

Гетерогенность механизма действия антидепрессантов

Козловский В.Л., Попов М.Ю., Костерин Д.Н., Лепик О.В.
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии
им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. В статье обсуждаются гетерогенные механизмы фармакодинамики антидепрессивных препаратов, лежащие в основе формирования терапевтического ответа. Обладая однонаправленной клинической активностью, антидепрессанты формируют лекарственный гомеостаз за счет разных молекулярных механизмов (избирательная или неизбирательная блокада обратного захвата моноаминов, ингибирование фермента моноаминоксидазы, блокада определенных моноаминовых рецепторов). При этом способность антидепрессантов повышать уровень серотонина и других моноаминов в синапсах центральной нервной системы служит лишь инициирующим фактором в формировании их специфических клинических эффектов. Развитие последних, вероятно, определяется иными нейрохимическими реакциями, в том числе сопровождающимися изменениями плотности постсинаптических рецепторов и увеличением синтеза различных нейротрофических факторов. Вместе с тем реализация первичных механизмов, способствующих накоплению моноаминов, может «срабатывать» не всегда, приводя к отсутствию эффекта инициальной антидепрессивной терапии, при этом вероятность эффективности последующего антидепрессанта остается достаточно высокой. Таким образом, эффективность отдельных препаратов может определяться различиями в исходном нейрохимическом фоне, составляющем патологический «депрессивный» гомеостаз. Гетерогенное нейрохимическое действие антидепрессантов, по всей видимости, вызывает диссоциацию сложившихся нейрональных взаимодействий, приводя к формированию нового — лекарственного — гомеостаза. В то же время не исключено, что стимуляция общих нейротрофических процессов этими препаратами может способствовать прогрессивности и хронификации патологии за счет неоднозначного влияния на отдельные этапы развития патологического процесса. Сказанное определяет актуальность проведения нейрофизиологических исследований центральных нарушений при депрессии и поиска принципиально новых нейрохимических мишеней для лечения депрессивных состояний, развивающихся при различных психических расстройствах.

Ключевые слова: антидепрессанты, фармакодинамика, моноамины, нейронные сети, метаболизм, патогенез.

Информация об авторах

Козловский В.Л. — <https://orcid.org/0000-0003-2972-235X>; e-mail: kv1958@mail.ru
Попов М.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-7905-4583>; e-mail: popovmikhail@mail.ru
Костерин Д.Н. — <https://orcid.org/0000-0003-3677-2144>; e-mail: dmitrykosterin@bk.ru
Лепик О.В. — <https://orcid.org/0000-0001-9516-4427>; e-mail: ovlepik@gmail.com

Как цитировать: Козловский В.Л., Попов М.Ю., Костерин Д.Н., Лепик О.В. Гетерогенность механизма действия антидепрессантов. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева.* 2021;1:11-17. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-1-11-17>

Heterogeneity of the mechanisms of action of antidepressants

Kozlovskii VL, Popov MYu, Kosterin DN, Lepik OV
V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint-Petersburg, Russia

Summary. The article discusses the heterogeneous mechanisms of the pharmacodynamics of antidepressants that underlie the therapeutic response. Sharing the similar clinical activity, antidepressants determine the development of drug-induced homeostasis by means of different molecular mechanisms (selective or non-selective blockade of monoamine reuptake, inhibition of monoamine oxidase, blockade of certain monoamine receptors). However, an increase of serotonin and other monoamines concentrations in the synapses of the central nervous system is only the initiating factor in the development of specific clinical effects. The latter are probably determined by other neurochemical effects, including changes in the density of postsynaptic receptors and an increase in the synthesis of neurotrophic factors. However, the primary mechanisms that increase monoamine concentrations in the synapses might not always “work properly”, leading to the lack of efficacy

of the initial antidepressant, while the probability of the therapeutic response to the subsequent antidepressant remains rather high. Thus, the efficacy of an antidepressant may depend on the baseline differences in the neurochemical state contributing to the pathological “depressive” homeostasis. The heterogeneous neurochemical effects of antidepressants can determine the dissociation of existing neuronal interactions, leading to the development of the new—drug-induced—homeostasis. At the same time, it is possible that stimulation of general neurotrophic processes by antidepressants may contribute to the progression and chronicity of pathology due to the ambiguous influence on certain stages of the pathological process. This determines the significance of neurophysiological studies of central disturbances in depression and search of fundamentally new neurochemical targets for the treatment of depressive states associated with various mental disorders.

