

Фармакодинамика кетамина как свойство «атипичного антидепрессанта»

Д.Н. Кучменко, В.Л. Козловский

Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева

Резюме. Данные последних исследований указывают на то, что для известного с середины 60-х годов XX века кетамина наступил период «реинкарнации». Выявленная даже после однократного введения препарата антидепрессивная активность указала перспективу разработки психотропных средств с быстрым развитием специфического эффекта. Вновь «открытые» клинические эффекты кетамина стали поводом для более глубокого исследования его фармакологических свойств и предметом переосмысления известных данных.

Настоящий обзор посвящен фармакологии кетамина с позиций изменения нейрохимических показателей и связанных с развитием психотропных эффектов.

Ключевые слова: кетамин, фармакодинамика, нейрохимия, атипичный антидепрессант

Pharmacodynamics of ketamine as a property of an «atypical antidepressant»

D.N. Kuchmenko, V.L. Kozlovsky

V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute, Saint-Petersburg

Summary. Data from recent studies indicate that anesthetic ketamine which is known from the middle 60th years of the twentieth century, in a period of “reincarnation”. Antidepressive drug activity, which was detected even after single administration, identified perspectives of development of psychotropic drugs with a rapid specific effect. The newly «discovered» clinical effects of ketamine became an occasion for a more in-depth study of its pharmacological properties and subject of reinterpretation of known data.

This review is concerned with the ketamine pharmacology from the viewpoint of changes neurochemical indicators and associated with the development of psychotropic effects.

Keywords: ketamine, pharmacodynamics, neurochemistry, atypical antidepressant

Проблема преодоления лекарственной резистентности у больных с психическими расстройствами остается актуальной на протяжении многих десятилетий [44]. Несмотря на появление новых психотропных препаратов число пациентов, не отвечающих на них, по-прежнему остается достаточно высоким, так же как и количество больных, имеющих остаточные симптомы после проведенного курса терапии [35]. Поэтому крайне актуальной задачей является разработка способов, позволяющих сравнительно быстро и на продолжительное время купировать симптомы психического расстройства (особенно повышенную суицидальность, тревогу, гетеро- и аутоагрессию).

Сравнительно недавно в мировой литературе появились сообщения о высокой эффективности кетамина при терапии депрессивного расстройства. Выявленное и неоднократно подтвержденное быстрое антидепрессивное действие кетамина в клинических условиях стало обоснованием для исследования NMDA-антагонистов и других модуляторов системы глутамата в качестве новой стратегии терапии большого депрессивного расстройства (БДР). Trullas и Skolnick выдвинули гипотезу, что NMDA-антагонисты могут представлять собой новый класс антидепрессантов. Это направление исследований показало способность NMDA-антагонистов, в том числе дизолципина (также известного как МК-801), формировать у

животных корреляты антидепрессивного эффекта [43], что и традиционные моноаминергические антидепрессанты оказывают влияние на NMDA рецепторы после длительного лечения, тем самым предполагая, что NMDA-модуляции могут представлять собой следующий этап развития эффекта моноаминопозитивных препаратов [39].

Как известно, кетамин получил широкое распространение наряду с анестезиологией в практике терапии ожогов. Известны попытки применения препарата в наркологии, при проведении фармакопсихотерапии у пациентов с аддиктивной патологией [1, 2].

В то же время по этим показаниям препарат не применяется из-за выраженных побочных эффектов и высокого наркоманического потенциала. Среди побочных явлений, формирующихся вслед за назначением кетамина, отмечаются появление психотических расстройств и мнестических нарушений.

Кетамин был синтезирован компанией Parke-Davis в 1963 году и впервые введен человеку в 1964 году [34]. Препарат был разработан в качестве безопасной альтернативы фенциклидину (PCP) и в меньшей степени вызывал побочные эффекты со стороны ЦНС. Одобрен FDA в 1970 году для трех показаний: анестетик для диагностических и хирургических процедур, не требующих релаксации скелетных мышц; для вводной анестезии; в качестве вспомогательного средства

при наркозе закистью азота и для потенцирования его действия. Для достижения стадии хирургического наркоза использовался внутривенно в дозе 1-3 мг/кг [18, 11].

