголизм)/ А.Ю. Егоров. – Руководство по аддиктологии. – СПб.: Речь, 2007.
18. Егоров, А.Ю. Религиозная аддикция (зависимость) / А.Ю. Егоров. – Руководство по аддиктологии. - СПб.: Речь, 2007.
19. Егоров, А.Ю. Современные представления об интернет-аддикциях и подходах к их коррекции / А.Ю. Егоров // Медицинская психология в России. - 2015. - N 4(33).

- 20.Ефимцев, А.Ю. Диагностика опиоидной наркомании с применением функциональной МРТ / А.Ю. Ефимцев, Б.С. Литвинцев // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Междисциплинарный подход в понимании и лечении психических расстройств: миф или реальность?» – 2014. – С. 11.
- 21.Ефимцев, А.Ю. Магнитно-резонансная томография в диагностике патологии головного мозга при наркомании / А.Ю. Ефимцев, В.А. Фокин, Б.С. Литвинцев // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Трансляционная медицина – инновационный путь развития современной психиатрии» – 2013. – С. 454-456.
- 22.Ефимцев, А.Ю. Применение функциональной МРТ в диагностике опиоидной наркомании / А.Ю. Ефимцев // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы». – 2015. – С. 430-431.
- 23.Железняк, И.С. Аналитический обзор специальных методов нейровизуализации в психиатрической практике / И.С. Железняк, А.А. Манчук, П.А. Мананцев, А.Н. Ятманов // Вестник новых медицинских технологий. – 2018. – № 2. – С. 104- 113.
- 24.Железняк, И.С. Специальные методы нейровизуализации в психиатрической практике / И.С. Железняк. – СПб.: Издательство ВМедА, 2016. – 64 с.
- 25.Зотова, С.И. Синдром измененной реактивности организма при наркотической зависимости / С.И. Зотова, В.А. Куташов, О.В. Ульянова // Центральный научный вестник. – 2016. – Т.1, №15. – С.19–23
- 26.Кадыров, Ш.У. МР-трактография в диагностике и выборе нейрохирургического доступа при опухолях подкорковых узлов / Ш.У. Кадыров, А.Н. Коновалов, И.Н. Пронин. – 2018. – Т. 82, № 1. – С. 78-85.
- 27.Клинические рекомендации «Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ. Синдром отмены психоактивных веществ (абстинентное состояние, вызванное употреблением психоактивных веществ)». – Москва, 2018.



28. Клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома зависимости. – 2014.
29. Короленко, Ц.П. Социодинамическая психиатрия / Ц.П. Короленко, Н.В. Дмитриева. - М.; Екатеринбург, 2000. - 460 с.
30. Кротенкова, М.В. Современные технологии нейровизуализации / М.В. Кротенкова // Радиология – практика. – 2017. – №2. – С. 47-63.
31. Курасов, Е.С. Применение лучевых методов диагностики аффективных нарушений при алкогольной зависимости / Е.С. Курасов, Д.Н. Якуша, И.А. Евдакова // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Проблемы наркологической токсикологии: от токсикологической реанимации до наркологической реабилитации». – 2016. – С. 52.
32. Курасов, Е.С. Психические нарушения при синдроме зависимости от алкоголя: клиничко-психопатологические и нейровизуализационные аспекты / Е.С. Курасов, Д.Н. Якуша, И.А. Евдакова // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы психиатрии и наркологии в современных условиях». – 2016. – С. 55-57.
33. Магонов, Е.П. Современные методы автоматического вычисления объема внутричерепного пространства при мрт-морфометрии головного мозга / Е.П. Магонов, Г.В. Катаева, Т.Н. Трофимова // Вестн. Новг. гос. ун-та. - 2015. - № 2(85). - С.98–104.
34. Мананцев, П.А. Некоторые нейровизуализационные аспекты стрессовых расстройств / П.А. Мананцев // Материалы Международного конгресса «Психотерапия, психофармакотерапия, психологическое консультирование грани исследуемого». – 2017. – С. 169-170
35. Матвеева, М.В. Структурные и функциональные изменения головного мозга при сахарном диабете / М.В. Матвеева, Ю.Г. Самойлова, Н.Г. Жукова [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. - 12(3). – С. 42-46.
36. Менделевич, В.Д. Психология зависимой личности, или Подросток в окружении соблазнов: монография / В.Д. Менделевич. - Казань: РЦПНН при КМРТ, 2002. – 240с.

- 37.МКБ 10 - Расстройства привычек и влечений (F63).
- 38.Мохначев, С.О. Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением опиоидов / С.О. Мохначев // Наркология: национальное руководство / Под ред. Н.Н. Иванца, И.П. Анохиной, М.А. Винниковой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 227–237.
- 39.Мухаметшина, Е.Р. Магнитно-резонансная томография в диагностике и дифференциальной диагностике туберкулезного поражения головного мозга у пациентов с туберкулезом любой локализации / Е.Р. Мухаметшина, В.Е. Савелло // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – (7). – С. 95–96.
- 40.Осадший, Ю.Ю. Место бензодиазепинов в современной терапии психических расстройств (обзор доказательных исследований) / Ю.Ю. Осадший, Р.А. Вобленко, Д.С. Арчаков // Современная терапия психических расстройств. – 2016. - (1). – С. 2-10.
- 41.Погосов, А.В. Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением галлюциногенов / А.В. Погосов // Наркология: национальное руководство / Под ред. Н.Н. Иванца, И.П. Анохиной, М.А. Винниковой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 279–290.
- 42.Пономаренко, И.В. Анализ тенденций наркопотребления в юношеском возрасте / И.В. Пономаренко, И.А. Курусь, И.В. Лазюк [и др.] // Азимут научных исследований: педагогика и психология. - 2020. - Т.9, №1. - С.367-370.
- 43.Попова, Т.Е.. Болезнь Крейтцфельда–Якоба в Республике Саха (Якутия) / Т.Е. Попова, А.А. Тапшахов, Т.К. Давыдова [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. - 12(2). – С. 86-91.
- 44.Саунова, М.С. Синдром зависимости от психостимуляторов амфетаминового ряда с учетом возраста больных : дис. ... канд. мед. наук / Саунова М.С. - М., 2016. - 227 с.
- 45.Тарумов, Д.А. Объективизация психических расстройств с применением специальных методик магнитно-резонансной томографии в системе мониторинга психического здоровья военнослужащих / Д.А. Тарумов, А.А.

- Марченко, А.Г. Труфанов [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. -2019. -3. - С. 60-70.
- 46.Труфанов, А.Г. Возможности функциональной магнитно-резонансной томографии покоя в оценке функционального состояния головного мозга у пациентов, страдающих опиоидной наркоманией / А.Г. Труфанов // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2018. – №3(63). – С. 72- 79.
- 47.Труфанов, А.Г. Кортикальная церебральная атрофия у пациентов с болезнью Паркинсона: новые возможности прижизненной диагностики, А.Г. Труфанов, И.В. Литвиненко, М.М. Одинак [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. - 2013. - Т7, №3. – С. 37-42.
- 48.Труфанов, Г.Е. Использование современных методик нейровизуализации в диагностике аддиктивных расстройств / Г.Е. Труфанов // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2013. – №4 (44). – С. 61-66.
- 49.Убейконь, Д.А. Клиническая и нейропсихиатрическая характеристика поведенческих зависимостей / Д. А. Убейконь, Н. В. Руденко, А. А. Голубь [и др.]// Таврический журнал психиатрии. – 2017. - Т. 21, N. 4 (81). - С. 65-73.
- 50.Фридман, Л.С. Наркология / Л. С. Фридман, Н. Ф. Флеминг, Д. Х. Робертс, С. Е. Хайман. – М.; СПб.: Издательство БИНОМ - Невский Диалект, 2000. - 320 с.
- 51.Чухловина, М.Л. Когнитивные нарушения у лиц, злоупотребляющих психоактивными веществами / М.Л. Чухловина // Журнал неврологии и психиатрии. - 2015. – 6. - С. 83-85.
- 52.Шабанов, П. Д. Основы наркологии / П. Д. Шабанов. - СПб.: Лань, 2002. - С. 12-197. - 560 с.
- 53.Шамрей, В.К. Нейровизуализационная диагностика депрессивных и аддиктивных расстройств / В.К. Шамрей // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. – 2016. – №1(12). – С. 30-40.
- 54.Aarseth, E. Massively multiplayer online role-playing games: comparing characteristics of addict vsnon-addict online recruited gamers in a French adult

