

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

УДК: 612.81 + 615.214.2

И.И. Абрамец, Д.В. Евдокимов, Т.О. Зайка

ГАМКЕРГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ
ДЕПРЕССИВНОГО СИНДРОМА

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Реферат. Депрессия как болезнь цивилизации весьма экстенсивно распространяется в последние три десятилетия. Имеется выраженная тенденция, что вскоре это заболевание займет одно из первых мест в общей структуре заболеваемости. Относительно невысокая терапевтическая активность в лечении депрессивного синдрома объясняется отсутствием четких представлений о его патогенезе. Моноаминергическая гипотеза патогенеза депрессии полностью исчерпала возможности лечения заболевания. Разработанные в конце 90-х — начале 2000-х годов нейротрофическая и глутаматергическая гипотезы патогенеза депрессии расширили фармакотерапевтические возможности лечения депрессии. В то же время, механизмы патогенеза депрессии, опосредуемые нейротрансмиттерами с помощью γ -аминомасляной кислоты, разработаны недостаточно. В этом обзоре рассмотрено участие рецепторов γ -аминомасляной кислоты типов А и В нейронов лимбических структур мозга в регуляции эмоций, в патогенезе тревожных и депрессивных расстройств. Обсуждаются возможности использования лигандов указанных рецепторов в качестве психофармакологических средств для лечения депрессии.

Ключевые слова: депрессия, тревога, γ -аминомасляная кислота, рецепторы, агонисты, блокаторы, аллостерические модуляторы.

γ -аминомасляная кислота (ГАМК) — главный тормозный медиатор, на долю которого приходится около 40 % синаптической передачи в мозге млекопитающих. В функциональном отношении ГАМК является антагонистом глутамата, и в здоровом мозге глутамат- и ГАМКергические системы уравнивают друг друга. Отклонения от равновесия приводят к развитию психических и неврологических заболеваний [33]. Представляется, что устранение нарушений ГАМКергической системы способствует нормализации функций глутаматергической системы мозга.

ГАМК образуется из глутамата, который аминокислотным транспортером переносится внутрь везикул, где с помощью глутаматдекарбоксилаз (GAD 65 или 67) трансформируется в ГАМК, которая накапливается в везикулах. Высвобождающаяся из пресина-

прических терминалей ГАМК активирует постсинаптические рецепторы, которые делят на две подгруппы: ионотропные ГАМКА и метаботропные ГАМКВ рецепторы, обеспечивающие гиперполяризации (реже деполяризацию) мембран и угнетение активности нейронов.

1. Нейрохимические и нейрофизиологические процессы, опосредуемые ГАМКА рецепторами

ГАМКА рецепторы обеспечивают лиганд-индуцируемое повышение хлорной проводимости, чаще вызывают гиперполяризацию нейронов. Эти рецепторы являются гетеропентамерами, сформированными из 3 субъединиц, общее число которых достигает 19. Типичный ГАМКА рецептор состоит из двух α , двух β субъединиц и варибельной (γ , δ , ϵ , θ , или π) субъединицы [48]. Ситуация осложняется еще и тем, что существуют 6 изоформ α ($\alpha 1$ – $\alpha 6$) и по три изоформы β ($\beta 1$ – $\beta 3$) и γ ($\gamma 1$ – $\gamma 3$) субъединиц.

С помощью электронномикроскопических исследований выявлена как синаптическая, так и пери- и экстрасинаптическая локализация ГАМКА рецепторов, причем плотность рецепторов максимальная в постсинаптических уплотнениях [47]. Синаптическую локализацию имеют чувствительные к модулирующему действию бензодиазепинов ГАМКА рецепторы субъединичной композиции $\alpha 1\beta 2\gamma 2$, доля которых составляет 60 % всех ГАМКА рецепторов; 20–10 % приходится на долю рецепторов композиции $\alpha 2\beta 3\gamma 2$ и $\alpha 3\beta 1-3\gamma 2$; на долю рецепторов композиции $\alpha 5\beta 1/3\gamma 2$ приходится около 5 % всех ГАМКА рецепторов [44]. Все перечисленные типы ГАМКА рецепторов обладают низким сродством к медиатору (соответствующему концентрации ГАМК в синапсе) и подвержены быстрой десенситизации при взаимодействии с медиатором. Эти рецепторы опосредуют длящиеся доли секунды фазическое

торможение. Позитивные модуляторы этих рецепторов — бензодиазепины — только в редких случаях демонстрируют антидепрессивную активность, но обладают выраженным анксиолитическим действием [28].

ГАМКА рецепторы субъединичной композиции $\alpha 4\beta 1-3\delta$, $\alpha 6\beta 1-3\delta$ и $\alpha 5\beta 1-3\gamma 2$ имеют преимущественную экстрасинаптическую локализацию [17]. Эти рецепторы нечувствительны к бензодиазепинам, обладают высоким сродством к ГАМК, и взаимодействуют с нейростероидами и общими анестетиками. Трансмембранные токи, опосредуемые активацией этих рецепторов, слабо подвержены десенситизации, персистентны во времени и обеспечивают тоническое торможение активности нейронов, которое устраняется высокими дозами блокаторов ГАМКА рецепторов [56].

Биохимические исследования указывают на возможное вовлечение ГАМКергических механизмов в развитие аффективных расстройств. Так, показано, что у больных депрессией снижены уровни GAD67, фермента, превращающего глутамат в ГАМК, в мозге и ГАМК в плазме крови, но выявлена ап-регуляция ГАМКА рецепторов различной субъединичной композиции в передней поясной и дорсолатеральной префронтальной коре (ПФК) [18, 25]. В посмертных препаратах мозга у больных депрессией установлено уменьшение количества кальбиндин-иммунореактивных ГАМКергических нейронов на 50 % в дорсолатеральной ПФК (во 2/3 слоях) и размера их сомы на 18 %; в орбитофронтальной коре выявлена лишь тенденция к снижению данной популяции нейронов. Что касается парвальбумин-иммунореактивных нейронов, то их количество не изменялось [52]. Уменьшение кортикального уровня ГАМК характерно для униполярной, но не биполярной депрессии. Среди больных с униполярной депрессией дефицит ГАМК наблюдается при меланхолической и психотической, но не при атипичной форме депрессии [34].