Кетамин метаболизируется до двух основных метаболитов — активного норкетамин и неактивного метаболита. Норкетамин воспроизводит эффекты нативного препарата. После внутривенного введения кетамина уровень норкетамин в плазме повышается, но не менее 2 часов остается ниже концентрации кетамина, определяемого в плазме крови. При пероральном приеме, концентрация норкетамин в плазме превышает таковую нативного препарата (более чем в 4 раза). Период полувыведения кетамина составляет 2-2,5 часа; метаболизируется под воздействием системы цитохрома в печени CYP2B6, CYP3A4 и в меньшей степени CYP2C9. Период полужизни в тканях около 15 мин; биодоступность при внутримышечном введении 93%, при интраназальном 25-50%, при оральном приеме 16-20%.

Кетамин рассматривают как неконкурентный антагонист NMDA рецепторов, блокирующий деполаризацию нейронов на глутамат и аспартат в срезах коры головного мозга крыс [13].

Кроме сказанного в ряде исследований сообщается, что кетамин снижает ответ нейронов на ацетилхолин, препятствуя активации никотиновых рецепторов, и одновременно выступает в качестве ингибитора ацетилхолинэстеразы, повышая уровень ацетилхолина в головном мозге [8, 24, 46]. В других же исследованиях сообщается, что препарат практически не оказывает прямого влияния на никотиновые рецепторы, но блокирует ионные каналы. [45].

Считается, что на M1 холинорецепторы кетамин оказывает слабое влияние [15], так же как и на рецепторы M2 и M3 подтипа. Этим данным противоречит сообщение о том, что кетамин повышает активность мускариновых рецепторов [31].

Напротив, взаимодействие кетамина с альфа1 и бета2-адренорецепторами достаточно выраженное, что может объяснять гемодинамические эффекты препарата [7].

Кетамин оказывает слабое воздействие на серотониновые 5-HT₃ рецепторы [33]. В высоких концентрациях препарат проявляет стимулирующее действие на рецепторы дофамина D₁, D₂ [30, 37]. При этом его активность в отношении стимуляции D₂-рецепторов оказывается выше, чем для рецепторов NMDA [38]. Также кетамин индуцирует мРНК D₂ рецептора [28]. Однако в высокой, но субанестетической концентрации в плазме крови человека не отмечено влияния кетамина на изменение числа D₂ рецепторов или высвобождение дофамина [3].

Кроме того, кетамин и его метаболиты ингибируют транспорт серотонина, норадреналина и дофамина [40], а также препарат и его метаболиты ингибируют процесс дезаминирования моноаминов, увеличивая их концентрации в тканях.

Несмотря на высокий аффинитет кетамина к NMDA рецепторам, его анальгетическую актив-

ность связывают со стимуляцией опиатных рецепторов [42]. Однако в исследованиях *in vitro* у препарата определяются также свойства антагониста опиатных рецепторов. Наиболее высокое сродство кетамин имеет в отношении опиатных мю-рецепторов, более низкое, к каппа- и дельта-рецепторам [41].

Несмотря на отсутствие данных о селективном воздействии кетамина на рецепторы ГАМК [36], в некоторых исследованиях отмечают его модулирующее действие на активность ГАМК-ергической передачи [14, 23].

Кетамин также оказывает прямое действие на некоторые ионные каналы, ингибируя вызванное вератридином поглощение Na⁺ и модулирует Ca²⁺-ток, активируя соответствующую АТФ-азу [4].

За исключением последнего факта все вышеизложенное укладывается в гипотезу стимулирующего действия на моноаминергические процессы в ЦНС, что вполне может объяснять его антидепрессивную активность.

Однако наиболее пристальное внимание большей части современных исследований связано с исследованием молекулярных механизмов модуляции активности в системе глутамата, связанных с ними изменениями пластических функций. Именно они выдвигаются в качестве ключевого компонента модели депрессии при проведении антидепрессивной терапии средствами нового поколения [19]; [Manji, H.K. et al. Enhancing neuronal plasticity and cellular resilience to develop novel, improved therapeutics for difficult-to-treat depression. *Biol. Psychiatry* 53, 707-742 (2003)].

