

Nuove frontiere nutraceutiche nel recupero dalle dipendenze

Nicoletta Marchesi*, Alessia Angela Pascale**, Stefano Govoni***

Summary

■ *The evolution of addiction neurobiology highlights the limitations of conventional acute-phase pharmacological treatments in preventing long-term relapse. Chronic substance abuse triggers severe metabolic breakdown, neuroinflammation, mitochondrial dysfunction, and oxidative stress within the central nervous system, impairing the homeostasis of the glutamatergic system. This neuroprogressive state compromises prefrontal executive control, exacerbating craving and vulnerability to stress-induced relapse. Addressing this underlying biological deficit requires innovative therapeutic strategies aimed at restoring cellular homeostasis and neural plasticity.*

In this context, the complementary nutraceutical approach using N-acetylcysteine (NAC) and alpha-lipoic acid (ALA) represents a promising adjuvant intervention. NAC acts by restoring astrocytic glutamate homeostasis via the xCT exchanger and enhancing intracellular glutathione synthesis, thereby attenuating cue-induced craving. Concurrently, ALA supports mitochondrial bioenergetics, activates the Nrf2 antioxidant response pathway, and recycles endogenous antioxidants. Together, NAC and ALA offer a synergistic mechanism to mitigate neurotoxicity, alleviate neuroinflammation, and preserve cognitive function, providing a rationale-driven framework for relapse prevention and long-term neurocognitive rehabilitation. ■

Keywords: Substance use disorders, Nutraceuticals, Oxidative stress, Glutamate dysregulation, N-acetylcysteine and alpha-lipoic acid.

1. Oltre la fase acuta: la sfida della cronicità e della prevenzione delle ricadute

L'evoluzione della neurobiologia delle dipendenze ha condotto a un progressivo riesame dei modelli terapeutici convenzionali.

Storicamente, l'approccio clinico e farmacologico si è concentrato sulla dimensione puramente recettoriale, focalizzandosi sulla modulazione della risposta sinaptica in fase acuta. L'obiettivo primario era la gestione dei sintomi dell'astinenza mediante un programma di disassuefazione progressiva: si impiegavano, dove possibile, terapie sostitutive a scalare (come il metadone per la dipendenza da oppioidi) o farmaci destinati al controllo del tono dell'umore (antidepressivi e stabilizzanti per la dipendenza da stimolanti).

Nelle fasi acute particolarmente severe si è fatto e si fa tuttora ricorso a deprimenti del sistema nervoso centrale (SNC), prevalentemente benzodiazepine.

Sebbene questa strategia si sia dimostrata efficace nel gestire l'emergenza clinica e nel raggiungere la stabilizzazione ini-

ziale del paziente, essa rivela forti criticità in una sfida ben più complessa: la prevenzione delle ricadute a lungo termine (Volkow et al., 2017).

Nonostante sia riconosciuto il ruolo cruciale della trasmissione dopaminergica mesolimbica, i farmaci agenti su questo specifico sistema neurotrasmettitoriale non hanno finora mostrato un'efficacia terapeutica soddisfacente né nella fase di dipendenza attiva, né in quella di astinenza.

La dipendenza, infatti, non si esaurisce nelle dinamiche del legame chimico tra sostanza e recettore.

Essa evolve in una patologia cronica e recidivante, governata da profonde alterazioni neuroplastiche in cui la disregolazione dei circuiti cerebrali del glutammato gioca un ruolo chiave nel perpetuare la ricerca compulsiva della sostanza (Kalivas, 2009; Scofield & Kalivas, 2014).

Proprio la gestione della cronicità evidenzia i limiti dei trattamenti standard, che spesso trascurano il cosiddetto "terreno biologico", inteso come l'insieme del vissuto metabolico e delle abitudini di vita del paziente.

Mesi o anni di abuso di sostanze provocano un vero e proprio *breakdown* metabolico e cellulare nel SNC, strettamente legato alla perdita dell'omeostasi del glutammato e all'instaurarsi di uno stato di neuroinfiammazione cronica (Seco et al., 2026).

Questo microambiente biochimico alterato e depauperato dei fondamentali substrati energetici e antiossidanti mantiene il cervello in una condizione di costante vulnerabilità, ali-

* Ricercatrice TT, Dipartimento di Scienze del Farmaco, sezione di Farmacologia, Università di Pavia.

