Как новый класс психоактивных веществ антидепрессанты появились в конце 50-х годов, когдашвейцарский психиатр R.Kuhn впервые сообщил о терапевтическом эффекте имипрамина, наблюдавшемся у депрессивных больных. Препарат, являющийсятрициклическим производным иминодибензила, первоначально рассматривался как структурный аналог аминазина, однако он не показал какого-либо нейролептическогоэффекта. Несколько ранее появились данные о том, что противотуберкулезный препарат "Ипрониазид" оказывает благоприятное влияние на настроение,причем этот эффект не связан со специфическим противомикробным действием вещества. Таким образом, в распоряжении психиатров оказалось сразу двахимически несходных между собой психотропных препарата с антидепрессивным действием.
Следует отметить, что появление антидепрессантов совпало повремени с интенсивным развитием функциональной нейрохимии и фармакологии нейромедиаторов мозга, прежде всего моноаминов, т.е. норадреналина (НА), инезадолго до того открытых дофамина и серотонина. Было также показано, что резерпин способен вызывать седативный эффект, напоминающий состояниепсихической депрессии, который хорошо коррелировал с истощением депо моноаминов в организме, в том числе в специфических структурах головного мозга.Клиницисты, применявшие резерпин для лечения артериальной гипертонии, у 15% больных наблюдали развитие симптомов психической депрессии. На основе этихданных возникли первые гипотезы о возможных механизмах действия антидепрессантов. Имипрамин стал рассматриваться как ингибитор обратногозахвата моноаминовых нейромедиаторов, ипрониазид и его аналоги – как ингибиторы моноаминоксидазы, фермента, ответственного за метаболическую деградациюнорадреналина, дофамина и серотонина. Оба воздействия влекут за собой усиление нейромедиаторной функции указанных моноаминов, что, как предполагалось, и лежитв основе антидепрессивного эффекта указанных веществ. Одновременно начались интенсивные поиски биохимических маркеров депрессий.
Вслед за этими первыми открытиями начались, с одной стороны, интенсивные поиски новых активных соединений с антидепрессивной активностью и сдругой – глубокие исследования по нейрохимии депрессий и изучению возможных механизмов действия антидепрессантов. Поскольку ранние гипотезы о механизмедействия антидепрессантов базировались на убедительных экспериментальных данных, они не утратили своего значения и в настоящее время.
Удалось обнаружить целый ряд нейрохимических изменений в характеристиках нейромедиаторных систем мозга у депрессивных больных. Важныерезультаты были получены при посмертном исследовании мозга больных депрессией. Так, были подробно описаны изменения таких характеристик системынейромедиаторов-моноаминов, как содержание этих веществ в структурах мозга, плотность соответствующих рецепторов, их функциональная активность, параметрырадиорецепторного связывания специфических лигандов с мембранами тромбоцитов и лейкоцитов,концентрация метаболитов моноаминов в ликворе, нейроэндокринные и другие показатели. Некоторые из этих характеристик стали использовать при оценкетяжести депрессии, характера ее течения, эффективности терапии антидепрессантами.
В настоящее время в практической медицине используетсябольшое число антидепрессантов разного химического строения, отличающихся между собой по фармакологическому и нейрохимическому профилю, особенностямклинического применения. Согласно некоторым оценкам в 1997 г. на разных стадиях изучения находилось не менее 125 препаратов с антидепрессивной активностью,причем поиск новых перспективных соединений продолжается. Следует иметь в виду, что около 30% больных оказываются резистентными к терапии антидепрессантами,что постоянно стимулирует поиск новых препаратов этого класса.

**Таблица 1. Классификация современных антидепрессантов**

1. Трициклические (классические) антидепрессанты (ТЦА) и родственные им соединения
Представители: имипрамин, дезипрамин, амитриптилин, пиразидол
Механизм действия: неселективное угнетение обратного захвата НА и серотонина(5-HT) нервными окончаниями соответствующих структур мозга, обратимое ингибирование моноаминооксидазы - МАО
(пиразидол)
2. Селективные ингибиторы обратного захвата НА и серотонина
(СИОЗНС)
Представители: венлафаксин, милнаципран
Механизм действия: избирательное угнетение обратного захвата НА и серотонинанервными окончаниями
3. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)
Представители: флуоксетин, пароксетин, сертралин, циталопрам,
кломипрамин и др.
