

История миансерина и мirtазапина: изучение нейрохимической активности и определение положения в классификации антидепрессантов

Данилов Д.С., Тюльпин Ю.Г., Морозова В.Д.

Клиника психиатрии им. С.С. Корсакова Университетской клинической больницы №3 и кафедра психиатрии и наркологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 9

Систематизирована история изучения нейрохимической активности миансерина и мirtазапина. Показано, что единое признание получила концепция развития антидепрессивного эффекта этих препаратов за счет стимуляции высвобождения в синаптическую щель норадреналина. Данные о проявлении их тимолептического действия вследствие стимуляции высвобождения в синаптическую щель серотонина оспаривались. Другие нейрохимические теории развития антидепрессивной активности миансерина и мirtазапина не доказаны или отвергнуты. Обобщена история определения положения миансерина и мirtазапина в классификации антидепрессантов. Показана неоднозначность подходов к данному вопросу. Как оказалось, правомерность использования термина «норадреналинергический и специфический серотонинергический антидепрессант» подвергалась критике. На основании анализа исторических фактов определена рациональность отнесения миансерина и мirtазапина в одну нейрохимическую группу и ее обозначение термином «стимуляторы высвобождения норадреналина и (предположительно) серотонина – блокаторы α_2 -адренорецепторов и серотониновых 5-HT₂-рецепторов».

Ключевые слова: миансерин; мirtазапин; α_2 -адренорецепторы; серотониновые 5-HT₂-рецепторы; норадреналин; серотонин; блокаторы α_2 -адренорецепторов; норадреналинергические и специфические серотонинергические антидепрессанты; стимуляторы высвобождения норадреналина и серотонина – блокаторы α_2 -адренорецепторов и серотониновых 5-HT₂-рецепторов; история антидепрессантов.

Контакты: Дмитрий Сергеевич Данилов; clinica2001@inbox.ru

Для ссылки: Данилов ДС, Тюльпин ЮГ, Морозова ВД. История миансерина и мirtазапина: изучение нейрохимической активности и определение положения в классификации антидепрессантов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(2):104–108. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-104-108

The history of mianserin and mirtazapine: study of their neurochemical activity and determination of their position in the classification of antidepressants

Danilov D.S., Tyulpin Yu.G., Morozova V.D.

S.S. Korsakov Clinic of Psychiatry, University Clinical Hospital Three and Department of Psychiatry and Narcology, Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow 11, Rossolimo St., Build. 9, Moscow 119021, Russia

The paper systematizes the history of studying the neurochemical activity of mianserin and mirtazapine. The concept of the development of the antidepressant effect of these drugs, by stimulating the release of norepinephrine into the synaptic cleft, is shown to have gained unanimous acceptance. The data on manifestation of their thymoleptic effect due to stimulation of the release of serotonin into the synaptic cleft have been disputed. Other neurochemical theories of the development of the antidepressant activity of mianserin and mirtazapine have been unproven or rejected. The history of identifying the position of mianserin and mirtazapine in the classification of antidepressants has been generalized. The paper shows the ambiguity of approaches to this issue. As turned out, the legality of using the term «noradrenalinergic and specific serotonergic antidepressant» has been criticized. Analysis of historical facts has identified that it is rational to assign mianserin and mirtazapine to one neurochemical group and its designation by the term «norepinephrine and (presumably) serotonin release stimulators – α_2 -adrenergic receptor and serotonin 5-HT₂ receptor blockers».

Keywords: mianserin; mirtazapine; α_2 -adrenergic receptors; serotonin 5-HT₂ receptors; norepinephrine; serotonin; α_2 -adrenergic receptor blockers; noradrenalinergic and specific serotonergic antidepressants; norepinephrine and serotonin release stimulators – α_2 -adrenergic and serotonin 5-HT₂ receptor blockers; history of antidepressants.

Contact: Dmitry Sergeevich Danilov; clinica2001@inbox.ru

For reference: Danilov DS, Tyulpin YuG, Morozova VD. The history of mianserin and mirtazapine: study of their neurochemical activity and determination of their position in the classification of antidepressants. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(2):104–108. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-104-108

Миансерин был синтезирован в 1966 г. в нидерландской фармацевтической компании Organon и в 1974 г. зарегистрирован в качестве антидепрессанта в Европе. Для применения в США он одобрен не был. Появление миансерина пошатнуло существовавшую в 50-е – 70-е гг. концепцию, в соответствии с которой антидепрессивное действие развивается исключительно за счет блокирования захвата моноаминов или ингибирования моноаминоксидазы, так как было установлено, что он не обладает такими эффектами.

