

Новый взгляд на патогенез депрессии: возможно ли появление быстродействующих антидепрессантов?

С.Н. Мосолов, Е.Ю. Федорова

Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Рекуррентное депрессивное расстройство является одним из самых распространенных и высокочастотных психических заболеваний в мире. На настоящий момент актуальна моноаминовая теория депрессии, однако открытие около 20 лет назад антидепрессивных свойств кетамина, который является антагонистом NMDA-рецепторов, послужило толчком для пересмотра взглядов на патогенез депрессии и для разработки концепции быстродействующих антидепрессантов. В данном обзоре проведена выборочная оценка исследований, сфокусированных на изучении механизма действия кетамина как быстродействующего антидепрессанта, в первую очередь на участии глутаматергической и серотонинергической систем. Поиск проводился в базах PubMed и Google Scholar по следующим ключевым словам: ketamine, NMDA, AMPA, rapid-action antidepressant, glutamatergic system, serotoninerгic system.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кетамин, NMDA, AMPA, быстродействующие антидепрессанты, глутаматергическая система, серотонинергическая система

КОНТАКТ: profmosolov@mail.ru
<https://orcid.org/0000000257493964>

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Мосолов С.Н., Федорова Е.Ю. Новый взгляд на патогенез депрессии: возможно ли появление быстродействующих антидепрессантов? // Современная терапия психических расстройств. – 2020. – № 3. – С. 2–10. – DOI: 10.21265/PSYPH.2020.79.58.001

Рекуррентное депрессивное расстройство (РДР) является одним из самых распространенных психических заболеваний, которое затрагивает миллионы людей по всему миру. Распространенность депрессии в популяции оценивается значением от 3 до 6 %, ежегодно около 1 % случаев диагностируется впервые, а риск заболевания в течение жизни составляет около 20 % [1]. Депрессия является серьезным бременем для государственных систем здравоохранения, что объясняется высоким уровнем инвалидизации и суицидов [2, 3].

В настоящее время на рынке доступно множество лекарственных средств для облегчения симптомов депрессии. Их механизм действия предположительно связан с увеличением синаптической доступности биогенных моноаминов, таких как серотонин (5-HT) и норадреналин, т. е. основан на моноаминовой теории депрессии [4, 5].

Большинство эффективных антидепрессантов ингибируют обратный захват серотонина, норадреналина, дофамина или всех нейромедиаторов одновременно. Позже были открыты несколько новых лекарственных средств, которые имеют мультимодальную нейрорецепторную активность (например, агомелатин и вортиоксетин). Применение тимоаналептических средств имеет почти 70-летнюю историю, их эффективность доказана в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) и проверена практикой. По некоторым данным, эффект современных антидепрессантов развивается только у одного из трех пациентов, а у некоторых больных и вовсе отсутствует [6]. Так, в исследовании STAR*D ремиссия при лечении депрессии достигалась в 36,8; 30,6; 13,7 и 13,0 % случаев после первого, второго, третьего и четвертого курсов терапии соответственно. Общее количество больных с ре-

миссией в этом исследовании составило 67 % [7]. Примерно у 20–30 % больных формируется стойкая резистентность к психофармакотерапии, что требует проведения других терапевтических мероприятий, таких как электросудорожная терапия, транскраниальная магнитная стимуляция или глубокая стимуляция мозга [8].

Другим ограничением применения тимоаналептических средств является медленная редукция депрессивной симптоматики. Действие большинства антидепрессантов в среднем развивается через 3–4 недели лечения, однако в некоторых случаях улучшение происходит в течение более длительного времени и для достижения полноценного эффекта необходимо около 4–6 или даже 8 недель [9]. Развитие стойкого антидепрессивного эффекта связано с феноменом формирования рецепторной гиперчувствительности и требует долгосрочной адаптации систем синаптической нейротрансмиссии в мозге [10]. Существуют и более серьезные основания для ревизии моноаминовой гипотезы депрессии и эффективности тимоаналептической фармакотерапии. Например, широкомасштабные генетические исследования не смогли выявить корреляцию генетических нарушений с диагнозом депрессии [11] или с ответом на лечение известными антидепрессантами [12].

По результатам регистрационных исследований антидепрессантов, поданных в Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (The Food and Drug Administration – FDA), эффективность большинства препаратов либо незначительно превосходит, либо вовсе не превышает эффект плацебо [13]. Однако существует связь между исходной степенью тяжести депрессивной симптоматики и ответом на лечение. Эффект от



приема антидепрессантов по сравнению с плацебо растёт с увеличением тяжести симптомов депрессии и может быть минимальным или вовсе отсутствовать у больных с легкими или умеренными симптомами и быть значительным у пациентов с очень тяжелой депрессией [14].

Относительно недавно было обнаружено, что кетамин оказывает быстрое (в течение 2 ч после введения) и относительно других тимоаналептиков продолжительное (в среднем 7 дней) антидепрессивное действие после однократного внутривенного введения в субанестезирующей дозе 0,5 мг/кг у пациентов с РДР, однако эффект остается неустойчивым и необходимо продолжать прием препарата [15–18].

Ряд метаанализов РКИ подтвердили значимость кетамина как препарата с антидепрессивным [19–21] и антисуицидальным [22] эффектами. Это открытие послужило толчком к созданию концепции антидепрессантов быстрого действия, одним из механизмов которой может быть воздействие на глутаматергическую систему, приводящее к усилению синаптической пластичности. Однако клиническое использование кетамина для лечения РДР в настоящее время ограничено определенными показаниями (терапевтическая резистентность и высокий суицидальный риск) и требует тщательного контроля применения из-за развития побочных эффектов, таких как головокружение, сонливость, шизофреноподобные симптомы, диссоциативные расстройства (дереализация, деперсонализация), риск формирования зависимости [23]. Также существуют данные, что при длительном применении кетамин повышает артериальное давление и негативно влияет на мочевыделительную систему [24]. Таким образом, необходим поиск или создание альтернативных лекарственных средств, которые обладали бы выраженным антидепрессивным действием, подобным действию кетамина, однако не имели бы столь серьезных побочных эффектов и высокого аддиктивного потенциала. Поэтому в последние годы пристальное внимание исследователей было уделено выяснению механизмов быстрого антидепрессивного действия кетамина, в частности, роли глутаматергической системы, модуляция которой приводит к резкому усилению синаптической пластичности [25, 26].

Одним из выраженных эффектов кетамина, наблюдаемых у грызунов, является его способность быстро (в течение 24 ч после введения) восстанавливать дендритное разветвление и плотность дендритных шипиков, число которых уменьшается при хроническом стрессе. У традиционных антидепрессантов такой эффект наблюдается после нескольких недель лечения [27]. Это согласуется со структурными и функциональными нарушениями нейронных связей в рамках гипотезы угнетения нейропластичности мозга при депрессии [28]. Синаптическая пластичность (нейропластичность) относится к процессам, с помощью которых постоянно регулируются межнейронные связи и возбудимость нейронов. Это в значительной степени адаптивный процесс: нейроны и нейронные сети приспособляются как к изменениям внутри организма (например, раз-

витие или старение), так и к условиям окружающей среды (например, стресс или обучение) [29].

