

Современные антидепрессанты: сравнительный анализ эффективности и безопасности, перспективы изучения новых препаратов

Т. А. Павлова¹, М. А. Телепина², В. В. Перелыгин², Е. А. Сметанникова³,
Н. А. Складорова², А. В. Орлова⁴

¹Медицинский центр «Сити Клиник», Москва, Россия

²Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение «Психоневрологический диспансер № 10»,
Санкт-Петербург, Россия

⁴Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Автор, ответственный за переписку: Марина Алексеевна Телепина, marina.telepina@spcru.ru

АННОТАЦИЯ. В статье приведен обзор современных научных публикаций по применению антидепрессантов с различным механизмом действия, рассмотрены наиболее часто используемые в клинической практике препараты, их механизм действия, профиль переносимости и лекарственной безопасности. Рассмотрены подходы к выбору антидепрессанта с учётом основного заболевания и сопутствующей патологии. Приведены данные по изучению новых альтернативных препаратов с антидепрессивным действием. При выборе антидепрессанта необходимо учитывать сложность и многофакторность клинической картины каждого пациента, требующую строго индивидуализированного подхода. Для рациональной терапии и оптимизации клинических результатов необходимо глубокое понимание механизмов действия, показаний, потенциальных побочных эффектов и фармакокинетических особенностей различных классов антидепрессантов. Появление препаратов с мультимодальным механизмом действия расширяет возможности персонализации терапии, повышая эффективность лечения не только депрессивных и тревожных расстройств, но и депрессивного синдрома, возникающего при соматических и неврологических заболеваниях. Дальнейшие исследования фармакогенетических факторов и разработка персонализированных подходов к выбору антидепрессантов откроют новые возможности для улучшения терапии и повышения качества жизни пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: СИОЗС; СИОЗСН; ТЦА; эффективность; профиль переносимости; нежелательные эффекты; выбор антидепрессанта; антидепрессивный эффект

ВВЕДЕНИЕ

Высокая распространенность депрессивных расстройств во всем мире является серьезной проблемой общественного здравоохранения, требующей комплексных мер по профилактике, диагностике и терапии. По оценке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) – более 280 миллионов человек страдают от депрессии, что составляет около 3,8% населения всего мира [1]. Депрессия является основной причиной инвалидности во многих странах и вносит существенный вклад в глобальное социальное и экономическое бремя заболеваний. По данным Национального института психического здоровья (NIMH) США, большое депрессивное расстройство выявлено у приблизительно 8,4% взрослого населения США [2]. Эти цифры подчеркивают высокую распространенность депрессии даже в развитых странах с высоко эффективной системой здравоохранения. Другие организации, такие как Европейское агентство по безопасности и гигиене труда (EU-OSHA), подчеркивают влияние депрессии на трудоспособность и экономическую производительность, данное расстройство может приводить к снижению продуктивности, преждевременному увольнению или выходу на пенсию [3].

История развития фармакотерапии депрессии берет свое начало в конце 1950-х годов с открытия первых трициклических антидепрессантов (ТЦА) и ингибиторов моноаминоксидазы (ИМАО) [4]. Несмотря на их доказанную клиническую эффективность, применение этих препаратов ограничено из-за широкого спектра побочных эффектов и риска серьезных осложнений в случае передозировки [5]. В последующие десятилетия были разработаны селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), которые стали препаратами первой линии в терапии депрессивного расстройства благодаря лучшей переносимости и благоприятному профилю безопасности [6]. Однако, значительная часть пациентов (до 50%) не достигает ремиссии при использовании СИОЗС, что повышает риск неблагоприятного исхода заболевания – например, самоубийств, и свидетельствует о необходимости поиска новых терапевтических стратегий [7, 8].

Современные концепции патогенеза депрессии рассматривают сложные взаимодействия между нейротрансмиссивными системами (серотонинергической, норадренергической, дофаминергической), нейроэндокринной регуляцией, воспалительными процессами и генетической предрасположенностью [9, 10]. Развитие психофармакотерапии привело к созданию новых классов антидепрессантов с мультимодальным механизмом действия, направленным на модуляцию нескольких нейротрансмиссивных систем и патогенетических звеньев депрессии [11].

В связи с вышеизложенным, целью данного обзора научной литературы является систематизация современных данных об антидепрессантах различных классов, проведение сравнительного анализа их эффективности, безопасности и клинических аспектов выбора, а также выработка практических рекомендаций для клиницистов, основанных на принципах доказательной медицины.

Антидепрессанты в неврологической практике

Депрессивный синдром часто сопутствует различным неврологическим заболеваниям, значительно ухудшая качество жизни пациентов и осложняя течение

основной патологии. Выбор антидепрессанта в таких случаях требует тщательного учета особенностей основного заболевания, потенциальных лекарственных взаимодействий и профиля побочных эффектов. При цереброваскулярных заболеваниях, включая инсульты, депрессия является распространенным сопутствующим расстройством, влияющим на восстановление и реабилитацию пациентов. Антидепрессанты, особенно СИОЗС, могут быть эффективны в улучшении аффективного фона и когнитивных функций, однако требуют осторожности в применении из-за потенциального влияния на гемостаз и высокого риска развития кровотечений.

При болезни Альцгеймера и сосудистой деменции депрессивная симптоматика может включать апатию, снижение мотивации и нарушение когнитивных функций, что затрудняет дифференциальную диагностику с псевдодеменцией [12]. Антидепрессанты оказывают позитивное влияние на активность пациентов, но их влияние на когнитивные функции спорно и требует дальнейшего изучения [13]. В случаях псевдодеменции, когда депрессия имитирует симптомы деменции, адекватная антидепрессивная терапия может привести к значительному улучшению когнитивных функций [14].

Депрессивные симптомы, такие как апатия, тревога и нарушения сна, часто сопровождают болезнь Паркинсона, в этом случае СИОЗС и СИОЗСН могут быть эффективны в улучшении настроения и двигательной активности, однако следует учитывать потенциальные лекарственные взаимодействия с противопаркинсоническими препаратами, например, леводопой [15]. При боковом амиотрофическом склерозе депрессия может быть связана с прогрессирующей инвалидизацией и ухудшением прогноза заболевания, а антидепрессанты могут улучшить качество жизни и уменьшить ощущение безнадежности и беспомощности [15].

Пациенты с эпилепсией также подвержены повышенному риску развития депрессии, которая может быть связана как с самими приступами, так и с побочными эффектами противоэпилептических препаратов или стигматизацией заболевания. Выбор антидепрессанта требует учёта его влияния на порог судорожной готовности и потенциальных лекарственных взаимодействий с противосудорожными препаратами [16]. При рассеянном склерозе депрессия может быть ассоциирована с воспалительными процессами в мозге и быстрой прогрессирующей инвалидизацией, при этом антидепрессанты способны улучшить настроение, снизить утомляемость и улучшить качество жизни пациентов [17].

Реактивная или психогенная депрессия, возникающая в ответ на стрессовые события или психосоциальные факторы, также требует применения антидепрессантов в сочетании с психотерапией [18].

Во всех случаях крайне важно учитывать индивидуальные особенности пациента, тяжесть симптомов и наличие сопутствующих заболеваний при выборе оптимальной стратегии лечения.

Классификация современных антидепрессантов

Выбор антидепрессанта является важным этапом в лечении депрессивных и тревожных расстройств. Современный арсенал антидепрессантов включает различные классы препаратов, отличающихся по механизму

действия, спектру показаний, профилю побочных эффектов и особенностям фармакокинетики [19]. В связи с этим, понимание ключевых характеристик каждого класса и отдельных представителей является необходимым условием для рационального выбора терапии, оптимизации клинического эффекта и минимизации нежелательных явлений.

Ниже представлена классификация основных классов антидепрессантов, используемых в клинической практике (табл. 1).

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) являются препаратами первой линии для лечения депрессивных и тревожных расстройств, благодаря их благоприятному профилю переносимости и безопасности [20]. Механизм действия основан на селективном ингибировании обратного захвата серотонина в синаптической щели, что приводит к увеличению концентрации серотонина и усилению его нейротрансмиссии. Основные показания к назначению включают депрессивные расстройства различной степени тяжести, тревожные расстройства (паническое расстройство, социальная фобия, генерализованное тревожное расстройство, ОКР, ПТСР) и предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР) [21].

Наиболее частые побочные эффекты включают сексуальную дисфункцию, усиление аппетита, желудочно-кишечные расстройства, бессонницу или сонливость, головную боль и тревогу. Несмотря на общий механизм действия, отдельные представители СИОЗС отличаются по фармакокинетическим параметрам, выраженности лекарственных взаимодействий и частоте встречаемости отдельных побочных эффектов [22].

Например, сертралин характеризуется относительно небольшим количеством лекарственных взаимодействий, что зачастую делает его препаратом выбора для па-

циентов, принимающих сопутствующую лекарственную терапию [23]. Для пароксетина характерен более выраженный синдром отмены из-за короткого периода полувыведения, так же он является мощным ингибитором цитохрома CYP2D6 [24], что требует осторожности при его одновременном назначении с другими препаратами, метаболизируемыми этим же изоферментом [25]. Флувоксамин – мощный ингибитор CYP1A2 и CYP2C19 – препарат первой линии при обсессивно-компульсивном расстройстве (ОКР), вступает в лекарственное взаимодействие со многими другими препаратами [26]. Применение циталопрама и эсциталопрама требует осторожности из-за потенциального риска удлинения интервала QT на ЭКГ, особенно при использовании в высоких дозах [27].

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН)

Препараты данной группы ингибируют обратный захват как серотонина, так и норадреналина, повышая концентрацию обоих нейротрансмиттеров в синаптической щели. Показания к применению включают депрессивные расстройства, генерализованное тревожное расстройство, диабетическую нейропатию, фибромиалгию и хронический болевой синдром. Спектр побочных эффектов сходен с СИОЗС, но чаще включает повышение артериального давления, сухость во рту и запоры [28].

