



УДК: 616.895.4: 615

DOI: <https://doi.org/10.17816/nb109102>

Некоторые теоретические модели аддиктивного расстройства, используемые для поведенческой трансформации

М.Л. Зобин

Центр трансформационной терапии аддикций, Котор, Черногория

АННОТАЦИЯ

В качестве теоретической основы трансформационной терапии аддиктивных расстройств рассматривают экзистенциальные, нейробиологические и когнитивные модели зависимого поведения. Антагонист НМДА-рецепторов кетамин, обладающий нейротрофическими, модулирующими и психоделическими эффектами, демонстрирует универсальные свойства преобразующего агента для любой из представленных концепций зависимого поведения. Поскольку устойчивые психические и поведенческие изменения являются изменениями психобиологическими, субстратом, определяющим эффективность вмешательства, выступают синаптическая пластичность и ремоделирование нейрональной сети.

Ключевые слова: аддиктивное расстройство, кетамин, синаптическая пластичность, ремоделирование нейрональной сети.

Для цитирования:

Зобин М.Л. Некоторые теоретические модели аддиктивного расстройства, используемые для поведенческой трансформации // Неврологический вестник. 2022. Т. LIV. Вып. 3. С. 51–61. DOI: <https://doi.org/10.17816/nb109102>.

DOI: <https://doi.org/10.17816/nb109102>

Some theoretical models of addictive disorder are used for behavioral transformation

Mikhail L. Zobin

Centre of transformational therapy of addictions, Montenegro, Kotor

ABSTRACT

Existential, neurobiological and cognitive models of addictive behavior are considered as a theoretical basis for transformational therapy of addictive disorders. The NMDA receptor antagonist ketamine, which has neurotrophic, modulatory and psychedelic effects, demonstrates the universal properties of a transforming agent for any of the presented concepts of addictive behavior. Since persistent mental and behavioral changes essentially are psychobiological changes, the substrate that determines the effectiveness of the intervention is synaptic plasticity and neural network remodeling.

Keywords: *addictive disorder, ketamine, synaptic plasticity, network remodeling.*

For citation:

Zobin ML. Some theoretical models of addictive disorder are used for behavioral transformation. *Neurology Bulletin*. 2022;LIV(3):51–61. DOI: <https://doi.org/10.17816/nb109102>.

Различные варианты аддиктивного расстройства, вызванного употреблением психоактивных веществ (ПАВ), имеют сопоставимые патофизиологические характеристики, клиническим проявлением которых, среди прочего, выступают повышенная реактивность и изменённая реакция на стресс. Эти особенности не позволяют рассматривать зависимость в качестве контролируемого произвольного поведения. Именно компульсивный поиск и употребление ПАВ с неспособностью контролировать само побуждение и принимать во внимание высокую вероятность негативных последствий во многом определяют ограниченную эффективность терапевтических вмешательств даже в случаях удовлетворительной сознательной мотивации на отказ от употребления [1, 2].

В поисках эффективных фармакологических и поведенческих интервенций, воздействующих на содержательные механизмы аддиктивной патологии, часто предлагают экзистенциальные, нейробиологические и когнитивные подходы. При этом в качестве перспективного агента вмешательства рассматривают антагонист НМДА-рецепторов¹ кетамин, обладающий психоделическими, нейротрофическими и модулирующими эффектами [3, 4].

Экзистенциальная модель

Пионерами в изучении терапевтических возможностей кетамина для лечения алкоголизма и опиоидной зависимости были отечественные исследователи [5–9].

Субанестетические дозы препарата, способного вызывать драматические психоделические переживания, предлагали использовать в психотерапевтическом контексте, а наблюдаемые изменения рассматривали как имеющие комбинированную трансперсональную, психодинамическую и психосуггестивную природу. В соответствии с этой концепцией, возникающие под воздействием кетамина рассогласования устоявшихся восприятий и представлений могут использоваться субъектом для позитивного пересмотра высокоуровневых убеждений и патологических поведенческих паттернов [10].

Переоценка личностных смыслов и экзистенциальных ценностей с реструктуризацией воспринимаемых обязательств и поведения в целом на первых порах связывалась исключительно с психоактивным воздействием кетамина, которое проявляло себя пиковыми переживаниями и эффектом «вторичного свечения» [8, 11]. Пиковые

переживания мистического и трансперсонального характера становились прорывными инсайтами, в которых психоделические озарения генерировали естественный отказ от аддиктивных реализаций без привычных волевых усилий. Вторичное свечение характеризовалось чувством внутренней гармонии и душевного подъёма, которое могло сохраняться неделями после психоделического сеанса [12–14]. Результатом происходивших изменений становился новый уровень личностной интеграции с возросшим ресурсом преодоления зависимых форм поведения. Примерно так интерпретировали механизмы успешных терапевтических вмешательств с использованием кетамина [15, 16].

Для подтверждения значимости не столько диссоциативного, сколько психоделического компонента терапии обычно указывают на связь преобразующих мистических переживаний и терапевтического результата [15, 17]. Обращают внимание на то, что содержательные переживания, достигаемые под воздействием кетамина, выходят за рамки его традиционного позиционирования как «диссоциативного анестетика» и сохраняются после выведения самого вещества и его метаболитов [18]. В частности, переживания, которые прежде воспринимались как невыносимые, в психоделическом сеансе преобразуются и приобретают иной смысл, при этом личностные патогенные конструкты утрачивают свою актуальность в качестве травмирующих компонентов самовосприятия. Таким образом, в этой модели изменение глубинной концептуализации переживаний связывали с психоделическим воздействием [7].

Нейробиологическая модель

В этой концепции акцентируют нейробиологические аспекты аддиктивного расстройства. Результаты исследований позволяют утверждать, что основными причинами рецидивов бывают патологические изменения в структуре мозга, а не слабость характера или недостаточная мотивация пациента. Именно эти изменения становятся причинами неодолимой потребности в получении очередной дозы, несмотря на то, что подобное поведение противоречит здравому смыслу, предшествующим намерениям и сознательной воле пациента. Основные области нарушенной нейродинамики следующие:

¹НМДА — N-метил-D-аспарагиновая кислота.

1) фронто-орбитальная зона коры, участвующая в выработке решения;

2) передняя поясная кора, обеспечивающая когнитивные исполнительные функции выбора плана действий, связанного с ожиданием награды.

Эти области стимулируются дофамином, который выступает фактором подкрепления необходимости получения очередной дозы ПАВ, определяя устойчивую мотивацию к его получению, даже если сама субстанция уже не приносит ощутимого удовольствия [19, 20].

