

## АНАТОМІЯ ШТУЧНОГО ЩАСТЯ: НЕЙРОБІОЛОГІЧНІ МЕЖІ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ ІМІТАЦІЇ

**Чорномидз Андрій Васильович**

кандидат медичних наук,

доцент кафедри фармакології із клінічною фармакологією

Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

ORCID ID: 0000-0001-5479-8298

**Чорномидз Юрій Андрійович**

лікар-інтерн за фахом «Внутрішня медицина»

Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

ORCID ID: 0009-0000-1965-3173

*Попри розширення арсеналу психофармакології, досягнення стійкого благополуччя пацієнтів залишається викликом. Редукціоністське зведення щастя до концентрації нейромедiatorів стимулює хибні спроби хімічної індукції афекту, ігноруючи еволюційні механізми адаптації мозку.*

*Матеріали і методи. Проведено бібліосемантичний аналіз літератури з фокусом на нейроанатомію систем винагороди, теорію алостазу та молекулярні механізми дії психоактивних речовин.*

*Результати. Аналіз отриманих даних демонструє, що мозок функціонує як складна система прогнозування, де емоції виступають не як самоціль, а як сигнали «помилки передбачення винагороди». Доведено, що фармакологічні агенти (опіоїди, психостимулятори) спричиняють інтенсивну, але нефізіологічну стимуляцію рецепторів без відповідного поведінкового та семантичного контексту. Це призводить до дисоціації між процесами «бажання» (wanting, дофамін-залежний процес) і «отримання насолоди» (liking, опіоїд-залежний процес). Встановлено, що пряма хімічна стимуляція неминуче активує гомеостатичні й алостатичні механізми протидії (opponent-process theory). Ключову роль у цьому відіграє гіперактивація латеральної габенули («центру розчарування») та системи динорфін/каппа-опіоїдних рецепторів, які признічують вивільнення дофаміну й індукують дисфорію для відновлення рівноваги.*

*Висновки. Фармакологія не здатна генерувати автентичне щастя через відсутність контекстуальної валідації сигналу. Її роль є пермісивною, а не генеративною: відновлення нейропластичності та зниження стресу створюють біологічне підґрунтя для емоційної регуляції через реальний досвід, а не замінюють його.*

*Ключові слова:* система винагороди, помилка передбачення винагороди, латеральна габенула, нейропластичність, психофармакологія, алостаз, ангедонія.

## Chornomydz A., Chornomydz Yu. ANATOMY OF ARTIFICIAL HAPPINESS: NEUROBIOLOGICAL LIMITS OF PHARMACOLOGICAL MIMICRY

*Despite the expanding arsenal of psychopharmacology, achieving sustainable patient well-being remains a challenge. The reductionist approach of equating happiness with neurotransmitter concentrations encourages misguided attempts to chemically induce positive affect, while ignoring the evolutionary mechanisms of brain adaptation.*

*Materials and Methods. A bibliosemantic analysis of the literature was conducted, focusing on the neuroanatomy of reward systems, the theory of allostasis, and the molecular mechanisms of action of psychoactive substances.*

*Results. The analysis of the obtained data demonstrates that the brain functions as a complex prediction system, where emotions act not as ends in themselves, but as signals of "Reward Prediction Error". It has been demonstrated that pharmacological agents (opioids, psychostimulants) cause intense but non-physiological receptor stimulation without the corresponding behavioral and semantic context. This leads to a dissociation between the processes of "wanting" (a dopamine-dependent process) and "liking" (an opioid-dependent process). It has been established that direct chemical stimulation inevitably activates homeostatic and allostatic counter-regulatory mechanisms (opponent-process theory). A key role in this is played by the hyperactivation of the lateral habenula (the "disappointment center") and the dynorphin/kappa-opioid receptor system, which inhibit dopamine release and induce dysphoria to restore equilibrium.*

*Conclusions. Pharmacology is incapable of generating authentic happiness due to the lack of contextual validation of the chemical signal. Its role is permissive, not generative: restoring neuroplasticity and reducing stress create a biological foundation for natural emotional regulation through real-life experience, rather than replacing it.*

*Key words:* reward system, reward prediction error, lateral habenula, neuroplasticity, psychopharmacology, allostasis, anhedonia.

**Вступ.** Феномен щастя традиційно розглядається на перетині філософії, психології та нейробіології, де концептуально розмежовуються гедонія (суб'єктивне відчуття задоволення) і евдемонія (психологічне благополуччя, пов'язане із самореалізацією) [5; 21]. Проте з погляду еволюційної біології позитивний афект є не метафізичною категорією, а функціональним механізмом, що регулює поведінку організму для сприяння виживанню та репродуктивному успіху [6; 44]. Відповідно до принципу детекції сигналів, емоції функціонують як короткострокові індикатори адаптивності поведінки, що інформують ЦНС про досягнення біологічно значущих цілей: отримання ресурсів, уникнення загрози або встановлення соціальних зв'язків [31].

Фундаментальною характеристикою системи винагороди є її транзиторність. Позитивний емоційний відгук (liking) і мотиваційний компонент (wanting) еволюціонували не як сталий стан, а як динамічний процес, що повинен згасати після досягнення мети (consummatory phase), звільняючи когнітивні ресурси для нових адаптаційних завдань [6; 14]. Спроби людської цивілізації стабілізувати цей транзиторний стан штучними засобами простежуються історично – від використання ентеогенів у ритуальних практиках до концепції «соми» у літературній антиутопії О. Гакслі [17], що символізує прагнення до емоційної стабільності, вільної від коливань гомеостазу.

Сучасна психофармакологія досягла значного прогресу в модуляції нейромедіаторних систем. Клінічне застосування препаратів, що впливають на серотонінергічну [8], дофамінергічну [52], опіоїдну [50] й ендоканабіноїдну системи [26], а також дослідження психоделіків як модуляторів нейропластичності [7] актуалізують питання про межі хімічного контролю над афектом. Якщо емоційні стани мають нейрохімічний субстрат, чи можливо досягти стійкого благополуччя суто фармакологічним шляхом?

Сучасні нейробіологічні моделі дають скептичну відповідь. Емоційна регуляція забезпечується не лінійною активністю окремих нейромедіаторів, а складною ієрархічною взаємодією нейронних мереж, що включають механізми винагороди, навчання, стрес-реактивності та когнітивного контролю [36; 39]. Екзогенна фармакологічна стимуляція неминуче активує компенсаторні нейроадаптації. Згідно з теорією алостазу, хронічне відхилення від гомеостатичної норми (наприклад, у разі зловживання психоактивними речовинами) призводить до дисрегуляції системи винагороди та формування нової, патологічної точки рівноваги (allostatic set-point) [19; 20; 51]. На молекулярному рівні це супроводжується стійкими змінами експресії генів (зокрема, накопиченням  $\Delta$ FosB) та синаптичною перебудовою [32; 33].

Метою цієї роботи є:

1. Систематизувати нейробіологічні основи позитивного афекту, розмежувавши механізми «бажання» (wanting), «насолоти» (liking) та навчання (learning) [2; 4; 6; 14].

2. Проаналізувати обмеження фармакологічних інтервенцій через призму гомеостатичних і алоstaticких механізмів мозку, демонструючи, чому екзогенна стимуляція не здатна замінити ендогенні процеси регуляції емоцій без розвитку толерантності або дисфорії [49; 50].

**Матеріали та методи.** Дана робота є теоретичним узагальненням (нарративним оглядом літератури), спрямованим на інтеграцію даних із різних дисциплін: молекулярної нейробіології, еволюційної психології, нейрофізіології та клінічної фармакології.

