

Генерализованное тревожное расстройство: анатомические и функциональные особенности головного мозга.

Авиандр — новые возможности терапии

В.Э. Медведев¹, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФНМО МИ РУДН имени Патриса Лумумбы;

О.В. Котова^{1,2}, кандидат медицинских наук, врач-невролог, психиатр, доцент кафедры психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии; вице-президент Международного общества «Стресс под контролем»;

Е.С. Акарачкова², доктор медицинских наук, врач-невролог, Президент Международного общества «Стресс под контролем», заместитель главного врача реабилитационного центра Rehaline;

А.А. Беляев³, невролог, младший научный сотрудник отделения неотложной сосудистой хирургии, НИИ СП им. Н.В. Склифосовского;

Е.С. Паршакова⁴, врач Психиатрической клинической больницы № 1 им. Н.А. Алексеева.

¹ Факультет непрерывного медицинского образования Медицинского института РУДН имени Патриса Лумумбы (117198, РФ, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 21).

² Международное общество «Стресс под контролем» (115573, РФ, Москва, ул. Мусы Джалиля, д. 40).

³ ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (129090, РФ, Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3).

⁴ ГБУЗ «ПКБ № 1 им. Н.А. Алексеева ДЗМ» (117152, РФ, Москва, Загородное шоссе, д. 2).

Генерализованное тревожное расстройство (ГТР) — психическое расстройство, поражающее до 6 % населения в течение жизни. ГТР характеризуется значительными анатомическими изменениями в головном мозге, особенно в областях, связанных с циркуляцией тревоги. Несколько областей головного мозга, отвечающих за персистирование тревоги и/или эмоциональную регуляцию (миндалина, передняя поясная извилина коры головного мозга, медиальная, вентролатеральная, дорсолатеральная префронтальная кора и т. д.), демонстрируют измененную активность при ГТР. Нейрохимически ГТР связано с дисбалансом в функционировании нейромедиаторных систем в головном мозге человека. Обсуждается роль глутамата, ГАМК, норадреналина, дофамина, серотонина в генерализации страха, который наблюдается при ГТР, возможности регуляции этого процесса при помощи препаратов, в том числе Авиандра®. Авиандр® — новый норадренергический и специфический серотонинергический препарат, показанный для лечения ГТР и имеющий множественные фармакологические эффекты: противотревожный, активирующий и антиастенический.

Ключевые слова: генерализованное тревожное расстройство (ГТР), анатомические особенности при ГТР, функциональные особенности головного мозга при ГТР, нейробиология генерализации страха, лечение ГТР, Авиандр®.

Generalized anxiety disorder: anatomical and functional features of the brain. Aviandr — new possibilities of therapy

V.E. Medvedev¹, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Pathology of the Patrice Lumumba National Research Institute of Medical Sciences;

O.V. Kotova^{1,2}, Candidate of Medical Sciences, neurologist, psychiatrist, psychotherapist, Associate Professor of the Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Pathology; Vice-President of the International Society "Stress under Control";

E.S. Akarachkova², Doctor of Medical Sciences, neurologist, President of the International Society "Stress under Control", Deputy Chief Physician of the rehabilitation center Rehaline;

A.A. Belyaev³, Neurologist, Junior Researcher at the Department of Emergency Vascular Surgery;

E.S. Parshakova⁴, doctor of the Psychiatric Clinical Hospital No. 1 named after N.A. Alekseev.

¹ Faculty of Continuing Medical Education of the Patrice Lumumba RUDN Medical Institute (21 Miklukho-Maklaya str., Moscow, RF, 117198).

² The International Society "Stress under Control" (40 Musa Jalil str., Moscow, RF, 115573).

³ GBUZ "Research Institute of SP named after N.V. Sklifosovsky DZM" (3 Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow, RF, 129090);

⁴ GBUZ "PKB No. 1 named after N.A. Alekseev DZM", (2 Zagorodnoye shosse, Moscow, RF, 117152).

Generalized anxiety disorder (GAD) is a mental disorder affecting up to 6% of the population during their lifetime. GAD is characterized by significant anatomical changes in the brain, especially in areas associated with the circulation of anxiety. Several areas of the brain responsible for anxiety persistence and/or emotional regulation (amygdala, anterior cingulate cortex, medial, ventrolateral, dorsolateral prefrontal cortex, etc.) demonstrate altered activity in GAD. Neurochemically, GAD is associated with an imbalance in the functioning of neurotransmitter systems in the human brain. The role of glutamate, GAMK, norepinephrine, dopamine, and serotonin in the generalization of fear, which is observed in GAD, and the possibility of regulating this process with drugs, including Aviandra®, is discussed. Aviandr® is a new noradrenergic and specific serotonergic drug indicated for the treatment of GAD and having multiple pharma.