Key words: antidepressants, pharmacodynamics, monoamines, neural networks, metabolism, pathogenesis.

Information about the authors:

Kozlovskii V.L. — <https://orcid.org/0000-0003-2972-235X>; e-mail: kvl1958@mail.ru

Popov M.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-7905-4583>; e-mail: popovmikhail@mail.ru

Kosterin D.N. — <https://orcid.org/0000-0003-3677-2144>; e-mail: dmitrykosterin@bk.ru

Lepik O.V. — <https://orcid.org/0000-0001-9516-4427>; e-mail: ovlepick@gmail.com

To cite this article: Kozlovskii VL, Popov MYu, Kosterin DN, Lepik OV. Heterogeneity of the mechanisms of action of antidepressants. *Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Behtereva*. 2021;1:11-17. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-1-11-17>

Известно, что антидепрессанты (АД) взаимодействуют, в основном, с моноаминергическими нейротрансмиттерными системами, проявляя в ряде случаев и другие эффекты — холинолитические, глутаматергические и пр. [7,9,25]. Клиническое деление АД на избирательные/неизбирательные ингибиторы обратного захвата моноаминов, антагонисты ауторецепторов и ингибиторы моноаминоксидазы формально отражает механизм их действия [7]. То, что спектр рецепторной активности АД (в отношении рецепторов, чувствительных к отдельным моноаминам) различается, так же как различается и распределение мест связывания в регионах мозга, говорит о неоднозначном действии препаратов, связанном, вероятно, в том числе и с гетерогенной нейрохимией патологического состояния, что может быть согласовано с рецепторной теорией депрессии, согласно которой при данном состоянии изменяется количество рецепторов к нейромедиаторам. Сказанное показывает, что АД, несмотря на кажущуюся однонаправленную клиническую активность, формируют лекарственный гомеостаз за счет различных механизмов, а их эффективность может определяться исходным патологическим нейрохимическим фоном [25].

В то же время известное положение о равноэффективности АД также лежит в рамках моноаминергической концепции, поскольку по современным представлениям действие любого препарата этой группы вызывает усиление моноаминергической передачи. Однако, нельзя исключать, что инициальное гетерогенное действие препаратов может отразиться на патогенезе потенциально формирующегося резистентного состояния, гетерогенность которого определяется неравнозначностью распределения чувствительных нейрохимических мишеней.

Несмотря на то, что главным иницирующим фактором, определяющим наступление антидепрессивного эффекта, считается увеличение уров-

ня серотонина и других моноаминов в центральной нервной системе (ЦНС), улучшение клинического состояния наблюдается только спустя 2–3 недели и, скорее всего, определяется уже иными нейрохимическими реакциями, в частности, сопровождающимися изменениями плотности части постсинаптических рецепторов к нейромедиаторам и увеличением синтеза различных нейротрофических факторов [12]. Однако, реализация первичных механизмов, приводящих к накоплению серотонина и других моноаминов, может «срабатывать» не всегда, что ведет к отсутствию эффекта первого препарата, при этом вероятность эффективности последующего АД оценивается приблизительно в 50% [14].

Наиболее часто назначаемыми в настоящее время АД являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), которые рассматриваются в качестве препаратов первой линии при широком круге расстройств депрессивного и тревожного спектра [7, 25]. Можно допустить, что АД, в основе механизмов действия которых лежит ингибирование работы белка-переносчика серотонина, выступают в качестве «ложного медиатора», конкурируя с медиаторами за места связывания с транспортером, или блокируют систему энергетической поддержки; накапливая в синапсе передатчик, что нарушает его синтез *de Novo* (отрицательная обратная связь). Как известно, серотонинергическая гипотеза действия АД Лапина-Оксенкрута рассматривает формирование специфического эффекта препаратов как результат накопления серотонина в головном мозге [20]. Однако, повышение концентрации медиатора в синапсах, вероятно, является только начальным этапом инициации антидепрессивного действия. Как известно, серотонинергические нейроны располагаются в ядрах шва заднего мозга. Причем, иннервация в ростральном направлении лимбических и корковых образований связана с активностью нейронов лишь одного скопления клеток, остальные ядра, содержащие