Начиная с середины 70-х гг. стали поступать сообщения о том, что миансерин блокирует пресинаптические α -адренорецепторы в периферических тканях, а с начала 80-х гг. — о таком же его эффекте в головном мозге. Одним из основных доказательств того, что миансерин обладает этой активностью, послужили данные о его способности подавлять эффекты клонидина. Подчеркивалось, что в отношении пресинаптических α -адренорецепторов миансерин в десятки и даже сотни раз активнее, чем трициклические антидепрессанты (ТЦА). На стыке 70-х и 80-х гг. даже высказывалось предположение, что такое различие может определять большую эффективность лечения пациентов с депрессией миансерином по сравнению с ТЦА.

В первой половине 70-х гг. S.Z. Langer и его коллеги доказали, что блокада пресинаптических α -адренорецепторов приводит к усилению высвобождения норадреналина в синаптическую щель, это послужило лучшему пониманию механизма развития антидепрессивного эффекта миансерина. Сложилось представление о том, что вызванная миансерином блокада пресинаптических α -адренорецепторов приводит к повышению концентрации норадреналина в синаптической щели за счет активации его выброса. С начала 80-х гг., т. е. после разделения α -адренорецепторов на подтипы, механизм развития антидепрессивного действия миансерина стали объяснять его способностью блокировать пресинаптические α_2 -адренорецепторы [1].

Хотя исследования, проведенные в начале 70-х гг., не выявили способности миансерина влиять на обратный захват норадреналина, во второй половине 70-х — в 80-е гг. в ряде работ все-таки было установлено, что он угнетает захват норадреналина. Однако тогда считалось, что у миансерина этот эффект выражен гораздо слабее, чем у ТЦА. Позже — в конце XX в. — приводились данные о том, что активность миансерина в отношении белка — переносчика норадреналина всего лишь в 2 раза слабее, чем активность имипрамина, амитриптилина и кломипрамина, и примерно сопоставима с таковой милнаципрапа [2]. Однако, несмотря на довольно высокую оценку силы этого нейрхимического эффекта, при описании механизма действия миансерина внимание на нем обычно не акцентировалось.

В начале 80-х гг. J. Maj [3] предположил, что серотониновые рецепторы, расположенные на терминалях норадреналинергических нейронов, ответственны за регулирование высвобождения норадреналина в синаптическую щель. Тогда же окончательно оформилось понимание того, что миансерин является антагонистом серотониновых 5-HT₂-рецепторов и что, блокируя эти рецепторы, он усиливает выделение норадреналина в синаптическую щель. Таким образом, в это время способность миансерина усиливать норадреналинергическую передачу стала объясняться двумя механизмами — блокадой α_2 -адренорецепторов и блокадой серотониновых рецепторов, расположенных на терминалях норадреналинергических ней-

ронов. Однако в середине 80-х гг. были получены противоположные данные о том, что блокада миансерином пресинаптических серотониновых рецепторов не влияет на активность высвобождения серотонина в синаптическую щель [4].

В 1973 г. K. Starke и его коллеги предположили, что стимуляция норадреналином α_2 -адренорецепторов, расположенных на терминалях серотонинергических нейронов, приводит к угнетению высвобождения в синаптическую щель серотонина. Позже эта гипотеза была доказана экспериментально. На ней основывались опубликованные в 1983 г. данные о том, что миансерин подавляет процесс ингибирования высвобождения серотонина, вызванный введением экзогенного норадреналина [5]. Иными словами, представленные данные могли свидетельствовать о том, что блокада миансерином α_2 -адренорецепторов, расположенных на пресинаптических серотонинергических нейронах, вызывает усиление выброса серотонина в синаптическую щель.

