

Современные представления о патогенезе и терапии генерализованного тревожного расстройства

Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 2. — С. 57–64.
DOI: 10.48612/psych/1xte-3z82-eek1

В.И. Фролова, Д.К. Егизарян

ФГАО ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Учитывая широкую распространенность генерализованного тревожного расстройства (ГТР), а также недостаточную эффективность и высокую частоту нежелательных явлений при относительно низкой приверженности терапии препаратами, рекомендованными для лечения ГТР и влияющими на серотонинергическую и норадренергическую нейротрансмиссию, можно предположить вовлеченность в генез ГТР других патофизиологических факторов, при этом их изученность остается недостаточной. В статье приведены современные данные о факторах патогенеза ГТР, которые могут объяснять механизм действия агомелатина.

Методы. Поиск и анализ публикации из баз данных PubMed и eLIBRARY.RU за 2019–2025 гг. по ключевым словам *генерализованное тревожное расстройство, патогенез, фармакогенетика, полиморфизм генов, терапия, агомелатин*.

Результаты. С целью выявления нейробиологических маркеров риска развития ГТР, а также прогнозирования эффективности и безопасности терапии для применения профилактических и индивидуализированных терапевтических подходов в генетических исследованиях изучены как закономерности геномных ассоциаций при ГТР, так и отдельные гены, отвечающие за степень выраженности и продолжительность тревоги. Результаты нейровизуализационных исследований при ГТР остаются противоречивыми. Полученные данные могут как означать отсутствие значимых морфологических изменений головного мозга при ГТР, так и свидетельствовать о недостаточности методов, исследующих простые линейные ассоциации и необходимости более комплексного анализа результатов. В иммунологических исследованиях ГТР выдвигается гипотеза о возможности использования провоспалительных цитокинов в качестве биомаркеров, позволяющих как диагностировать ГТР, так и прогнозировать ответ на психофармакотерапию. Анксиолитическая эффективность агомелатина может объясняться противовоспалительными, иммуномодулирующими и антицитокиновыми свойствами. Результаты рандомизированных клинических исследований и метаанализов свидетельствуют о том, что агомелатин эффективно купирует тревогу при ГТР: по частоте ремиссии он превосходит плацебо, а по переносимости сопоставим с ним. Кроме того, агомелатин имеет высокий показатель ремиссии и низкий показатель прекращения терапии.

Заключение. Агомелатин можно рассматривать в качестве препарата первой линии для лечения ГТР.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: генерализованное тревожное расстройство, патогенез, фармакогенетика, полиморфизм генов, терапия, агомелатин

КОНТАКТЫ: Фролова Вероника Игоревна, Frolova_vi@pfur.ru, ORCID: 0000-0003-2261-3812
Егизарян Джульетта Кареновна, ORCID: 0009-0002-8636-3728

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Фролова В.И., Егизарян Д.К. Современные представления о патогенезе и терапии генерализованного тревожного расстройства // Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 2. — С. 57–64. — DOI: 10.48612/psych/1xte-3z82-eek1

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: статья подготовлена при спонсорской поддержке АО «Сервье».

Current Understanding of the Pathogenesis and Treatment of Generalized Anxiety Disorder

V.I. Frolova, D.K. Egizaryan

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

SUMMARY

Background. Given the high prevalence of generalised anxiety disorder (GAD), as well as the lack of efficacy and high incidence of adverse events with relatively low adherence to therapy with drugs recommended for the treatment of GAD and affecting serotonergic and noradrenergic neurotransmission, it is reasonable to assume the involvement of other pathophysiological factors in the genesis of GAD, while their study remains insufficient. This article presents current data on the factors of GAD pathogenesis, that may explain the mechanism of action of agomelatine.

Methods. Search and analysis of publications from PubMed and eLIBRARY databases for 2019–2025 years by keywords: *generalized anxiety disorder, pathogenesis, pharmacogenetics, gene polymorphism, therapy, agomelatine*.

Results. In order to identify neurobiological risk markers for the development of GAD, as well as to predict the efficacy and safety of therapy for the application of preventive and individualized therapeutic approaches, genetic studies are investigating both patterns of genomic associations in GAD and individual genes responsible for the severity and duration of anxiety. The results of neuroimaging studies in GAD remain controversial. The data obtained may mean both the absence of significant morphological changes in the brain in patients with GAD and the insufficiency of methods that examine simple linear associations and the need for a more comprehensive analysis of the results. In immunological studies of GAD, it is hypothesized that pro-inflammatory cytokines can be used as biomarkers to both diagnose GAD and predict response to psychopharmacotherapy. The anxiolytic efficacy of agomelatine may be attributed to its anti-inflammatory, immunomodulatory and anti-cytokine properties. The results of randomized clinical trials and meta-analyses suggest that agomelatine effectively manages anxiety in GAD: it is superior to placebo in remission rate and comparable to placebo in tolerability. In addition, it has high remission rate and low rate of therapy discontinuation.

Conclusion. Agomelatine can be considered as a first-line treatment for GAD.

KEYWORDS: generalised anxiety disorder, pathogenesis, pharmacogenetics, gene polymorphism, therapy, agomelatine

CONTACTS: Frolova Veronika Igorevna, Frolova_vi@pfur.ru, ORCID: 0000-0003-2261-3812
Egizaryan Julietta Karenovna, ORCID: 0009-0002-8636-3728

CITATION: Frolova V.I., Egizaryan D.K. Current understanding of the pathogenesis and treatment of generalized anxiety disorder // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2025. — No. 2. — Pp. 57–64. — DOI: 10.48612/psych/1xte-3z82-eek1 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: the article was prepared under the sponsorship of "Servier".

Актуальность

По данным Всемирной Организации Здравоохранения, тревожными расстройствами (ТР) страдает примерно 3,6 % населения [1]. В недавнем метаанализе эпидемиологических исследований указывается на распространенность ТР среди населения — 6,7 % в течение года и 12,9 % в течение жизни [2]. В другом систематическом обзоре показатель распространенности ТР достигает уже 25 % в популяции [3]. По некоторым данным, на ТР приходится до 1,08 % всех лет жизни (с поправкой на инвалидность (DALY) — до 1,37 %) [4].

Наиболее часто встречающимся ТР считается генерализованное тревожное расстройство (ГТР) [3, 5]. Так, по данным одного из масштабных эпидемиологических исследований, совокупная распространенность ГТР в течение жизни составляет 3,7 % [6]. В других исследованиях приведены сходные показатели: от 3 до 6 % [7, 8]. В систематическом обзоре 12 европейских эпидемиологических исследований медиана распространенности ГТР за 12 месяцев составляет 1,7 % (с диапазоном от 0,2 до 4,3 %) [9]. Результаты перекрестного исследования, проведенного в 26 странах в 2015–2016 гг., указывают на аналогичную распространенность ГТР в течение 12 месяцев — 1,8 %, а в течение жизни — 3,7 % [6].

В отечественных источниках актуальные данные об эпидемиологии ГТР отсутствуют, а имеющиеся показатели касаются распространенности всей группы ТР в целом — 0,3 % населения [10, 11].

Согласно ряду публикаций, частота встречаемости ТР (и, в частности, ГТР) особенно высока у пациентов с соматической патологией [12, 13]. Более того, в первичной медицинской практике ГТР является наиболее распространенным ТР, достигая, по некоторым данным, более 50 % среди всех встречающихся ТР [4]. В то же время показатели распространенности ГТР варьируют в широком диапазоне: в некоторых работах сообщается о достаточно небольшом числе пациентов с ГТР в амбулаторных медицинских учреждениях — 0,96 % [14]; в других, напротив, количество диагностированных случаев ГТР у амбулаторных пациентов, обращающихся за помощью в первичную медицинскую сеть, превышает 20 % и даже достигает 50 % [15].

