

**ZAMONAVIY ANTIDEPRESSANTLAR TA`SIR MEHANIZMLARI VA FARMAKOLOGIK SAMARASI.**

***Qosimov Eldor Rixsillayevich***

*Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti normal va patologik fiziologiya kafedrasida katta o'qituvchisi*

***Tojiboyev Abdusattor Bahodirovich***

*Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti Farmakologiya kafedrasida assistenti.*

***Xaitova Nargiza Nigmatdjanovna***

*Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti, 2-son davolash ishi fakulteti talabasi.*

**Annotatsiya:** Ushbu ilmiy maqolada hozirgi kunda dolzarb bo'lgan texnologiyalarning jadallashi va insonlarda asab tizimiga kelayotgan yuklamalar ko'pligi oqibatida kelib chiqayotgan global muammolardan biri depressiv xolatlarda zamonaviy antidepressant dori vositalaridan to'g'ri foydalanishga qaratilgan. Depressiya holatlarida organizmda bo'ladigan o'zgarishlar, unda kechadigan jarayonlar ilmiy dalillar asosida ko'rib chiqiladi, Antidepressantlarning turlari va bemorning xolatiga qarab bu vositalarni qo'llash bemorni ijtimoiy xayotga, aqliy va jismoniy xolatini yaxshilashga bo'lgan samaralari yoritib boriladi. Antidepressantlarning farmakologik ta'sir mexanizmi va klinik samaradorligi yoritib beriladi.

**Kalit so'zlar:** Depressiya, Affektiv buzilishlar, Serotonin, Dofamin, Glutamat, GABA, Antidepressantlar, Ketamin, SSRI, NMDA retseptorlari

**Kirish:** Affektiv buzilishlar eng keng tarqalgan ruhiy kasalliklardan biri bo'lib, bunda bemorning kayfiyati buziladi. U ogriqli tarzda kuchaysa –maniya, ogriqsiz tarzda pasaysa-depressiyaga ajratiladi. Affektiv buzilishlarning eng muhim shakli depressiya xisoblanadi. BSSTning ma'lumotiga ko'ra hozirgi kunda dunyoda 280 million kishi depressiya xolatida xayot kechiradi. Shulardan erkaklarga qaraganda ayollarda 1.5 marta ko'p kuzatiladi. Shu sababli zamonaviy, nojo'ya ta'sirlari kam antidepressantlarni ishlab chiqarish, mavjud dori vositalarini depressiyaga qarshi ta'sir mexanizmlarini o'rganish muhim ahamiyatga ega.

Neyromediatorlar depressiyaning kelib chiqishida muhim rol o'ynaydi deb hisoblanadi [1,2].

Serotonin (5-HT) asab tizimi bo'ylab keng tarqalgan bo'lib, uning yetishmasligi umurtqali hayvonlarda depressiya, fobiya, xavotir (anxiety) va boshqa ruhiy buzilishlarga olib kelishi mumkin [3]. So'nggi bir necha o'n yilliklarda 5-HT

gipotezasi depressiyaning sabablarini o'rganishda asosiy yo'nalishlardan biri bo'lib kelmoqda. Tadqiqotlarga ko'ra, depressiya bilan og'rigan bemorlarda miyada serotonin miqdori kamaygan va 5-HT retseptorlarida o'zgarishlar kuzatilgan, masalan 5-HT<sub>2</sub> retseptorlari faollashgan, 5-HT<sub>1A</sub> retseptorlari esa kamaygan holatda bo'lishi mumkin [4].

Depressiyada 5-HT<sub>1A</sub> retseptorlari funksiyasining buzilishi uchta ehtimoliy mexanizm bilan tushuntiriladi:

1. Ijtimoiy izolyatsiya natijasida 5-HT<sub>1</sub> neurotransmissiyasining kamayishi.
2. 5-HT<sub>2</sub> retseptorlari tomonidan 5-HT<sub>1</sub> neurotransmissiyasining ingibitsiya qilinishi.
3. Giperkortizolemiya (kortizol miqdorining ortishi) tufayli 5-HT<sub>1</sub> neurotransmissiyasining susayishi [5].