Keywords: generalized anxiety disorder (GAD), anatomical features in GAD, functional features of the brain in GAD, neurobiology of fear generalization, treatment of GAD, Aviandr®.

Генерализованное тревожное расстройство (ГТР) — психическое расстройство, поражающее до 6 % населения в течение жизни [1]. При отсутствии терапии — имеет тенденцию к хронификации и влечет за собой снижение качества жизни и дезадаптацию больного в обществе. Пациенты с ГТР часто пользуются первичной медико-санитарной помощью в большом объеме, оказывая существенное влияние на систему здравоохранения [2]. ГТР нередко осложняется сопутствующей психической патологией, такой как большое депрессивное расстройство (БДР), паническое расстройство и злоупотребление алкоголем и другими психоактивными веществами, которые, в свою очередь, дополнительно ухудшают исход заболевания и способствуют снижению ответа на лечение [3, 4].

АНАТОМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ГТР

ГТР характеризуется значительными анатомическими изменениями в головном мозге, особенно в областях, связанных с циркуляцией тревоги. Например, у пациентов с ГТР обнаруживается увеличенный объем серого вещества в миндалине [5]. При этом увеличение объема правой миндалины у пациентов с ГТР, в основном среди женщин, связано с увеличением времени реакции на задачу отслеживания, что реализуется нарушением внимания у пациентов [6].

Объем серого вещества в правой скорлупе у пациентов с ГТР значительно больше, чем у здоровых в контрольной группе [7]. В исследовании с участием подростков, не получавших медикаментозное лечение, страдающих ГТР, без коморбидных психических расстройств, обнаруживается увеличение объемов серого вещества в правой затылочной доле, в правом предклинье и правой прецентральной извилине и снижение объемов серого вещества в левой орбитальной извилине и задней части поясной извилины [8, 9]. У пациентов с ГТР, не получавших медикаментозное лечение, также визуализируются значительно более высокие объемы серого вещества, в основном в структурах базальных ганглиев, однако объемы белого вещества головного мозга ниже в дорсолатеральной префронтальной коре [10, 11].

Аналогичным образом, значительное снижение объемов белого вещества в дорсолатеральной префронтальной коре, передней части внутренней капсулы и среднем мозге наблюдается у пациентов с ГТР, у которых выявляется дисфункция рабочей памяти [12]. Заметно сниженный объем дорсолатеральной префронтальной коры отрицательно коррелирует с клинической тяжестью и длительностью ГТР, а у женщин с ГТР обнаруживается

значительно меньший объем орбитофронтальной коры, чем у пациентов мужского пола [13].

При ГТР фиксируется уменьшение объемов гиппокампа [14]. Более тонкие участки коры в правой медиальной орбитофронтальной и веретенообразной извилинах, левом височном полюсе и латеральных затылочных областях — более характерны для пациентов с БДР с сопутствующим ГТР, чем для пациентов без ГТР или в контроле. Последнее наблюдение, по мнению некоторых авторов, подтверждает представление о том, что ГТР является самостоятельной клинической формой тревожных расстройств [15].

Снижение лобно-лимбической структурной связанности подтверждается у пациентов с ГТР с помощью диффузионно-тензорной визуализации и указывает на нейрональную основу дефицита регуляции эмоций при ГТР [16].

Реакция нейронов на эмоциональные стимулы исследуется у пациентов с ГТР с применением функциональной МРТ (ФМРТ). Несколько областей головного мозга, традиционно связанных с персистированием тревоги и/или эмоциональной регуляцией, включая миндалину, переднюю поясную извилину коры головного мозга, медиальную, вендролатеральную, дорсолатеральную префронтальную кору и некоторые другие, демонстрируют измененную активность при ГТР. В частности, у детей с ГТР присутствует большая активация миндалины, что положительно коррелирует с тяжестью тревоги [17]. Другие исследования у детей с ГТР показывают гиперактивность миндалин в ответ на предъявление фотографий лиц с негативными эмоциями [18]. В другом исследовании у пациентов с ГТР активация миндалин выше, чем в контрольной группе здоровых лиц, в ответ на нейтральные, но не сердитые лица [19].

Кроме того, связь миндалевидного тела с префронтальной корой, лежащая в основе беспокойства и тревожных руминаций при ГТР, с недавних пор связывается с нарушением контроля вегетативных функций, что позволяет предположить совпадение нейронных субстратов для когнитивной и вегетативной дисрегуляции. Подтверждение этому находится в исследовании при использовании ФМРТ в состоянии покоя и определении вариабельности сердечного ритма у пациентов с ГТР (в сравнении со здоровыми лицами), до и после индукции персеверативных когнитивных процессов, при одновременном измерении эмоционального возбуждения по частоте сердечных сокращений (ЧСС).