серотонинергические нейроны, иннервируют каудальную часть ЦНС [6, 8]. Таким образом, основу действия АД, ингибирующих транспортер серотонина, составляют процессы, имитирующие усиление тонической афферентации нейронов ядер шва и повышающие эффекторные реакции в проекционных зонах. То есть, первоначальные эффекты таких АД связаны с усилением физиологических механизмов, ответственных за содержание серотонина в области только эффекторных окончаний проекционных зон серотонинергических нейронов. Однако при отсутствии достаточного физиологически спонтанного возбуждения нейронов ядер шва серотонин не может высвободиться и накапливаться в пресинапсе. Вполне вероятно, что действие вагусной стимуляции, направленное на преодоление резистентности при депрессии, эксплуатирует «почти прямое» раздражение ядер шва.

Все ингибиторы обратного захвата моноаминов (включая СИОЗС) не являются «уникальными» в том понимании, что развитие терапевтического ответа связано с действием не на сами эргические нейроны, а на пресинаптические структуры, что характерно и для препаратов, вызывающих блокаду пресинаптических ауторецепторов и выключающих отрицательную обратную связь между концентрацией медиатора в синаптической щели и выбросом передатчика. Принимая сказанное как есть, можно предполагать, что вызванное накопление передатчика в синапсе должно приводить не только к уменьшению чувствительных рецепторов, но и снижению синтеза медиаторов, т.е. по истечении времени тонус функционирования серотонинергических нейронов должен существенно снижаться. Если причиной формирования депрессивного состояния является недостаточность серотонинергической медиации, то симптомы депрессии под действием АД со временем должны усиливаться, а не редуцироваться.

Наряду с упомянутой гипотезой Лапина-Оксенкруга, известны иные теории, объясняющие нейрохимический патогенез депрессивных состояний с позиций слабости дофаминергической передачи или норадренергических процессов [19, 24]. При этом сказанное выше о серотониновых механизмах в определенной мере касается и катехоламинов. Одни из самых эффективных АД — препараты трициклической структуры, которые, наряду с серотонопозитивным действием, имеют в спектре нейрохимической активности позитивный катехоламинергический радикал и холинолитическое действие [9]. Учитывая это, можно полагать, что стимуляция адрено- и дофаминергических систем вносит вклад в развитие антидепрессивного действия, а функциональный антагонизм с центральной холинергической системой способствует большему повышению тонуса эндогенных активирующих систем мозга.

Адренергическая система связана преимущественно с эффекторными проекциями клеток голубого пятна (в основном имеющих те же проекционные зоны, что и центральные серотонинергические структуры) и с широко представлен-

ной системой нейронов ретикулярной формации продолговатого, среднего и промежуточного мозга, обеспечивающих неспецифические возбуждающие эффекты.

Дофаминергические нейроны в ЦНС образуют скопления клеток в тубероинфундибулярной области, базальных ганглиях, среднем мозге. Проекционные мишени для них — это передняя доля гипофиза, лимбическая система, полосатое тело и префронтальная область коры больших полушарий. В эмоциогенных зонах лимбической системы дофамин- и серотонинергические эффекторные зоны имеют общие поля распределения. В данном контексте характер межмедиаторных взаимодействий серотонно-катехоламинергических систем приобретает немаловажное значение. Если активирующие системный тонус ЦНС норадренергические процессы в большей мере диффузны, и их активация вторично зависима от афферентных сенсорных проекций, тонизирующих ретикулярную систему, то дестабилизация дофаминергической передачи на уровне лимбической системы привносит в картину болезни специфические симптомы obsessions и compulsions, вегетивную дизрегуляцию, идеаторные расстройства и апатические явления.

Таким образом, можно полагать, что снижение тонуса норадренергических систем определяет общее неспецифическое торможение центральных функций мозга, тогда как активация приводит к неспецифическому возбуждению и тревоге, которые, вероятно, связаны со средовыми факторами. В противовес этому дисфункции серотонинергических и дофаминергических процессов могут быть теснее связаны с конституциональными причинами и, возможно, нарушениями механизмов нормального наследования.

