

Efekti psihodelika na neuroplastičnost – pregled aktuelnih istraživanja i mogućnost terapijske primjene u psihijatriji

Mile Jevtić

Univerzitet Istočno Sarajevo, Medicinski fakultet u Foči, Republika Srpska , Bosna i Hercegovina

Korespondencija:

Mile Jevtić

Univerzitet Istočno Sarajevo, Medicinski fakultet u Foči,

e-mail: jevtic.mile@yahoo.com

DOI 10.5937/engrami47-57385

Primljeno / Received: 10. Mart 2025.

Prihvaćeno / Accepted: 25. Avg. 2025.

Objavljeno na internetu / Online first: 25. Avg. 2025.

Sva prava zadržana (c) 2025 Engrami



Ovaj rad je pod Creative Commons Autorstvo-Deli pod istim uslovima 4.0 međunarodnom licencom. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>)

Sažetak

Psihodelici su psihoaktivne supstance koje uzrokuju promjene u percepciji, stanju svijesti, raspoloženju i brojnim kognitivnim procesima. Najpoznatiji su dietilamid lizerginske kiseline (LSD), N,N-dimetiltriptamin (DMT), psilocibin i meskalin. Glavni mehanizam djelovanja psihodelika je agonizam prema serotoninским 5-HT_{2A} receptorima. Sredinom 20. vijeka pobudio se interes za upotrebom psihodelika u liječenju afektivnih poremećaja i bolesti zavisnosti, ali zbog političkog pritiska i potencijalne opasnosti od nekontrolisane upotrebe, zabranjeni su sedamdesetih godina prošlog vijeka. U nedostatku inovacija u liječenju i novih psihofarmakoloških agenasa, poslednjih decenija ponovo su u fokusu istraživanja potencijala psihodelika u liječenju mentalnih poremećaja. U ovom radu biće prikazana neurobiologija psihodelika u svjetlu aktuelnih istraživanja njihovih efekata na neuralne mreže i neuroplastičnost, a samim tim i mogućnostima terapijske primjene u psihijatriji. Takođe, biće predstavljena skorašnja istraživanja sa akcentom na randomizovane duplo-slijepe placebo kontrolisane studije u kojima je ispitivana efikasnost primjene psihodelika u tretmanu depresije i poremećaja uzrokovanih upotrebom alkohola i drugih psihoaktivnih supstanci. Dosadašnja otkrića pokazuju da psihodelici mogu biti novi obećavajući pristup za liječenje mentalnih poremećaja, ali upotreba psihodelika u ove svrhe podstiče ne samo bioetička, već i nova legalna pitanja.

Ključne riječi: psihodelici, neuroplastičnost, depresija, zavisnost, LSD, psilocibin

The effects of psychedelics on neuroplasticity - a review of current research and the possibility of therapeutic application in psychiatry

Mile Jevtić

University of East Sarajevo, Faculty of Medicine, Foča, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

Abstract

Psychedelics are psychoactive substances that cause changes in perception, state of consciousness, mood and numerous cognitive processes. The best known are lysergic acid diethylamide (LSD), N,N-dimethyltryptamine (DMT), psilocybin and mescaline. The main mechanism of action of psychedelics is agonism towards serotonin 5-HT_{2A} receptors. In the middle of the 20th century, interest in the use of psychedelics in treatment of affective disorders and addiction disease arose, but due to political pressure and the potential danger of uncontrolled use, they were banned in the 1970s. In the absence of innovations in treatment and new psychopharmacological agents, the potential of psychedelics in the treatment of mental disorders has again been the focus of research in recent decades. In this paper, the neurobiology of psychedelics will be presented in the light of current research on their effects on neural networks and neuroplasticity, and therefore the possibilities of therapeutic application in psychiatry. Also, recent research will be presented with an emphasis on randomized double-blind placebo-controlled studies in which the effectiveness of the use of psychedelics in the treatment of depression and disorders caused by the use of alcohol and other psychoactive substances was examined. Findings so far indicate that psychedelics may be a promising new approach for the treatment of mental disorders, but the use of psychedelics for these purposes raises not only bioethical, but also new legal issues.