Длительный стресс как модель депрессии связан с нейронной атрофией и уменьшением синаптической пластичности в префронтальной коре и гиппокампе [30]. В ходе ряда исследований на животных моделях депрессии было выявлено, что изменения в характере функционирования нейронов влияют как на префронтальную область коры, так и на область гиппокампа [31–33]. Существует предположение, что эти изменения, вызванные стрессом, связаны с нарушениями в глутаматергической системе [34]. Хотя острый стресс, по-видимому, усиливает транспорт глутамата в префронтальную кору [35], хронический стресс индуцирует дисфункцию глутаматергической нейротрансмиссии в сочетании с изменениями синаптической активности в префронтальной коре [36] и гиппокампе [33].

Кетамин воздействует на глутаматную нейромедиаторную систему, в которой различают два подтипа рецепторов: ионотропные и метаболитные. Ионотропные глутаматные рецепторы обычно классифицируются как NMDA (в частности, активируемые N-метил-D-аспартатом), и не-NMDA, такие как AMPA [альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота [41] и каинатные рецепторы [42]. Кетамин считается неконкурентным антагонистом открытых каналов NMDA-рецепторов и приводит к высвобождению и накоплению глутамата в синаптической щели [43]. Существует гипотеза, что в префронтальной коре кетамин преимущественно блокирует NMDA-рецепторы на ГАМК-интернейронах, что, в свою очередь, увеличивает активность пирамидальных нейронов. Это вызывает быструю, временную (в течение 2 ч) и дозозависимую активацию мишеней рапамицина на клетках (mTORC) и таким образом увеличивает локальную экспрессию синаптических белков (Arc, PSD-95, GluR1, синапсин I), что ассоциируется с индукцией новых дендритных шипиков [43, 44].

Предполагается, что эффектором этого быстрого ответа является нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), который вырабатывается и высвобождается из синапсов в зависимости от их активности [45]. Согласно этой гипотезе, выброс глутамата, вызванный кетамином, увеличивает активность глутаматного ионотропного трансмембранного рецептора, что, в свою очередь, увеличивает высвобождение BDNF в синапсах и активирует mTORC, который усиливает образование дендритных шипиков [46]. Также кетамин вызывает быструю трансляцию BDNF в гиппокампе, уменьшает фосфорилирование и активирует эукариотический фактор элонгации 2 (eEF2) [47]. Ожидалось, что кетамин предпочтительно связывается с NMDA-рецепторами и влияет на нейрональную NMDA-опосредованную спонтанную возбуждающую передачу, которая в состоянии покоя сохраняет фосфорилирование eEF2 и ингибирует синаптическую трансляцию BDNF. Однако блокада спонтанной активации NMDA-рецепторов ингибирует активность киназы eEF2 (eEF2K) и предотвращает фосфорилирование субстрата eEF2. Этот эффект впоследствии усиливает трансляцию BDNF

и, в конечном счете, увеличивает синаптическую пластичность, от которой зависит антидепрессивный эффект кетамина [48].

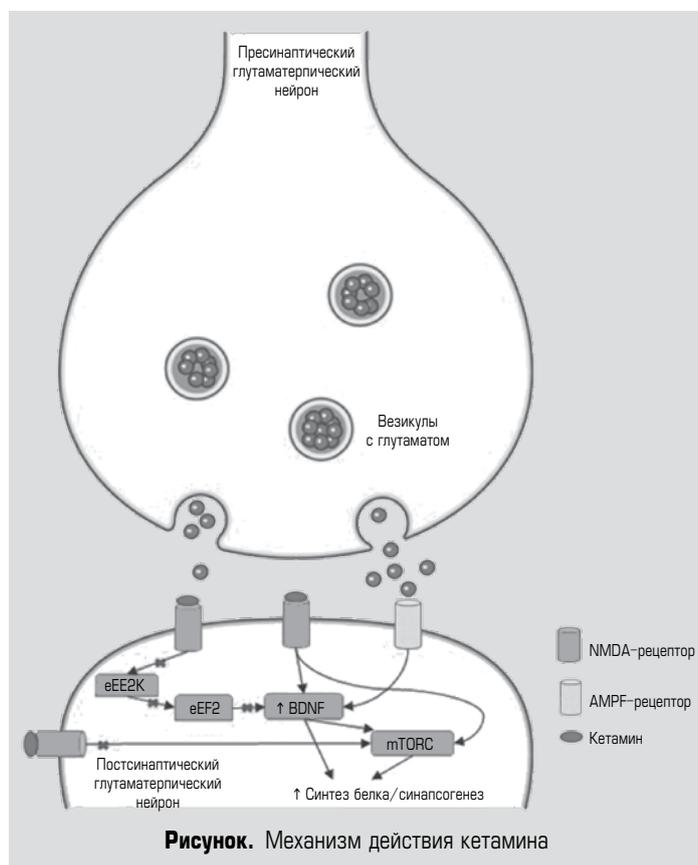
Вероятно, немаловажную роль в антидепрессивном эффекте кетамина также играет ингибирование внесинаптических NMDA-рецепторов. Внесинаптические NMDA-рецепторы, преимущественно содержащие гетеротетрамеры, в том числе и субъединицы подтипа 2B (GluN2B), тонически активируются низкими уровнями окружающего глутамата. Отметим, что существует так называемый NMDA-парадокс, который заключается в том, что NMDA-опосредованные ответы зависят от местоположения рецептора: стимуляция внутрисинаптических NMDA-рецепторов, действующих главным образом посредством передачи сигналов Ca^{2+} , приводит к созданию нейропротективной защиты, усилению синаптической пластичности, в то время как стимуляция внесинаптических NMDA-рецепторов способствует гибели клеток [49]. В рамках исходных условий активация кортикальных внесинаптических GluN2B-содержащих NMDA-рецепторов уменьшает mTORC-зависимую передачу сигналов, которая снижает синтез белка, тем самым поддерживая синаптический гомеостаз [50].

NMDA-рецепторы, содержащие GluN2B, могут играть важную роль в быстром наступлении терапевтического ответа кетамина благодаря их способности непосредственно подавлять передачу сигналов mTORC и ограничивать синтез белка в основных корковых нейронах [51]. Кетамин избирательно ингибирует внесинаптические GluN2B-содержащие NMDA-рецепторы, что, в свою очередь,

влияет на мишень рапамицина в клетках (mTORC) и, следовательно, индуцирует синтез белка в корковых нейронах. В исследовании на мышах, которые не имели в достаточном количестве GluN2B-содержащие NMDA-рецепторы, не происходило редукции симптомов депрессивного поведения, что указывает на GluN2B-опосредованную передачу сигналов, необходимую для антидепрессивного действия кетамина [51]. Miller с соавт. также обнаружили, что GluN2B-содержащие NMDA-рецепторы находятся в основном в синапсах между медиальным дорсальным таламусом и медиальной префронтальной корой (mPFC) [52].