Индукция персеверативных когнитивных процессов происходит при этом следующим образом: после второго или третьего блока отдыха участник случайным образом проходит процедуру вербальной индукции, предназначенную для стимулирования персеверативного познания: *«Далее я хотел бы, чтобы вы вспомнили эпизод,*

произошедший в прошлом году, который заставил вас почувствовать грусть, беспокойство или стресс, или что-то, что может произойти в будущем и что вас беспокоит. Затем я хотел бы, чтобы вы подробно обдумали этот эпизод, например, о его возможных причинах, последствиях и ваших чувствах по этому поводу. Пожалуйста, продолжайте думать об этом до конца следующего задания по отслеживанию. Спасибо! Пожалуйста, потратьте столько времени, сколько вам нужно, чтобы вспомнить эпизод, и нажмите кнопку, когда будете готовы» [20]. Исследователи выбирают этот метод, ссылаясь на то, что обоснование объединения тревожных мыслей и размышлений в единую феноменологическую категорию (персеверативное познание) подтверждается исследованиями, не показывающими различий между этими двумя процессами в отношении их влияния на оценку и стратегию поведения [21, 22].

При ГТР вентромедиальная префронтальная кора играет решающую роль в обработке угроз в тесной связи с более широкими нарушениями кортико-лимбического контура, которые могут взаимно влиять на развитие ГТР [23]. Более того, неадаптивная обработка угроз наблюдается в вентральной области покрышки и мезо-кортико-лимбической системе у пациенток с ГТР, что может вовлекать дофаминергические пути в развитие клинических симптомов тревоги [24].

Функциональные нарушения в вентральной поясной извилине и миндалине, по-видимому, являются общими как для тяжелой депрессии, так и для ГТР, возможно, из-за общих генетических факторов [25]. Однако у пациентов с коморбидной ГТР при тяжелой депрессии наблюдается модулированная гипоактивация в ответ на эмоциональную задачу в средних лобных областях и островковом отделе, что обычно обнаруживается при некоморбидной депрессии [26].

НЕЙРОБИОЛОГИЯ ГЕНЕРАЛИЗАЦИИ СТРАХА

ГТР связано с дисбалансом в функционировании нейромедиаторных систем в головном мозге человека.

Генерализация страха является отличительной чертой ГТР и других тревожных и связанных со стрессом расстройств. Обобщение воспоминаний о страхе — это адаптивный нейробиологический процесс, который способствует выживанию. Активность внутри нейронных цепей, участвующих в хранении и обработке памяти, регулируется балансом возбуждающей и тормозящей нейротрансмиссии [27]. Изменение этого баланса влияет на функции нейронов, приводя к отчетливым изменениям в поведении.

Глутамат является основным возбуждающим нейромедиатором в головном мозге, и прямые

доказательства роли глутаматергической сигнализации в генерализации тревоги получены в исследованиях, нацеленных на ионотропные глутаматные рецепторы. NMDA рецепторы, в частности, играют ключевую роль в синаптической пластичности и памяти [28].

ГАМК, основной тормозящий нейромедиатор в головном мозге, “уравновешивает” действие глутамата. ГАМК-ергические нейроны в миндалине и гиппокампе играют решающую роль в формировании воспоминаний о страхе. В то время как ионотропные ГАМК-_A рецепторы опосредуют быструю ингибирующую передачу сигналов, метаботропные ГАМК-_B рецепторы оказывают медленное ингибирующее воздействие на синаптические цепи [29].

Дофамин среди классических моноаминовых нейротрансмиттеров, по-видимому, является наиболее важным модулятором генерализации страха, хотя серотонин и норадреналин также регулируют обработку памяти о страхе. Дофамин критически важен для мотивации, определения значимости стимула, обучения вознаграждению и ошибок прогнозирования [30].

Норадреналин — это нейромедиатор, участвующий в консолидации эмоциональных воспоминаний во время процессов внимания, которые, в свою очередь, необходимы для поддержания точности памяти [31].

Серотонин опосредует передачу сигналов большим семейством серотониновых рецепторов и транспортеров, которые оказывают сложные, часто парадоксальные эффекты как на сигнальную, так и на контекстуальную память о страхе (страх, связанный с определенным контекстом) [32, 33].