Key words: psychedelics, neuroplasticity, depression, addiction, LSD, psilocybin

Correspondance:

Mile Jevtić

University of East Sarajevo, Faculty of Medicine Foča

e-mail: jevtic.mile@yahoo.com

Uvod

Psihodelici su moćne psihoaktivne supstance koje utiču na svijest, percepciju, raspoloženje i kognitivne procese. Najpoznatiji su meskalin, psilocibin, dietilamid lizerginske kiseline (LSD), N,N-dimetiltriptamin (DMT), ibogain, ketamin, kao i sintetički psihodelici poput N-metoksibenzil jedinjenja (NBOMe) i 2,5 dimetoksi-4-metilamfetamina (DOM), koji su poznati po visokoj potentnosti i dugotrajnom dejstvu ^[1]. Termin “psihodelici” potiče iz grčkog jezika, gde *psyche* znači um, a *delein* znači manifestovati, sugerišući pozitivan uticaj ovih supstanci na um ^[2]. Psihodelici djeluju na serotonininske sinapse u sistemu nagrade, izazivajući vizuelne iluzije i halucinacije, uz povećanu svijest o unutrašnjim mislima i spoljnim nadražajima, što se često naziva „tripovima“. Psihodelična iskustva uključuju proširenu svijest i mistična stanja, dok termin „psihotomimetika“ označava njihovu sposobnost da izazovu psihotična stanja ^[3]. Ove supstance, poznate po ekstatičnim i vizionarskim efektima, vijekovima su korišćene u religijskim i spiritualnim ritualima ^[4].

Psihodelici se dijele prema farmakološkom mehanizmu i hemijskoj strukturi na klasične psihodelike, entaktogene, disocijative, delirijante i atipične halucinogene ^[5]. Klasični psihodelici se vezuju za serotonininske 5-HT receptore, posebno za 5-HT_{2A}, dok novija istraživanja ukazuju na njihovu interakciju s više podtipova, poput 5-HT_{1A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆ i 5-HT₇ ^[6].

Psihodelično iskustvo ima tri faze. Prva faza obuhvata intenzivne mistične doživljaje, uključujući osjećaj jedinstva sa svemirom i gubitak osjećaja prostora i vremena. Druga faza, koja traje do nekoliko sedmica, donosi poboljšanje raspoloženja i smanjenje opterećenja brigama. Treća faza uključuje dugoročne pozitivne efekte na psihi, koji mogu proisteći iz subjektivnih iskustava izazvanih psihodelicima. Osim uzimanja u svrhu doživljavanja opisanog “good trip” psihodeličnog iskustva, moguća je i pojava “bad trip” iskustava kada se javljaju neprijatne halucinacije, panični napadi, depresivnost sa suicidalnim ponašanjem i konfuzija. Takođe, moguća je pojava “flashback-ova” tj. ponovno doživljavanje psihodeličnih iskustava, nedeljama ili mjesecima nakon uzimanja psihodelika. Dugotrajna upotreba visokih doza psihodelika može dovesti do porasta tolerancije i psihičke zavisnosti, dok je fizička zavisnost rijetka ^[7].