Ослабление ГАМКергического торможения в ЦНС наблюдали в условиях моделирования депрессивного синдрома, вызываемого генетическими манипуляциями и воздействием стресса. В исследованиях на гетерозиготных мышцах с нарушением экспрессии везикулярной транслоказы глутамата 1 (VGluT1) выявлено уменьшение примерно на 20 % резервного пула синаптических везикул в возбуждающих терминалях в гиппокампе без изменения уровня глутамата во фронтальной коре и гиппокампе, но достоверное снижение на 35–45 % уровня ГАМК в указанных структурах; поведенческие изменения характеризовались увеличением времени иммо-

билизации в тесте вынужденного плавания, ростом тревожности, нарушением долгосрочной декларативной памяти [58]. Поскольку повреждение везикулярных транслоказ глутамата сопровождается ослаблением глутаматергической синаптической передачи, то создается впечатление, что глутаматергический дефицит вызывает нарушение активности в первую очередь ГАМКергических интернейронов. Очевидно, что ослабление глутаматергического драйва приводит к угнетению функции ГАМКергических интернейронов и сопровождается уменьшением высвобождения медиатора, снижением его уровня во внеклеточных пространствах.

Стресс, особенно хронический, является фактором который индуцирует депрессивный синдром или отягощает течение депрессивных и тревожных расстройств [42]. В условиях хронического стресса происходит падение уровней нейростероидов — продуктов метаболизма прогестерона, кортикостерона и др. Нейростероиды действуют преимущественно на ГАМКА рецепторы, содержащие δ субъединицу, для которых они являются позитивными аллостерическими модуляторами [61]. Поэтому дефицит нейростероидов приводит к ослаблению тонического торможения и повышению электрической возбудимости нейронов лимбических структур [42]. Кроме того, нейростероиды могут изменять экспрессию ГАМКА рецепторов в синапсах и внесинаптических участках нейронов [43]. Хронический холодный стресс снижает концентрацию ГАМК в коре, гипоталамусе, обонятельных луковицах и это является следствием уменьшения экспрессии глутаматдекарбоксилаз, хотя, хронический умеренный стресс усиливает, а плавающий стресс не меняет экспрессию этих ферментов [2]. Хронический стресс может также менять субъединичную композицию ГАМКА рецепторов. В условиях хронической социальной изоляции животных выявлено угнетение экспрессии $\alpha 1$ и $\alpha 2$, но усиление экспрессии $\alpha 4$ и $\alpha 5$ субъединиц в нейронах фронтальной коры [41].

Тем не менее, остается не ясным, каким образом недостаточность тормозной ГАМКергической системы мозга приводит к развитию депрессивного синдрома. Исследования, выполненные на мышцах, экспрессирующих укороченный сплайсинговый вариант белкового продукта гена DISC1, в какой-то степени проливают свет на эту проблему. У людей мутация этого гена передается по наследству и у носителей этой мутации довольно часто встречаются шизофрения, большая или биполярная депрессия [7]. У Disc1 мышей не вы-

явлено нарушений в тесте предпочтения раствора сахарозы (гедоническое поведение), но в тестах подвешивания за хвост (ТПХ) и вынужденного плавания наблюдали увеличение времени иммобилизации на 35 % и 18 % соответственно, хотя общая двигательная активность не отличалась от контрольных мышей. Рабочая память, пространственное обучение и уровень тревожности были приблизительно одинаковы у мутантных и контрольных мышей. Следовательно, *Disc1* мыши образец «чистого» фенотипа депрессивного поведения отчаяния, но не ангедонии. Как во время ТПХ, так и в покое и при движениях в семейной клетке у крыс *Disc1* выявлены снижения амплитуд и мощности в тета-(6–12 Гц) и гамма-(30–50, но не 80–100 Гц) диапазонах. Мощность тета- и низкочастотного гамма-ритмов линейно коррелировали со временем иммобилизации в ТПХ, но не в семейной клетке. Ослабление мощности низкочастотной гамма активности в покое предопределяет увеличение времени иммобилизации в ТПХ [54].

Одной из важнейших характеристик кортикальной активности являются осцилляции в гамма диапазоне, возникающие в результате синхронных колебаний мембранного потенциала нейронов. Эти колебания наблюдаются во время активного бодрствования, при поведенческих актах, требующих внимания, особенно в гиппокампе при обследовании новых объектов [10]. Активность в гамма диапазоне играет важную роль в распространении информации в кортикальных структурах. Синхронизируя спайковую активность множества нейронов, гамма осцилляции позволяют этим нейронам кооперировать, что облегчает передачу информации [62]. Когда две группы нейронов осциллируют синхронно, это позволяет им синергично возбуждать нейроны мишени. Осцилляции в гамма диапазоне в коре возникают в результате синаптических взаимодействия в возвратной сети пирамидные нейроны — парвальбумин-позитивные быстро разряжающиеся интернейроны (БРИн) — пирамидные нейроны. В исследованиях на гиппокампе установлено, что гамма активность в основном определяется БРИн [30]. Эти нейроны должны разряжаться синхронно в результате скоординированного драйва со стороны пирамидных нейронов. В неокортексе имеется специальная группа постоянно разряжающихся пирамидных нейронов, вовлеченных в генерацию гамма осцилляций, тем не менее, БРИн играют решающую роль в этом процессе [22].

Морфологические исследования мозга *Disc1* мышей выявили снижение количества парвальбумин-позитивных БРИн в прелимби-

ческой коре и области CA1 гиппокампа примерно на 40 %, но не в вентро-орбитальной коре. При этом, в пирамидных нейронах глубоких слоев прелимбической коры выявлено снижение частоты миниатюрных (м)ТПСТ. Уменьшение количества БРИн сопровождалось потерей примерно на 40 % количества аксонных терминалей, экспрессирующих ПВ и везикулярный транспортер глутамата (VGAT). Также выявлены изменения функционирования БРИн. В условиях совместной регистрации пар БРИн — пирамидный нейрон 5 слоя выявлено существенное снижение амплитуд ТПСТ, обусловленное уменьшением количества мест высвобождения медиатора (N_r). С другой стороны, ослаблен глутаматергический драйв БРИн аксонными коллатеральными пирамидных нейронов, о чем свидетельствует снижение частоты мВПСТ [54]. Следовательно, дефекты развития БРИн в прелимбической коре и гиппокампе *Disc1* мышей является причиной угнетения осцилляций в тета и гамма диапазонах, в результате чего нарушается взаимодействие лимбических структур, регулирующих эмоции и мотивации, что приводит к развитию поведенческой беспомощности.