В систематическом обзоре исследований, посвященных ГТР в США и Европе, отмечается, что расстройство ассоциируется со снижением качества жизни, функционирования и увеличением количества дней нетрудоспособности в год, сопоставимым с таковыми при тяжелой депрессии [16].

Еще одним аспектом проблемы ГТР является высокая частота коморбидности с другими психическими расстройствами, наиболее распространенные из которых — депрессия (52,6 %), паническое расстройство (25,6 %), социальная фобия (26,1 %) и злоупотребление психоактивными веществами (22,5 %) [6, 7]. Кроме того, пациенты с ГТР подвержены значительно более высокому риску суицидальных мыслей и попыток по сравнению с больными без симптомов ГТР [17–19].

Современными стандартами лечения ГТР считаются психотерапия и/или психофармакотерапия

[20, 21]. До настоящего времени, согласно международным и российским клиническим рекомендациям, в качестве препаратов первой линии терапии используются отдельные представители селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) и прегабалин. В качестве второй линии терапии рекомендуются бензодиазепиновые анксиолитики, транквилизаторы других групп и атипичные антипсихотики [21–23].

Однако, как показывают результаты некоторых исследований и клинический опыт, рекомендованные для лечения ГТР препараты демонстрируют недостаточную эффективность у 40–50 % пациентов [7]. Так, у 42 % больных ГТР симптомы сохраняются даже через 12 лет [24] и, по крайней мере, в 30–50 % случаев наблюдается рецидив заболевания после завершения фармакологического лечения [7, 25].

Длительность лечения ГТР препаратами первой линии, согласно клиническим рекомендациям, должна составлять не менее 6 месяцев [22], однако признается, что отсутствие каких-либо признаков ответа в течение первых четырех недель служит достоверным предиктором дальнейшей неэффективности лечения этими средствами [7]. Отсутствие эффекта от препаратов, влияющих на моноаминергическую нейротрансмиссию, может указывать на то, что гипотеза о ее нарушении как о ключевом механизме возникновения ГТР не является единственно возможной. На этом фоне можно предположить, что другие патофизиологические факторы могут быть вовлечены в патогенез ГТР, но обоснование альтернативных патофизиологических механизмов ГТР остается недостаточным.

Наконец, помимо недостаточной эффективности в исследованиях у пациентов с ГТР обнаруживается относительно низкая приверженность терапии с более высокой частотой досрочного прекращения лечения из-за нежелательных явлений (НЯ), включающих сексуальную дисфункцию для СИОЗС и СИОЗСН [26], тошноту и головокружение для прегабалина [27].

Таким образом, разработка новых методов терапии ГТР, основанная на современных представлениях о патогенезе этого расстройства, является важной задачей. В настоящем обзоре приведены современные данные о факторах патогенеза ГТР, которые могут объяснять механизм действия агомелатина.

Методы

Поиск и анализ публикации из баз данных PubMed и eLIBRARY.RU за 2019–2025 гг. по ключевым словам «генерализованное тревожное расстройство» и «патогенез», «генерализованное тревожное расстройство» и «патофизиология», «генерализованное тревожное расстройство» и «фармакогенетика», «генерализованное тревожное расстройство» и «нейровизуализация», «генерализованное тревожное расстройство» и «нейровоспаление», «генерализованное тревожное расстройство» и «лечение», «генерализованное тревожное расстройство» и «агомелатин» (generalized anxiety disorder, pathogenesis,

pathophysiology, pharmacogenetics, neuroimaging, neuroinflammation, treatment, agomelatine). Из 248 публикаций отобрано 52 публикации, посвященные изучению патогенеза ГТР, а также 3 метаанализа, включающих данные об эффективности и переносимости агомелатина при лечении ГТР.

Фармакогенетические исследования при ГТР

Для выяснения закономерностей генетических ассоциаций при ГТР применяются два основных подхода. Используется методология поисков полигенных ассоциаций (от англ. *Genome wide association studies*, GWAS), при которых изучается большое количество образцов без априорного отбора генов риска, либо основанные на гипотезах исследования фокусируются на генах-кандидатах, которые ранее были признаны имеющими специфическое значение для клинической картины ГТР или оценки эффективности различных препаратов.

В масштабном независимом исследовании GWAS при ГТР, включавшем более 200 000 образцов [28], авторы определяют новые значимые геномные ассоциации, влияющие на показатель выраженности тревоги (по шкале ГТР-2) вблизи локусов генов, участвующих в глобальной регуляции экспрессии генов *SATB1* и альфа-рецептора эстрогена *ESR1*. Кроме того, исследователи выявляют локус *MAD1L1*, который был ранее идентифицирован в исследованиях GWAS при биполярном расстройстве и шизофрении, и высказывают предположение, что такая находка служит аргументом в пользу молекулярной основы коморбидности.

По данным еще одного исследования GWAS [29], интеграция его результатов и функциональных геномных данных может улучшить понимание генетического влияния на промежуточные молекулярные фенотипы, такие как уровень экспрессии генов и, таким образом, открыть возможность для поиска лекарственных мишеней для лечения ГТР путем перефилирования препаратов. Авторы использовали сводную статистику GWAS для определения предполагаемых генов, ассоциированных с тревожностью, с помощью MAGMA (от англ. *Multi-marker Analysis of GenoMic Annotation* — вычислительный инструмент, используемый для анализа данных GWAS и выявления ассоциаций на уровне генов с признаками) и анализа колокализации. Было проведено транскриптомное исследование ассоциаций для выявления генов с дифференциальными генетически регулируемыми уровнями экспрессии генов в тканях мозга человека. Эти гены были интегрированы с большой базой данных экспрессии лекарственных генов (ConnectivityMap) [30], что позволило обнаружить 64 предполагаемых гена, связанных с тревогой. Лекарственные механизмы агонистов адренергических рецепторов, агонистов сигма-рецепторов и генов-мишеней агонистов глутаматных рецепторов оказывали противоположное влияние на сигнатуру экспрессии генов, связанную с тревогой. По мнению авторов, исследование демонстрирует генетические

связи между новыми кандидатами в лекарственные препараты, что может способствовать развитию терапии тревоги.

В одном из исследований, направленном на поиск генов-кандидатов [31], проведен биоинформационный анализ с использованием сигнатур экспрессии генов панели основных биомаркеров высокой тревожности. Биомаркерами с наилучшей общей доказательной базой оказались *GAD1*, *NTBK3*, *ADRA2A*, *FZD10*, *GRK4* и *SLC6A4*. Поиск позволяет выявить новые потенциальные терапевтические средства для лечения тревожности, такие как антагонист 5-HT_{2A}-рецепторов пиреперон, агонист периферических опиоидных рецепторов лоперамид и антиаритмический препарат дизопирамид, женский половой гормон эстрадиол. Выявлены доказательства «участия» указанных биомаркеров тревоги в манифестации других психических расстройств (депрессии — 83 %, алкоголизма — 72 %, шизофрении — 50 % и биполярных расстройств — 44 %).

В других исследованиях, использующих подход «ген-кандидат» в сочетании с нейровизуализацией и физиологическими показателями, получены убедительные доказательства о наличии генов предрасположенности к ГТР в рамках серотонинергической и катехоламинергической систем (*5-HTT*, *5-HT1A*, *MAOA*), а также гена *BDNF*. Фармакогенетические подходы к терапии СИОЗС и СИОЗСН указывают на потенциально прогностическую роль серотонинергических генов-кандидатов (*5-HTT*, *5-HT2A*), а также генов *COMT* и *CRHR1* [32].

В целом ожидается, что данное направление исследований поможет выявить нейробиологические маркеры риска развития ГТР и реакции на лечение для применения профилактических и индивидуализированных терапевтических подходов, а также окажет значимое влияние на поиск новых препаратов для терапии ГТР.