Механизм действия: избирательное угнетение обратного захвата
серотонина нервными окончаниями
4. Ингибиторы моноаминоксидазы
а) необратимые
Представители: фенелзин, транилципромин
б) обратимые
Представители: моклобемид, пиразидол
5. Активаторы обратного захвата серотонина
Представитель: тианептин (синоним - коаксил)
6. Антидепрессанты с рецепторным механизмом действия
Представители:
Миансерин - антагонист альфа2-адренорецепторов и 5-HT
постсинаптических рецепторов серотонина
Нафазодон - блокирует постсинаптические серотониновые рецепторы
5-HT2-типа, проявляет умеренный аффинитет к мембранному
транспортеру серотонина
Миртазапин - а) блокирует пресинаптические альфа2-адренорецепторы, угнетающиевысвобождение серотонина, в результате чего
серотонинергическая нейропередача усиливается; б) блокирует
постсинаптические 5-HT2- и 5-HT3-рецепторы, что ведет к модуляции серотонинергической нейропередачи
**Таблица 2. Избирательность сродства антидепрессантов к специфическим мембранным переносчикам нейромедиаторов-моноаминов**

|  |  |
| --- | --- |
| Антидепрессанты  | 50% ингибиторная концентрация (мкМ)  |
| 5-НТ  | НА  | ДА  |
| Трициклические  |
| имипрамин  | 0,5  | 0,2  | 8,7  |
| дезипрамин  | 0,2  | 0,03  | 50,0  |
| амитриптилин  | 0,49  | 0,05  | 4,0  |
| хломипрамин  | 0,04  | 0,3  | 12,0  |
| Нетрициклические  |
| номифензин  | 12,0  | 0,03  | 0,14  |
| мапротилин  | 30,0  | 0,08  | -  |
| циталопрам  | 0,014  | 32,0  | -  |
| флуоксетин  | 0,06  | 10,0  | -  |
| зимелидин  | 0,24  | 2,7  | 12,0  |

**Таблица 3. Активность некоторых антидепрессантов по угнетению обратного захвата серотонина в сравнении с ихсредними терапевтическими дозами в клинике (по BE.Leonard. Fundamentals of Psychopharmacology, Wiley, 1997)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Антидепрессант  | Активность  | Средняя  |
| in vitro IC50(мкМ)  | in vivo доза (мг/кг)  | терапевтическая доза (мг в день)  |
| Пароксетин  | 0,01  | 1,9  | 20-50  |
| Сертралин  | 0,06  | 2,9  | 50-200  |
| Флуоксетин  | 0,27  | 7,0  | 20-40  |
| Флувоксамин  | 0,54  | 7,4  | 100-200  |
| Кломипрамин  | 0,10  | 17,0  | 75-150  |
| Имипрамин  | 0,81  | 30,0  | 75-150  |
| Амитриптилин  | 1,20  | 30,0  | 75-150  |

**Таблица 4. Побочные эффекты ТЦА**

• Антихолинергические:
сухость во рту, нечеткость зрения, затрудненное мочеиспускание, запоры,нарушения памяти, обострение краеугольной глаукомы
• Антигистаминные:
седативный эффект, увеличение массы тела
• Антагонизм альфа-адренорецепторов:
ортостатическая гипотензия
• Сердечно-сосудистые эффекты:
синусовая тахикардия, аритмии, замедление проводимости миокарда, внезапная смерть
• Прочие:
половая дисфункция, нарушение когнитивных и психомоторных процессов, судорожные состояния

**Эффекты хронического применения ТЦА на уровне взаимодействия норадренергических и серотонинергических нервныхокончаний с постсинаптическим нейроном.**

**Общая характеристика и классификация антидепрессантов**Современная классификация антидепрессантов, основанная наособенностях механизма их действия, фармакологического и нейрохимического профиля, принятая в экспериментальной и клинической психофармакологии,представлена в **табл. 1**. Наряду с трициклическими (классическими) антидепрессантами в настоящее время широкое применение находят препаратыразного химического строения.