Клинически активные антидепрессанты способствуют ослаблению нарушений осцилляторной активности при депрессии. Некоторые ГАМКергические средства обладают подобным действием. Парциальные инверсивные агонисты бензодиазепиновых сайтов в структуре ГАМКА рецепторов, обладающие свойствами негативных аллостерических модуляторов этих рецепторов (вещества L-655,708 и MRK-016), усиливают когерентную активность в гиппокампе [26]. Хронический умеренный стресс уменьшает в корковых структурах количество экспрессирующих соматостатин (ССТ) Ин; у мышей с генетической делецией ССТ выявлено повышение тревожности и развитие поведенческой депрессии [38]. ССТ Ин иннервируют отдаленные от сомы участки дендритов пирамидных нейронов коры и гиппокампа. Интересно, что $\alpha 5$ ГАМКА рецепторы экспрессируют преимущественно на дендритных ветвях нейронов, а ГАМКА рецепторы с $\alpha 1$ или $\alpha 2$ субъединицами — в соме или вблизи сомы [49]. Следовательно, ослабление тонического торможения дендритов пирамидных нейронов может быть одной из причин роста тревожности, поскольку хронический стресс угнетает экспрессию $\alpha 1$, $\alpha 2$ и $\alpha 3$ ГАМКА рецепторов, но вызывает ап-регуляцию $\alpha 4$ и $\alpha 5$ ГАМКА рецепторов, а избирательный позитивный аллостерический модулятор $\alpha 1$ – $\alpha 3$ и $\alpha 5$ ГАМКА рецепторов диазепам в этих условиях де-

монстрирует выраженное анксиолитическое действие [5].

Известно, что введение бензодиазепинов вызывает когнитивные нарушения. Из разных типов ГАМКА рецепторов, с которыми взаимодействуют бензодиазепины именно α 5ГАМКА рецепторы наиболее вероятно опосредуют эти нарушения. Это обусловлено несколькими моментами. Во-первых, локализацией этого подтипа рецепторов во фронтальной коре и гиппокампе. Во-вторых, негативный аллостерический модулятор α 5ГАМКА рецепторов R04938581, который ослабляет ГАМКергическое торможение, устраняет дефицит пространственной памяти и обучения, нарушения синаптической пластичности и нейрогенез в гиппокампе при моделировании синдрома Дауна у мышей [40]. Кроме того, в исследованиях на культивируемых срезах префронтальной коры установлено, что неселективный позитивный аллостерический модулятор ГАМКА рецепторов диазепам угнетал частоту разрядов нейронов; селективный в отношении α 5ГАМКА рецепторов позитивный модулятор SH-053 увеличивал, а селективный негативный модулятор L 655,708 снижал продолжительность интервалов между спонтанными вспышками активности нейронов [15]. В-третьих, в передней поясной и дорсолатеральной ПФК (2–6 слой) больных моно- и биполярной депрессией выявлено усиление экспрессии гена GABRA5 [13]. Таким образом, усиление экспрессии α 5ГАМКА рецепторов в коре и гиппокампе в условиях хронического стресса или депрессии приводит к нарушениям функциональной активности лимбических структур, контролирующей эмоции и мотивации.

Установлено, что воздействие хронического стресса или хроническое введение грызунам кортикостерона угнетает глутаматергическую синаптическую передачу в стресс-сенситивных областях лимбической системы: мПФК и гиппокампе. Действительно, в этих условиях наблюдали уменьшение амплитуд миниатюрных и вызванных ВПСП в синапсах пирамидных нейронов 5 слоя мПФК и в синапсах темпоро-гиппокампального пути [1, 19, 35]. Нарушение возбуждающей передачи в синапсах лимбических структур в этих условия объясняют дефосфорилированием и усилением эндоцитоза содержащих ГлуА1 субъединицу AMPA глутаматных рецепторов. В последнее время накапливаются данные, согласно которым нейрофизиологическая основа депрессивного синдрома — угнетение глутаматергической синаптической передачи в кортико-мезолимбической системе регуляции мотиваций и вознаграждения

[57]. Действительно, общим звеном в действии принципиально различных веществ с антидепрессивной активностью (ингибиторы обратного захвата серотонина, кетамин, скополамин) является усиление функции глутаматергических синапсов в первую очередь за счет увеличения плотности постсинаптических AMPA рецепторов [11, 32, 60].

В этой связи возникает резонный вопрос — может ли ГАМКергическая система модулировать функционирование глутаматергических синапсов? В исследованиях на культивируемых срезах гиппокампа установлено, что мутация β 3 субъединицы (S408/9A) уменьшала ее связывание с адаптерным белком AP-2, регулирующим эндоцитоз рецепторов, в результате чего в нейронах, экспрессирующих мутантную субъединицу, увеличивалось количество и размеры ингибиторных синапсов, приводящее к усилению тормозной синаптической передачи; помимо этого выявлено уменьшение количества зрелых шипиков и снижение уровня формирующего глутаматергические синапсы белка PSD-95, причем дефицит возбуждающих синапсов обращался блокадой ГАМКА рецепторов [29]. С другой стороны, негативный аллостерический модулятор α 5ГАМКА рецепторов L 655,708, ослабляющий опосредуемое этими рецепторами торможение активности нейронов, восстанавливал угнетенную хроническим стрессом передачу в темпоро-гиппокампальных синапсах и усиливал экспрессию ГлуРА1 субъединица AMPA рецепторов [19]. Следовательно, избыточное ГАМКергическое торможение вызывает функциональные и морфологические нарушения активности глутаматергических синапсов в лимбических структурах мозга.

В тоже время, позитивный аллостерический модулятор α 5ГАМКА рецепторов SH-053, который усиливал ГАМКергическое торможение в лимбических структурах, снижал обусловленный хроническим стрессом повышенный уровень тревожности у самок, но не самцов мышей линии C57BL/6J [50]. Хотя депрессия и тревожность высоко коморбидны, можно думать, что эти два синдрома имеют различную нейрохимическую природу, реализуемую разными структурами лимбической системы. Имеются данные, что генерализация тревоги и страха обусловлена снижением активности α 5ГАМКА рецепторов в центральном ядре миндалина [9]. С другой стороны, в исследованиях на подвергнутых воздействию хронического защитного социального стресса мышах установлено повышение уровней тревожности и депрессивности. При этом наблюдали снижение активности

проекционных нейронов прелимбической коры, обусловленное усилением экспрессии холецистокининовых В рецепторов; однако оптогенетическая стимуляция проекций мПФК к миндалине блокировала только анксиогенный эффект холецистокинина, а стимуляция кортикоаккубентных проекций обращала проявления депрессии (социальное отторжение и снижение предпочтения растворов сахарозы), но не анксиогенный эффект пептида [59].