- population / E. Aarseth // *BMC Psychiatry: Springer Science and Business Media.* – 2011. - Vol. 11.
55. Aarseth, E. Scholars' open debate paper on the World Health Organization ICD-11 Gaming Disorder proposal / E. Aarseth // *Journal of Behavioral Addictions: Akademiai Kiado Zrt.* – 2017. - Vol. 6. - P. 267–270.
56. Adams, RC. Food Addiction: Implications for the Diagnosis and Treatment of Overeating / RC. Adams, J. Sedgmond, L. Maizey [et al.] // *Nutrients.* – 2019. - 11(9).
57. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5).* - Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013. - P. 87-122.
58. Anton, R. F. Gabapentin combined with naltrexone for the treatment of alcohol dependence / R. F. Anton // *The American journal of psychiatry.* - 2011. - Vol. 168. - P. 709–717.
59. Apawu, AK. Repeated toluene exposure leads to neuroadaptation in dopamine release mechanisms within the nucleus accumbens core / AK. Apawu, SP. Callan, TA. Mathews, SE. Bowen // *Toxicol Appl Pharmacol.* – 2020. – 408..
60. Arnone, D. Diffusion tensor imaging of the corpus callosum in addiction / D. Arnone, MT. Abou-Saleh, T.R. Barrick // *Neuropsychobiology.* - 2006. - Vol. 54. - P. 107-113.
61. Asensio, S. Altered neural response of the appetitive emotional system in cocaine addiction: an fMRI Study / S. Asensio // *Addiction biology.* - 2010. - Vol. 15. - P. 504-516.
62. Asensio, S. Magnetic resonance imaging structural alterations in brain of alcohol abusers and its association with impulsivity / S. Asensio // *Addiction biology.* - 2016. - Vol. 21. - P. 962-971.
63. Avella, J. Fatal cardiac arrhythmia after repeated exposure to 1,1-difluoroethane (DFE) / J. Avella // *The American journal of forensic medicine and pathology.* - 2006. - Vol. 27. - P. 58-60.

64. Ayers, S. Psychology, health and illness / S. Ayers. - Cambridge Handbook of Psychology, Health and Medicine, 2007. - Vol. 22.
65. Barrett, S.P. The hedonic response to cigarette smoking is proportional to dopamine release in the human striatum as measured by positron emission tomography and [11C]raclopride / S.P. Barrett // Synapse . - 2004. - Vol. 54. - P. 65-71.
66. Barrós-Loscertales, A. Reduced striatal volume in cocaine-dependent patients / A. Barrós-Loscertales // NeuroImage. - 2011. - Vol. 56. - P. 1021-1026.
67. Bartolomei, F. Ischemic cerebral vascular stroke after heroin sniffing / F. Bartolomei // Presse medicale. - 1992. - Vol. 21. - P. 983-986.
68. Beebe, R. Professional paramedic / R. Beebe, J. Myers. - Clifton : Delmar Cengage Learning, 2012. - Vol. 8.
69. Bersani, F.S. Drops of madness? Recreational misuse of tropicamide collyrium; early warning alerts from Russia and Italy / F.S. Bersani // General hospital psychiatry. - 2013. - Vol. 35. - P. 571-573.
70. Bhattacharya, S. Nomophobia: no mobile phone phobia / S. Bhattacharya // Journal of family medicine and primary care. - 2019. - Vol. 8. - P. 1297-1300.
71. Biliński, P. Epigenetic regulation in drug addiction / P. Biliński // Annals of agricultural and environmental medicine. - 2012. - Vol. 19. - P. 491-496.
72. Bonson, K.R. Neural systems and cue-induced cocaine craving / K.R. Bonson // Neuropsychopharmacology. - 2002. - Vol. 26. - P. 376-386.
73. Bonta, I.L. Schizophrenia, dissociative anaesthesia and near-death experience; three events meeting at the NMDA receptor / I.L. Bonta // Medical hypotheses. - 2004. - Vol. 62. - P. 23-28.
74. Bora, E. White matter microstructure in opiate addiction / E. Bora // Addiction biology. - 2012. - Vol. 17. - P. 141-148.
75. Brody, A.L. Brain metabolic changes during cigarette craving / A.L. Brody // Archives of general psychiatry. - 2002. - Vol. 59. - P. 1162-1172.

76. Brody, A.L. Differences between smokers and nonsmokers in regional gray matter volumes and densities / A.L. Brody // *Biological psychiatry*. - 2004. - Vol. 55. - P. 77-84.
77. Bühler, M. Nicotine dependence is characterized by disordered reward processing in a network driving motivation / M. Bühler // *Biological psychiatry*. - 2010. - Vol. 67. - P. 745-752.
78. Bullen, C. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial / C. Bullen // *Lancet*. - 2013. - Vol. 382. - P. 1629-1637.
79. Bustamante, J. Abstinence duration modulates striatal functioning during monetary reward processing in cocaine patients / J. Bustamante // *Addiction biology*. - 2014. - Vol. 19. - P. 885-894.
80. Cai, C. Striatum morphometry is associated with cognitive control deficits and symptom severity in internet gaming disorder / C. Cai, K. Yuan, J. Yin [et al.] // *Brain Imaging Behav.* – 2016. - 10(1). – P. 12-20.
81. Cala, L. A. and Mastaglia F. L. Computerized tomography in chronic alcoholics / L. Cala // *Alcoholism, clinical and experimental research*. - 1981. - Vol. 5. - P. 283-294.
82. Campagna-Slater, V. Molecular modelling of the GABAA ion channel protein / V. Campagna-Slater, DF. Weaver // *Journal of molecular graphics & modelling*. - 2007. - Vol. 25. - P. 721-730.
83. Carter, B.L. Meta-analysis of cue-reactivity in addiction research / B.L. Carter, S.T. Tiffany // *Addiction*. - 1999. - Vol. 94. - P. 327-340.
84. Chang, L. Enlarged striatum in abstinent methamphetamine abusers: a possible compensatory response / L. Chang, // *Biological psychiatry*. - 2005. - Vol. 57. - P. 967–974.
85. Chanraud, S. MR diffusion tensor imaging: a window into white matter integrity of the working brain / S. Chanraud // *Neuropsychology review*. - 2010. - Vol. 20. - P. 209–225.

86. Chase, HW. The neural basis of drug stimulus processing and craving: an activation likelihood estimation meta-analysis / HW. Chase // *Biological psychiatry*. - 2011. - Vol. 70. - P. 785–793.
87. Chuang, Y-C. Massively multiplayer online role-playing game-induced seizures: a neglected health problem in Internet addiction / Y-C. Chuang // *Cyberpsychology & behavior : the impact of the Internet, multimedia and virtual reality on behavior and society*. - 2006. - Vol. 9. - P. 451-456.
88. Clark, L. Disordered gambling: a behavioral addiction / L. Clark, EH. Limbrick-Oldfield // *Current opinion in neurobiology*. - 2013. - Vol. 23. - P. 655-659.
89. Coleman, E. Impulsive/Compulsive Sexual Behavior: Assessment and Treatment / E. Coleman // *The Oxford Handbook of Impulse Control Disorders*. - 2012.
90. Connolly, CG. Dissociated grey matter changes with prolonged addiction and extended abstinence in cocaine users / CG. Connolly // *PloS one*. - 2013. - Vol. 8. - e59645.
91. Connolly, CG. The neurobiology of cognitive control in successful cocaine abstinence / CG. Connolly // *Drug and alcohol dependence*. - 2012. - Vol. 121. - P. 45–53.
92. Cousijn, J. Effect of baseline cannabis use and working-memory network function on changes in cannabis use in heavy cannabis users: a prospective fMRI study / J. Cousijn // *Human brain mapping*. - 2014. - Vol. 35. - P. 2470–2482.
93. Cousijn, J. Grey matter alterations associated with cannabis use: results of a VBM study in heavy cannabis users and healthy controls / J. Cousijn // *NeuroImage*. - 2012. - Vol. 59. - P. 3845-3851.
94. Crummy, EA. One Is Not Enough: Understanding and Modeling Polysubstance Use / EA. Crummy // *Frontiers in neuroscience*. - 2020. - Vol. 14. - P. 569.
95. Cruz, SL. Toluene has antidepressant-like actions in two animal models used for the screening of antidepressant drugs / SL. Cruz // *Psychopharmacology*. - 2009. - Vol. 204. - P. 279-286.

