

# НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ

## НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ГАМК-ЕРГИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ ТРЕВОГИ И ДЕПРЕССИИ

А. В. Калув<sup>1</sup>, Д. Дж. Натт<sup>2</sup>

В статье анализируются перспективы использования препаратов, действующих на систему гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) мозга, при терапии тревоги и депрессии. Рассмотрены клинические и экспериментальные данные о взаимовлиянии различных модуляторов ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов и сведения о взаимодействии ГАМК-ергической системы с нейрогуморальными механизмами стресса. На основании этих данных формулируются новые направления ГАМК-ергической фармакотерапии тревожно-депрессивных расстройств.

**Ключевые слова:** ГАМК, тревога, депрессия, новые перспективы терапии

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) — тормозный медиатор в ЦНС человека и животных [35, 68]. ГАМК оказывает фармакологическое действие, связываясь с ионотропными рецепторами типа А и метаболитными рецепторами типа В [69]. Оба типа рецепторов участвуют во многих процессах ЦНС, включая регуляцию сна, эмоций, поведения, памяти и высших когнитивных функций [2, 36, 46, 49]. Нарушения центральных ГАМК-ергических механизмов описаны при стрессе, в том числе тревоге и депрессии [39, 42, 49]. ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы представляют пентамерные ионофорные комплексы с многочисленными участками связывания для позитивных и негативных модуляторов [35, 68]. К позитивным модуляторам относятся ГАМК и ее агонисты, нейростероиды, бензодиазепиновые агонисты, барбитураты и этанол [30, 69]. Негативными модуляторами ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов являются антагонисты ГАМК, инверсные бензодиазепиновые агонисты, антагонисты нейростероидной природы и блокаторы хлорного ионофора [35, 49, 68]. Известно, что различные дисфункции ГАМК-ергической системы коррелируют с повышением тревоги и возникновением депрессии у человека и животных [10, 43, 49]. Позитивные модуляторы ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов оказывают анксиолитическое и антидепрессивное действие в клинике и на экспериментальных моделях, тогда как негативные модуляторы приводят к повышению уровня тревоги и депрессии [12, 18, 19, 44, 47]. Ранее нами были рассмотрены клинические и экспериментальные данные, позволяющие сделать вывод, что ГАМК и ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы могут быть общим звеном, нару-

шение в котором приводит к возникновению тревоги, депрессии и их коморбидности [3]. В настоящей статье обсуждаются перспективы терапии тревожно-депрессивных расстройств, вытекающие из концепции о важной роли дисфункций ГАМК-ергической системы мозга в патогенезе тревоги и депрессии.

### ГАМК и нейроэндокринология тревоги и депрессии

Роль ГАМК и ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов в патогенезе тревоги у человека и животных в настоящее время общепризнана [43, 48]. Начиная с пионерских клинических [20] и экспериментальных [51] работ, роль центральной ГАМК в патогенезе депрессии также получила широкое подтверждение [4, 9, 37, 40, 52, 60, 66, 73]. Это дает основания полагать, что ГАМК-ергические механизмы могут участвовать в интеграции данных видов патологии в единый тревожно-депрессивный континуум [2, 3].

Стресс является ведущим фактором патогенеза тревоги и депрессии [42], а центральная ГАМК-ергическая система тесно связана с другими медиаторными системами и нейрогуморальными механизмами, активируемыми при стрессе [22]. Поэтому взаимодействие различных нейрогуморальных факторов и ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов заслуживает особого внимания. В частности, стероидные гормоны, являясь позитивными модуляторами ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов [61, 62, 70], представляют потенциальную ценность для разработки на их основе новых антидепрессантов с анксиолитическими свойствами и анксиолитиков-антидепрессантов [23, 33, 34, 54, 71]. Существенным аспектом тревожно-депрессивного патогенеза является взаимодействие центральной ГАМК-ергической системы с нейроэндокринными процессами при стрессе и эффектами “гормонов стресса” — адренкортикотропина (АКТГ), кортизола/кортикостерона, кортиколиберина, катехоламинов,

<sup>1</sup> Центр физиолого-биохимических проблем, Киев, 01042, ул. Чешская, 6–5. Медицинская школа Университета Тампере, Тампере, Финляндия.

<sup>2</sup> Лаборатория психофармакологии (зав. — проф. Д. Дж. Натт) Медицинской школы Бристольского университета, Бристоль, Великобритания.