Влияние серотонина на нейрон может быть как возбуждающим (через 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₆ и 5-HT₇ рецепторы), так и ингибиторным (через 5-HT₁ и 5-HT₅ рецепторы), в зависимости от его рецепторного фенотипа [41].

Длительное введение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) повышает активность ГАМК-ергической и снижает активность глутаматергической нейротрансмиссии [42]. Через возбуждающие 5-HT₂, 5-HT₃ и 5-HT₇ рецепторы, серотонинергические нейроны активируют тормозные ГАМК-ергические интернейроны в коре, гиппокампе и подкорковых моноаминергических ядрах.

Также следует отметить, что 5-HT₃ и 5-HT₇ серотониновые рецепторы экспрессируются некоторыми локальными ГАМК-ергическими интернейронами ствола мозга, которые схожим образом контролируют активность моноаминергических и холинергических нейронов [40].

Некоторые нейрореплептики и антидепрессанты обладают высоким сродством к рецептору 5-HT₇ [36]. Например, антидепрессанты могут выполнять, по

крайней мере, часть своих функций через рецептор 5-HT₇.

Гораздо меньше известно о влиянии серотонинергической сигнализации на генерализацию тревоги, что может отражать сложную взаимосвязь между серотонином и памятью о страхе. В одном из редких примеров исследования, посвященного серотонинзависимой генерализации, обнаружено, что самцы мышей, у которых отсутствует рецептор серотонина 1A (5-HT_{1A}R), демонстрируют повышенную генерализацию контекстуального страха, который, как предполагается, является гиппокамповозависимым эффектом [34].

Три тесно связанными физиологическими процессами являются циркадные ритмы, сон и настроение. После того, как в животных моделях на срезах гиппокампа продемонстрировано, что индуцированный 8-OH-DPAT фазовый сброс в супрахиазмальном ядре (области мозга, которая важна для регуляции циркадных ритмов) опосредуется 5-HT₇ серотониновыми рецепторами, принято считать, что рецепторы серотонина 5-HT₇ принимают участие в регуляции циркадного ритма [35].

В тоже время, длительное медикаментозное лечение приводит к снижению уровня связывания с рецепторами 5-HT₇ [37]. При этом в настоящее время до конца не ясно, как блокада рецепторов приводит к антидепрессивному эффекту, поскольку считается, что антидепрессанты повышают уровень 5-HT. Отчасти это может быть объяснено тем, что рецепторы 5-HT₇ локализованы вблизи синапса, но всё же за его пределами [38]. Эти данные согласуются с гипотезой о том, что рецептор 5-HT₇ имеет большое значение для регуляции сна, циркадных ритмов и общего настроения человека. Прямое воздействие антидепрессантов на 5-HT₇-рецептор и устранение нарушений сна, наблюдаемых у пациентов с депрессией после блокады 5-HT₇-рецептора, позволяют предположить, что даже одного антагониста 5-HT₇-рецепторов может быть достаточно для лечения депрессии [39].

ЛЕЧЕНИЕ ГТР

Как и при лечении других психических расстройств, лечение ГТР включает две цели — нивелирование острых симптомов и профилактику рецидивов в долгосрочной перспективе [43, 44]. До настоящего времени международные рекомендации по лечению ГТР рекомендуют в качестве препаратов первого выбора преимущественно отдельных представителей СИОЗС, ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), агомелатин и прегабалин, благодаря их доказанной эффективности и сравнительно безопасному профилю переносимости. В качестве

второй линии терапии рекомендуются бензодиазепиновые и анксиолитики других групп [45]. Однако отсроченное действие, ухудшение симптомов тревоги в первые дни / недели лечения и побочные эффекты, такие как диспепсия, тошнота и сексуальная дисфункция при применении СИОЗС и СИОЗСН, головокружение и седативный эффект при применении прегабалина, часто являются причинами прекращения лечения и отсутствия желаемого терапевтического результата [46]. Кроме того, у значительной части пациентов с ГТР не достигается полное купирование симптомов на фоне лечения препаратами первой линии или у них сохраняются остаточные симптомы; следовательно, они подвергаются высокому риску хронификации тревожного и прогрессивного снижения качества жизни [47].

Из-за частых неудовлетворительных результатов лечения предпринимаются попытки поиска новых фармакологических подходов к лечению ГТР. Например, применение стабилизаторов настроения и атипичных нейролептиков в виде монотерапии или в дополнение к стандартному лечению СИОЗС / СИОЗСН. Однако эти препараты не рекомендованы в качестве средств первой линии для лечения ГТР. Применение препаратов, влияющих на рецепторы кортикотропин-рилизинг-фактора, не увенчалось успехом [48].