Для антидепрессантов разных групп, отличающихся по химическойструктуре, характерна различная степень селективности сродства к мембранным транспортерам моноаминов – НА, серотонина, дофамина (ДА), а также к отдельнымрецепторам. Количественной характеристикой сродства (аффинитета) препарата к тому или иному макромолекулярному комплексу, т.е. рецептору или транспортномубелку, является величина IC50, представляющая собой 50% ингибиторную концентрацию данного вещества. Характеристики сродства для ряда антидепрессантовпредставлены в **табл. 2.**
Из приведенных данных видно, что группа классических антидепрессантов (ТЦА) отличается значительной неоднородностью сродства котдельным моноаминовым транспортерам. Так, *имипрамин*, обладая практически одинаковым аффинитетом к переносчикам 5-НТ и НА, проявляетзначительно меньшее сродство к системе захвата ДА.
*Дезипрамин*, как и *амитриптилин,* обладает болеевысоким сродством к переносчику НА. Обращает на себя внимание высокая степень селективности *хломипрамина* (близкий структурный аналог имипрамина) поотношению к процессу захвата 5-HT. По существу этот препарат можно рассматривать как первый представитель СИОЗС. Для группы в целом характернонизкое сродство к переносчику ДА. Близки к хломипрамину по активности и избирательности сродства к переносчику серотонина *циталопрам* и *флуоксетин*,а также *пароксетин* и *сертралин* (в **табл. 2** не представлены), относящиеся к группе СИОЗС. Эти вещества мало влияют на обратныйзахват катехоламинов – НА и ДА. Номифензин и мапротилин, напротив, проявляют свойства селективных ингибиторов обратного захвата НА.
Рассмотрим последовательно фармакологические свойства и особенности нейрохимического профиля основных групп антидепрессантов,представленных в **табл. 1**. Прежде всего следует отметить, что, несмотря на появление большого числа новых препаратов с более избирательным действием наобратный захват НА/серотонина, классические антидепрессанты имипрамин и амитриптилин по-прежнему широко используются в лечении депрессивных состояний,представляя собой своего рода "золотой стандарт".
Главным отличием классических ТЦА является относительноширокий нейрохимический профиль, т.е. способность воздействовать не только на захват моноаминов, но и на центральные и периферические холинорецепторымускаринового типа, альфа-адрено- и гистаминовые рецепторы. С этим свойством связано большинство побочных эффектов антидепрессантов (седативный эффект,ортостатическая гипотензия, аритмогенное действие, кардиотоксичность, нарушение аккомодации, дизурические расстройства и др.). Антидепрессанты II поколения, кчислу которых относятся селективные ингибиторы захвата моноаминов, обладают более узким нейрохимическим профилем, не проявляют аффинитета к большинствурецепторов и в связи с этим лучшепереносятся, у них меньше выражены отмеченные выше побочные эффекты. Вместе с тем, как показали широкие клиническиеисследования, новые антидепрессанты по терапевтической эффективности, как правило, не превосходят своих классических предшественников первой генерации.
Наиболее близкими к последним по механизму действия являются препараты группы СИОЗНС, избирательно ингибирующие захват НА и серотонинаприблизительно в одном диапазоне концентраций и не оказывающие существенного влияния на другие нейромедиаторные системы. Представителями этой группыявляются *венлафаксин* и *милнаципран*, показавшие антидепрессивный эффект при клинических испытаниях. Сообщается о более быстром наступлениитерапевтического эффекта, наблюдавшегося в случае применения венлафаксина уже в течение первых 2 нед. Несмотря на кажущееся сходство нейрохимического действияНА/5-HT ингибиторов обратного захвата с механизмом, хорошо известным для антидепрессантов типа имипрамина, различие между ними состоит в отсутствии упрепаратов группы СИОЗНС способности вызывать десенситизацию бета-адренорецепторов, характерную для действия ТЦА.
Серотонинергические антидепрессанты (группа СИОЗС) к настоящему времени достаточно полно изучены как в экспериментальных условиях,так и в клинике. Характерное для этих веществ высокоизбирательное угнетение обратного захвата серотонина принято рассматривать как один из ведущихкомпонентов механизма антидепрессивного эффекта. Получен ряд экспериментальных доказательств усиления серотонинергической функции при действии этих веществ.Показано, в частности, что при хроническом, но не однократном введении антидепрессантов группы СИОЗС наблюдается повышение внеклеточной концентрациисеротонина в диализатах фронтальной коры мозга крыс, что согласуется с представлением об усилении центральной серотонинергической нейропередачи.Способность угнетать обратный захват серотонина проявляется не только в опытах in vitro, но и in vivo. Интересно, однако, отметить, что корреляции между этимипоказателями и средними терапевтическими дозами тех же антидепрессантов в клинических условиях не наблюдается (**табл. 3**).