Новый виток исследований, посвященных оценке способности миансерина влиять на высвобождение серотонина во внеклеточное пространство за счет блокады α_2 -адренорецепторов, относится к середине 90-х гг. Однако данные, полученные в этот период, оказались противоречивыми. Результаты одних исследований свидетельствовали о том, что миансерин усиливает высвобождение серотонина, других — что он не влияет на этот процесс. В 1996 г. сотрудники Organon продемонстрировали, что миансерин, созданный ими в 60-е гг., в отличие от мirtазапина, созданного ими же в 70-е гг., не воздействует на уровень внеклеточного серотонина [6]. После этого изучение способности миансерина активировать серотонинергическую нейротрансмиссию прекратилось на многие годы. Лишь в 2013 г. японские исследователи вновь показали, что введение миансерина (как и введение мirtазапина) не влияет на концентрацию внеклеточного серотонина [7].

В 70-е гг. специалисты Organon синтезировали мirtазапин, молекула которого представляла собой видоизмененную молекулу миансерина — 6-азамиансерин. В 1994 г. мirtазапин был разрешен для лечения больных депрессией в Европе, а в 1996 г. он стал доступен для применения в США.

Нейрхимический механизм действия мirtазапина был изучен быстрее, чем миансерина. Во второй половине 80-х гг. предполагалось, что его антидепрессивный эффект развивается благодаря блокаде α_2 -адренорецепторов [8]. Считалось, что антагонизм мirtазапина к α_2 -адренорецепторам, расположенным на терминалях норадреналинергических нейронов, приводит к усилению выброса норадреналина в синаптическую щель.

В середине 90-х гг. была высказана точка зрения, подкрепленная результатами экспериментальных исследований, что блокада мirtазапином пресинаптических α_2 -адренорецепторов, расположенных на терминалях серотонинергических нейронов, способствует усилению высвобождения в синаптическую щель серотонина [9]. Эти данные легли в основу широко распространенного в дальнейшем мнения о том, что антидепрессивное действие мirtазапина развивается благодаря не только стимуляции норадреналинергической системы, но и активации серотонинергической нейротрансмиссии.

В середине 90-х гг. активно изучалась способность мirtазапина воздействовать на серотониновые рецепторы. Было показано, что он является сильным антагонистом се-

ротониновых 5-HT₂-рецепторов [10]. Во второй половине 90-х гг. внимание многих исследователей сосредоточилось на оценке способности миртазапина влиять на серотониновые 5HT_{1A}-рецепторы. Такой интерес был связан с выдвинутой в тот период гипотезой об участии этого типа рецепторов в реализации антидепрессивной активности тимолептиков. Было установлено, что миртазапин обладает аффинитетом к 5HT_{1A}-рецепторам. Однако в дальнейшем оказалось, что такая его активность очень слаба [11] и поэтому клинически незначима.

Результаты, полученные в XXI в., изменили представление о миртазапине как об антидепрессанте, активирующем серотонинергическую нейротрансмиссию. В 2000 г. M.J. Millan и соавт. [12] выяснили, что ни кратковременное, ни длительное применение миртазапина не сопровождаются развитием такого эффекта. В 1999–2000 гг. H.J. Bengtsson и соавт. [13] писали: «...неожиданно, но работа в нашей лаборатории не смогла подтвердить способность миртазапина усиливать высвобождение серотонина». Таким образом, результаты этих исследований опровергли данные, полученные в середине 90-х гг. сотрудниками Organon. После появления сообщений M.J. Millan и H.J. Bengtsson изучение воздействия миртазапина на высвобождение серотонина было приостановлено. В 2013 г. японские ученые вновь сообщили, что введение миртазапина и миансерина не влияет на концентрацию внеклеточного серотонина [7].

Эволюцию определения положения миансерина и миртазапина в нейрохимической классификации антидепрессантов трудно описать как стройную хронологическую последовательность событий. В течение всего периода их существования каждый из этих препаратов причисляли то к одной, то к другой классификационной единице, вместе их относили то к разным нейрохимическим систематическим категориям (гораздо чаще), то к антидепрессантам одной нейрохимической группы (реже). Вероятно, такие разногласия были связаны не столько с объективными данными об особенностях нейрохимического действия миансерина и миртазапина на различных этапах его изучения, сколько с недостаточной осведомленностью о нем специалистов или даже, возможно, с их заинтересованностью в большей популяризации эффектов одного из этих тимолептиков. Такие разногласия сохраняются до сих пор (хотя анализ истории изучения нейрохимической активности миансерина и миртазапина свидетельствует больше о схожести их нейрохимической активности, чем о ее различии).