96. Cunha-Oliveira, T. Cellular and molecular mechanisms involved in the neurotoxicity of opioid and psychostimulant drugs / T. Cunha-Oliveira, AC. Rego, CR. Oliveira // *Brain research reviews*. - 2008. - Vol. 58. - P. 192-208.
97. Curran, C. Stimulant psychosis: systematic review / C. Curran, N. Byrappa, A. McBride // *The British journal of psychiatry*. - 2004. - Vol. 185. - P. 196-204.
98. Dackis, C.A. Cocaine dependence: a disease of the brain's reward centers / C. A. Dackis, C. P. O'Brien // *Journal of substance abuse treatment*. - 2001. - Vol. 21. - P. 111-117.
99. Dagher, M.R.C. Functional connectivity analysis of the neural circuits of opiate craving: "more" rather than "different"? / M.R. C. Dagher // *NeuroImage*. - 2003. - Vol. 20. - P. 1964-1970.
100. Danovitch, I . State of the art treatments for cannabis dependence / I. Danovitch, DA. Gorelick // *The Psychiatric clinics of North America*. - 2012. - Vol. 35. - P. 309–326.
101. Daumann, J. Medial prefrontal gray matter volume reductions in users of amphetamine-type stimulants revealed by combined tract-based spatial statistics and voxel-based morphometry / J. Daumann // *NeuroImage*. - 2011. - Vol. 54. - P. 794-801.
102. David, SP. Ventral striatum/nucleus accumbens activation to smoking-related pictorial cues in smokers and nonsmokers: a functional magnetic resonance imaging study / SP. David // *Biological psychiatry*. - 2005. - Vol. 58. - P. 488–494.
103. de la Fuente, L. Mortality risk factors and excess mortality in a cohort of cocaine users admitted to drug treatment in Spain / L. de la Fuente// *Journal of substance abuse treatment*. - 2014. - Vol. 46. - P. 219-226.
104. Deco, G. Identification of optimal structural connectivity using functional connectivity and neural modeling / G. Deco // *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. - 2014. - Vol. 34. - P. 7910–7916.



105. Demetrovics, Z. Exercise Addiction / Z. Demetrovics, T. Kurimay // *Psychiatria Hungarica : A Magyar Pszichiatriai Tarsasag tudomanyos folyoirata.* - Hungary, 2008. - Vol. 23. - P. 129-141.
106. Dervaux, A. Cannabis: Use and dependence / A. Dervaux, X.Laqueille // *Presse medicale.* - 2012. - Vol. 41. - P. 1233-1240.
107. Devgun, JM. An outbreak of severe coagulopathy from synthetic cannabinoids tainted with Long-Acting anticoagulant rodenticides / JM. Devgun // *Clinical toxicology.* - 2019. - Vol. 58. - P. 1-8.
108. Diekhof, E.K. Functional neuroimaging of reward processing and decision-making: a review of aberrant motivational and affective processing in addiction and mood disorders / E.K. Diekhof, P. Falkai, O. Gruber // *Brain research reviews.* - 2008. - Vol. 59. - P. 164-184.
109. Dieter, J. Avatar's neurobiological traces in the self-concept of massively multiplayer online role-playing game (MMORPG) addicts / J. Dieter // *Behavioral neuroscience.* - 2015. - Vol. 129. - P. 8-17.
110. Ding, W. Trait impulsivity and impaired prefrontal impulse inhibition function in adolescents with internet gaming addiction revealed by a Go/No-Go fMRI study / W. Ding // *Behavioral and brain functions : BBF.* - 2014. - Vol. 10. - P. 20.
111. Dong, G. Diffusion tensor imaging reveals thalamus and posterior cingulate cortex abnormalities in internet gaming addicts / G. Dong // *Journal of psychiatric research.* - 2012. - Vol. 46. - P. 1212–1216.
112. D'Souza, MS. Neuronal mechanisms underlying development of nicotine dependence: implications for novel smoking-cessation treatments / MS. D'Souza, A. Markou // *Addiction science & clinical practice.* - 2011. - Vol. 6. - P. 4–16.
113. Du, X. Altered Structural Correlates of Impulsivity in Adolescents with Internet Gaming Disorder / X. Du // *Frontiers in human neuroscience.* - 2016. - Vol. 10. - P. 4.

114. Due, DL. Activation in mesolimbic and visuospatial neural circuits elicited by smoking cues: evidence from functional magnetic resonance imaging / DL. Due // *The American journal of psychiatry*. - 2002. - Vol. 159. - P. 954-960.
115. Eisenhofer, G. Brain water during alcohol withdrawal / G. Eisenhofer // *Lancet*. - 1982. - Vol. 319. - P. 50.
116. Ersche, K.D. Abnormal frontal activations related to decision-making in current and former amphetamine and opiate dependent individuals / K.D. Ersche // *Psychopharmacology*. - 2005. - Vol. 180. - P. 612–623.
117. Ersche, KD. Abnormal brain structure implicated in stimulant drug addiction / KD. Ersche // *Science*. - 2012. - Vol. 335. - P. 601-604.
118. Ersche, KD. Abnormal structure of frontostriatal brain systems is associated with aspects of impulsivity and compulsivity in cocaine dependence / KD. Ersche // *Brain : a journal of neurology*. - 2011. - Vol. 134. - P. 2013–2024.
119. Ersche, KD. Meta-analysis of structural brain abnormalities associated with stimulant drug dependence and neuroimaging of addiction vulnerability and resilience / KD. Ersche // *Current opinion in neurobiology*. - 2013. - Vol. 23. - P. 615-624.
120. Ersche, KD. Response perseveration in stimulant dependence is associated with striatal dysfunction and can be ameliorated by a D(2/3) receptor agonist / KD. Ersche // *Biological psychiatry*. - 2011. - Vol. 70. - P. 754-762.
121. Essayed, WI. White matter tractography for neurosurgical planning: A topography-based review of the current state of the art / WI. Essayed // *NeuroImage. Clinical*. - 2017. - Vol. 15. - P. 659–672.
122. Everitt BJ., Robbins TW. Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion / BJ. Everitt, TW. Robbins // *Nature neuroscience*. - 2005. - Vol. 8. - P. 1481-1489.
123. Fehr, C. Association of low striatal dopamine d2 receptor availability with nicotine dependence similar to that seen with other drugs of abuse / C. Fehr// *The American journal of psychiatry*. - 2008. - Vol. 165. - P. 507-514.

124. Fergusson, DM. The developmental antecedents of illicit drug use: evidence from a 25-year longitudinal study / DM. Fergusson, JM. Boden, LJ. Horwood // Drug and alcohol dependence. - 2008. - Vol. 96. - P. 165-177.
125. Filley, C.M. White matter dementia in chronic toluene abuse / C. M. Filley, R. K. Heaton, N. L. Rosenberg // Neurology. - 1990. - Vol. 40. - P. 532-534.
126. First, MB. Clinical Guide to the Diagnosis / MB. First, D. Caban. - 2010.
127. Fishbein, DH. Risky decision making and the anterior cingulate cortex in abstinent drug abusers and nonusers / DH. Fishbein // Brain research. Cognitive brain research. - 2005. - Vol. 23. - P. 119-136.
128. Fisone, G. Caffeine as a psychomotor stimulant: mechanism of action / G. Fisone, A. Borgkvist, A. Usiello // Cellular and molecular life sciences. - 2004. - Vol. 61. - P. 857-872.
129. Fong, TW. Understanding and managing compulsive sexual behaviors / TW. Fong // Psychiatry. - 2006. - Vol. 3. - P. 51–58.
130. Forman, SD. Opiate addicts lack error-dependent activation of rostral anterior cingulate / SD. Forman // Biological psychiatry. - 2004. - Vol. 55. - P. 531-537.
131. Fortier, CB. Reduced cortical thickness in abstinent alcoholics and association with alcoholic behavior / CB. Fortier // Alcoholism, clinical and experimental research. - 2011. - Vol. 35. - P. 2193–2201.
132. Franklin, T. Effects of varenicline on smoking cue-triggered neural and craving responses / T. Franklin // Archives of general psychiatry. - 2011. - Vol. 68. - P. 516–526.
133. Franklin, TR. Limbic activation to cigarette smoking cues independent of nicotine withdrawal: a perfusion fMRI study / TR. Franklin // Neuropsychopharmacology. - 2007. - Vol. 32. - P. 2301-2309.
134. Funada, M. Neurochemical mechanisms for development of psychological dependence on volatile organic solvents / M. Funada, N. Aoo, K. Wada // Nihon shinkei seishin yakurigaku zasshi. - 2008. - Vol. 28. - P. 7-10.