** Professore Ordinario, Dipartimento di Scienze del Farmaco, sezione di Farmacologia, Università di Pavia.

*** Professore Emerito, Dipartimento di Scienze del Farmaco, sezione di Farmacologia, Università di Pavia.

mentando il *craving* e compromettendo le funzioni cognitive del soggetto.

I trattamenti convenzionali lasciano spesso irrisolto questo deficit biologico di fondo, esponendo il paziente a un elevato rischio di recidiva.

2. Il denominatore comune delle dipendenze: stress ossidativo, disfunzione mitocondriale e disregolazione glutammatergica

Il sistema di ricompensa mesocorticolimbico è stato storicamente considerato un circuito semplice, dominato in modo quasi esclusivo dalla dopamina.

Tuttavia, le più recenti evidenze impongono di riconsiderare la dipendenza all'interno di un modello integrato di *valence processing* (ossia la capacità del cervello di assegnare un valore positivo o negativo agli stimoli).

In questo modello, l'attività dopaminergica è finemente modulata da una rete che include il sistema orexinergico, istaminergico, endocannabinoidale, glutammatergico e i circuiti legati allo stress.

Recenti evidenze suggeriscono che anche il nucleo tegmentale subventricolare (SVTg) contribuisca alla regolazione della valenza motivazionale.

L'SVTg agisce come un vero e proprio *hub*, in grado di esercitare un controllo inibitorio sull'abenua laterale e di calibrare il tono dopaminergico della via mesolimbica in risposta allo stress e agli stimoli ambientali.

L'abuso cronico di sostanze provoca una riorganizzazione disadattativa di questo network. Sotto l'effetto del carico allostatico e della dipendenza, il focus biologico del paziente si sposta dalla ricerca della gratificazione (*wanting*) alla necessità impellente di mitigare uno stato di perenne deficit edonico e di ansia generalizzata, esasperato dall'alterazione dei sistemi di risposta allo stress guidati dall'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (Koob & Schulkin, 2019).

Il denominatore comune delle diverse forme di dipendenza si struttura secondo vari assi fisiopatologici strettamente interconnessi, di seguito riassunti (si veda anche la tabella 1), seguendo i quali il collasso metabolico neuronale converge con la compromissione delle reti gliali:

Squilibrio redox: l'assunzione cronica di sostanze d'abuso accelera drammaticamente la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), superando le capacità antiossidanti endogene.

Il segno cardine di questo squilibrio è la drastica deplezione delle riserve di glutatione (GSH), il principale antiossidante intracellulare del SNC.

La carenza di GSH priva i neuroni della protezione fondamentale contro la lipoperossidazione delle membrane e il danno strutturale (Aoyama *et al.*, 2008).

Disfunzione mitocondriale: l'insulto ossidativo colpisce direttamente la catena di trasporto degli elettroni nei mitocondri neuronali.

Il danno mediato dai ROS a carico del DNA mitocondriale si traduce in un severo deficit bioenergetico, caratterizzato da una ridotta sintesi di ATP.

Questo collasso energetico compromette l'efficienza delle pompe ioniche neuronali, lasciando la cellula in uno stato di costante instabilità metabolica.

Neuroinfiammazione e risposta gliale: il danno cellulare attiva una risposta immunitaria innata nel SNC, determinando un'interazione disadattativa tra reti neuronali e reti gliali. L'attivazione microgliale sostenuta rappresenta una componente centrale dei processi neuroprogressivi osservati nei disturbi da uso di sostanze (Cancela *et al.*, 2025; da Silva *et al.*, 2023; Gipson *et al.*, 2021; Guo *et al.*, 2023).

L'esposizione cronica ad alcol, cocaina, metanfetamina e oppioidi è coerentemente associata a un aumento dei livelli di citochine pro-infiammatorie (tra cui l'interleuchina-1 beta, l'interleuchina-6 e il fattore di necrosi tumorale alfa), che riflettono un'attivazione neuroimmune persistente (Cancela *et al.*, 2025; Crews *et al.*, 2017; Heilig *et al.*, 2010; Hofford *et al.*, 2019; Sekine *et al.*, 2008).

Questo stato pro-infiammatorio promuove un ambiente neurotossico che contribuisce alla disfunzione sinaptica e alla progressiva perdita neuronale.