Пошук релевантних джерел здійснювався в електронних базах даних PubMed (National Library of Medicine), Scopus, Web of Science і Google Scholar. Глибина пошуку охоплює період з 1997 по 2025 р., з особливим акцентом на дослідженнях останніх 10 років.

Методологічною основою аналізу став системний підхід, що розглядає емоційні стани не як локальні хімічні реакції, а як емергентні властивості нейронних мереж. У роботі використано порівняльний аналіз ефектів ендогенних нейромедіаторів та їх екзогенних аналогів для виявлення функціональних розбіжностей у їхньому впливі на адаптивну поведінку.

#### **Архітектура системи винагороди та кодування цінності**

З еволюційної перспективи позитивний афект не є гомеостатичною константою, а функціонує як фазовий сигнал, що виникає у відповідь на відхилення від очікуваного результату. Нейробіологічні дослідження підтверджують, що мозок не оптимізований для підтримки перманентного стану ейфорії; його функціональна архітектура спрямована на максимізацію адаптивності шляхом безперервного моніторингу змін у навколишньому середовищі [31].

Ключовим механізмом цього процесу є помилка передбачення винагороди (Reward Prediction Error, RPE). Згідно з канонічними роботами Вольфрама Шульца, дофамінергічні нейрони середнього мозку кодують не наявність винагороди, а різницю між отриманим і очікуваним результатом [41; 42]. Якщо результат перевищує очікування (позитивний RPE), виникає фазовий викид дофаміну, що сприяє навчання та закріпленню поведінки. Якщо результат збігається із прогнозом, активність нейронів залишається на базовому рівні, навіть якщо стимул є суб'єктивно приємним. Цей механізм пояснює транзиторність щастя: як тільки новизна зникає і подія стає передбачуваною, нейрохімічний сигнал згасає [43].

Система винагороди є розподіленою нейронною мережею, що інтегрує сенсорну інформацію, вісцеральні стани та когнітивні оцінки. Центральну роль у ній відіграє мезокортиколімбічний шлях, що включає проєкції від вентральної області покривки (VTA) до прилеглого ядра (Nucleus Accumbens, NAc) [36].

Сучасні дані спростовують спрощене уявлення про цей шлях як про суто «центр задоволення». Натомість пропонується дисоціація між двома компонентами винагороди:

**1. “Wanting” (інцентивна салієнтність):** мезолімбічний дофамін, що відповідає за мотивацію, потяг і організацію зусиль для досягнення мети [6; 39]. Дослідження показують, що дофамін критично важливий саме для подолання бар'єрів і витрат зусиль [38; 40].

**2. “Liking” (гедонічний вплив):** опіоїдні та канабіноїдні рецептори в обмежених «гарячих точках» стріатуму та палідуму, що опосередковують безпосереднє відчуття насолоди [6; 21].

Функціонування системи винагороди модулюється широкою мережею коркових і підкіркових структур: префронтальна кора (PFC) здійснює “top-down” регуляцію, оцінюючи довгострокові наслідки та контекст стимулів [36]; мигдалеподібне тіло (Amygdala) кодує емоційну значущість стимулів та пов'язує їх з умовними сигналами [34]; латеральна габенула (LHb) виступає як критичний вузол системи «антивинагороди». Вона активується в разі відсутності очікуваної нагороди (негативний RPE) або за аверсивних стимулів, пригнічує активність дофамінових нейронів VTA [16; 35]. Дисфункція габенули, зокрема її гіперактивність, пов'язана з патологічними станами ангедонії та депресії, коли мозок починає «передбачати» негативний результат [10; 24; 54].

Отже, суб'єктивне відчуття щастя є емергентною властивістю цієї динамічної мережі. Фармакологічні інтервенції, що націлені на пряму стимуляцію рецепторів (наприклад, агоністи дофаміну або опіоїдів), здатні імітувати окремі компоненти (наприклад, ейфорію), але не можуть відтворити складний патерн когнітивно-емоційної відповідності, який характеризує природний афект [50]. Штучна стимуляція порушує тонкий баланс між прогнозуванням (PFC/Hippocampus), мотивацією (VTA/NAc) та оцінкою помилок (Nucleus Accumbens), що неминуче веде до дисрегуляції системи [27].

#### **Нейробіологічні детермінанти й обмеження «щастя»**

Поширений у сучасній культурі редукціоністський погляд на щастя часто зводиться до пошуку «молекули насолоди», де головна роль помилково відводиться дофаміну. Ця концепція передбачає лінійну залежність: підвищення концентрації нейромедіатора автоматично приводить до посилення суб'єктивного благополуччя. Проте фундаментальні дослідження останніх десятиліть спростували цю гіпотезу, продемонструвавши функціональну дисоціацію між механізмами «бажання» (incentive salience), що опосередковується мезолімбічним дофаміном, та власне «насолоди» (hedonic impact), яка залежить від опіоїдних і ендоканабіноїдних систем [6; 39]. Дофамін не генерує гедонічні переживання, а виступає предиктором цінності, формує мотиваційний вектор поведінки та кодує очікування винагороди, а не її споживання [36].

Електрофізіологічні експерименти Вольфрама Шульца на приматах надали цьому твердженню математичної точності. Було встановлено, що фазова активність дофамінових нейронів підпорядковується алгоритму «помилки передбачення винагороди». Максимальний викид дофаміну спостерігається не в момент отримання винагороди, а у відповідь на умовний стимул, що її провіщає [41; 43]. Якщо результат збігається із прогнозом, активність нейронів залишається на базовому рівні, виконуючи функцію підтвердження моделі. Позитивна помилка (кращий за очікування результат) спричиняє сплеск активності, тоді як відсутність очікуваної нагороди призводить до пригнічення нейронного розряду [42]. Отже, система винагороди функціонує не як генератор афекту, а як обчислювальний механізм, що калібрує поведінку на основі розбіжностей між моделлю світу та реальністю [29; 30].

Критичним, але часто недооціненим елементом цієї системи є латеральна габенула (LHb) – епіталамічна структура, яка діє як функціональний антагоніст дофамінової системи. Габенула кодує негативну помилку передбачення та аверсивні сигнали, діє як гальмівний механізм для вентральної області покривки (VTA) [16; 35]. Якщо дофамін сигналізує про можливість вигоди, то активація габенули сигналізує про розчарування або покарання, ефективно блокує викид дофаміну та припиняє поведінку, що не принесла очікуваного результату [24]. Ця опонентна взаємодія створює біологічну систему стримувань і противаг, запобігає закріпленню неадаптивних патернів.

Однак ця еволюційна перевага містить у собі вразливість. Патологічна гіперактивність габенули, яка часто виникає внаслідок хронічного стресу, розглядається нині як один із ключових нейробіологічних субстратів депресії та ангедонії [45; 54]. У такому стані габенула переходить у режим тонічної або патерної гіперактивації, надмірно пригнічує мезолімбічний шлях навіть у відповідь на нейтральні або слабкопозитивні стимули. Суб'єктивно це переживається як втрата мотивації та нездатність відчувати перспективу майбутнього – стан, коли мозок «прогнозує провал» ще до початку дії [37].