В 1995 г. T. de Boer [10] впервые назвал миртазапин норадреналинергическим и специфическим серотонинергическим антидепрессантом. В дальнейшем такая характеристика миртазапина получила очень широкое распространение. Этот термин общепринят до сих пор для обозначения отдельной группы антидепрессантов, первым и единственным представителем которой обычно называют миртазапин. Несмотря на то, что история изучения способности миртазапина активировать серотонинергическую нейротрансмиссию фактически повторила историю оценки этого эффекта у миансерина, в отличие от миртазапина, термин «норадреналинергический и специфический серотонинергический антидепрессант» применительно к миансерину почти не использовался. В литературе нам удалось найти лишь несколько источников, в которых миансерин (вместе с миртазапином) обозначался бы этим понятием.

В XXI в. было высказано мнение, что широко используемое обозначение миртазапина как «норадреналинергического и специфического серотонинергического антидепрессанта» неоправданно, так как не существует убедительных доказательств его (как и миансерина) способности изменять концентрацию серотонина в синаптической щели [14, 15]. Эта точка зрения была обоснована тем, что первоначальные данные о подобной активности миртазапина, полученные специалистами Organon, в дальнейшем не были подтверждены независимыми исследователями.

Во второй половине 90-х гг., учитывая способность миртазапина одновременно воздействовать на норадреналинергическую и серотонинергическую системы, сотрудники Organon и другие исследователи стали называть его антидепрессантом «двойного действия». Они приравнивали профиль его нейрохимической активности к профилю нейрохимической активности венлафаксина [16]. Отношение к миртазапину как к антидепрессанту двойного действия сохранилось и в XXI в.: при классификации антидепрессантов его иногда рассматривают в одной группе с антидепрессантами двойного действия — венлафаксином, милнаципраном и дулоксетином.

В 1998 г. J.P. Feighner [17] назвал миртазапин «мультирецепторным антидепрессантом», поставив его в один ряд с тразодоном, нефазодоном и, вероятно ошибочно, с бупропионом и венлафаксином. Он подчеркнул, что такая классификация отражает способность перечисленных антидепрессантов прямо воздействовать на рецепторы моноаминов, участвующих в развитии антидепрессивного эффекта. Характеристика миртазапина как «мультирецепторного антидепрессанта» распространения не получила, хотя в наши дни иногда выделяется смешанная классификационная единица «антидепрессанты, действующие на рецепторные мишени», в которой миртазапин объединяется, например, с тразодоном и агомелатином [18].

Положение миансерина в нейрохимической классификации тимолептиков на всем протяжении его существования было более определенным, чем миртазапина. Акцент (с некоторыми вариациями) делался только на его норадреналинергическую активность. Миансерин причисляли к группам: «антидепрессанты со специфическим норадреналинергическим действием» (наряду с виллоксазином и метапрамином, но не с мапротилином); «селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина» (наряду с мапротилином), вероятно не вполне обоснованно, или «селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина/антагонисты норадреналина» (наряду с мапротилином); «блокаторы α_2 -адренорецепторов» (наряду с сепиптилином).

Хотя при классификации антидепрессантов большинство исследователей не объединяли миансерин и миртазапин в одну нейрохимическую группу, некоторые специалисты все-таки рассматривали их как соединения, схожие по нейрохимической активности. Ряд исследователей даже высказывал мнение об отсутствии различий в профиле и силе нейрохимической активности миансерина и миртазапина, которые могли бы иметь клиническое значение [14].

Начиная с 80-х — 90-х гг., учитывая представление о том, что антидепрессивный эффект миансерина и миртазапина развивается благодаря их способности блокировать α_2 -адренорецепторы, каждый из них нередко обозначали термином «блокатор α_2 -адренорецепторов». Не раз α_2 -адреноблокирующая активность миансерина и миртазапина становилась

критерием, по которому их относили к одной группе и отделяли от других групп тимолептиков при планировании экспериментальных исследований [6]. Однако обнаружить источники, в которых бы при классификации антидепрессантов миансерин и мirtазапин строго объединялись в группу «блокаторы α_2 -адренорецепторов», не удалось.