Первоначальный эффект ПАВ, во многом определяющий их аддиктивный потенциал, — избыточные выбросы дофамина в прилежащем ядре, которые активируют проводящие пути стриатума через рецепторы D1 и ингибируют не прямые стриато-кортикальные пути через рецепторы D2. Повторные введения ПАВ вызывают нейропластические изменения глутаматергических афферентов дофаминовых нейронов стриатума и среднего мозга, повышая реактивность, снижая чувствительность к немедикаментозным вознаграждениям, ослабляя саморегуляцию и повышая уязвимость в отношении стрессовых раздражителей и дисфории [2, 21, 23]. Кроме фронто-орбитального отдела и передней поясной коры, нейроадаптация происходит в лимбических путях (миндалины и гиппокамп), что приводит к ухудшению эмоционального состояния, с фиксацией привычного способа его временного облегчения введением ПАВ.

Употребление воздействующего агента в условиях зависимости связано с недостаточным уровнем дофамина в системе вознаграждения, что, в свою очередь, способствует аддиктивному поведению, призванному компенсировать разницу между величиной ожидаемого вознаграждения и реальным его отсутствием. Результатом становится нарастающая мотивация к поиску ПАВ, которая при ослабленной префронтальной нисходящей саморегуляции определяет компульсивный характер употребления. Это состояние поддерживается негативным эмоциональным фоном с повышенной interoцептивной осведомленностью о «наркотическом голоде». По этой причине любые терапевтические вмешательства, способные обратить вспять нейроадаптационные сдвиги, основанные на вознаграждающих церебральных механизмах, рассматривают как перспективные стратегии [2, 19, 22].

Одним из таких подходов, способных корригировать потерю исполнительного контроля

над принятием решений, служит применение субанестетических доз кетамина. В доклинических исследованиях кетамин усиливал функциональные связи дорсолатерального префронтального кортекса с корковыми и подкорковыми областями и препятствовал восстановлению привычного приёма кокаина у обезьян [24, 25]. Поскольку в действующих клинических рекомендациях предлагают использовать антипсихотики для преодоления «первичного патологического влечения» [26], важно отметить, что предшествующее назначение антипсихотиков, в частности рисперидона, заметно ослабляло интегрирующие эффекты кетамина [24]. В экспериментально-клинических исследованиях было показано, что эффекты кетамина проявляются корреляцией метаболических и функциональных маркеров, в частности взаимосвязью между глутаматергической модуляцией и реконfigurацией областей мозга, вовлечённых в сеть пассивного режима [27].

Когнитивная модель

Аддиктивные нарушения часто концептуализируются как расстройства, связанные с дезадаптивным научением, загруженным в память [28]. В процессе повторных употреблений ПАВ, по мере постепенного усиления автоматизированной реакции, связанной с побуждениями, происходит соответствующее ослабление неавтоматизированных связанных с самоконтролем процессов, направленных на подавление импульсов [29].

В теории систему рассматривают как двухуровневую, имеющую имплицитные и эксплицитные механизмы функционирования. Имплицитная (неявная) когнитивная система, основанная на обучении и памяти, включает (1) автоматизированные процессы и (2) процессы, управляемые стимулами. Эксплицитная система подразделяется на (1) метапознание (самосознание и рефлексивное мышление), которое определяется субъективными процессами, и (2) исполнительную функцию, представленную умственными процессами, необходимыми для планирования, исполнения и мониторинга целенаправленного поведения.

В основе компульсивного механизма зависимости лежит постепенное усиление связанной с побуждениями и управляемой ключевыми стимулами имплицитной реакции при одновременном подавлении когнитивных процессов, обеспечивающих функцию исполнительного контроля. Таким образом, автоматизированные процессы нарушают метакогнитивное самосознание,

препятствуя рациональному мышлению в отношении последствий употребления ПАВ [30, 31].

Было установлено, что неадаптивные мотивирующие воспоминания, связывающие ключевые стимулы с аддиктивными реализациями, формируются в процессе множественных подкреплений и сопровождаются аберрантной нейроадаптацией мезокортиколимбической системы вознаграждения [32, 33]. Такие воспоминания устойчивы к исчезновению, однако механизмы пластичности памяти, связанные с её реактивацией, открывают возможность модификации устоявшихся (долговременных) воспоминаний [34, 35]. Сами же эти воспоминания связаны как с классическими условно-рефлекторными ассоциациями, так и с инструментальными воспоминаниями, лежащими в основе поискового поведения² [36–38].

Ещё полвека назад было принято считать, что воспоминания подвергаются единому процессу консолидации, который преобразует краткосрочную память в долгосрочную, после чего воспоминания становятся постоянными и относительно устойчивыми [39]. Последующие экспериментальные исследования, однако, показали, что консолидированная память может вновь принимать лабильную форму, если спустя некоторое время после её формирования и стабилизации использовать условный раздражитель [40]. Этот процесс реконсолидации памяти также часто называют её реактивацией, или извлечением (*retrieval*), а сам условный раздражитель — напоминанием (*reminder*) [41, 42]. В качестве напоминания могут использоваться также контекст (обстановка) и безусловный раздражитель. При этом определённые фармакологические воздействия после реактивации памяти могут менять или даже упразднять связанные с ней поведенческие реакции [43–46].

Окном реконсолидации стали называть ограниченный несколькими часами период лабильности мнестических процессов, в течение которого возможно ослабление влияния извлечённой памяти [47, 48]. При этом консолидированные воспоминания могут повторно переходить в состояние временной нестабильности после их реактивации, из которого они должны снова стабилизироваться для сохранения [49–51]. Результаты приведённых исследований противоречат архаичным представлениям о том, что память и связанные с ней механизмы пластичности постепенно и необратимо ослабевают со временем.

У людей, злоупотребляющих алкоголем, введение кетамина после актуализации связанных с алкоголем воспоминаний уменьшало подкрепляющие эффекты алкоголя и длительность употребления по сравнению с изолированным введением кетамина. При этом концентрация кетамина и его метаболитов в крови в период критического «окна реконсолидации» предсказывала положительные изменения только после актуализации алкогольной памяти [52].

Предполагают, что терапевтические вмешательства, ориентированные на реконсолидацию памяти, являются перспективными стратегиями в отношении психических и поведенческих расстройств, ассоциированных с неадаптивными воспоминаниями [53–55]. После мнестической реактивации последующее поведение может меняться из-за трансперсональных переживаний, встраиваемых в извлечённую трассу памяти. Такое «переформатирование» усвоенных механизмов зависимого поведения рассматривают в качестве теоретической основы для новых подходов в области наркологического лечения, хотя сама концепция реконсолидации представляется довольно проблематичной для её клинической трансляции из-за множества методологических ограничений [37, 49, 56].