Так, представитель этой группы – венлафаксин в высоких дозах оказывает более выраженное влияние на норадреналин и часто может вызывать повышение артериального давления [29]. Синдром отмены при использовании венлафаксина может быть выраженным, особенно при резком прекращении приема в высоких дозах, а применение дулоксетина, как правило, сопряжено с меньшим количеством побочных эффектов и менее выраженными нежелательными симптомами при отмене [30].

Табл. 1.

Классификация современных антидепрессантов

Table 1.

Classification of modern antidepressants

№ п/п	Международное непатентованное название (МНН), действующее вещество	Возможные торговые названия	Дозировки	Форма выпуска
1	Агомелатин	Вальдоксан	25 мг	таблетки
2	Амитриптилин	Амитриптилин	25 мг	таблетки, ампулы
3	Вортиоксетин	Бринтелликс	10 мг, 20 мг	таблетки
4	Венлафаксин	Велаксин, Велафакс, Венлаксор, Венлафаксин	37,5 мг, 75 мг	таблетки, капсулы
5	Дулоксетин	Симбалта, Дулоксента, Дулоксетин	30 мг, 60 мг	капсулы
6	Кломипрамин	Анафранил, Клофранил	25 мг	таблетки, ампулы
7	Миртазапин	Каликта, Мирзатен-ку таб, Миртазапин	30 мг, 45 мг	таблетки
8	Пароксетин	Паксил, Пароксетин, Рексетин	20 мг	таблетки
9	Сертралин	Асентра, Золофт, Серената, Серлифт, Сертралин	50 мг, 100 мг	таблетки
10	Тразодон	Триттико	150 мг	таблетки
11	Флувоксамин	Рокона, Феварин, Флувоксамин	50 мг, 100 мг	таблетки
12	Флуоксетин	Флуоксетин, Прозак	20 мг	капсулы
13	Циталопрам	Ципраamil, Циталопрам	10 мг, 20 мг	таблетки
14	Эсциталопрам	Селектра, Ципралекс, Элицея, Эсциталопрам	10 мг, 20 мг	таблетки

Антидепрессанты с мультимодальным механизмом действия

В данную группу входят препараты, обладающие более сложным фармакологическим профилем [31], чем СИОЗС и СИОЗСН, и оказывающие влияние на различные рецепторные системы, основные представители этой группы – это тразодон, мirtазапин, агомелатин и вортиоксетин [32].

Тразодон является антагонистом серотониновых рецепторов 5-HT_{2A} и 5-HT_{2C} – подтипов, ингибитором обратного захвата серотонина и блокатором альфа-адренорецепторов. Применяется при депрессивном расстройстве, тревоге и нарушениях сна, в психиатрической практике зачастую используется в низких дозах с целью достижения снотворного эффекта. Основные побочные эффекты препарата: сонливость, головокружение, ортостатическая гипотензия, сухость во рту и, достаточно редко, приапизм [33].

Миртазапин является блокатором альфа₂-адренорецепторов, антагонистом серотониновых рецепторов 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} и 5-HT₃, а также антагонистом гистаминовых H₁-рецепторов. Применяется при депрессивных расстройствах, в особенности сопровождающихся нарушениями сна и снижением массы тела. Основные его побочные эффекты: сонливость, повышенный аппетит, значительное увеличение массы тела и сухость во рту [34].

Агомелатин является агонистом мелатониновых рецепторов MT₁ и MT₂ и антагонистом серотониновых рецепторов 5-HT_{2C}, показан к назначению при депрессии, так же эффективен при трудностях засыпания. В целом обладает хорошим профилем переносимости, в том числе нейроэндокринным, а наиболее распространенные побочные эффекты – головная боль, головокружение, тошнота и повышение уровня печеночных ферментов [35].

Вортиоксетин обладает уникальным механизмом действия, включающим ингибирование обратного захвата серотонина, агонизм 5-HT_{1A} рецепторов, частичный агонизм 5-HT_{1B} рецепторов и антагонизм 5-HT₃, 5-HT_{1D} и 5-HT₇ рецепторов, применяется при депрессивных расстройствах, в том числе в пожилом возрасте. Побочные эффекты включают тошноту, запор, рвоту и сексуальную дисфункцию, однако предполагается, что вортиоксетин может оказывать меньшее влияние на когнитивные функции по сравнению с некоторыми другими антидепрессантами, хотя данные по этому вопросу все еще изучаются [36].

Трициклические антидепрессанты (ТЦА)

Основные представители этой группы антидепрессантов – амитриптилин и кломипрамин – ингибируют обратный захват серотонина и норадреналина, обладают антихолинергическим, антигистаминным и альфа-адреноблокирующим действием. Показания к применению включают тяжелую депрессию (особенно с выраженной тревогой и бессонницей), хронический болевой синдром, невралгии и мигренозные головные боли, также является одним из препаратов выбора при ОКР.

Однако, ТЦА характеризуются широким спектром побочных эффектов из-за менее избирательного воздействия на различные виды рецепторов, и могут вызывать

сухость во рту, запоры, задержку мочеиспускания, нечеткость зрения, ортостатическую гипотензию, сонливость, увеличение массы тела и нарушения сердечного ритма. Кроме того, ТЦА опасны при передозировке, что ограничивает их применение в клинической практике [37].

Клинические аспекты выбора антидепрессанта, безопасности и переносимости

Выбор антидепрессанта должен основываться на индивидуальных особенностях пациента, клинической картине заболевания, наличии сопутствующих соматических и коморбидных психических расстройств, а также на фармакологических особенностях самих препаратов. При этом необходимо учитывать следующие факторы:

Спектр симптомов: при наличии выраженной тревоги и нарушениях сна могут быть предпочтительны антидепрессанты с седативным эффектом, такие как мirtазапин или тразодон. При сопутствующей хронической боли или фибромиалгии целесообразно рассмотреть применение СИОЗСН, либо ТЦА.

Профиль побочных эффектов: сексуальная дисфункция и увеличение массы тела являются распространенными побочными эффектами СИОЗС, которые могут существенно снижать приверженность пациента к лечению. В таких случаях можно рассмотреть применение антидепрессантов с меньшим риском развития данных нежелательных явлений, таких как мirtазапин, агомелатин или вортиоксетин.

Лекарственные взаимодействия: необходимо учитывать потенциальные лекарственные взаимодействия при одновременном назначении антидепрессантов с другими препаратами, особенно у пациентов, получающих терапию при сопутствующих соматических или неврологических расстройствах. В таких случаях следует выбирать антидепрессанты с меньшим риском развития лекарственных взаимодействий на уровне цитохромов, например, сертралин.

Сопутствующие заболевания: наличие сопутствующих соматических заболеваний может влиять на выбор антидепрессанта. Например, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или глаукомой в анамнезе следует избегать применения ТЦА.

Возраст пациента: у пожилых пациентов следует начинать лечение с низких доз антидепрессантов и постепенно увеличивать дозу, учитывая возрастные изменения фармакокинетики и фармакодинамики.

Обсуждение тактики лечения с пациентом: при выборе антидепрессанта важно учитывать предпочтения пациента и его опыт применения антидепрессантов в прошлом.

Фармакотерапия депрессии: новые подходы и перспективные направления

Несмотря на наличие широкого спектра антидепрессантов, значительная часть пациентов не достигает ремиссии при использовании существующих препаратов, что подчеркивает необходимость разработки новых терапевтических стратегий. Современные исследования депрессивных расстройств направлены на изучение новых патогенетических механизмов и создание препаратов с инновационными механизмами действия, направленными на повышение эффективности и улучшение переносимости.

Разработка новых антидепрессантов является сложной и перспективной областью исследований. Новые подходы, направленные на модуляцию глутаматергической системы, снижение нейровоспаления, воздействие на нейропептиды и микробиом кишечника, а также использование психоделических веществ и таргетной терапии, открывают новые перспективы для лечения депрессии и улучшения качества жизни пациентов. Важно помнить, что многие из этих подходов находятся на ранних стадиях разработки и требуют тщательной оценки перед широким применением в клинической практике.

Глутаматергическая система, использующая глутамат в качестве основного активирующего нейротрансмиттера, играет ключевую роль в функционировании головного мозга, участвуя в процессах обучения, памяти и нейропластичности [38]. В последние годы все больше данных свидетельствует о значимой роли нарушений глутаматергической нейротрансмиссии в патофизиологии депрессивных расстройств. Изменения в активности NMDA-рецепторов (N-метил-D-аспартат-рецепторов), ключевых ионотропных глутаматных рецепторов, а также дисбаланс концентрации глутамата в синаптической щели, в частности, повышение его уровня, тесно связаны с развитием депрессивных симптомов [39]. Подобные нарушения могут приводить к дисрегуляции нейронных сетей, ответственных за настроение, когнитивные функции и поведение. Важно отметить, что дисфункция глутаматергической системы не является специфичной только для депрессии и может играть роль в патофизиологии других психиатрических расстройств, а также в развитии нейродегенеративных процессов, например, при диабетической энцефалопатии [40].

Кетамин, представляющий собой неселективный антагонист NMDA-рецепторов, характеризуется быстрым антидепрессивным эффектом, особенно у пациентов с резистентной к лечению депрессией, что делает его перспективным препаратом для купирования тяжелых депрессивных состояний [41]. Эскетамин, S(+)-энантиомер кетамина, также продемонстрировал клиническую эффективность в лечении депрессивных расстройств и был одобрен для применения в виде назального спрея, что упрощает его введение и повышает доступность для пациентов [42]. Несмотря на установленный антидепрессивный эффект, точные механизмы действия кетамина и эскетамина до конца не изучены, однако предполагается, что они связаны с увеличением высвобождения нейротрофического фактора мозга (BDNF), играющего важную роль в нейропластичности, и стимуляцией синаптогенеза, способствующего восстановлению нейронных связей, нарушенных при депрессии [43]. Дальнейшие исследования необходимы для полного понимания механизмов действия кетамина и эскетамина и оптимизации их применения в клинической практике.