На рисунке дано схематическое пояснение механизма действия кетамина. Кетамин преимущественно блокирует NMDA-рецепторы, что приводит к активации мишени рапамицина на клетках (mTORC) и, в свою очередь, увеличивает синтез белков и синаптогенез. Выброс глутамата, вызванный кетамином, усиливает активность глутаматного ионотропного трансмембранного рецептора, что приводит к индукции высвобождения нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) в синапсах и также активирует мишень рапамицина на клетках (mTORC). Блокада спонтанной активации NMDA-рецепторов ингибирует активность киназы eEF2 (eEF2K) и предотвращает фосфорилирование субстрата eEF2, который впоследствии усиливает трансляцию BDNF и, в конечном счете, усиливает синаптогенез. Согласно NMDA-парадоксу, кетамин избирательно ингибирует внесинаптические GluN2B-содержащие NMDA-рецепторы, что, в свою очередь, влияет на мишень рапамицина на клетках (mTORC1), а следовательно, индуцирует синтез белка и усиливает синаптогенез. В результате увеличения уровня глутамата в синаптической щели происходит преимущественное связывание с AMPA-рецепторами, что приводит к повышению уровня BDNF, который, в свою очередь, стимулирует синтез mTORC1 и также усиливает синаптогенез.

Важную роль в механизме действия кетамина играют и постсинаптические AMPA-рецепторы, поскольку усиление синаптической глутаматергической нейротрансмиссии в значительной степени обусловлено увеличением их количества и проводимости [53]. Изменение числа AMPA-рецепторов играет основную роль в усилении нейропластичности в возбуждающих синапсах [54]. Увеличение уровня глутамата приводит к большему связыванию с синаптическими AMPA-рецепторами и увеличению уровня BDNF, который, в свою очередь, стимулирует синтез mTORC и влияет на увеличение нейропластичности [55]. Существуют весокие доказательства того, что активация AMPA-рецепторов необходима для индукции быстрого антидепрессивного ответа. В доклинических исследованиях на грызунах введение антагониста AMPA-рецептора NBQX приводила к предотвращению антидепрессивного действия кетамина [56–61]. Аналогичная картина наблюдалась при использовании антагонистов GluN2B-содержащих NMDA-рецепторов [57]. Маркером усиленной активации AMPA-рецепторов при антидепрессивном ответе является увеличение



синхронных колебаний высокочастотной активности электроэнцефалограммы (ЭЭГ) [62–65]. В ряде исследований клинического применения кетамина выявлено увеличение активности колебаний гамма-ритма (30–80 Гц) на ЭЭГ в области лобной коры [56, 66, 67]. Примечательно, что использование NBQX предотвращает увеличение активности колебаний гамма-ритма, а поскольку активность гамма-ритма сильно зависит от баланса синаптического возбуждения и торможения [68], возможно, что NBQX предотвращает антидепрессивное действие кетамина [69]. Известно, что активность колебаний гамма-ритма ассоциируется с увеличением синаптической пластичности [68]. Эти результаты позволяют предположить, что мониторинг ЭЭГ-активности может быть полезен для прогнозирования эффекта терапии новых быстродействующих антидепрессантов. Электрофизиологические данные показывают, что применение кетамина усиливает AMPA-опосредованную синаптическую передачу в пирамидных нейронах медиальной префронтальной коры [70] и области гиппокампа [71] у крыс, подвергающихся хроническому стрессовому воздействию.

Также существует гипотеза, что посредством активации AMPA-рецепторов кетамин активирует серотонинергическую нейротрансдукцию, которая в соответствии с моноаминовой гипотезой играет важную роль в механизме действия различных антидепрессантов [62]. Считается, что антидепрессивные эффекты кетамина блокируются антагонистом 5-HT_{1A}-рецептора, но не антагонистом 5-HT_{2A/2C}-рецепторов, что указывает на вовлечение в антидепрессивный эффект кетамина активации 5-HT_{1A}-рецепторов. В совокупности эти результаты позволяют предположить, что антидепрессивное действие кетамина связано с зависящим от активации AMPA-рецепторов высвобождением серотонина в медиальной префронтальной коре [72].

В ряде исследований было показано, что свойства кетамина как антидепрессанта подавляются истощением серотонина у мышей и крыс [73, 74]. Эти данные свидетельствуют о том, что серотонинергическая система играет важную роль в реализации терапевтического эффекта кетамина [75]. Потенциальная роль белкового переносчика серотонина (SERT) основана на антидепрессивной эффективности селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и многочисленных исследованиях, показывающих изменение активности транспортера серотонина при депрессии [76, 77]. Кетамин ингибирует SERT-зависимый обратный захват серотонина [78].

Исследования на обезьянах показали, что внутривенное введение кетамина связано с увеличением кортикального серотонина [79]. Было выявлено, что увеличение серотонина в коре, вызванное внутримозговым введением кетамина, коррелирует с антидепрессивным эффектом [80]. Однако следует иметь в виду, что фармакокинетика и фармакодинамика кетамина в экспериментальных моделях на животных отличаются от воздействия этого препарата на человека. В исследовании Spies с соавт. было выявлено статистически значимое влияние кетамина на транспортер серотонина, однако в более высокой

дозе (1,5 мг/кг), чем при исследованиях на животных (0,5–0,75 мг/кг) [81].

В исследовании позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) у макак-резус было показано, что кетамин увеличивает связывание с 5-HT_{1B}-рецептором в прилежащем ядре и вентральном паллидуме посредством активации AMPA-рецепторов. Таким образом, активация 5-HT_{1B}-рецепторов в прилежащем ядре и вентральном паллидуме может быть связана с антидепрессивным действием кетамина [82], а также (S)-кетамина и S(+)-энантиомера кетамина [83].

Также существуют данные, что кетамин усиливает экспрессию кластера информационной РНК (иРНК) и микроРНК (miRNA) 5-HT_{2C}-рецептора в гиппокампе мышей через AMPA-рецептор и фермент гликогенсинтазы киназы-3. Было показано, что антидепрессивные эффекты кетамина в модели выученной беспомощности могут быть ослаблены антагонистом микроРНК, что предполагает участие 5-HT_{2C}-рецептора в антидепрессивном действии кетамина [84]. Эти результаты достаточно убедительно подтверждают участие серотонинергической системы в реализации тимоаналептического эффекта кетамина, в то время как роль каждого из подтипов 5-HT-рецепторов требует дальнейшего изучения. Интересно, что истощение серотонина не оказывало влияния на антидепрессивное действие R-кетамина или R(–) энантиомера кетамина в экспериментальной модели хронического стресса, что указывает на маловероятное участие серотонинергической системы в механизме действия R-кетамина [85]. На данный момент до конца не известно, как связаны модуляция серотонинергической системы и синаптогенез. В литературе также описан «эффект антуража» – гипотеза, которая предполагает наличие нескольких потенцирующих механизмов действия кетамина, таких как на NMDA, опиоид и дофамин, способствующих формированию быстрого ответа [86]. Очевидно, что выяснение реального механизма быстрого тимоаналептического эффекта кетамина нуждается в проведении дальнейших тщательно спланированных исследований с изучением различных сторон его прямых и опосредованных нейрохимических и нейрорегуляторных эффектов.