ДИСКУССИЯ

Представленные модели являются взаимодополняющими, поскольку анализируют проблему аддиктивного расстройства на разных уровнях. Соответственно терапевтические эффекты кетамина интерпретируются в экзистенциальных, нейробиологических и когнитивных терминах. При этом психофизиологической основой зависимости постулируется дезадаптивная нейропластичность, которая проявляется усилением потребности вознаграждения с компульсивным поиском ПАВ и одновременным ослаблением систем исполнительного контроля над пагубным поведением [57].

Поскольку любые психические феномены в реальности являются психофизиологическими, противопоставление фармакологических и психологических эффектов кетамина представляется

²Инструментальные условные рефлексы являются главным атрибутом оперантного обучения или оперантного обусловливания (англ. operant conditioning). Если в классическом условном рефлексе подкрепление не зависит от поведения, то в инструментальном достигается лишь при условии выполнения определённых действий.

искусственным. Сами же механизмы терапевтического воздействия кетамина могут быть связаны с улучшением нейропластичности и нейрогенеза, ремодуляцией нейрональных сетей, ослаблением депрессивных симптомов, блокированием повторной консолидации аддиктивных воспоминаний, индукцией мистических переживаний и повышением восприимчивости к поведенческой терапии.

Исходя из совокупности современных представлений, можно предполагать, что психоделические эффекты кетамина инициируют каскад нейробиологических изменений, которые проявляются на уровне как рецепторных подсистем, так и системных взаимодействий мозга, обеспечивая формирование новых когнитивно-поведенческих конструкторов, препятствующих аддиктивным паттернам [10, 23]. В когнитивной модели, где память остаётся принципиально динамическим процессом [42], её нейробиологическим субстратом выступают модификация силы синапса и структурное ремоделирование нейронных сетей [58].

Нейропластические ремодулирующие механизмы, связанные с дендритными преобразованиями, оптимизируют церебральную нейродинамику и обеспечивают позитивные сдвиги психической деятельности при аддиктивных расстройствах. В последние годы появился даже новый термин «психопластен» для фармакологических агентов типа кетамина, обеспечивающих синаптическую пластичность [57, 59].

Унаследованные и приобретённые характеристики нейрональной уязвимости, лежащие в основе аддиктивного поведения, являются общими для расстройств, вызванных разными веществами. Не удивительно, что результаты исследований с участием потребителей алкоголя, опиоидов, кокаина и каннабиса указывают на то обстоятельство, что все они могут быть одинаково восприимчивы к терапевтическому эффекту кетамина [6, 11, 17, 60–62, 64].

Одна из типовых характеристик аддиктивного расстройства — сниженная фрустрационная толерантность, которую можно рассматривать в качестве самостоятельной терапевтической мишени [65]. По этой причине важной представляется способность кетамина ослаблять фиксацию на негативных переживаниях путём уменьшения функциональной связанности в нейрональной системе пассивного режима [66, 67]. Именно

такое изменение функциональной связанности, опосредованное изменениями глутаматергической, опиоидной и дофаминергической нейротрансмиссии, определяет пользу кетамина в снижении риска возникновения рецидива при стрессогенных триггерных воздействиях и даже в случае единичного кратковременного срыва. Кроме того, кетамин способствует приверженности пациентов терапии, подтверждая представления о его синергизме с различными вариантами поведенческой терапии [8, 60, 62, 63].

Обращаясь к концепции реконсолидации для поведенческого таргетинга, необходимо осознавать, что воспоминания (как целостный психологический концепт) не столько «стираются» вмешательством в процесс реконсолидации, сколько изменяются, так что их эмоциональное/мотивационное воздействие исчезает или снижается, в то время как декларативные свойства памяти остаются неизменными [68].

Однако пациенты бывают носителями хорошо консолидированных и интенсивных воспоминаний, связанных с употреблением ПАВ, где различные контексты и стимулы пронизаны подкрепляющими эффектами и привычными реакциями. В отличие от лабораторных экспериментов, где реактивируется конкретная и изолированная память, в клинических условиях эти воспоминания создают сложные сети памяти, состоящие из множества стимулов, ответов, подкрепляющих и/или аверсивных результатов. Поэтому ориентация на изолированный след памяти «стимул-субстанция» с переносом результатов лабораторных исследований реконсолидации в клинические условия сопряжена со значительными трудностями [47, 52, 69, 70].

Фактические данные свидетельствуют о том, что общими целями для когнитивно-поведенческих подходов могут быть снижение чувствительности системы вознаграждения и усиление тормозного контроля [32, 71]. По совокупности результатов кетамин способствует достижению этой цели, и, хотя, различие между фармакологическим и психологическим воздействием, очевидно, не может быть чётко очерченным, кажется, что оба компонента вносят собственный вклад в конечные результаты лечения [8, 12, 27].

И наконец, следует отметить, что беспокойство по поводу возможного злоупотребления кетамином у людей, склонных к злоупотреблению ПАВ и страдающих депрессиями, лишено

серьёзных оснований. По крайней мере, в специально проведённых исследованиях эти опасения не подтвердились [8, 62, 72]. В то же время находится значительно больше оснований полагать, что дальнейшие исследования будут способствовать продвижению этого направления терапии [18].

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Kalivas P.W., O'Brien C. Drug addiction as a pathology of staged neuroplasticity // *Neuropsychopharmacology*. 2008. Vol. 33. P. 166–180. DOI: 10.1038/sj.npp.1301564.
2. Volkow N.D., Morales M. The brain on drugs: from reward to addiction // *Cell*. 2015. Vol. 162. P. 712–725. DOI: 10.1016/j.cell.2015.07.046
3. Jones J.L., Mateus C.F., Malcolm R.J. et al. Efficacy of ketamine in the treatment of substance use disorders: A systematic review // *Front. Psychiatry*. 2018. Vol. 9. P. 277. DOI: 10.3389/fpsyt.2018.00277.
4. Kolp E., Friedman H.L., Krupitsky E. et al. Ketamine psychedelic psychotherapy: Focus on its pharmacology, phenomenology, and clinical applications // *International Journal of Transpersonal Studies*. 2014. Vol. 33. N. 2. P. 84–140.
5. Крупицкий Е.М., Гриненко А.Я. Стабилизация ремиссий при алкоголизме (путём кетаминотерапии). СПб.: Гиппократ; 1996. 95 с.
6. Krupitsky E., Burakov A., Romanova T. et al. Ketamine psychotherapy for heroin addiction: Immediate effects and two-year follow-up // *J. Subst. Abuse Treat.* 2002. Vol. 23. P. 273–283. DOI: 10.1016/s0740-5472(02)00275-1.
7. Krupitsky E.M. Ketamine psychedelic therapy (KPT) of alcoholism and neurosis // *Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies Newsletter*. 1992. Vol. 3. P. 24–28.
8. Krupitsky E.M., Grinenko A.Y. Ketamine psychedelic therapy (KPT): a review of the results of ten years of research // *J. Psychoactive Drugs* 1997. Vol. 29. P. 165–183. DOI: 10.1080/02791072.1997.10400185.
9. Krupitsky E.M., Grinenko A.Ya., Berkaliyev T.N. et al. The combination of psychedelic and aversive approaches in alcoholism treatment: the affective contra-attribution method // *Alcoholism Treatment Quarterly*. 1992. Vol. 9. P. 99–105.
10. Carhart-Harris R.L. How do psychedelics work? // *Curr. Opin. Psychiatry*. 2019. Vol. 32. N. 1. P. 16–21. DOI: 10.1097/YCO.0000000000000467.
11. Dakwar E., Alerella C., Hart C.L. et al. Therapeutic infusions of ketamine: Do the psychoactive effects matter? // *Drug Alcohol Depend.* 2014. Vol. 136. P. 153–157. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2013.12.019.
12. Majić T., Schmidt T.T., Gallinat J. Peak experiences and the afterglow phenomenon: When and how do therapeutic effects of hallucinogens depend on psychedelic experiences? // *J. Psychopharmacol.* 2015. Vol. 29. N. 3. P. 241–253. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2013.12.019.
13. Mollaahmetoglu O.M., Keeler J., Ashbullby K.J. et al. “This is something that changed my life”: A qualitative study of patients' experiences in a clinical trial of ketamine treatment for alcohol use disorders // *Front. Psychiatry*. 2021. Vol. 12. P. 695335. DOI: 10.3389/fpsyt.2021.695335.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Funding. This publication was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interests. The author declare no conflicts of interests.