В 1995 г. С.Н. Мосолов [19] охарактеризовал миансерин и мirtазапин как тимолептики рецепторного действия с одинаковым профилем нейрoхимической активности (хотя ошибочно причислял их к «блокаторам пресинаптического захвата» наряду с ТЦА и селективными ингибиторами обратного захвата серотонина). В 1999 г. Ф.Д. Яничка и его американские коллеги [20] описывали два этих препарата в одном подразделе — «мirtазапин и миансерин», тем самым фактически объединяя их в единую группу. В 2001 г. Р. Балдессарини [2] и в 2005 г. S. Montgomery [21] включили миансерин и мirtазапин в группу блокаторов α_2 -, 5HT2- и 5HT3-рецепторов. В 2001 г. К.С. Раевский [22] и в 2005 г. М.П. Андрусенко [23] рассматривали миансерин и мirtазапин в группе «антидепрессанты преимущественно с рецепторным действием», подчеркивая, что миансерин стал ее родоначальником. В 2010 г. С.Н. Мосолов [24] относил миансерин и мirtазапин к группе «антагонисты серотониновых и α_2 -адренорецепторов», хотя и к разным ее подгруппам.

В 2018 г. авторы российского национального руководства «Психиатрия» объединили миансерин и мirtазапин в группу «антагонисты серотониновых и α_2 -адренорецепторов», хотя разнесли их в разные подгруппы [25]. Наконец, в этом же году В.Л. Козловский [26] объединил миансерин и мirtазапин в группу «антагонисты рецепторов — либераторы высвобождения моноаминов». В конце 2019 г. на сайте Российского общества психиатров был размещен проект клинических рекомендаций «Депрессивный эпизод, рекуррентное депрессивное расстройство» [27]. В нем миансерин и мirtазапин, вероятно, впервые в российской истории были отнесены к одной группе — «норадреналинергические и специфические серотонинергические антидепрессанты».

Факт объединения в 2019 г. в проекте клинических рекомендаций «Депрессивный эпизод, рекуррентное депрессивное расстройство» миансерина и мirtазапина в единую группу свидетельствует об осознании психиатрами значительного сходства нейрoхимической активности обоих тимолептиков. Однако, учитывая спорность данных об их способности стимулировать серотонинергическую систему, такое название не является оптимальным. По всей видимости, пока наиболее удачным остается определение, предложенное в 2018 г. В.Л. Козловским, поскольку оно наиболее полно и правильно описывает механизм действия обоих антидепрессантов, а также схожесть их нейрoхимической активности.

Таким образом, проведенный анализ свидетельствует о том, что история изучения нейрoхимической активности

миансерина и мirtазапина богата событиями. Это связано с многокомпонентностью и неоднозначностью их нейрoхимического действия. Обсуждались различные механизмы развития их тимолептического эффекта: первичная блокада пресинаптических α -адренорецепторов с последующим усилением выброса норадреналина в синаптическую щель; первичная блокада пресинаптических α -адренорецепторов с последующим усилением выброса серотонина в синаптическую щель; первичная блокада пресинаптических серотониновых 5HT2-рецепторов с последующим усилением выброса норадреналина в синаптическую щель и др. Однако общее признание получил только эффект первичной блокады пресинаптических α -адренорецепторов с последующим усилением выброса норадреналина в синаптическую щель. Остальные нейрoхимические эффекты оспариваются или отвергнуты.

Процесс определения положения миансерина и мirtазапина в нейрoхимической классификации антидепрессантов не был последовательным. Разные авторы относили каждый из них к различным группам антидепрессантов: «блокаторы α_2 -адренорецепторов», «антидепрессанты со специфическим норадреналинергическим действием», «селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина», «селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина/антагонисты норадреналина», «норадреналинергические и специфические серотонинергические антидепрессанты», «антидепрессанты двойного действия», «мультирецепторные антидепрессанты». Порой такое подразделение не было обоснованным с нейрoхимических позиций. Миансерин и мirtазапин почти никогда не объединяли в одну нейрoхимическую группу.