Так, нетрудно видеть, что флуоксетин, значительно уступая пароксетину по своей активности в эксперименте, в клинических условиях равноэффективенпоследнему. В целом наблюдается большее соответствие терапевтически эффективных доз в клинике данным экспериментов in vivo. Кломипрамин на порядок активнееимипрамина и амитриптилина, однако в клинике терапевтический эффект всех трех препаратов наблюдается в одном и том же диапазоне доз. Флуоксетин, наиболееизвестный препарат этой группы, отличается более продолжительным действием, а также способностью метаболизироваться с образованием фармакологически активногодезметильного производного. Период полужизни флуоксетина и его метаболита превышает 7 дней, что должно учитываться в случае отмены препарата и припереходе к другой терапии. Ингибиторы МАО, например, могут применяться не ранее чем через 5 нед после отмены флуоксетина. Широкое применение в последнее времяполучил пароксетин, один из наиболее мощных и селективных ингибиторов захвата серотонина. Препарат вызывает адаптивные изменения в состоянии соматодендритных(тип 5-HT1A) и терминальных (HT1B/1D) ауторецепторов серотонина, ингибирует активность NO-синтазы, фермента, катализирующегообразование оксида азота. Пароксетин нетоксичен, хорошо переносится, эффективен не только при депрессии, но и при лечении тревожных состояний.
В группе ингибиторов МАО появились вещества, проявляющие способность к обратимому угнетению активности фермента – это отечественный4-циклический антидепрессант пиразидол, созданный в Центре химии лекарственных средств ВНИХФИ, и моклобемид – производное бензамида, близкое по структуре ксульпириду. Моклобемид является ингибитором МАО-А изоформы фермента, его преимуществом по сравнению с ингибиторами типа фенелзина является возможностьприменения одновременно с пищевыми продуктами, содержащими тирозин (отсутствие "сырного" эффекта). Ингибиторы МАО-В в терапии депрессий не используются.Остается неясным, соответствуют ли ингибиторы МАО по своей терапевтической эффективности при лечении депрессий эталонным ТЦА.
Особое место в ряду антидепрессантов занимает трициклическое производное дибензотиазепина тианептин (синоним – коаксил), механизм действиякоторого связывают с активацией процессов обратного захвата серотонина, что в свете современных данных о роли серотонинергического дефицита как вероятнойнейрохимической основы депрессивных состояний представляется парадоксом. Как известно, все клинически эффективные антидепрессанты вызывают увеличениеконцентрации нейротрансмиттеров, прежде всего серотонина, в синаптическом пространстве путем ингибирования их обратного захвата или замедленияметаболической деградации. В этом смысле целью терапии антидепрессантами является усиление центральной серотонинергической нейропередачи. Клиническаяэффективность препаратов из группы СИОЗС в целом подтверждает гипотезу серотонинового дефицита, о чем свидетельствуют результаты многочисленных исследований.
По экспериментальным данным, тианептин проявляет фармакологические свойства, характерные для типичных антидепрессантов.Клинические исследования, включая результаты европейских многоцентровых испытаний, указывают на эффективность тианептина, сравнимую с таковойимипрамина и амитриптилина. По экспериментальным данным, усиление захвата серотонина в структурах коры и гиппокампа достигало 28% при однократном и 71%при хроническом введении препарата. Сходные данные получены при регистрации аналогичного показателя на тромбоцитах больных, леченных тианептином.
Показано, что тианептин не увеличивает внеклеточную концентрацию серотонина, но повышает уровень ДА в nucleus accumbens примикродиализном исследовании и уменьшает вызванное стрессом повышение выброса НА во фронтальной коре. Известно также, что препарат обладает анксиолитическойактивностью. Парадокс заключается в том, что в основе антидепрессивного эффекта тианептина лежит воздействие на показатели серотонинергической нейропередачи,прямо противоположное тому, что характерно для представителей группы СИОЗС.