Нейровизуализационные исследования при ГТР

Морфологические изменения в мозге при ГТР продолжают служить важной мишенью нейровизуализационных исследований. Однако полученные данные до настоящего времени остаются противоречивыми. Согласно результатам ряда исследований наиболее часто у пациентов с ГТР выявляется увеличение объема серого вещества в миндалевидной и префронтальной коре головного мозга, сопровождающееся уменьшением объема серого вещества в гиппокампе и в билатеральных субрегионах A243cd поясной извилины [33–35]. По результатам других исследований, клиническая картина ГТР связана с изменением толщины орбитофронтальной коры как в сторону уменьшения [36], так и в сторону увеличения [37] по сравнению со здоровыми добровольцами. Другие авторы указывают на роль изменений толщины коры других областей мозга: теменной [38] и височной [39]. Отмеченные противоречия могут быть связаны с методологическими различиями, малыми размерами и клинической гетерогенностью выборки.

С целью получения более достоверных результатов был проведен крупный метаанализ данных 4019 участников (1020 с диагнозом ГТР и 2999 здоровых лиц), собранных в 28 исследовательских центрах США, Европы и Бразилии (проект ENIGMA) [40]. Анализ учитывал влияние возраста и пола на морфометрию мозга. Согласно полученным результатам, не было обнаружено значимых различий в структуре мозга между группами. Единственным исключением стало увеличение объема правого вентрального диэнцефалона у мужчин с ГТР. Однако, несмотря на наличие этих изменений, не было установлено прямой связи между структурными изменениями головного мозга и клиническими проявлениями ГТР. Такие результаты могут означать как отсутствие значимой роли морфологических изменений головного мозга при ГТР [40], так и то, что связь между толщиной коры и ГТР может быть лучше отражена с помощью комплексных методов, исследующих не только простые линейные ассоциации [41].

Иммунная гипотеза

Дисрегуляция иммунной системы рассматривается в качестве важного патофизиологического фактора развития ГТР [42, 43]. По данным ряда исследований, воспалительные цитокины могут изменять нейропластичность и функции нейронов, что может приводить к нарушению обработки информации и повышению уровня тревоги [27].

В других публикациях указывается на то, что клетки микроглии, играющие ключевую роль в нейровоспалении, также могут быть связаны с манифестацией и персистенцией ГТР. Так, дисфункция микроглии может привести к хроническому воспалению в центральной нервной системе и способствовать поддержанию симптомов тревоги [44].

К настоящему времени проведено множество исследований, в которых сообщается, что в периферической крови пациентов с ГТР значительно повышен уровень С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов (IL-1 α , IL-1, IL-6, TNF- α и др.) по сравнению со здоровыми людьми [29, 45, 46]. В метаанализе, включавшем 14 исследований с участием 1718 пациентов, оценены корреляции между уровнем 16 провоспалительных цитокинов и ГТР [47]. Выявлены значительно повышенные уровни С-реактивного белка, интерферона- γ и фактора некроза опухолей- α по сравнению с контрольной группой в двух или более работах; еще 10 провоспалительных цитокинов значительно повышены при ГТР по крайней мере в одном исследовании.

Однако в 6 из 14 исследований не обнаружено различий хотя бы в одном цитокине. Сходные противоречивые данные получены и в других исследованиях [48, 49]. Так, в публикации L. Gandarella и соавторов [49] снижение уровня тревоги у пациентов с ГТР на фоне психотерапевтического лечения не сопровождается ни снижением уровней провоспалительных маркеров IL-1 β , IL-6, TNF- α и С-реактивного белка, ни повышением уровней противовоспалительных маркеров IL-4 и IL-10. Такая неоднозначность результатов, по мнению некоторых исследователей, может быть следствием различной методологии отбора

проб (без учета суточных колебаний уровня цитокинов, зависимости от приема пищи) [49]. Также среди факторов, способных повлиять на результат исследования цитокинов при ГТР, разные ученые называют выраженную разницу индекса массы тела пациентов, психотропных препаратов, наличие коморбидной депрессии и/или соматического заболевания [48, 49].

Несмотря на противоречивые результаты исследований, во многих публикациях выдвигается гипотеза о возможности использования провоспалительных цитокинов в качестве диагностических биомаркеров, позволяющих осуществить раннюю диагностику ГТР, оценку степени тяжести тревоги [24], а также прогнозирование терапевтического ответа на лекарственные препараты [45, 46].

Альтернативно, в работе J. Lu и соавторов [50] роль маркеров ГТР отводится клеткам периферической иммунной системы. С помощью методов машинного обучения в исследовании была проведена оценка периферических иммунных параметров и подмножеств лимфоцитов у пациентов с ГТР по сравнению со здоровыми представителями контрольной группы. Уровни нейтрофилов, моноцитов и системного иммунно-воспалительного индекса были значительно повышены у пациентов с ГТР. Количество и пропорциональное соотношение иммунных клеток, включая CD3⁺CD4⁺ Т-клетки, CD3⁺CD8⁺ Т-клетки, CD19⁺ В-клетки и CD3⁺CD16⁺CD56⁺ NK-клетки, также значительно отличались от аналогичных показателей контрольной группы. Точность прогнозирования при оценке изменений этих подмножеств лимфоцитов у пациентов с ГТР составляла 95,00 $\pm$ 2,04 %. Авторы [50] пришли к выводу о том, что подмножества лимфоцитов, в частности CD3⁺CD4⁺ Т-клетки могут служить нейровоспалительными биомаркерами для диагностики ГТР, а также являться потенциальными терапевтическими мишенями.

Сходные представления о потенциальной возможности использования в качестве мишеней для терапевтического воздействия звеньев иммунной системы приведены в работе A. Mamun-Or-Rashid и соавторов [24]. По данным исследователей, достоверное повышение концентраций IL-23A и IL-17A в крови пациентов с ГТР свидетельствует об участии этой иммунной оси в патогенезе ГТР и позволяет рассматривать возможность разработки препаратов, направленных на растворимый цитокиновый белок IL-17A/IL-23A или на сигнальный путь рецептора IL-23A (по аналогии с уже существующими анти-IL-17A и анти-IL-23A моноклональными антителами, используемыми для лечения различных аутоиммунных заболеваний), в качестве патогенетического средства терапии ГТР.

На сегодняшний день проведено только одно рандомизированное клиническое исследование, посвященное изучению эффекта специфического противовоспалительного лечения при ГТР. Авторы [51] сравнивают адъювантную терапию симвастатином (20 мг/сут) с приемом пациентами с ГТР плацебо на фоне терапии СИОЗС в течение 8 недель. Ранее было доказано, что статины снижают выработку фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) и интерферона гамма (IFN γ) в стимулированных Т-лимфоцитах и подавляют иммунный ответ Т-хелперных клеток (Th-1),

а также снижают уровень С-реактивного белка, индуцированного циркулирующим интерлейкином 6 (ИЛ-6) [52]. Однако в группе симвастина не отмечено существенной разницы в выраженности симптомов тревоги (оценка по шкале Гамильтона для оценки тревоги (Hamilton Anxiety Rating Scale, HAM-A)).

Таким образом, очевидно, что необходимы дальнейшие исследования в области иммунологии ГТР с целью получения более однозначных результатов изучения роли иммунной системы в патогенезе ГТР, а также определения специфических для ГТР маркеров и их использования в практической деятельности.

Агомелатин в терапии ГТР

По данным ряда исследований, анксиолитическая эффективность агомелатина может объясняться противовоспалительными, иммуномодулирующими и антицитокиновыми свойствами [53–55]. Агомелатин снижает выработку интерлейкина-1-бета (IL-1-β), интерлейкина-6 (IL-6), фактора некроза опухоли-альфа (TNF-α) и угнетает активность NLRP3 инфламмомом, индуцирует аутологичные процессы, препятствует развитию макрофагов и клеток микроглии, уменьшает апоптоз клеток за счет влияния на NF-каппа-сигнальный каскад [56, 57].