В физиологических условиях в ходе контроля нормальных функций ЦНС между серотонин- и дофаминергическими процессами наблюдаются антагонистические отношения. Усиление серотонинергических процессов ослабляет функциональную активность дофаминергической передачи, и наоборот. Однако в условиях патологического функционирования при психических нарушениях говорить о полном функциональном антагонизме уже не представляется возможным, хотя распределение эффекторных проекций этих систем совпадает. Последнее не исключает интерференцию сигналов и изменение компараторных способностей нейронов в активных нейрональных сетях. С этими причинами может быть связано то, что механизмы, контролируемые формы видосохраняющего поведения, под действием АД при патологии направлены на нормализацию состояния, а в физиологических условиях действие препаратов не определяется или вызывает подавление основных реакций видосохраняющего поведения (эксперименты на животных) [2, 8]. Можно предположить, что эти особенности действия АД связаны преимущественно с серотонинергической, а не с катехоламинергической, активностью. В пользу этого свидетельствуют эффекты, наблю-

даемые в эксперименте на животных при введении серотонинергических средств [10].

Не столь отчетливо, как это происходит на уровне вегетативной регуляции, но антагонистические отношения существуют и в рамках разнонаправленного влияния на физиологические функции, контролируемые холинергическими и адренергическими системами. Функциональное преобладание последних может наблюдаться при использовании центральных холинолитиков, но (так же, как это было отмечено выше для серотонин- и дофаминергической систем) в ЦНС говорить о полном физиологическом антагонизме между холинергической и адренергической системами не представляется возможным ввиду гетерогенных нейробиохимических механизмов распространения сигналов в полисинаптических нейрональных сетях. К тому же, если обратиться к потенциально развивающимся вторичным реакциям, то активация выброса моноаминов должна приводить к подавлению синтеза специфических рецепторов и также, вероятно, белков-переносчиков медиатора, чего не происходит, если судить по развитию терапевтического ответа в двухнедельный период терапии (начало формирования антидепрессивного эффекта).

С другой стороны, рассматривая действие АД с позиций агонистического эффекта на центральные структуры мозга (подобно амфетамину или кокаину), можно было бы предполагать, что оставленное действие препаратов этой группы несет в своей основе эффекты развития толерантности и понижения чувствительности мозговых структур. В пользу этого предположения говорит и то, что длительно назначаемые избирательные стимуляторы медиаторных систем при отмене способны приводить к развитию синдрома абстиненции [11, 29]. Однако специально проведенное на эту тему исследование с субхроническим введением имипрамина лабораторным животным не показало развитие толерантности, при этом было отмечено появление антагонистических взаимодействий при введении тианептина [4].

Следует отметить, что все группы современных АД взаимодействуют с моноаминергическими системами мозга, и часть препаратов, как отмечалось выше, оказывает антагонистическое действие в отношении холинергических процессов. Хотя большинство авторов считает, что на развитии антидепрессивного эффекта холинолитическая роль не сказывается [7, 25], эйфоризирующий/диссоциативный эффект холинолитиков хорошо известен, а его вклад в развитии антидепрессивного действия еще точно не установлен. Возможно, эффект холинолитических препаратов реализуется через вторичную активацию «эндогенной системы награды».

Попытки разработки АД на основе воздействия на другие нейробиохимические системы головного мозга пока не оправдали ожиданий, в том числе попытки применения частичных антагонистов ГАМК-рецепторов и модуляторов глутаматергических систем. В последнем направле-

нии определенный прорыв был достигнут благодаря случайной находке, связанной с клиническим применением кетамина: препарат, не одно десятилетие применявшийся в качестве средства общей анестезии, в диапазоне субанестетических доз оказывал быстрый антидепрессивный эффект, что в последующем было подтверждено многими клиническими исследованиями [17, 30]. Вместе с тем возникают определенные сомнения в том, что в основе антидепрессивного эффекта кетамина лежит только глутаматергическая активность, поскольку этот препарат — фармакологически гетерогенное вещество со смешанным диссоциативным действием (антагонист NMDA-рецепторов, блокатор обратного захвата ГАМК и катехоламинов) [5]. К тому же предполагают, что кетамин может оказывать свой эффект за счет усиления нейротрофических функций, увеличивая нейротрофический потенциал и вызывая реструктуризацию нейрональных сетей за счет образования новых связей между нейронами.