Studi di *neuroimaging* basati sull'impiego di ligandi per la proteina TSPO (translocator protein; localizzata sulla membrana esterna del mitocondrio e considerata un marcatore di neuroinfiammazione) forniscono evidenze *in vivo* di questo incremento della segnalazione neuroinfiammatoria nella corteccia prefrontale e nelle regioni limbiche (Murnane *et al.*, 2023; Sekine *et al.*, 2008).

Tali scoperte suggeriscono che la neuroinfiammazione non costituisca una mera risposta transitoria all'esposizione alla sostanza, bensì un processo cronico in grado di contribuire al danno neuronale cumulativo nel tempo.

Disregolazione del glutammato ed eccitotossicità: un altro processo che accomuna le dipendenze è la disregolazione dei circuiti del glutammato.

L'accumulo di glutammato è una conseguenza diretta della *down-regulation* del trasportatore astrocitario GLT-1 (EAAT2). L'accumulo di glutammato nello spazio extrasinaptico stimola in modo aberrante i recettori extrasinaptici (ionotropici NMDA con subunità GluN2B e metabotropici di tipo mGluR5), causando un ingente incremento di calcio intracellulare (Ca²⁺) ed eccitotossicità.

L'elevata concentrazione di ioni calcio sovraccarica i mitocondri, aumentando ulteriormente lo stress ossidativo.

Ferroptosi: più recentemente, la ferroptosi è emersa come un meccanismo rilevante all'interno del quadro neuroprogressivo.

Si tratta di una forma regolata di morte cellulare caratterizzata da lipoperossidazione ferro-dipendente e da una ridotta attività della glutatione perossidasi 4 (GPX4).

Un numero crescente di evidenze suggerisce che la ferroptosi contribuisca ai processi neurodegenerativi associati all'esposizione cronica alle sostanze d'abuso (Dixon *et al.*, 2012; Ren *et al.*, 2020).

La sua integrazione evidenzia la convergenza tra stress ossidativo, disregolazione lipidica e vulnerabilità cellulare (Viola *et al.*, 2023).

Nel loro insieme, queste alterazioni della plasticità sinaptica e della regolazione epigenetica (ovvero modifiche che inducono variazioni nell'espressione dei geni senza alterare

la sequenza del DNA) agiscono come un ponte tra i precoci insulti molecolari e la disfunzione dei circuiti su larga scala. La destabilizzazione sinergica degli assi descritti si traduce direttamente nella fenomenologia clinica della dipendenza. La disfunzione metabolica, l'eccitotossicità glutammatergica e l'infiammazione gliale colpiscono elettivamente la corteccia prefrontale e quella orbitofrontale, alterando i segnali valutativi *top-down* necessari per il controllo degli impulsi e per il *decision-making* (Goldstein & Volkow, 2011). Questa progressiva riduzione della regolazione corticale esacerba l'impulsività. Contemporaneamente, la marcata alterazione dei circuiti di valenza tronco-encefalici e lo squilibrio nell'asse SVTg-abenua-VTA distorcono i normali segnali di anticipazione della ricompensa. Esposto a stimoli associati alla sostanza d'abuso, il cervello sperimenta un *craving* intenso e incontrollabile, mentre risponde in maniera fortemente attenuata ai rinforzi naturali come cibo, novità e interazioni sociali. Come evidenziato dal modello integrato di Arias-Carrión *et al.* (2026), quando i segnali sottocorticali di anticipazione del valore e dello stress risultano alterati e iper-amplificati, il sistema esecutivo viene costantemente inondato da impulsi di allarme e *craving*. A causa della disfunzione mitocondriale e della deplezione di glutatione, i neuroni corticali rimangono privi dell'energia (ATP) e della plasticità necessarie per inviare i corretti segnali inibitori. Inquadrare il sistema esecutivo in questa prospettiva neurobiologica ridefinisce il concetto stesso di ricaduta: essa non può essere interpretata come un mero deficit di volontà o di scelta morale, ma come la diretta conseguenza di un'alterazione strutturale e metabolica dello strumento biologico preposto al controllo comportamentale.