Механизм действия агомелатина полностью отличен от остальных препаратов, используемых для лечения ГТР. Являясь агонистом мелатониновых M1/M2-рецепторов и антагонистом 5-HT2C-рецепторов, он не распознает сайты обратного захвата моноаминов, не взаимодействует ни с орто-, ни с аллостерическими сайтами на рецепторах ГАМК_A, не связывается с габапентин-чувствительной альфа-2/дельта-субъединицей потенциалзависимых каналов Ca²⁺, лишен сродства к рецепторам 5-HT1A [53]. Указанные особенности позволяют агомелатину эффективно купировать проявления тревоги и нарушения сна при ГТР, сохраняя при этом благоприятный профиль переносимости.

Высокая эффективность и хорошая переносимость агомелатина при лечении ГТР доказана результатами нескольких метаанализов. Так, в исследовании [58], включающем 669 пациентов, в группе агомелатина наблюдается значимое снижение общего балла по HAM-A на 12-й неделе по сравнению с группой плацебо: $6,30 \pm 2,51$, $p = 0,012$. Также обнаружены значимые различия в отношении ответа на терапию (67,1 % пациентов в группе агомелатина по сравнению с 32,5 % пациентов в группе плацебо) и достижения ремиссии (38,8 % пациентов в группе агомелатина по сравнению с 17,3 % пациентов в группе плацебо). Значимо отличаются в пользу группы агомелатина показатели функционального ответа на терапию (79,1 % пациентов из группы агомелатина, по сравнению с 43,2 % пациентов из группы плацебо) и функциональной ремиссии (55,2 % пациентов из группы агомелатина по сравнению с 25,4 % пациентов из группы плацебо) по шкале Гамильтона для оценки тревоги (Hamilton Anxiety Rating Scale, HAM-A) на 12-й неделе лечения. Показатели переносимости и безопасности (частота нежелательных явлений (НЯ)) сопоставимы в группе агомелатина и плацебо.

В систематический обзор и сетевой метаанализ двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [59] включено 32 исследования, в которых приняли участие 13 338 человек с диагнозом ГТР по критериям DSM-IV. В исследованиях оценивали 11 препаратов. По частоте ремиссии агомелатин, дулоксетин, эсциталопрам, пароксетин, венлафаксин и кветиапин превосходили плацебо. По переносимости сертралин, агомелатин, вортиоксетин и прегабалин оказались сопоставимы с плацебо. Авторы делают вывод о том, что из всех перечисленных препаратов только агомелатин демонстрирует лучшие показатели достижения ремиссии при относительно хорошей переносимости.

В опубликованном в 2025 году систематическом обзоре литературы [60] оценивается эффективность и переносимость агомелатина по сравнению с утвержденными препаратами для лечения ГТР у взрослых пациентов. Исходы ремиссии (20 включенных исследований) и прекращения лечения из-за НЯ (22 включенных исследования) проанализированы с помощью сетевого метаанализа. Статистически значимая разница в частоте ремиссии наблюдается между агомелатином и прегабалином [отношение шансов (ОР), 2,22; 95%-ный доверительный интервал 1,19–4,21]. Для других компараторов результаты незначимы, однако все точечные оценки были в пользу агомелатина. Аналогичным образом, в случае прекращения приема препарата по причине НЯ точечные оценки оказываются в пользу агомелатина, что свидетельствует о его хорошей переносимости. Вероятность того, что агомелатин имеет самый высокий показатель ремиссии и самый низкий показатель прекращения терапии по причине НЯ, составила 67 и 68 % соответственно. Авторы делают заключение о том, что исходя из продемонстрированной эффективности и переносимости, агомелатин можно рассматривать в качестве препарата выбора для лечения ГТР.

Доказанная эффективность агомелатина при лечении ГТР в сочетании с хорошей переносимостью позволила включить его в клинические рекомендации по лечению ГТР 2024–2026 гг. в качестве препарата первой линии [61].