Основным препятствием разработки более эффективных методов лечения аффективных расстройств является ограниченное понимание их патофизиологии, а также механизмов, лежащих в основе эффективности существующих терапевтических процедур [19]. Несмотря на то что, моноаминовая теория была в центре внимания исследований по депрессии более 50 лет, открытие новых методов требует продвижения новых патофизиологических моделей заболевания.

Как известно, глутамат является основным медиатором возбуждающей синаптической передачи в мозге млекопитающих [32]. В нормальных условиях он участвует в синаптической пластичности, что позитивно отражается на процессах обучения и памяти, однако в условиях патологии, он запускает каскад реакций, приводящих к развитию нейродегенерации (эксайт токсичность). Возможность фармакологической регуляции нейротрофических эффектов через активность глутаматергической системы высказывалась более 20 лет назад [20].

Известны два основных подтипа глутаматергических рецепторов в ЦНС: ионотропные и метаботропные. Основное отличие между ними состоит в том, при связывании глутамата с рецептором изменения внутриклеточного гомеостаза являются либо следствием изменения системы вторичных посредников через G-белки (метаботропные

рецепторы), контролирующей каскады метаболических внутриклеточных реакций), либо непосредственно через изменение мембранной проницаемости для катионов (ионотропные рецепторы).

Ионотропные глутаматные рецепторы являются лиганд-зависимыми ионными каналами, которые открываются вследствие присоединяющегося к ним агониста. Среди них выделяют три подгруппы.

AMPA рецепторы (α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол пропионовой кислоты), опосредуют быстрое возбуждение в большинстве синапсов, и несут ответственность за первоначальную реакцию на глутамат. Их активация открывает ионные каналы, через которые Na^+ поступает в клетку, что приводит к перезарядке нейронной мембраны. AMPA рецепторы включают гомо- или гетеромерный комплекс из четырех субъединиц (GluR1 — 4). Из-за различий в выраженности отдельных субъединиц, пост-транскрипционные модификации и альтернативные модификации после сплайсинга определяют разнообразие функций. В зрелых синапсах, AMPA рецепторы, как правило, ко-экспрессируются с NMDA (N-метил-D-аспартат) рецепторами.

Среди катионных рецепторов (КА) выделяют КА1 и КА2 подтипа с соответствующими субъединицами. AMPA рецепторы, как и КА рецепторы являются ионотропными, которые в первую очередь позволяют ионам Na^+ двигаться внутрь клетки, что вызывает быстрое возбуждение в синапсах.

Метаботропные рецепторы глутамата могут быть объединены в три подгруппы на основе сигнальных путей трансдукции, которые они активируют. Первая группа (mGluR1 A-D, mGluR5 A, B) действует в основном через фосфолипазу C-бета и активацию системы вторичных посредников инозитолтрифосфата и диацилглицерола. Вторая группа (mGluR2 и mGluR3) и третья группа (mGluR4, mGluR6, mGluR7, mGluR8) — рецепторы, модулирующие активность аденилатциклаз [9].

NMDA-рецепторы можно было бы выделить в независимый тип рецепторов, поскольку они проявляют свойства как ионных, так и метаболотропных. Как предполагается, они существуют прежде всего в виде тетрамерных комплексов, состоящих из двух обязательных субъединиц NR1 и двух субъединиц NR2. Существует по крайней мере, не менее восьми вариантов соединения субъединиц NR1, четырех NR2 генов (NR2A-D), а также двух NR3 субъединиц (NR3A и NR3B).

NMDA рецепторы в норме, находятся в состоянии покоя под воздействием запирающих эффектов ионов Mg^{2+} . Однако как только окружающая мембрана деполяризуется, эти рецепторы могут быть активированы связыванием в сочетании двух молекул глутамата и двух молекул глицина или D-серина (D-serine) [6]. Место связывания коглицина локализовано в субъединице NR1, глутамата — NR2. Синаптические NMDA рецепторы активируют митоген-активируемую протеинкиназу (AMPK) и фактор транскрипции CREB (cyclic

AMP response element-binding protein), индуцируя экспрессию гена, который кодирует нейротрофический фактор (BDNF) мозга и способствует выживанию нейронов. NMDA рецепторы расположенные вне синаптических образований, определяют сигналы, способствующие гибели клетки [12, 17].