Некоторый успех был достигнут при синтезе мелатонинергических препаратов, хотя их клиническая «потентность» как АД разделяется не всеми специалистами. К тому же в литературе обсуждаются вторичные моноаминергические эффекты аналогов мелатонина, что приближает их фармакодинамическое действие к классическим АД [26, 27, 28].

Таким образом, класс АД, несмотря на внешнюю однородность механизма действия (усиление моноаминергических процессов), представляет собой гетерогенные по химической структуре и потенциальным нейробиохимическим эффектам соединения. Классификационное объединение отдельных АД — условная договоренность, а их декларируемая равноэффективность, учитывая сказанное, вызывает сомнения. Можно предположить, что антидепрессивное действие определяется не только фармакодинамическими свойствами препаратов, но и тем патологическим состоянием, при котором они назначаются. Клинические проявления депрессивного расстройства различны (в диапазоне представленных симптомов). Помимо собственно «депрессивных расстройств», депрессия наблюдается и при биполярном аффективном расстройстве, и в структуре расстройств шизофренического спектра, и в рамках коморбидной патологии. Можно полагать, что нейробиохимические «поломки», отраженные в клинической симптоматике пациентов, столь же гетерогенны. Однако все АД вызывают сходные нейробиохимические сдвиги в метаболизме ЦНС [21, 23]. Нельзя не обратить внимание и на то, что целый ряд симптомов, имеющих отношение к действию препаратов, с одной стороны, и проявлениям патологии — с другой, лежат в рамках одного психопатологического полюса (например, динамика симптомов, имеющих отношение к пищевому и половому поведению в структуре депрессивного синдрома определяется в тех же границах, что и нежелательные эффекты АД). Позиционирование отдельных препаратов в рамках избирательной кор-

рекции различных форм депрессивного расстройства представляется весьма актуальной задачей в свете того, что ожидать появления новых средств в рамках моноаминовой парадигмы в ближайшее время вряд ли приходится.

Итак, все известные АД за счет разных механизмов обладают непрямой миметической активностью в отношении моноаминергических систем мозга, в основном на уровне первичных проекций соответствующих эргических нейронов. Для небольшого числа препаратов характерно и прямое взаимодействие с одним из подтипов серотониновых рецепторов (5-НТ_{1a}), которые, как полагают, отвечают за эмоциональный фон: улучшение настроения — результат взаимодействия с постсинаптическими 5-НТ_{1a} рецепторами [25]. В целом именно для серотонина выделяют наибольшее число различных мишеней. Большинство серотониновых рецепторов являются метаболитными, и только один подтип (5-НТ₃ рецепторы) связан непосредственно с ионными каналами (постсинаптические нейроны располагаются в хеморецепторной зоне продолговатого мозга) [25]. Данный подтип серотониновых рецепторов играет ключевую роль в иницировании акта рвоты, и, возможно, имеет определенное значение в развитии депрессии [18]. Блокада 5-НТ₃ рецепторов, расположенных на вставочных ГАМК-ергических нейронах, вторично может увеличивать высвобождение серотонина, норадреналина, ацетилхолина и гистамина в коре головного мозга, указывая новый подход к созданию АД [15]. Действие остальных рецепторных систем связано с запуском биохимических процессов, вероятно, на уровне вторичных внутриклеточных посредников. Последние участвуют в регуляции активности генома, иницируют синтез одних и блокаду других нейроактивных веществ, причем действие разных подтипов рецепторов, отвечает за физиологические реакции в разных регионах ЦНС. Поэтому, рассматривая роль серотонина, в целом можно говорить об интегративном действии медиатора, усиление процессов активности которого вызывает изменение не только настроения, но и сказывается на пищевом, половом, защитном, социальном поведении, контроле импульсивных и компульсивных действий и пр. Рассматривать связь действия АД с отдельными формами поведения было бы крайне поверхностным подходом, поскольку широта вовлечения серотониновой системы в избирательное действие не может быть ассоциирована с одним синдромом или тем более симптомом, выявленным в структуре психопатологического расстройства.