Заключение

Актуальность изучения новых подходов к терапии ГТР диктуется широкой распространенностью расстройства, его негативным влиянием на качество жизни, а также недостаточной эффективностью препаратов, традиционно используемых для его лечения. Значительное количество исследований в области фармакогенетики, морфологии и иммунологии ГТР демонстрируют неоднозначные результаты. Необходимо продолжить изучение процессов, лежащих в основе патогенеза ГТР, с целью поиска новых подходов к терапии этого расстройства. Высокая эффективность и хорошая переносимость агомелатина при лечении ГТР, а также низкая частота досрочного прекращения лечения из-за НЯ доказаны результатами метаанализов. Указанные свойства позволяют обоснованно использовать агомелатин в качестве препарата первой линии при лечении ГТР.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- World Health Organization. Depression and other common mental disorders: Global health estimates. – Geneva: WHO–2017. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/depression-global-health-estimates> (дата обращения 03.06.2025).
- Steel Z., Marnane C., Iranpour C., Chey T. et al. The global prevalence of common mental disorders: A systematic review and meta-analysis 1980–2013 // *Int J Epidemiol.* – 2014. – Vol. 43 (2). – Pp. 476–493. – <https://doi.org/10.1093/ije/dyu038>
- Remes O., Brayne C., van der Linde R. et al. A systematic review of reviews on the prevalence of anxiety disorders in adult populations // *Brain Behav.* – 2016. – Vol. 6 (7). – e00497. – <https://doi.org/10.1002/brb3.497>
- Mohammadi M.R., Pourdehghan P., Mostafavi S.A. et al. Generalized anxiety disorder: prevalence, predictors, and comorbidity in children and adolescents // *J Anxiety Disord.* – 2020. – Vol. 73. – Art. 102234. – <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2020.102234>
- Weisberg R. Overview of generalized anxiety disorder: Epidemiology, presentation, and course // *J Clin Psychiatry.* – 2009. – Vol. 70, suppl. 2. – Pp. 4–9.
- Ruscio A.M., Hallion L.S., Lim C.C.W. et al. Cross-sectional comparison of the epidemiology of DSM-5 generalized anxiety disorder across the globe // *JAMA Psychiatry.* – 2017. – Vol. 74 (5). – Pp. 465–475. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0056>
- Fagan H.A., Baldwin D.S. Pharmacological treatment of generalized anxiety disorder: Current practice and future directions // *Expert Rev Neurother.* – 2023. – Vol. 23 (6). – Pp. 535–548. – <https://doi.org/10.1080/14737175.2023.2211767>
- Strawn J.R., Geraciotti L., Rajdev N. et al. Pharmacotherapy for generalized anxiety disorder in adult and pediatric patients: An evidence-based treatment review // *Expert Opin Pharmacother.* – 2018. – Vol. 19 (10). – Pp. 1057–1070. – <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1491966>
- Wittchen H.U., Jacobi F. Size and burden of mental disorders in Europe – a critical review and appraisal of 27 studies // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2005. – Vol. 15 (4). – Pp. 357–376.
- Незнанов Н.Г., Мартынихин И.А., Мосолов С.Н. Диагностика и терапия тревожных расстройств в Российской Федерации: результаты опроса врачей-психиатров // *Современная терапия психических расстройств.* – 2017. – № 2. – С. 2–15.
- Демчева Н.К., Яздовская А.В., Сидорюк О.В. и др. Эпидемиологические показатели и показатели деятельности психиатрических служб в Российской Федерации (2005–2013 гг.): статистический справочник. – М.: ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, 2015. – 572 с.
- Li X.J., He Y.L., Ma H. et al. Prevalence of depressive and anxiety disorders in Chinese gastroenterological outpatients // *World J Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18 (20). – Pp. 2561–2568. – <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i20.2561>
- Fava G.A., Porcelli P., Rafanelli C. et al. The spectrum of anxiety disorders in the medically ill // *J Clin Psychiatry.* – 2010. – Vol. 71 (7). – Pp. 910–914. – <https://doi.org/10.4088/JCP.10m06000blu>
- Sideeq K., Ayub T., Nazir U. Prevalence of generalized anxiety disorder among the patients attending a peripheral health center in Kashmir Valley // *J Med Sci Clin Res.* – 2017. – Vol. 5. – Pp. 26478–26481.
- JyothiKantipudi S., Kannan G.K., Viswanathan S. et al. Antenatal depression and generalized anxiety disorder in a tertiary hospital in South India // *Indian J Psychol Med.* – 2020. – Vol. 42 (6). – Pp. 513–518. – <https://doi.org/10.1177/0253717620928440>
- Revicki D.A., Travers K., Wyrwich K.W. et al. Humanistic and economic burden of generalized anxiety disorder in North America and Europe // *J Affect Disord.* – 2012. – Vol. 140 (2). – Pp. 103–112. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.11.014>
- Bentley K.H., Franklin J.C., Ribeiro J.D. et al. Anxiety and its disorders as risk factors for suicidal thoughts and behaviors: A meta-analytic review // *Clin Psychol Rev.* – 2016. – Vol. 43. – Pp. 30–46. – <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2015.11.008>
- Norton P.J., Temple S.R., Pettit J.W. Suicidal ideation and anxiety disorders: Elevated risk or artifact of comorbid depression? // *J Behav Ther Exp Psychiatry.* – 2008. – Vol. 39 (4). – Pp. 515–525. – <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2007.10.010>
- Медведев В.Э. Агомелатин в терапии генерализованного тревожного расстройства // *Современная терапия психических расстройств.* – 2024. – № 4. – С. 55–65. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.47.73.006>
- Костюкова Е.Г. Генерализованное тревожное расстройство: основы диагностики, терапии и специфические для России проблемы // *Современная терапия психических расстройств.* – 2024. – № 2. – С. 23–31. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.31.31.003>
- Мосолов С.Н., Алфимов П.В. Алгоритм биологической терапии генерализованного тревожного расстройства // *Современная терапия психических расстройств.* – 2015. – № 2. – С. 24–28. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.31.31.003>
- Клинические рекомендации. Генерализованное тревожное расстройство / Российское общество психиатров. – 2021–2023. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/457_2 (дата обращения 12.03.2024).
- Baldwin D.S., Anderson I.M., Nutt D.J. et al. Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: A revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology // *J Psychopharmacol.* – 2014. – Vol. 28 (5). – Pp. 403–439. – <https://doi.org/10.1177/0269881114525674>