Выявленные случайным образом «быстрые антидепрессивные эффекты» кетамина послужили толчком к изучению механизма развития этого феномена.

В экспериментальных исследованиях были получены убедительные доказательства того, что кетамин вызывает быстрое увеличение числа синапсов и усиление их функциональной активности в коре мозга, что коррелирует с антидепрессивными поведенческими ответами у грызунов [5, 21, 22]. Li и соавторы сообщили, что активация кетаминном белка mTOR («мишень рапамицина у млекопитающих», белок, регулирующий клеточный рост) приводит к повышению уровня синаптических сигнальных белков, наряду с увеличением числа и усилением функционирования новых синапсов в префронтальной коре у крыс [22]. В частности, было отмечено, что кетамин временно повышает уровень фосфорилированного эукариотического фактора инициации 4E-связывающего белка-1 (4E-BP1 — phosphorylated eukaryotic initiation factor 4E-binding protein-1), p70S6 киназы (p70S6K), и mTOR, всех участников mTOR-сигнального метаболического пути, являющихся ключевыми регуляторами трансляции белка. Также установлено, что кетамин вызывает активацию других модуляторов синаптической пластичности: киназы (ERK) и протеинкиназы B (PKB/Akt). Установлено, что их ингибирование предупреждает воздействие кетамина на mTOR. Кетамин также вызывает увеличение уровня нескольких синаптических белков (постсинаптической плотности 95 — PSD95, GLUR-1 и synapsin 1) и повышает возбуждающий постсинаптический потенциал (EPSC) — все это сопровождается быстрым увеличением числа и функциональной активности корковых синапсов.

Autry и соавт. сообщают, что антидепрессивный эффект кетамина мог зависеть от быстрого синтеза мозгового нейротрофического фактора (BDNF) [5]. Кетамин вызывал повышение уровня BDNF в гиппокампе (но не nucleus accumbens), а выключение либо BDNF и/или рецептора нейротрофической тирозинкиназы приводило к блокаде развития антидепрессивного эффекта при введении кетамина. В дальнейшем авторы показали, что блокада кетаминном NMDA рецепторов деактивирует киназу эукариотического фактора элонгации 2 (eEF2), в результате чего уменьшается фосфорилирование eEF2 и увеличивается трансляция BDNF.

Некоторые антидепрессанты и ЭСТ, также вызывают повышение BDNF в гиппокампе, однако это происходит через более длительный промежуток времени, чем после введения кетамина. Клинические исследования показали, что

по направлению к периферии уровень BDNF не увеличивался после введения кетамина [25], но значение этого факта сложно трактовать с учетом потенциальной разности периферического и центрального функционирования BDNF.

Таким образом, эти исследования предоставляют убедительные доказательства участия синаптической пластичности и нейротрофической сигнализации в механизме антидепрессивного действия кетамина. Наблюдаемые метаболические изменения mTOR и BDNF, вызванные антагонистическим действием препарата на NMDA рецепторы, отражают связь с развивающимся антидепрессивным эффектом через активацию нейротрофических и синаптических факторов [10].

Описанные выше исследования выявили, что молекулярные и поведенческие эффекты кетамина блокировались введением антагониста AMPAR (2,3-dihydroxy-6-nitro-7-sulfoamoylbenzo(f)-quinoline), что расширяет выводы предыдущих сообщений [26] и связывает повышение передачи через AMPA рецепторы с синаптической пластичностью. Сказанное иллюстрирует то, что кетамин может блокировать активность NMDA рецепторов и увеличивать активность AMPA сигнализации, стимулируя как синаптическую пластичность, так и нейротрофическую сигнализацию [27].

Любопытно, что кетамин, как и другие антагонисты NMDA, повышает глутаматергическую передачу в коре головного мозга грызунов, возможно, за счет ингибирования гамма-аминомасляной кислоты интернейронов и последующего растормаживания пирамидных нейронов коры [16, 29]. Повышение активности в глутаматергических синапсах пирамидных клеток возможно и за счет снижения функциональной активности ГАМК передачи, что также свидетельствует об увеличении синаптической пластичности в коре мозга под действием кетамина.