Tab. 1 - Meccanismi fondamentali della progressione nei disturbi da uso di sostanze (adattato da Seco *et al.*, 2026)

Meccanismo	Base fisiopatologica	Conseguenza clinica
Neuroinfiammazione	Attivazione microgliale e rilascio di citochine pro-infiammatorie	Compromissione cognitiva progressiva
Stress ossidativo	Eccesso di ROS e danno cellulare	Neurotossicità cumulativa
Disfunzione mitocondriale	Alterazione del metabolismo energetico e deficit di ATP neuronale	Affaticamento (<i>fatigue</i>) e rallentamento cognitivo
Ferroptosi	Lipoperossidazione ferro-dipendente e deplezione di GPX4	Perdita neuronale irreversibile

3. Dalle premesse all'uso di nuovi bersagli per contrastare il rimodellamento dei circuiti cerebrali nella dipendenza

Queste nuove acquisizioni sui meccanismi sottesi alla dipendenza e al *craving* spiegano le difficoltà e gli insuccessi di

molti dei tentativi di disassuefazione che, come anticipato in introduzione, storicamente sono stati basati più spesso sulle conoscenze degli effetti acuti delle varie sostanze che non sulle alterazioni a lungo termine. Queste ultime, inoltre, minano alcune delle capacità di resilienza del tessuto cerebrale agli insulti e aumentano il rischio di patologie neurodegenerative con l'avanzare dell'età della persona dipendente, di qui la ricerca di molecole che possano intervenire sui processi poco sopra descritti. Di seguito vengono descritte le attività di due possibili candidati, N-acetilcisteina e acido alfa-lipoico, che costituiscono un esempio applicativo oggetto di diversi studi.

3.1. N-acetilcisteina: tra ripristino del glutatione e omeostasi del glutammato

Il potenziale terapeutico di N-acetilcisteina (NAC) nelle dipendenze si esplica principalmente attraverso la modulazione del sistema glutammatergico e il potenziamento delle difese antiossidanti endogene. A livello del SNC, NAC fornisce cisteina, la quale viene ossidata a cistina (ovvero due molecole di cisteina legate da un ponte disolfuro). L'aumento di cistina extracellulare attiva lo scambiatore astrocitario xCT (il sistema di antiporto cistina/glutammato) che internalizza cistina ed estrude glutammato nello spazio extrasinaptico. Questo glutammato basale stimola gradualmente i recettori presinaptici mGluR2/3, ripristinando il tono inibitorio sul rilascio di glutammato durante l'esposizione a stimoli scatenanti (*cue*). Negli studi clinici e preclinici, questo meccanismo ha dimostrato di ridurre significativamente la reattività ai *cue* e l'intensità del *craving* (Kalivas, 2009; Cheron & Kerchoue d'Exaerde 2021; Murray & Lacoste, 2012). Parallelamente, la cisteina derivante da NAC rappresenta il fattore limitante per la sintesi di GSH. Agendo sia come precursore del GSH sia come *scavenger* diretto dei radicali liberi, NAC neutralizza i ROS generati dal metabolismo delle sostanze d'abuso, proteggendo l'architettura neuronale e le giunzioni sinaptiche dal danno ossidativo. Questo duplice effetto posiziona NAC quale molecola promettente nel trattamento di numerosi disordini psichiatrici e neurologici (Deepmala *et al.*, 2015; Minarini *et al.*, 2017). Gli effetti a lungo termine di NAC si estendono al ripristino della plasticità sinaptica. L'abuso cronico di sostanze compromette la *long-term depression* glutammatergica, un meccanismo fondamentale per l'adattamento cognitivo. Favorendo la normalizzazione della trasmissione sinaptica mediata dai recettori AMPA e NMDA, NAC promuove il recupero della plasticità sinaptica a lungo termine, restituendo al cervello la flessibilità necessaria per opporsi agli impulsi compulsivi (Moussawi *et al.*, 2009). L'efficacia clinica di NAC è stata valutata in diversi contesti: **Tabagismo:** trial controllati hanno dimostrato che la somministrazione di NAC (1200-3600 mg/die) attenua la reattività

soggettiva agli stimoli associati al fumo (*smoking cues*) e favorisce la riduzione del consumo di sigarette (Amen *et al.*, 2011; Froeliger *et al.*, 2015).

Dipendenza da cocaina: trial clinici randomizzati indicano che la somministrazione di NAC a 2400 mg/die riduce significativamente il *craving* e la reattività ai *cue* (LaRowe *et al.*, 2007; LaRowe *et al.*, 2013).

Studi di *neuroimaging* funzionale (fMRI) confermano che questo regime attenua l'iperattivazione di regioni quali la corteccia cingolata anteriore e l'insula.