- Mamun-Or-Rashid, Roknuzzaman A.S.M., Sarker R. et al. Altered serum interleukin-17A and interleukin-23A levels may be associated with the pathophysiology and development of generalized anxiety disorder // *Sci Rep.* – 2024. – Vol. 14 (1). – Art. 15097. – <https://doi.org/10.1038/s41598-024-66131-9>
- World Health Organization. Depression and other common mental disorders: Global health estimates. – Geneva: WHO–2017. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/depression-global-health-estimates> (дата обращения 03.06.2025).
- Steel Z., Marnane C., Iranpour C., Chey T. et al. The global prevalence of common mental disorders: A systematic review and meta-analysis 1980–2013 // *Int J Epidemiol.* – 2014. – Vol. 43 (2). – Pp. 476–493. – <https://doi.org/10.1093/ije/dyu038>
- Remes O., Brayne C., van der Linde R. et al. A systematic review of reviews on the prevalence of anxiety disorders in adult populations // *Brain Behav.* – 2016. – Vol. 6 (7). – e00497. – <https://doi.org/10.1002/brb3.497>
- Mohammadi M.R., Pourdehghan P., Mostafavi S.A. et al. Generalized anxiety disorder: prevalence, predictors, and comorbidity in children and adolescents // *J Anxiety Disord.* – 2020. – Vol. 73. – Art. 102234. – <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2020.102234>
- Weisberg R. Overview of generalized anxiety disorder: Epidemiology, presentation, and course // *J Clin Psychiatry.* – 2009. – Vol. 70, suppl. 2. – Pp. 4–9.
- Ruscio A.M., Hallion L.S., Lim C.C.W. et al. Cross-sectional comparison of the epidemiology of DSM-5 generalized anxiety disorder across the globe // *JAMA Psychiatry.* – 2017. – Vol. 74 (5). – Pp. 465–475. – <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0056>
- Fagan H.A., Baldwin D.S. Pharmacological treatment of generalized anxiety disorder: Current practice and future directions // *Expert Rev Neurother.* – 2023. – Vol. 23 (6). – Pp. 535–548. – <https://doi.org/10.1080/14737175.2023.2211767>
- Strawn J.R., Geraciotti L., Rajdev N. et al. Pharmacotherapy for generalized anxiety disorder in adult and pediatric patients: An evidence-based treatment review // *Expert Opin Pharmacother.* – 2018. – Vol. 19 (10). – Pp. 1057–1070. – <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1491966>
- Wittchen H.U., Jacobi F. Size and burden of mental disorders in Europe – a critical review and appraisal of 27 studies // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2005. – Vol. 15 (4). – Pp. 357–376.
- Neznanov N.G., Martynihin I.A., Mosolov S.N. Diagnostika i terapija trevozhnyh rasstrojstv v Rossijskoj Federacii: rezul'taty oprosa vrachej-psihiatrov // *Sovremennaa Terapija Psihiceskih Rasstrojstv.* – 2017. – № 2. – С. 2–15.
- Demcheva N.K., Jazdovskaja A.V., Sidorjuk O.V. i dr. Jepidemiologicheskie pokazateli i pokazateli dejatel'nosti psihiatricheskix sluzhb v Rossijskoj Federacii (2005–2013 gg.): statisticheskij spravocnik. – M.: FGBU «FMICPN im. V.P. Serbskogo» Minzdrava Rossii, 2015. – 572 s.
- Li X.J., He Y.L., Ma H. et al. Prevalence of depressive and anxiety disorders in Chinese gastroenterological outpatients // *World J Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18 (20). – Pp. 2561–2568. – <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i20.2561>
- Fava G.A., Porcelli P., Rafanelli C. et al. The spectrum of anxiety disorders in the medically ill // *J Clin Psychiatry.* – 2010. – Vol. 71 (7). – Pp. 910–914. – <https://doi.org/10.4088/JCP.10m06000blu>
- Sideeq K., Ayub T., Nazir U. Prevalence of generalized anxiety disorder among the patients attending a peripheral health center in Kashmir Valley // *J Med Sci Clin Res.* – 2017. – Vol. 5. – Pp. 26478–26481.
- JyothiKantipudi S., Kannan G.K., Viswanathan S. et al. Antenatal depression and generalized anxiety disorder in a tertiary hospital in South India // *Indian J Psychol Med.* – 2020. – Vol. 42 (6). – Pp. 513–518. – <https://doi.org/10.1177/0253717620928440>
- Revicki D.A., Travers K., Wyrwich K.W. et al. Humanistic and economic burden of generalized anxiety disorder in North America and Europe // *J Affect Disord.* – 2012. – Vol. 140 (2). – Pp. 103–112. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.11.014>
- Bentley K.H., Franklin J.C., Ribeiro J.D. et al. Anxiety and its disorders as risk factors for suicidal thoughts and behaviors: A meta-analytic review // *Clin Psychol Rev.* – 2016. – Vol. 43. – Pp. 30–46. – <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2015.11.008>
- Norton P.J., Temple S.R., Pettit J.W. Suicidal ideation and anxiety disorders: Elevated risk or artifact of comorbid depression? // *J Behav Ther Exp Psychiatry.* – 2008. – Vol. 39 (4). – Pp. 515–525. – <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2007.10.010>
- Medvedev V.Je. Agomelatin v terapii generalizovannogo trevozhnogo rasstrojstva // *Sovremennaa Terapija Psihiceskih Rasstrojstv.* – 2024. – № 4. – С. 55–65. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.47.73.006>
- Kostjukova E.G. Generalizovannoe trevozhnoe rasstrojstvo: osnovy diagnostiki, terapii i specificheskie dlja Rossii problemy // *Sovremennaa Terapija Psihiceskih Rasstrojstv.* – 2024. – № 2. – С. 23–31. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.31.31.003>
- Mosolov S.N., Alfimov P.V. Algoritm biologicheskoi terapii generalizovannogo trevozhnogo rasstrojstva // *Sovremennaa Terapija Psihiceskih Rasstrojstv.* – 2015. – № 2. – С. 24–28. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.31.31.003>
- Klinicheskie rekomendacii. Generalizovannoe trevozhnoe rasstrojstvo / Rossijskoe obshhestvo psihiatrov. – 2021–2023. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/457_2 (data obrashhenija 12.03.2024).
- Baldwin D.S., Anderson I.M., Nutt D.J. et al. Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: A revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology // *J Psychopharmacol.* – 2014. – Vol. 28 (5). – Pp. 403–439. – <https://doi.org/10.1177/0269881114525674>
- Mamun-Or-Rashid, Roknuzzaman A.S.M., Sarker R. et al. Altered serum interleukin-17A and interleukin-23A levels may be associated with the pathophysiology and development of generalized anxiety disorder // *Sci Rep.* – 2024. – Vol. 14 (1). – Art. 15097. – <https://doi.org/10.1038/s41598-024-66131-9>