Помимо кетамина и эскетамина, активно исследуются и другие подходы к модуляции глутаматергической системы с целью разработки новых антидепрессантов. Эти стратегии включают воздействие на различные подтипы глутаматных рецепторов и транспортные белки, обеспечивающие баланс глутамата в синаптической щели.

В частности, активно изучаются агонисты AMPA-рецепторов: AMPA-рецепторы (α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты) – это ионот-

ропные глутаматные рецепторы, играющие важную роль в синаптической пластичности и обучении [44]. Агонисты AMPA-рецепторов могут усиливать глутаматергическую нейротрансмиссию и оказывать антидепрессивный эффект [45]. Однако, разработка селективных и хорошо переносимых агонистов AMPA-рецепторов представляется собой сложную задачу [46].

Антагонисты метаботропных глутаматных рецепторов (mGluR): метаботропные глутаматные рецепторы (mGluR) – это G-белок-связанные рецепторы, модулирующие высвобождение глутамата и активность ионотропных рецепторов [47]. Антагонисты различных подтипов mGluR (например, mGluR5, mGluR2/3) демонстрируют антидепрессивные свойства в доклинических и клинических исследованиях. Они могут действовать путем снижения избыточной глутаматергической активности или восстановления баланса между возбуждающими и тормозными процессами в мозге [48].

Модуляторы транспорта глутамата: транспорт глутамата из синаптической щели в астроциты и нейроны осуществляется с помощью глутаматных транспортеров (EAATs) [49]. Нарушение работы глутаматных транспортеров может приводить к повышению уровня глутамата в синаптической щели и эксайтотоксичности. Препараты, усиливающие функцию глутаматных транспортеров, могут оказывать нейропротекторный и антидепрессивный эффект. Хотя эти препараты находятся на разных стадиях доклинических и клинических исследований, предварительные результаты демонстрируют многообещающие перспективы для разработки новых, более эффективных и хорошо переносимых антидепрессантов, воздействующих на глутаматергическую систему.

В настоящее время нейровоспаление рассматривается как важный фактор в патогенезе депрессивных расстройств, оказывающий существенное влияние на функционирование нейронных сетей и нейропластичность [50].

Повышенный уровень провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 бета (IL-1 β), фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) и интерлейкин-6 (IL-6), обнаруженный в крови и спинномозговой жидкости пациентов с депрессией, может непосредственно нарушать нейротрансмиссию, влияя на синтез и высвобождение моноаминов, а также на активность глутаматергических и ГАМКергических систем [51].

Кроме того, провоспалительные цитокины могут негативно воздействовать на нейропластичность, снижая экспрессию нейротрофического фактора мозга (BDNF) и ингибируя процессы нейрогенеза в гиппокампе, что, в свою очередь, способствует развитию депрессивных симптомов, таких как ангедония, нарушение когнитивных функций и снижение настроения [52].

В связи с растущим пониманием роли нейровоспаления в патогенезе депрессии, активно изучается возможность применения противовоспалительных препаратов в качестве адъювантной терапии, направленной на усиление эффекта стандартных антидепрессантов и улучшение клинических исходов [53]. К числу исследуемых противовоспалительных средств относятся ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), такие как инфликсимаб и этанерцепт, ингибиторы интерлейкина-1 бета (IL-1 β), аспирин в низких дозах, а также препараты омега-3 полиненасыщенных жирных кислот [54].

Некоторые клинические исследования показали, что добавление противовоспалительных препаратов к стандартной антидепрессивной терапии может приводить к улучшению эффективности лечения у пациентов с депрессией, характеризующейся повышенным уровнем воспалительных маркеров, таких как С-реактивный белок (СРБ) или интерлейкин-6 (IL-6) [55]. Однако, необходимо отметить, что результаты исследований пока неоднозначны, и требуются дальнейшие крупномасштабные клинические испытания для подтверждения эффективности и безопасности противовоспалительной терапии в качестве адъюванта при депрессии, а также для определения оптимальных схем лечения и целевых групп пациентов.

Кинурениновый путь (КП) представляет собой ключевой метаболический путь триптофана, аминокислоты, необходимой для синтеза серотонина, который приводит к образованию нескольких нейроактивных метаболитов, оказывающих разнонаправленное воздействие на функцию мозга [56]. Важнейшими из этих метаболитов являются кинурениновая кислота (KYNA) и хинолиновая кислота (QUIN). QUIN является агонистом NMDA-рецепторов и может вызывать эксайтотоксичность, нейровоспаление и нарушение нейропластичности, что способствует развитию депрессивных симптомов [57].

В отличие от QUIN, KYNA является антагонистом NMDA-рецепторов и может снижать глутаматергическую нейротрансмиссию, оказывая потенциальный нейропротекторный эффект, однако избыточное снижение глутаматергической активности также может негативно влиять на когнитивные функции и аффективный фон [58].

В связи с этим, разработка ингибиторов кинуренинового пути, направленных на селективное снижение уровня QUIN и повышение уровня KYNA или модуляцию активности ферментов КП, находится на стадии активных доклинических и клинических исследований.

Нейропептиды, представляющие собой класс нейротрансмиттеров, состоящих из коротких цепочек аминокислот, играют важную роль в регуляции широкого спектра физиологических и поведенческих функций, включая настроение, реакцию на стресс, аппетит, сон и социальное поведение [59]. В частности, субстанция Р, нейропептид Y и орексин (гипокретин) привлекают внимание исследователей как потенциальные мишени для разработки новых антидепрессантов. Антагонисты рецепторов субстанции Р (NK1), такие как апрепитант, первоначально разработанные и одобренные для купирования тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией, продемонстрировали неожиданную эффективность в лечении депрессивных расстройств в ряде клинических исследований [60]. Предполагается, что антагонисты NK1-рецепторов могут оказывать антидепрессивный эффект путем модуляции активности нейронных цепей, участвующих в обработке эмоциональной информации, снижения тревожности и уменьшения физических симптомов депрессии, таких как боль и усталость [61].

Орексин, также известный как гипокретин, представляет собой нейропептид, синтезируемый в гипоталамусе, который играет ключевую роль в регуляции цикла сон-бодрствование, аппетита, мотивации и настроения [62].

Нейроны, продуцирующие орексин, локализованы во многих участках головного мозга, оказывая влияние на различные нейротрансмиттерные системы, включая серотонинергическую, норадренергическую и дофаминергическую, что делает орексиновую систему важным регулятором эмоционального состояния и поведения [63].

В связи с этим, модуляторы орексиновой системы, в частности, антагонисты орексиновых рецепторов (OX1R и OX2R), такие как суворексант, ламборексант и даридорексант, первоначально разработанные и одобренные для лечения трудностей засыпания, привлекают внимание исследователей как потенциальные средства для лечения депрессии, особенно в случаях, сопровождающихся нарушениями сна, тревогой и ажитацией [64].

Предполагается, что антагонисты орексиновых рецепторов могут оказывать антидепрессивный эффект путем нормализации цикла сон-бодрствование, снижения гиперактивности и тревожности, а также модуляции активности нейронных цепей, участвующих в регуляции настроения.

В последние годы взаимосвязь между микробиомом кишечника и мозгом, известная как ось «кишечник-мозг», привлекает все больше внимания исследователей, изучающих патофизиологию депрессивных расстройств [65]. Микробиом кишечника, представляющий собой сложную экосистему микроорганизмов, населяющих желудочно-кишечный тракт, может влиять на функцию мозга через различные пути, включая:

Выработку нейротрансмиттеров: Некоторые бактерии, входящие в состав микробиома кишечника, способны синтезировать или модулировать выработку нейротрансмиттеров, таких как серотонин, дофамин и ГАМК, которые играют ключевую роль в регуляции настроения и поведения [66].

Выработку иммунных молекул: Микробиом кишечника оказывает существенное влияние на функцию иммунной системы, стимулируя выработку как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов. Дисбаланс в выработке цитокинов может приводить к нейровоспалению и нарушению нейротрансмиссии, способствуя развитию депрессивных симптомов [67].

Выработку метаболитов: Бактерии, населяющие кишечник, производят различные метаболиты, такие как короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), триптофановые метаболиты и желчные кислоты, которые могут оказывать прямое или косвенное воздействие на функцию мозга, влияя на нейропластичность, энергетический обмен и нейрогенез [68].

В связи с растущим пониманием роли микробиома кишечника в патогенезе депрессивных расстройств, активно исследуется возможность применения пробиотиков (живых микроорганизмов, оказывающих благоприятное воздействие на организм хозяина при введении в адекватных количествах) и пребиотиков (селективно ферментируемых ингредиентов, способствующих росту и/или активности определенных видов бактерий в кишечнике) для модуляции состава и функции микробиома и, как следствие, улучшения психического состояния [69].

Некоторые клинические исследования показали, что применение определенных штаммов пробиотиков (например, *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*) может приводить

к улучшению настроения, снижению тревоги и уменьшению выраженности депрессивных симптомов у пациентов с депрессией [70]. Предполагается, что пробиотики могут оказывать антидепрессивный эффект путем восстановления баланса микробиома, снижения нейровоспаления, улучшения выработки нейротрансмиттеров и модуляции активности оси «кишечник-мозг» [71]. Пребиотики, в свою очередь, могут способствовать росту и активности полезных бактерий, усиливая положительное воздействие пробиотиков на микробиом и мозг. Однако, важно отметить, что результаты исследований пробиотиков и пребиотиков при депрессии пока неоднозначны, и необходимы дальнейшие крупномасштабные клинические испытания для определения оптимальных штаммов, дозировок и схем применения, а также для выявления пациентов, наиболее вероятно реагирующих на эту терапию.

Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) представляет собой процедуру, при которой фекальный материал, содержащий комплекс микроорганизмов, от здорового донора переносится в кишечник реципиента с целью восстановления или модификации состава микробиома [72]. ТФМ доказала свою эффективность в лечении некоторых заболеваний кишечника, связанных с дисбиозом, таких как рецидивирующая инфекция *Clostridioides difficile* [73]. В связи с растущим пониманием роли оси «кишечник-мозг» в патогенезе депрессии, в настоящее время ТФМ активно изучается как потенциальный метод лечения депрессивных расстройств, особенно в случаях, связанных с нарушениями состава микробиома [74]. Предполагается, что ТФМ может оказывать антидепрессивный эффект путем восстановления баланса микробиома, снижения нейровоспаления, улучшения выработки нейротрансмиттеров и модуляции активности оси «кишечник-мозг». Однако важно учитывать потенциальные риски, связанные с ТФМ, такие как передача инфекций и другие нежелательные побочные эффекты.

Псилоцибин-ассистированная терапия, представляющая собой сочетание контролируемого приема псилоцибина (психоактивного вещества, содержащегося в некоторых видах грибов) с психотерапевтической поддержкой, в последнее время привлекает значительное внимание исследователей как потенциальный метод лечения ряда психических расстройств, включая депрессию, тревожные расстройства, посттравматическое стрессовое расстройство и зависимости [75]. Клинические исследования, проведенные в контролируемых условиях, показали, что псилоцибин-ассистированная терапия может приводить к значительному и устойчивому снижению депрессивных симптомов у пациентов, не отвечающих на традиционные методы лечения [76]. Предполагается, что псилоцибин оказывает терапевтический эффект путем модуляции активности серотониновых 2A-рецепторов (5-HT_{2A}R), что приводит к изменению активности нейронных сетей, участвующих в обработке эмоций, и усилению нейропластичности, способствующему формированию новых адаптивных моделей мышления и поведения [77].

Важно подчеркнуть, что психоделики, включая псилоцибин, используются исключительно в рамках тщательно спланированных и контролируемых клинических

исследований, под строгим наблюдением квалифицированных специалистов, имеющих опыт работы с психоделическими веществами, и в сочетании с психотерапевтическим сопровождением. Неконтролируемое употребление псилоцибина может быть опасным и приводить к нежелательным побочным эффектам, включая тревогу, панику, дезориентацию и психотические реакции.

Современные достижения в области нейровизуализации и генетики открывают новые возможности для разработки таргетной терапии депрессивных расстройств, основанной на индивидуальных нейробиологических особенностях пациентов [78].

Развитие и совершенствование нейровизуализационных методов, таких как функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), позволяют идентифицировать специфические нейробиологические мишени, связанные с патогенезом депрессии, включая нарушения активности в определенных областях мозга (например, в префронтальной коре, гиппокампе, амигдале) и изменения в нейротрансмиттерных системах [79]. Параллельно с этим, генетический анализ, включая полногеномные исследования ассоциаций (GWAS) и анализ экспрессии генов, позволяет выявлять генетические варианты, предрасполагающие к развитию депрессии и влияющие на ответ на антидепрессанты [80]. Фармакогенетическое тестирование, основанное на анализе генетических полиморфизмов, может помочь определить, какие пациенты с большей вероятностью ответят на определенный антидепрессант или столкнутся с нежелательными побочными эффектами, что позволяет оптимизировать выбор терапии и избежать назначения неэффективных или небезопасных препаратов [81].

Таким образом, интеграция данных нейровизуализации и генетики позволяет разрабатывать персонализированные подходы к лечению депрессии, направленные на коррекцию специфических нейробиологических нарушений и учитывающие индивидуальные генетические особенности пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в клинической практике выбор конкретного антидепрессанта является сложным и многофакторным процессом, требующим индивидуального подхода к каждому пациенту. Понимание механизмов действия, спектра показаний, профиля побочных эффектов и особенностей фармакокинетики различных классов антидепрессантов является необходимым условием для рационального выбора терапии и оптимизации клинического исхода. В связи с появлением новых препаратов с мультимодальным механизмом действия, расширяются возможности для индивидуализации терапии и повышения эффективности лечения не только депрессивных и тревожных расстройств, но и депрессивного синдрома в рамках соматической и неврологической патологии.

Дальнейшие исследования, направленные на изучение фармакогенетических факторов и разработку персонализированных подходов к выбору антидепрессантов, будут способствовать улучшению результатов терапии и повышению качества жизни пациентов.

Изучение новых альтернативных препаратов с антидепрессивным эффектом и мишеней их действия крайне перспективны, однако, несмотря на многообещающие результаты, необходимы дальнейшие исследования для подтверждения эффективности

и определения оптимальных схем применения их в качестве антидепрессантов, оценки возможных побочных эффектов, а также для выявления групп пациентов, наиболее эффективно реагирующих на данные виды терапии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. World Health Organization. Depression [Электронный ресурс]. 2023. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression> (дата обращения: 11.07.2025)
2. National Institute of Mental Health. Major Depression [Электронный ресурс]. 2023. URL: <https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/major-depression> (дата обращения: 11.07.2025)
3. European Agency for Safety and Health at Work. Mental health at work [Электронный ресурс]. 2023. URL: <https://osha.europa.eu/en/themes/mental-health> (дата обращения: 11.07.2025)
4. Braslow J. T., Marder S. R.. History of Psychopharmacology. *Annu Rev Clin Psychol.* 2019 May 7;15:25–50. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-050718-095514. Epub 2019 Feb 20.
5. Gillman, P. K. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated // *British Journal of Pharmacology.* 2007. Vol. 151, no. 6. P. 737–748. doi: 10.1038/sj.bjp.0707253
6. Ye. N., Wang Q., Li. Y., Zhen X. Current emerging therapeutic targets and clinical investigational agents for schizophrenia: Challenges and opportunities. *Med Res Rev.* 2025 Mar;45(2):755–787. doi: 10.1002/med.22086
7. Rush A. J., Trivedi M. H., Wisniewski S. R., Stewart J. W., Nierenberg A. A., Thase M. E., Ritz L., Biggs M. M., Warden D., Luther J. F., Shores-Wilson K., Niederehe G., Fava M.; STAR*D Study Team. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med.* 2006 Mar 23;354(12):1231–42. doi: 10.1056/NEJMoa052963
8. Institute of Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange (GHDx) – на английском языке [Электронный ресурс] // Institute of Health Metrics and Evaluation. URL: (дата обращения 07.06.2025).
9. Nestler E. J., et al. “Neurobiology of depression”. *Neuron* 34.6 (2002): 865–881. doi: 10.1016/S0896-6273(02)00653-0
10. Krogh J., et al. “The inflammatory and oxidative stress hypothesis of depression: A meta-analysis of randomized controlled trials”. *Journal of Clinical Psychiatry* 79.6 (2018):e1-e10.
11. Stahl S. M. “Mechanism of action of vortioxetine: the first multimodal antidepressant”. *CNS Spectrums* 20.2 (2015):96–101.
12. Абдурахманова Р. Ф., Иззатов Х. Н., Хадибаева Г. Р. [и др.]. Депрессии в неврологической практике: применение антидепрессантов // *Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения.* 2015. № 4. С. 55–63.
13. Мосолов С. Н. Клиническое применение современных антидепрессантов // *РМЖ.* 2005. Т. 13, № 12. С. 852–57.
14. Табеева Г. Р. Когнитивные расстройства при депрессии и новые мишени терапии // *Эффективная фармакотерапия.* 2018. № 20. С. 28–37.
15. Шутеева Т. В., Логачева Е. А. Лечение депрессивных нарушений при болезни Паркинсона // *Эффективная клиническая практика: проблемы и возможности современного врача: Сборник материалов международной научно-практической конференции, Курск, 12 мая 2017 года / Под редакцией Н. К. Горшуновой.* Курск: Курский государственный медицинский университет, 2017. С. 500–507.
16. Котов А. С., Фирсов К. В., Котова Т. С. Коморбидность у пациентов с эпилепсией. Москва: Издательские решения, 2025. 280 с. ISBN: 978-5-0065-8751-9
17. Садовничук Е. А., Топузова М. П., Малько В. А. [и др.]. Рассеянный склероз: механизмы нейродегенерации и инструментально выявляемые маркеры нейродегенерации (обзор литературы) // *Российский нейрохирургический журнал имени профессора А. Л. Поленова.* 2023. Т. 15, № 3. С. 158–163. doi: 10.56618/2071-2693_2023_15_3_158
18. Воронова Е. И., Дубницкая Э. Б. Реактивные (психогенные) депрессии // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2015. Т. 115, № 2. С. 75–85. doi: 10.17116/jnevro20151152175-85
19. Шайдеггер Ю. М., Доровских И. В., Павлова Т. А. Патогенетические механизмы антиноцицептивной активности антидепрессантов // *Формулы Фармации.* 2020. Т. 2, № 2. С. 70–83. doi: 10.17816/phf34802
20. Stahl, S. M. (2018). *Stahl’s essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications* (4th ed.). Cambridge University Press.
21. Wong, M. L., & Kulkarni, S. K. (2008). Serotonin 1A receptors as targets for treatment of mood disorders. *CNS Drugs*, 22(12), 1015–1035.
22. Ferguson J. M. SSRI Antidepressant Medications: Adverse Effects and Tolerability. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2001 Feb;3(1):22–27. doi: 10.4088/pcc.v03n0105