Анализ исторических фактов свидетельствует о рациональности причисления миансерина и мirtазапина к одной нейрoхимической группе и обозначения ее термином «антидепрессанты — стимуляторы высвобождения норадреналина и (предположительно) серотонина — блокаторы α_2 -адренорецепторов и серотониновых 5HT2-рецепторов». Такое обозначение подчеркивает: 1) сходство механизма развития тимолептической активности этих средств и антидепрессантов других групп — увеличение концентрации моноаминов в синаптической щели [вынесение словосочетания «стимуляторы высвобождения норадреналина и (предположительно) серотонина» на первое место в названии]; 2) противоречивость мнений о способности этих средств повышать концентрацию серотонина в синаптической щели (употребление в названии слова «предположительно»); 3) «пусковую», но не определяющую роль в реализации тимолептического действия и других клинических эффектов этих средств блокады α_2 -адренорецепторов и серотониновых 5HT2-рецепторов (постановка словосочетания «блокаторы α_2 -адренорецепторов и серотониновых 5HT2-рецепторов» на второе место в названии).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Marshall RJ. The pharmacology of mianserin — an update. *Br J Clin Pharmacol.* 1983;15 Suppl 2:263S-268S.
2. Балдессарини Р. Медикаментозное лечение депрессии и тревожных расстройств. В кн.: Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. Москва: Практика; 2006. С. 350-82.
3. [Baldessarini R. Medikamentoznoe lechenie depressii i trevozhnykh rasstroistv. V kn.: Klinicheskaya farmakologiya po Gudmanu i Gilmanu. Moskva: Praktika; 2006. S. 350-82. In: *Klinicheskaya farmakologiya po Gudmanu i Gilmanu* [Clinical pharmacology by Goodman and Gilman]. Moscow: Praktika; 2006. P. 350-82].
3. Maj J. Serotonergic mechanisms of antidepressant drugs. *Gesundheitswesen.* 2015 Nov; 77(11):880. doi: 10.1055/s-0035-1563376. Epub 2015 Nov 25.
4. Pettibone DJ, Pflueger AB. Effects of methiothepin and lysergic acid diethylamide on