Istorijski pregled primjene psihodelika

Upotreba psihodelika u modernoj medicini traje nešto više od pola vijeka, ali njihova istorijska primjena seže u drevne rituale i kulture. Ove supstance korišćene su u religioznim, spiritualnim i umjetničkim kontekstima za povećanje kreativnosti i samospoznaje ^[8]. Ipak, neurohemijska istraživanja nisu počela sve do sredine XX vijeka. Prvi psihodelik, LSD, otkrio je Albert Hofman 1943. godine, a njegovi psihoaktivni efekti su slučajno otkriveni. Naučni radovi o LSD-u i srodnim supstancama u tretmanu šizofrenije i bolesti zavisnosti, počeli su da se intenzivno objavljuju tokom 1950-ih i 1960-ih. Dva terapijska pristupa – psiholitička i psihodelična terapija – dobila su na značaju u Evropi i Americi. Do 1968. godine, oko 7.000 pacijenata bilo je uključeno u tretmane psihodeličnim metodama ^[9]. Jedan od ranijih primera primjene psihodelika zabilježen je 1934. godine, kada je suosnivač Anonimnih alkoholičara, Bil Vilson, koristio supstance s psihodeličnim efektima za liječenje zavisnosti. Kasnije je i sam iskusio pozitivne efekte LSD-a, naglašavajući njegov potencijal za terapijske svrhe ^[10]. Međutim, politička dešavanja tokom 1960-ih i 1970-ih godina u SAD-u, praćena usponom „hipi“ pokreta, dovela su do stigmatizacije psihodelika. Rekreativna upotreba LSD-a među „hipijima“ izazvala je reakciju zakonodavnih tijela, što je rezultovalo njihovim uvrštavanjem 1970. godine u najstrože kategorije. Ovo je gotovo onemogućilo istraživanja njihovih farmakoloških efekata tokom narednih decenija. Danas se psihodelici sve više prepoznaju kao potencijalni tretman za mentalne poremećaje poput depresije, anksioznosti i zavisnosti. Ipak, njihova primjena otvara brojna bioetička i pravna pitanja, koja tek treba da budu riješena ^[7].

Efekti psihodelika na neuroplastičnost i neuralne mreže

Psihodelici imaju dugotrajne emocionalne i kognitivne efekte koji se pripisuju njihovom uticaju na neuroplastičnost, sposobnost mozga da se prilagođava promjenama. Ovi efekti uključuju strukturne promjene na dendritima, funkcionalne promjene u prefrontalnom korteksu (posebno u sloju 5 piramidalnih neurona) i epigenetske promjene kroz regulaciju gena povezanih s neuroplastičnošću ^[11,12]. Istraživanja pokazuju da jedna doza psihodelika, poput LSD-a ili psilocibina, kod pacova izaziva antidepresivne efekte koji traju do pet sedmica. Takođe, upotreba N,N-dimetiltriptamina (DMT) dovodi do smanjenja sjećanja na strah i redukcije anksioznosti, što je primjećeno kod eksperimentalnih modela ^[13,14]. Psihodelici djeluju prvenstveno preko 5-HT_{2A} receptora, koji igraju ključnu ulogu u procesima neuroplastičnosti. Eksperimenti na miševima pokazali su da aktivacija ovih receptora pospješuje razvoj dendritske osnove i sinaptičke promjene u neuronima frontalnog korteksa.

Međutim, miševi sa smanjenom funkcijom 5-HT_{2A} receptora pokazali su slabiji razvoj dendritske morfologije u poređenju s kontrolnom grupom, što naglašava značaj ovog receptora u oblikovanju sinaptičkih veza ^[15]. Neuroplastičnost je takođe pod uticajem faktora poput starenja, razvoja i okoline. Ključni mehanizmi u ovom procesu su dugotrajna potenciranost (Long Term Potentiation - LTP) i dugotrajna depresija (Long Term Depression - LTD). LTP jača sinaptičke veze i povećava postsinaptički odgovor, dok LTD smanjuje sinaptičku efikasnost. Ovi procesi zajedno omogućavaju dinamičku modulaciju sinaptičke aktivnosti, a njihova regulacija zavisi od koncepta metaplastičnosti. Metaplastičnost se odnosi na sposobnost mozga da prilagođava procese LTP i LTD u zavisnosti od prethodnih iskustava, čime se obezbeđuje dugotrajna neuroadaptacija. Kod bolesti zavisnosti, hronična upotreba psihoaktivnih supstanci izaziva metaplastične promjene u mozgu. Glutamatergički prenos u mezokortiko-limbičkom sistemu, posebno u *nucleus accumbens-u*, doprinosi razvoju zavisničkog ponašanja. Dopaminergičke projekcije iz ventralnog tegmentalnog područja i glutamatergičke inervacije iz korteksa igraju ključnu ulogu u ovom procesu. Ove promjene povezane su sa oslobađanjem dopamina i stvaranjem zavisnosti, što dodatno ističe značaj neuroplastičnosti u razumjevanju efekata psihodelika i zloupotrebe droga ^[16,17].