Bundan tashqari, BDNF va neyrotrofin-3 kabi endogen oqsillar kattalar miyasida serotonin neyronlarining o'sishi va funksiyasi bilan bog'liq [6].

Miyada dofamin (DA) xulq-atvorni tartibga soluvchi asosiy neyromediatorlardan biri hisoblanadi va u adrenal hamda noradrenalin (NE) sintezining oldingi bosqichi hisoblanadi [7]. Ko'plab inson va hayvonlar ishtirokidagi tadqiqotlar depressiya va dofamin uzatilishi markaziy asab tizimida o'zaro bog'liq ekanini ko'rsatgan [8, 9]. Shuningdek, depressiya bilan og'rigan bemorlarda dofamin transporteri faolligi oshgani aniqlangan [10], bu esa presinaptik neyronlarning dofaminni qayta qabul qilishini kuchaytiradi.

Glutamat miyadagi asosiy qo'zg'atuvchi neyromediator bo'lib, sinaptik plastiklik, kognitiv faoliyat, shuningdek motivatsiya va emotsional xulq-atvorda muhim rol o'ynaydi [11]. Ko'plab dalillar depressiya glutamat tizimi bilan bog'liq ekanini ko'rsatadi [12, 13]. Tadqiqotchilar depressiya bilan og'rigan bemorlarning qonida, serebrospinal suyuqligida (CSF) va miyasida glutamat darajasi oshganini aniqlashgan [14,15]. Shuningdek, miyada N-metil-D-aspartat retseptorlari (NMDAR) subbirliliklarida ham buzilishlar kuzatilgan [16, 17]. NMDAR funksiyasini ingibitsiya qilish antidepressant ta'sir ko'rsatishi va gippokamp neyronlarini stress natijasidagi morfologik o'zgarishlardan himoya qilishi mumkin [18]. Masalan, ketamin, ya'ni NMDAR antagonisti, tez ta'sir qiluvchi antidepressant ekani aniqlangan [19].

Shu bilan birga, ketamin gippokamp neyronlarida AMPA glutamat retseptorining 1-subbirligini oshirish orqali  $\alpha$ -amino-3-gidroksi-5-metil-4-izoksazol-propion kislotasi retseptori (AMPA) signal yo'lini faollashtirishi mumkin [20]. Bundan tashqari, ayrim antidepressant dorilar ham AMPAR signal yo'liga ta'sir qilishi mumkin [21]. Depressiya patofiziologiyasida yana bir qator qo'shimcha tizimlar va biologik yo'llar ham muhim rol o'ynashi aniqlangan. Masalan, oksidant–antioksidant muvozanatining buzilishi, mitoxondriya funksiyasining buzilishi, hamda sirkadiyal ritm bilan bog'liq genlar depressiya rivojlanishida ishtirok etishi mumkin. Ayniqsa, bu

tizimlar o'rtasidagi muhim o'zaro ta'sirlar ham katta ahamiyatga ega. Masalan, HPA tizimi (gipotalamus–gipofiz–buyrak usti o'qi) va mitoxondrial metabolizm o'rtasidagi o'zaro ta'sirlar, shuningdek oksidlovchi stress va yallig'lanish o'rtasidagi ikki tomonlama bog'liqlik bunga misol bo'la oladi. Bugungi kunda ushbu kasallik bo'yicha ko'plab tadqiqotlar va turli gipotezalar mavjud bo'lishiga qaramay, depressiv buzilishlarning aniq sabablari hali to'liq tushunib yetilmagan. Turli tadqiqotchilar muammoni o'zaro bog'liq va bir-birini to'ldiruvchi turli ilmiy yondashuvlar orqali o'rganib kelmoqdalar, bu esa depressiyani chuqurroq tushunishga yordam bermoqda. Depressiya patogenezi to'liq tushunish uchun turli biologik tizimlar va signal yo'llari o'rtasidagi o'zaro ta'sirlarni ham hisobga olish zarur. 1-rasmda depressiyaning turli patologik mexanizmlari ko'rsatilgan. Glutamatga qarshi,  $\gamma$ -aminobutirik kislota (GABA) asosiy ingibitor neyromediator hisoblanadi. GABA neyronlari glutamat neyronlariga nisbatan faqat kichik bir foizni tashkil qilsa-da, ingibitor neyrotansmissiya miyaning normal ishlashi uchun muhimdir, chunki u qozgatuvchi signal uzatilishini muvozanatlashtiradi [22].