23. Zoloft (sertraline hydrochloride) prescribing information. Pfizer Inc.
24. Foster, R. H., Goa, K. L. Paroxetine. *CNS Drugs* 8, 163–188 (1997). doi: 10.2165/00023210-199708020-00010
25. Paxil (paroxetine hydrochloride) prescribing information. GlaxoSmithKline.
26. Luvox (fluvoxamine maleate) prescribing information. Solvay Pharmaceuticals, Inc.
27. MotherToBaby | Fact Sheets [Internet]. Brentwood (TN): Organization of Teratology Information Specialists (OTIS); 1994. – Citalopram | Escitalopram (Celexa® | Lexapro®). 2023 Jan.
28. Artigas F. Serotonin receptors involved in antidepressant effects. *Pharmacol Ther.* 2013 Jan;137(1):119–31. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.09.006. Epub 2012 Sep 26.
29. Khan A., Fabre L. F., Rudolph R. Venlafaxine in depressed outpatients. *Psychopharmacol Bull.* 1991;27(2):141–144.
30. Detke M. J., Lu Y., Goldstein D. J., Hayes J. R., Demitrack M. A. Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2002 Apr;63(4):308–15. doi: 10.4088/jcp.v63n0407
31. Richelson E. Pharmacology of antidepressants. *Psychopathology.* 1987;20 Suppl 1:1–12. doi: 10.1159/000284517
32. Dan G. Blazer. The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology (Second Edition): by AF Schatzberg, CB Nemeroff (eds.), Washington, DC: American Psychiatric Press, 1998
33. Fagiolini A., González-Pinto A., Miskowiak K. W., Morgado P., Young A. H., Vieta E. Role of trazodone in treatment of major depressive disorder: an update. *Ann Gen Psychiatry.* 2023 Sep 2;22(1):32. doi: 10.1186/s12991-023-00465-y
34. Holm K. J., Markham A.. Mirtazapine: a review of its use in major depression. *Drugs.* 1999 Apr;57(4):607–31. doi: 10.2165/00003495-199957040-00010
35. Serretti A. Anhedonia and Depressive Disorders. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2023 Aug 31;21(3):401–409. doi: 10.9758/cpn.23.1086
36. McIntyre R. S., Harrison J., Loft H., Jacobson W., Olsen C. K. The Effects of Vortioxetine on Cognitive Function in Patients with Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Three Randomized Controlled Trials. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016 Jun 15;19(10): pyw055. doi: 10.1093/ijnp/pyw055
37. Сюняков, Т. С. Анксиолитики / Т. С. Сюняков // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2021. – Т. 23, № 4. – С. 9–20.
38. Rönnebeck, L., Hansson, E. On the potential role of glutamate transport in mental fatigue. *J Neuroinflammation* 1, 22 (2004). <https://doi.org/10.1186/1742-2094-1-22>
39. Sanacora G., Zarate C. A., Krystal J. H., Manji H. K. Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved therapeutics for mood disorders. *Nat Rev Drug Discov.* 2008 May;7(5):426–37. doi: 10.1038/nrd2462
40. Быков Ю. В., Батурин В. А. Дисфункция глутаматергической системы в патофизиологии диабетической энцефалопатии. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2023;(3):15–19. doi: 10.34215/1609-1175-2023-3-15-19
41. Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, Charney DS, Manji HK. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2006 Aug;63(8):856–64. doi: 10.1001/archpsyc.63.8.856
42. Daly E. J., Singh J. B., Fedgchin M., Cooper K., Lim P., Shelton R. C., Thase M. E., Winokur A., Van Nueten L., Manji H., Drevets W. C. Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine Adjunctive to Oral Antidepressant Therapy in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry.* 2018 Feb 1;75(2):139–148. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.3739
43. Li N., Lee B., Liu R. J., Banasr M., Dwyer J. M., Iwata M., Li X. Y., Aghajanian G., Duman R. S. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science.* 2010 Aug 20;329(5994):959–64. doi: 10.1126/science.1190287
44. Nakanishi S., Nakajima Y., Masu M., Ueda Y., Nakhara K., Watanabe D., Yamaguchi S., Kawabata S., Okada M. Glutamate receptors: brain function and signal transduction. *Brain Res Brain Res Rev.* 1998 May;26(2–3):230–5. doi: 10.1016/s0165-0173(97)00033-7
45. Sanacora G., Banasr M. From pathophysiology to novel antidepressant drugs: glial contributions to the pathology and treatment of mood disorders. *Biol Psychiatry.* 2013 Jun 15;73(12):1172–9. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.03.032
46. Dogra S., Conn P. J. Targeting metabotropic glutamate receptors for the treatment of depression and other stress-related disorders. *Neuropharmacology.* 2021 Sep 15;196:108687. doi: 10.1016/j.neuropharm.2021.108687
47. Wierńska J. M., Zorn S. H., Doller D., Pilc A. Metabotropic glutamate receptors as targets for new antipsychotic drugs: Historical perspective and critical comparative assessment. *Pharmacol Ther.* 2016 Jan;157:10–27. doi: 10.1016/j.pharmthera.2015.10.007
48. Li M. L., Hu X. Q., Li F., Gao W. J. Perspectives on the mGluR2/3 agonists as a therapeutic target for schizophrenia: Still promising or a dead end? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2015 Jul 3;60:66–76. doi: 10.1016/j.pnpbp.2015.02.012
49. Zhou Y., Danbolt N. C. Glutamate as a neurotransmitter in the healthy brain. *J Neural Transm (Vienna).* 2014 Aug;121(8):799–817. doi: 10.1007/s00702-014-1180-8
50. Brites D., Fernandes A. Neuroinflammation and Depression: Microglia Activation, Extracellular Microvesic-

les and microRNA Dysregulation. *Front Cell Neurosci.* 2015 Dec 17;9:476. doi: 10.3389/fncel.2015.00476

51. Dantzer R., O'Connor J. C., Freund G. G., Johnson R. W., & Kelley, K. W. (2008). From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(1), 46–56. doi: 10.1038/nrn2297

52. Björkholm C., Monteggia L. M. BDNF – a key transducer of antidepressant effects. *Neuropharmacology*. 2016 Mar;102:72–9. doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.10.034

53. Simon M. S., Arteaga-Henríquez G., Fouad Algendy A., Siepmann T., Illigens BMW. Anti-Inflammatory Treatment Efficacy in Major Depressive Disorder: A Systematic Review of Meta-Analyses. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2023 Jan 5;19:1–25. doi: 10.2147/NDT.S385117

54. Miller A. H., Raison C. L. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol.* 2016 Jan;16(1):22–34. doi: 10.1038/nri.2015.5

55. Raison C. L., Rutherford R. E., Woolwine B. J., Shuo C., Schettler P., Drake D. F., Haroon E., Miller A. H. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers. *JAMA Psychiatry.* 2013 Jan;70(1):31–41. doi: 10.1001/2013.jamapsychiatry.4

56. Шилов Юрий Евгеньевич, Безруков Михаил Васильевич Кинуренины в патогенезе эндогенных психических заболеваний // Вестник РАМН. 2013. № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kinureniny-v-patogeneze-endogennyh-psichicheskikh-zabolevaniy> (дата обращения: 10.07.2025).

57. Schwarcz, R., Bruno, J., Muchowski, P. et al. Kynurenines in the mammalian brain: when physiology meets pathology. *Nat Rev Neurosci* 13, 465–477 (2012). doi: 10.1038/nrn3257

58. Venkatesan D., Iyer M., Narayanasamy A., Siva K., Vellingiri B. Kynurenine pathway in Parkinson's disease-An update. *eNeurologicalSci.* 2020 Sep 10;21:100270. doi: 10.1016/j.ensci.2020.100270

59. Hökfelt T. Neuropeptides in perspective: the last ten years. *Neuron.* 1991 Dec;7(6):867–79. doi: 10.1016/0896-6273(91)90333-u

60. Skryabin V., Rozochkin I., Zastrozhin M., Lausckhe V., Franck J., Bryun E., Sychev D. Meta-analysis of pharmacogenetic clinical decision support systems for the treatment of major depressive disorder. *Pharmacogenomics J.* 2023 May;23(2–3):45–49. doi: 10.1038/s41397-022-00295-3

61. Kramer M. S., Cutler N., Feighner J., Shrivastava R., Carman J., Sramek J. J., Reines S. A., Liu G., Snively D., Wyatt-Knowles E., Hale J. J., Mills S. G., MacCoss M., Swain C. J., Harrison T., Hill RG, Hefti F, Scolnick EM, Cascieri M.A, Chicchi G. G., Sadowski S., Williams A. R., Hewson L., Smith D., Carlson E. J., Hargreaves R.J, Rupniak N. M. Distinct mecha-

nism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. *Science.* 1998 Sep 11;281(5383):1640–5. doi: 10.1126/science.281.5383

62. Messina A., De Fusco C., Monda V., Esposito M., Moscatelli F., Valenzano A., Carotenuto M., Viggiano E., Chieffi S., De Luca V., Cibelli G., Monda M., Messina G. Role of the Orexin System on the Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis. *Front Neural Circuits.* 2016 Aug 25;10:66. doi: 10.3389/fncir.2016.00066

63. Saitoh T., Sakurai T. The present and future of synthetic orexin receptor agonists. *Peptides.* 2023 Sep;167:171051. doi: 10.1016/j.peptides.2023.171051

64. Yue J. L., Chang X. W., Zheng J. W., Shi L., Xiang Y. J., Que J. Y., Yuan K., Deng J. H., Teng T., Li Y. Y., Sun W., Sun H. Q., Vitiello M. V., Tang X. D., Zhou X. Y., Bao Y. P., Shi J., Lu L. Efficacy and tolerability of pharmacological treatments for insomnia in adults: A systematic review and network meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2023 Apr;68:101746. doi: 10.1016/j.smrv.2023.101746