Таким образом, задача поиска эффективной и безопасной терапии ГТР остается актуальной.

НОВЫЙ АНКСИОЛИТИК — АВИАНДР®

Недавно на российский рынок вышел принципиально новый препарат, снижающий симптомы тревоги — Авиандр®.

Препарат Авиандр® относится к фармакотерапевтической группе психолептиков, анксиолитических средств. Он обладает противотревожной и антидепрессивной активностью за счет способности ингибировать (подавлять) передачу нервного импульса в адренергических, серотониновых, гистаминовых и дофаминовых рецепторах головного мозга.

Авиандр® сочетает противотревожное, активирующее и антиастеническое действие. Препарат реализует активирующий / антиастенический эффект, при этом не наблюдается седации, хотя он влияет на H₁-гистаминовые рецепторы, но это влияние на гистаминовые рецепторы меньше, чем на 5-HT₇ серотониновые рецепторы, поэтому седативное влияние нивелируется активирующим влиянием на 5-HT рецепторы.

Авиандр® действует на следующие рецепторы [42, 50–52]:

5-HT_{2C} серотониновые рецепторы. Блокада этого типа рецепторов увеличивает нейротрансмиссию норадреналина и дофамина в префронтальной коре.

нальной коре. Клинически это проявляется антиапатическим и антиастеническим действием. Это один из механизмов действия СИОЗС, но при применении СИОЗС этот эффект перекрывается симптомами избытка серотонина в синаптической щели — тревога регрессирует, настроение повышается, но зачастую наблюдается сохранение или развитие снижения мотивации, притупление позитивных эмоций, уплощение аффекта.

5-HT_{2A} серотониновые рецепторы имеют схожий эффект с блокадой 5-HT_{2C} рецепторов. При этом клинически блокада 5-HT_{2A} серотониновых рецепторов, находящихся в парацентральных долях коры, способствует улучшению либидо и нормализации сексуальной функции. Нежелательные явления в виде сексуальных дисфункций, которые наблюдаются при приеме СИОЗС, при приеме Авиандра® не возникают.

5-HT₇ серотониновые рецепторы. У Авиандра® высокое сродство к данному типу рецепторов (низкая концентрация для блокады этих рецепторов — $K_i = 153 \text{ pM}$, по сравнению, например, с миртазапином — $K_i = 265 \text{ нМ}$). Блокада этих рецепторов Авиандром® обеспечивает прокогнитивные свойства препарата.

H₁-рецепторы. Блокада этого типа рецепторов обеспечивает дополнительное противотревожное и легкое седативное действие Авиандра®.

Важно отметить, что Авиандр®, несмотря на высокую степень влияния на H₁ и α -2-адренорецепторы, не вызывает сонливости и избыточную седацию, что объясняется перекрывающимися эффектами высокой степени блокады 5-HT₇ рецепторов.

α 2 адренорецепторы (пресинаптические). При их блокаде Авиандром® усиливается норадренергическая и серотонинергическая передача в нейронах, что также обуславливает анксиолитический (серотонинергическая передача) и даже антидепрессивный (адренергическая и серотонинергическая передача) эффекты препарата, аналогичные таковому у антидепрессантов миртазапина и миансерина.

α 1 адренорецепторы (постсинаптические и центральные). При их блокаде Авиандром® в центральной нервной системе у пациентов уменьшается чувство страха и активации травматических воспоминаний.

Некоторое влияние Авиандра® на дофаминовые рецепторы 2 и 3 типов позволяет предположить наличие у препарата потенцирующего прокогнитивного и соматовегетостабилизирующего эффектов при приеме современных атипичных антипсихотиков [42], однако данное предположение требует дальнейшего клинического исследования и подтверждения.

Терапевтическая эффективность и безопасность норадренергического и специфического серотонинергического препарата Авиандр® у па-