- serotonin release in vitro and serotonin synthesis in vivo: possible relation to serotonin autoreceptor function. *J Neurochem*. 1984 Jul; 43(1):83-90.
5. Raiteri M, Maura G, Versace P. Functional evidence for two stereochemically different alpha-2 adrenoceptors regulating central norepinephrine and serotonin release. *J Pharmacol Exp Ther*. 1983 Mar; 224(3):679-84.
6. de Boer TH, Nefkens F, van Helvoirt A, et al. Differences in modulation of noradrenergic and serotonergic transmission by the alpha-2 adrenoceptor antagonists, mirtazapine, mianserin and idazoxan. *J Pharmacol Exp Ther*. 1996 May; 277(2):852-60.
7. Nagayasu K, Kitaichi M, Nishitani N, et al. Chronic effects of antidepressants on serotonin release in rat raphe slice cultures: high potency of milnacipran in the augmentation of serotonin release. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013 Nov; 16(10):2295-306. doi: 10.1017/S1461145713000771. Epub 2013 Aug 7.
8. de Boer TH, Maura G, Raiteri M, et al. Neurochemical and autonomic pharmacological profiles of the 6-aza-analogue of mianserin, Org 3770 and its enantiomers. *Neuropharmacology*. 1988 Apr; 27(4):399-408.
9. Westenberg HG. Pharmacology of antidepressants: selectivity or multiplicity? *J Clin Psychiatry*. 1999; 60 Suppl 17:4-8.
10. de Boer T. The effects of mirtazapine on central noradrenergic and serotonergic neurotransmission. *Int Clin Psychopharmacol*. 1995 Dec; 10 Suppl 4:19-23.
11. de Boer T. The pharmacologic profile of mirtazapine. *J Clin Psychiatry*. 1996; 57 Suppl 4:19-25.
12. Millan MJ, Gobert A, Rivet JM, et al. Mirtazapine enhances frontocortical dopaminergic and corticolimbic adrenergic, but not serotonergic, transmission by blockade of alpha2-adrenergic and serotonin2C receptors: a comparison with citalopram. *Eur J Neurosci*. 2000 Mar; 12(3):1079-95.
13. Bengtsson HJ, Kele J, Johansson J, et al. Interaction of the antidepressant mirtazapine with alpha2-adrenoceptors modulating the release of 5-HT in different rat brain regions in vivo. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 2000 Nov; 362(4-5):406-12.
14. Gillman PK. A systematic review of the serotonergic effects of mirtazapine: implications for its dual action status. *Hum Psychopharmacol*. 2006 Mar; 21(2):117-25.
15. Gillman PK. Mirtazapine, a paradigm of mediocre science in a deficient regulatory environment. <https://psychotropic.com/mirtazapine-a-paradigm-of-mediocre-science/>
16. Pinder RM. Designing a new generation of antidepressant drugs. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1997; 391:7-13.
17. Feighner JP. Mechanism of action of antidepressant medications. *J Clin Psychiatry*. 1999; 60 Suppl 4:4-11.
18. Сюняков ТС. Аффективные расстройства – междисциплинарная проблема. Новые возможности в диагностике, лечении и профилактике (обзор материалов конференции). Психиатрия и психофармакотерапия. 2012; 14(1):69-72. [Syunyakov TS. Affective disorders are an interdisciplinary problem. New opportunities in diagnostics, treatment and prevention (review of conference materials). *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2012; 14(1):69-72. (In Russ.)].
19. Мосолов СН. Клиническое применение современных антидепрессантов. Санкт-Петербург: МИА; 1995. 564 с. [Mosolov SN. *Klinicheskoe primeneniye sovremennykh antidepressantov* [Clinical use of modern antidepressants]. Saint-Petersburg: MIA; 1995. 564 p.].
20. Яничак ФД, Дэвис ДМ, Прескорн ШХ и др. Принципы и практика психофармакотерапии. Киев: Ника-Центр; 1999. 728 с. [Yanichak FD, Devis DM, Preskorn ShKh, et al. *Printsipy i praktika psikhofarmakoterapii* [Principles and practice of psychopharmacotherapy]. Kiev: Nika-Tsentr; 1999. 728 p.].
21. Montgomery S. Why do we need new and improved antidepressants? *Medicographia*. 2005; 27(3):213-6.
22. Раевский КС. Антидепрессанты: нейрохимические аспекты механизма действия. Психиатрия и психофармакотерапия. 2001; 3(5):162-6. [Raevskii KS. Antidepressants: neurochemical aspects of the mechanism of action. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2001; 3(5):162-6. (In Russ.)].
23. Андрусенко МП. Антидепрессанты: соотношение особенностей нейрохимического действия и клинических эффектов при лечении депрессий. Психиатрия и психофармакотерапия. 2005; 7(5):273-9. [Andrusenko MP. Antidepressants: correlation of neurochemical properties and clinical effects in the treatment of depression. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2005; 7(5):273-9. (In Russ.)].
24. Мосолов СН. Фармакотерапия психических расстройств. В кн.: Гофман АГ, редактор. Психиатрия: справочник практического врача. 2-е изд. Москва: МЕДпресс-Информ; 2010. С. 371-445. [Mosolov SN. Pharmacotherapy of mental disorders. In: Gofman AG, editor. *Psikhiatriya: spravochnik prakticheskogo vracha* [Psychiatry: a Handbook of a practical physician]. 2nd ed. Moscow: MEDpress-Inform; 2010. P. 371-445].
25. Александровский ЮА, Незнанов НГ, редакторы. Психиатрия: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 1008 с. [Aleksandrovsii YuA, Neznanov NG, editors. *Psikhiatriya: natsional'noe rukovodstvo* [Psychiatry: national guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 1008 p.].
26. Козловский ВЛ. Психотропные препараты: от теории к практике. Санкт-Петербург: Спецлит; 2018. 175 с. [Kozlovskii VL. *Psikhotropnye preparaty: ot teorii k praktike* [Psychotropic drugs: from theory to practice]. Saint-Petersburg: Spetslit; 2018. 175 p.].
27. Ахапкин РВ, Букреева НД, Вазагаева ТИ и др. Проект клинических рекомендаций «Депрессивный эпизод, Рекуррентной депрессивное расстройство». Российское общество психиатров. 2019. 67 с. [Akharkin RV, Bukreeva ND, Vazagaeva TI, et al. The project of clinical recommendations «Depressive episode, Recurrent depressive disorder». *Rossiiskoe obshchestvo psikhiatrov*. 2019. 67 p.].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

5.01.2020/17.02.2020/21.02.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Данилов Д.С. <https://orcid.org/0000-0002-9589-3707>

Тюльпин Ю.Г. <https://orcid.org/0000-0003-2957-3956>

Морозова В.Д. <https://orcid.org/0000-0002-1148-7518>