65. Cryan J. F., O'Riordan K. J., Cowan C. S.M., Sandhu K. V., Bastiaanssen T. F.S., Boehme M., Codagnone M. G., Cusotto S., Fulling C., Golubeva A. V., Guzzetta K. E., Jaggar M., Long-Smith C. M., Lyte J. M., Martin J. A., Molinero-Perez A., Moloney G., Morelli E., Morillas E., O'Connor R., Cruz-Pereira J.S, Peterson V. L., Rea K., Ritz N. L., Sherwin E., Spichak S., Teichman E. M., van de Wouw M., Ventura-Silva A. P., Wallace-Fitzsimons S. E., Hyland N., Clarke G., Dinan T. G. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev.* 2019 Oct 1;99(4):1877–2013. doi: 10.1152/physrev.00018.2018

66. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res.* 2018 Aug 15;1693(Pt B):128–133. doi: 10.1016/j.brainres.2018.03.015

67. Collins S. M., Surette M., Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat Rev Microbiol.* 2012 Nov;10(11):735–42. doi: 10.1038/nrmicro2876

68. Wolf G. Gut microbiota: a factor in energy regulation. *Nutr Rev.* 2006 Jan;64(1):47–50. doi: 10.1111/j.1753-4887.2006.tb00173.x

69. Bäckhed F., Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF, Gordon JI. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Nov 2;101(44):15718–23. doi: 10.1073/pnas.0407076101

70. Mariat D., Firmesse O., Levenez F., Guimaraes V., Sokol H., Doré J., Corthier G., Furet J. P. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol.* 2009 Jun 9;9:123. doi: 10.1186/1471-2180-9-123

71. Wallace CJK, Milev R. The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: a systematic review. *Ann Gen Psychiatry.* 2017 Feb 20;16:14. doi: 10.1186/s12991-017-0138-2. Erratum in: *Ann Gen Psychiatry.* 2017 Mar 7;16:18. doi: 10.1186/s12991-017-0141-7

72. van Nood E., Vrieze A., Nieuwdorp M., Fuentes S., Zoetendal E. G., de Vos W. M., Visser C. E., Kuijper E. J., Bartelsman J. F., Tijssen J. G., Speelman P., Dijkgraaf M. G., Keller J. J. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013 Jan 31;368(5):407–15. doi: 10.1056/NEJMoa1205037

73. Conover K. R., Absah I., Ballal S., Brumbaugh D., Cho S., Cardenas M. C., Knackstedt E. D., Goyal A., Jensen M. K., Kaplan J. L., Kellermayer R., Kocielek L. K., Michail S., Oliva-Hemker M., Reed A. W., Weatherly M., Kahn S. A., Nicholson M. R.. Fecal Microbiota Transplantation for *Clostridioides difficile* Infection in Immunocompromised Pediatric Patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023 Apr 1;76(4):440–446. doi: 10.1097/MPG.0000000000003714

74. Meng Y., Sun J., Zhang G.. Pick fecal microbiota transplantation to enhance therapy for major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2024 Jan 10;128:110860. doi: 10.1016/j.pnpbp.2023.110860

75. Carhart-Harris R. L., Roseman L., Bolstridge M., Demetriou L., Pannekoek J. N., Wall M. B., Tanner M., Kaalen M., McGonigle J., Murphy K., Leech R., Curran H. V., Nutt D. J. Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms. *Sci Rep*. 2017 Oct 13;7(1):13187. doi: 10.1038/s41598-017-13282-7

76. Ross S., Bossis A., Guss J., Agin-Liebes G., Malone T., Cohen B., Mennenga S. E., Belser A., Kalliontzis K., Babb J., Su Z., Corby P., Schmidt B. L. Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety

and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. *J Psychopharmacol*. 2016 Dec;30(12):1165–1180. doi: 10.1177/0269881116675512

77. Nutt D., Erritzoe D., Carhart-Harris R. Psychedelic Psychiatry's Brave New World. *Cell*. 2020 Apr 2;181(1):24–28. doi: 10.1016/j.cell.2020.03.020

78. Insel T., Cuthbert B., Garvey M., Heinssen R., Pine D. S., Quinn K., Sanislow C., Wang P. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry*. 2010 Jul;167(7):748–51. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.09091379

79. Pan Z., Park C., Brietzke E., Zuckerman H., Rong C., Mansur R. B., Fus D., Subramaniapillai M., Lee Y., McIntyre R. S. Cognitive impairment in major depressive disorder. *CNS Spectr*. 2019 Feb;24(1):22–29. doi: 10.1017/S1092852918001207

80. Fabbri C., Marsano A., Serretti A. Genetics of serotonin receptors and depression: state of the art. *Curr Drug Targets*. 2013 May 1;14(5):531–48. doi: 10.2174/138945011314050004

81. Greden J. F., Parikh S. V., Rothschild A. J., Thase M. E., Dunlop B. W., DeBattista C., Conway C. R., Forester B. P., Mondimore F. M., Shelton R. C., Macaluso M., Li J., Brown K., Gilbert A., Burns L., Jablonski M. R., Dechairo B. Impact of pharmacogenomics on clinical outcomes in major depressive disorder in the GUIDED trial: A large, patient- and rater-blinded, randomized, controlled study. *J Psychiatr Res*. 2019 Apr;111:59–67. doi: 10.1016/j.jpsychires.2019.01.003

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Татьяна Алексеевна Павлова – канд. мед. наук, врач-психиатр, Медицинский центр «Сити Клиник», Россия, Москва, pava-6@yandex.ru

Марина Алексеевна Телепина – студент факультета промышленной технологии лекарств Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, marina.telepina@spcru.ru

Владимир Вениаминович Перелыгин – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой промышленной экологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, vladimir.pereligin@pharminnotech.com

Екатерина Александровна Сметанникова – психиатр, детский психиатр Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения «Психоневрологический диспансер №10», Санкт-Петербург, Россия, prof@pnd10spb.ru

Наталья Анатольевна Скляр – канд. тех. наук, доцент кафедры промышленной экологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, natalia.sklyarova@pharminnotech.com

Анастасия Васильевна Орлова – клинический ординатор кафедры психиатрии Института непрерывного образования и профессионального развития, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, Москва, vaob08@yandex.ru

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 07.07.2025 г., одобрена после рецензирования 24.07.2025 г., принята к публикации 31.07.2025 г.

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International © Эко-Вектор, 2025

Pharmacy Formulas. 2025. Vol. 7, no. 2. P. 10–25

PHARMACEUTICAL SCIENCES

Review article

DOI: <https://doi.org/10.17816/phf686915>

Modern Antidepressants: A Comparative Analysis of Efficacy, and Safety, and Prospects for Studying New Drugs

Tatiana A. Pavlova¹, Marina A. Telepina², Vladimir V. Perelygin², Ekaterina A. Smetannikova³,
Natalia A. Sklyarova², Anastasia V. Orlova⁴

¹City Clinic Medical Center, Moscow, Russia²Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia³Saint Petersburg Russia State Budgetary Institution "Psychoneurological Dispensary No. 10," Saint Petersburg, Russia⁴N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, RussiaCorresponding author: Marina A. Telepina, marina.telepina@spcpcu.ru

ABSTRACT. The article provides a review of modern scientific publications on the use of antidepressants with various mechanisms of action, considers the most frequently used drugs in clinical practice, their mechanism of action, tolerability profile, and drug safety. Approaches to choosing an antidepressant, considering the underlying disease and comorbidities, are examined. Data on the study of new alternative drugs with antidepressant action are presented. When choosing an antidepressant, it is necessary to consider the complexity and multifactorial nature of the clinical picture of each patient, requiring a strictly individualized approach. For rational therapy and optimization of clinical results, a deep understanding of the mechanisms of action, indications, potential side effects, and pharmacokinetic features of various classes of antidepressants is necessary. The emergence of drugs with a multimodal mechanism of action expands the possibilities for personalization of therapy, increasing the effectiveness of treatment not only for depressive and anxiety disorders but also for depressive syndrome occurring in somatic and neurological diseases. Further research on pharmacogenetic factors and the development of personalized approaches to the selection of antidepressants will open up new opportunities for improving therapy and improving the quality of life for patients.

KEYWORDS: SRIs; SNRIs; TCAs; efficacy; tolerability profile; adverse effects; antidepressant selection; antidepressant effect

REFERENCES

1. World Health Organization. Depression [Elektronnyi resurs]. 2023. URL: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/depression>. (data obrashcheniya 07.06.2025).
2. National Institute of Mental Health. Major Depression [Elektronnyi resurs]. 2023. URL: <https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/major-depression>. (data obrashcheniya 07.06.2025).
3. European Agency for Safety and Health at Work. Mental health at work [Elektronnyi resurs]. 2023. URL: <https://osha.europa.eu/en/themes/mental-health>. (data obrashcheniya 07.06.2025).
4. Braslow J.T., Marder S.R.. History of Psychopharmacology. Annu Rev Clin Psychol. 2019 May 7;15:25–50. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-050718-095514. Epub 2019 Feb 20.
5. Gillman P. K. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated // British Journal of Pharmacology. 2007. Vol. 151, no. 6. P. 737–748. doi: 10.1038/sj.bjp.0707253
6. Ye. N., Wang Q., Li. Y., Zhen X. Current emerging therapeutic targets and clinical investigational agents for schizophrenia: Challenges and opportunities. Med Res Rev. 2025 Mar;45(2):755–787. doi: 10.1002/med.22086
7. Rush A.J., Trivedi M.H., Wisniewski S.R., Stewart J.W., Nierenberg A.A., Thase M.E., Ritz L., Biggs M.M., Warden D., Luther J.F., Shores-Wilson K., Niederehe G., Fava M.; STAR*D Study Team. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. N Engl J Med. 2006 Mar 23;354(12):1231–42. doi: 10.1056/NEJMoa052963