Саме існування цього потужного гальмівного контуру пояснює обмеженість фармакологічних спроб штучно індукувати щастя. Екзогенна стимуляція викиду дофаміну (наприклад, психостимулятори)

неминуче стикається з гомеостатичною протидією. Різке, нефізіологічне зростання дофаміну сприймається системою як аномалія, що може призводити до компенсаторної активації габенули та подальшого зниження чутливості дофамінових рецепторів [19; 49]. Фармакологія здатна тимчасово посилити сигнал «бажання», але вона не може вимкнути еволюційний механізм оцінювання помилок, який обмежує тривалість та інтенсивність винагороди. Отже, біологічна архітектура мозку містить вбудовану «стелю» для гедонічного досвіду, захищає організм від виснаження, але водночас унеможливорює існування перманентного хімічного щастя.

### **Нейрохімічна архітектура щастя**

Якщо розглядати нейронні мережі як структурну основу психіки, то нейромедіаторні системи виконують роль динамічних модуляторів, що визначають тональність та контекст обробки інформації. Сучасна нейрофармакологія відкидає спрощене уявлення про «гормони щастя». Натомість пропонується концепція синергічної взаємодії, де суб'єктивне благополуччя виникає як емергентний стан за збалансованої активності кількох ключових систем [36].

**Опіїдна регуляція: насолода та дисфорія.** Ендогенна опіїдна система є безпосереднім субстратом сенсорного задоволення ("liking"). Активація  $\mu$ -опіїдних рецепторів у специфічних «гедонічних гарячих точках» прилеглою ядра та вентрального палідуму опосередковує відчуття ейфорії, фізичного комфорту та соціального тепла [6; 21]. Однак ця система функціонує за принципом опонентних процесів.

Її «темним двійником» є карра-опіїдна рецепторна система (KOR) та її ліганд динорфін. У відповідь на стрес або хронічну гіперстимуляцію системи винагороди (наприклад, за адикції) відбувається підвищення рівня динорфіну, який інгібує дофамінергічну передачу у VTA. Це спричиняє стан дисфорії, аверсії та емоційного відчуження [19; 50]. Саме цей механізм лежить в основі феномену «відкату» після інтенсивної ейфорії та формування резистентної ангедонії, коли здатність відчувати задоволення блокується на рівні рецепторів.

**Тонке налаштування: ендоканабіноїди та соціальні нейропептиди.** На відміну від фазових сигналів дофаміну, ендоканабіноїди (анандамід, 2-AG) забезпечують тонічну регуляцію нейронної активності через механізм ретроградної сигналізації. Вивільняючись із постсинаптичної мембрани, вони пригнічують надмірне вивільнення нейромедіаторів (як збудливих, так і гальмівних) на пресинапсі, діють як «молекулярний буфер» стресу [26]. Цей процес є критичним для згасання аверсивних спогадів та підтримки емоційного гомеостазу, що суб'єктивно відчувається як стан спокою або «поток».

Паралельно функціонує окситоцинова система, яка модулює соціальну когніцію. Окситоцин знижує активність мигдалеподібного тіла у відповідь на соціальні загрози, підвищує довіру та формує прихильність [9; 18]. Разом ці системи інтегрують соціальний контекст у систему винагороди, роблячи міжособистісну взаємодію потужним регулятором афекту.

**Роль моноамінів і амінокислот.** Фундаментом емоційної стабільності є баланс між системами збудження (глутамат, норадреналін) і гальмування (ГАМК, серотонін).

**Серотонін (5-НТ)** виконує роль «стабілізатора», обмежує емоційну лабільність та імпульсивність. Його рецептори (зокрема, 5-НТ1А та 5-НТ2А) модулюють реакцію на стрес і пластичність нейронних мереж, запобігають переходу тривоги в паніку [8; 15].

**Норадреналін** забезпечує мобілізацію уваги, проте його надмірна активність, не збалансована ГАМК-ергічними гальмуванням, призводить до станів тривожного спектра.

**Глутамат і нейропластичність.** Ключовим для розуміння довготривалих ефектів щастя (або травми) є глутамат. Через NMDA-рецептори він запускає процеси довготривалої потенціації (LTP) – механізму, за допомогою якого короточасні емоційні стани «записуються» у структуру синаптичних зв'язків [22; 28].

Отже, нейрохімічне забезпечення щастя є результатом складної оркестровки (таблиця 1). Патологічні стани виникають за порушення цього балансу: депресія характеризується не просто «дефіцитом», а дисрегуляцією зв'язку між габенулою та системою винагороди (гіперактивність KOR/динорфіну) [45; 54]; адикція є результатом алоstaticного зсуву, де хронічна стимуляція дофаміну виснажує гедонічні ресурси [12; 13]. Розуміння цих взаємодій пояснює, чому фармакологічної корекції однієї ланки (наприклад, лише підвищення рівня серотоніну) часто замало без відновлення синаптичної пластичності та регуляції стрес-систем.

### **Еволюційна доцільність та функціональні обмеження системи винагороди**

З погляду еволюційної біології позитивний афект не є телеологічною метою існування організму, а виступає інструментальним механізмом, що максимізує репродуктивний успіх і виживання. Емоційні стани еволюціонували як частина складної сигнальної системи, функція якої полягає в оцінюванні ефективності поведінкових стратегій [31]. Критичною характеристикою цієї системи є її транзиторність.

Таблиця 1

## Нейрохімічний спектр щастя

Тип щастя	Суб'єктивне відчуття (Внутрішній голос)	Нейромедіатор, що домінує	Біологічна функція
Передчуття / Потяг	«Я хочу це, мені це потрібно»	Дофамін	Мотивація до пошуку, формування «помилки передбачення винагороди» (RPE).
Драйв / Азарт	«Я сильний, я можу діяти»	Норадреналін	Мобілізація ресурсів, фізична концентрація, «щастя дії» та подолання викликів.
Інсайт / Еврика	«Я зрозумів! Усе зійшлося»	Ацетилхолін	Фокусування уваги, радість навчання та нейропластичність (закріплення нового досвіду).
Ейфорія / Кайф	«Це божественно <...>»	Ендogenous опіоїди (ендорфіни)	Знеболення, винагорода за надзусилля, чистий гедонізм (фаза liking).
Блаженство / Потік	«Час зупинився, світ зник»	Анандамід	Відновлення гомеостазу, забування негативного досвіду, посилення сенсорного сприйняття.
Закоханість	«Я літаю, метелики в животі»	Фенілетиламін (PEA)	Стимуляція розмноження, парна прив'язка, романтичне збудження («природний амфетамін»).
Соціальна довіра	«Я свій, я в безпеці»	Окситоцин	Формування прихильності, зниження соціального страху, тепло тілесного контакту.
Гідність / Статус	«Мене поважають, я на своєму місці»	Серотонін	Регуляція соціальної ієрархії, пригнічення негативних емоцій, впевненість у майбутньому.
Спокій	«Мене ніщо не турбує»	ГАМК (GABA)	Гальмування «шуму» у нейромережах, економія енергії, релаксація.

Якби стан задоволення був перманентним, він втратив би свою інформаційну ентропію. Згідно з теорією навчання з підкріпленням, сигнал, що не змінюється в часі, перестає нести корисну інформацію для адаптації. Саме тому нейробіологічна відповідь на винагороду реалізується у формі фазових коливань, а не тонічного плато. Короткотривалий сплеск дофаміну слугує сигналом для фіксації успішного патерну в пам'яті (навчання), гедонічний відгук опіоїдів маркує подію як біологічно вигідну, а подальше швидке повернення до базового рівня відновлює чутливість системи до нових стимулів [41; 42].