Заключение

Интенсивные исследования механизма антидепрессивного действия кетамина на протяжении последних 20 лет дали толчок для создания не только новой группы лекарственных препаратов, обладающих быстрым антидепрессивным эффектом, но и привели к появлению новой гипотезы патогенеза депрессии. Механизм действия кетамина является комплексным, затрагивает ряд нейрохимических процессов, где выпадение одного из звеньев сопровождается утратой эффективности препарата [54–59]. Индуцированные кетаминем изменения функциональных связей, скорее всего, являются временными и гетерогенными, что подтверждается достаточно быстрым возобновлением депрессивной симптоматики. Однако некоторые аспекты

механизма действия кетамина остаются неясными и нуждаются в дальнейшем изучении.

Исследование кетамина как быстродействующего антидепрессанта открыло возможность поиска новых путей преодоления терапевтической резистентности. В марте 2019 г. энантиомер кетамина S(+)-кетамин в виде назального спрея был одобрен FDA как препарат для использования при резистентной к терапии депрессии [87]. Кроме того, кетамин может увеличивать способность к регулированию эмоций и открывает новые возможности для психотерапевтических вмешательств [88]. Остается открытым вопрос о возможности применения кетамина для лечения депрессии в рамках шизофрении, что связано со способностью препарата вызывать побочные эффекты в виде диссоциативных и шизоформных симптомов.

В настоящее время активно ведутся исследования новых быстродействующих антидепрессантов. Изучаются схожие с кетаминем по механизму действия препараты, которые лучше переносятся и не обладают аддиктивным потенциалом. Один из них – рапастинель, который, как и кетамин, действует на глутаматергическую систему, повышая уровень нейротрофического фактора головного мозга (BDNF), и тем самым увеличивает синаптическую пластичность в префронтальной коре. Препарат не обладает психотомиметическим действием и не вызывает синдрома зависимости [89]. Антагонисты метаболитных глутаматных рецепторов группы II (mGlu2/3) в ряде исследований также показали кетаминоподобный антидепрессивный эффект. Антагонисты mGlu2/3-рецепторов оказывали антидепрессивное

действие у животных, резистентных к доступным в настоящее время тимоаналептическим средствам [90]. В отличие от кетамина, антагонисты mGlu2/3 рецепторов не усиливают двигательную активность, не ухудшают познавательную способность и не обладают аддиктивным потенциалом [91].

Таким образом, понимание механизмов, лежащих в основе действия кетамина как препарата, обладающего комплексным воздействием на симптомы депрессии, открывает новые терапевтические возможности. Ориентируясь на изложенные научные данные, наиболее целесообразным можно считать использование кетамина как быстродействующего антидепрессанта в качестве препарата выбора для купирующей терапии тяжелого эпизода терапевтически резистентной депрессии, особенно в случаях высокого суицидального риска с последующим переводом на стандартную противорезистентную терапию. Использование быстродействующих антидепрессантов возможно также в рамках комбинированной терапии при недостаточном эффекте традиционных тимоаналептических средств. Требуются дальнейшие исследования безопасности препарата, его отсроченных побочных эффектов и устойчивости антидепрессивного эффекта. В данном обзоре не рассмотрены многие современные данные о клиническом применении кетамина и других средств, потенциально обладающих быстрым антидепрессивным действием, для лечения униполярной и биполярной депрессии, а также депрессивных расстройств в рамках других психических заболеваний. Авторы предполагают осветить эти вопросы в серии следующих публикаций.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Costae Silva J.A. Facing depression. Editorial // WPA Teaching Bulletin on Depression. 1993. – Vol. 1, No. 1. – P. 1.
- Greenberg P.E., Fournier A.A., Sisitsky T. et al. The economic burden of adults with major depressive disorder in the United States (2005 and 2010) // J Clin Psychiatry – 2015. – Vol. 76. – P. 155–162.
- World Health Organization. Depression and Other Common Mental Disorders. – 2017. – Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf> (accessed June, 12, 2020).
- Iversen L. The monoamine hypothesis of depression // Biology of Depression. – Weinheim: Wiley-VCH, 2005. – P. 71–86.
- Мосолов С.Н. Современные биологические гипотезы рекуррентной депрессии (обзор) // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова, 2012. – Т. 112, № 11–2. – С. 29–40.
- Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. – СПб.: Медицинское информационное агентство, 1995. – 568 с.
- Rush A.J., Trivedi M.H., Wisniewski S.R. et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: STAR*D report // Am J Psychiatry – 2006. – No. 163 (11). – P. 1905–1917.
- Bergfeld I.O., Mantione M., Figue M. et al. Treatment-resistant depression and suicidality // J Affect Disord. – 2018. – Vol. 235. – P. 362–367.
- Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г. Лечение больных с рекуррентным депрессивным расстройством // Психиатрия: национальное руководство / под ред. Н.Г. Незнанова, Ю.А. Александровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 347–378.
- Witkin J.M., Knutson D.E., Rodriguez G.J., Shi S. Rapid-Acting Antidepressants // Current Pharmaceutical Design. – 2018. – Vol. 24. – P. 1–8.
- Lewis C.M., Ng M.Y., Butler A.W. et al. Genome-Wide Association Study of Major Recurrent Depression in the U.K. // Population Am J Psychiatry. – 2010, Aug. – Vol. 167 (8). – P. 949–957.
- Tansy K.E., Guipponi M., Perroud N. et al. Genetic Predictors of Response to Serotonergic and Noradrenergic Antidepressants in Major Depressive Disorder: A Genome-Wide Analysis of Individual-Level Data and a Meta-Analysis // PLOS Medicine – 2012, Oct. – Available at: <https://paperity.org/p/61761097/genetic-predictors-of-response-to-serotonergic-and-noradrenergic-antidepressants-in-major> (accessed June, 12, 2020).
- Costae Silva J.A. Facing depression. Editorial // WPA Teaching Bulletin on Depression. 1993. – Vol. 1, No. 1. – P. 1.
- Greenberg P.E., Fournier A.A., Sisitsky T. et al. The economic burden of adults with major depressive disorder in the United States (2005 and 2010) // J Clin Psychiatry – 2015. – Vol. 76. – P. 155–162.
- World Health Organization. Depression and Other Common Mental Disorders. – 2017. – Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf> (accessed June, 12, 2020).
- Iversen L. The monoamine hypothesis of depression // Biology of Depression. – Weinheim: Wiley-VCH, 2005. – P. 71–86.
- Mosolov S.N. Sovremennyye biologicheskie gipotezy rekurrentnoi depressii (obzor) // Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova, 2012. – T. 112, № 11–2. – S. 29–40.
- Mosolov S.N. Klinicheskoe primeneniye sovremennykh antidepressantov. – SPb.: Meditsinskoe informatsionnoye agentstvo, 1995. – 568 s.
- Rush A.J., Trivedi M.H., Wisniewski S.R. et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: STAR*D report // Am J Psychiatry – 2006. – No. 163 (11). – P. 1905–1917.
- Bergfeld I.O., Mantione M., Figue M. et al. Treatment-resistant depression and suicidality // J Affect Disord. – 2018. – Vol. 235. – P. 362–367.
- Mosolov S.N., Kostyukova E.G. Lecheniye bol'nykh s rekurrentnym depressivnym rasstroystvom // Psikiatriya: natsional'noe rukovodstvo / pod red. N.G. Neznanova, Yu.A. Aleksandrovskogo. – M.: GEOTAR-Media, 2018. – S. 347–378.
- Witkin J.M., Knutson D.E., Rodriguez G.J., Shi S. Rapid-Acting Antidepressants // Current Pharmaceutical Design. – 2018. – Vol. 24. – P. 1–8.
- Lewis C.M., Ng M.Y., Butler A.W. et al. Genome-Wide Association Study of Major Recurrent Depression in the U.K. // Population Am J Psychiatry. – 2010, Aug. – Vol. 167 (8). – P. 949–957.
- Tansy K.E., Guipponi M., Perroud N. et al. Genetic Predictors of Response to Serotonergic and Noradrenergic Antidepressants in Major Depressive Disorder: A Genome-Wide Analysis of Individual-Level Data and a Meta-Analysis // PLOS Medicine – 2012, Oct. – Available at: <https://paperity.org/p/61761097/genetic-predictors-of-response-to-serotonergic-and-noradrenergic-antidepressants-in-major> (accessed June, 12, 2020).