8. Institute of Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange (GHDx) // Institute of Health Metrics and Evaluation. URL: (data obrashcheniya 07.06.2025).
9. Nestler E. J., et al. "Neurobiology of depression". *Neuron* 34.6 (2002): 865–881. doi: 10.1016/S0896-6273(02)00653-0
10. Krogh J., et al. "The inflammatory and oxidative stress hypothesis of depression: A meta-analysis of randomized controlled trials". *Journal of Clinical Psychiatry* 79.6 (2018): e1-e10.
11. Stahl, S. M. "Mechanism of action of vortioxetine: the first multimodal antidepressant". *CNS Spectrums* 20.2 (2015): 96–101.
12. Depression in neurological practice: use of antidepressants / R. F. Abdurakhmanova, H. N. Izzatov, G. R. Khadibaeva [et al.] // Bulletin of postgraduate education in health care. – 2015. – No. 4. – P. 55–63. (In Russ).
13. Mosolov S.N. Klinicheskoe primeneniye sovremennykh antidepressantov // RMZh. 2005. T. 13, № 12. S. 852–57. (In Russ).
14. Tabeeva G. R. Cognitive disorders in depression and new targets of therapy / G. R. Tabeeva // Effective pharmacotherapy. – 2018. – No. 20. – P. 28–37. (In Russ).
15. Shuteeva, T. V. Treatment of depressive disorders in Parkinson's disease / T. V. Shuteeva, E. A. Logacheva // Effective clinical practice: problems and possibilities of a modern doctor: Collection of materials of the international scientific and practical conference, Kursk, May 12, 2017 / Edited by N. K. Gorshunova. – Kursk: Kursk State Medical University, 2017. – P. 500–507. (In Russ).
16. Kotov A. S., Firsov K. V., Kotova T. S. Komorbidnost' u patsientov s epilepsiei. Moskva: Izdatel'skie resheniya, 2025. 280 s. ISBN: 978-5-0065-8751-9. (In Russ).
17. Sadovnichuk E. A. Multiple sclerosis: mechanisms of neurodegeneration and instrumentally detectable markers of neurodegeneration (literature review) / E. A. Sadovnichuk, M. P. Topuzova, V. A. Malko [et al.] // Russian Neurosurgical Journal named after Professor A.L. Polenov. – 2023. – Vol. 15, No. 3. – P. 158–163. – doi: 10.56618/2071-2693_2023_15_3_158. (In Russ).
18. Voronova, E. I. Reactive (psychogenic) depressions / E. I. Voronova, E. B. Dubnitskaya // Journal of Neurology and Psychiatry named after S. S. Korsakov. – 2015. – Vol. 115, No. 2. – P. 75–85. – doi: 10.17116/jnevro20151152175-85. (In Russ).
19. Scheidegger J.M., Dorovskikh I.V., Pavlova T.A. Pathogenetic mechanisms of antinociceptive activity of antidepressants // Pharmacy Formulas. – 2020. – Vol. 2. – N. 2. – P. 70–83. doi: 10.17816/phf34802. (In Russ).
20. Stahl S. M. (2018). Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications (4th ed.). Cambridge University Press.
21. Wong M. L., & Kulkarni, S. K. (2008). Serotonin 1A receptors as targets for treatment of mood disorders. *CNS Drugs*, 22(12)1015–1035.
22. Ferguson J.M. SSRI Antidepressant Medications: Adverse Effects and Tolerability. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2001 Feb;3(1):22–27. doi: 10.4088/pcc.v03n0105
23. Zoloft (sertraline hydrochloride) prescribing information. Pfizer Inc.
24. Foster R.H., Goa K.L. Paroxetine. *CNS Drugs* 8, 163–188 (1997). doi: 10.2165/00023210-199708020-00010
25. Paxil (paroxetine hydrochloride) prescribing information. GlaxoSmithKline.
26. Luvox (fluvoxamine maleate) prescribing information. Solvay Pharmaceuticals, Inc.
27. MotherToBaby | Fact Sheets [Internet]. Brentwood (TN): Organization of Teratology Information Specialists (OTIS); 1994. Citalopram | Escitalopram (Celexa® | Lexapro®). 2023 Jan.
28. Artigas F. Serotonin receptors involved in antidepressant effects. *Pharmacol Ther.* 2013 Jan;137(1):119–31. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.09.006. Epub 2012 Sep 26.
29. Khan A., Fabre L.F., Rudolph R. Venlafaxine in depressed outpatients. *Psychopharmacol Bull.* 1991;27(2): 141–144.
30. Detke M.J., Lu Y., Goldstein D.J., Hayes J.R., Demitrack M.A. Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2002 Apr;63(4):308–15. doi: 10.4088/jcp.v63n0407
31. Richelson E. Pharmacology of antidepressants. *Psychopathology*. 1987;20 Suppl 1:1–12. doi: 10.1159/000284517
32. Dan G. Blazer. The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology (Second Edition): by AF Schatzberg, CB Nemeroff (eds.), Washington, DC: American Psychiatric Press, 1998
33. Fagiolini A., González-Pinto A., Miskowiak K.W., Morgado P., Young A.H., Vieta E. Role of trazodone in treatment of major depressive disorder: an update. *Ann Gen Psychiatry*. 2023 Sep 2;22(1):32. doi: 10.1186/s12991-023-00465-y
34. Holm K.J., Markham A.. Mirtazapine: a review of its use in major depression. *Drugs*. 1999 Apr;57(4):607–31. doi: 10.2165/00003495-199957040-00010
35. Serretti A. Anhedonia and Depressive Disorders. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2023 Aug 31;21(3):401–409. doi: 10.9758/cpn.23.1086
36. McIntyre R.S., Harrison J., Loft H., Jacobson W., Olsen C.K. The Effects of Vortioxetine on Cognitive Function in Patients with Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Three Randomized Controlled Trials. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016 Jun 15;19(10):pyw055. doi: 10.1093/ijnp/pyw055

37. Sunyakov T. S. Anxiolytics / T. S. Sunyakov // *Psychiatry and psychopharmacotherapy*. – 2021. – Vol. 23, No. 4. – P. 9–20. (In Russ).
38. Rönnbäck L., Hansson E. On the potential role of glutamate transport in mental fatigue. *J Neuroinflammation* 1, 22(2004). doi: 10.1186/1742-2094-1-22
39. Sanacora G., Zarate C.A., Krystal J.H., Manji H.K. Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved therapeutics for mood disorders. *Nat Rev Drug Discov*. 2008 May;7(5):426–37. doi: 10.1038/nrd2462
40. Bykov Yu.V., Baturin V.A. Glutamatergic system dysfunction in the pathophysiology of diabetic encephalopathy. *Pacific Medical Journal*. 2023;(3):15–19. (In Russ.) doi: 10.34215/1609-1175-2023-3-15-19. (In Russ).
41. Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, Charney DS, Manji HK. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Aug;63(8):856–64. doi: 10.1001/archpsyc.63.8.856
42. Daly E.J., Singh J.B., Fedgchin M., Cooper K., Lim P., Shelton R.C., Thase M.E., Winokur A., Van Nueten L., Manji H., Drevets W.C. Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine Adjunctive to Oral Antidepressant Therapy in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2018 Feb 1;75(2):139–148. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.3739
43. Li N., Lee B., Liu R.J., Banasr M., Dwyer J.M., Iwata M., Li X.Y., Aghajanian G., Duman R.S. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science*. 2010 Aug 20;329(5994):959–64. doi: 10.1126/science.1190287
44. Nakanishi S., Nakajima Y., Masu M., Ueda Y., Nakahara K., Watanabe D., Yamaguchi S., Kawabata S., Okada M. Glutamate receptors: brain function and signal transduction. *Brain Res Brain Res Rev*. 1998 May;26(2–3):230–5. doi: 10.1016/S0165-0173(97)00033-7
45. Sanacora G., Banasr M. From pathophysiology to novel antidepressant drugs: glial contributions to the pathology and treatment of mood disorders. *Biol Psychiatry*. 2013 Jun 15;73(12):1172–9. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.03.032
46. Dogra S., Conn P.J. Targeting metabotropic glutamate receptors for the treatment of depression and other stress-related disorders. *Neuropharmacology*. 2021 Sep 15;196:108687. doi: 10.1016/j.neuropharm.2021.108687
47. Wierosińska J.M., Zorn S.H., Doller D., Pilc A. Metabotropic glutamate receptors as targets for new antipsychotic drugs: Historical perspective and critical comparative assessment. *Pharmacol Ther*. 2016 Jan;157:10–27. doi: 10.1016/j.pharmthera.2015.10.007
48. Li M.L., Hu X.Q., Li F., Gao W.J. Perspectives on the mGluR2/3 agonists as a therapeutic target for schizophrenia: Still promising or a dead end? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2015 Jul 3;60:66–76. doi: 10.1016/j.pnpbp.2015.02.012
49. Zhou Y., Danbolt N.C. Glutamate as a neurotransmitter in the healthy brain. *J Neural Transm (Vienna)*. 2014 Aug;121(8):799–817. doi: 10.1007/s00702-014-1180-8
50. Brites D., Fernandes A. Neuroinflammation and Depression: Microglia Activation, Extracellular Microvesicles and microRNA Dysregulation. *Front Cell Neurosci*. 2015 Dec 17;9:476. doi: 10.3389/fncel.2015.00476
51. Dantzer R., O'Connor J. C., Freund G. G., Johnson R. W., & Kelley, K. W. (2008). From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(1)46–56. doi: 10.1038/nrn2297
52. Björkholm C., Monteggia L.M. BDNF – a key transducer of antidepressant effects. *Neuropharmacology*. 2016 Mar;102:72–9. doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.10.034
53. Simon M.S., Arteaga-Henríquez G., Fouad Algendy A., Siepmann T., Illigens BMW. Anti-Inflammatory Treatment Efficacy in Major Depressive Disorder: A Systematic Review of Meta-Analyses. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2023 Jan 5;19:1–25. doi: 10.2147/NDT.S385117
54. Miller A.H., Raison C.L. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol*. 2016 Jan;16(1):22–34. doi: 10.1038/nri.2015.5
55. Raison C.L., Rutherford R.E., Woolwine B.J., Shuo C., Schettler P., Drake D.F., Haroon E., Miller A.H. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers. *JAMA Psychiatry*. 2013 Jan;70(1):31–41. doi: 10.1001/2013.jamapsychiatry.4
56. Shilov Yu. E. Kynurenines in the pathogenesis of endogenous mental diseases / Yu. E. Shilov, M. V. Bezrukov // *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. – 2013. – Vol. 68, No. 1. – P. 35–41. – doi: 10.15690/vramn.v68i1.535
57. Schwarcz R., Bruno J., Muchowski P. et al. Kynurenines in the mammalian brain: when physiology meets pathology. *Nat Rev Neurosci* 13, 465–477(2012). doi: 10.1038/nrn3257
58. Venkatesan D., Iyer M., Narayanasamy A., Siva K., Vellingiri B.. Kynurenine pathway in Parkinson's disease: An update. *eNeurologicalSci*. 2020 Sep 10;21:100270. doi: 10.1016/j.ensci.2020.100270
59. Hökfelt T. Neuropeptides in perspective: the last ten years. *Neuron*. 1991 Dec;7(6):867–79. doi: 10.1016/0896-6273(91)90333-u
60. Skryabin V., Rozochkin I., Zastrozhin M., Lauschke V., Franck J., Bryun E., Sychev D. Meta-analysis of pharmacogenetic clinical decision support systems for the treatment of major depressive disorder. *Pharmacogenomics J*. 2023 May;23(2–3):45–49. doi: 10.1038/s41397-022-00295-3
61. Kramer M.S., Cutler N., Feighner J., Shrivastava R., Carman J., Sramek J.J., Reines S.A., Liu G., Snavely D.,