Связь серотонинергической системы с высшими функциями мозга подтверждается диссоциативным действием веществ, прямо влияющих на эту систему (лизергиновая кислота, производные эрготаминна). Кроме того, фармакодинамическое сходство АД и некоторых психостимуляторов не определяет антидепрессивный потенциал последних, а стимулирующий АД имипрамин не вызывают развития толерантности [4]. Фармако-

динамическое сходство моноаминовых стимуляторов и АД очевидно, но долгосрочные эффекты этих препаратов сильно разнятся. В то же время исторические аспекты терапии депрессивных расстройств с использованием препаратов, вызывающих в определенном диапазоне доз диссоциативные эффекты (кокаин, амфетамин), не исключают того, что и другие подобные средства с нейрофизиологическим диссоциативным действием могут оказаться перспективными средствами ургентной терапии для больных с депрессивными расстройствами. К тому же препараты, повышающие функциональную активность системы «награды» или снижающие таковую системы «антинаграды/наказания» [3], прямые холинолитики, средства для наркоза, включая ингаляционные с широким коридором действующих «диссоциативных доз», могут представлять реальные перспективы в разработке АД с ургентным/обрывающим действием.

В завершение статьи следует еще раз подчеркнуть, что инициальное агонистическое действие АД в отношении моноаминергических систем, вероятно, не является основным механизмом специфического действия этих препаратов. Развитие последнего свидетельствует скорее о наличии малоизученных звеньев нейрорхимической модуляции (например, на уровне вторичных внутриклеточных посредников) и механизмов реструктуризации множества нейрональных сетей. Депрессия в рамках нейрорхимического представления выступает как процесс системной диссоциации нейрональных сетей и функций ЦНС, а клинический синдром может являться результатом отражения гетерогенных нейрорхимических нарушений при разнообразной психической патологии.

С другой стороны, гетерогенность действия разных препаратов предполагает, что аспекты, связанные с вариантами комбинированной терапии как внутри класса АД, так и при сочетаниях АД с другими психотропными препаратами, представляют актуальную задачу современной рациональной фармакологии и нуждаются в тщательном изучении.

Вместе с тем известно, что в механизме нейротропного действия АД установлена способность стимулировать метаболические процессы. Активация нейрогенеза и стимуляция нейроростовых факторов, показанная вначале для тианептина, а затем и для других препаратов [13,16,22], позволяет сделать предположение об их неодоимом действии. При депрессии морфофункциональные активирующие эффекты АД развиваются на фоне длительных нейрометаболических нарушений «депрессивного» типа. Вполне вероятно, что стимуляция нейротрофических механизмов (кроме естественных) может участвовать и в стабилизации патологического метаболизма, и в развитии резистентности, которая ассоциируется с «устойчивым патологическим состоянием» в рамках концепции Н.П. Бехтерева [1]. Эта особенность действия препаратов должна учитываться при лечении психической патологии, поскольку

ку может стать одной из причин, приводящих к росту терапевтической резистентности.

Выводы:

Антидепрессанты — гетерогенная группа препаратов, различающихся как по химической структуре, так и по фармакодинамическому действию.

Развитие терапевтического ответа при назначении препаратов не сводится к однозначному агонистическому моноаминергическому действию, а затрагивает множество нейробиохимических систем, что может приводить к диссоциации нейрональных сетей, потенциально лежащей в основе антидепрессивного эффекта.

Нейротрофическое действие антидепрессантов, играющее важную роль в реализации терапевтических эффектов, может вносить определенный вклад в хронификацию патологических расстройств за счет стимуляции нейропластических функций мозга, что требует проведения специальных исследований.