окситоцина, вазопрессина, пролактина и ренина [7, 11, 26]. Известно, что эндогенные и экзогенные ГАМК-ергические соединения могут влиять на секрецию указанных гормонов. Так, бензодиазепины снижают выделение АКТГ, кортикостерона, пролактина и окситоцина при стрессе [11]; ГАМК-ергическая система подавляет выход ряда гормонов стресса в портальные вены [42]. Таким образом, можно допустить, что существующий при тревоге или депрессии дефицит эндогенных ГАМК/бензодиазепиновых лигандов [3, 43, 50, 52] способен привести к нейроэндокринологическим нарушениям, которые затем станут составной частью патогенеза. С другой стороны, коррекция таких нарушений ГАМК-ергическими препаратами может позволить лечить тревогу и депрессию при любом из двух сценариев патогенеза (“дефицит ГАМК — повышение стресса” и “повышение стресса — снижение ГАМК-ергической функции”). Более того, воздействуя на один из видов патологии (например, тревогу) непосредственно через ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы, ГАМК-ергические препараты могут параллельно корректировать вызванные стрессом нарушения нейроэндокринных механизмов. Это позволит не только купировать эндокринную составляющую существующей тревоги, но и воздействовать на нейроэндокринные механизмы, лежащие в основе другой патологии (депрессии).

Роль негативных воспоминаний в патогенезе тревоги и депрессии подробно обсуждалась в литературе [16, 30]. Амнестическое действие позитивных модуляторов ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов [2, 30] сочетается с их способностью блокировать обусловленное стрессом выделение вазопрессина, окситоцина и АКТГ [11]. Взаимодействие когнитивного и нейроэндокринного факторов стресса создает новые возможности для применения ГАМК-ергических препаратов в терапии тревоги и депрессии [3]. Воздействуя на одну патологию (например, тревогу) за счет анксиолитического действия, ГАМК-ергические препараты одновременно способны блокировать негативные воспоминания, которые могут быть не только частью существующей тревоги, но и провоцировать возникновение новой патологии — депрессии (и наоборот). Кроме того, ГАМК-ергические препараты способны корректировать нейроэндокринные дисфункции, сопровождающие обе данные патологии или вызванные негативными воспоминаниями.

### **ГАМК-ергические механизмы тревоги и депрессии**

Важная роль нейропептидов в модуляции центральной ГАМК-ергической функции заслуживает внимания с точки зрения патогенеза тревожно-депрессивных состояний. Например, мелатонин — модулятор ГАМК-ергической системы — обладает анксиолитическими и антидепрессантными свойствами [53]. Подобные свойства демонстрируют антагонисты холецистокинина — нейропептида, ингибирующего ГАМК-ер-

гическую систему и участвующего в патогенезе тревоги и депрессии [41]. Наконец, следует упомянуть о взаимодействии ГАМК с рядом нейромедиаторов ЦНС. Взаимодействие ГАМК с адренергической системой в лимбических отделах мозга [28] может иметь значение в патогенезе, поскольку оба нейромедиатора вовлечены в процессы формирования тревоги и депрессии [13]. ГАМК-ергические нейростероиды обеспечивают взаимодействие ГАМК- и серотонин-ергических систем мозга при стрессе [32]. Таким образом, мультимедиаторные, системные дисфункции, а не участие какого-либо одного медиатора, следует учитывать при разработке стратегии терапии. Например, снижение тревоги путем “прямого” воздействия ГАМК-ергических препаратов одновременно может привести к опосредованному снижению депрессии при их влиянии на другие медиаторные системы, или наоборот.

Поскольку дисфункции центральной ГАМК-ергической системы являются частью тревожно-депрессивного патогенеза [59, 60], воздействие на ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы является важным терапевтическим средством при терапии симптомов тревоги и депрессии. Использование ГАМК-ергических препаратов, многие из которых сочетают анксиолитические и антидепрессивные свойства [3], может быть обосновано при терапии коморбидных состояний тревоги (и, возможно, паники) и депрессии [25]. Сходство клинических проявлений тревоги и депрессии во многом обусловлено нарушением эмоционального поведения. Можно предположить, что ГАМК-ергические препараты, эффективные при терапии тревоги и депрессии, воздействуют именно на эмоциональный компонент патогенеза. Фронтотимбические структуры мозга и особенно префронтальная кора являются нейрональным субстратом контроля негативных эмоций, а хроническая неспособность контролировать такие эмоции является ведущим фактором патогенеза тревоги и депрессии [38]. ГАМК-ергические средства оказывают корректирующее действие на данные структуры мозга и, вероятно, могут оказывать положительный (анксиолитический и антидепрессивный) эффект, улучшая способность пациентов подавлять собственные негативные эмоции.