Таким образом, представленные данные по центральной фармакологической активности кетамина показывают, что, с одной стороны, препарат обладает типичными свойствами антидепрессантов (блокирует обратный захват моноаминов, имеет аффинитет к основным рецепторным мишеням, что и классические препараты), с другой стороны, в результате действия на систему глутамата способен запускать каскады нейрохимических реакций, стимулирующих нейропластичность. В то же время блокада обратного захвата моноаминов и ГАМК при одновременной активации отдельных подтипов дофаминовых рецепторов формирует предпосылки для развития психотической симптоматики. Факт подобной реципрокности хорошо известен психиатрам на примере развития продепрессивного действия при введении антипсихотиков первого поколения и обострения психотической симптоматики при назначении антидепрессантов стимулирующего действия (особенно необратимых ИМАО). Также следует заметить, что подобные «атипичные» эффекты выявляются у некоторых атипичных антипсихотиков (зипразидон и зотепин), частично блокирующих дофаминовые рецепторы при одновременной блокаде захвата катехоламинов и серотонина. Можно предположить, что подобные «нежелательные» эффекты кетамина в условиях сформированной «депрессивной нейрохимии» могут минимально проявляться у пациентов с тяжелой формой патологии, но наблюдаются в анестезиологической практике и при лечении ожогов, где подобные нарушения химии мозга отсутствуют.

В целом сказанное выше показывает, что направленное воздействие на NMDA рецепторный комплекс может представлять собой стратегию, разработки «улучшенных», быстродействующих антидепрессантов [27].

Литература

1. Крупницкий Е.М., Гриненко А.Я. Стабилизация ремиссий при алкоголизме (путем кетаминотерапии). — Издательство «Гиппократ». — 1996. — С. 11–45.
2. Крупницкий Е.М., Гриненко А.Я. Применение психоделических средств в психиатрии: прошлое, настоящее и будущее. — Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М.Бехтерева. — 1992. — №1. — С. 31–47.
3. Aalto S, Hirvonen J, Kajander J, et al. Ketamine does not decrease striatal dopamine D2 receptor binding in man. — *Psychopharmacology (Berl)*. — 2002. — V. 164. — 401–406.
4. Allaoua H, Chicheportiche R. Anaesthetic properties of phencyclidine (PCP) and analogues may be related to their interaction with Na⁺ channels. — *Eur J Pharmacol*. — 1989. — 163. — P. 327–335.
5. Autry, A.E. et al. NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioural antidepressant responses. — *Nature*. — 2011. — V.475. — P. 91–95.
6. Balazs, R., Bridges, R. J. & Cotman, C. W. *Excitatory Amino Acid Transmission in Health and Disease*. — Oxford University Press. — 2005. — USA. — New York.
7. Bevan RK, Rose MA, Duggan KA. Evidence for direct interaction of ketamine with alpha 1- and beta 2-adrenoceptors. — *Clin Exp Pharmacol Physiol*. — 1997. — V. 24. — P. 923–926.
8. Cohen MG, Chan SL, Bhargava HN, et al. Inhibition of mammalian brain acetylcholinesterase by ketamine. *Biochem Pharmacol*. — 1974. — V. 23. — P. 1647–1652
9. Conn, P. J. Physiological roles and therapeutic potential of metabotropic glutamate receptors. — *Ann. NY Acad. Sci.* — 2003. — V.1003. — P.12–21.
10. Duman, R.S. & Monteggia, L.M. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol. Psychiatry*. — 2006. — V.59. — P. 1116–1127.
11. Green SM, Johnson NE. Ketamine sedation for pediatric procedures: part 2, review and implications. *Ann Emerg Med*. — 1990. — V.19. — P.1033–1046.