GABA neyronlari miyada keng tarqalgan bo'lib, ko'plab funksiyalarda ishtirok etadi, jumladan xavotirni nazorat qilish, motivatsiya va mukofot tizimi [23–24], shuningdek, MDD simptomlarini yengillashtirishda ham muhim rol o'ynaydi [25]. Ko'plab tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, MDD bemorlarida GABA neyrotansmissiya funksiyasida buzilishlar mavjud [26–27]. Magnit-rezonans spektroskopiyasi bo'yicha meta-tahlilda MDD bemorlarining miyadagi GABA darajasi sog'lom nazorat guruhi bilan solishtirganda past bo'lgani aniqlangan, ammo remissiyada bo'lgan depressiya bemorlarida sog'lomlar bilan farq kuzatilmagan [28]. Mann va hamkasblarining tadqiqotida MDD bemorlarining CSF (miya-orqa miya suyuqligi)dagi GABA darajasi sog'lom nazorat guruhi bilan solishtirganda past bo'lgan [29]. Bir nechta postmortem tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, depressiya bilan og'riqan bemorlarning prefrontal korteks (PFC)ida GABA sintetaza va glutamat decarboxilaza darajasi past bo'lgan [30, 31]. Shuningdek, depressiya GABA va glutamat tizimlari o'rtasidagi nomuvozanat natijasida yuzaga keladi, va GABA tizimini faollashtirish GABAA receptor mediatorlari  $\alpha 2/\alpha 3$  orqali antidepressant ta'sir ko'rsatadi [32, 33]. GABAA receptorining mutant sichqon modeli ko'rsatdiki, miyada potensial GABA nomzodlarining darajasini o'zgartirish orqali depressiyaga o'xshash xulq-atvorni hosil qilish mumkin [34].

Depressiya-2 hafta davom etadigan klassik belgilar tetradasi bn namoyon bo'ladigan xolat :

- 1.Tushkunlik- kunni ma`lum qismida yoki butun kun mobaynida tushkunlik atrofda bo'layotgan voqea xodisalarga beparvolik o`zini asossiz ayblash, umdisizlik , o`z joniga qasd qilish fikri , kelajakka chuqur pessimizm munosabati.
- 2.Aqliy faoliyatning pasayishi. Fikrlashning buzilishi, diqqatni jamlay olmaslik xolati.

3.Psixomotor kechikish.Lanjlik ,energiyani etishmasiligi xolati.

4.Hayotiy buzilishlar. Vazn yoqotish yoki vazn tez yigish,libido buzilishi , ishtahasizlik, uyqu buzilishlari.

Depressiyaning 3 xil yuzaga keladigan patologik turlari bor .

1.Reaktiv depressiya – depressiyalarning deyarli 60 % dan ko`pini tashkil etadi. U asosan insonda ogir ruhiy travma (oilada, ishda omadsizlar ,ziddiyatlar, ogir musibatlar yoki qiyinchiliklar), ogir somatik kasalliklar ( insult miokard infarkti) ortidan rivojlanishi mumkin. Undan tashqari ba`zi dorilarni xaddan tashqari suiiste`mol qilish xam sabab bo`ladi. Kasallikning bu turini davolash usuli psixoterapevtik ta`sir xisoblanadi.

2.Unipolyar (katta) depressiya- bu depressiya kasalliklarining 25 %ni tashkil qiladi.Asosan 35-40 yoshlarda erkaklarga qaraganda ayollarda kop uchraydi. Bu shakl biologic jihatdan irsiy xususiyatga ega bo`lib, xech qanday tashqi ko`rinadigan tashqi sababsiz yuzaga keladi. Bir marta katta depressiyaga uchragan odamlarning 50 foizida takrorlanmaydi.