На основании вышесказанного можно думать, что анксиолитическое действие психотропных средств может быть обусловлено усилением опосредуемого ГАМКА рецепторами, содержащими $\alpha 5$ и $\alpha 2$ субъединицы, торможения преимущественно в миндалинах. Что касается антидепрессивного действия, то оно требует ослабления опосредуемого $\alpha 5$ ГАМКА рецепторами торможения активности нейронов ПФК, прилежащего ядра и гиппокампа. Тем не менее, некоторые формы депрессивного синдрома требуют усиления ГАМКергического торможения в лимбических структурах. Это относится к послеродовой депрессии и колебаниям настроения во время оварияльного цикла, в основе которых лежит снижение секреции прогестерона и биосинтеза нейростероидов (аллопрегнанола). Эти стероиды регулируют экспрессию δ ГАМКА рецепторов, опосредующих тоническое торможение нейронов лимбических структур, и в условиях их дефицита селективные в отношении δ ГАМКА рецепторов агонисты (габаксодол, ТНIP) ослабляют тревожные и депрессивные симптомы [39].

2. Нейрохимические и нейрофизиологические процессы, опосредуемые ГАМКВ рецепторами

Помимо ионофорных ГАМКА рецепторов медиатор может активировать расположенные в синапсах и экстраинаптически ГАМКВ рецепторы. Последние являются G белок-зависимыми метаботропными рецепторами третьего класса. Это гетеродимеры, состоящие из ГАМКВ1а, ГАМКВ1b и ГАМКВ2 субъединиц [16]. Активация ГАМКВ рецепторов вызывает гиперполяризацию нейронов в результате угнетения активности Ca^{2+} каналов, либо активации $Kir3$ калиевых каналов. Через посредство G_i или G_o белков ГАМКВ рецепторы могут угнетать или усиливать продукцию цАМФ в нейронах. В настоящее время имеются агонисты (баклофен, лезогабаран), ортостатические антагонисты (CGP36742, CGP54626, SCH50911) и позитивные аллостерические модуляторы (CGP7930, GS39783) ГАМКВ рецепторов [20].

В исследованиях у больных депрессией выявлен дефицит опосредуемого ГАМКА и

ГАМКВ рецепторами коркового торможения [37]. В посмертных препаратах мозга больных депрессией выявлено снижение экспрессии ГАМКВ1b субъединицы в области СА3 гиппокампа и почти двукратное (но статистически недостоверное) усиление экспрессии ГАМКВ2 субъединицы в орбитофронтальной коре [21], хотя у жертв суицида изменений количества сайтов специфического связывания лигандов ГАМКВ рецепторов во фронтальной и височной коре не выявлено. Даун-регуляция ГАМКВ рецепторов и ослабление пресинаптического высвобождения ГАМК описаны у животных с выученной беспомощностью и после удаления обонятельных луковиц [8, 14]. Хроническое болевое раздражение лап у мышей вызывает даун-регуляцию ГАМКВ1 субъединицы и $Kir3$ калиевых каналов, в результате чего повышается функциональная активность нейронов латеральной уздечки — структуры, кодирующей аверсивный опыт [36].

С другой стороны, имеются убедительные данные, согласно которым хроническое введение антидепрессантов стимулирует функциональную активность ГАМКВ рецепторов в гиппокампе и дорсальном роге спинного мозга [53]. На фоне хронического введения антидепрессантов выявлено усиление вызываемого баклофеном образования цАМФ в гиппокампе и спинном мозге. Баклофен на фоне хронического введения амитриптилина или электросудорожного воздействия сильнее угнетал вызываемое избытком K^+ высвобождение серотонина в коре мышей [23]. Это может указывать на то, что антидепрессанты увеличивают количество ГАМКВ рецепторов в исследуемых структурах мозга. Однако такому представлению противоречат два факта. Во-первых, антагонисты ГАМКВ рецепторов обладают антидепрессанто-подобным действием, во-вторых, генетическая блокада этих рецепторов снижает уровень депрессивности [45, 46]. Но антидепрессанто-подобное действие антагонистов ГАМКВ рецепторов развивается только при их хроническом введении, когда увеличивается количество ГАМКВ рецепторов. Что касается генетической делеции ГАМКВ рецепторов, то нельзя исключить возможности, что наблюдаемый в этих условиях антидепрессивный фенотип может быть следствием развития адаптивных механизмов.

Ситуация осложняется еще и тем, что, как оказалось, ГАМКВ рецепторы необходимы для развития быстрого антидепрессивного действия кетамина и других блокаторов НМДА глутаматных рецепторов, поскольку антагонисты ГАМКВ рецепторов при однократном введении предотвращают антиде-

прессивное действие блокаторов НМДА рецепторов [64]. В исследованиях на грызунах установлено, что блокаторы НМДА рецепторов AP-5 и Ro-25-6981 оказывали антидепрессанто-подобное действие, уменьшая время иммобилизации в тесте вынужденного плавания и ТПХ. В этих условиях наблюдали усиление экспрессии ГАМКВ2 субъединицы и обеспечивающего взаимодействие ГАМКВ рецепторов с калиевыми каналами Kir3 регуляторного белка 14-3-3η, рост в мембранах дендритов количества ГАМКВ рецепторов, но снижение числа Kir3. С другой стороны, вызванная социальным защитным стрессом поведенческая депрессия характеризовалась снижением уровней ГАМКВ рецепторов и 14-3-3η без изменения уровня Kir3 [63], что подтверждает ранее высказанные предположения о гипоактивности ГАМКВ рецепторов при депрессивном синдроме.

Быстрый антидепрессивный эффект блокаторов НМДА глутаматных рецепторов опосредован повышением активности mTORC1 киназы, усилением трансляции основного нейротрофина мозга BDNF и ГлуР1 субъединицы AMPA глутаматных рецепторов. Блокаторы НМДА рецепторов угнетают экспрессию регуляторного белка 14-3-3 η, в результате чего нарушается взаимодействие ГАМКВ рецепторов с Kir3, но облегчается позитивное взаимодействие ГАМКВ рецепторов с потенциалозависимыми Ca²⁺ каналами L-типа, приводящее к росту цитоплазматической концентрации Ca²⁺ в дендритах и повышению активности mTORC1 киназы, ростом уровня нейротрофина BDNF и плотности AMPA рецепторов [64].