Podaci iz studija neuroimidžinga pokazuju da je mreža zadanog načina rada (Default Mode Network - DMN) povišeno aktivna u depresiji. Studija u kojoj je rađena funkcionalna magnetna rezonanca (fMRI) tokom primjene psilocibina, pokazala je smanjen protok krvi u ventralnom medijalnom prefrontalnom korteksu (vmPFC) i talamusu pod uticajem psihodelika. Ovaj nalaz sugerise da DMN, koji je pretjerano aktivan u depresiji, može se normalizovati psilocibinom ^[18].

Takođe, utvrđeno je da je posebno amigdala abnormalno aktivirana kod depresivnih osoba ^[19]. U rezultatima studije sa fMRI u stanju mirovanja nakon primjene LSD-a, koja je ispitivala povezanost amigdale, uočeno je da je povezanost amigdale i gornjeg temporalnog girusa, za koje je poznato da pokazuju hiperaktivnost kod depresivnih osoba, smanjena jednokratnom primjenom niskih doza LSD-a ^[20].

Psihodelici u tretmanu depresije

Istraživanja sprovedena posljednjih godina govore da je terapija uz pomoć psilocibina efikasna u ublažavanju simptoma depresije. Randomizovana dvostruko slijepa studija iz 2016. godine pokazala je da su se simptomi depresije i anksioznosti smanjili do 6 mjeseci nakon primjene visokih doza psilocibina (22mg/70kg) u populaciji onkoloških pacijenata koji su razvili depresiju. Neželjeni efekti su bili, uglavnom, blagi i kratkotrajni u vidu hipertenzije,

glavobolje, mučnine i nemira ^[21]. U studiji objavljenoj 2018. godine, otkriveno je da se simptomi depresivnosti smanjuju do 3 mjeseca nakon primjene psilocibina kod pacijenata sa teraporezistentnom depresijom. Ova studija je potvrdila sigurnost primjene psilocibina, jer je profil neželjenih efekata bio kao u prethodnoj studiji (uz prolaznu konfuziju kod nekih ispitanika koja je trajala do nekoliko dana) ^[22]. Isti terapijski efekat je potvrdila dvostruko slijepa randomizirana studija faze II iz 2022. godine, gdje je pokazano da grupa pacijenata koja je primala visoke doze psilocibina (25mg) imala značajnije poboljšanje simptoma depresivnosti, ali i pojavu nekih neželjenih efekata (glavobolja, mučnina, vrtoglavica, suicidalnost), u odnosu na grupu koja je primila dozu psilocibina od 10mg i kontrolu ^[23]. Prošle godine objavljena je meta-analitička studija koja je ispitivala antidepresivni efekat nekoliko psihodelika i antidepresiva-escitaloprama kod pacijenata sa depresijom, te je pokazano da samo pacijenti tretirani visokim dozama psilocibina, imaju bolje odgovore u odnosu na primenu placeba u studiji koja je ispitivala efekat escitaloprama. Iako su ordinirane veće doze psilocibina, nije bilo povećanja u broju i težini neželjenih efekata u odnosu na primjenu manjih doza ^[24]. Studija iz 2022. godine koja je ispitivala učinkovitost psihoterapije potpomognute psilocibinom kod pacijenata sa poremećajem raspoloženja, pokazala je efikasnost navedene kombinacije u liječenju velikog depresivnog poremećaja. Profil neželjenih efekata je bio kao u ranijim studijama i uključivao je kratkotrajnu glavobolju, mučninu, konfuziju i disforično raspoloženje, a kod nekih su bile prisutne paranoidne interpretacije ^[25].