25. Ansara E.D. Management of treatment-resistant generalized anxiety disorder // *Ment Health Clin.* – 2020. – Vol. 5 (6). – Pp. 326–334. – <https://doi.org/10.9740/mhc.2020.11.326>
26. Салахова А.И., Ягубов М.И. Сексуальная дисфункция при применении антидепрессантов у пациентов с тревожными и депрессивными расстройствами (алгоритм ведения и коррекции) // *Современная терапия психических расстройств.* – 2024. – № 2. – С. 56–67. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.31.31.006>
27. Zhang Z. A comprehensive overview on the generalized anxiety disorder: Etiology and treatment // *SHS Web Conf.* – 2024. – Vol. 193. – Art. 03008. – <https://doi.org/10.1051/shsconf/202419303008>
28. Levey D.F., Gelernter J., Polimanti R. et al. Reproducible genetic risk loci for anxiety: Results from approximately 200,000 participants in the million veteran program // *Am J Psychiatry.* – 2020. – Vol. 177. – Pp. 223–232. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19030256>
29. Woodward D.J., Thorp J.G., Akosile W. et al. Identification of drug repurposing candidates for the treatment of anxiety: A genetic approach // *Psychiatry Res.* – 2023. – Vol. 326. – Art. 115343. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2023.115343>
30. Lamb J., Crawford E.D., Peck D. et al. The Connectivity map: Using gene-expression signatures to connect small molecules, genes, and disease // *Science.* – 2006. – Vol. 313. – Pp. 1929–1935. – <https://doi.org/10.1126/science.1132939>
31. Roseberry K., Le-Niculescu H., Levey D.F. et al. Towards precision medicine for anxiety disorders: Objective assessment, risk prediction, pharmacogenomics, and repurposed drugs // *Mol Psychiatry.* – 2023. – Vol. 28(7). – Pp. 2894–2912. – <https://doi.org/10.1038/s41380-023-01998-0>
32. He Q., Shen Z., Ren L. et al. The association of catechol-O-methyltransferase (COMT) rs4680 polymorphisms and generalized anxiety disorder in the Chinese Han population // *Int J Clin Exp Pathol.* – 2020. – Vol. 13 (7). – Pp. 1712–1719.
33. Liu H., Hao Z., Gao S. et al. Grey matter structural alterations in anxiety disorders: A voxel-based meta-analysis // *Brain Imaging Behav.* – 2024. – Vol. 18 (2). – Pp. 456–474. – <https://doi.org/10.1007/s11682-023-00842-x>
34. Shan X., Yan H., Li H. et al. Abnormal causal connectivity of prefrontal-limbic circuit by structural deficits in drug-naïve anxiety disorders // *J Psychiatr Res.* – 2023. – Vol. 163. – Pp. 14–23. – <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2023.05.010>
35. Schienle A., Wabnegger A. Chapter 8– structural and functional neuroanatomy of generalized anxiety disorder // Gerlach A., Gloster A. (ed.) *Generalized anxiety disorder and worrying: a comprehensive handbook for clinicians and researchers.* – Hoboken (NJ): John Wiley & Sons, 2020. – Pp. 151–171.
36. Carnevali L., Mancini M., Koenig J. et al. Cortical morphometric predictors of autonomic dysfunction in generalized anxiety disorder // *Auton Neurosci.* – 2019. – Vol. 217. – Pp. 41–48. – <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2019.01.001>
37. Maggioni E., Delvecchio G., Grottaroli M. et al. Common and different neural markers in major depression and anxiety disorders: A pilot structural magnetic resonance imaging study // *Psychiatry Res.: Neuroimaging.* – 2019. – Vol. 290. – Pp. 42–50. – <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2019.06.006>
38. Sobral M., Morgado S., Moreira H. et al. Association between cortical thickness and anxiety measures: A scoping review // *Psychiatry Res.: Neuroimaging.* – 2022. – Vol. 319. – Art. 111423. – <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2021.111423>
39. Dobson E.T., Croarkin P.E., Schroeder H.K. et al. Bridging anxiety and depression: A network approach in anxious adolescents // *J Affect Disord.* – 2021. – Vol. 280. – Pp. 305–314. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.11.027>
40. Harrewijn A., Cardinale E.M., Groenewold N.A. et al. Cortical and subcortical brain structure in generalized anxiety disorder: Findings from 28 research sites in the ENIGMA-Anxiety Working Group // *Transl Psychiatry.* – 2021. – Vol. 11 (1). – Art. 502. – <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01622-1>
41. Yoo C., Kim M.J. Topographical similarity of cortical thickness represents generalized anxiety symptoms in adolescence. *Brain Res Bull.* 2023 Oct 1;202:110728. doi: 10.1016/j.brainresbull.2023.110728. Epub 2023 Aug 7. PMID: 37558098.
42. Duman R.S., Sanacora G., Krystal J.H. Altered connectivity in depression: GABA and glutamate neurotransmitter deficits and reversal by novel treatments // *Neuron.* – 2019. – Vol. 102 (1). – Pp. 75–90. – <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.013>
43. Nagy E.E., Frigý A., Szasz J.A. et al. Neuroinflammation and microglia/macrophage phenotype modulate the molecular background of post-stroke depression: A literature review // *Exp Ther Med.* – 2020. – Vol. 20 (3). – Pp. 2510–2523. – <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8933>
44. Troubat R., Barone P., Leman S. et al. Neuroinflammation and depression: a review // *Eur J Neurosci.* – 2021. – Vol. 53 (1). – Pp. 151–171. – <https://doi.org/10.1111/ejn.14720>
45. Lu H., Yang Q., Zhang Y. The relation of common inflammatory cytokines with anxiety and depression and their values in estimating cardiovascular outcomes in coronary heart disease patients // *J Clin Lab Anal.* – 2022. – Vol. 36 (6). – e24404. – <https://doi.org/10.1002/jcla.24404>
46. Sarmin N., Roknuzzaman A.S.M., Sarker R. et al. Association of interleukin-2 and interleukin-10 with the pathophysiology and development of generalized anxiety disorder: A case-control study // *BMC Psychiatry.* – 2024. – Vol. 24 (1). – Art. 462. – <https://doi.org/10.1186/s12888-024-05911-z>
47. Costello H., Gould R.L., Abrol E. et al. Systematic review and meta-analysis of the association between peripheral inflammatory cytokines and generalized anxiety disorder // *BMJ Open.* – 2019. – Vol. 9 (7). – e027925. – <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027925>
25. Ansara E.D. Management of treatment-resistant generalized anxiety disorder // *Ment Health Clin.* – 2020. – Vol. 5 (6). – Pp. 326–334. – <https://doi.org/10.9740/mhc.2020.11.326>
26. Salahova A.I., Jagubov M.I. Seksual'naja disfunkcija pri primenenii antidepressantov u pacientov s trevoznyimi i depressivnymi rasstrojstvami (algoritm vedenija i korekcii) // *Sovremennaa Terapija Psihiceskih Rasstrojstv.* – 2024. – № 2. – S. 56–67. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2024.31.31.006>
27. Zhang Z. A comprehensive overview on the generalized anxiety disorder: Etiology and treatment // *SHS Web Conf.* – 2024. – Vol. 193. – Art. 03008. – <https://doi.org/10.1051/shsconf/202419303008>
28. Levey D.F., Gelernter J., Polimanti R. et al. Reproducible genetic risk loci for anxiety: Results from approximately 200,000 participants in the million veteran program // *Am J Psychiatry.* – 2020. – Vol. 177. – Pp. 223–232. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19030256>
29. Woodward D.J., Thorp J.G., Akosile W. et al. Identification of drug repurposing candidates for the treatment of anxiety: A genetic approach // *Psychiatry Res.* – 2023. – Vol. 326. – Art. 115343. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2023.115343>
30. Lamb J., Crawford E.D., Peck D. et al. The Connectivity map: Using gene-expression signatures to connect small molecules, genes, and disease // *Science.* – 2006. – Vol. 313. – Pp. 1929–1935. – <https://doi.org/10.1126/science.1132939>
31. Roseberry K., Le-Niculescu H., Levey D.F. et al. Towards precision medicine for anxiety disorders: Objective assessment, risk prediction, pharmacogenomics, and repurposed drugs // *Mol Psychiatry.* – 2023. – Vol. 28(7). – Pp. 2894–2912. – <https://doi.org/10.1038/s41380-023-01998-0>
32. He Q., Shen Z., Ren L. et al. The association of catechol-O-methyltransferase (COMT) rs4680 polymorphisms and generalized anxiety disorder in the Chinese Han population // *Int J Clin Exp Pathol.* – 2020. – Vol. 13 (7). – Pp. 1712–1719.
33. Liu H., Hao Z., Gao S. et al. Grey matter structural alterations in anxiety disorders: A voxel-based meta-analysis // *Brain Imaging Behav.* – 2024. – Vol. 18 (2). – Pp. 456–474. – <https://doi.org/10.1007/s11682-023-00842-x>
34. Shan X., Yan H., Li H. et al. Abnormal causal connectivity of prefrontal-limbic circuit by structural deficits in drug-naïve anxiety disorders // *J Psychiatr Res.* – 2023. – Vol. 163. – Pp. 14–23. – <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2023.05.010>
35. Schienle A., Wabnegger A. Chapter 8– structural and functional neuroanatomy of generalized anxiety disorder // Gerlach A., Gloster A. (ed.) *Generalized anxiety disorder and worrying: a comprehensive handbook for clinicians and researchers.* – Hoboken (NJ): John Wiley & Sons, 2020. – Pp. 151–171.
36. Carnevali L., Mancini M., Koenig J. et al. Cortical morphometric predictors of autonomic dysfunction in generalized anxiety disorder // *Auton Neurosci.* – 2019. – Vol. 217. – Pp. 41–48. – <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2019.01.001>
37. Maggioni E., Delvecchio G., Grottaroli M. et al. Common and different neural markers in major depression and anxiety disorders: A pilot structural magnetic resonance imaging study // *Psychiatry Res.: Neuroimaging.* – 2019. – Vol. 290. – Pp. 42–50. – <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2019.06.006>
38. Sobral M., Morgado S., Moreira H. et al. Association between cortical thickness and anxiety measures: A scoping review // *Psychiatry Res.: Neuroimaging.* – 2022. – Vol. 319. – Art. 111423. – <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2021.111423>
39. Dobson E.T., Croarkin P.E., Schroeder H.K. et al. Bridging anxiety and depression: A network approach in anxious adolescents // *J Affect Disord.* – 2021. – Vol. 280. – Pp. 305–314. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.11.027>
40. Harrewijn A., Cardinale E.M., Groenewold N.A. et al. Cortical and subcortical brain structure in generalized anxiety disorder: Findings from 28 research sites in the ENIGMA-Anxiety Working Group // *Transl Psychiatry.* – 2021. – Vol. 11 (1). – Art. 502. – <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01622-1>
41. Yoo C., Kim M.J. Topographical similarity of cortical thickness represents generalized anxiety symptoms in adolescence. *Brain Res Bull.* 2023 Oct 1;202:110728. doi: 10.1016/j.brainresbull.2023.110728. Epub 2023 Aug 7. PMID: 37558098.
42. Duman R.S., Sanacora G., Krystal J.H. Altered connectivity in depression: GABA and glutamate neurotransmitter deficits and reversal by novel treatments // *Neuron.* – 2019. – Vol. 102 (1). – Pp. 75–90. – <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.013>
43. Nagy E.E., Frigý A., Szasz J.A. et al. Neuroinflammation and microglia/macrophage phenotype modulate the molecular background of post-stroke depression: A literature review // *Exp Ther Med.* – 2020. – Vol. 20 (3). – Pp. 2510–2523. – <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8933>
44. Troubat R., Barone P., Leman S. et al. Neuroinflammation and depression: a review // *Eur J Neurosci.* – 2021. – Vol. 53 (1). – Pp. 151–171. – <https://doi.org/10.1111/ejn.14720>
45. Lu H., Yang Q., Zhang Y. The relation of common inflammatory cytokines with anxiety and depression and their values in estimating cardiovascular outcomes in coronary heart disease patients // *J Clin Lab Anal.* – 2022. – Vol. 36 (6). – e24404. – <https://doi.org/10.1002/jcla.24404>
46. Sarmin N., Roknuzzaman A.S.M., Sarker R. et al. Association of interleukin-2 and interleukin-10 with the pathophysiology and development of generalized anxiety disorder: A case-control study // *BMC Psychiatry.* – 2024. – Vol. 24 (1). – Art. 462. – <https://doi.org/10.1186/s12888-024-05911-z>
47. Costello H., Gould R.L., Abrol E. et al. Systematic review and meta-analysis of the association between peripheral inflammatory cytokines and generalized anxiety disorder // *BMJ Open.* – 2019. – Vol. 9 (7). – e027925. – <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027925>