Стабільне, безперервне щастя було б еволюційно дезадаптивним: організм, що перебуває у стані постійної гедонічної сатурації, втрачає мотивацію до пошуку ресурсів, уникнення загроз і соціальної конкуренції. Отже, біологічний дизайн системи винагороди диктує, що щастя має бути епізодичним і контингентним (залежним від поведінки), а не хронічним станом [1; 6].

Відсутність єдиної «молекули щастя» пояснюється необхідністю функціональної сегрегації різних аспектів виживання. Еволюція не пішла шляхом уніфікації, оскільки навколишнє середовище вимагає від організму різнопланових реакцій, які неможливо закодувати одним сигналом.

Система потребує окремих каналів для:

1. Мотиваційної салиєнтності (дофамін): для ініціації руху до цілі та подолання енергетичних бар'єрів [39].

2. Гедонічного оцінювання (опіоїди/ендоканабіноїди): для споживання ресурсу та відновлення гомеостазу [21; 26].

3. Оцінювання ризиків і соціальної когніції (серотонін/окситоцин): для гальмування імпульсивних дій і формування групової приналежності [9].

Ця мультимодальність дозволяє мозку створювати складні, нюансовані емоційні стани, які адаптують поведінку під конкретний контекст. Штучне виділення або гіперстимуляція лише одного компонента (наприклад, дофамінового) неминуче порушує цей синергічний баланс, призводить до дезінтеграції психічної діяльності.

Уявна «крихкість» системи винагороди – її схильність до швидкого виснаження або депресивних зсувів – є прямим наслідком її високої чутливості. Відповідно до «принципу детектора диму» (Smoke Detector Principle), сформульованого Рендольфом Нессом, системи регуляції налаштовані еволюцією так, щоб реагувати навіть на незначні відхилення від норми [31].

Легкість виникнення негативних емоцій або зниження мотивації внаслідок стресу є захисним механізмом, що запобігає витрачанням ресурсів у несприятливих умовах. Те, що суб'єктивно сприймається як «збій» (наприклад, ангедонія за виснаження), біологічно є адаптивною відповіддю – спробою організму обмежити енерговитрати та мінімізувати ризики [45].

Роль латеральної габенули (LHb) у цьому контексті набуває особливого значення. Вона функціонує не просто як генератор негативних емоцій, а як критичний вузол системи ухвалення рішень, що відповідає за припинення непродуктивної поведінки. У природних умовах здатність швидко розпізнати

марність зусиль (негативний RPE) і загальмувати рухову активність є не менш важливою для виживання, ніж здатність досягати мети [16].

Той факт, що габенула активно протидіє спробам штучного підвищення дофаміну (через механізми алостазу), свідчить про наявність вбудованого «обмежувача» гедонічного досвіду. Цей нейронний контур еволюціонував для запобігання «петлям позитивного зворотного зв'язку», які могли б призвести до виснажливої, нав'язливої поведінки, що ми нині спостерігаємо в патології адикції [24; 54].

Отже, нейробиологія щастя – це наука про динамічну рівновагу, а не про накопичення позитивних сигналів. Мозок постійно калібрує свої очікування, і відчуття щастя виникає лише в моменти позитивної розбіжності між прогнозом і реальністю, швидко згасаючи, щоб звільнити місце для нових адаптаційних завдань.

**Фармакологічні симулятори щастя: механізми дії та межі втручання.** Концепція «штучного щастя» виходить за межі метафори, оскільки фармакологічні агенти здатні безпосередньо модулювати активність нейронних мереж, відповідальних за емоційне підкріплення. Проте, на відміну від ендогенних сигналів, що кодують адаптивну поведінку, екзогенні ліганди діють за принципом фармакодинамічної мімікрії – вони активують нейрохімічні мішені грубо, з надмірною інтенсивністю та без зворотного зв'язку з контекстом. Це призводить до роз'єднання суб'єктивного відчуття винагороди та поведінкової реальності, запускаючи каскад патологічних нейроадаптацій [12].

**Опіоїди.** Опіоїдні анальгетики (морфін, фентаніл, оксикодон) є найпотужнішими агоністами  $\mu$ -опіоїдних рецепторів (MOR), безпосередньо імітують дію ендорфінів у гедонічних зонах стріатуму. Проте їхня дія кардинально відрізняється кінетикою: екзогенні опіоїди спричиняють пролонговану, надфізіологічну активацію рецепторів, до якої мозок не має еволюційної толерантності [50].

Окрім прямого гедонічного ефекту, опіоїди опосередковано збільшують викид дофаміну у VTA шляхом розгальмування – вони пригнічують ГАМК-ергічні інтернейрони, які в нормі стримують активність дофамінових клітин. Цей подвійний механізм створює потужний ейфорійний сигнал, який, однак, швидко нівелюється компенсаторними процесами.

Ключовим наслідком хронічного вживання є феномен «гедонічного колапсу». Наднадмірна стимуляція MOR запускає транскрипційний фактор CREB, який підвищує експресію динорфіну – ендогенного агоніста карра-опіоїдних рецепторів (KOR). Динорфін діє як потужний інгібітор дофаміну, спричиняє стан глибокої дисфорії та аверсії [19; 32]. Таким чином, мозок формує алостатичний стан «антивинагороди», де вживання речовини продовжується не заради ейфорії, а для уникнення болісного скасування.

**Психостимулятори.** На відміну від опіоїдів, психостимулятори (кокаїн, амфетаміни) не імітують нейромедіатори, а маніпулюють механізмами їх транспорту. Блокуючи або інвертуючи роботу транспортерів (DAT, NET, SERT), вони спричиняють неконтрольоване накопичення моноамінів у синаптичній щілині [52].

Цей процес спричиняє «нейрохімічну інфляцію»: надлишок дофаміну призводить до швидкої десенситизації та даун-регуляції D2-рецепторів у стріатумі. Клінічно це проявляється як розрив між компонентами “Wanting” та “Liking”: суб'єкт відчуває непереборний компульсивний потяг до речовини (гіперсенситизація мезолімбічного шляху), але втрачає здатність отримувати від неї задоволення (деградація гедонічних рецепторів) [6; 48]. Окрім того, метамфетамін проявляє пряму нейротоксичність, руйнує дофамінові терміналі та виснажує везикулярні резерви, що може призводити до незворотної ангедонії [49].

**Психоделіки.** Класичні психоделіки (псилоцибін, ЛСД) діють через агонізм до 5-HT<sub>2A</sub>-рецепторів, переважно в корі головного мозку. Вони не є гедонічними агентами у прямому сенсі, оскільки не призводять до залежності і не активують систему винагороди безпосередньо.

Згідно з теорією REBUS (Relaxed Beliefs Under Psychedelics) та моделлю ентропійного мозку, ці речовини послаблюють ієрархічний контроль «згори – вниз» (top-down control), тимчасово дезінтегрують усталені патерни нейронної активності, зокрема в мережі пасивного режиму роботи мозку (DMN) [7]. Це стан «пізнавального хаосу» дозволяє сенсорній інформації вільно досягати свідомості, руйнуючи ригідні моделі мислення, характерні для депресії. Терапевтичний потенціал психоделіків пов'язаний не з хімічною ейфорією, а з індукцією нейропластичності (підвищення BDNF, синаптогенез), що відкриває вікно можливостей для психотерапевтичної переробки досвіду [8].