14. Rothberg R.L., Azhari N., Haug N.A., Dakwar E. Mystical-type experiences occasioned by ketamine mediate its impact on at-risk drinking: Results from a randomized, controlled trial // *J. Psychopharmacol.* 2021. Vol. 35. N. 2. P. 150–158. DOI: 10.1177/0269881120970879.
15. Grof S. My ketamine journeys, or ketamine and the enchantment of other worlds. In: *The ketamine papers: Science, therapy, and transformation* / Ed. By P. Wolfson, G. Hartelius. Santa Cruz, CA: MAPS; 2016. P. 39–47.
16. Metzner R. John Lilly and ketamine: Some personal recollections. In: *The ketamine papers: Science, therapy, and transformation* / Ed. By P. Wolfson, G. Hartelius. Santa Cruz, CA MAPS; 2016. P. 47–51.
17. Dakwar E., Nunes E.V., Hart C.L. et al. A sub-set of psychoactive effects may be critical to the behavioral impact of ketamine on cocaine use disorder: Results from a randomized, controlled laboratory study // *Neuropharmacology*. 2018. Vol. 142. P. 270–276. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2018.01.005.
18. Ivan Ezquerro-Romano I., Lawn W., Krupitsky E., Morgan C.J.A. Ketamine for the treatment of addiction: Evidence and potential mechanisms // *Neuropharmacology*. 2018. Vol. 1. N. 42. P. 72–82. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2018.01.017.
19. Gardner E.L. Addiction and brain reward and anti-reward pathways // *Adv. Psychosom. Med.* 2011. Vol. 30. P. 22–60. DOI: 10.1159/000324065.
20. Koob G.F. Antireward, compulsivity, and addiction: Seminal contributions of Dr. Athina Markou to motivational dysregulation in addiction // *Psychopharmacology (Berl.)*. 2017. Vol. 234. N. 9–10. P. 1315–1332. DOI: 10.1007/s00213-016-4484-6.
21. Lüscher C., Malenka R.C. Drug-evoked synaptic plasticity in addiction: from molecular changes to circuit remodeling // *Neuron*. 2011. Vol. 69. N. 4. P. 650–663. DOI: 10.1016/j.neuron.2011.01.017.
22. Volkow N.D., Michaelides M., Baler R. The neuroscience of drug reward and addiction // *Physiol. Rev.* 2019. Vol. 99. N. 4. P. 2115–2140.
23. Vollenweider F.X., Preller K.H. Psychedelic drugs: neurobiology and potential for treatment of psychiatric disorders // *Nat. Rev. Neurosci.* 2020. Vol. 21. N. 11. P. 611–624. DOI: 10.1038/s41583-020-0367-2.
24. Gopinath K., Maltbie E., Urushino N. et al. Ketamine-induced changes in connectivity of functional brain networks in awake female nonhuman primates: a translational functional imaging model // *Psychopharmacology (Berl.)*. 2016. Vol. 233. N. 21–22. P. 3673–3684. DOI: 10.1007/s00213-016-4401-z.
25. Maltbie E.A., Gopinath K.S., Howell L.L. Effects of ketamine treatment on cocaine-induced reinstatement and disruption of functional connectivity in unanesthetized rhesus monkeys // *Psychopharmacology (Berl.)*. 2019. Vol. 236. P. 2105–2118. DOI: 10.1007/s00213-019-05204-4.

26. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома зависимости. Опубликовано на сайте Российского общества психиатров psychiatr.ru (июнь 2014). <https://psychiatr.ru/news/281> (дата обращения: 25.06.2022).
27. Li M., Woelfer M., Colic L. et al. Default mode network connectivity change corresponds to ketamine's delayed glutamatergic effects // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2020. Vol. 270. N. 2. P. 207–216. DOI: 10.1007/s00406-018-0942-y.
28. O'Brien C.P., Childress A.R., McLellan A.T., Ehrman R. A learning model of addiction // *Res. Publ. Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis.* 1992. Vol. 70. P. 157–177.
29. Baker T.B., Piper M.E., McCarthy D.E. et al. Addiction motivation reformulated: An affective processing model of negative reinforcement // *Psychol. Rev.* 2004. Vol. 111. N. 1. P. 33–51. DOI: 10.1037/0033-295X.111.1.33.
30. Spada M.M., Caselli G., Nikčević A.V., Wells A. Metacognition in addictive behaviors // *Addict. Behav.* 2015. Vol. 44. P. 9–15. DOI: 10.1016/j.addbeh.2014.08.002.
31. Turel O., Bechara A. A triadic reflective-impulsive-interoceptive awareness model of general and impulsive information system use: Behavioral tests of neuro-cognitive theory // *Front. Psychol.* 2016. Vol. 7. P. 601. DOI: 10.3389/fpsyg.2016.00601.
32. Hon T., Das R.K., Kamboj S.K. The effects of cognitive reappraisal following retrieval-procedures designed to destabilize alcohol memories in high-risk drinkers // *Psychopharmacology (Berl.)*. 2016. Vol. 233. P. 851–861. DOI: 10.1007/s00213-015-4164-y.
33. Torregrossa M.M., Corlett P.R., Taylor J.R. Aberrant learning and memory in addiction // *Neurobiol. Learn Mem.* 2011. Vol. 96. P. 609–623. DOI: 10.1016/j.nlm.2011.02.014.
34. Taylor J.R., Torregrossa M.M. Pharmacological disruption of maladaptive memory // *Handb. Exp. Pharmacol.* 2015. Vol. 228. P. 381–415. DOI: 10.1007/978-3-319-16522-6_13.
35. Torregrossa M.M., Taylor J.R. Neuroscience of learning and memory for addiction medicine: From habit formation to memory reconsolidation // *Prog. Brain Res.* 2016. Vol. 223. P. 91–113. DOI: 10.1016/bs.pbr.2015.07.006.
36. Bouton M.E. Context, ambiguity, and unlearning: Sources of relapse after behavioral extinction // *Biol. Psychiatry*. 2002. Vol. 52. N. 10. P. 976–986. DOI: 10.1016/S0006-3223(02)01546-9.
37. Taujanskaitė U., Cahill E.N., Milton A.L. Targeting drug memory reconsolidation: A neural analysis // *Curr. Opin. Pharm.* 2020. Vol. 56. P. 7–12. DOI: 10.1016/j.coph.2020.08.007.
38. Witteman J., Post H., Tarvainen M. et al. Cue reactivity and its relation to craving and relapse in alcohol dependence: A combined laboratory and field study // *Psychopharmacology (Berl.)*. 2015. Vol. 232. N. 20. P. 3685–3696. DOI: 10.1007/s00213-015-4027-6.
39. McGaugh J.L. Time-dependent processes in memory storage // *Science*. 1966. Vol. 153. P. 1351–1358. DOI: 10.1126/science.153.3742.1351.
40. Lewis D.J. Psychobiology of active and inactive memory // *Psychol. Bull.* 1979. Vol. 86. P. 1054–1083.
41. Nader K., Schafe G.E., Le Douarin J.E. Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval // *Nature*. 2000. Vol. 406. P. 722–726. DOI: 10.1038/35021052.
42. Nader K., Hardt O. A single standard for memory: the case for reconsolidation // *Nat. Rev. Neurosci.* 2009. Vol. 10. N. 3. P. 224–234. DOI: 10.1038/nrn2590.
43. Elsey J.W.B., Kindt M. Tackling maladaptive memories through reconsolidation: From neural to clinical science // *Neurobiol. Learn Mem.* 2017. Vol. 142. Pt. A. P. 108–117. DOI: 10.1016/j.nlm.2017.03.007.
44. Kindt M., van Emmerik A. New avenues for treating emotional memory disorders: Towards a reconsolidation intervention for posttraumatic stress disorder // *Ther. Adv. Psychopharmacol.* 2016. Vol. 6. N. 4. P. 283–295. DOI: 10.1177/2045125316644541.
45. Przybylski J., Roulet P., Sara S.J. Attenuation of emotional and nonemotional memories after their reactivation: Role of beta adrenergic receptors // *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 1999. Vol. 19. P. 6623–6628. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.19-15-06623.
46. Von der Goltz C., Vengeliene V., Bilbao A. et al. Cue-induced alcohol-seeking behaviour is reduced by disrupting the reconsolidation of alcohol-related memories // *Psychopharmacology*. 2009. Vol. 205. P. 389–397. DOI: 10.1007/s00213-009-1544-1.
47. Lee J.L., Nader K., Schiller D. An update on memory reconsolidation updating // *Trends Cogn. Sci.* 2017. Vol. 21. N. 7. P. 531–545. DOI: 10.1016/j.tics.2017.04.006.
48. Chen L., Yan H., Wang Y. et al. The mechanisms and boundary conditions of drug memory reconsolidation // *Front. Neurosci.* 2021. Vol. 15. P. 717956. DOI: 10.3389/fnins.2021.717956.
49. Exton-McGuinness M.T., Milton A.L. Reconsolidation blockade for the treatment of addiction: Challenges, new targets, and opportunities // *Learn Mem.* 2018. Vol. 25. N. 9. P. 492–500. DOI: 10.1101/lm.046771.117.
50. Lee J.L. Reconsolidation: maintaining memory relevance // *Trends Neurosci.* 2009. Vol. 32. N. 8. P. 413–420. DOI: 10.1016/j.tins.2009.05.002.
51. Schwabe L., Karim Nader K., Pruessner J. Reconsolidation of human memory: Brain mechanisms and clinical relevance // *Biol. Psychiatry*. 2014. Vol. 76. P. 274–280. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.03.008.
52. Das R.K., Gale G., Walsh K. et al. Ketamine can reduce harmful drinking by pharmacologically rewriting drinking memories // *Nat. Commun.* 2019. Vol. 10. N. 1. P. 5187. DOI: 10.1038/s41467-019-13162-w.
53. Barak S., Goltseker K. Targeting the reconsolidation of licit drug memories to prevent relapse: Focus on alcohol and nicotine // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22. N. 8. P. 4090. DOI: 10.3390/ijms22084090.
54. Dunbar A.B., Taylor J.R. Reconsolidation and psychopathology: Moving towards reconsolidation-based treatments // *Neurobiol. Learn. Mem.* 2017. Vol. 142. P. 162–171. DOI: 10.1016/j.nlm.2016.11.005.
55. Milton A.L. Drink, drugs and disruption: Memory manipulation for the treatment of addiction // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2013. Vol. 23. N. 4. P. 706–712. DOI: 10.1016/j.conb.2012.11.008.
56. Phelps E.A., Hofmann S.G. Memory editing from science fiction to clinical practice // *Nature*. 2019. Vol. 572. P. 43–50. DOI: 10.1038/s41586-019-1433-7.
57. Olson D.E. Psychoplastogens: A promising class of plasticity-promoting neurotherapeutics // *J. Exp. Neurosci.* 2018. Vol. 12. P. 1179069518800508. DOI: 10.1177/1179069518800508.
58. Bruel-Jungerman E., Davis S., Laroche S. Brain plasticity mechanisms and memory: A party of four // *Neuroscientist*. 2007. Vol. 13. N. 5. P. 492–505. DOI: 10.1177/1073858407302725.
59. Peters J., Olson D.E. Engineering safer psychedelics for treating addiction // *Neurosci. Insights*. 2021. Vol. 16. P. 26331055211033847. DOI: 10.1177/26331055211033847.
60. Крупицкий Е.М. Палей А.И., Беркалиев Т.Н. и др. Психоделическая психотерапия с применением кетамина // *Консультативная психология и психотерапия*. 1993. Т. 2. №2. С. 103–130.
61. Azhari N., Hu H., O'Malley K.Y. et al. Ketamine-facilitated behavioral treatment for cannabis use disorder: A proof of

concept study // *Am. J. Drug Alcohol. Abuse*. 2021. Vol. 47. N. 1. P. 92–97. DOI: 10.1080/00952990.2020.1808982.