Wyatt-Knowles E., Hale J.J., Mills S.G., MacCoss M., Swain C.J., Harrison T., Hill R.G., Hefti F., Scolnick E.M., Cascieri M.A., Chicchi G.G., Sadowski S., Williams A.R., Hewson L., Smith D., Carlson E.J., Hargreaves R.J., Rupniak N.M. Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. *Science*. 1998 Sep 11;281(5383):1640–5. doi: 10.1126/science.281.5383

62. Messina A., De Fusco C., Monda V., Esposito M., Moscatelli F., Valenzano A., Carotenuto M., Viggiano E., Chieffi S., De Luca V., Cibelli G., Monda M., Messina G. Role of the Orexin System on the Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis. *Front Neural Circuits*. 2016 Aug 25;10:66. doi: 10.3389/fncir.2016.00066

63. Saitoh T., Sakurai T. The present and future of synthetic orexin receptor agonists. *Peptides*. 2023 Sep;167:171051. doi: 10.1016/j.peptides.2023.171051

64. Yue J.L., Chang X.W., Zheng J.W., Shi L., Xiang Y.J., Que J.Y., Yuan K., Deng J.H., Teng T., Li Y.Y., Sun W., Sun H.Q., Vitiello M.V., Tang X.D., Zhou X.Y., Bao Y.P., Shi J., Lu L. Efficacy and tolerability of pharmacological treatments for insomnia in adults: A systematic review and network meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2023 Apr;68:101746. doi: 10.1016/j.smrv.2023.101746

65. Cryan J.F., O'Riordan K.J., Cowan C.S.M., Sandhu K.V., Bastiaansen T.F.S., Boehme M., Codagnone M.G., Cusotto S., Fulling C., Golubeva A.V., Guzzetta K.E., Jaggar M., Long-Smith C.M., Lyte J.M., Martin J.A., Molinero-Perez A., Moloney G., Morelli E., Morillas E., O'Connor R., Cruz-Pereira J.S., Peterson V.L., Rea K., Ritz N.L., Sherwin E., Spichak S., Teichman E.M., van de Wouw M., Ventura-Silva A.P., Wallace-Fitzsimons S.E., Hyland N., Clarke G., Dinan T.G. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev*. 2019 Oct 1;99(4):1877–2013. doi: 10.1152/physrev.00018.2018

66. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res*. 2018 Aug 15;1693(Pt B):128–133. doi: 10.1016/j.brainres.2018.03.015

67. Collins S.M., Surette M., Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat Rev Microbiol*. 2012 Nov;10(11):735–42. doi: 10.1038/nrmicro2876

68. Wolf G. Gut microbiota: a factor in energy regulation. *Nutr Rev*. 2006 Jan;64(1):47–50. doi: 10.1111/j.1753-4887.2006.tb00173.x

69. Bäckhed F., Ding H., Wang T., Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF, Gordon JI. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Nov 2;101(44):15718–23. doi: 10.1073/pnas.0407076101

70. Mariat D., Firmesse O., Levenez F., Guimaraes V., Sokol H., Doré J., Corthier G., Furet J.P. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol*. 2009 Jun 9;9:123. doi: 10.1186/1471-2180-9-123

71. Wallace C.J.K., Milev R. The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: a systematic review. *Ann Gen Psychiatry*. 2017 Feb 20;16:14. doi: 10.1186/s12991-017-0138-2. Erratum in: *Ann Gen Psychiatry*. 2017 Mar 7;16:18. doi: 10.1186/s12991-017-0141-7

72. van Nood E., Vrieze A., Nieuwdorp M., Fuentes S., Zoetendal E.G., de Vos W.M., Visser C.E., Kuijper E.J., Bartelsman J.F., Tijssen J.G., Speelman P., Dijkgraaf M.G., Keller J.J. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013 Jan 31;368(5):407–15. doi: 10.1056/NEJMoa1205037

73. Conover K.R., Absah I., Ballal S., Brumbaugh D., Cho S., Cardenas M.C., Knackstedt E.D., Goyal A., Jensen M.K., Kaplan J.L., Kellermayer R., Kocielek L.K., Michail S., Oliva-Hemker M., Reed A.W., Weatherly M., Kahn S.A., Nicholson M.R.. Fecal Microbiota Transplantation for *Clostridioides difficile* Infection in Immunocompromised Pediatric Patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023 Apr 1;76(4):440–446. doi: 10.1097/MPG.0000000000003714

74. Meng Y., Sun J., Zhang G.. Pick fecal microbiota transplantation to enhance therapy for major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2024 Jan 10;128:110860. doi: 10.1016/j.pnpbp.2023.110860

75. Carhart-Harris R.L., Roseman L., Bolstridge M., Demetriou L., Pannekoek J.N., Wall M.B., Tanner M., Kaelen M., McGonigle J., Murphy K., Leech R., Curran H.V., Nutt D.J. Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms. *Sci Rep*. 2017 Oct 13;7(1):13187. doi: 10.1038/s41598-017-13282-7

76. Ross S., Bossis A., Guss J., Agin-Liebes G., Malone T., Cohen B., Mennenga S.E., Belser A., Kalliontzki K., Babb J., Su Z., Corby P., Schmidt B.L. Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. *J Psychopharmacol*. 2016 Dec;30(12):1165–1180. doi: 10.1177/0269881116675512

77. Nutt D., Erritzoe D., Carhart-Harris R. Psychedelic Psychiatry's Brave New World. *Cell*. 2020 Apr 2;181(1):24–28. doi: 10.1016/j.cell.2020.03.020

78. Insel T., Cuthbert B., Garvey M., Heinssen R., Pine D.S., Quinn K., Sanislow C., Wang P. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry*. 2010 Jul;167(7):748–51. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.09091379

79. Pan Z., Park C., Brietzke E., Zuckerman H., Rong C., Mansur R.B., Fus D., Subramaniapillai M., Lee Y., McIntyre R.S. Cognitive impairment in major depressive disorder. *CNS Spectr*. 2019 Feb;24(1):22–29. doi: 10.1017/S1092852918001207

80. Fabbri C., Marsano A., Serretti A. Genetics of serotonin receptors and depression: state of the art. *Curr Drug Targets*. 2013 May 1;14(5):531–48. doi: 10.2174/138945011314050004

81. Greden J.F., Parikh S.V., Rothschild A.J., Thase M.E., Dunlop B.W., DeBattista C., Conway C.R., Forester B.P., Mondimore F.M., Shelton R.C., Macaluso M., Li J., Brown K., Gilbert A., Burns L., Jablonski M.R., Dechairo B. Impact of pharmacogenomics on clinical outcomes in major depressive disorder in the GUIDED trial: A large, patient- and rater-blinded, randomized, controlled study. *J Psychiatr Res*. 2019 Apr;111:59–67. doi: 10.1016/j.jpsychires.2019.01.003

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Tatiana A. Pavlova – Candidate of Medical Sciences, Psychiatrist, City Clinic Medical Center, Moscow, Russia, pava-6@yandex.ru

Marina A. Telepina – Student, Faculty of Industrial Drug Technology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia, marina.telepina@spcpu.ru

Vladimir V. Perelygin – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Industrial Ecology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia, vladimir.pereligin@pharminnotech.com

Ekaterina A. Smetannikova – Psychiatrist, Child Psychiatrist, St. Petersburg State Budgetary Institution “Psychoneurological Dispensary No. 10,” Saint Petersburg, Russia, prof@pnd10spb.ru

Natalia A. Sklyarova – Candidate of Technical Sciences, Associate Professor, Department of Industrial Ecology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Saint Petersburg, Russia, natalia.sklyarova@pharminnotech.com

Anastasia V. Orlova – Clinical Resident, Department of Psychiatry, Institute of Continuing Education and Professional Development, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia, vao608@yandex.ru

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted June 07, 2025; approved after reviewing June 24, 2025;
accepted for publication June 31, 2025.

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license © Eco-Vector, 2025