Есть еще один интересный аспект взаимодействия НМДА и ГАМКВ рецепторов. Установлено, что активация НМДА рецепторов в культивируемых нейронах гиппокампа вызывает динамин-зависимый эндоцитоз ГАМКВ рецепторов, который индуцируется фосфорилированием 867 остатка серина во внутриклеточном C конце ГАМКВ1 субъединицы кальций/кальмодулин-зависимой протеинкиназой II [24]. Однако в нейронах коры и гиппокампа есть две основные популяции НМДА рецепторов — субъединичной композиции NR1/NR2A и NR1/NR2B, которые различаются локализацией и процессами трансдукции. Рецепторы, содержащие 2A субъединицу имеют преимущественно синаптическую локализацию и активируют различные протеинкиназы, а рецепторы с 2B субъединицей располагаются преимущественно экстраклеточными и активируют протеинфосфатазы и механизмы апоптоза нейронов [27]. Активация синаптических НМДА рецепторов усиливает рециклинг и поверхностную

экспрессию ГАМКВ рецепторов; активация же внесинаптических агонист-предпочитающих рецепторов, содержащих 2B субъединицу, вызывает интернализацию и деградацию ГАМКВ рецепторов и ухудшает функциональное состояние нейронов [31]. Обращает на себя внимание то, что при моделировании стресс-индуцируемой поведенческой депрессии и у больных депрессией во внесинаптических пространствах мозга повышен уровень глутамата и/или агонистов НМДА рецепторов (хинолиновая кислота), достаточный для активации внесинаптических НМДА рецепторов, а блокаторы содержащих 2B субъединицу НМДА рецепторов обладают выраженным антидепрессивным действием [51].

3. Нейрофармакология лигандов рецепторов ГАМК

Лечение резистентных к традиционным антидепрессантам форм депрессии, что лишний раз подчеркивает ее нейрхимическую и нейрофизиологическую гетерогенность, является чрезвычайно сложной проблемой. В доклинических и в меньшей степени в клинических исследованиях выявлена терапевтическая активность веществ, модулирующих активность глутаматергической системы мозга — блокаторов НМДА и потенциаторов AMPA глутаматных рецепторов, блокаторов метаботропных глутаматных рецепторов [4, 6, 12, 51, 65].

Что касается ГАМКергической системы мозга, то представляется, что в качестве веществ с антидепрессанто-подобным действием могут быть использованы лиганды α5ГАМКА и ГАМКВ рецепторов. Как упоминалось ранее негативные аллостерические модуляторы α5ГАМКА рецепторов — L-655,708, MRK-016 и RO4938581 — усиливают когнитивные процессы, облегчают обучение, устраняют дефицит пространственной памяти при моделировании синдрома Дауна у мышей; восстанавливают предпочтение потребления растворов сахарозы и увеличивают социальное взаимодействие, а также усиливают экспрессию ГлуА1 субъединицы в темпоро-гиппокампальных синапсах, нарушенные воздействием хронического умеренного стресса на протяжении 6 недель [28, 32]. Существенно, что антидепрессанто-подобное действие указанных веществ развивается в течение суток, как и у блокаторов НМДА рецепторов, но в отличие от последних не сопровождается галлюциногенным, просудорожным и анксиогенным действием [3]. Тем не менее, поскольку уровень тревоги и страха контролируется α5ГАМКА рецепторами в центральном ядре миндалины, исполь-

зование негативных аллостерических модуляторов $\alpha 5$ ГАМКА рецепторов для лечения резистентных к антидепрессантам форм депрессии с выраженным тревожным синдромом требует осторожности.

Ситуация с лигандами ГАМКВ рецепторов более неопределенная. Использование в качестве антидепрессантов ортостатических блокаторов ГАМКВ рецепторов не имеет преимуществ по сравнению с классическими антидепрессантами, поскольку их действие развивается только при хроническом введении и зависит от функциональной активности серотонинергических нейронов [55]. Агонисты ГАМКВ рецепторов (баклофен), обладая анксиолитическим действием (хотя ряд авторов считает этот эффект вторичным), сильно угнетают двигательную активность, вызывают гипотермию и ухудшают течение депрессии. В тоже время, позитивные аллостерические модуляторы ГАМКВ рецепторов CGP7930 и CGP7930 лишены гиподинамического и гипотермического действия и обладают анксиолитическим действием. Поскольку антидепрессанто-подобное действие блокаторов НМДА рецепторов существенно ослабляется в условиях блокады ГАМКВ рецепторов их стимуляция позитивными аллостерическими модуляторами, но не полными агонистами может усиливать антидепрессанто-подобное действие блокаторов НМДА рецепторов. Это диктует необходимость исследования в клинических условиях совместного применения этих двух групп веществ для лечения резистентных форм депрессии.

I.I. Abramets, D.V. Evdokimov, T.O. Zayka

THE GABAERGIC MECHANISMS OF PATHOGENESIS AND TREATMENT OF DEPRESSIVE SYNDROME

Abstract. *Depression as illness of civilization is spreading very extensively in last three decades. It is pronounced trend that this disease take up one from top in general structure of diseases. Comparatively mild therapeutic activity in the treatment of depression is explaining by lack of clear apprehensions about pathogenesis of depression. The monoaminergic hypothesis of pathogenesis of depression exhausted overall the possibilities of treatment of depression. The neurotrophic and glutamatergic hypothesis of pathogenesis of depression developed at 90-th year-end — at the first of the 2000-th years expanded pharmacotherapeutic possibilities of disease treatment. However, the mechanisms of pathogenesis of depression mediated by γ -aminobutyric acid were developed poorly. It was viewed participation of receptors of γ -aminobutyric acid types A and B of brain limbic structures neurons in the regulation of emotion and in pathogenesis of anxiety and mood disorders in this review. It was discussed the possibilities of GABA receptor ligands usage as psychopharmacologic drugs for treatment of depression.*