13. Kirsch I, Deacon B.J., Huedo-Medina T.B. et al. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration // *PLoS Med.* – 2008. – Vol. 5. – P. e45.
14. Fournier J.C., De Rubeis R.J., Hollon S.D. et al. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis // *JAMA.* – 2010. – Vol. 6, No. 303 (1). – P. 47–53.
15. Berman R.M., Cappiello A., Anand A. et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients // *Biol Psychiatry.* – 2000. – Vol. 47 (4). – P. 351–354.
16. Zarate C.A. Jr, Singh J.B., Carlson P.J. et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression // *Arch Gen Psychiatry.* – 2006. – Vol. 63 (8). – P. 856–864.
17. Кучменко Д.Н., Козловский В.Л. Кетамин – атипичный антидепрессант или средство ургентной психотропной терапии? (обзор) // *Обзорные психиатрии и медицинской психологии.* – 2014. – № 1. – С. 3–9.
18. Доровских И.В., Павлова Т.А., Шайдеггер Ю.М. Кетамин: новый взгляд на терапевтические возможности в психиатрической практике (обзор) // *Современная терапия психических расстройств.* – 2016. – № 3. – С. 9–15.
19. McGirr A., Berlin M.T., Bond D.J. et al. A systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials of ketamine in the rapid treatment of major depressive episodes // *Psychol Med.* – 2015. – Vol. 45 (4). – P. 693–704.
20. Romeo B., Choucha W., Fossati P., Rotge J.Y. Meta-analysis of short- and mid-term efficacy of ketamine in unipolar and bipolar depression // *Psychiatry Res.* – 2015. – Vol. 230 (2). – P. 682–688.
21. Kishimoto T., Chawla J.M., Hagi K., Zarate C.A. et al. Single-dose infusion ketamine and non-ketamine N-methyl-D-aspartate receptor antagonists for unipolar and bipolar depression: a meta-analysis of efficacy, safety and time trajectories // *Psychol Med.* – 2016. – Vol. 46 (7). – P. 1459–1472.
22. Wilkinson S.T., Ballard E.D., Bloch M.H. et al. The effect of a single dose of intravenous ketamine on suicidal ideation: a systematic review and individual participant data meta-analysis // *Am J Psychiatry.* – 2017. – Vol. 175. – P. 150–158. – DOI: 10.1176/appi.ajp.2017.17040472
23. Sanacora G., Frye M.A., McDonald W. et al. A consensus statement on the use of ketamine in the treatment of mood disorders // *JAMA Psychiatry.* – 2017. – Vol. 74 (4). – P. 399–405.
24. Kraus C., Rabl U., Vanicek T. et al. Administration of ketamine for unipolar and bipolar depression // *International Journal of Psychiatry in clinical practice.* – 2017, Mar. – Vol. 21 (1). – P. 2–12. – DOI: 10.1080/13651501.2016.1254802
25. Monteggia L.M., Malenka R.C., Deisseroth K. Depression: the best way forward // *Nature.* – 2014. – Vol. 515. – P. 200–201.
26. Zanos P., Gould T.D. Mechanisms of ketamine action as an antidepressant // *Mol Psychiatry.* – 2018. – Vol. 23. – P. 801–811.
27. Bessa J.M., Ferreira D., Melo I. et al. The mood-improving actions of antidepressants do not depend on neurogenesis but are associated with neuronal remodeling // *Mol Psychiatry.* – 2009. – Vol. 14. – P. 739, 764–773.
28. Duman R.S., Aghajanian G.K., Sanacora G., Krystal J.H. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants // *Nat. Med.* – 2016. – Vol. 22. – P. 238–249.
29. Citri A., Malenka R.C. Synaptic plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms // *Neuropsychopharmacology.* – 2008. – Vol. 33 (1). – P. 18–41.
30. Kang H.J., Voleti B., Hajsan T. et al. Decreased expression of synapse-related genes and loss of synapses in major depressive disorder // *Nat. Med.* – 2012. – Vol. 18 (9). – P. 1413–1417.
31. Gerhard D.M., Wohleb E.S., Duman R.S. Emerging treatment mechanisms for depression: focus on glutamate and synaptic plasticity // *Drug Discov Today.* – 2016, Mar. – 21 (3). – P. 454–464.
32. Yuan T.F., Hou G. The effects of stress on glutamatergic transmission in the brain // *Mol Neurobiol.* – 2015. – Vol. 51 (3). – P. 1139–1143.
33. Muller H.K., Wegener G., Liebenberg N., Zarate C.A. et al. Ketamine regulates the presynaptic release machinery in the hippocampus // *J Psychiatr Res.* – 2013, Jul. – Vol. 47 (7). – P. 892–899.
34. Abdallah C.G., Averill L.A., Krystal J.H. Ketamine as a promising prototype for a new generation of rapid-acting antidepressants // *Ann N Y Acad Sci.* – 2015. – Vol. 1344. – P. 66–77.
35. Joels M., Pasricha N., Karst H. The interplay between rapid and slow corticosteroid actions in brain // *Eur J Pharmacol.* – 2013, Nov. 5. – Vol. 719 (1–3). – P. 44–52.
36. Radley J., Morilak D., Viau V., Campeau S. Chronic stress and brain plasticity: Mechanisms underlying adaptive and maladaptive changes and implications for stress-related CNS disorders // *NeurosciBiobehav Rev.* – 2015, Nov. – Vol. 58. – P. 79–91.
37. Gärtner M., Austa S., Bajbouja M. et al. Functional connectivity between prefrontal cortex and subgenual cingulate predicts antidepressant effects of ketamine // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2019, Apr. – Vol. 29 (4). – P. 501–508.
38. Kadriu, B. et al. Glutamatergic neurotransmission: pathway to developing novel rapid-acting antidepressant treatments // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2019. – No. 22. – P. 119–135.
39. Drevets, W.C., Savitz, J., Trimble, M. The subgenual anterior cingulate cortex in mood disorders // *CNS Spectr.* – 2008. – Vol. 13. – P. 663–681.