Parallelamente, indagini via spettroscopia a risonanza magnetica (¹H-MRS) mostrano che una somministrazione acuta di NAC (2400 mg in due dosi da 1200 mg a distanza di 12 ore) è sufficiente per ripristinare i livelli fisiologici di glutammato nella corteccia prefrontale umana (Schmaal *et al.*, 2012).

Dipendenze comportamentali: nel gioco d'azzardo patologico, uno studio pilota (Grant *et al.*, 2007) con dosaggio scalare (600-2400 mg/die) ha indotto una rapida riduzione dei sintomi compulsivi, registrando una dose media efficace di 1476,9 ± 311,3 mg/die.

Va tuttavia sottolineato che si tratta di esperienze ancora limitate.

In questo ambito, la metanalisi di Cuocina *et al.* (2024) offre un'analisi critica essenziale. Sebbene si riscontri un effetto complessivamente favorevole sul *craving*, gli autori evidenziano una marcata eterogeneità metodologica (popolazioni, dosaggi e strumenti di misurazione) che suggerisce cautela (*"evidence is weak"*).

Da notare che l'effetto di NAC non è risultato differente in modo significativo tra le diverse sostanze d'abuso ($p = 0,98$), coerentemente con la premessa teorica secondo cui i meccanismi neurobiologici coinvolti sono trasversali ai diversi fenotipi di dipendenza.

In sintesi, pur fornendo un solido razionale biologico, un'ottima tollerabilità e un segnale clinico positivo, NAC non costituisce ancora uno standard terapeutico, il che rende necessari ulteriori trial su larga scala e con protocolli accuratamente disegnati.

3.2. Acido alfa-lipoico: supporto mitocondriale, difese redox e neuroprotezione

Se la NAC opera prevalentemente sulla dinamica sinaptica del glutammato e sul *pool* di GSH, l'acido alfa-lipoico (ALA) si qualifica come antiossidante ad ampio spettro con un raggio d'azione spiccatamente mitocondriale e metabolico (Packer *et al.*, 1995).

Caratterizzato da un'elevata idro e liposolubilità, ALA attraversa la barriera ematoencefalica e funge da cofattore essenziale per complessi enzimatici chiave del ciclo di Krebs e della decarbossilazione ossidativa (come la piruvato deidrogenasi e la α -chetoglutarato deidrogenasi), sostenendo la produzione di ATP neuronale (Packer *et al.*, 1995; Shay *et al.*, 2009).

Un secondo pilastro dell'azione di ALA risiede nella capacità di attivare la via di segnalazione molecolare guidata dal fattore Nrf2 (*Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2*) (Shay *et al.*, 2009; Zhang *et al.*, 2007).

Una volta traslocato nel nucleo, Nrf2 si lega agli elementi di risposta antiossidante (ARE) presenti sul DNA, promuovendo la trascrizione dei geni bersaglio e stimolando così la sintesi *de novo* di enzimi quali superossido dismutasi e catalasi. Inoltre, ALA e la sua forma ridotta (acido diidrolipoico, DHLA) agiscono da "riciclatori molecolari", rigenerando altri antiossidanti come vitamina C, vitamina E e lo stesso GSH, operando in piena sinergia con NAC (Packer *et al.*, 1995; Shay *et al.*, 2009).

Sul piano neurobiologico, ALA si è dimostrato in grado di contrastare gli effetti neurolesivi di psicostimolanti quali metanfetamina e MDMA (3,4-metilenediossimetanfetamina). L'assunzione di anfetaminici provoca una degenerazione delle terminazioni monoaminergiche legata a ipertermia e stress ossidativo mitocondriale; nei modelli preclinici, la co-somministrazione di ALA previene i deficit di serotonina e dopamina nel corpo striato e nella corteccia (Aguirre *et al.*, 1999).

Questo spettro protettivo si estende anche ai disturbi da uso di alcol, dove ALA riduce lo stress ossidativo, la perossidazione lipidica e il danno al DNA indotti dall'etanolo a livello ippocampale (Shirpoor *et al.*, 2008).

4. NAC e ALA: il razionale di una complementarità biochimica nel percorso di recupero

L'ipotesi nutraceutica si propone non come alternativa ideologica alla farmacologia classica, ma come terapia integrativa di supporto metabolico e redox.