Key words: *depression, anxiety, γ -aminobutyric acid, receptors, agonists, antagonists, allosteric modulators.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Сидорова Ю.В. Нарушения психических процессов при длительном введении глюкокортикоидов в эксперименте и вероятные пути их коррекции / Ю.В. Сидорова, Д.В. Евдокимов, И.И. Абрамец // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2016. – №1. – С. 27–35.
2. Acosta G.B. Area-dependent changes in GABAergic function after acute and chronic cold stress / G.B. Acosta M.E. Otero Losada M.C. Rubio // *Neurosci. Lett.* – 1993. Vol. 154, № 2. – P. 175–178.
3. Atack J.R. In vitro and in vivo properties of 3-tert-butyl-7-(5-methylisooxazol-3-yl)-2-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-ylmethoxy)-pyrazolo[1,5-d]-[1,2,4] triazine (MRK-016), a GABAA receptor $\alpha 5$ subtype-selective inverse agonist / J.R. Atack, K.A. Maubach, K.A. Wafford, D. O'Connor, A.D. Rodrigues, D. Evans et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2009. Vol. 331, N 3. – P. 470–484.
4. Bai F. Chronic AMPA receptor potentiator (LY451646) treatment increases cell proliferation in adult rat hippocampus / F. Bai, M. Bergeron, D.L. Nelson // *Neuropharmacol.* – 2003. Vol. 44, N 6 – P. 1013 – 1021.
5. Behlke L.M. A pharmacogenetic 'Restriction-of-Function' approach reveals evidence for anxiolytic-like actions mediated by alpha5-containing GABA receptors in mice / L.M. Behlke, R.A. Foster, J. Liu, D. Benke, R.S. Benham, A.J. Nathanson et al // *Neuropsychopharmacol.* – 2016. Vol. 41, № 10. – P. 2492–2501.
6. Belozertseva I.V. Antidepressant-like effects of mGluR1 and mGluR5 antagonists in the rat forced swim and the mouse tail suspension tests / I.V. Belozertseva, T. Kos, P. Popik, W. Danysz, A.Y. Beshpalov // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2007. – Vol. 17, № 3. – P. 172–179.
7. Blackwood D.H. Schizophrenia and affective disorders – cosegregation with a translocation at chromosome 1q42 that directly disrupts brain-expressed genes: clinical and P300 findings in a family / Blackwood D.H., Fordyce A., Walker M.T., St Clair M.D., Porteous D.J., Muir W.J. // *Am J Hum Genet.* – 2001. – № 69 (2). – С. 428 – 433.
8. Borsini F. Effect of GABAergic drugs in the behavioral 'despair' test in rats / F. Borsini, S. Evangelista, A. Meli. // *Eur. J. Pharmacol.* – 1986. – Vol. 121, № 2. – P. 265 – 268.
9. Botta P. Regulating anxiety with extrasynaptic inhibition / P. Botta, L. Demmou, Y. Kasugai, M. Markovic, C. Xu, J.P. Fadok et al. // *Nat. Neurosci.* – 2015. – Vol. 18, № 9. – P. 1493 – 1500.
10. Bragin A. Gamma (40-100 Hz) oscillation in the hippocampus of the behaving rat / A. Bragin, G. Jando, Z. Nadasdy, J. Hetke, K. Wise, G. Buzsaki // *J. Neurosci.* – 1995. – Vol. 15, № 1. – P. 47 – 60.
11. Cai X. Local potentiation of excitatory synapses by serotonin and its alteration in rodent models of depression / X. Cai, A.J. Kallarackal, M.D. Kvarita, S. Goluskin, K. Gaylor, A.M. Bailey et al. // *Nat. Neurosci.* – 2013. – Vol. 16, № 3. – P. 464 – 472.
12. Chaki S. MGS0039: a potent and selective group II metabotropic glutamate receptor antagonist with antidepressant-like activity / S. Chaki, R. Yoshikawa, S. Hirota // *Neuropharmacology.* – 2004. – Vol. 46, № 3. – P. 457 – 467.
13. Choudary P.V. Altered cortical glutamatergic and GABAergic signal transmission with glial involvement in depression / P.V. Choudary, M. Molnar, S.J. Evans, H. Tomita, J.Z. Li, M.P. Vawter et al. // *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* – 2005. – Vol.102, № 43. – P. 15653 – 15658.
14. Delini-Stula A. Influence of baclofen and GABA-mimetic agents on spontaneous and olfactory-bulb-ablation-induced muricidal behaviour in the rat / A. Delini-Stula, A. Vassout // *Arzneimittelforschung.* – 1978. – Vol. 28, № 9. – P. 1508 – 1509.
15. Drexler B. Enhancing the function of alpha5-subunit-containing GABAA receptors promotes action potential firing of neocortical neurons during up-states / B.