“Перекрывание” элементов формирования тревоги и депрессии обусловлено общностью нейрогуморальных механизмов [9, 10, 43, 67] и структур мозга, участвующих в патогенезе [15, 16], наличием общих генетических факторов риска [31, 47, 57]. Отсюда — сходство симптомов [5, 6, 25] и эффектов ряда психотропных препаратов, прежде всего ГАМК-ергических [3].

### **Перспективы ГАМК-ергической терапии тревоги и депрессии**

ГАМК-ергическая система, является важным компонентом контроля за уровнем возбуждающих процессов в мозге [64]. Ряд препаратов, влияющих на транспорт или метаболизм ГАМК, модулируют тревогу и

депрессию [3, 64]. Применение препаратов, влияющих на уровень ГАМК в ЦНС, представляет интерес при поиске новых путей терапии тревожно-депрессивных расстройств.

ГАМК-ергические агенты могут быть препаратами выбора при терапии тревожно-депрессивных расстройств со смешанной или неясной симптоматикой, а также в ситуациях, когда нет возможности для более точной диагностики, в том числе в случаях острых приступов тревоги и/или депрессии. Можно предположить, что новые нормотимические, антипанические, антимианиакальные и антисуицидальные препараты, а также психотропные средства принципиально новых классов могут быть разработаны на основе модуляторов ГАМК-ергической системы (см. также [65]).

Нейростероиды вовлечены в патогенез тревоги и депрессии [54, 58, 71, 74]. Поэтому можно предположить, что новые ГАМК-ергические стероидные препараты могут быть эффективны при терапии стероидзависимых видов патологии — например, пременструального синдрома [8, 14, 72], сопровождающихся повышенным уровнем тревоги и/или депрессией. Кроме того, стероиды играют уникальную модуляторную роль в “настройке чувствительности” ГАМК-ергических рецепторов к другим ГАМК-активным лигандам и модуляторам [76]. Геномный механизм действия нейростероидов может включать влияние экспрессии генов, кодирующих субъединицы ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов [27, 35], поэтому дисбаланс уровня стероидов влияет на все ГАМК-ергические процессы — от экспрессии субъединиц рецептора до регулирования его чувствительности. В свою очередь, это может привести к усилению существующей тревоги или депрессии либо спровоцировать возникновение новой, вторичной патологии или состояния коморбидности.

Известно, что антидепрессанты, в отличие от анксиолитиков, оказывают терапевтическое действие при длительном применении [63]. Основываясь на современных молекулярно-биологических знаниях о механизмах геномного и негеномного действия стероидов [54], можно допустить, что именно среди ГАМК-ергических нейростероидов целесообразно искать антидепрессанты быстрого (нехронического) действия, необходимость и клиническая важность которых общезвестна [24, 46].

ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы занимают центральное место в действии этанола на ЦНС [17]. Однократное введение этанола вызывает анксиолитическое действие и повышает настроение, хроническое его употребление (алкоголизм) сопровождается снижением ГАМК-ергической активности мозга и повышением уровня тревожности и депрессии [21, 34, 56]. У тревоги, депрессии и алкоголизма обнаружен общий генетический компонент [17, 50, 57], свидетельствующий об общности ряда механизмов патогенеза. ГАМК-ергические нейростероиды играют ведущую роль в модуляции действия этанола, в том числе при депрессии, связанной с

хроническим его употреблением [17, 29]. Комплексная терапия тревоги и депрессии, ассоциированных с алкоголизмом [17], с использованием этих и других позитивных модуляторов ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов, может стать рациональной при данных типах патологии.

Действие этанола, вызывающего снижение тревоги и повышение настроения, связано как с его прямым влиянием на ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы, так и опосредованным модулирующим действием на систему нейростероидов — модуляторов ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов [21, 29]. Поэтому разработка и поиск новых препаратов, связывающихся с этаноловым участком ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов, представляет перспективу для терапии тревожно-депрессивных расстройств. С учетом модулирующего действия “этаноловых” лигандов на систему нейростероидов, они могут быть интересны как анксиолитики и антидепрессанты избирательного действия — например, направленные на терапию тревожно-депрессивных состояний, осложненных нейрогуморальным дисбалансом стероидов (менопауза), либо избирательно действующих в зависимости от пола пациентов и их стероидного “тонуса”.