62. Dakwar E., Levin F., Hart C.L. et al. A single ketamine infusion combined with motivational enhancement therapy for alcohol use disorder: a randomized midazolam-controlled pilot trial // *Am. J. Psychiatry*. 2020. Vol. 177. N. 2. P. 125–133. DOI: 10.1176/appi.ajp.2019.19070684.

63. Dakwar E., Nunes E.V., Hart C.L. et al. A single ketamine infusion combined with mindfulness-based behavioral modification to treat cocaine dependence: a randomized controlled trial // *Am. J. Psychiatry*. 2019. Vol. 176. N. 11. P. 923–930. DOI: 10.1176/appi.ajp.2019.18101123

64. Xue Y.X., Luo Y.X., Wu P. et al. A memory retrieval-extinction procedure to prevent drug craving and relapse // *Science*. 2012. Vol. 336. P. 241–245. DOI: 10.1126/science.1215070.

65. Ramirez-Castillo D., Garcia-Roda C., Guell F. et al. Frustration tolerance and personality traits in patients with substance use disorders // *Front. Psychiatry*. 2019. Vol. 10. P. 421. DOI: 10.3389/fpsy.2019.00421.

66. Kraguljac N.V., Frölich M.A., Tran S. et al. Ketamine modulates hippocampal neurochemistry and functional connectivity: A combined magnetic resonance spectroscopy and resting-state fMRI study in healthy volunteers // *Mol. Psychiatry*. 2017. Vol. 22. P. 562–569. DOI: 10.1038/mp.2016.122.

67. Lehmann M., Seifritz E., Henning A. et al. Differential effects of rumination and distraction on ketamine induced modulation

of resting state functional connectivity and reactivity of regions within the default-mode network // *Soc. Cogn. Affect Neurosci*. 2016. Vol. 11. P. 1227–1235. DOI: 10.1093/scan/nsw034.

68. Cogan E.S., Shapses M.A., Robinson T.E., Tronson N.C. Disrupting reconsolidation: Memory erasure or blunting of emotional/motivational value? // *Neuropsychopharmacology*. 2019. Vol. 44. N. 2. P. 399–407. DOI: 10.1038/s41386-018-0082-0.

69. Jobes M.L., Aharonovich E., Epstein D.H. et al. Effects of preactivation propranolol on cocaine craving elicited by imagery script/cue sets in opioid-dependent polydrug users: a randomized study // *J. Addict. Med*. 2015. Vol. 9. N. 6. P. 491–498. DOI: 10.1097/ADM.000000000000169.

70. Treanor M., Brown L.A., Rissman J., Craske M.G. Can memories of traumatic experiences or addiction be erased or modified? A critical review of research on the disruption of memory reconsolidation and its applications // *Perspect. Psychol. Sci*. 2017. Vol. 12. P. 290–305. DOI: 10.1177/1745691616664725.

71. Copersino M.L. Cognitive mechanisms and therapeutic targets of addiction // *Curr. Opin. Behav. Sci*. 2017. Vol. 13. P. 91–98. DOI: 10.1016/j.cobeha.2016.11.005.

72. Short B., Fong J., Galvez V. et al. Side-effects associated with ketamine use in depression: a systematic review // *Lancet Psychiatry*. 2018. Vol. 5. P. 65–78. DOI: 10.1016/S2215-0366(17)30272-9.

REFERENCES

1. Kalivas PW, O'Brien C. Drug addiction as a pathology of staged neuroplasticity. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33:166–180. DOI: 10.1038/sj.npp.1301564.

2. Volkow ND, Morales M. The brain on drugs: from reward to addiction. *Cell*. 2015;162:712–725. DOI: 10.1016/j.cell.2015.07.046

3. Jones JL, Mateus CF, Malcolm RJ et al. Efficacy of ketamine in the treatment of substance use disorders: A systematic review. *Front Psychiatry*. 2018;9:277. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00277.

4. Kolp E, Friedman HL, Krupitsky E et al. Ketamine psychedelic psychotherapy: Focus on its pharmacology, phenomenology, and clinical applications. *International Journal of Transpersonal Studies*. 2014;33(2):84–140.

5. Krupitskiy EM, Grinenko AY. *Stabilizatsiya remissiy pri alkogolizme (putem ketaminovoy terapii)*. SPb.: Gipokrat; 1996. 95 p. (In Russ.)

6. Krupitsky E, Burakov A, Romanova T et al. Ketamine psychotherapy for heroin addiction: Immediate effects and two-year follow-up. *J Subst Abuse Treat*. 2002;23:273–283. DOI: 10.1016/s0740-5472(02)00275-1.

7. Krupitsky EM. Ketamine psychedelic therapy (KPT) of alcoholism and neurosis. *Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies Newsletter*. 1992;3:24–28.

8. Krupitsky EM, Grinenko AY. Ketamine psychedelic therapy (KPT): A review of the results of ten years of research. *J Psychoactive Drugs*. 1997;29:165–183. DOI: 10.1080/02791072.1997.10400185.

9. Krupitsky EM, Grinenko AY, Berkaliyev TN et al. The combination of psychedelic and aversive approaches in alcoholism treatment: the affective contra-attribution method. *Alcoholism Treatment Quarterly*. 1992;9:99–105.

10. Carhart-Harris RL. How do psychedelics work? *Curr Opin Psychiatry*. 2019;32(1):16–21. DOI: 10.1097/YCO.0000000000000467.

11. Dakwar E, Anerella C, Hart CL et al. Therapeutic infusions of ketamine: do the psychoactive effects matter? *Drug Alcohol Depend*. 2014;136:153–157. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2013.12.019.

12. Majić T, Schmidt TT, Gallinat J. Peak experiences and the afterglow phenomenon: when and how do therapeutic effects of hallucinogens depend on psychedelic experiences? *J Psychopharmacol*. 2015;29(3):241–253. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2013.12.019.

13. Mollaahmetoglu OM, Keeler J, Ashbulby KJ et al. “This is something that changed my life”: A qualitative study of patients’ experiences in a clinical trial of ketamine treatment for alcohol use disorders. *Front Psychiatry*. 2021;12:695335. DOI: 10.3389/fpsy.2021.695335.

14. Rothberg RL, Azhari N, Haug NA, Dakwar E. Mystical-type experiences occasioned by ketamine mediate its impact on at-risk drinking: Results from a randomized, controlled trial. *J Psychopharmacol*. 2021;35(2):150–158. DOI: 10.1177/0269881120970879.