3.Bipolyar buzilishlar (maniakal depressiv psixoz) depressiya va maniya epizodlari siklik almashinishi bn xarakterlanadi. Bu kasalliklarning 10-15% ga to`gri keladi. Shizofreniyadan farqli tomoni shundaki ,maniakal depressiv psihoz yahshi prognozli bo`lib , remissiya davrida uning yahlitligini to`liq tiklab shaxsiy nuqsonni shaklanishiga olib kelmaydi.

Antidepressantlar- bu patologik o`zgargan kayfiyatni yahshilashga , depressiya bn ogrigan bemorlarni hayotga qiziqishi, energiyasi, optimizmni tiklaydigan dori vositalari .

Antidepressantlar ihtiro bo`lishi tarihi, bahtli tasodif tufayli boldi, Keyinchalik esa ko`p yillar davomida turli xil olimlarning qilgan izlanishlari samarasi deyish mumkin.

Antidepressantlarning tasnifi

**1. Serotoninni qayta qabul qilishning selektiv ingibitorlari (SSRI):** eng keng tarqalgan guruh.

- **Essitalopram** (Tsipraleks, Elitseya) – eng yaxshi o`zlashtiriladigan preparatlardan biri.
- **Sertralin** (Zoloft, Asentra) – ko`pincha xavotir holatlarida qo`llanadi.
- **Paroksetin** (Paksil, Reksetin) – xavotirda samarali, ammo uyquchanlik chaqirishi mumkin.
- **Fluoksetin** (Prozak) – ishtahani kamaytirishi mumkin.
- **Fluvoksamin** (Fevarin) – tinchlantiruvchi ta`sirga ega, xavotirli depressiyalarda qo`llanadi.

**2. Serotonin va noradrenalinni qayta qabul qilish ingibitorlari (SNRI):**

- **Venlafaksin** (Velaksin, Velafaks) – ikki neyromediatorga ta`sir qiladi.

- **Duloksetin** (Duloksenta, Simbalta) – depressiya va surunkali og‘riqlarda samarali.
- 3. Atipik va eng yangi preparatlar:**
- **Agomelatin** (Valdoksan) – yangi avlod, melatonin retseptorlari agonisti.
  - **Vortioksetin** (Brintelliks) – ko‘p omilli ta’sirga ega, kognitiv funksiyalarni yaxshilaydi.
  - **Mirtazapin** (Mirzaten) – atipik, tinchlantiruvchi (sedativ) ta’sirga ega.
  - **Zuranolon** (Zuranolone, ZURZUVAE) – 2024 yilgi yirik yangilik, tug‘ruqdan keyingi depressiya uchun og‘iz orqali qabul qilinadigan dori.
- 4. Eski, ammo samarali (tritsiklik antidepressantlar):**
- **Amitriptilin** (Amitriptilin) – samarali, biroq nojo‘ya ta’sirlari ko‘proq.

### DEPRESSIYANI FARMAKOLOGIK DAVOLASH

Antidepressant dorilar MDDni davolashda keng qo‘llaniladi. Ular orasida: tritsiklik antidepressantlar (TCAs), monoamin oksidaza ingibitorlari (MAOIs), selektiv serotonin qayta qabul qilish ingibitorlari (SSRIs), serotonin–noradrenalin qayta qabul qilish ingibitorlari (SNRIs), serotonin-2 antagonistlari va qayta qabul qilish ingibitorlari (SARIs), NE qayta qabul qilish ingibitorlari (NDRIs), maxsus serotoninergik antidepressantlar (NaSSAs) va multimodal antidepressantlar (MMAs) mavjud. Ko‘p dorilar asosan miyada faoliyat ko‘rsatadi, ular 5-HT, NE va DA monoamin neyromediatorlariga ta’sir qiladi, garchi ularning selektivligi turlicha bo‘lishi mumkin.