Создание анксиолитиков и антидепрессантов специфического действия в зависимости от пола пациентов представляется важной задачей психофармакологии, учитывая половой диморфизм в проявлениях тревоги и депрессии, отмечаемый в клинических и экспериментальных работах (см. обзор [1]). Положение о том, что тревогу и депрессию у мужчин и женщин, по-видимому, следует лечить принципиально разными препаратами, требует более активного внедрения в терапевтическую практику, и модуляторы ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов стероидной и этаноловой природы могут служить основой для создания таких препаратов.

Важная роль когнитивных факторов в патогенезе тревоги и депрессии [3, 30] указывает на целесообразность применения ГАМК-ергических препаратов при терапии тревоги или депрессии, осложненных частыми и длительными негативными воспоминаниями. Эти препараты (помимо анксиолитического и антидепрессантного действия), окажут дополнительный терапевтический эффект путем подавления негативных воспоминаний [30]. Подобный терапевтический подход может быть применен и при терапии пациентов с посттравматическим стресс-синдромом.

Гетерогенность ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов, имеющих до 18 различных субъединиц, неоднородно распределенных в мозге [35, 69] также может иметь отношение к ГАМК-ергической терапии. Стресс, а также различные ГАМК-ергические препараты модулируют композицию ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов, что в свою очередь оказывает влияние на свойства самих рецепторов [75]. Подобное “программирование” функций ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов при стрессе (в том числе тревоге и депрессии) может не только усилить существующую патологию, но и спровоцировать другую. Модулирующее действие

ГАМК-ергических препаратов на состав субъединиц ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов [75] может явиться терапевтическим подходом при лечении тревоги или депрессии в будущем. Воздействуя на один вид патологии (например, депрессию) путем прямой активации ГАМК-ергической системы мозга, ГАМК-ергические препараты могут оказать терапевтический эффект на другую патологию (тревогу), изменив свойства самих рецепторов путем влияния на субъединичный состав и их распределение в мозге.