**Антидепресанти та ГАМК-ергіки.** Сучасна нейрофармакологія переглянула механізми дії антидепресантів. Гіпотеза «дефіциту серотоніну» визнана застарілою; натомість терапевтичний ефект СИЗС пов'язують із повільним ремоделюванням нейронних мереж і зниженням реактивності лімбічної системи на негативні стимули [3; 25]. Препарати цієї групи не індукують щастя, а радше створюють «емоційний буфер», знижуючи амплітуду як негативних, так і, частково, позитивних емоцій.

ГАМК-ергічні анксиолітики (бензодіазепіни, алкоголь), діючи як позитивні алостеричні модулятори ГАМК-А рецепторів, забезпечують швидке зниження тривоги й індукцію седатії. Проте цей «хімічний

спокій» досягається ціною когнітивного дефіциту та ризику швидкого розвитку толерантності. Пригнічення кори головного мозку знижує здатність до емоційної регуляції, а синдром скасування супроводжується рикошетним збудженням через компенсаторне зниження чутливості ГАМК-рецепторів [13].

**Нейробиологічні межі хімічної інтервенції.** Фундаментальна проблема спроб індукувати щастя фармакологічним шляхом полягає не у слабкості препаратів, а в архітектурі системи обробки інформації мозком. Мозок функціонує як машина прогнозування, де емоція є не кінцевим продуктом, а сигналом про якість взаємодії організму із середовищем. Природний афект завжди має каузальну структуру: він виникає як наслідок поведінкового акту, соціальної взаємодії або вирішення адаптивного завдання [11; 41].

Фармакологічні агенти, натомість, генерують нейрохімічний сигнал, позбавлений семантичного змісту. Вони створюють «відповідь» без «запитання». Опіюдна ейфорія без соціального контакту або дофаміновий сплеск без докладених зусиль розпізнаються нейрокогнітивними системами як помилка кодування. Оскільки цей стан не інтегрується в моделі «Я-концепції» через механізми навчання (LTP/LTD) і не має поведінкового підкріплення, він залишається чужорідним елементом психіки, що не здатний забезпечити стійке благополуччя [23; 53].

Навіть більше, еволюційні запобіжники, як-от латеральна габенула, ідентифікують безпричинну винагороду як аномалію. Активуючи систему «антивинагороди» (через динорфін/KOR), мозок намагається компенсувати штучний зсув гомеостазу, що клінічно проявляється як толерантність, дисфорія та алостатичне навантаження [16; 19]. Отже, кожна спроба «обдурити» систему винагороди неминуче стикається з біологічною «післяплатою».

**Переосмислення ролі психофармакології.** Критичний аналіз показує, що терапевтична мета фармакології не має полягати у створенні позитивного афекту, оскільки це неможливо без контексту. Справжня роль препаратів – пермісивна (дозвільна). Вони не створюють «музику» емоцій, але здатні усунути «шум», який перешкоджає природному функціонуванню нейромереж.

1. Зниження бар'єрів: Анксиолітики й антидепресанти знижують гіперактивність лімбічної системи (амигдали, габенули), виводячи мозок зі стану хронічного стресу, який блокує будь-яку можливість відчувати задоволення [25; 45].

2. Відкриття вікна пластичності: Препарати, що підвищують рівень BDNF (C133C) або дезінтегрують ригідні патерни DMN (психоделіки), створюють тимчасові умови для нейропластичних змін [7; 22].

Однак реалізація цього потенціалу можлива суто через досвід. Психотерапія, соціальна взаємодія та поведінкова активація виступають архітекторами, які формують нові нейронні зв'язки, тоді як фармакологія лише постачає «будівельний матеріал». Щастя виникає у процесі реальної взаємодії зі світом, коли нейрохімічний фон дозволяє мозку коректно обробляти сигнали винагороди та соціальної прив'язаності [47].

Сучасні дані вказують на те, що соціальні нейропептиди (окситоцин, вазопресин) діють через унікальні механізми, які неможливо повноцінно імітувати монотерапією. Природна соціальна взаємодія активує складну синхронізовану відповідь, що охоплює опіюдні, дофамінові та серотонінові контури одночасно [9]. Цей синергічний ефект створює відчуття безпеки та приналежності, яке є фундаментом для евдемонічного благополуччя. Фармакологічна ізоляція окремих компонентів цієї системи (наприклад, інтраназальний окситоцин) без відповідного соціального контексту демонструє обмежену ефективність, підтверджуючи тезу про те, що щастя – це явище інтерсуб'єктивне, а не інтрапсихічне.

**Перспективи.** Нейробиологія щастя перебуває на етапі зміни парадигми. Ми відходимо від редукціоністського пошуку «ідеальної молекули» до розуміння афекту як емергентної властивості складної системи.

Ключові напрями майбутнього розвитку включають:

1. Перехід від глобального впливу на нейромедіатори до прецизійної нейромодуляції (DBS, TMS, оптогенетика), що дозволяє прицільно коригувати дисфункціональні вузли (наприклад, гіперактивну габенулу) без системних побічних ефектів [46; 54].

2. Використання препаратів нового покоління (включаючи психопластогени та модулятори глутамату) суто як каталізаторів для психотерапевтичних інтервенцій, спрямованих на реконсолідацію травматичних спогадів і зміну когнітивних схем [7; 15].

3. Застосування моделей *predictive coding* для створення персоналізованих стратегій лікування, що враховують індивідуальні особливості обробки помилок передбачення винагороди [42].

**Висновки.** Узагальнюючи десятиліття досліджень нейромедіаторних систем та механізмів нейропластичності, ми змушені переглянути фундаментальну парадигму біологічної психіатрії. Ключовий висновок сучасної нейронауки полягає в тому, що мозок не генерує щастя як автономний продукт нейрохімічної активності; він лише створює нейробіологічні передумови, на основі яких суб'єктивне благополуччя може виникнути у відповідь на взаємодію із середовищем. Це пояснює онтологічну неспроможність фармакології забезпечити стійке щастя шляхом прямої рецепторної інтервенції.

Аналіз механізмів дії психоактивних речовин демонструє, що екзогенна стимуляція здатна імітувати окремі компоненти афекту, проте не може відтворити семантичний контекст, необхідний для їх валідації. Нейрокогнітивні системи розпізнають ейфорію, не підкріплену поведінковим результатом, як помилку прогнозування, що запускає гомеостатичні контррегуляторні механізми – від толерантності до дисфорійної відповіді через динорфін-каппа-опіоїдну систему. Хімічний сигнал, позбавлений каузального зв'язку з реальністю, залишається ізольованим «спалахом», що не інтегрується в моделі світу й не сприяє адаптивному навчанню.

Справжнє щастя з погляду системної нейробиології визначається не інтенсивністю локального сигналу (рівнем дофаміну чи ендорфінів), а якістю функціональної інтеграції між мотиваційними, когнітивними та соціальними мережами. Це стан когерентності, де: дофамінергічна система забезпечує вектор цілеспрямованої поведінки, а не хаотичне збудження; опіоїдна система модулює гедонічний відгук у контексті соціальної безпеки; глутаматна пластичність забезпечує відкритість до нового досвіду; префронтальний контроль інтегрує ці процеси у структуру особистісних смислів.

Роль психофармакології в цьому процесі залишається важливою, але допоміжною. Вона здатна нівелювати патологічні симптоми, знижувати «шум» алоstaticного навантаження та відкривати «вікна пластичності» для терапевтичних змін. Однак вона не здатна замінити вхідні дані – соціальні зв'язки, цілепокладання та екзистенційні сенси, – які є необхідним субстратом для формування стійких нейронних контурів благополуччя.