#### TCAs

TCAs 1950-yillarda depressiya bilan og‘rigan bemorlarning kayfiyatini yaxshilash uchun ishlab chiqilgan . Ular NE va 5-HT neyronlar orqali qayta qabul qilinishini inhiye qiladi , bu esa postsinaptik receptorlarda 5-HT yoki NE mavjudligini oshirib, davolash samaradorligini ta’minlaydi. Hozirgi kunda SSRIs va yangi xavfsiz antidepressantlar TCAlarni o‘rnini bosgan bo‘lsa-da, TCAlar kam samarali dorilarga javob bermaydigan bemorlar uchun yaxshi variant bo‘lib qoladi. Ularning adrenergik, muskarinik va gistaminergik receptorlar bilan antagonistik ta’siri esa bosh aylanish, xotira buzilishi va uyquchanlik kabi yon ta’sirlarga sabab bo‘ladi .

#### MAOIs

MAOIs depressiyani boshqarish uchun litsenziyalangan birinchi antidepressantlar qatoriga kiradi. Ular monoamin oksidaza fermentini inhiye qiladi, bu esa depressiyaning neyroximik buzilish ekanini va uni dorilar orqali davolash mumkinligini ko‘rsatadi . Hozirda MAOIs kam qo‘llaniladi, ko‘pincha ularni so‘nggi variant sifatida ishlatishadi, chunki ular ovqat va dori o‘zaro ta’siri natijasida gipertenziyali inqiroz keltirib chiqarishi mumkin .

#### SSRIs

SSRIs (fluoksetin, sertralin, sitalopram, paroksetin) dunyoda eng keng tarqalgan antidepressantlar bo‘lib, birinchi qator davolash sifatida tavsiya etiladi. Ular 5-HTning qayta qabul qilinishini kamaytiradi, shunda ko‘proq serotonin receptorlarda qoladi va kayfiyatni yaxshilaydi . Bir SSRIGA salbiy reaksiyalar bo‘lgan bemorlar, odatda, guruhdagi boshqa doriga almashtirilishi mumkin. SSRIs MAOIs va TCAlarga nisbatan xavfsizroq, kamroq yon ta’sirga ega va ortiqcha dozalashdan vafot ehtimoli past . Shunga qaramay, ko‘ngil aynishi, uyqusizlik va jinsiy disfunktsiya kabi yon ta’sirlar kuzatilishi mumkin .

### SNRIs

SNRIs (venlafaksin, duloksetin) TCAlar kabi 5-HT va NE qayta qabul qilinishini inhibe qiladi, lekin adrenergik ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$ ), gistamin (H1), muskarinik, DA yoki postsinaptik 5-HT receptorlariga deyarli ta’sir qilmaydi . Ba’zi hisobotlarga ko‘ra, SNRIs MDDni davolashda SSRIsiga nisbatan biroz samaraliroq bo‘lishi mumkin. Ularning klinik chidamliligi va jinsiy disfunktsiya xavfi boshqa antidepressantlarga o‘xshash .

### SARIs

SARIs (trazodon, nefazodon) 5-HT va NE qayta qabulini inhibe qiladi,  $\alpha_1$ -adrenoceptorlar bilan o‘zaro ta’sir qiladi, ammo gistaminergik yoki xolinergik receptorlarga ta’sir qilmaydi. SARIs depressiyani davolashda boshqa antidepressantlar bilan solishtirganda samarali va jinsiy disfunktsiya xavfi past.

### NDRIs

Bupropion NE va DA neyromediator tizimlariga ikki tomonlama ta’sir ko‘rsatadigan yagona antidepressant bo‘lib, boshqa antidepressantlardan farq qiladi. U DA transporterlarga kuchli bog‘lanadi, NE transporterlarga esa kamroq, 5-HT transporterlarga esa deyarli ta’sir qilmaydi. Klinik tadqiqotlar bupropionning MDDni davolashda boshqa dorilar kabi samarali ekanini ko‘rsatgan. Yon ta’sirlari asosan og‘iz qurishi, ko‘ngil aynishi va uyqusizlik, jinsiy disfunktsiya xavfi esa TCAs, MAOIs, SSRIs va SNRIsiga nisbatan eng past.