- Drexler, S. Zinser, S. Huang, M.M. Poe, U. Rudolph, J.M. Cook et al. // *Eur. J. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 703, № 1-3. – P. 18 - 24.
16. Enna S.J. GABAB receptor alterations as indicators of physiological and pharmacological function / S. J. Enna, N.G. Bowery // *Biochem. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 68, № 8. – P. 1541 – 1548.
 17. Farrant M. Variations on an inhibitory theme: phasic and tonic activation of GABAA receptors / M. Farrant, Z. Nusser // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2005. – Vol. 6, № 2. – P. 215 – 229.
 18. Fatemi S.H. GABAergic dysfunction in schizophrenia and mood disorders as reflected by decreased levels of glutamic acid decarboxylase 65 and 67 kDa and Reelin proteins in cerebellum / S.H. Fatemi, J. M. Stary, J.A. Earle, M. Araghi-Niknam, E. Eagan // *Schizophr. Res.* – 2005. – Vol. 72, № 2-3. – P. 109 - 122.
 19. Fischell J. Rapid antidepressant action and restoration and excitatory synaptic strength after chronic stress by negative modulators of alpha5-containing GABAA receptors / J. Fischell, A.M. Van Dyke, M. D. Kvarita, T.A. LeGates, S.M. Thompson // *Neuropsychopharmacol.* – 2015. – Vol. 40, № 10. – P. 2499 - 2509.
 20. Froestl W. Chemistry and pharmacology of GABAB receptor ligands / W. Froestl // *Adv. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 58, № 1. – P. 19 – 62.
 21. Ghose S. The GABAB receptor as a target for antidepressant drug action / S. Ghose, M.K. Winter, K. E. McCarson, C.A. Tamminga, S.J. Enna // *Br. J. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 162, № 1. – P. 1 - 17.
 22. Gibson J.R. Functional properties of electrical synapses between inhibitory interneurons of neocortical layer 4 / J.R. Gibson, M. Beierlein, B.W. Connors // *J. Neurophysiol.* – 2005. Vol. 93, № 2. – P. 467 – 480.
 23. Gray J.A. Increased GABAB receptor function in mouse frontal cortex after repeated administration of antidepressant drugs or electroconvulsive shock / J.A. Gray, A.R. Green // *Br. J. Pharmacol.* – 1987. – Vol. 92, № 2. – P. 357 – 362.
 24. Guetg N. NMDA receptor-dependent GABAB receptor internalization via CaMKII phosphorylation of serine in GABAB1 / N. Guetg, S.A. Aziz, N. Holbro, R. Turecek, T. Rose, R. Seddik // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 2010. – Vol. 107, № 31. – P. 13924 - 13929.
 25. Guidotti A. Decrease in reelin and glutamic acid decarboxylase67 (GAD67) expression in schizophrenia and bipolar disorder: a postmortem brain study / A. Guidotti, J. Auta, J.M. Davis, V. Di-Giorgi-Gerevini, Y. Dwivedi, D.R. Grayson et al. // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 57, № 11. – P. 1061 - 1069.
 26. Hajys M. Modulation of septo-hippocampal theta activity by GABAA receptors: an experimental and computational approach / M. Hajys, W.E. Hoffmann, G. Orbon, T. Kiss, P. Erdi // *Neuroscience.* – 2004. – Vol. 126, № 3. – P. 599 – 610.
 27. Hardingham G.E. Synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor signalling: implications for neurodegenerative disorders / G.E. Hardingham, H. Bading // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2010. – Vol. 11, № 10. – P. 682 – 696.
 28. Hood S.D. Agents in development for anxiety disorders. Current status and future potential / S.D. Hood, S.V. Argyropoulos, D.J. Nutt // *CNS Drugs.* – 2000. – Vol. 13, № 6. – P. 421 – 431.
 29. Jacob T.C. Benzodiazepine treatment induces subtype-specific changes in GABAA receptor trafficking and decreases synaptic inhibition / T.C. Jacob, G. Michels, L. Silaveve, J. Haydon, F. Succol, S.J. Moss // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 2012. – Vol. 109, № 45. – P. 18595 - 18600.
 30. Jonas P. Interneuron diversity series: fast in, fast out—temporal and spatial signal processing in hippocampal interneurons / P. Jonas, J. Bischofberger, D. Fricker, R. Miles // *Trends Neurosci.* – 2004. – Vol. 27, № 1. – P. 30 - 40.
 31. Kantamneni S. Differential regulation of GABAB receptor trafficking by different modes of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor signaling / S. Kantamneni, I.M. Gonzalez-Gonzalez, J. Luo, H. Cimarosti, S.C. Jacobs, N. Jaafari et al. // *J. Biol. Chem.* – 2014. – Vol. 289, № 10. – P. 6681 - 6694.
 32. Kavalali E.T. Synaptic mechanisms underlying rapid antidepressant action of ketamine / E.T. Kavalali, L.M. Monteggia // *Am. J. Psychiatry.* – 2012. – Vol. 169, № 11. – P. 1150 – 1156.
 33. Kendell S.F. GABA and glutamate systems as therapeutic targets in depression and mood disorders / S.F. Kendell, J.H. Krystal, G. Sanacora // *Expert. Opin. Ther. Targets.* – 2005. – Vol. 9, № 1. – P. 153 - 168.
 34. Krystal J.H. Glutamate and GABA systems as target for novel antidepressant and mood-stabilizing treatments / J.H. Krystal, G. Sanacora, H. Blumberg // *Mol. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 7, № 3. – P. 571 - 580.
 35. Kvarita M.D. Corticosterone mediates the synaptic and behavioral effects of chronic stress at rat hippocampal temporoammonic synapses / M.D. Kvarita, K.E. Bradbrook, H.M. Dantrassy, A.M. Bailey, S.M. Thompson // *J. Neurophysiol.* – 2015. – Vol. 114, № 3. – P. 1713 - 1724.
 36. Lecca S. Rescue of GABAB and GIRK function in the lateral habenula by protein phosphatase 2A inhibition ameliorates depression-like phenotypes in mice / S. Lecca, A. Pelosi, A. Tchenio, I. Moutkine, R. Lujan, D. Herve et al. // *Nat. Medicine.* – 2016. – Vol. 22, № 3. – P. 254 - 261.
 37. Levinson A.J. Evidence of cortical inhibitory deficits in major depressive disorder / A.J. Levinson, P.B. Fitzgerald, G. Favalli, D.M. Blumberger, M. Daigle, Z.J. Daskalakis // *Biol. Psychiatry.* – 2010. – Vol. 67, № 5. – P. 458 – 464.
 38. Lin L.C. Somatostatin, neuronal vulnerability and behavioral emotionality // L.C. Lin, E. Sibille // *Mol. Psychiatry.* – 2015. – Vol. 20, № 3. – P. 377 – 387.
 39. Maguire J. Neurosteroid synthesis-mediated regulation of GABA(A) receptors: relevance to the ovarian cycle and stress / J. Maguire, I. Mody // *J. Neurosci.* – 2007. – Vol. 27, № 9. – P. 2155 – 2162.
 40. Martinez-Cue C. Reducing GABAA α 5 receptor-mediated inhibition rescues functional and neuromorphological deficits in a mouse model of down syndrome / C. Martinez-Cue, P. Martinez, N. Rueda, R. Vidal, S. Garcia, V. Vidal et al. // *J. Neurosci.* – 2013. – Vol. 33, № 9. – P. 3953 - 3966.
 41. Matsumoto K. GABA(A) receptor neurotransmission dysfunction in a mouse model of social isolation-induced stress: possible insights into a non-serotonergic mechanism of action of SSRIs in mood and anxiety disorders / K. Matsumoto, G. Puia, E. Dong, G. Pinna // *Stress.* – 2007. – Vol. 10, № 1. – P. 3 - 12.
 42. McEwen B.S. Effects of adverse experiences for brain structure and function / B.S. McEwen // *Biol. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 48, № 4. – P. 721 – 731.
 43. Mody I. The reciprocal regulation of stress hormones and GABA(A) receptors / I. Mody, J. Maguire // *Front. Cell Neurosci.* – 2011. № 6, 4. doi. - 10.3389/fncel.2012.00004.
 44. Mohler H. A new benzodiazepine pharmacology / H. Mohler, J.M. Fritschy, U. Rudolph // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2002. – Vol. 300, № 1. – P. 1 - 8.
 45. Mombereau C. Genetic and pharmacological evidence of a role for GABAB receptors in the modulation of anxiety and antidepressant-like behavior / C. Mombereau, K. Kaupmann, W. Froestl, G. Sansig, H. van der Putten, J.F. Cryan // *Neuropsychopharmacol.* – 2004. – Vol. 29, № 6. – P. 1050 – 1062.
 46. Nakagawa Y. The GABAB receptor antagonist CGP36742 improves learned helplessness in rats / Y. Nakagawa, A. Sasaki, T. Takashima // *Eur. J. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 381, № 1. – P. 1 – 7.
 47. Nusser Z. Relative densities of synaptic and extrasynaptic GABAA receptors on cerebellar granule cells as determined by a quantitative immunogold method / Z. Nusser, J.D.B. Roberts, A. Baude, J.G.