15. Grof S. My ketamine journeys, or ketamine and the enchantment of other worlds. In: *The ketamine papers: Science, therapy, and transformation* / Ed. By P. Wolfson, G. Hartelius. Santa Cruz, CA: MAPS; 2016. p. 39–47.

16. Metzner R. John Lilly and ketamine: Some personal recollections. In: *The ketamine papers: Science, therapy, and transformation* / Ed. by P. Wolfson, G. Hartelius. Santa Cruz, CA: MAPS; 2016. p. 47–51.

17. Dakwar E, Nunes EV, Hart CL et al. A sub-set of psychoactive effects may be critical to the behavioral impact of ketamine on cocaine use disorder: Results from a randomized, controlled laboratory study. *Neuropharmacology*. 2018;142:270–276. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2018.01.005.

18. Ivan Ezquerro-Romano I, Lawn W, Krupitsky E, Morgan CJA. Ketamine for the treatment of addiction: Evidence and potential

- mechanisms. *Neuropharmacology*. 2018;1(42):72–82. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2018.01.017.
19. Gardner EL. Addiction and brain reward and anti-reward pathways. *Adv Psychosom Med*. 2011;30:22–60. DOI: 10.1159/000324065.
20. Koob GF. Anti-reward, compulsivity, and addiction: Seminal contributions of Dr. Athina Markou to motivational dysregulation in addiction. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017;234(9–10):1315–1332. DOI: 10.1007/s00213-016-4484-6.
21. Lüscher C, Malenka RC. Drug-evoked synaptic plasticity in addiction: From molecular changes to circuit remodeling. *Neuron*. 2011;69(4):650–663. DOI: 10.1016/j.neuron.2011.01.017.
22. Volkow ND, Michaelides M, Baler R. The neuroscience of drug reward and addiction. *Physiol Rev*. 2019;99(4):2115–2140.
23. Vollenweider FX, Preller KH. Psychedelic drugs: neurobiology and potential for treatment of psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2020;21(11):611–624. DOI: 10.1038/s41583-020-0367-2.
24. Gopinath K, Maltbie E, Urushino N et al. Ketamine-induced changes in connectivity of functional brain networks in awake female nonhuman primates: A translational functional imaging model. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016;233(21–22):3673–3684. DOI: 10.1007/s00213-016-4401-z.
25. Maltbie EA, Gopinath KS, Howell LL. Effects of ketamine treatment on cocaine-induced reinstatement and disruption of functional connectivity in unanesthetized rhesus monkeys. *Psychopharmacology (Berl)*. 2019;236:2105–2118. DOI: 10.1007/s00213-019-05204-4.
26. *Federalnyye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu sindroma zavisimosti*. Opublikovano na sayte Rossiyskogo obshchestva psikiatrov psychiatr.ru (iyun 2014). <https://psychiatr.ru/news/281> (access date: 25.06.2022). (In Russ.)
27. Li M, Woelfer M, Colic L et al. Default mode network connectivity change corresponds to ketamine's delayed glutamatergic effects. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2020;270(2): 207–216. DOI: 10.1007/s00406-018-0942-y.
28. O'Brien CP, Childress AR, McLellan AT, Ehrman R. A learning model of addiction. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis*. 1992;70:157–177.
29. Baker TB, Piper ME, McCarthy DE et al. Addiction motivation reformulated: An affective processing model of negative reinforcement. *Psychol Rev*. 2004;111(1):33–51. DOI: 10.1037/0033-295X.111.1.33.
30. Spada MM, Caselli G, Nikčević AV, Wells A. Metacognition in addictive behaviors. *Addict Behav*. 2015;44:9–15. DOI: 10.1016/j.addbeh.2014.08.002.
31. Turel O, Bechara A. A triadic reflective-impulsive-interoceptive awareness model of general and impulsive information system use: Behavioral tests of neuro-cognitive theory. *Front Psychol*. 2016;7:601. DOI: 10.3389/fpsyg.2016.00601.
32. Hon T, Das RK, Kamboj SK. The effects of cognitive reappraisal following retrieval-procedures designed to destabilize alcohol memories in high-risk drinkers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016;233: 851–861. DOI: 10.1007/s00213-015-4164-y.
33. Torregrossa MM, Corlett PR, Taylor JR. Aberrant learning and memory in addiction. *Neurobiol Learn Mem*. 2011;96:609–623. DOI: 10.1016/j.nlm.2011.02.014.
34. Taylor JR, Torregrossa MM. Pharmacological disruption of maladaptive memory. *Handb Exp Pharmacol*. 2015;228:381–415. DOI: 10.1007/978-3-319-16522-6_13.
35. Torregrossa MM, Taylor JR. Neuroscience of learning and memory for addiction medicine: From habit formation to memory reconsolidation. *Prog Brain Res*. 2016;223:91–113. DOI: 10.1016/bs.pbr.2015.07.006.
36. Bouton ME. Context, ambiguity, and unlearning: sources of relapse after behavioral extinction. *Biol Psychiatry*. 2002;52(10):976–986. DOI: 10.1016/s0006-3223(02)01546-9.
37. Taujanskaite U, Cahill EN, Milton AL. Targeting drug memory reconsolidation: A neural analysis. *Curr Opin Pharm*. 2020;56:7–12. DOI: 10.1016/j.coph.2020.08.007.
38. Witteman J, Post H, Tarvainen M et al. Cue reactivity and its relation to craving and relapse in alcohol dependence: A combined laboratory and field study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015;232(20):3685–3696. DOI: 10.1007/s00213-015-4027-6.
39. McGaugh JL. Time-dependent processes in memory storage. *Science*. 1966;153:1351–1358. DOI: 10.1126/science.153.3742.1351.
40. Lewis DJ. Psychobiology of active and inactive memory. *Psychol Bull*. 1979;86:1054–1083.
41. Nader K, Schafe GE, Le Douarin JE. Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature*. 2000;406:722–726. DOI: 10.1038/35021052.
42. Nader K, Hardt O. A single standard for memory: The case for reconsolidation. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10(3):224–234. DOI: 10.1038/nrn2590.
43. Elsey JWB, Kindt M. Tackling maladaptive memories through reconsolidation: From neural to clinical science. *Neurobiol Learn Mem*. 2017;142(Pt A):108–117. DOI: 10.1016/j.nlm.2017.03.007.
44. Kindt M, van Emmerik A. New avenues for treating emotional memory disorders: Towards a reconsolidation intervention for posttraumatic stress disorder. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2016;6(4):283–295. DOI: 10.1177/2045125316644541.
45. Przybylski J, Roulet P, Sara SJ. Attenuation of emotional and nonemotional memories after their reactivation: Role of beta adrenergic receptors. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 1999;19:6623–6628. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.19-15-06623.
46. Von der Goltz C, Vengeliene V, Bilbao A et al. Cue-induced alcohol-seeking behaviour is reduced by disrupting the reconsolidation of alcohol-related memories. *Psychopharmacology*. 2009;205:389–397. DOI: 10.1007/s00213-009-1544-1.
47. Lee JL, Nader K, Schiller D. An update on memory reconsolidation updating. *Trends Cogn Sci*. 2017;21(7):531–545. DOI: 10.1016/j.tics.2017.04.006.
48. Chen L, Yan H, Wang Y et al. The mechanisms and boundary conditions of drug memory reconsolidation. *Front Neurosci*. 2021;15:717956. DOI: 10.3389/fnins.2021.717956.
49. Exton-McGuinness MT, Milton AL. Reconsolidation blockade for the treatment of addiction: Challenges, new targets, and opportunities. *Learn Mem*. 2018;25(9):492–500. DOI: 10.1101/lm.046771.117.
50. Lee JL. Reconsolidation: maintaining memory relevance. *Trends Neurosci*. 2009;32(8):413–420. DOI: 10.1016/j.tins.2009.05.002.
51. Schwabe L, Karim Nader K, Pruessner J. Reconsolidation of human memory: Brain mechanisms and clinical relevance. *Biol Psychiatry*. 2014;76:274–280. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.03.008.
52. Das RK, Gale G, Walsh K et al. Ketamine can reduce harmful drinking by pharmacologically rewriting drinking memories. *Nat Commun*. 2019;10(1):5187. DOI: 10.1038/s41467-019-13162-w.
53. Barak S, Goltseker K. Targeting the reconsolidation of licit drug memories to prevent relapse: Focus on alcohol and nicotine. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8):4090. DOI: 10.3390/ijms22084090.
54. Dunbar AB, Taylor JR. Reconsolidation and psychopathology: Moving towards reconsolidation-based treatments. *Neurobiol Learn Mem*. 2017;142:162–171. DOI: 10.1016/j.nlm.2016.11.005.