Studija u kojoj je učestvovalo 17 pacijenata oboljelih od velikog depresivnog poremećaja koja je trajala 21 dan, pokazala je da primjena jednokratne doze od 2,2ml/kg napitka ayahuasca koji sadrži N,N-dimetiltriptamin (DMT), dovela je do značajnog smanjenja depresivnih simptoma već sledećeg dana nakon primjene ^[26]. Osim povraćanja koje je bilo prisutno kod skoro polovine ispitanika i nije dovelo do prekida ispitivanja, drugi neželjeni efekti nisu registrovani. Kada je u pitanju primjena LSD-a, još je studija iz 1973. godine na onkološkim pacijentima sa razvijenom depresijom pokazala da psihoterapija potpomognuta LSD-om je povezana sa značajnim smanjenjem simptoma depresivnosti i anksioznosti. Prema dostupnim podacima, kod manjeg broja pacijenata došlo je do pojave tremora i problema sa disanjem tokom psihoterapijskih seansi ^[27].

Psihodelici u tretmanu bolesti zavisnosti

Pregled literature iz 2020. godine pokazuje da je psihoterapija potpomognuta psihodelikom obećavajući pristup u liječenju zavisnosti ^[28]. Klinička studija iz 2016. godine pokazala je da psihoterapija potpomognuta psilocibinom kod zavisnosti od nikotina i alkohola

dovodi do uspostavljanja apstinencije tokom 12 mjeseci nakon intervencije. Neželjeni efekti poput glavobolje, tahikardije i anksioznosti javljali su se na početku ispitivanja i bili su kratkotrajni ^[29]. Ovi nalazi su nedavno ponovljeni u dvostruko slijepom randomiziranom kliničkom ispitivanju faze II koje je pokazalo smanjenje dnevne konzumacije alkohola (broj standardnih pića). Pomenuta studija se sada replikuje u većim studijama faze III u više centara kao dio puta do odobrenja psilocibina za stavljanje u promet u okviru ove indikacije ^[30].

U pregledu literature iz 2020. godine navodi se da u 6 randomiziranih kontrolisanih kliničkih studija u kojima su pacijenti tretirani LSD-om zbog alokoholizma, pokazan je značajan efekat LSD-a na smanjenje upotrebe alkohola u poređenju sa placebom. Značajno smanjenje upotrebe alkohola uočeno je i tokom tromjesečnog i šestomjesečnog praćenja, ali ovaj efekat nije bio značajan nakon 12 mjeseci. Kod manjeg broja ispitanika javljali su se simptomi slični simptomima alkoholnog apstinencijalnog sindroma u vidu mučnine, vrtoglavice, znojenja, tremora, nesanice, tahikardije i hipertenzije ^[31].

Randomizovana klinička studija iz 2002. godine je pokazala da psihoterapija potpomognuta ketaminom u visokim dozom je povezana sa značajno većom stopom apstinencije od heroina u odnosu na primjenu niskih doza. Kod 70% ispitanika nisu prijavljeni ozbiljniji neželjeni efekti, dok je kod ostalih registrovana mučnina, glavobolja, vrtoglavica, nesanica, disforičnost, konfuzija i kod nekih pojava halucinacija ^[32]. Slični terapijski rezultati dobijeni su u studiji iz 2019. godine kada je u pitanju zavisnost od kokaina. Nakon intravenskog ordiniranja ketamina, kod nekih ispitanika je registrovana blaga sedacija, kratkotrajno povišenje krvnog pritiska i privremena disocijacija ^[33]. U ispitivanju terapijskog efekta kod alkoholizma, studija iz 2020. godine je pokazala da psihoterapija potpomognuta parenteralnom primjenom ketamina je povezana sa značajno većim stopama apstinencije i odgođenim relapsom. Najčešći neželjeni efekti bili su glavobolja i blaga sedacija uz rijetke atake anksioznosti ^[34].