- Richards, P. Somogyi // *J. Neurosci.* – 1995. – Vol. 15, № 6. – P. 2948 – 2960.
48. Olsen RW. IUPAR. LXX. Subtypes of γ -aminobutyric acid_A receptors: classification on the basis of subunit composition, pharmacology, and function / R.W. Olsen, W. Seighart // *Pharmacol. Rev.* – 2008. – Vol. 60, № 3. – P. 243 - 260.
 49. Packer A.M. Axo-dendritic overlap and laminar projection can explain interneuron connectivity to pyramidal cells / A.M. Packer, D.J. McConnell, E. Fino, R. Yuste // *Cereb. Cortex.* – 2013. – Vol. 23,- №12. – P. 790 – 2802.
 50. Pantadosi S.C. Sex-dependent anti-stress effect of an $\alpha 5$ subunit containing GABAA receptor positive allosteric modulator / S.C. Pantadosi, B.J. French, M.M. Poe, T. Timi, B.D. Markovic, M. Pabba et al. // *Front. Pharmacol.* – 2016. – № 7. – P. 446.
 51. Preskorn S.H. An innovative design to establish proof of concept of the antidepressant effects of the NR2B subunit selective N-methyl-D-aspartate antagonist, CP-101,606, in patients with treatment-refractory major depressive disorder / S.H. Preskorn, B. Baker, S. Kolluri, F.S. Menniti, M. Krams, J.W. Landen // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2008. – Vol. 28, №6. – P. 631 - 637.
 52. Rajkowska G. GABAergic neurons immunoreactivity for calcium binding proteins are reduced in the prefrontal cortex in major depression / G. Rajkowska, G. Dwyer, Z. Teleki // *Neuropsychopharmacol.* – 2007. – Vol. 32, №2. – P. 471 - 482.
 53. Sands S.A. Effect of antidepressants on GABAB receptor function and subunit expression in the rat hippocampus / S.A. Sands, S.A. Reisman, S.J. Enna // *Biochem. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 68, №8. – P. 1489 – 1495.
 54. Sauer J.F. Impaired fast-spiking interneurons function in a genetic mouse model of depression / J.F. Sauer, M. Struber, M. Bartos // *eLife.* – 2015. – № 10. - 7554/ eLife.04979
 55. Slattery D.A. GABAB receptor antagonist-mediated antidepressant-like behavior is serotonin-dependent / D.A. Slattery, S. Desrayaud, J.F. Cryan // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2005. – Vol. 312, №2. – P. 290 – 296.
 56. Stell B. Neuroactive steroids reduce neuronal excitability by selectively enhancing tonic inhibition mediated by δ subunit-containing GABAA receptors / B. Stell, S.G. Brickley, C.Y. Tang, M. Farrant, I. Mody // *Proc. Nat. Acad. Sci. U S A.* – 2003. – Vol. 100, № 24. – P. 14439 – 14444.
 57. Thompson S. M. An excitatory synapse hypothesis of depression / S.M. Thompson, A.J. Kallarackal, M.D. Kvarata, A.M. Van Dyke, T.A. LeGates, X. Cai // *Trends Neurosci.* – 2015. – Vol. 38, № 5. – P. 279 – 294.
 58. Tordera R.M. Enhanced anxiety, depressive-like behavior and impairment recognition memory in mice with reduced expression of the vesicular glutamate transporter 1 (VGLUT 1) / R.M. Tordera, S. Totterdell, S.M. Wojcik // *Eur. J. Neurosci.* – 2007. – Vol. 25, № 2. – P. 281 - 290.
 59. Vialou V. Prefrontal cortical circuit for depression- and anxiety-related behaviors mediated by cholecystokinin: role of Δ FosB / V. Vialou, R.C. Bagot, N.E. Cahill, D. Ferguson, A.J. Robison, D.M. Dietz et al. // *J. Neurosci.* – 2014. – Vol. 34, № 11. – P. 3878 - 3887.
 60. Voleti B. Scopolamine rapidly increases mammalian target of rapamycin complex 1 signaling, synaptogenesis, and antidepressant behavioral responses / B. Voleti, A. Navarria, R.J. Liu, M. Banasr, N. Li, R. Terwilliger et al. // *Biol. Psychiatry.* – 2013. – Vol. 74, № 10. – P. 742–749.
 61. Wohlfarth K.M. Enhanced neurosteroid potentiation of ternary GABAA receptors containing the δ subunit / K.M. Wohlfarth, M.T. Bianchi, R.L. Macdonald // *J. Neurosci.* – 2002. – Vol. 22, № 6. – P. 1541–1549.
 62. Womelsdorf T. Modulation of neuronal interactions through neuronal synchronization / T. Womelsdorf, J.-M. Schoffelen, R. Oostenveld, W. Singer, R. Desimone, A. Engel et al. // *Science.* – 2007. – Vol. 316, № 5831. – P. 1609–1612.
 63. Workman E.R. Rapid antidepressants stimulate decoupling of GABAB receptors from GIRK/Kir3 channels through increased protein stability of 14-3-3 η / E.R. Workman, P.C.G. Haddick, K. Bush, G.A. Dilly, F. Niere, B.V. Zemelman et al. // *Mol. Psychiatry.* – 2015. – Vol. 20, № 1. – P. 1 - 15.
 64. Workman E.R. mTORC1-dependent protein synthesis underlying rapid antidepressant effect requires GABAB R signaling / E.R. Workman, F. Niere, K.F. Raab-Graham // *Neuropharmacology.* – 2013. – Vol. 73, № 2. – P. 192–203.
 65. Zarate C.A.Jr. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression / C.A.Jr. Zarate, J.B. Singh, P.J. Carlson, N.E. Brutsche, R. Ameli, D.A. Luckenbaugh et al. // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2006. – Vol. 63, № 8. – P. 856 - 864