12. Hardingham G.E., Fukunaga, Y. & Bading H. Extrasynaptic NMDARs oppose synaptic NMDARs by triggering CREB shut-off and cell death pathways. — *Nature Neurosci.* — 2002. — V.5. — P. 405–414.
13. Harrison N.L., Simmonds M.A. Quantitative studies on some antagonists of N-methyl D-aspartate in slices of rat cerebral cortex. — *Br J Pharmacol.* — 1985. — V.84. — P. 381–391.
14. Heinzel A., Steinke R., Poeppel T.D., et al. S-ketamine and GABA-A-receptor interaction in humans: an exploratory study with I-123-iodazenil SPECT. — *Hum Psychopharmacol.* — 2008. — V. 23. — P. 549–554.
15. Hirota K, Hashimoto Y, Lambert DG. Interaction of intravenous anesthetics with recombinant human M1-M3 Ketamine and Depression 201a 2012 Adis Data Information BV. *CNS Drugs* 2012; 26 (3) muscarinic receptors expressed in Chinese hamster ovary cells. *Anesth Analg.* — 2002. — V. 95. — P. 1607–1610.
16. Homayoun H. & Moghaddam, B. NMDA receptor hypofunction produces opposite effects on prefrontal cortex interneurons and pyramidal neurons. *J. Neurosci.* — 2007. — V.27. — P. 11496–11500.
17. Ivanov A. et al. Opposing role of synaptic and extrasynaptic NMDA receptors in regulation of the extracellular signal-regulated kinases (ERK) activity in cultured rat hippocampal neurons. — *J. Physiol.* — 2006. — V.572 — P. 789–798.
18. Knox JW, Bovill JG, Clarke RS, et al. Clinical studies of induction agents: XXXVI. Ketamine. *Br J Anaesth.* — 1970. — V. 42. — P. 875–885.
19. Krishnan V. & Nestler, E.J. The molecular neurobiology of depression. *Nature.* — 2008. — V. 455. — P. 894–902.
20. Krystal J. H. et al. NMDA agonists and antagonists as probes of glutamatergic dysfunction and pharmacotherapies in neuropsychiatric disorders. *Harv. Rev. Psychiatry.* — 1999. — V.7. — P. 125–143.
21. Li N. et al. Glutamate N-methyl-D-aspartate receptor antagonists rapidly reverse behavioral and synaptic deficits caused by chronic stress exposure. *Biol. Psychiatry.* — 2011. — V.69. — P. 754–761.
22. Li N. et al. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science.* — 2010. — V.329. — P. 959–964.
23. Lin LH, Chen LL, Zirrolli JA, et al. General anesthetics potentiate gamma-aminobutyric acid actions on gammaaminobutyric acid A receptors expressed by *Xenopus* oocytes: lack of involvement of intracellular calcium. *J Pharmacol Exp Ther.* — 1992. — V. 263. — P. 569–578.
24. Lodge D, Anis NA, Burton NR. Effects of optical isomers of ketamine on excitation of cat and rat spinal neurones by amino acids and acetylcholine. *Neurosci Lett.* — 1982. — V. 29. — P. 281–286.
25. Machado-Vieira, R. et al. Brain-derived neurotrophic factor and initial antidepressant response to an N-methyl-D-aspartate antagonist. *J. Clin. Psychiatry.* — 2009. — V. 70. — P.1662–1666.
26. Maeng, S. 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. — V. 63. — P. 349–352.
27. Manji, H.K. et al. Enhancing neuronal plasticity and cellular resilience to develop novel, improved therapeutics for difficult-to-treat depression. *Biol. Psychiatry.* — 2003. — V.53. — P. 707–742.
28. Micheletti G, Lannes B, Haby C, et al. Chronic administration of NMDA antagonists induces D2 receptor synthesis in rat striatum. *Brain Res Mol Brain Res.* — 1992. — V.14. — P. 363–368.
29. Moghaddam, B., Adams, B., Verma, A. & Daly, D. Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex. *J. Neurosci.* — 1997. — V. 17. — P. 2921–2927.
30. Momosaki S, Hatano K, Kawasumi Y, et al. Rat-PET study without anesthesia: anesthetics modify the dopamine D1 receptor binding in rat brain. *Synapse.* — 2004. — V. 54. — P. 207–213.
31. Morita T, Hitomi S, Saito S, et al. Repeated ketamine administration produces up-regulation of muscarinic acetylcholine receptors in the forebrain, and reduces behavioral sensitivity to scopolamine in mice. *Psychopharmacology (Berl).* — 1995. — V. 117. — P. 396–402.
32. Orrego, F. & Villanueva, S. The chemical nature of the main central excitatory transmitter: a critical appraisal based upon release studies and synaptic vesicle localization. — *Neuroscience.* — 1993. — V. 56. — P. 539–555.
33. Rammes G., Rupprecht R., Ferrari U., et al. The N-methyl- D-aspartate receptor channel blockers memantine, MRZ 2/579 and other amino-alkyl-cyclohexanes antagonize 5-HT(3) receptor currents in cultured HEK-293 and N1E-115 cell systems in a non-competitive manner. *Neurosci Lett.* — 2001. — V. 306. — P. 81–84
34. Reich D.L., Silvey G. Ketamine: an update on the first twenty five years of clinical experience. *Can J Anaesth* — 1989. — V. 36. — P. 186–197.
35. Rush, A.J. et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am. J. Psychiatry.* — 2006. — V.163. — P. 1905–1917.
36. Salmi E., Langsjo J.W., Aalto S., et al. Subanesthetic ketamine does not affect 11C-flumazenil binding in humans. *Anesth Analg.* — 2005. — V. 101. — P. 722–725.
37. Seeman P, Guan H.C., Hirbec H. Dopamine D2 high receptors stimulated by phencyclidines, lysergic acid diethylamide, salvinorin A, and modafinil. *Synapse.* — 2009. — V. 63. — P. 698–704.
38. Seeman P, Ko K, Tallerico T. Dopamine receptor contribution to the action of PCP, LSD and ketamine psychotomimetics. *Mol Psychiatry.* — 2005. — V.10. — P. 877–883.
39. Skolnick, P., Layer, R.T., Popik, P., Nowak, G., Paul, I.A. & Trullas, R. Adaptation of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors following antidepressant treatment: implications for the pharmacotherapy of