48. Shen Z., Cui L., Mou S. et al. Combining S100B and cytokines as neuro-inflammatory biomarkers for diagnosing generalized anxiety disorder: A proof-of-concept study based on machine learning // *Front Psychiatry*. – 2022. – Vol. 13. – Art. 881241. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.881241>
49. Gandarela L., de A. Sampaio T.P., Marçal L. et al. Inflammatory markers changes following acceptance-based behavioral psychotherapy in generalized anxiety disorder patients: Evidence from a randomized controlled trial // *Brain Behav Immun Health*. – 2024. – Vol. 38. – Art. 100779. – <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2024.100779>
50. Lu J., Liang W., Cui L. et al. Identifying neuro-inflammatory biomarkers of generalized anxiety disorder from lymphocyte subsets based on machine learning approaches // *Neuropsychobiology*. – 2025. – Vol. 84 (2). – Pp. 74–85. – <https://doi.org/10.1159/000543646>
51. Mirzaei E., Mirjalili M., Jahangard L. et al. Influence of simvastatin as augmentative therapy in the treatment of generalized anxiety disorder: A pilot randomized, placebo-controlled study // *Neuropsychobiology*. – 2021. – Vol. 80. – Pp. 242–252. <https://doi.org/10.1159/000510853>
52. Kim S.-W., Kang H.-J., Jhon M. et al. Statins and inflammation: New therapeutic opportunities in psychiatry // *Front Psychiatry*. – 2019. – Vol. 10. – Art. 103. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00103>
53. Millan M.J. Agomelatine for the treatment of generalized anxiety disorder: Focus on its distinctive mechanism of action // *Ther Adv Psychopharmacol*. – 2022. – Vol. 12. – Art. 20451253221105128. – <https://doi.org/10.1177/20451253221105128>
54. Gupta K., Gupta R., Bhatia M.S. et al. Effect of agomelatine and fluoxetine on HAM-D score, serum brain-derived neurotrophic factor, and tumor necrosis factor- α level in patients with major depressive disorder with severe depression // *J Clin Pharmacol*. – 2017. – Vol. 57 (12). – Pp. 1519–1526. – <https://doi.org/10.1002/jcph.963>
55. Медведев В.Э., Боголепова А.Н., Морозов Д.П. и др. Антидепрессивная и противотревожная эффективность и переносимость агомелатина при лечении депрессии после перенесенного COVID-19 в повседневной клинической практике (неинтервенционное исследование TELESFOR) // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2024. – Т. 16 (6). – С. 61–70. – <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-6-61-70>
56. Hyeon J.Y., Choi E.Y., Choe S.H. et al. Agomelatine, a MT1/MT2 melatonergic receptor agonist with serotonin 5-HT2C receptor antagonistic properties, suppresses Prevotella intermedia lipopolysaccharide-induced production of proinflammatory mediators in murine macrophages // *Arch Oral Biol*. – 2017. – Vol. 82. – Pp. 11–18. – <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2017.05.015>
57. Kalkman H.O., Feuerbach D. Antidepressant therapies inhibit inflammation and microglial M1-polarization // *Pharmacol Ther*. – 2016. – Vol. 163. – Pp. 82–93. – <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.04.001>
58. Stein D.J., Khoo J.P., Picarel-Blanchot F. et al. Efficacy of agomelatine 25–50 mg for the treatment of anxious symptoms and functional impairment in generalized anxiety disorder: a meta-analysis of three placebo-controlled studies // *Adv Ther*. – 2021. – Vol. 38 (3). – Pp. 1567–1583. – <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01583-9>
59. Kong W., Deng H., Wan J. et al. Comparative remission rates and tolerability of drugs for generalized anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis of double-blind randomized controlled trials // *Front Pharmacol*. – 2020. – Vol. 11. – Art. 580858. – <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.580858>
60. Hood S.D., Odufowora-Sita O., Briere J.B. et al. Systematic review and network meta-analysis of agomelatine for the treatment of generalized anxiety disorder in adult patients // *Int Clin Psychopharmacol*. – 2025. – Vol. 40 (2). – Pp. 62–74. – <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000551>
61. Клинические рекомендации. Генерализованное тревожное расстройство / Российское общество психиатров. – 2024–2026 (19.09.2024). – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/457_3 (дата обращения 24.12.2024).
48. Shen Z., Cui L., Mou S. et al. Combining S100B and cytokines as neuro-inflammatory biomarkers for diagnosing generalized anxiety disorder: A proof-of-concept study based on machine learning // *Front Psychiatry*. – 2022. – Vol. 13. – Art. 881241. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.881241>
49. Gandarela L., de A. Sampaio T.P., Marçal L. et al. Inflammatory markers changes following acceptance-based behavioral psychotherapy in generalized anxiety disorder patients: Evidence from a randomized controlled trial // *Brain Behav Immun Health*. – 2024. – Vol. 38. – Art. 100779. – <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2024.100779>
50. Lu J., Liang W., Cui L. et al. Identifying neuro-inflammatory biomarkers of generalized anxiety disorder from lymphocyte subsets based on machine learning approaches // *Neuropsychobiology*. – 2025. – Vol. 84 (2). – Pp. 74–85. – <https://doi.org/10.1159/000543646>
51. Mirzaei E., Mirjalili M., Jahangard L. et al. Influence of simvastatin as augmentative therapy in the treatment of generalized anxiety disorder: A pilot randomized, placebo-controlled study // *Neuropsychobiology*. – 2021. – Vol. 80. – Pp. 242–252. <https://doi.org/10.1159/000510853>
52. Kim S.-W., Kang H.-J., Jhon M. et al. Statins and inflammation: New therapeutic opportunities in psychiatry // *Front Psychiatry*. – 2019. – Vol. 10. – Art. 103. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00103>
53. Millan M.J. Agomelatine for the treatment of generalized anxiety disorder: Focus on its distinctive mechanism of action // *Ther Adv Psychopharmacol*. – 2022. – Vol. 12. – Art. 20451253221105128. – <https://doi.org/10.1177/20451253221105128>
54. Gupta K., Gupta R., Bhatia M.S. et al. Effect of agomelatine and fluoxetine on HAM-D score, serum brain-derived neurotrophic factor, and tumor necrosis factor- α level in patients with major depressive disorder with severe depression // *J Clin Pharmacol*. – 2017. – Vol. 57 (12). – Pp. 1519–1526. – <https://doi.org/10.1002/jcph.963>
55. Medvedev V.E., Bogolepova A.N., Morozov D.P. i dr. Antidepressivnaja i protivotrevozhnaja jeffektivnost' i perenosimost' agomelatina pri lechenii depressii posle perenesennogo COVID-19 v povsednevnoj klinicheskoj praktike (neintervencionnoe issledovanie TELESFOR) // *Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika*. – 2024. – Т. 16 (6). – С. 61–70. – <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-6-61-70>
56. Hyeon J.Y., Choi E.Y., Choe S.H. et al. Agomelatine, a MT1/MT2 melatonergic receptor agonist with serotonin 5-HT2C receptor antagonistic properties, suppresses Prevotella intermedia lipopolysaccharide-induced production of proinflammatory mediators in murine macrophages // *Arch Oral Biol*. – 2017. – Vol. 82. – Pp. 11–18. – <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2017.05.015>
57. Kalkman H.O., Feuerbach D. Antidepressant therapies inhibit inflammation and microglial M1-polarization // *Pharmacol Ther*. – 2016. – Vol. 163. – Pp. 82–93. – <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.04.001>
58. Stein D.J., Khoo J.P., Picarel-Blanchot F. et al. Efficacy of agomelatine 25–50 mg for the treatment of anxious symptoms and functional impairment in generalized anxiety disorder: a meta-analysis of three placebo-controlled studies // *Adv Ther*. – 2021. – Vol. 38 (3). – Pp. 1567–1583. – <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01583-9>
59. Kong W., Deng H., Wan J. et al. Comparative remission rates and tolerability of drugs for generalized anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis of double-blind randomized controlled trials // *Front Pharmacol*. – 2020. – Vol. 11. – Art. 580858. – <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.580858>
60. Hood S.D., Odufowora-Sita O., Briere J.B. et al. Systematic review and network meta-analysis of agomelatine for the treatment of generalized anxiety disorder in adult patients // *Int Clin Psychopharmacol*. – 2025. – Vol. 40 (2). – Pp. 62–74. – <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000551>
61. Klinicheskie rekomendacii. Generalizovannoe trevozhnoe rasstrojstvo / Rossijskoe obshhestvo psihiatrov. – 2024–2026 (19.09.2024). – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/457_3 (data obrashhenija 24.12.2024).