40. Shao R., Lau W.K.W., Leung M.K., Lee T.M.C. Subgenual anterior cingulate-insula resting-state connectivity as a neural correlate to trait and state stress resilience // *Brain Cogn.* – 2018. – Vol. 124. – P. 73–81.
41. Brennan T.J. AMPA/Kainate receptor antagonists as novel analgesic agents // *Anesthesiology.* – 1998. – Vol. 89. – P. 1049–1051.
42. Mion G., Villeveille T. Ketamine Pharmacology: An Update [Pharmacodynamics and Molecular Aspects, Recent Findings] // *CNS Neuroscience & Therapeutics.* – 2013. – Vol. 19. – P. 370–380.
43. Stephen M. Stahl Stahl's Essential Psychopharmacology Neuroscientific Basis and Practical Application. – Fourth Edition. – P. 52–78. – Available at: https://stahlonline.cambridge.org/essential_4th.jsf (accessed June, 16, 2020).
44. Li N., Lee B., Liu R.J. et al. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists // *Science.* – 2010. – No. 329. – P. 959–964.
45. Leal G., Comprido D., Duarte C.B. BDNF-induced local protein synthesis and synaptic plasticity // *Neuropharmacology.* – 2014. – No. 76. – P. 639–656.
46. Liu R.J., Lee F.S., Li X.Y. et al. Brain-derived neurotrophic factor val66met allele impairs basal and ketamine-stimulated synaptogenesis in prefrontal cortex // *Biol Psychiatry.* – 2012. – No. 71. – P. 996–1005.
47. Autry A.E., Adachi M., Nosyreva E. et al. NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioural antidepressant responses // *Nature.* – 2011. – No. 475. – P. 91–95.
48. Monteggia L.M., Gideons E., Kavalali E.T. The role of eukaryotic elongation factor 2 kinase in rapid antidepressant action of ketamine // *Biol Psychiatry.* – 2013. – No. 73. – P. 1199–1203.
49. Hardingham G.E., Bading H. Synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor signalling: implications for neurodegenerative disorders // *Nat Rev Neurosci.* – 2010, Oct. – Vol. 11 (10). – P. 682–696.
50. Gray J.A., Shi Y., Usui H. et al. Distinct modes of AMPA receptor suppression at developing synapses by glun2a and glun2b: single-cell NMDA receptor subunit deletion in vivo // *Neuron.* – 2011. – No. 71. – P. 1085–1101.
51. Miller O.H., Yang L., Wang C.C. et al. Glun2b-containing NMDA receptors regulate depression-like behavior and are critical for the rapid antidepressant actions of ketamine // *Elife.* – 2014. – No. 3. – P. 03581.
52. Miller O.H., Bruns A., Ben Ammar I. et al. Synaptic regulation of a thalamocortical circuit controls depression-related behavior // *Cell Rep.* – 2017. – No. 20. – P. 1867–1880.
53. Henley J.M., Wilkinson K.A. Synaptic AMPA receptor composition in development, plasticity and disease // *Nat Rev Neurosci.* – 2016. – No. 17 (6). – P. 337–350.
54. Derkach V.A., Oh M.C., Guire E.S. et al. Regulatory mechanisms of AMPA receptors in synaptic plasticity // *Nat Rev Neurosci.* – 2007. – No. 8 (2). – P. 101–113.
55. Abdallah C.G., Sanacora G., Duman R.S. et al. Ketamine and rapid-acting antidepressants: a window into a new neurobiology for mood disorder therapeutics // *Annu Rev Med.* – 2015. – No. 66. – P. 509–523.
56. Zanos P., Moaddel R., Morris P.J. et al. NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites // *Nature.* – 2016. – No. 533 (7604). – P. 481–486.
57. Maeng S., Zarate C.A. Jr, Du J. et al. Cellular mechanisms underlying the antidepressant effects of ketamine: role of alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptors // *Biol Psychiatry.* – 2008. – No. 63 (4). – P. 349–352.
58. Yang C., Shirayama Y., Zhang J.C. et al. R-ketamine: a rapid-onset and sustained antidepressant without psychotomimetic side effects // *Transl Psychiatry.* – 2015. – No. 5. – P. 632.
59. Koike H., Chaki S. Requirement of AMPA receptor stimulation for the sustained antidepressant activity of ketamine and LY341495 during the forced swim test in rats // *Behav Brain Res.* – 2014. – No. 1 (271). – P. 111–115.
60. Walker A.K., Budac D.P., Bisulco S. et al. NMDA receptor blockade by ketamine abrogates lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior in C57BL/6J mice // *Neuropsychopharmacology.* – 2013. – No. 38 (9). – P. 1609–1616.
61. Zhou W., Wang N., Yang C. et al. Ketamine-induced antidepressant effects are associated with AMPA receptors-mediated upregulation of mTOR and BDNF in rat hippocampus and prefrontal cortex // *Eur Psychiatry.* – 2014. – No. 29 (7). – P. 419–423.
62. Karasawa J., Shimazaki T., Kawashima N., et al. AMPA receptor stimulation mediates the antidepressant-like effect of a group II metabotropic glutamate receptor antagonist // *Brain Res.* – 2005. – No. 1042 (1). – P. 92–98.
63. Wolak M., Siwek A., Szewczyk B. et al. Involvement of NMDA and AMPA receptors in the antidepressant-like activity of antidepressant drugs in the forced swim test // *Pharmacol Rep.* – 2013. – No. 65 (4). – P. 991–997.
64. Whittington M.A., Traub R.D., Kopell N. et al. Inhibition-based rhythms: experimental and mathematical observations on network dynamics // *Int J Psychophysiol.* – 2000. – No. 38 (3). – P. 315–336.
65. Muthukumaraswamy S.D., Shaw A.D., Jackson L.E. et al. Evidence that subanesthetic doses of ketamine cause sustained disruptions of NMDA and AMPA-mediated frontoparietal connectivity in humans // *J Neurosci.* – 2015. – No. 35 (33). – P. 11694–11706.