Zaključak

U ovom pregledu sumirali smo prošlost, sadašnjost i budućnost istraživanja na polju primjene psihodelika u liječenju psihijatrijskih poremećaja, prije svega u liječenju depresije i poremećaja uzrokovanih upotrebom psihoaktivnih supstanci. Približavajući se skoro jednom vijeku od otkrića psihodelika, psihodelična terapija je pokazala klinički uspjeh u nizu okruženja, od stvarnog svijeta do kontrolisanih kliničkih istraživanja, a nedavno i dvostruko slijepih randomizovanih kontrolisanih kliničkih ispitivanja. Prethodnim pregledom literature i analizom 12 kliničkih studija, zaključujemo da je vrlo malo studija kontrolisano i

randomizovano. Posebno, udaljenost od objektivnosti čini i korišćenje nekontrolisanih varijabli u rezultatima primjenjenih upitnika koji se sastoje od subjektivnih odgovora u većini studija, te također ograničavaju vrijednost studija u ovoj oblasti. Osim toga, činjenica da učesnici znaju da će koristiti psihodelik u većini studija može igrati ulogu u povećanju pozitivnih rezultata u eksperimentalnoj grupi u odnosu na kontrolnu. Stoga je potrebno više dvostruko slijepih randomizovanih kliničkih studija u narednom periodu koje će potvrditi do sada dobijene rezultate.

Međutim, osim potencijalnih terapijskih benefita koje primjena psihodelika može donijeti, ne treba zaboraviti na, do sada, poznate fizičke i psihičke neželjene efekte, naročito na pojavu “bad trip” iskustava i “flashback-ova”. Pojava novih neželjenih efekata, naročito nakon dugotrajne upotrebe psihodelika u terapijske svrhe, tek treba biti evaluirana, a samim tim i procjenjivana opšta terapijska dobrobit primjene u odnosu na potencijalnu štetu.

Drugi važan aspekt je etički, jer psihodelici mogu olakšati nastanak različitih mističnih i disocijativnih iskustava, pored njihovih potencijalnih terapijskih efekata. Iako navedena subjektivna iskustva mogu značajno varirati, pretpostavlja se da takva iskustva mogu pružiti olakšanje posebno osobama sa dijagnostikovanom depresijom. Potreba za etičkom diskusijom javlja se zbog potencijalnih posljedica takvih iskustava, koja pojedinca mogu udaljiti od stvarnosti i stvoriti osjećaj odvojenosti koji bi mogao imati štetne posljedice i dodatno pogoršati psihičko stanje. Stoga je važno ispitati potencijalne koristi i rizike ovih terapijskih pristupa prije njihove primjene u kliničkim okruženjima.

Na kraju, dalja naučna istraživanja omogućiće razumijevanje uticaja psihodelika na funkcije i plastičnost neuronskih mreža, otvarajući put ka identifikovanju reformističkih i moćnih terapijskih pristupa za liječenje psihijatrijskih bolesti i poremećaja.