Ripristinare l'omeostasi cellulare e proteggere il tessuto neuronale attraverso la combinazione di acido alfa-lipoico e N-acetilcisteina poggia su una sinergia tripartita, basata su:

Rigenerazione continua di glutatione: NAC fornisce il substrato fondamentale (L-cisteina) per la sintesi di nuovo GSH, mentre ALA (nella forma ridotta DHLA) ricicla molecularmente il GSH ossidato riportandolo alla forma attiva. Ciò genera un circuito chiuso di protezione antiossidante bilanciata.

Protezione a doppio compartimento dell'omeostasi glutamatergica: mentre NAC corregge la disregolazione del glutammato a livello presinaptico ed extrasinaptico (attenuando il *craving* da *cue*), ALA protegge le strutture mitocondriali post-sinaptiche dai danni da sovrastimolazione dei recettori NMDA, garantendo l'ATP necessario alle pompe ioniche per ripristinare il potenziale di riposo (Tomko *et al.*, 2018).

Contrasto alla neuroinfiammazione e recupero della plasticità: la riduzione della neuroinfiammazione indotta da ALA e il ripristino della plasticità sinaptica promosso da NAC favoriscono il recupero strutturale delle spine dendritiche nelle proiezioni prefrontali. Questo approccio combinato contrasta direttamente l'impulsività e il deterioramento cognitivo.

In conclusione, la gestione del paziente con dipendenza cronica oltre la fase acuta richiede interventi mirati ai processi biologici profondi che sostengono il *craving* e la reattività allo stress.

Il razionale biochimico che unisce N-acetilcisteina e acido alfa-lipoico offre un approccio integrato promettente: la sta-

bilizzazione dei circuiti glutammatergici da un lato (grazie a NAC) e la salvaguardia della bioenergetica mitocondriale e della rete redox dall'altro (via ALA).

Tale combinazione si pone come un valido adiuvante nei programmi di riabilitazione neurocognitiva e di prevenzione delle ricadute.