Родоначальником новой группы антидепрессантов спреимущественно рецепторным механизмом действия является миансерин, получивший название атипичного антидепрессанта в связи с отсутствием у него заметноговлияния на обратный захват моноаминов и способности ингибировать МАО. Оказалось, что миансерин, как и его аналоги миртазапин и сетиптилин(4-циклические соединения, по структуре напоминающие пиразидол), являются блокаторами альфа2-адренорецепторов, локализованных напресинаптических окончаниях адрен- и серотонинергических нейронов (см. **рисунок**). Рецепторы этого типа осуществляют тормозной контроль высвобождениянейромедиаторов, т.е. НА и серотонина, а их блокада ведет к усилению нейропередачи в соответствующих синапсах. В опытах in vitro и in vivo было показано, чтомиансерин вызывает увеличение пресинаптического выброса НА и устраняет эффект клонидина, агониста альфа2-адренорецепторов. Кроме того, препаратугнетает постсинаптические 5-HT2 серотониновые рецепторы. Характерные побочные эффекты миансерина, такие как ортостатическая гипотензия иседативное действие, связывают с влиянием препарата на альфа1-адрено- и Н1-гистаминовые рецепторы мозга. Один из новых представителей этойгруппы – нафазодон – наряду с рецепторным действием обладает сродством к серотониновому мембранному транспортеру, что сближает его с веществами группыСИОЗС. Благодаря угнетающему влиянию на постсинаптические 5-HT2-рецепторы препарат обладает анксиолитическим действием, что определяет возможностьрасширения показаний для его клинического применения при лечении тревожной депрессии. Интересной особенностью нафазодона оказалась его способность вотличие от большинства антидепрессантов увеличивать долю быстроволнового сна и оказывать нормализующее влияние на его структуру, часто нарушенную придепрессии.
Другой представитель антидепрессантов этой группы – *миртазапин*, антагонист пресинаптических альфа-адренорецепторов – обладает, кроме того,угнетающим влиянием на постсинаптические рецепторы типа 5-HT2 и 5-HT3.Суммарный эффект может определяться функциональным соотношением облегчающих и угнетающих воздействий в функционально неоднородных серотонинергических путяхмозга. Высокая активность антидепрессантов, способных селективно модулировать нейропередачу в серотонинергических системах мозга, хорошо согласуется спредставленями о роли серотонина в регуляции ряда важнейших функций организма.
**Побочные эффекты антидепрессантов хорошо известны.** Вкраткой форме основные из них представлены в **табл. 4**.
Как уже было отмечено, преимуществом антидепрессантов новогопоколения являются низкая токсичность, значительно меньшее число побочных эффектов и лучшая переносимость.

**Механизм действия антидепрессантов**На протяжении почти полувековой истории экпериментальногои клинического изучения антидепрессантов представления о возможных механизмах их действия претерпели значительную эволюцию, для которой характерно несколькоэтапов. Как уже отмечалось, первые гипотезы, объясняющие антидепрессивный эффект имипрамина и ипрониазида, исходили из представления о нарушении вусловиях депрессии функции моноаминергической нейропередачи в специфических структурах мозга, ответственных за регуляцию эмоциональной сферы. Былоустановлено, что ингибирование обратного захвата НА и серотонина, наблюдаемое при действии имипрамина и дезипрамина как in vitro, так и in vivoсопровождается усилением синаптического действия этих моноаминов за счет увеличения их внеклеточной концентрации. Аналогичный результат достигается вусловиях ингибированиямоноаминоксидазы, так как при этом замедляется метаболическая деградация нейромедиаторов-моноаминов, их внутриклеточноесодержание и пресинаптическое высвобождение увеличиваются. Важно отметить, однако, что эффект ингибирования обратного захвата нейромедиаторов проявляетсяуже при однократном применении препаратов, в то время как для достижения клинического антидепрессивного эффекта требуется несколько недель. Кроме того,известно, что корреляции между ингибиторными (в отношении функции обратного захвата) концентрациями антидепрессантов и их средними терапевтическими дозамив клинике не существует (см. **табл. 3**). В поисках молекулярной мишени для действия антидепрессантов были описаны центры специфического высокоаффинного связыванияимипрамина на мембранах мозга и тромбоцитов, получившие название имипраминовых рецепторов. Позднее было показано, что эти участки представляют собойспецифический белок, встроенный в пресинаптическую мембрану окончаний серотонинергических нейронов, так называемый мембранный транспортер серотонина,в настоящее время детально охарактеризованный молекулярно-биологическими методами. Тем самым способность антидепрессантов ингибировать обратный захватнейромедиаторов получила подтверждение на современном методическом уровне.