135. Gallinat, J. Smoking and structural brain deficits: a volumetric MR investigation / J. Gallinat // *The European journal of neuroscience*. - 2006. - Vol. 24. - P. 1744-1750.
136. Gallucci, M. Wernicke encephalopathy: MR findings in five patients / M. Gallucci // *AJR. American journal of roentgenology*. - 1990. - Vol. 155. - P. 1309-1314.
137. Garavan, H. Cue-induced cocaine craving: neuroanatomical specificity for drug users and drug stimuli / H. Garavan // *The American journal of psychiatry*. - 2000. - Vol. 157. - P. 1789-1798.
138. Ghahremani, DG. Effect of modafinil on learning and task-related brain activity in methamphetamine-dependent and healthy individuals / DG. Ghahremani // *Neuropsychopharmacology*. - 2011. - Vol. 36. - P. 950–959.
139. Gilman, JM. Modulation of brain response to emotional images by alcohol cues in alcohol-dependent patients / JM. Gilman, DW. Hommer // *Addiction biology*. - 2008. - Vol. 13. - P. 423-434.
140. Goldman, D. The genetics of addictions: uncovering the genes / D. Goldman, G. Oroszi, F. Ducci // *Nature reviews. Genetics*. - 2005. - Vol. 6. - P. 521-532.
141. Goldstein, R. Z. Role of the anterior cingulate and medial orbitofrontal cortex in processing drug cues in cocaine addiction / R. Z. Goldstein // *Neuroscience*. - 2007. - Vol. 144. - P. 1153–1159.
142. Goldstein, RZ. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex / RZ. Goldstein, ND. Volkow // *The American journal of psychiatry*. - 2002. - Vol. 159. - P. 1642-1652.
143. Goldstein, RZ. Oral methylphenidate normalizes cingulate activity in cocaine addiction during a salient cognitive task / RZ. Goldstein // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. - 2010. - Vol. 107. - P. 16667–16672.
144. Good, C.D. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains / C.D. Good // *NeuroImage*. - 2001. - Vol. 14. - P. 21-36.

145. Gordon, AJ. Medical consequences of marijuana use: a review of current literature / AJ. Gordon, JW. Conley, JM. Gordon // *Current psychiatry reports*. - 2013. - Vol. 15. - P. 419.
146. Gowin, JL. Altered risk-related processing in substance users: imbalance of pain and gain / JL. Gowin, S. Mackey, MP. Paulus // *Drug and alcohol dependence*. - 2013. - Vol. 132. - P. 13–21.
147. Gowin, JL. Attenuated insular processing during risk predicts relapse in early abstinent methamphetamine-dependent individuals / JL. Gowin // *Neuropsychopharmacology*. - 2014. - Vol. 39. - P. 1379–1387.
148. Gowin, JL. Individualized relapse prediction: Personality measures and striatal and insular activity during reward-processing robustly predict relapse / JL. Gowin // *Drug and alcohol dependence*. - 2015. - Vol. 152. - P. 93–101.
149. Gradin, VB. Abnormal brain activity during a reward and loss task in opiate-dependent patients receiving methadone maintenance therapy / VB. Gradin // *Neuropsychopharmacology*. - 2014. - Vol. 39. - P. 885–894.
150. Grant, JE. The neurobiology of substance and behavioral addictions / JE. Grant, JA. Brewer, MN. Potenza // *CNS spectrums*. - 2006. - Vol. 11. - P. 924–930.
151. Griffiths, MD. Working towards an international consensus on criteria for assessing internet gaming disorder: a critical commentary on Petry et al. / MD. Griffiths // *Addiction*. - 2016. - Vol. 111. - P. 167–175.
152. Griffiths, RR. Relative abuse liability of hypnotic drugs: a conceptual framework and algorithm for differentiating among compounds / RR. Griffiths, MW. Johnson // *The Journal of clinical psychiatry*. - 2005. - Vol. 66, Sup9. - P. 31-41.
153. Gu, H. Mesocorticolimbic circuits are impaired in chronic cocaine users as demonstrated by resting-state functional connectivity / H. Gu // *NeuroImage*. - 2010. - Vol. 53. – P. 593–601.

154. Hahn, A. Reduced resting-state functional connectivity between amygdala and orbitofrontal cortex in social anxiety disorder / A. Hahn // *NeuroImage*. - 2011. - Vol. 56. – P. 881-889.
155. Hahn, T. Linking online gaming and addictive behavior: converging evidence for a general reward deficiency in frequent online gamers / T. Hahn // *Frontiers in behavioral neuroscience*. - 2014. - Vol. 8. - P. 385.
156. Hammer, R. Addiction: Current Criticism of the Brain Disease Paradigm / R. Hammer // *AJOB neuroscience*. - 2013. - Vol. 4. - P. 27-232.
157. Hanlon, CA. Elevated gray and white matter densities in cocaine abstainers compared to current users / CA. Hanlon // *Psychopharmacology*. - 2011. - Vol. 218. - P. 681–692.
158. Heather, N. Challenging the brain disease model of addiction: European launch of the addiction theory network / N. Heather // *Addiction Research & Theory*. - 2017. - Vol. 26. - P. 1-7.
159. Heather, N. Is Addiction a Brain Disease or a Moral Failing? A: Neither / N. Heather // *Neuroethics*. - 2017. - Vol. 10. - P. 115-124.
160. Hebebrand, J. "Eating addiction", rather than "food addiction", better captures addictive-like eating behavior / J. Hebebrand // *Neuroscience and biobehavioral reviews*. - 2014. - Vol. 47. - P. 295-306.
161. Heim, B. Magnetic resonance imaging for the diagnosis of Parkinson's disease / B. Heim // *Journal of neural transmission*. - 2017. - Vol. 124. - P. 915–964.
162. Henden, E. *Addiction and Choice: Rethinking the Relationship* / E. Henden. - Oxford Univ Pr, 2016. - P. 116-132.
163. Hiroi, N. Genetic susceptibility to substance dependence / N. Hiroi, S. Agatsuma // *Molecular psychiatry*. - 2005. - Vol. 10. - P. 336-344.
164. Hirvonen, J. Reversible and regionally selective downregulation of brain cannabinoid CB1 receptors in chronic daily cannabis smokers / J. Hirvonen // *Molecular psychiatry*. - 2012. - Vol. 17. - P. 642–649.
165. Hodgins, DC. Gambling disorders / DC. Hodgins, JN. Stea, JE. Grant // *Lancet*. - 2011. - Vol. 378. - P. 1874-1884.