Отже, «анатомія штучного щастя» приводить нас до розуміння того, що мозок еволюційно адаптований розрізняти реальність і симуляцію. Реальність для нервової системи – це процес взаємодії. Відповідно, майбутнє нейропсихіатрії лежить не у площині пошуку нових агоністів рецепторів задоволення, а в розробленні комплексних стратегій, що поєднують точну нейромодуляцію з поведінковими та соціальними інтервенціями. Мета науки – не коротке замикання системи винагороди, а відновлення її здатності природним чином резонувати зі світом, наповненим змістом.

### Література:

1. Adenauer H., Catani C., Keil J., Awa F., Neuner F. Reward functioning in PTSD: A systematic review exploring the mechanisms underlying anhedonia. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2015. Vol. 49. P. 180–193.
2. Amano N., Westgate E.C., Inzlicht M. The pleasure of effort: Cognitive challenges trigger hedonic physiological responses. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2025.
3. American College of Neuropsychopharmacology. Consensus statement on use of antidepressants. *Neuropsychopharmacology*. 2022. Vol. 47. № 1. P. 212–227.
4. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Arlington, VA : American Psychiatric Publishing, 2013.
5. Bekhet A.B., Zauszniewski J.A., Nakhla W.E. Happiness: Theoretical and empirical consideration. *Nursing Forum*. 2008. Vol. 43. № 1. P. 12–23.
6. Berridge K.C., Kringelbach M.L. Pleasure systems in the brain. *Neuron*. 2015. Vol. 86. № 3. P. 646–664.
7. Carhart-Harris R.L., Friston K.J. REBUS and the Anarchic Brain: Toward a Unified Model of the Brain Action of Psychedelics. *Pharmacological Reviews*. 2019. Vol. 71. № 3. P. 316–344.
8. Carhart-Harris R.L., Nutt D.J. Serotonin and brain function: a tale of two receptors. *Journal of Psychopharmacology*. 2017. Vol. 31. № 9. P. 1091–1120.
9. Carter C.S. Neuroendocrine perspectives on social attachment and love. *Psychoneuroendocrinology*. 1998. Vol. 23. № 8. P. 779–818.
10. de Araujo I.E., Schatzker M., Small D.M. Rethinking Food Reward. *Annual Review of Psychology*. 2020. Vol. 71. P. 139–164.
11. de Wit H., Dickinson A. Associative theories of goal-directed behaviour: A case for animal – human translational models. *Psychological Research*. 2009. Vol. 73. № 4. P. 463–476.
12. Everitt B.J., Robbins T.W. Drug addiction: updating actions to habits to compulsions ten years on. *Annual Review of Psychology*. 2016. Vol. 67. P. 23–50.
13. Everitt B.J. Neural and psychological mechanisms underlying compulsive drug seeking habits and drug memories – indications for novel treatments of addiction. *European Journal of Neuroscience*. 2014. Vol. 40. № 1. P. 2163–2182.
14. Gard D.E., Gard M.G., Kring A.M., John O.P. Anticipatory and consummatory components of the experience of pleasure: A scale development study. *Journal of Research in Personality*. 2006. Vol. 40. № 6. P. 1086–1102.
15. Hasler G., Bourgin P., Brenner L.A., Nutt D., Riemann D. The safety and toxicology of new rapid-acting antidepressants. *Journal of Sleep Research*. 2020. Vol. 29. № 3. Art. e12928.
16. Hikosaka O. The habenula: From stress evasion to value-based decision-making. *Nature Reviews Neuroscience*. 2010. Vol. 11. № 7. P. 503–513.
17. Huxley A. *Brave New World*. London : Chatto & Windus, 1932.
18. Insel T.R. The challenge of translation in social neuroscience: a review of oxytocin, vasopressin, and affiliative behavior. *Neuron*. 2010. Vol. 65. № 6. P. 768–779.
19. Koob G.F., Le Moal M. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology*. 2001. Vol. 24. P. 97–129.
20. Koob G.F. Neurobiology of addiction: a neuroadaptational view relevant for diagnosis. *Addiction*. 2006. Vol. 101. Suppl. 1. P. 23–30.
21. Kringelbach M.L., Berridge K.C. Towards a functional neuroanatomy of pleasure and happiness. *Trends in Cognitive Sciences*. 2009. Vol. 13. № 11. P. 479–487.

22. Krystal J.H., Sanacora G., Blumberg H., Charney D.S. Glutamatergic models for mood disorders: rationale for clinical trials. *Drug Discovery Today*. 2002. Vol. 7. № 21. P. 1135–1144.
23. Lally P., van Jaarsveld C.H.M., Potts H.W.W., Wardle J. How are habits formed: Modelling habit formation in the real world. *European Journal of Social Psychology*. 2010. Vol. 40. № 6. P. 998–1009.
24. Lawson R.P., Nord C.L., Seymour B. From prediction error to psychosis: the habenula in reward and aversion. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2017. Vol. 77. P. 199–207.
25. McIntosh A.M., Ebmeier K.P., Munafò M.R. The challenge of treatment-resistant depression: antidepressant medication or cognitive behavioural therapy? *CNS & Neurological Disorders – Drug Targets*. 2009. Vol. 8. № 1. P. 25–36.
26. Mechoulam R., Parker L.A. The endocannabinoid system and the brain. *Annual Review of Psychology*. 2013. Vol. 64. P. 21–47.
27. Moncrieff J., Cooper R.E., Stockmann T., Amendola S., Hengartner M.P., Horowitz M.A. The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. *Molecular Psychiatry*. 2023. Vol. 28. P. 3243–3256.
28. Mongillo G., Barak O., Tsodyks M. Synaptic theory of working memory. *Science*. 2008. Vol. 319. № 5869. P. 1543–1546.
29. Morris L.S., Quail S., Griffiths K.R., Green M.J., Balleine B.W. Corticostriatal control of goal-directed action is impaired in schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*. 2015. Vol. 25. № 8. P. 1483–1493.
30. National Institute of Mental Health. Research Domain Criteria (RDoC) framework. *American Journal of Psychiatry*. 2013. Vol. 170. № 4. P. 395–355.
31. Nesse R.M. Natural selection and the regulation of defenses: a signal detection analysis of the smoke detector principle. *Evolution and Human Behavior*. 2005. Vol. 26. № 1. P. 88–105.
32. Nestler E.J., Barrot M., Self D.W. DeltaFosB: a sustained molecular switch for addiction. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2001. Vol. 98. № 20. P. 11042–11046.
33. Nestler E.J. Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nature Reviews Neuroscience*. 2001. Vol. 2. № 2. P. 119–128.
34. Phelps E.A., LeDoux J.E. Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. *Neuron*. 2005. Vol. 48. № 2. P. 175–187.
35. Proulx C.D., Hikosaka O., Malinow R. Reward and aversion circuits in the habenula. *Current Opinion in Neurobiology*. 2014. Vol. 29. P. 90–96.
36. Robbins T.W., Everitt B.J. Neurobehavioral mechanisms of reward and motivation. *Current Opinion in Neurobiology*. 2002. Vol. 12. № 2. P. 169–178.
37. Roiser J.P., Sahakian B.J. Reward processing in depression. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2013. Vol. 368. № 1615. Art. 20120292.
38. Salamone J.D., Correa M., Ferrigno S., Yang J.-H., Rotolo R. The Behavioral Pharmacology of Effort-Related Choice Behavior: Dopamine, Adenosine, and Beyond. *Journal of Neuroscience*. 2011. Vol. 31. № 20. P. 741–759.
39. Salamone J.D., Correa M. The mysterious motivational functions of mesolimbic dopamine. *Neuron*. 2012. Vol. 76. № 3. P. 470–485.
40. Salamone J.D., Yohn S.E., López-Cruz L., SanMiguel N., Correa M. Activational and effort-related aspects of motivation: neural mechanisms and implications for psychopathology. *Behavioural Brain Research*. 2016. Vol. 319. Pt B. P. 108–124.
41. Schultz W., Dickinson A. Neuronal coding of prediction errors. *Annual Review of Neuroscience*. 2000. Vol. 23. P. 473–500.
42. Schultz W. Dopamine reward prediction error coding. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2016. Vol. 18. № 1. P. 23–32.
43. Schultz W. Multiple dopamine signals. *Nature Reviews Neuroscience*. 2007. Vol. 8. № 8. P. 644–655.
44. Straub J.W., Kapp I. et al. Reward as a facet of word meaning: Ratings of motivation for 8,601 English words. *Behavior Research Methods*. 2025. Vol. 57. P. 242.
45. Treadway M.T., Zald D.H. Reconsidering anhedonia in depression: lessons from translational neuroscience. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2011. Vol. 35. № 3. P. 537–555.
46. Tye K.M., Deisseroth K. Optogenetic investigation of neural circuits underlying brain disease in animal models. *Nature Reviews Neuroscience*. 2012. Vol. 13. № 4. P. 251–266.
47. Verplanken B., Wood W. Interventions to break and create consumer habits. *Journal of Public Policy & Marketing*. 2006. Vol. 25. № 1. P. 90–103.
48. Volkow N.D., Fowler J.S., Wang G.-J. The addicted human brain: insights from imaging studies. *Journal of Clinical Investigation*. 2003. Vol. 111. № 10. P. 1444–1451.
49. Volkow N.D., Koob G.F., McLellan A. T. Neurobiologic advances from the brain disease model of addiction. *The New England Journal of Medicine*. 2016. Vol. 374. № 4. P. 363–371.
50. Volkow N.D., Morales M. The Brain on Drugs: From Reward to Addiction. *Cell*. 2015. Vol. 162. № 4. P. 712–725.
51. Volkow N.D., Wang G.J., Baler R.D. Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity. *Trends in Cognitive Sciences*. 2011. Vol. 15. № 1. P. 37–46.
52. Volkow N.D., Wang G.J., Fowler J.S., Ding Y.-S., Gately S.J. Dopamine transporter occupancies induced by methylphenidate in humans: comparison with cocaine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1997. Vol. 283. № 2. P. 790–795.
53. Wood W., Neal D.T. A new look at habits and the habit-goal interface. *Psychological Review*. 2007. Vol. 114. № 4. P. 843–863.
54. Yang Y., Wang H. Habenula dysfunction in depression. *Frontiers in Psychiatry*. 2021. Vol. 12. Art. 738.