Основные элементы механизма действия антидепрессантов удобнорассмотреть на **рисунке**. Как видно, на пре- и постсинаптическом уровне имеется несколько молекулярных "мишеней", на которые направленодействие антидепрессантов. Пресинаптическое звено адренергического синапса представлено: а) мембранным транспортером, обеспечивающим обратный захват НА(показан стрелкой); б) ферментом МАО, локализованном в митохондриях; в) альфа2-адренорецептором,осуществляющим тормозный контроль пресинаптического высвобождения НА (соответственно блокада этого рецептора ведет к увеличению выбросанейротрансмиттера, усилению нейропередачи). На постсинаптической мембране локализованы альфа1- и бета-адренорецепторы.
Отличие нейрохимической организации серотонинергического нейрона состоит в том, что на уровне пресинапса помимо специфическоготранспортера 5-HT (показан стрелкой) функционируют два вида рецепторов: серотониновый ауторецептор 5-HT1A и адренергический гетерорецептортипа альфа2, которые обеспечивают двойной модулирующий контроль серотонинергической нейропередачи. На постсинаптическом нейроне локализованыдва вида адрено- (альфа1- и бета-) рецепторов и две разновидности рецепторов серотонина (5-HT1A и 5-HT2).
Блокада обратного захвата моноаминов сопровождается следующими изменениями синаптического баланса:
а) внеклеточная концентрация моноаминов (НА и 5-HT) возрастает;
б) ответы альфа2- и бета-адренорецепторов угнетаются;
в) ответы 5-HT1A и 5-HT2 рецепторов снижаются;
г) снижение чувствительности (десенситизация) альфа2-адренорецептороввлечет за собой увеличение выброса НА и 5-HT и соответствующие изменения синаптической передачи;
д) суммарно постсинаптический поток информации ослабляется через бета-адрено- и 5-HT2 рецепторы, но усиливается за счетактивации альфа1- и 5-HT1A-рецепторов.
Следует отметить, что в приведенной схеме, отражающей сложныйхарактер изменений синаптического баланса при действии антидепрессантов, многое остается не вполне выясненным.
Аналогичные рассуждения приложимы к трактовке механизма действия селективных ингибиторов захвата НА и 5-HT с той разницей, чтопоследние не связываются с рецепторами (для некоторых препаратов исключение составляет мускариновый холинорецептор). Антидепрессанты рецепторного действия,не влияя на процессы обратного захвата, проявляют свои эффекты за счет блокады пресинаптических альфа2-адренорецепторов, результатом чего являетсяусиление выброса нейротрансмиттеров (НА и 5-HT) в синаптическое пространство. Изучению механизмов действия антидепрессантов в последние годы уделяетсябольшое внимание. Исследования в этом направлении позволили прийти к ряду новых представлений. Основным противоречием долгое время оставалось несоответствиемежду биохимическим эффектом однократного ("острого") применения антидепрессантов и следствием длительного введения тех же веществ. Сталоочевидным, что гипотеза ингибирования обратного захвата моноаминов не пригодна в качестве нейрохимической основы стойкого антидепрессивного эффекта,наблюдаемого в условиях длительного применения антидепрессантов. Возникло представление об адаптивных перестройках моноаминергических систем мозга,развивающихся в процессе длительной терапии антидепрессантами и включающих такие звенья, как регуляция состояния рецепторов, их сопряжение со вторичнымимессенджерами, внутриклеточная передача сигнала, эндокринные звенья регуляции, вовлечение систем интерлейкинов, простагландина Е2, циклооксигеназного каскада.Показано, что изменения этих систем имеют место при депрессии и подвергаются редукции в процессе терапии антидепрессантами.
В конце 70-х годов возникло представление о десенситизации бета-адренорецепторов мозга как об одном из механизмов действия ТЦА. Такоймеханизм, по-видимому, реализуется в условиях стойкого повышения внеклеточной концентрации НА. Развивается состояние пониженной регуляциибета-адренорецепторов (феномен downregulation), противоположное тому, что имеет место при депрессии. Ряд данных свидетельствует о возможном участии другихнейротрансмиттерных систем, в частности глутаматергической, стероидных рецепторов мозга, изменений секреции гормона роста, вовлечении гормоновпередней доли гипофиза в механизмы, лежащие в основе антидепрессивного эффекта. Приведенные данные при всей их фрагментарности свидетельствуют о сложностирассматриваемой проблемы, решение которой, принимая во внимание ее несомненную социальную значимость, потребует дальнейших разностороннихисследований.