- depression. *Pharmacopsychiatry*. – 1996. – V.29. – P. 23–26.
40. Smith D.J., Azzaro A.J., Zaldivar S.B., et al. Properties of the optical isomers and metabolites of ketamine on the high affinity transport and catabolism of monoamines. *Neuropharmacology*. – 1981. – V.20. – P. 391–296.
41. Smith D.J., Bouchal R.L., de Sanctis C.A., et al. Properties of the interaction between ketamine and opiate binding sites in vivo and in vitro. *Neuropharmacology*. – 1987. – V. 26. – P. 1253–1260.
42. Smith D.J., Pekoe G.M., Martin L.L., et al. The interaction of ketamine with the opiate receptor. *Life Sci*. – 1980. – V. 26. – P. 789–795.
43. Trullas, R. & Skolnick, P. Functional antagonists at the NMDA receptor complex exhibit antidepressant actions. *Eur. J. Pharmacol.* 185, 1–10 (1990)
44. Undurraga J., Baldessarini R.J. Randomized, placebo-controlled trials of antidepressants for acute major depression: Thirty-year metaanalytic review. *Neuropsychopharmacology*. – 2012. – V.37. – P.851–864.
45. Volle R.L., Alkadhi K.A., Branisteanu D.D., et al. Ketamine and ditran block end-plate ion conductance and [3H] phencyclidine binding to electric organ membrane. *J Pharmacol Exp Ther*. – 1982. — V.221. — 570–576.
46. Weber M, Motin L, Gaul S, et al. Intravenous anaesthetics inhibit nicotinic acetylcholine receptor-mediated currents and Ca²⁺ transients in rat intracardiac ganglion neurons. — *Br J Pharmacol*. – 2005. – V. 144. – P. 98–107.

Сведения об авторах

Козловский Владимир Леонидович — д. м. н., гл. науч. сотр. отделения клинко-экспериментальных исследований новых психотропных средств Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева. E-mail: kvl1958@mail.ru

Кучменко Денис Николаевич — м. н. с. науч. сотр. отделения клинко-экспериментальных исследований новых психотропных средств Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева. E-mail: kuchmenkodenis@gmail.com