### References:

1. Adenauer, H., Catani, C., Keil, J., Awa, F., & Neuner, F. (2015). Reward functioning in PTSD: A systematic review exploring the mechanisms underlying anhedonia. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 49, 180–193. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2014.12.001
2. Amano, N., Westgate, E.C., & Inzlicht, M. (2025). The pleasure of effort: Cognitive challenges trigger hedonic physiological responses. *Annals of the New York Academy of Sciences*. DOI: 10.1111/nyas.15229
3. American College of Neuropsychopharmacology. (2022). Consensus statement on use of antidepressants. *Neuropsychopharmacology*, 47 (1), 212–227. DOI: 10.1038/s41386-021-00992-0
4. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). American Psychiatric Publishing. DOI: 10.1176/appi.books.9780890425596

5. Bekhet, A.B., Zauszniewski, J.A., & Nakhla, W.E. (2008). Happiness: Theoretical and empirical consideration. *Nursing Forum*, 43 (1), 12–23. DOI: 10.1111/j.1744-6198.2008.00091.x
6. Berridge, K.C., & Kringelbach, M.L. (2015). Pleasure systems in the brain. *Neuron*, 86 (3), 646–664. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.02.018
7. Carhart-Harris, R.L., & Friston, K.J. (2019). REBUS and the anarchic brain: Toward a unified model of the brain action of psychedelics. *Pharmacological Reviews*, 71 (3), 316–344. DOI: 10.1124/pr.118.017160
8. Carhart-Harris, R.L., & Nutt, D.J. (2017). Serotonin and brain function: A tale of two receptors. *Journal of Psychopharmacology*, 31 (9), 1091–1120. DOI: 10.1177/0269881117725915
9. Carter, C.S. (1998). Neuroendocrine perspectives on social attachment and love. *Psychoneuroendocrinology*, 23 (8), 779–818. DOI: 10.1016/S0306-4530(98)00055-9
10. de Araujo, I.E., Schatzker, M., & Small, D.M. (2020). Rethinking food reward. *Annual Review of Psychology*, 71, 139–164. DOI: 10.1146/annurev-psych-122216-011643
11. De Wit, H., & Dickinson, A. (2009). Associative theories of goal-directed behaviour: A case for animal – human translational models. *Psychological Research*, 73 (4), 463–476. DOI: 10.1007/s00426-009-0233-9
12. Everitt, B.J., & Robbins, T.W. (2016). Drug addiction: Updating actions to habits to compulsions ten years on. *Annual Review of Psychology*, 67, 23–50. DOI: 10.1146/annurev-psych-122414-033457
13. Everitt, B.J. (2014). Neural and psychological mechanisms underlying compulsive drug seeking habits and drug memories – indications for novel treatments of addiction. *European Journal of Neuroscience*, 40 (1), 2163–2182. DOI: 10.1111/ejn.12597
14. Gard, D.E., Gard, M.G., Kring, A.M., & John, O.P. (2006). Anticipatory and consummatory components of the experience of pleasure: A scale development study. *Journal of Research in Personality*, 40 (6), 1086–1102. DOI: 10.1016/j.jrp.2005.11.001
15. Hasler, G., Bourgin, P., Brenner, L.A., Nutt, D., & Riemann, D. (2020). The safety and toxicology of new rapid-acting antidepressants. *Journal of Sleep Research*, 29 (3), Article e12928. DOI: 10.1111/jsr.12928
16. Hikosaka, O. (2010). The habenula: From stress evasion to value-based decision-making. *Nature Reviews Neuroscience*, 11 (7), 503–513. DOI: 10.1038/nrn2866
17. Huxley, A. (1932). *Brave new world*. Chatto & Windus.
18. Insel, T.R. (2010). The challenge of translation in social neuroscience: A review of oxytocin, vasopressin, and affiliative behavior. *Neuron*, 65 (6), 768–779. DOI: 10.1016/j.neuron.2010.03.005
19. Koob, G.F., & Le Moal, M. (2001). Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology*, 24, 97–129. DOI: 10.1016/S0893-133X(00)00195-0
20. Koob, G.F. (2006). Neurobiology of addiction: A neuroadaptational view relevant for diagnosis. *Addiction*, 101 (Suppl 1), 23–30. DOI: 10.1111/j.1360-0443.2006.01586.x
21. Kringelbach, M.L., & Berridge, K.C. (2009). Towards a functional neuroanatomy of pleasure and happiness. *Trends in Cognitive Sciences*, 13 (11), 479–487. DOI: 10.1016/j.tics.2009.08.006
22. Krystal, J.H., Sanacora, G., Blumberg, H., & Charney, D.S. (2002). Glutamatergic models for mood disorders: Rationale for clinical trials. *Drug Discovery Today*, 7 (21), 1135–1144. DOI: 10.1016/s1359-6446(02)02492-4
23. Lally, P., van Jaarsveld, C.H.M., Potts, H.W.W., & Wardle, J. (2010). How are habits formed: Modelling habit formation in the real world. *European Journal of Social Psychology*, 40 (6), 998–1009. DOI: 10.1002/ejsp.674
24. Lawson, R.P., Nord, C.L., & Seymour, B. (2017). From prediction error to psychosis: The habenula in reward and aversion. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 77, 199–207. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.03.010
25. McIntosh, A.M., Ebmeier, K.P., & Munafò, M.R. (2009). The challenge of treatment-resistant depression: Antidepressant medication or cognitive behavioural therapy? *CNS & Neurological Disorders – Drug Targets*, 8 (1), 25–36. DOI: 10.2174/187152709787601849
26. Mechoulam, R., & Parker, L.A. (2013). The endocannabinoid system and the brain. *Annual Review of Psychology*, 64, 21–47. DOI: 10.1146/annurev-psych-113011-143739
27. Moncrieff, J., Cooper, R.E., Stockmann, T., Amendola, S., Hengartner, M.P., & Horowitz, M.A. (2023). The serotonin theory of depression: A systematic umbrella review of the evidence. *Molecular Psychiatry*, 28, 3243–3256. DOI: 10.1038/s41380-022-01661-0
28. Mongillo, G., Barak, O., & Tsodyks, M. (2008). Synaptic theory of working memory. *Science*, 319 (5869), 1543–1546. DOI: 10.1126/science.1150769
29. Morris, L.S., Quail, S., Griffiths, K.R., Green, M.J., & Balleine, B.W. (2015). Corticostriatal control of goal-directed action is impaired in schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*, 25 (8), 1483–1493. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2015.05.006
30. National Institute of Mental Health. (2013). Research domain criteria (RDoC) framework. *American Journal of Psychiatry*, 170 (4), 395–355. DOI: 10.1176/appi.ajp.2013.13020228
31. Nesse, R.M. (2005). Natural selection and the regulation of defenses: A signal detection analysis of the smoke detector principle. *Evolution and Human Behavior*, 26 (1), 88–105. DOI: 10.1016/j.evolhumbehav.2004.08.002
32. Nestler, E.J., Barrot, M., & Self, D.W. (2001). DeltaFosB: A sustained molecular switch for addiction. DOI: 10.1073/pnas.191352698
33. Nestler, E.J. (2001). Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nature Reviews Neuroscience*, 2 (2), 119–128. DOI: 10.1038/35053570
34. Phelps, E.A., & LeDoux, J.E. (2005). Contributions of the amygdala to emotion processing: From animal models to human behavior. *Neuron*, 48 (2), 175–187. DOI: 10.1016/j.neuron.2005.09.025
35. Proulx, C.D., Hikosaka, O., & Malinow, R. (2014). Reward and aversion circuits in the habenula. *Current Opinion in Neurobiology*, 29, 90–96. DOI: 10.1016/j.conb.2014.07.012
36. Robbins, T.W., & Everitt, B.J. (2002). Neurobehavioral mechanisms of reward and motivation. *Current Opinion in Neurobiology*, 12 (2), 169–178. DOI: 10.1016/S0959-4388(02)00302-4
37. Roiser, J.P., & Sahakian, B.J. (2013). Reward processing in depression. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 368 (1615), Article 20120292. DOI: 10.1098/rstb.2012.0292
38. Salamone, J.D., Correa, M., Ferrigno, S., Yang, J.-H., & Rotolo, R. (2011). The behavioral pharmacology of effort-related choice behavior: Dopamine, adenosine, and beyond. *Journal of Neuroscience*, 31 (20), 741–759. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0101-11.2011