166. Hong, S-B. Reduced orbitofrontal cortical thickness in male adolescents with internet addiction / S-B. Hong // Behavioral and brain functions. - 2013. - Vol. 9. - P. 11.
167. Howard, MO. Inhalant use and inhalant use disorders in the United States / MO. Howard // Addiction science & clinical practice. - 2011. - Vol. 6. - P. 18–31.
168. Huang, Z-L. Roles of adenosine and its receptors in sleep-wake regulation / Z-L. Huang, Z. Zhang, W-M. Qu // International review of neurobiology. - 2014. - Vol. 119. - P. 349-371.
169. Huang, Z-L. The role of adenosine in the regulation of sleep / Z-L. Huang, Y. Urade, O. Hayaishi // Current topics in medicinal chemistry. - 2011. - Vol. 11. - P. 1047-1057.
170. Huettel, SA. Commentaries and Rejoinder to “Trade-Off Aversion as an Explanation for the Attraction Effect: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study”: Integrating Neural and Decision Sciences: Convergence and Constraints / SA. Huettel, JW. Payne // The Yale Journal of Biology and Medicine. - 2009. - Vol. 46. - P. 14-17.
171. Hungerbühler, H. Leukoencephalopathy following inhalation of heroin pyrolysate / H. Hungerbühler, W. Waespe // Schweizerische medizinische Wochenschrift. - 1990. - Vol. 120. - P. 1801-1805.
172. Hyman, SE. Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory / SE. Hyman, RC. Malenka, EJ. Nestler // Annual review of neuroscience. - 2006. - Vol. 29. - P. 565-598.
173. Ito, T. Pharmacology of barbiturate tolerance/dependence: GABA<sub>A</sub> receptors and molecular aspects / T. Ito // Life Sciences. - 1996. - Vol. 59. - P. 169-195.
174. Jacobsen, L.K. Quantitative morphology of the caudate and putamen in patients with cocaine dependence / L.K. Jacobsen // The American journal of psychiatry. - 2001. - Vol. 158. - P. 486-489.
175. Jacobson, R.R. Cortical and diencephalic lesions in Korsakoff's syndrome: a clinical and CT scan study / R. R. Jacobson, W. A. Lishman // Psychological medicine. - 1990. - Vol. 20. - P. 63-75.

176. Jan, RK. Striatal volume increases in active methamphetamine-dependent individuals and correlation with cognitive performance / RK. Jan // Brain sciences. - 2012. - Vol. 2. - P. 553–572.
177. Janes, AC. Brain reactivity to smoking cues prior to smoking cessation predicts ability to maintain tobacco abstinence / AC. Janes // Biological psychiatry. - 2010. - Vol. 67. - P. 722–729.
178. Janes, AC. Neural substrates of attentional bias for smoking-related cues: an FMRI study / AC. Janes // Neuropsychopharmacology . - 2010. - Vol. 35. - P. 2339–2345.
179. Jankowski, M. E-Cigarettes are More Addictive than Traditional Cigarettes-A Study in Highly Educated Young People / M. Jankowski // International journal of environmental research and public health. - 2019. - Vol. 16. - P. 2279.
180. Jentsch, J.D. Impulsivity resulting from frontostriatal dysfunction in drug abuse: implications for the control of behavior by reward-related stimuli / J.D. Jentsch, J.R. Taylor // Psychopharmacology. - 1999. - Vol. 146. - P. 373-390.
181. Jernigan, TL. Effects of methamphetamine dependence and HIV infection on cerebral morphology / TL. Jernigan // The American journal of psychiatry. - 2005. - Vol. 162. - P. 1461-1472.
182. Johnson, Mw. Human hallucinogen research: guidelines for safety / Mw Johnson, Wa Richards, Rr Griffiths // Journal of psychopharmacology. - 2008. - Vol. 22. - P. 603–620.
183. Kaila, K. Postsynaptic fall in intracellular pH induced by GABA-activated bicarbonate conductance / K. Kaila, J. Voipio // Nature. - 1987. - Vol. 330. - P. 163-165.
184. Karila, L. Cocaine: from recreational use to dependence / L. Karila // La Revue du praticien. - 2009. - Vol. 59. - P. 821-825.
185. Karila, L. Sexual addiction or hypersexual disorder: different terms for the same problem? A review of the literature / L. Karila // Current pharmaceutical design. - 2014. - Vol. 20. - P. 4012-4020.



186. Kaufman, JN. Cingulate hypoactivity in cocaine users during a GO-NOGO task as revealed by event-related functional magnetic resonance imaging / JN. Kaufman // *The Journal of neuroscience*. - 2003. - Vol. 23. - P. 7839–7843.
187. Kelkar, AH. An Outbreak of Synthetic Cannabinoid-Associated Coagulopathy in Illinois / AH. Kelkar // *The New England journal of medicine*. - 2018. - Vol. 379. - P. 1216-1223.
188. Kellett, S. Compulsive buying: a cognitive-behavioural model / S. Kellett, JV. Bolton // *Clinical psychology & psychotherapy*. - 2009. - Vol. 16. - P. 83-99.
189. Kim, M.J. The structural and functional connectivity of the amygdala: from normal emotion to pathological anxiety / M.J. Kim // *Behavioural brain research*. - 2011. - Vol. 223. - P. 403–410.
190. Koob, GF. Alcoholism: allostasis and beyond / GF. Koob // *Alcoholism, clinical and experimental research*. - 2003. - Vol. 27. - P. 232-243.
191. Koob, GF. Volkow ND. Neurocircuitry of addiction / GF. Koob, ND. Volkow // *Neuropsychopharmacology*. - 2010. - Vol. 35. - P. 217–238.
192. Kreek, MJ. Genetic influences on impulsivity, risk taking, stress responsivity and vulnerability to drug abuse and addiction / MJ. Kreek // *Nature neuroscience*. - 2005. - Vol. 8. - P. 1450-1457.
193. Kreek, MJ. Seven Genes associated with addiction: alcoholism, opiate, and cocaine addiction / MJ. Kreek, DA. Nielsen, K. LaForge // *Neuromolecular medicine*. - 2004. - Vol. 5. - P. 85-108.
194. Kroft, C.L. Brain ventricular size in female alcoholics: an MRI study / C.L. Kroft // *Alcohol*. - 1991. - Vol. 8. - P. 31-34.
195. Kuss, DJ. Chaos and confusion in DSM-5 diagnosis of Internet Gaming Disorder: Issues, concerns, and recommendations for clarity in the field / DJ. Kuss, MD. Griffiths, HM. Pontes // *Journal of behavioral addictions*. - 2017. - Vol. 6. - P. 103–109.
196. Landolfi, E. Exercise addiction / E. Landolfi // *Sports medicine*. - 2013. - Vol. 43. - P. 111-119.

197. Lawyer, G. Amphetamine dependence and co-morbid alcohol abuse: associations to brain cortical thickness / G. Lawyer // *BMC pharmacology*. - 2010. - Vol. 10. - P. 5.
198. Lee, D. Abnormal gray matter volume and impulsivity in young adults with Internet gaming disorder / D. Lee // *Addiction biology*. - 2018. - Vol. 23. - P. 1160-1167.
199. Lee, M.H. Resting-state fMRI: a review of methods and clinical applications / M.H. Lee, C.D. Smyser, J.S. Shimony // *AJNR. American journal of neuroradiology*. - 2013. - Vol. 34. - P. 1866–1872.
200. Leeds, N.E. The radiology of drug addiction affecting the brain / N.E. Leeds, V. Malhotra, R.D. Zimmerman // *Seminars in roentgenology*. - 1983. - Vol. 18. - P. 227-233.
201. Leri, F. Understanding polydrug use: review of heroin and cocaine co-use / F. Leri, J. Bruneau, J. Stewart // *Addiction*. - 2003. - Vol. 98. - P. 7-22.
202. Li, S.J. Cocaine administration decreases functional connectivity in human primary visual and motor cortex as detected by functional MRI / S.J. Li // *Magnetic resonance in medicine*. - 2000. - Vol. 43. - P. 45-51.
203. Lin, H. Toluene disrupts synaptogenesis in cultured hippocampal neurons / H. Lin // *Toxicology letters*. - 2009. - Vol. 184. - P. 90-96.
204. Lin, X. Frequency-dependent changes in the amplitude of low-frequency fluctuations in internet gaming disorder / X. Lin // *Frontiers in psychology*. - 2015. - Vol. 6. - P. 1471.
205. Liu, P. MRI assessment of cerebral oxygen metabolism in cocaine-addicted individuals: hypoactivity and dose dependence / P. Liu // *NMR in biomedicine*. - 2014. - Vol. 27. - P. 726–732.
206. Longo, M. Randomized controlled trial of dexamphetamine maintenance for the treatment of methamphetamine dependence / M. Longo // *Addiction*. - 2010. - Vol. 105. – P. 146-154.