циентов с ГТР исследовано в рамках пилотного II фазы двойного слепого, плацебо-контролируемого, рандомизированного, многоцентрового исследования в 17 клинических центрах Российской Федерации [53]. 129 пациентов с ГТР 18 лет и старше рандомизированы (1 : 1 : 1) на пероральный прием Авиандра® в суточной дозе 40 мг ($n = 41$) или 60 мг ($n = 43$) или плацебо ($n = 43$) в течение 8 недель. Динамику состояния пациентов оценивают по шкале тревоги Гамильтона, шкале депрессии Гамильтона, клинической шкале глобальных впечатлений. Для оценки возможной дневной сонливости, которая часто наблюдается при терапии анксиолитиками, использована визуально-аналоговая шкала. Безопасность оценена путем регистрации нежелательных реакций и основных показателей жизнедеятельности. В результате Авиандр® в дозах 40 и 60 мг в сутки продемонстрировал терапевтическую эффективность у пациентов с ГТР по сравнению с плацебо. Изменения показателей по шкалам у пациентов, получивших Авиандр®, выше, чем при приеме плацебо ($p < 0,001$). Психические компоненты тревоги снижаются с первого дня на протяжении всех 8 недель лечения и в течение следующей недели после отмены Авиандра®. Авиандр® в суточной дозе 40 мг уменьшает сонливость по сравнению с исходным уровнем, является безопасным, хорошо переносимым препаратом, не вызывающим серьезных нежелательных явлений или признаков синдрома отмены в течение недели после завершения лечения [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, вопросы терапии ГТР во многом остаются нерешенными. Генерализация страха регулируется на всех уровнях: молекулярном, клеточном, органном, организменном, которые способствуют разворачиванию оптимальной защитной реакции перед лицом предполагаемой угрозы. Молекулярные пути и нейронные цепи, обеспечивающие обобщение опыта, управляются положительными и отрицательными контурами обратной связи, которые сами по себе динамичны. Эволюция сложных систем опирается на биологические сети, структуры которых по своей сути динамичны, а обобщение воспоминаний о страхе является ярким примером того, как такие сети обеспечивают адаптивность. Задача врача, в данном случае, предложить эффективное и безопасное лекарство, например, новый небензодиазепиновый анксиолитик Авиандр®, который сможет предотвратить катастрофизацию тревоги в объективной или субъективной стрессовой ситуации и поможет пациенту с ГТР стабилизировать состояние и, в конечном итоге, выздороветь.