Literatura

1. Alcohol and Drug Foundation, 2025, <https://adf.org.au/drug-facts/psychedelics/>, pristupljeno mart 2025.
2. Nichols DE. Psychedelics. *Pharmacological Reviews*. 2016 Apr;68(2):264-355. DOI: 10.1124/pr.115.011478. PMID: 26841800.
3. Stahl, S. M. Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications. Cambridge university press; 2021.
4. Vollenweider FX. Brain mechanisms of hallucinogens and entactogens. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 2001 Dec 31; 3(4):265-79. DOI: 10.31887/DCNS.2001.3.4/fxvollenweider. PMID: 22033605.
5. Garcia-Romeu A, Kersgaard B, Addy PH. Clinical applications of hallucinogens: A review. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*. 2016 Aug;24(4):229-68. DOI: 10.1037/pha0000084. PMID: 27454674.
6. De Gregorio D, Aguilar-Valles A, Preller KH, et al. Hallucinogens in Mental Health: Preclinical and Clinical Studies on LSD, Psilocybin, MDMA, and Ketamine. *J Neurosci*, 2021 Feb 3;41(5):891-900. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1659-20.2020. PMID: 33257322.
7. Elsey JWB. Psychedelic drug use in healthy individuals: A review of benefits, costs, and implications for drug policy. *Drug Science, Policy and Law*, 2017 Jan; 3, 1-11. DOI: 10.1177/2050324517723232.
8. Tupper, K. W. et al. Ayahuasca healing beyond the Amazon: The globalization of a traditional indigenous entheogenic practice. *Global Networks*, 2009 Jan;9(1):117-36. DOI:10.1111/j.1471-0374.2009.00245.x.
9. Korkmaz ND, Cikrikcili U, Akan M, Yucsan E. Psychedelic therapy in depression and substance use disorders. *Eur J of Neuroscience*. 2024 Jul;60(2):4063-77. DOI:10.1111/ejn.16421. PMID: 38773750.
10. Zafar R., Siegel M., Harding R., et al. Psychedelic therapy in the treatment of addiction: the past, present and future. *Front Psychiatry*. 2023;14:1183740. DOI: 10.3389/fpsyt.2023.1183740. PMID: 37377473.
11. Mason, N. L., Mischler, E., Uthaug, M. V., Kuypers, K. P. C. Subacute effects of psilocybin on empathy, creative thinking, and subjective well-being. *Journal of Psychoactive Drugs*. 2019 Mar 15;51(2):123-34. DOI: 10.1080/02791072.2019.1580804. PMID: 30905276.

12. Fuchs, E., Flugge G. Adult neuroplasticity: More than 40 years of research. *Neural Plasticity*. 2014;2014:1-10. DOI: 10.1155/2014/541870. PMID: 24883212.
13. Hibicke M, Landry AN, Kramer HM, Talman ZK, Nichols CD. Psychedelics, but Not Ketamine, Produce Persistent Antidepressant-like Effects in a Rodent Experimental System for the Study of Depression. *ACS Chem Neurosci*. 2020 Mar 18;11(6):864-71. DOI: 10.1021/acschemneuro.9b00493. PMID: 32133835.
14. Cameron LP, Benson CJ, Dunlap LE, Olson DE. Effects of *N,N*-Dimethyltryptamine on Rat Behaviors Relevant to Anxiety and Depression. *ACS Chem Neurosci*. 2018 Jul 18;9(7):1582-90. DOI:10.1021/acschemneuro.8b00134. PMID: 29664276.
15. de la Fuente Revenga M, Zhu B, Guevara CA, et al. Prolonged epigenomic and synaptic plasticity alterations following single exposure to a psychedelic in mice. *Cell Reports*. 2021 Oct;37(3):109836. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109836. PMID: 34686347.
16. Lee H. Metaplasticity framework for cross-modal synaptic plasticity in adults. *Front Synaptic Neurosci*. 2023 Jan 6;14:1087042. DOI:10.3389/fnsyn.2022.1087042. PMID: 36685084.
17. Chiamulera, C., Piva, A., Abraham, W. C. Glutamatergic receptors and metaplasticity in addiction. *Current Opinion in Pharmacology*, 2021 Feb;56:39-45. DOI: 10.1016/j.coph.2020.09.005 PMID: 33128937.
18. Carhart-Harris RL, Erritzoe D, Williams T, et al. Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012 Feb 7;109(6):2138-43. DOI: 10.1073/pnas.1119598109. PMID: 22308440.
19. Berman MG, Peltier S, Nee DE, Kross E, Deldin PJ, Jonides J. Depression, rumination and the default network. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. 2011 Oct 1;6(5):548-55. DOI: 10.1093/scan/nsq080. PMID: 20855296.
20. Groenewold NA, Opmeer EM, de Jonge P, Aleman A, Costafreda SG. Emotional valence modulates brain functional abnormalities in depression: Evidence from a meta-analysis of fMRI studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2013 Feb;37(2):152-63. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2012.11.015 . PMID: 23206667.
21. Griffiths RR, Johnson MW, Carducci MA, et al. Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *J Psychopharmacol*. 2016 Dec;30(12):1181-97. □ DOI: 10.1177/0269881116675513. PMID: 27909165.

22. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Day CMJ, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology*. 2018 Feb;235(2):399-408. DOI: 10.1007/s00213-017-4771-x . PMID: 29119217.
23. Goodwin GM, Aaronson ST, Alvarez O, et al. Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression. *N Engl J Med*. 2022 Nov 3;387(18):1637-48. DOI: 10.1056/NEJMoa2206443. PMID: 36322843.
24. Hsu T, Tsai C, Kao Y, et al. Comparative oral monotherapy of psilocybin, lysergic acid diethylamide, 3,4-methylenedioxymethamphetamine, ayahuasca, and escitalopram for depressive symptoms: systematic review and Bayesian network meta-analysis. *BMJ*. 2024 Aug 21;386: e078607. DOI: 10.1136/bmj-2023-078607 . PMID: 39168500.
25. Pots W, Chakhssi F. Psilocybin-Assisted Compassion Focused Therapy for Depression. *Front Psychol*. 2022 Mar 25;13:812930. DOI: 10.3389/fpsyg.2022.812930. PMID: 35401294.
26. Sanches RF, de Lima Osório F, dos Santos RG, et al. Antidepressant Effects of a Single Dose of Ayahuasca in Patients With Recurrent Depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2016 Feb;36(1):77-81. DOI: 10.1097/JCP.0000000000000436. PMID: 26650973.
27. Grof S, Goodman L, Richards W, Kurland A. LSD-Assisted Psychotherapy in Patients with Terminal Cancer. *Int Pharmacopsychiatry*. 1973;8(3):129-44. DOI: 10.1159/000467984. PMID: 4140164.
28. Reiff CM, Richman EE, Nemeroff CB, et al. Psychedelics and Psychedelic-Assisted Psychotherapy. *AJP*. 2020 May 1;177(5):391-410. DOI: 10.1176/appi.ajp.2019.19010035. PMID: 32098487.
29. Johnson MW, Garcia-Romeu A, Griffiths RR. Long-term follow-up of psilocybin-facilitated smoking cessation. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 2017 Jan 2;43(1):55-60. DOI: 10.3109/00952990.2016.1170135. PMID: 27441452.
30. Rieser NM, Bitar R, Halm S, et al. Psilocybin-assisted therapy for relapse prevention in alcohol use disorder: a phase 2 randomized clinical trial. *eClinicalMedicine*. 2025 Apr;82:103149. DOI: 10.1016/j.eclinm.2025.103149 . PMID: 40144690.
31. Fairbanks J, Umbreit A, Kolla BP, et al. Evidence-Based Pharmacotherapies for Alcohol Use Disorder. *Mayo Clinic Proceedings*. 2020 Sep;95(9):1964-77. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.01.030. PMID: 32446635.
32. Krupitsky E, Burakov A, Romanova T, Dunaevsky I, Strassman R, Grinenko A. Ketamine psychotherapy for heroin addiction: immediate effects and two-year follow-

- up. Journal of Substance Abuse Treatment. 2002 Dec;23(4):273-83. DOI: 10.1016/s0740-5472(02)00275-1. PMID: 12495789.
33. Dakwar E, Nunes EV, Hart CL, et al. A Single Ketamine Infusion Combined With Mindfulness-Based Behavioral Modification to Treat Cocaine Dependence: A Randomized Clinical Trial. AJP. 2019 Nov 1;176(11):923-30. □ DOI: 10.1176/appi.ajp.2019.18101123 . PMID: 31230464.
34. Dakwar E, Levin F, Hart CL, et al. A Single Ketamine Infusion Combined With Motivational Enhancement Therapy for Alcohol Use Disorder: A Randomized Midazolam-Controlled Pilot Trial. AJP. 2020 Feb 1;177(2):125-33. DOI: 10.1176/appi.ajp.2019.19070684. PMID: 31786934.