207. Loughead, J. Working memory-related neural activity predicts future smoking relapse / J. Loughead // *Neuropsychopharmacology*. - 2015. - Vol. 40. - P. 1311–1320.
208. Luethi, D. Designer drugs: mechanism of action and adverse effects / D. Luethi, M.E. Liechti // *Archives of Toxicology*. - 2020. - Vol. 94. - P. 1085–1133.
209. Luijten, M. An fMRI study of cognitive control in problem gamers / M. Luijten // *Psychiatry research*. - 2015. - Vol. 231. - P. 262-268.
210. Lukas, SE. Extended-release naltrexone (XR-NTX) attenuates brain responses to alcohol cues in alcohol-dependent volunteers: a bold FMRI study / SE. Lukas // *NeuroImage*. - 2013. - Vol. 78. - P. 176-185.
211. Ma, N. Addiction related alteration in resting-state brain connectivity / N. Ma // *NeuroImage*. - 2010. - Vol. 49. - P. 738–744.
212. Maguire, E. Navigation-Related Structural Change in the Hippocampi of Cab Drivers / E. Maguire // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. - 2000 . - Vol. 97. – P. 4398-403.
213. Makris, N. Cortical thickness abnormalities in cocaine addiction—a reflection of both drug use and a pre-existing disposition to drug abuse? / N. Makris // *Neuron*. - 2008. - Vol. 60. - P. 174–188.
214. Mander, A.J. NMR T1 relaxation time of the brain during alcohol withdrawal and its lack of relationship with symptom severity / A. J. Mander // *British journal of addiction*. - 1989. - Vol. 84. - P. 669-672.
215. Mann, K. Predicting naltrexone response in alcohol-dependent patients: the contribution of functional magnetic resonance imaging / K. Mann // *Alcoholism, clinical and experimental research*. - 2014. - Vol. 38. - P. 2754-2762.
216. Marks, I. Behavioural (non-chemical) addictions / I. Marks. - 1990. - Vol. 85. - P. 1389-1394.
217. Martinez, D. Alcohol dependence is associated with blunted dopamine transmission in the ventral striatum/ D. Martinez // *Biological psychiatry*. - 2005. - Vol. 58. – P. 779-786.

218. Martinez, D. Amphetamine-induced dopamine release: markedly blunted in cocaine dependence and predictive of the choice to self-administer cocaine/ D. Martinez // *The American journal of psychiatry*. - 2007. - Vol. 164. - P. 622-629.
219. Martinez, D. Cocaine dependence and d2 receptor availability in the functional subdivisions of the striatum: relationship with cocaine-seeking behavior / D. Martinez // *Neuropsychopharmacology*. - 2004. - Vol. 29. - P. 1190-1202.
220. McGonigle, J. The ICCAM platform study: An experimental medicine platform for evaluating new drugs for relapse prevention in addiction. Part B: fMRI description / J. McGonigle // *Journal of psychopharmacology*. - 2017. - Vol. 31. - P. 3–16.
221. Meng, Y. The prefrontal dysfunction in individuals with Internet gaming disorder: a meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies / Y. Meng // *Addiction biology*. - 2015. - Vol. 20. - P. 799-808. .
222. Montgomery, AJ. The effect of nicotine on striatal dopamine release in man: A [11C]raclopride PET study / AJ.Montgomery // *Synapse*. - 2007. - Vol. 61. - P. 637-645.
223. Moreno-López, L. Trait impulsivity and prefrontal gray matter reductions in cocaine dependent individuals / L. Moreno-López // *Drug and alcohol dependence*. - 2012. - Vol. 125. - P. 208-214.
224. Motzkin, JC. Reduced prefrontal connectivity in psychopathy / JC. Motzkin // *The Journal of neuroscience* . - 2011. - Vol. 31. - P. 17348–17357.
225. Muraven, M. Practicing self-control lowers the risk of smoking lapse / M. Muraven // *Psychology of addictive behaviors*. - 2010. - Vol. 24. - P. 446–452.
226. Narayana, PA. Effect of cocaine on structural changes in brain: MRI volumetry using tensor-based morphometry / PA.Narayana // *Drug and alcohol dependence*. - 2010. - Vol. 111. - P. 191–199.
227. Nation, M. Risk factors for serious alcohol and drug use: the role of psychosocial variables in predicting the frequency of substance use among adolescents / M. Nation, CA. Heflinger // *The American journal of drug and alcohol abuse*. - 2006. - Vol. 32. - P. 415-433.

228. Nestler, EJ. Cellular basis of memory for addiction / EJ. Nestler // Dialogues in clinical neuroscience. - 2013. - Vol. 15. - P. 431-443.
229. Nestler, EJ. Is there a common molecular pathway for addiction? / EJ. Nestler // Nature neuroscience. - 2005. - Vol. 8. - P. 1445-1449.
230. Nestler, EJ. Molecular neuropharmacology : a foundation for clinical neuroscience / EJ. Nestler. - New York : McGraw-Hill Medical, 2009. - Vol. 76.
231. Nestor, LJ. Prefrontal hypoactivation during cognitive control in early abstinent methamphetamine-dependent subjects / LJ. Nestor // Psychiatry research. - 2011. - Vol. 194. - P. 287-295.
232. Nichols, DE. Hallucinogens / DE. Nichols // Pharmacology & therapeutics. - 2004. - Vol. 101. - P. 131-181.
233. Nichols, DE. Psychedelics / DE. Nichols // Pharmacological reviews. - 2016. - Vol. 68. - P. 264-355.
234. Olsen, CM. Natural rewards, neuroplasticity, and non-drug addictions / CM. Olsen // Neuropharmacology. - 2011. - Vol. 61. - P. 1109-1122.
235. Panova, T. Is smartphone addiction really an addiction? / T. Panova, X. Carbonell // Journal of behavioral addictions. - 2018. - Vol. 7. - P. 252-259.
236. Paterson, LM. The Imperial College Cambridge Manchester (ICCAM) platform study: An experimental medicine platform for evaluating new drugs for relapse prevention in addiction. Part A: Study description / LM. Paterson // Journal of psychopharmacology. - 2015. - Vol. 29. - P. 943-960.
237. Paulus, M.P. Neural activation patterns of methamphetamine-dependent subjects during decision making predict relapse / M.P. Paulus, S.F. Tapert, M.A. Schuckit // Archives of general psychiatry. - 2005. - Vol. 62. - P. 761-768.
238. Peele, S. People Control Their Addictions: No matter how much the "chronic" brain disease model of addiction indicates otherwise, we know that people can quit addictions - with special reference to harm reduction and mindfulness / S. Peele // Addictive behaviors reports. - 2016. - Vol. 4. - P. 97-101.

239. Peters, EN. Relationship of gambling with tobacco, alcohol, and illicit drug use among adolescents in the USA: Review of the literature 2000-2014 / EN. Peters // The American journal on addictions. - 2015. - Vol. 24. - P. 206-216.
240. Peters, J. Lower ventral striatal activation during reward anticipation in adolescent smokers / J. Peters // The American journal of psychiatry. - 2011. - Vol. 168. - P. 540-549.
241. Petry, NM. An international consensus for assessing internet gaming disorder using the new DSM-5 approach / NM. Petry // Addiction. - 2014. - Vol. 109. - P. 1399-1406.
242. Phan, K. L. Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI / K.L. Phan // NeuroImage. - 2002. - Vol. 16. - P. 331-348.
243. Pinto, E. Psychostimulants / E. Pinto, W. Pitchot, M. Ansseau // Revue medicale de Liege. - 2008. - Vol. 63. – P. 411-416.
244. Preller, KH. Functional changes of the reward system underlie blunted response to social gaze in cocaine users / KH. Preller // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. - 2014. - Vol. 111. - P. 2842–2847.
245. Robinson, TE. The incentive sensitization theory of addiction: some current issues / TE. Robinson, KC. Berridge // Philosophical transactions of the Royal Society of London. - 2008. - Vol. 363. - P. 3137-3146.
246. Robison, AJ. Transcriptional and epigenetic mechanisms of addiction / AJ. Robison, EJ. Nestler // Nature reviews. Neuroscience. - 2011. - Vol. 12. - P 623-637.
247. Romero, MJ. Cocaine addiction: diffusion tensor imaging study of the inferior frontal and anterior cingulate white matter / MJ. Romero // Psychiatry research. - 2010. - Vol. 181. - P. 57-63.
248. Ron, M.A. Computerized tomography of the brain in chronic alcoholism: a Survey and follow-up study / M.A. Ron // Brain. - 1982. - Vol. 105. - P. 497-514.