Литература

1. Wittchen HU., Jacobi F. Size and burden of mental disorders in Europe - a critical review and appraisal of 27 studies. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005;15(4): 357–376.
2. Roberge P., Normand-Lauziere F., Raymond I., et al Generalized anxiety disorder in primary care: mental health services use and treatment adequacy. *BMC Earn Pract.* 2015;16:146
3. Nutt D., Argyropoulos S., Hood S., Potokar J. Generalized anxiety disorder: a comorbid disease. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2006;16(suppl 2):S109–S118.
4. Котова О.В., Беляев А.А., Акарачкова Е.С. Современные методы диагностики и лечения тревожных и депрессивных расстройств. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2021;5(10):648–653. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-10-648-653.
5. Etkin A., Prater KE., Schatzberg AF., et al Disrupted amygdalar subregion functional connectivity and evidence of a compensatory network in generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2009;66(12):1361–1372.
6. Makovac E., Meeten F., Watson DR., et al Neurostructural abnormalities associated with axes of emotion dysregulation in generalized anxiety. *Neuroimage Clin.* 2015;10:172–181.
7. Liao M., Yang F., Zhang Y., et al Lack of gender effects on gray matter volumes in adolescent generalized anxiety disorder. *J Affect Disord.* 2014;155: 278–282.
8. Liao M., Yang F., Zhang Y., et al Childhood maltreatment is associated with larger left thalamic gray matter volume in adolescents with generalized anxiety disorder. *PLoS One.* 2013;8(8):e71898.
9. Strawn JR., Wehry AM., Chu WJ., et al Neuroanatomic abnormalities in adolescents with generalized anxiety disorder: a voxel-based morphometry study. *Depress Anxiety.* 2013;30(9):842–848
10. Strawn JR., Wegman John C., Dominick KC., et al Cortical surface anatomy in pediatric patients with generalized anxiety disorder. *J Anxiety Disord.* 2014;28(7):717–723.
11. Hilbert K., Pine DS., Muehlhan M., et al Gray and white matter volume abnormalities in generalized anxiety disorder by categorical and dimensional characterization. *Psychiatry Res.* 2015;234(3): 314–320
12. Moon CM., Jeong GW. Abnormalities in gray and white matter volumes associated with explicit memory dysfunction in patients with generalized anxiety disorder. *Acta Radiol.* 2017;58(3):353–361
13. Moon CM., Jeong GW. Alterations in white matter volume and its correlation with clinical characteristics in patients with generalized anxiety disorder. *Neuroradiology.* 2015;57(11):1127–1134
14. Abdallah CG., Coplan JD., Jackowski A., et al A pilot study of hippocampal volume and N-acetylaspartate (NAA) as response biomarkers in riluzole-treated patients with GAD. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013;23(4): 276–284.
15. Canu E., Kostic M., Agosta F., et al Brain structural abnormalities in patients with major depression with or without generalized anxiety disorder comorbidity. *J Neurol.* 2015;262(5):1255–1265
16. Tromp DP., Grupe DW., Oathes DJ., et al Reduced structural connectivity of a major frontolimbic pathway in generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2012;69(9):925–934
17. Monk CS., Telzer EH., Mogg K., et al Amygdala and ventrolateral prefrontal cortex activation to masked angry faces in children and adolescents with generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65(5):568–576.
18. McClure EB., Adler A., Monk CS., et al fMRI predictors of treatment outcome in pediatric anxiety disorders. *Psychopharmacology (Berl).* 2007;191(1): 97–105
19. Holzel BK., Hoge EA., Greve DN., et al Neural mechanisms of symptom improvements in generalized anxiety disorder following mindfulness training. *Neuroimage Clin.* 2013;2:448–458
20. Makovac E., Meeten F., Watson DR., et al Alterations in amygdaloprefrontal functional connectivity account for excessive worry and autonomic dysregulation in generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry.* 2016;80(10):786–795.
21. Segerstrom S.C., Tsao J.C.I., Alden L.E., Craske M.G. Worry and rumination: repetitive thought as a concomitant and predictor of negative mood. *Cogn. Ther. Res.* 2000;24:671–688.
22. Watkins E.D., Moulds M., Mackintosh B. Comparisons between rumination and worry in a non-clinical population. *Behav. Res. Ther.* 2005;43:1577–1585
23. Cha J., Greenberg T., Carlson JM., et al Circuit-wide structural and functional measures predict ventromedial prefrontal cortex fear generalization: implications for generalized anxiety disorder. *J Neurosci.* 2014;34(11):4043–4053
24. Cha J., Carlson JM., Dedora DJ., et al Hyper-reactive human ventral tegmental area and aberrant mesocorticolimbic connectivity in overgeneralization of fear in generalized anxiety disorder. *J Neurosci.* 2014;34(17):5855–5860.
25. Etkin A., Schatzberg AF. Common abnormalities and disorder-specific compensation during implicit regulation of emotional processing in generalized anxiety and major depressive disorders. *Am J Psychiatry.* 2011;168(9):968–978.
26. Schlund MW., Verduzco G., Cataldo MF., Hoehn-Saric R. Generalized anxiety modulates frontal and limbic activation in major depression. *Behav Brain Funct.* 2012;8:8.
27. Mongillo G., Rumpel S., Loewenstein Y. (2018). Inhibitory connectivity defines the realm of excitatory plasticity. *Nat. Neurosci.* 21, 1463–1470. 10.1038/s41593-018-0226-x
28. Tsien J. Z., Huerta P. T., Tonegawa S. (1996). The essential role of hippocampal CA1 NMDA receptor-dependent synaptic plasticity in spatial memory. *Cell* 87, 1327–1338. 10.1016/s0092-8674(00) 81827-9
29. Frangaj A., Fan Q. R. (2018). Structural biology of GABAB receptor. *Neuropharmacology* 136, 68–79. 10.1016/j.neuropharm.2017.10.011
30. Bromberg-Martin E. S., Matsumoto M., Hikosaka O. (2010) [Dopamine in motivational control: rewarding, aversive, and alerting. *Neuron* 68, 815–834. 10.1016/j.neuron.2010.11.022