55. Milton AL. Drink, drugs and disruption: memory manipulation for the treatment of addiction. *Curr Opin Neurobiol.* 2013;23(4):706–712. DOI: 10.1016/j.conb.2012.11.008.
56. Phelps EA, Hofmann SG. Memory editing from science fiction to clinical practice. *Nature.* 2019;572:43–50. DOI: 10.1038/s41586-019-1433-7.
57. Olson DE. Psychoplastogens: A promising class of plasticity-promoting neurotherapeutics. *J Exp Neurosci.* 2018;12:1179069518800508. DOI: 10.1177/1179069518800508.
58. Bruel-Jungerman E, Davis S, Laroche S. Brain plasticity mechanisms and memory: A party of four. *Neuroscientist.* 2007;13(5):492–505. DOI: 10.1177/1073858407302725.
59. Peters J, Olson DE. Engineering safer psychedelics for treating addiction. *Neurosci Insights.* 2021;16:26331055211033847. DOI: 10.1177/26331055211033847.
60. Krupitskiy EM, Paley AI, Berkaliyev TN. Psikhodelicheskaya psikhoterapiya s primeneniym ketamina. *Konsultativnaya psikhologiya i psikhoterapiya.* 1993;2(2):103–130.
61. Azhari N, Hu H, O'Malley KY et al. Ketamine-facilitated behavioral treatment for cannabis use disorder: A proof of concept study. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2021;47(1):92–97. DOI: 10.1080/00952990.2020.1808982.
62. Dakwar E, Levin F, Hart CL et al. A single ketamine infusion combined with motivational enhancement therapy for alcohol use disorder: a randomized midazolam-controlled pilot trial. *Am J Psychiatry.* 2020;177(2):125–133. DOI: 10.1176/appi.ajp.2019.19070684.
63. Dakwar E, Nunes EV, Hart CL et al. A single ketamine infusion combined with mindfulness-based behavioral modification to treat cocaine dependence: A randomized controlled trial. *Am J Psychiatry.* 2019;176(11):923–930. DOI: 10.1176/appi.ajp.2019.18101123.
64. Xue YX, Luo YX, Wu P et al. A memory retrieval-extinction procedure to prevent drug craving and relapse. *Science.* 2012;336:241–245. DOI: 10.1126/science.1215070.
65. Ramirez-Castillo D, Garcia-Roda C, Guell F et al. Frustration tolerance and personality traits in patients with substance use disorders. *Front Psychiatry.* 2019;10:421. DOI: 10.3389/fpsy.2019.00421.
66. Kraguljac NV, Frölich MA, Tran S et al. Ketamine modulates hippocampal neurochemistry and functional connectivity: A combined magnetic resonance spectroscopy and resting-state fMRI study in healthy volunteers. *Mol Psychiatry.* 2017;22:562–569. DOI: 10.1038/mp.2016.122.
67. Lehmann M, Seifritz E, Henning A et al. Differential effects of rumination and distraction on ketamine induced modulation of resting state functional connectivity and reactivity of regions within the default-mode network. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 2016;11:1227–1235. DOI: 10.1093/scan/nsw034.
68. Cogan ES, Shapses MA, Robinson TE, Tronson NC. Disrupting reconsolidation: memory erasure or blunting of emotional/motivational value? *Neuropsychopharmacology.* 2019;44(2):399–407. DOI: 10.1038/s41386-018-0082-0.
69. Jobes ML, Aharonovich E, Epstein DH et al. Effects of preroactivation propranolol on cocaine craving elicited by imagery script/cue sets in opioid-dependent polydrug users: A randomized study. *J Addict Med.* 2015;9(6):491–498. DOI: 10.1097/ADM.0000000000000169.
70. Treanor M, Brown LA, Rissman J, Craske MG. Can memories of traumatic experiences or addiction be erased or modified? A critical review of research on the disruption of memory reconsolidation and its applications. *Perspect Psychol Sci.* 2017;12:290–305. DOI: 10.1177/1745691616664725.
71. Copersino ML. Cognitive mechanisms and therapeutic targets of addiction. *Curr Opin Behav Sci.* 2017;13:91–98. DOI: 10.1016/j.cobeha.2016.11.005.
72. Short B, Fong J, Galvez V et al. Side-effects associated with ketamine use in depression: A systematic review. *Lancet Psychiatry.* 2018;5:65–78. DOI: 10.1016/S2215-0366(17)30272-9.

ОБ АВТОРЕ

Зобин Михаил Леонидович, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8239-3770>;
eLibrary SPIN: 2440-1383;
e-mail: doctor.zobin@gmail.com

AUTHOR INFO

Mikhail L. Zobin, M.D., Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8239-3770>;
eLibrary SPIN: 2440-1383;
e-mail: doctor.zobin@gmail.com