Оценка фармакодинамических механизмов отдельных антидепрессивных препаратов является основой разработки рациональных вариантов комбинированного лечения с целью оптимизации терапии и преодоления лекарственной резистентности.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

Литература / References

1. Бехтерева Н.П., Камбарова Д.К., Поздеев В.К. Устойчивое патологическое состояние при болезнях мозга. Л.: Медицина. 1978:240. Bekhtereva N.P., Kambarova D.K., Pozdeev V.K. Ustojchivoje patologicheskoe sostoyanie pri boleznyah mozga. L.: Medicina. 1978:240. (In Russ.)
2. Вальдман А.В., Пошивалов В.П. Фармакологическая регуляция внутривидового поведения. Л.: Медицина. 1984:208. Val'dman A.V., Poshivalov V.P. Farmakologicheskaya regulyaciya vnutrividovogo povedeniya. L.: Medicina. 1984:208. (In Russ.)
3. Козловский В.Л. Агонисты/антагонисты рецепторов в аспекте патогенеза и фармакотерапии аддиктивных расстройств. Вопросы наркологии. 2014;1:111-120. Kozlovskii VL. Receptor agonists/antagonists in the aspect of pathogenesis and pharmacotherapy of addictive disorders. Voprosy narkologii. 2014; 1:111-120. (In Russ.)
4. Козловский В.Л., Кенунен О.Г. Исследование развития толерантности к имипрамину и перспективы ее преодоления тиапептином. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2014; 77(5):10-14. Kozlovskii VL, Kenunen OG. Studying the development of imipramine tolerance and prospects of its overcoming with the aid of tianeptine. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. 2014; 77(5):10-14. (In Russ.)
5. Кучменко Д.Н., Козловский В.Л. Фармакодинамика кетамина, как свойство «атипичного антидепрессанта». Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2013; 4:20-25. Kuchmenko DN, Kozlovskii VL. Pharmacodynamics of ketamine as a property of an «atypical antidepressant». Obozrenie psixiatrii i medicinskoj psihologii im. V.M. Bekhtereva. 2013; 4:20-25. (In Russ.)
6. Лиманский Ю.П. Морфофункциональная организация аминергических систем и их роль в моторной деятельности мозга. Успехи физиологических наук. 1990; 21(2):3-17. Limanskii JuP. The Morphofunctional organization of aminergic systems and their role in cerebral motor activity. Uspekhi fiziologicheskikh nauk. 1990; 21(2):3-17. (In Russ.)
7. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. СПб.: Медицинское информационное агентство, 1995. 568 с. Mosolov S.N. Klinicheskoe primeneniye sovremennykh antidepressantov. SPb.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo. 1995:568. (In Russ.)
8. Науменко Е.В., Попова Н.К. Серотонин и мелатонин в регуляции эндокринной системы. Новосибирск: Наука. Сибирское отделение. 1975:218. Naumenko E.V., Popova N.K. Serotonin i melatonin v regulyacii endokrinnoj sistemy. Novosibirsk: Nauka. Sibirskoe otdeleniye. 1975:218. (In Russ.)
9. Щелкунов Е.Л. О значении центрального холинотического действия для антидепрессивного эффекта. В кн.: Антидепрессанты и лечение депрессивных состояний. Л. 1966:81-94. Shchelkunov E.L. O znachenii central'nogo holinoliticheskogo dejstviya dlya antidepressivnogo affekta. V kn.: Antidepressanty i lecheniye depressivnyh sostoyanij. L. 1966:81-94. (In Russ.)
10. Barchas J, Usdin E. Serotonin and behavior. Ed. by Academic Press New York and London. 1973:642.
11. Bhanji NH, Chouinard G, Kolivakis T, Margolese HC. Persistent tardive rebound panic disorder, rebound anxiety and insomnia following paroxetine withdrawal: a review of rebound-withdrawal phenomena. Canadian Journal of Clinical Pharmacology. 2006; 13(1):69-74.
12. Blier P. The pharmacology of putative early-onset antidepressant strategies. European Neuropsychopharmacology. 2003; 13(2):57-66. doi: 10.1016/s0924-977x(02)00173-6
13. Chu CC, Wang JJ, Chen KT, Shieh JP, Wang LK, Shui HA, Ho ST. Neurotrophic effects of tianeptine