249. Ron, M.A. The alcoholic brain: CT scan and psychological findings / M. A. Ron // Psychological medicine. Monograph supplement. - 1983. - Vol. 3. - P. 1-33.
250. Rosenberg, N. L. Toluene abuse causes diffuse central nervous system white matter changes / N.L. Rosenberg // Annals of neurology. - 1988. - Vol. 23. - P. 611-614.
251. Roy, É. Patterns of cocaine and opioid co-use and polyroutes of administration among street-based cocaine users in Montréal, Canada / É. Roy // The International journal on drug policy. - 2013. - Vol. 24. - P. 142-149.
252. Ruffle, J.K. Molecular neurobiology of addiction: what's all the ( $\Delta$ )FosB about? / J.K. Ruffle // The American journal of drug and alcohol abuse. - 2014. - Vol. 40. - P. 428-437.
253. Saccone, NL. Multiple independent loci at chromosome 15q25.1 affect smoking quantity: a meta-analysis and comparison with lung cancer and COPD / NL.Saccone // PLoS genetics. - 2010. - Vol. 6. – P. e1001053.
254. Satel, S. Addiction and the brain-disease fallacy / S. Satel, S.O. Lilienfeld // Frontiers in psychiatry. - 2013. - Vol. 4. - P. 141.
255. Schmaal, L. Effects of modafinil on neural correlates of response inhibition in alcohol-dependent patients / L. Schmaal // Biological psychiatry. - 2013. - Vol. 73. - P. 211-218.
256. Schoenmakers, T.M. Clinical effectiveness of attentional bias modification training in abstinent alcoholic patients / T.M. Schoenmakers // Drug and alcohol dependence. - 2010. - Vol. 109. - P. 30-36.
257. Schulte, T. Neurocircuitry of emotion and cognition in alcoholism: contributions from white matter fiber tractography / T. Schulte // Dialogues in clinical neuroscience. - 2010. - Vol. 12. - P. 554–560.
258. Sharp, CW. Beauvais Fred Substance abuse/ CW. Sharp, N. Rosenberg. - Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
259. Shimamura, A.P. Korsakoff's syndrome: radiological (CT) findings and neuropsychological correlates / A. P. Shimamura, T. L. Jernigan, L. R. Squire //

- The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. - 1988. - Vol. 8. - P. 4400–4410.
260. Shoptaw, S. Bupropion hydrochloride versus placebo, in combination with cognitive behavioral therapy, for the treatment of cocaine abuse/dependence / S. Shoptaw // Journal of addictive diseases. - 2008. - Vol. 27. - P. 13-23.
261. Sinha, R. Chronic stress, drug use, and vulnerability to addiction / R. Sinha // Annals of the New York Academy of Sciences. - 2008. - Vol. 1141. - P. 105-130.
262. Smigielski, L. Psilocybin-assisted mindfulness training modulates self-consciousness and brain default mode network connectivity with lasting effects / L. Smigielski // NeuroImage. - 2019. - Vol. 196. - P. 207-215.
263. Smith, M.A. Brain hydration during alcohol withdrawal in alcoholics measured by magnetic resonance imaging / M.A. Smith // Drug and alcohol dependence. - 1988. - Vol. 21. - P. 25-28.
264. Smith, M.A. Brain water in chronic alcoholic patients measured by magnetic resonance imaging / M.A. Smith // Lancet. - 1985. - Vol. 1. - P. 1273-1274.
265. Squeglia, LM. Brain volume reductions in adolescent heavy drinkers / LM. Squeglia // Developmental cognitive neuroscience. - 2014. - Vol. 9. - P. 117–125.
266. Stewart, JL. Striatum and insula dysfunction during reinforcement learning differentiates abstinent and relapsed methamphetamine-dependent individuals / JL. Stewart // Addiction. - 2014. - Vol. 109. - P. 460–471.
267. Stoeckel, L.E. Lower gray matter density and functional connectivity in the anterior insula in smokers compared with never smokers / L.E. Stoeckel // Addiction biology. - 2016. - Vol. 21. - P. 972–981.
268. Stolerman, I. Encyclopedia of psychopharmacology / I. Stolerman. - Springer, 2015. - P. 261-264.
269. Stone, A.L. Evidence for a hallucinogen dependence syndrome developing soon after onset of hallucinogen use during adolescence / A. L. Stone, C. L. Storr, J. C. Anthony // International journal of methods in psychiatric research. - 2006. - Vol. 15. - P. 116–130.



270. Sussman, S. Hidden addiction: Television / S. Sussman, MB. Moran // Journal of behavioral addictions. - 2013. - Vol. 2. - P. 125–132.
271. Sussman, S. Prevalence of the addictions: a problem of the majority or the minority? / S. Sussman, N. Lisha, M. Griffiths // Evaluation & the health professions. - 2011. - Vol. 34. - P. 3-56.
272. Takahashi, H. Enhanced dopamine release by nicotine in cigarette smokers: a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study / H. Takahashi // The international journal of neuropsychopharmacology. - 2008. - Vol. 11. - P. 413-417.
273. Tang, D.W. Food and drug cues activate similar brain regions: a meta-analysis of functional MRI studies / D. W. Tang // Physiology & behavior. - 2012. - Vol. 106. - P. 317-324.
274. Tapert, SF. Neural response to alcohol stimuli in adolescents with alcohol use disorder / SF. Tapert // Archives of general psychiatry. - 2003. - Vol. 60. - P. 727-735.
275. Thomas, M.J. Long-term depression in the nucleus accumbens: a neural correlate of behavioral sensitization to cocaine / M.J. Thomas // Nature neuroscience. - 2001. - Vol. 4. - P. 1217-1223.
276. Tiego, J. Overlapping dimensional phenotypes of impulsivity and compulsivity explain co-occurrence of addictive and related behaviors / J. Tiego // CNS spectrums. - 2019. - Vol. 24. - P. 426-440.
277. Tomczyk, Ł. Problematic internet use and protective factors related to family and free time activities among young people / Ł. Tomczyk, R. Solecki // Educational Sciences: Theory & Practice. – 2019. - 19 (3). – P. 1–13.
278. Tomer, J. Addictions are not rational: A socio-economic model of addictive behavior / J. Tomer // The Journal of Socioeconomics. - 2001. - Vol. 30. - P. 243-261.
279. Turner, JR. Translational research in nicotine dependence / JR. Turner // Cold Spring Harbor perspectives in medicine. - 2013. - Vol. 3. - P. a012153.

280. Tyrer, P. Cambridge Textbook of Effective Treatments in Psychiatry / P. Tyrer, K.R. Silk. - Cambridge, 2008.
281. Ulrike, A. Diagnostic instruments for behavioural addiction: an overview / A. Ulrike, K.N. Ellen, S.M. Grüsser // Psycho-social medicine. - 2007. - Vol. 4.
282. Upadhyay, J. Alterations in brain structure and functional connectivity in prescription opioid-dependent patients / J. Upadhyay // Brain : a journal of neurology. - 2010. - Vol. 133. - P. 2098–2114.
283. Vaessen, M. J. The effect and reproducibility of different clinical DTI gradient sets on small world brain connectivity measures / M. J. Vaessen // NeuroImage. - 2010. - Vol. 51. - P. 1106-1116.
284. van den Heuvel, M.P. Rich-club organization of the human connectome / M.P. van den Heuvel // The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. - 2011. - Vol. 31. - P. 15775–15786.
285. van der Holst, H. M. White matter changes and gait decline in cerebral small vessel disease / H. M. van der Holst // NeuroImage. Clinical. - 2018. - Vol. 17. - P. 731–738.
286. Van Houdenhove, B. Is "ergomania" a predisposing factor to chronic pain and fatigue? / B. Van Houdenhove, E. Neerinckx // Is "ergomania" a predisposing factor to chronic pain and fatigue?. – England, 1999. - Vol. 40. - P. 529-530.
287. Venkatesh, V. Children's Internet Addiction, Family-to-Work Conflict, and Job Outcomes: A Study of Parent–Child Dyads / V. Venkatesh // MIS Quarterly. - 2019. - Vol. 43. - P. 903–927.
288. Volkow, N. The neuroscience of addiction / N. Volkow, T-K. Li // Nature neuroscience. - 2005. - Vol. 8. - P. 1429-1430.
289. Volkow, ND. Dopamine in drug abuse and addiction: results of imaging studies and treatment implications / ND. Volkow // Archives of neurology. - 2007. - Vol. 64. - P. 1575-1579.
290. Wang, L. Abnormal gray matter volume and resting-state functional connectivity in former heroin-dependent individuals abstinent for multiple years / L. Wang // Addiction biology. - 2016. - Vol. 21. - P. 646-656.