66. Sanacora G., Smith M.A., Pathak S. et al. Lanicemine: a low-trapping NMDA channel blocker produces sustained antidepressant efficacy with minimal psychotomimetic adverse effects // *Mol Psychiatry*. – 2014. – No. 19 (9). – P. 978–985.
67. Lazarewicz M.T., Ehrlichman R.S., Maxwell C.R. et al. Ketamine modulates theta and gamma oscillations // *J Cogn Neurosci*. – 2010. – No. 22 (7). – P. 1452–1464.
68. Buzsaki G., Wang X.-J. Mechanisms of gamma oscillations // *Annu Rev Neurosci*. – 2012. – No. 35. – P. 203–225.
69. Zanos P., Thompson S. M., Duman R.S. et al. Gould Convergent Mechanisms Underlying Rapid Antidepressant Action // *CNS Drugs*. – 2018, March, 7. – Vol. 32. – P. 197–227. – DOI: 10.1007/s40263-018-0492-x
70. Bjorkholm C., Jardemark K., Schilström B. et al. Ketamine-like effects of a combination of olanzapine and fluoxetine on AMPA and NMDA receptor-mediated transmission in the medial prefrontal cortex of the rat // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2015. – No. 25 (10). – P. 1842–1847.
71. El Iskandrani K.S., Oosterhof C.A., El Mansari M. et al. Impact of subanesthetic doses of ketamine on AMPA-mediated responses in rats: an in vivo electrophysiological study on monoaminergic and glutamatergic neurons // *J Psychopharmacol*. – 2015. – No. 29 (7). – P. 792–801.
72. Pham T.H., Defaix C., Xu X. et al. Common Neurotransmission Recruited in (R,S)-Ketamine and (2R,6R)-Hydroxynorketamine-Induced Sustained Antidepressant-like Effects // *Biol Psychiatry*. – 2018. – No. 84. – P. 3–6.
73. Gigliucci V., O'Dowd G., Casey S. et al. Ketamine elicits sustained antidepressant-like activity via a serotonin-dependent mechanism // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2013. – No. 228. – P. 157–166.
74. Du Jardin K.G., Liebenberg N., Müller H.K. et al. Differential interaction with the serotonin system by S-ketamine, vortioxetine, and fluoxetine in a genetic rat model of depression // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2016. – No. 233. – P. 2813–2825.
75. Du Jardin K.G., Müller H.K., Elfving B. et al. Potential involvement of serotonergic signaling in ketamine's antidepressant actions: a critical review // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2016. – No. 71. – P. 27–38.
76. Gryglewski G., Lanzenberger R., Kranz G.S. et al. Meta-analysis of molecular imaging of serotonin transporters in major depression // *J Cereb Blood Flow Metab*. – 2014. – No. 34. – P. 1096–1103.
77. Spies M., Knudsen G.M., Lanzenberger R. et al. The serotonin transporter in psychiatric disorders: insights from PET imaging // *Lancet Psychiatry*. – 2015. – No. 2. – P. 743–755.
78. Zhao Y., Sun L. Antidepressants modulate the in vitro inhibitory effects of propofol and ketamine on norepinephrine and serotonin transporter function // *J Clin Neurosci*. – 2008. – No. 15. – P. 1264–1269.
79. Yamamoto S., Ohba H., Nishiyama S. et al. Subanesthetic doses of ketamine transiently decrease serotonin transporter activity: APET study in conscious monkeys // *Neuropsychopharmacology*. – 2013. – No. 38. – P. 2666–2674.
80. Pham T.H., Mendez-David I., Defaix C. et al. Ketamine treatment involves medial prefrontal cortex serotonin to induce a rapid antidepressant-like activity in BALB/cJmice // *Neuropharmacology*. – 2017. – No. 112. – P. 198–209.
81. Spies M., James G.M., Berroterán-Infante N. et al. Assessment of Ketamine Binding of the Serotonin Transporter in Humans with Positron Emission Tomography // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2018. – No. 21. – P. 145–153.
82. Yamanaka H., Yokoyama C., Mizuma H. et al. A possible mechanism of the nucleus accumbens and ventral pallidum 5-HT1B receptors underlying the antidepressant action of ketamine: APET study with macaques // *Transl Psychiatry*. – 2014. – No. 4. – P. 342.
83. Du Jardin K.G., Liebenberg N., Cajina M. et al. S-Ketamine Mediates Its Acute and Sustained Antidepressant-Like Activity through a 5-HT1B Receptor Dependent Mechanism in a Genetic Rat Model of Depression // *Front Pharmacol*. – 2018. – No. 8. – P. 978.
84. Grieco S.F., Velmeshev D., Magistri M. et al. Ketamine up-regulates a cluster of intronic miRNAs within the serotonin receptor 2C gene by inhibiting glycogen synthase kinase-3 // *World J Biol Psychiatry*. – 2017. – Vol. 18. – P. 445–456.
85. Zhang K., Dong C., Fujita Y. et al. 5-Hydroxytryptamine-Independent Antidepressant Actions of (R)-Ketamine in a Chronic Social Defeat Stress Model // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2018. – No. 21. – P. 157–163.
86. Williams N.R., Schatzberg A.F. NMDA antagonist treatment of depression // *Current Opinion in Neurobiology*. – 2016. – No. 36. – P. 112–117.
87. FDA News Release. FDA approves new nasal spray medication for treatment-resistant depression; available only at a certified doctor's office or clinic. – March, 5, 2019. – Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-nasal-spray-medication-treatment-resistant-depression-available-only-certified> (accessed June, 30, 2020).
88. Wilkinson S.T., Wright D., Fasula M.K. et al. Cognitive behavior therapy may sustain antidepressant effects of intravenous ketamine in treatment-resistant depression // *Psychother Psychosom*. – 2017. – No. 86. – P. 162–167.
89. Liu R. J., Duman C., Kato T. et al. GLYX-13 produces rapid antidepressant responses with key synaptic and behavioral effects distinct from ketamine // *Neuropsychopharmacology*. – 2017. – Vol. 42, No. 6. – P. 1231–1242.
66. Sanacora G., Smith M.A., Pathak S. et al. Lanicemine: a low-trapping NMDA channel blocker produces sustained antidepressant efficacy with minimal psychotomimetic adverse effects // *Mol Psychiatry*. – 2014. – No. 19 (9). – P. 978–985.
67. Lazarewicz M.T., Ehrlichman R.S., Maxwell C.R. et al. Ketamine modulates theta and gamma oscillations // *J Cogn Neurosci*. – 2010. – No. 22 (7). – P. 1452–1464.
68. Buzsaki G., Wang X.-J. Mechanisms of gamma oscillations // *Annu Rev Neurosci*. – 2012. – No. 35. – P. 203–225.
69. Zanos P., Thompson S. M., Duman R.S. et al. Gould Convergent Mechanisms Underlying Rapid Antidepressant Action // *CNS Drugs*. – 2018, March, 7. – Vol. 32. – P. 197–227. – DOI: 10.1007/s40263-018-0492-x
70. Bjorkholm C., Jardemark K., Schilström B. et al. Ketamine-like effects of a combination of olanzapine and fluoxetine on AMPA and NMDA receptor-mediated transmission in the medial prefrontal cortex of the rat // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2015. – No. 25 (10). – P. 1842–1847.
71. El Iskandrani K.S., Oosterhof C.A., El Mansari M. et al. Impact of subanesthetic doses of ketamine on AMPA-mediated responses in rats: an in vivo electrophysiological study on monoaminergic and glutamatergic neurons // *J Psychopharmacol*. – 2015. – No. 29 (7). – P. 792–801.
72. Pham T.H., Defaix C., Xu X. et al. Common Neurotransmission Recruited in (R,S)-Ketamine and (2R,6R)-Hydroxynorketamine-Induced Sustained Antidepressant-like Effects // *Biol Psychiatry*. – 2018. – No. 84. – P. 3–6.
73. Gigliucci V., O'Dowd G., Casey S. et al. Ketamine elicits sustained antidepressant-like activity via a serotonin-dependent mechanism // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2013. – No. 228. – P. 157–166.
74. Du Jardin K.G., Liebenberg N., Müller H.K. et al. Differential interaction with the serotonin system by S-ketamine, vortioxetine, and fluoxetine in a genetic rat model of depression // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2016. – No. 233. – P. 2813–2825.
75. Du Jardin K.G., Müller H.K., Elfving B. et al. Potential involvement of serotonergic signaling in ketamine's antidepressant actions: a critical review // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2016. – No. 71. – P. 27–38.
76. Gryglewski G., Lanzenberger R., Kranz G.S. et al. Meta-analysis of molecular imaging of serotonin transporters in major depression // *J Cereb Blood Flow Metab*. – 2014. – No. 34. – P. 1096–1103.
77. Spies M., Knudsen G.M., Lanzenberger R. et al. The serotonin transporter in psychiatric disorders: insights from PET imaging // *Lancet Psychiatry*. – 2015. – No. 2. – P. 743–755.
78. Zhao Y., Sun L. Antidepressants modulate the in vitro inhibitory effects of propofol and ketamine on norepinephrine and serotonin transporter function // *J Clin Neurosci*. – 2008. – No. 15. – P. 1264–1269.
79. Yamamoto S., Ohba H., Nishiyama S. et al. Subanesthetic doses of ketamine transiently decrease serotonin transporter activity: APET study in conscious monkeys // *Neuropsychopharmacology*. – 2013. – No. 38. – P. 2666–2674.
80. Pham T.H., Mendez-David I., Defaix C. et al. Ketamine treatment involves medial prefrontal cortex serotonin to induce a rapid antidepressant-like activity in BALB/cJmice // *Neuropharmacology*. – 2017. – No. 112. – P. 198–209.
81. Spies M., James G.M., Berroterán-Infante N. et al. Assessment of Ketamine Binding of the Serotonin Transporter in Humans with Positron Emission Tomography // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2018. – No. 21. – P. 145–153.
82. Yamanaka H., Yokoyama C., Mizuma H. et al. A possible mechanism of the nucleus accumbens and ventral pallidum 5-HT1B receptors underlying the antidepressant action of ketamine: APET study with macaques // *Transl Psychiatry*. – 2014. – No. 4. – P. 342.
83. Du Jardin K.G., Liebenberg N., Cajina M. et al. S-Ketamine Mediates Its Acute and Sustained Antidepressant-Like Activity through a 5-HT1B Receptor Dependent Mechanism in a Genetic Rat Model of Depression // *Front Pharmacol*. – 2018. – No. 8. – P. 978.
84. Grieco S.F., Velmeshev D., Magistri M. et al. Ketamine up-regulates a cluster of intronic miRNAs within the serotonin receptor 2C gene by inhibiting glycogen synthase kinase-3 // *World J Biol Psychiatry*. – 2017. – Vol. 18. – P. 445–456.
85. Zhang K., Dong C., Fujita Y. et al. 5-Hydroxytryptamine-Independent Antidepressant Actions of (R)-Ketamine in a Chronic Social Defeat Stress Model // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2018. – No. 21. – P. 157–163.
86. Williams N.R., Schatzberg A.F. NMDA antagonist treatment of depression // *Current Opinion in Neurobiology*. – 2016. – No. 36. – P. 112–117.
87. FDA News Release. FDA approves new nasal spray medication for treatment-resistant depression; available only at a certified doctor's office or clinic. – March, 5, 2019. – Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-nasal-spray-medication-treatment-resistant-depression-available-only-certified> (accessed June, 30, 2020).
88. Wilkinson S.T., Wright D., Fasula M.K. et al. Cognitive behavior therapy may sustain antidepressant effects of intravenous ketamine in treatment-resistant depression // *Psychother Psychosom*. – 2017. – No. 86. – P. 162–167.
89. Liu R. J., Duman C., Kato T. et al. GLYX-13 produces rapid antidepressant responses with key synaptic and behavioral effects distinct from ketamine // *Neuropsychopharmacology*. – 2017. – Vol. 42, No. 6. – P. 1231–1242.