- on hippocampal neurons: a proteomic approach. *Journal of Proteome Research*. 2010; 9(2):936-944. doi: 10.1021/pr900799b
14. Cowen PJ. Backing into the future: Pharmacological approaches to the management of resistant depression. *Psychological Medicine*. 2017; 47(15):2569-2577. doi: 10.1017/S003329171700068X
 15. Fakhfour G, Rahimian R, Dyhrfeld-Johnsen J, Zirak MR., Beaulieu JM. 5-HT₃ receptor antagonists in neurologic and neuropsychiatric disorders: The iceberg still lies beneath the surface. *Pharmacological Reviews*. 2019;7 1(3):383-412. doi: 10.1124/pr.118.015487
 16. Fuchs E, Czéh B, Kole MH, Michaelis T, Lucassen PJ. Alterations of neuroplasticity in depression: the hippocampus and beyond. *European Neuropsychopharmacology*. 2004; 14(5):481-490. doi: 10.1016/j.euroneuro.2004.09.002
 17. Hirota K, Lambert DG. Ketamine and depression. *British Journal of Anaesthesia*. 2018; 121(6):1198-1202. doi: 10.1016/j.bja.2018.08.020
 18. Kondo M, Koyama Y, Nakamura Y, Shimada S. A novel 5HT₃ receptor-IGF1 mechanism distinct from SSRI-induced antidepressant effects. *Molecular Psychiatry*. 2018; 23(4):833-842. doi: 10.1038/mp.2017.87
 19. Korf J, van Praag HM. Retarded depression and the dopamine metabolism. *Psychopharmacologia*. 1971; 19(2):199-203. doi: 10.1007/BF00402643
 20. Lapin IP, Oxenkrug GF. Intensification of the serotonergic processes as a possible determination of the thymoleptic effect. *Lancet*. 1969; 1(7586):132-136. doi: 10.1016/s0140-6736(69)91140-4
 21. Leonard B. Clinical implications of mechanisms of action of antidepressants. *Advances in Psychiatric Treatment*. 2000; 6:178-186.
 22. Levy MJE, Boulle F, Steinbusch HW, van den Hove DLA, Kenis G, Lanfumey L. Neurotrophic factors and neuroplasticity pathways in the pathophysiology and treatment of depression. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018; 235(8):2195-2220. doi: 10.1007/s00213-018-4950-4
 23. Moretti A, Gorini A, Villa RF. Affective disorders, antidepressant drugs and brain metabolism. *Molecular Psychiatry*. 2003; 8(9):773-785. doi: 10.1038/sj.mp.4001353
 24. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of supporting evidence. *American Journal of Psychiatry*. 1965; 122(5):509-522. doi: 10.1176/ajp.122.5.509
 25. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical application*. Cambridge: Cambridge University Press. 2013:608.
 26. Stauch B, Johansson LC, McCorvy JD, Patel N, Han GW, Huang XP et al. Structural basis of ligand recognition at the human MT₁ melatonin receptor. *Nature*. 2019; 569(7755):284-288. doi: 10.1038/s41586-019-1141-3
 27. Stefanovic B, Spasojevic N, Jovanovic P, Dronjak S. Melatonin treatment affects changes in adrenal gene expression of catecholamine biosynthesizing enzymes and norepinephrine transporter in the rat model of chronic-stress-induced depression. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2019; 97(7):685-690. doi: 10.1139/cjpp-2018-0612
 28. Valdés-Tovar M, Estrada-Reyes R, Solís-Chagoyán H, Argueta J, Dorantes-Barrón AM, Quero-Chávez D et al. Circadian modulation of neuroplasticity by melatonin: a target in the treatment of depression. *British Journal of Pharmacology*. 2018; 175(16):3200-3208. doi: 10.1111/bph.14197
 29. Yamauchi M, Miyara T, Matsushima T, Imanishi T. Desensitization of 5-HT_{2A} receptor function by chronic administration of selective serotonin reuptake inhibitors. *Brain Research*. 2006; 1067(1):164-169. doi: 10.1016/j.brainres.2005.10.075
 30. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Riggs LM, Highland JN, Georgiou P et al. Ketamine and ketamine metabolite pharmacology: Insights into therapeutic mechanisms. *Pharmacological Reviews*. 2018; 70(3):621-660. doi: 10.1124/pr.117.015198

Поступила 30.05.2020

Received 30.05.2020

Принята в печать 22.03.2021

Accepted 22.03.2021