39. Salamone, J.D., & Correa, M. (2012). The mysterious motivational functions of mesolimbic dopamine. *Neuron*, 76 (3), 470–485. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.10.021
40. Salamone, J.D., Yohn, S.E., López-Cruz, L., SanMiguel, N., & Correa, M. (2016). Activational and effort-related aspects of motivation: Neural mechanisms and implications for psychopathology. *Behavioural Brain Research*, 319 (Pt B), 108–124. DOI: 10.1016/j.bbr.2016.03.046
41. Schultz, W., & Dickinson, A. (2000). Neuronal coding of prediction errors. *Annual Review of Neuroscience*, 23, 473–500. DOI: 10.1146/annurev.neuro.23.1.473
42. Schultz, W. (2016). Dopamine reward prediction error coding. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 18 (1), 23–32. DOI: 10.31887/DCNS.2016.18.1/wschultz
43. Schultz, W. (2007). Multiple dopamine signals. *Nature Reviews Neuroscience*, 8 (8), 644–655. DOI: 10.1038/nrn2196
44. Straub, J.W., Kapp, I., et al. (2025). Reward as a facet of word meaning: Ratings of motivation for 8,601 English words. *Behavior Research Methods*, 57, 242. DOI: 10.3758/s13428-024-02384-y
45. Treadway, M.T., & Zald, D.H. (2011). Reconsidering anhedonia in depression: Lessons from translational neuroscience. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35 (3), 537–555. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2010.06.006
46. Tye, K.M., & Deisseroth, K. (2012). Optogenetic investigation of neural circuits underlying brain disease in animal models. *Nature Reviews Neuroscience*, 13 (4), 251–266. DOI: 10.1038/nrn3193
47. Verplanken, B., & Wood, W. (2006). Interventions to break and create consumer habits. *Journal of Public Policy & Marketing*, 25 (1), 90–103. DOI: 10.1509/jppm.25.1.90
48. Volkow, N.D., Fowler, J.S., & Wang, G.-J. (2003). The addicted human brain: Insights from imaging studies. *Journal of Clinical Investigation*, 111 (10), 1444–1451. DOI: 10.1172/JCI18533
49. Volkow, N.D., Koob, G.F., & McLellan, A.T. (2016). Neurobiologic advances from the brain disease model of addiction. *The New England Journal of Medicine*, 374 (4), 363–371. DOI: 10.1056/NEJMr1511480
50. Volkow, N.D., & Morales, M. (2015). The brain on drugs: From reward to addiction. *Cell*, 162 (4), 712–725. DOI: 10.1016/j.cell.2015.07.046
51. Volkow, N.D., Wang, G.J., & Baler, R.D. (2011). Reward, dopamine and the control of food intake: Implications for obesity. *Trends in Cognitive Sciences*, 15 (1), 37–46. DOI: 10.1016/j.tics.2010.11.004
52. Volkow, N.D., Wang, G.J., Fowler, J.S., Ding, Y.-S., & Gatley, S.J. (1997). Dopamine transporter occupancies induced by methylphenidate in humans: Comparison with cocaine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 283 (2), 790–795. DOI: 10.1124/jpet.283.2.790
53. Wood, W., & Neal, D.T. (2007). A new look at habits and the habit-goal interface. *Psychological Review*, 114 (4), 843–863. DOI: 10.1037/0033-295X.114.4.843
54. Yang, Y., & Wang, H. (2021). Habenula dysfunction in depression. *Frontiers in Psychiatry*, 12, Article 738. DOI: 10.3389/fpsy.2021.642407

**Дата першого надходження статті до видання: 08.12.2025**  
**Дата прийняття статті до друку після рецензування: 22.12.2025**  
**Дата публікації (оприлюднення) статті: 12.03.2026**