31. McGaugh J. L. (2013). Making lasting memories: remembering the significant. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 110, 10402–10407. 10.1073/pnas.1301209110
32. Burghardt N. S., Bauer E. P. (2013). Acute and chronic effects of selective serotonin reuptake inhibitor treatment on fear conditioning: implications for underlying fear circuits. *Neuroscience* 247, 253–272. 10.1016/j.neuroscience.2013.05.050.
33. Asok A, Kandel ER, Rayman JB. The Neurobiology of Fear Generalization. *Front Behav Neurosci.* 2019 Jan 15;12:329. doi: 10.3389/fnbeh.2018.00329.
34. Klemenhagen K. C., Gordon J. A., David D. J., Hen R., Gross C. T. (2006). Increased fear response to contextual cues in mice lacking the 5-HT1A receptor. *Neuropsychopharmacology* 31, 101–111. 10.1038/sj.npp.1300774
35. Lovenberg, T.W. et al. (1993) A novel adenylyl cyclase-activating serotonin receptor (5-HT7) implicated in the regulation of mammalian circadian rhythms. *Neuron* 11, 449–458
36. Roth, B.L. et al. (1994) Binding of typical and atypical antipsychotic agents to 5- hydroxytryptamine-6 and 5-hydroxytryptamine-7 receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 268, 1403–1410
37. Mullins, U.L. et al. (1999) Effects of antidepressants on 5-HT7 receptor regulation in the rat hypothalamus. *Neuropsychopharmacology* 21, 352–367
38. Belenky, M.A. and Pickard, G.E. (2001) Subcellular distribution of 5-HT1b and 5-HT7 receptors in the mouse suprachiasmatic nucleus. *J. Comp. Neurol.* 432, 371–388
39. Hedlund PB, Sutcliffe JG. Functional, molecular and pharmacological advances in 5-HT7 receptor research. *Trends Pharmacol Sci.* 2004 Sep;25(9):481-6. doi: 10.1016/j.tips.2004.07.002
40. Hauser S.R., Hedlund P.B., Roberts A.J., Sari Y., Bell R.L., Engleman E.A. The 5-HT7 receptor as a potential target for treating drug and alcohol abuse // *Frontiers Neurosci.* 2014. Vol. 8. P. 448. doi:10.3389/fnins.2014.00448.
41. Pehrson A.L., Jeyarajah T., Sanchez C. Regional distribution of serotonergic receptors: a systems neuroscience perspective on the downstream effects of the multimodal-acting antidepressant vortioxetine on excitatory and inhibitory neurotransmission // *CNS Spectr.* 2016. Vol. 21, N 2. P. 162–183. doi: 10.1017/S1092852915000486
42. Stahl S.M. Modes and nodes explain the mechanism of action of vortioxetine, a multimodal agent (MMA): modifying serotonin's downstream effects on glutamate and GABA (gamma amino butyric acid) release // *CNS Spectr.* 2015b. Vol. 20, N 4. P. 331–336. doi: 10.1017/S1092852915000334
43. Buoli M., Caldiroli A., Caletti E., et al New approaches to the pharmacological management of generalized anxiety disorder. *Expert Opin Pharmacother*, 2013;14(2):175–184.
44. О.В.Котова. Лечение генерализованного тревожного расстройства: подходы к терапии. *Consilium Medicum. Неврология (Прил.)*. 2012; 1: 87-91.
45. Bandelow B., Zohar J., Hollander E., et al World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders - first revision. *World J Biol Psychiatry.* 2008;9(4):248–312.
46. Buoli M., Caldiroli A., Caletti E., et al New approaches to the pharmacological management of generalized anxiety disorder. *Expert Opin Pharmacother*, 2013;14(2):175–184.
47. Pollack MH. Refractory generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry.* 2009;70(suppl 2):32–38.
48. Maron E, Nutt D. Biological markers of generalized anxiety disorder. *Dialogues Clin Neurosci.* 2017 Jun;19(2):147-158. doi: 10.31887/DCNS.2017.19.2/dnutt.
49. Ivashchenko AA, Morozova MA, Vostokova NV, Beniashvily AG, Bukhanovskaya OA, Burminskiy DS, Egorova AN, Gluskina LY, Gorchakov DS, Karapetian RN, Kasimova LN, Kravchenko DV, Lepilkina TA, Merkulova EA, Mitkin OD, Penchul NA, Potanin SS, Rupchev GE, Ivachtchenko AV. Safety and efficacy of aviandr in patients with generalized anxiety disorder: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding, pilot study. *J Psychiatr Res.* 2021 Nov;143:436-444. doi: 10.1016/j.jpsychires.2021.10.008
50. Stahl S.M. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application. – 3 nd ed. Cambridge University Press, 2008. – 1117P.
51. AVN-101: A Multi-Target Drug Candidate for the Treatment of CNS Disorders, A.V. Ivachtchenko, Y. Lavrovsky, I. Okun. *J Alzheimers Dis.*, 2016 May 25;53(2):583-620doi: 10.3233/JAD-151146
52. Дробижев М. Ю., Кикта С. В. Как использовать миртазапин в клинической практике? // *Социальная и клиническая психиатрия.* 2009. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kak-ispolzovat-mirtazapin-v-klinicheskoy-praktike> (дата обращения: 22.10.2023)
53. Ivashchenko A.A., Morozova M.A., Vostokova N.V., Beniashvily A.G., Bukhanovskaya O.A., Burminskiy D.S., Egorova A.N., Gluskina L.Y., Gorchakov D.S., Karapetian R.N., Kasimova L.N., Kravchenko D.V., Lepilkina T.A., Merkulova E.A., Mitkin O.D., Penchul N.A., Potanin S.S., Rupchev G.E., Ivachtchenko A.V. Safety and efficacy of aviandr in patients with generalized anxiety disorder: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding, pilot study. *J Psychiatr Res.* 2021 Nov;143:436-444. doi: 10.1016/j.jpsychires.2021.10.008. Epub 2021 Oct 11. PMID: 34656876.