## ЛИТЕРАТУРА

1. А. В. Калуев, *Фармакол. вестн.*, 1 – 2, 61 – 64 (1998).
2. А. В. Калуев, *Проблемы изучения стрессорного поведения*, КСФ, Киев, 134 (1999).
3. А. В. Калуев, Д. Дж. Натт, *Экспер. и клин. фармакол.*, **67**(4), 71 – 76 (2003).
4. К. О. Aley and S. K. Kulkarni, *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, **339**(3), 306 – 311 (1989).
5. S. V. Argyropoulos and D. J. Nutt, *Eur. Neuropsychopharm.*, **9**(6), 407 – 412 (1999).
6. S. V. Argyropoulos, J. J. Sandford, and D. J. Nutt, *Pharmacol. Ther.*, **88**(3), 213 – 227 (2000).
7. L. Arborelius, M. J. Owens, P. M. Plotsky, and C. B. Nemeroff, *J. Endocrinol.*, **160**(1), 1 – 12 (1999).
8. M. L. Barbaccia, S. Lello, T. Sidiropoulou, et al., *Psychoneuroendocrinol.*, **25**(7), 659 – 675 (2000).
9. F. Borsini, A. Mancinelli, V. D'Arkano, et al., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **29**(9), 275 – 279 (1988).
10. P. Brambilla, J. Perez, F. Barale, et al., *Mol. Psychiatry*, **8**(8), 721 – 737 (2003).
11. G. A. Carrasco and L. D. Van de Kar, *Eur. J. Pharmacol.*, **463**(1 – 3), 235 – 272 (2003).
12. K. Chopra, J. Kunchandy, and S. K. Kulkarni, *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, **294**, 56 – 63 (1988).
13. J. D. Coplan and R. B. Lydiard, *Biol. Psychiatry*, **44**(12), 1264 – 1276 (1998).
14. R. C. Daly, P. J. Schmidt, C. L. Davis, et al., *Psychoneuroendocrinol.*, **26**(6), 539 – 549 (2001).
15. R. J. Davidson, *Biol. Psychiatry*, **51**, 68 – 80 (2002).
16. R. J. Davidson, D. A. Lewis, L. B. Alloy, et al., *Biol. Psych.*, **52**(6), 478 – 502 (2002).
17. M. Davies, *J. Psych. Neurosci.*, **28**(4), 263 – 274 (2003).
18. R. C. Dragan, S. M. Paul, and J. N. Crawley, *Brain Res.*, **487**(1), 45 – 51 (1989).
19. J. C. Do-Rego, C. Saudeau, G. Chapouthier, and J. Costentin, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **72**, 411 – 416 (2002).
20. H. M. Emrich, D. V. Zervessen, W. Kissling, et al., *Arch. Psych. Nervenkr.*, **229**, 1 – 16 (1980).
21. M. A. Enoch, *Am. J. Pharmacogenomics*, **3**(4), 17 – 32 (2003).
22. K. Erickson, W. Drevets, and J. Schulkin, *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **27**(3), 233 – 246 (2003).
23. E. Estrada-Camarena, C. M. Contreras, M. Saavedra, et al., *Behav. Brain Res.*, **134**, 175 – 183 (2002).
24. H. L. Freeman, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, **7** Suppl 3, S315 – 321 (1997).
25. M. Freeman, S. A. Freeman, and S. L. McElroy, *J. Affect. Disorders*, **68**, 1 – 23 (2002).
26. D. A. Finn, M. T. Rutledge-Gorman, and J. C. Crabbe, *Neurogenet.*, **4**, 109 – 135 (2003).
27. M. Gulinello, Q. H. Gong, X. Li, and S. S. Smith, *Brain Res.*, **910**(1 – 2), 55 – 66 (2001).
28. J. P. Herman, A. Renda, and B. Bodie, *Biol. Psychiatry*, **53**, 166 – 174 (2003).
29. K. Hirani, R. T. Khisti, and C. T. Chopde, *Neuropharmacol.*, **43**, 1339 – 1350 (2002).
30. A. V. Kalueff and D. J. Nutt, *Depression Anxiety*, **4**, 100 – 110 (1996).
31. K. S. Kendler, A. C. Heath, N. G. Martin, and L. J. Eaves, *Arch. Gen. Psychiatry*, **44**(5), 451 – 457 (1987).
32. R. T. Khisti and C. T. Chopde, *Brain Res.*, **865**(2), 291 – 300 (2000).
33. R. T. Khisti, C. T. Chopde, and S. P. Jain, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **67**, 137 – 143 (2000).
34. R. T. Khisti, S. N. Penland, M. J. VanDoren, et al., *World J. Biol. Psychiatry*, **3**(2), 87 – 95 (2002).
35. E. R. Korpi, G. Grandner, and H. Luddens, *Prog. Neurobiol.*, **67**, 113 – 159 (2002).
36. M. L. Kram, G. L. Kramer, M. Steciuk, et al., *Neurosci Res.*, **38**, 193 – 198 (2000).
37. J. H. Krystal, G. Sanacora, H. Blumberg, et al., *Mol. Psychiatry*, **7**, 71 – 80 (2002).
38. J. Levesque, F. Eugene, YJoanette, et al., *Biol. Psychiatry*, **53**(6), 502 – 510 (2003).
39. K. G. Lloyd, B. Zibkovic, D. Sanger, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **241**(1), 245 – 250 (1987).
40. K. G. Lloyd, B. Zibkovic, B. Skatton, et al., *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **13**(3 – 4), 341 – 351 (1989).
41. C. Lofberg, H. Agren, J. Harro, and L. Oreland, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, **8**(2), 153 – 157 (1998).
42. J. F. Lopez, H. Akil, and S. J. Watson, *Biol. Psychiatry*, **46**(11), 1461 – 1471 (1999).
43. R. B. Lydiard, *J. Clin. Psychiatry*, **64**, 1 – 7 (2003).
44. E. Malatynska, G. J. Crites, D. Harrawood, et al., *Brain Res.*, **869**(1 – 2), 78 – 84 (2000).
45. R. M. Mihalek, P. K. Banerjee, E. R. Korpi, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **96**(22), 12905 – 12910 (1999).
46. E. J. Nestler, E. Gould, H. Manji, et al., *Biol. Psychiatry*, **52**, 503 – 528 (2002).
47. D. Nutt, *Eur. Neuropsychopharm.*, **10**(4), 433 – 437 (2001).
48. D. J. Nutt, *J. Clin. Psychiatry*, **62** Suppl 11, 22 – 27 (2001).
49. D. J. Nutt and A. L. Malizia, *Br. J. Psychiatry*, **179**, 390 – 396 (2001).
50. D. J. Nutt, J. C. Ballender, D. Sheehan, and H. U. Whittchen, *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, **5**, 315 – 325 (2002).
51. F. Petty and A. D. Sherman, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **18**(4), 649 – 50 (1981).
52. F. Petty, *J. Affect. Disorders*, **34**, 275 – 281 (1995).
53. V. Raghavendra, G. Kaur, and S. K. Kulkarni, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, **10**, 473 – 481 (2000).
54. D. Reddy, *TIPS*, **24**(3), 103 – 106 (2003).
55. A. Roy, *Neuropharmacol.*, **30**(12), 1441 – 1444 (1991).
56. A. Roy, J. DeJong, D. Lamparski, et al., *Arch. Gen. Psychiatry*, **48**(5), 428 – 432 (1991).
57. M. A. Roy, M. C. Neale, N. L. Pedersen, et al., *Psychol. Med.*, **25**(5), 1037 – 1049 (1995).
58. R. Rupprecht, *Psychoneuroendocrinol.*, **28**, 139 – 168 (2003).
59. G. Sanacora, G. F. Mason, D. L. Rothman, et al., *Arch. Gen. Psychiatry*, **56**(11), 1043 – 1047 (1999).
60. G. Sanacora, G. F. Mason, and J. H. Krystal, *Crit. Rev. Neurobiol.*, **14**(1), 23 – 45 (2000).
61. G. Sanacora, G. F. Mason, D. L. Rothman and J. H. Krystal, *JH. Am. J. Psychiatry*, **159**(4), 663 – 665 (2002).
62. G. Sanacora, G. F. Mason, D. L. Rothman, et al., *Am. J. Psychiatry*, **160**(3), 577 – 579 (2003).
63. J. J. Sandford and S. V. Argyropoulos, D. J. Nutt, *Pharmacol. Ther.*, **88**, 197 – 227 (2000).
64. A. Sarup, O. M. Larsson, and A. Schousboe, *Curr. Drug Target CNS Neural. Disord.*, **2**(4), 269 – 277 (2003).
65. R. C. Shelton, *J. Fam. Pract.*, Suppl., S14 – 17 (2003).