89. Dwyer J.M., Lepack A.E., Duman R.S. mGluR2/3 blockade produces rapid and long-lasting reversal of anhedonia caused by chronic stress exposure // *J Mol Psychiatry*. – 2013. – No. 1. – P. 15.
90. Witkin J.M., Monn J.A., Li J. et al. Preclinical predictors that the orthosteric mGlu2/3 receptor antagonist LY3020371 will not engender ketamine-associated neurotoxic, motor, cognitive, subjective, or abuse-liability-related effects // *Pharmacol Biochem Behav*. – 2017. – No. 155. – P. 43–55.
89. Dwyer J.M., Lepack A.E., Duman R.S. mGluR2/3 blockade produces rapid and long-lasting reversal of anhedonia caused by chronic stress exposure // *J Mol Psychiatry*. – 2013. – No. 1. – P. 15.
90. Witkin J.M., Monn J.A., Li J. et al. Preclinical predictors that the orthosteric mGlu2/3 receptor antagonist LY3020371 will not engender ketamine-associated neurotoxic, motor, cognitive, subjective, or abuse-liability-related effects // *Pharmacol Biochem Behav*. – 2017. – No. 155. – P. 43–55.

A Fresh Approach to the Pathogenesis of Depression: Is the Appearance of Rapid-Acting Antidepressants Possible?

S.N. Mosolov, E.Yu. Fedorova

Moscow Research Institute of Psychiatry – a branch of the FSBI “National Medical Research Center for Psychiatry and Addiction named after V.P. Serbani” Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY:

Major depressive disorder (MDD) is one of the most common and high-cost mental disorders. Currently, the monoamine theory of depression is relevant, but about 20 years ago, the discovery of the antidepressant properties of ketamine, which is an antagonist of NMDA receptors, served as an impetus for revising the views on the pathogenesis of depression and creating the concept of rapid-acting antidepressants. This review summarizes the mechanism of action of ketamine as a rapid-acting antidepressant and considers the role of glutamatergic and serotonergic systems. The search was carried out on the PubMed and Google Scholar databases for the following keywords: ketamine, NMDA, AMPA, rapid-action antidepressant, glutamatergic system, serotonergic system.

KEY WORDS: ketamine, NMDA, AMPA, rapid-action antidepressant, glutamatergic system, serotonergic system

CONTACTS: profmosolov@mail.ru
<https://orcid.org/0000000257493964>

CITATION: Mosolov S.N., Fedorova E.Yu. A Fresh Approach to the Pathogenesis of Depression: Is the Appearance of Rapid-Acting Antidepressants Possible? // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv*. – 2020. – No. 3. – P. 2–10. – <https://orcid.org/0000000257493964> – DOI: 10.21265/PSYPH.2020.79.58.001