291. Wang, W. Changes in functional connectivity of ventral anterior cingulate cortex in heroin abusers / W. Wang // Chinese medical journal. - 2010. - Vol. 123. – P. 1582-1588.
292. Wang, Y. Decreased prefrontal lobe interhemispheric functional connectivity in adolescents with internet gaming disorder: a primary study using resting-state FMRI / Y. Wang // PloS one. – 2015. - Vol. 10. - P. e0118733.
293. Wee, C-Y. Disrupted brain functional network in internet addiction disorder: a resting-state functional magnetic resonance imaging study / C-Y. Wee // PloS one. - 2014. - Vol. 9. – p 107306. .
294. Weller, RE. Smaller regional gray matter volume in homeless african american cocaine-dependent men: a preliminary report / RE. Weller // The open neuroimaging journal. - 2011. - Vol. 5. - P. 57–64.
295. Wilcox, CE. Enhanced cue reactivity and fronto-striatal functional connectivity in cocaine use disorders / CE. Wilcox // Drug and alcohol dependence. - 2011. - Vol. 115. - P. 137–144.
296. Wiley, JL. Evaluation of toluene dependence and cross-sensitization to diazepam / JL. Wiley, AS. Bale, RL. Balster // Life sciences. - 2003. - Vol. 72. - P. 3023-3033.
297. Williamson, A. The effect of persistence of cocaine use on 12-month outcomes for the treatment of heroin dependence / A. Williamson // Drug and alcohol dependence. - 2006. - Vol. 81. - P. 293-300.
298. Wilson, SJ. Prefrontal responses to drug cues: a neurocognitive analysis / SJ. Wilson, MA. Sayette, JA. Fiez // Nature neuroscience. - 2004. - Vol. 7. - P. 211–214.
299. Wohlfarth, A. Bioanalysis of new designer drugs / A. Wohlfarth // Bioanalysis. - 2010. - Vol. 2. - P. 965-979.
300. World Drug Report, 2021.
301. Wrase, J. Dysfunction of reward processing correlates with alcohol craving in detoxified alcoholics / J. Wrase // NeuroImage. - 2007. - Vol. 35. - P. 787-794.

302. Yang, Y.K. Decreased dopamine transporter availability in male smokers – a dual isotope SPECT study / Y.K. Yang // *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. - 2008. - Vol. 32. - P. 274-279.
303. Young, K. Understanding Online Gaming Addiction and Treatment Issues for Adolescents / K. Young // *The American Journal of Family Therapy*. – 2009. - Vol. 37. - P. 355-372.
304. Yuan, K. Altered small-world brain functional networks and duration of heroin use in male abstinent heroin-dependent individuals / K. Yuan // *Neuroscience letters*. - 2010. - Vol. 477. - P. 37-42.
305. Yuan, K. Frontostriatal circuits, resting state functional connectivity and cognitive control in internet gaming disorder / K. Yuan // *Addiction biology*. - 2017. - Vol. 22. - P. 813-822.
306. Yücel, M. A transdiagnostic dimensional approach towards a neuropsychological assessment for addiction: an international Delphi consensus study / M. Yücel // *Addiction*. - 2019. - Vol. 114. - P. 1095–1109.
307. Yücel, M. Toluene misuse and long-term harms: a systematic review of the neuropsychological and neuroimaging literature / M. Yücel, M. Takagi, M. Walterfang, DI. Lubman // *Neurosci Biobehav Rev*. – 2008. - 32(5). – P. 910-926.
308. Zapantis, A. Tolerance and withdrawal issues with sedation / A. Zapantis, S. Leung // *Critical care nursing clinics of North America*. - 2005. - Vol. 17. - P. 211-223.

## СПИСОК ПАЦИЕНТОВ

№ п/п	ФИО	№ и/б	Год	№ п/п	ФИО	№ и/б	Год
1	М-ин А.Ю.	амб	2018	48	Аг-н Л.С.	амб	2019
2	С-ва А.С.	амб	2018	49	Р-ир В.И.	амб	2019
3	К-ва Е.В.	амб	2018	50	Ч-ух В.П.	амб	2019
4	Т-ва А.В.	амб	2018	51	К-ов С.А.	амб	2019
5	П-ов А.В.	амб	2018	52	Л-ян Л.Е.	амб	2019
6	В-ов В.Б.	амб	2018	53	Ч-ев В.В.	амб	2019
7	В-ев Е.А.	амб	2018	54	Е-ко М.Е.	амб	2019
8	З-ев А.В.	амб	2018	55	Я-ев В.В.	амб	2019
9	И-ин О.А.	амб	2018	56	Р-ов И.В.	амб	2019
10	П-ва М.Н.	амб	2018	57	С-ва Н.С.	амб	2019
11	С-ев С.П.	амб	2018	58	Тв-ук А.Н.	амб	2019
12	Щ-ов А.С.	амб	2018	59	К-ич В.А.	амб	2019
13	Т-ов Р.С.	амб	2018	60	М-ва Ю.В.	амб	2019
14	Ф-ин М.В.	амб	2018	61	В-ва С.Н.	амб	2019
15	Х-ев Т.А.	амб	2018	62	П-ов Н.Ф.	амб	2019
16	К-ин В.В.	амб	2018	63	М-ев Г.Е.	амб	2019
17	М-ов Б.А.	амб	2018	64	Ц-ко В.М.	амб	2019
18	Сер-в В.И.	амб	2018	65	П-ин В.А.	амб	2019
19	Ря-ш А.И.	амб	2018	66	А-ов М.А.	амб	2019
20	Б-ий В.А.	амб	2018	67	С-ов А.И.	амб	2019
21	Т-ч Г.И.	амб	2018	68	М-ов М.В.	амб	2019
22	А-ов В.Н.	амб	2018	69	Ж-ев Д.Е.	амб	2019
23	Б-в Л.А.	амб	2018	70	Х-ян Г.Г.	амб	2019
24	К-в А.Т.	амб	2018	71	Б-ко Е.В.	амб	2019
25	А-ин В.Д.	амб	2018	72	Б-уй Е.А.	амб	2020
26	П-ва А.Г.	амб	2018	73	Б-ин Е.А.	амб	2020

27	Л-нко С.А.	амб	2018	74	А-ва Н.Н.	амб	2020
28	Ф-ов А.Н.	амб	2018	75	Г-ов В.Е.	амб	2020
29	Б-ов В.М.	амб	2018	76	В-ов М.В.	амб	2020
30	Еф-ин Н.Д.	амб	2018	77	Т-ов Д.И.	амб	2020
31	Сац-в В.А.	амб	2018	78	С-ий А.Ц.	амб	2020
32	Т-нко М.И.	амб	2018	79	П-ей К.Д.	амб	2020
33	К-ва Н.Б.	амб	2018	80	Т-ко Д.И.	амб	2020
34	К-ва Е.П.	амб	2018	81	Б-ва П.А.	амб	2021
35	Г-ва Г.И.	амб	2018	82	Г-ко А.С.	амб	2021
36	З-ель С.Ф.	амб	2018	83	А-ук М.А.	амб	2021
37	Аф-ко С.Ю.	амб	2018	84	Б-ин С.В.	амб	2021
38	Па-ва М.К.	амб	2018	85	М-ич Е.Л.	амб	2021
39	Ак-ев В.А.	амб	2018	86	Л-ин М.В.	амб	2021
40	Об-ов В.А.	амб	2018	87	И-ва П.И.	амб	2021
41	Т-ва П.М.	амб	2018	88	Б-ий Б.А.	амб	2021
42	Г-в Ю.М.	амб	2018	89	З-ов М.И.	амб	2021
43	Т-на Ф.И.	амб	2018	90	О-ич Д.Ю.	амб	2021
44	Ф-ва В.В.	амб	2018	91	Б-ов С.И.	амб	2021
45	М-в О.Н.	амб	2018	92	Д-ян В.Е.	амб	2021
46	Г-ов Е.Р.	амб	2019	93	П-ий Н.Д.	амб	2021
47	Ан-с В.А.	амб	2019	94	П-ва А.И.	амб	2021