66. I. S. Shiah, L. N. Yatham, Y. C. Gau, and G. B. Baker, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **27**, 419 – 423 (1998).
67. I. S. Shiah, L. N. Yatham., Y. C. Gau, and G. B. Baker, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **27**(3), 419 – 423 (2003).
68. W. Sieghart, *Pharmacol. Rev.*, **47**(2), 181 – 234 (1995).
69. W. Sieghart, K. Fuchs, V. Tretter, et al., *Neurochem. Int.*, **34**(5), 379 – 385 (1999).
70. B. Spivak, R. Maayan, M. Kotler, et al., *Psychol. Med.*, **30**(5), 1227 – 1231 (2000).
71. A. Strohle, E. Romeo, B. Hermann, et al., *Biol. Psychiatry*, **45**(3), 274 – 277 (1999).
72. I. Sundstrom Poromaa, S. Smith, and M. Gulinello, *Arch. Women Ment. Health*, **6**, 23 – 41 (2003).
73. G. Tunnicliff and E. Malatynska, *Neurochem. Res.*, **28**(6), 965 – 976 (2003).
74. J. T. Ungard, M. Beekman, M. Gasior, et al., *Psychopharmacol.*, **148**(4), 336 – 343 (2000).
75. O. Yu. Vekovisheva, *Academic Dissertation*, Tampere (2003).
76. M. Uzunova, M. Ceci, C. Kohler, et al., *Brain Res.*, **976**, 1 – 8 (2003).

Поступила 29.09.03.

## NEW DIRECTIONS IN GABAERGIC PHARMACOLOGY OF ANXIETY AND DEPRESSION

A. V. Kaluev<sup>1</sup> and D. J. Nutt<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Center for Physiology and Biochemistry Problems, ul. Cheshskaya 6 – 5, Kiev 01042, Ukraine

<sup>2</sup> Laboratory of Psychopharmacology, Medical School, University of Bristol, Bristol, BS8 1TD, UK

New prospects in the use of drugs affecting central GABAergic system for the treatment of anxiety and depressive states are critically assessed. Both clinical (human) and experimental (animal) data on the mutual influence of various GABA-receptor modulators as well as the interaction of GABAergic system with neurohumoral mechanisms of stress are considered. Based on this analysis, new strategies in the GABAergic pharmacotherapy of anxiety and depression spectrum disorders are outlined.