Riferimenti bibliografici

- Aguirre N., Barrionuevo M., Ramírez M.J., Del Río J., & Lasheras B. (1999). Alpha-lipoic acid prevents 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA)-induced neurotoxicity. *Neuroreport*, 10(17): 3675-80.
- Amen S.L. et al. (2011). Repeated N-acetyl cysteine reduces cocaine seeking in rodents and craving in cocaine-dependent humans. *Neuropsychopharmacology*, 36(4): 871-8.
- Aoyama K., Watabe M., & Nakaki T. (2008). Regulation of neuronal glutathione synthesis. *Journal of Pharmacological Sciences*, 108(3): 227-38.
- Arias-Carrión O. et al. (2026). Multisystem regulation of reward and addiction: beyond the dopaminergic system. *Frontiers in Pharmacology*, 17, 1840096.
- Cancela L.M., Mongi-Bragato B., Avalos M.P., & Bollati F.A. (2025). From stress to substance use disorders: The expanding role of microglia-astrocyte crosstalk in neuroimmune and glutamate alterations in the nucleus accumbens. *International Journal of Molecular Sciences*, 27(1): 385.
- Cheron J., & Kerchove d'Exaerde A. (2021). Drug addiction: from bench to bedside. *Translational Psychiatry*, 11(1): 424.
- Crews F.T., Lawrimore C.J., Walter T.J., & Coleman L.G. Jr. (2017). The role of neuroimmune signaling in alcoholism. *Neuropharmacology*, 122: 56-73.
- Cuocina M. et al. (2024). Effect of N-acetylcysteine on craving in substance use disorders (SUD): a meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Pharmacology*, 15, 1462612.
- da Silva M.C.M. et al. (2023). Role of microglia in psychostimulant addiction. *Current Neuropharmacology*, 21(2): 235-259.
- Deepmala et al. (2015). Clinical trials of N-acetylcysteine in psychiatry and neurology: a systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 55: 294-321.
- Dixon S.J. et al. (2012). Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*, 149(5): 1060-72.
- Froeliger B. et al. (2015). The effects of N-Acetylcysteine on frontostriatal resting-state functional connectivity, withdrawal symptoms and smoking abstinence: A double-blind, placebo-controlled fMRI pilot study. *Drug Alcohol Depend*, 156: 234-242.
- Gipson C.D. et al. (2021). Interactions of neuroimmune signaling and glutamate plasticity in addiction. *Journal of Neuroinflammation*, 18(1): 56.
- Goldstein R.Z., & Volkow N.D. (2011). Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(11): 652-69.
- Grant J.E., Kim S.W., & Odlaug B.L. (2007). N-acetyl cysteine, a glutamate-modulating agent, in the treatment of pathological gambling: a pilot study. *Biological Psychiatry*, 62(6): 652-7.
- Guo M.L. et al. (2023). Microglia NLRP3 inflammasome and neuroimmune signaling in substance use disorders. *Biomolecules*, 13(6): 922.
- Heilig M., Egli M., Crabbe J.C., & Becker C. (2010). Acute withdrawal, protracted abstinence and negative affect in alcoholism: Are they linked?. *Addiction Biology*, 15(2): 169-84.
- Hofford R.S., Russo S.J., & Kiraly D.D. (2019). Neuroimmune mechanisms of psychostimulant and opioid use disorders. *The European Journal of Neuroscience*, 50(3): 2562-2573.
- Kalivas P.W. (2009). The glutamate homeostasis hypothesis of addiction. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(8): 561-572.
- Koob G.F., & Schulkin J. (2019). Addiction and stress: An allostatic view. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 106: 245-262.
- LaRowe S.D. et al. (2007). Safety and tolerability of N-acetylcysteine in cocaine-dependent individuals. *Am J Addict*, 15(1): 105-110.
- LaRowe S.D. et al. (2013). A double-blind placebo-controlled trial of N-acetylcysteine in the treatment of cocaine dependence. *The American Journal on Addictions*, 22(5): 443-452.
- Minarini A. et al. (2017). N-acetylcysteine in the treatment of psychiatric disorders: current status and future prospects. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 13(3): 279-292.
- Moussawi K. et al. (2009). N-Acetylcysteine reverses cocaine-induced metaplasticity. *Nature Neuroscience*, 12(10): 182-189.
- Murnane K. , Edinoff A.N., Cornett E.M., & Kaye A.D. (2023). Updated perspectives on the neurobiology of substance use disorders using neuroimaging. *Substance Abuse and Rehabilitation*, 14: 99-111.
- Murray J.E., & Lacoste J. (2012). N-Acetylcysteine as a Treatment for Addiction. In: Belin D. (Ed.). *Addictions - From Pathophysiology to Treatment* (pp. 355-380). IntechOpen.
- Packer L., Witt E.H., & Tritschler H.J. (1995). Alpha-lipoic acid as a biological antioxidant. *Free Radical Biology and Medicine*, 19(2): 227-250.
- Ren J.X. et al. (2020). Ferroptosis in neurological diseases. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 14: 218.
- Schmaal L. et al. (2012). N-acetylcysteine normalizes glutamate levels in cocaine-dependent patients: a randomized crossover magnetic resonance spectroscopy study. *Neuropsychopharmacology*, 37(9): 2143-2152.
- Scofield M.D., & Kalivas P.W. (2014). Astrocytic dysfunction and addiction: consequences of impaired glutamate homeostasis. *Neurochemical Research*, 20(6): 610-622.
- Seco M.J. et al. (2026). Neuroprogression in substance use disorders: Integrating molecular mechanisms, brain circuitry, biomarkers, and implications for clinical staging and service design. *Int Rev Psychiatry*. 7: 1-14.
- Sekine Y. et al. (2008). Methamphetamine causes microglial activation in the brains of human abusers. *The Journal of Neuroscience*, 28(22): 5756-5761.
- Shay K.P. et al. (2009). Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: Molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1790(10): 1149-1160.
- Shirpoor et al. (2008). Alpha-lipoic acid decreases DNA damage and oxidative stress induced by alcohol in the developing hippocampus and cerebellum of rat. *Cell Physiol Biochem*, 22(5-6): 769-76.
- Tomko R.L. et al. (2018). N-acetylcysteine: A potential treatment for substance use disorders. *Current Psychiatry Reports*, 20(6), 42.
- Viola T. et al. (2023). Effects of substance use disorder on oxidative and antioxidative stress markers: A systematic review and meta-analysis. *Addiction Biology*, 28(1), e13254.
- Volkow N.D., Wise R.A., & Baler R. (2017). The dopamine motive system: implications for drug and food addiction. *Nature Reviews Neuroscience*, 18(12): 741-752.
- Zhang W.J. et al. (2007). Alpha-lipoic acid attenuates LPS-induced inflammatory responses by activating the phosphoinositide 3-kinase/Akt signaling pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(10): 4077-4082.