### NaSSA

Mirtazapin (Remeron, Zispin) NaSSA sinfiga kiradi va ko‘plab mamlakatlarda MDDni davolash uchun tasdiqlangan . U  $\alpha_2$  adrenoceptorlarni bloklab, 5-HT<sub>2</sub> va 5-HT<sub>3</sub> receptorlarni selektiv inhibe qilib, markaziy noradrenergik va serotoninergik faollikni oshiradi. Akut davolash bosqichida mirtazapin antidepressant qayta qabul inhibitorlaridan tezroq ta’sir ko‘rsatadi . Asosiy yon ta’siri vazn ortishi, odatda davolashning dastlabki bosqichida kuzatiladi va keyin kamayadi .

### MMAs

Vortioxetin va vilazodon piperazinlar sinfiga kiradi va MMAs (multimodal antidepressantlar) deb ataladi, chunki vortioxetin ko‘p 5-HT receptorlariga bog‘lanadi (5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>3A</sub>, 5-HT<sub>7</sub> va 5-HT transporterlari) . Shu bois, vortioxetin 5-

HT, NE, DA, asetilxolin, gistamin, glutamat va GABA tizimlariga ta'sir qilishi mumkin. Klinik va preklinik tadqiqotlarda uning samaradorligi va chidamliligi boshqa antidepressantlar bilan solishtiriladi; eng keng tarqalgan yon ta'sirlar ko'ngil aynishi va bosh og'rishi. Vortioxetin jinssiy disfunktsiya va vazn ortish xavfi past va kognitiv funktsiyalarni yaxshilashga yordam beradi .

### Xulosa.

Xulosa qilib aytganda, Depressiya bugungi kunda dunyo bo'yicha eng keng tarqalgan ruhiy kasalliklardan biri bo'lib, insonning hayot sifati, mehnat faoliyati va ijtimoiy munosabatlariga salbiy ta'sir ko'rsatadi. Ushbu kasallikning rivojlanishida Serotonin, Dofamin, Glutamat va GABA kabi neyromediatorlar faoliyatining buzilishi asosiy omillardan biri hisoblanadi. Shu bilan birga, irsiy moyillik, kuchli stress, psixologik travmalar, gormonal o'zgarishlar hamda tashqi muhit omillari ham depressiyaning yuzaga kelishida muhim rol o'ynaydi. Hozirgi vaqtda Antidepressantlar depressiyani davolashning asosiy vositalari bo'lib, ular orasida SSRI, SNRI, trisiklik antidepressantlar va boshqa zamonaviy preparatlar keng qo'llaniladi. Mazkur dorilar bemorning kayfiyatini yaxshilash, hayotga qiziqishini oshirish va ruhiy holatini barqarorlashtirishga yordam beradi, biroq ayrim hollarda ularning ta'siri sekin boshlanishi hamda nojo'ya ta'sirlari kuzatiladi. Shu sababli yangi, samarali va xavfsiz preparatlarni yaratish dolzarb masala bo'lib qolmoqda. So'nggi yillarda Ketamin kabi tez ta'sir qiluvchi vositalarning amaliyotga kirib kelishi NMDA retseptorlari va glutamat tizimini o'rganish istiqbolli yo'nalish ekanini ko'rsatmoqda. Kelgusida depressiyaning kelib chiqish mexanizmlarini chuqur tadqiq etish, individual yondashuv asosida davolash usullarini takomillashtirish hamda nojo'ya ta'siri kam bo'lgan yangi avlod antidepressantlarini ishlab chiqish tibbiyotning muhim vazifalaridan biri bo'lib qoladi.

### Foydalanilgan adabiyotlar

- 1.Nemeroff CB. Recent advances in the neurobiology of depression. *Psychopharmacol Bull.* 2002; 36(Suppl 2): 6-23.
- 2.Li Z, Ruan M, Chen J, Fang Y. Major depressive disorder: advances in neuroscience research and translational applications. *Neurosci Bull.* 2021; 37(6): 863-880.
- 3.De-Miguel FF, Trueta C. Synaptic and extrasynaptic secretion of serotonin. *Cell Mol Neurobiol.* 2005; 25(2): 297-312.
- 4.Maes M, Yirmiya R, Noraberg J, et al. The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression. *Metab Brain Dis.* 2009; 24(1): 27-53.
- 5.Deakin JF, Graeff FG. 5-HT and mechanisms of defence. *J Psychopharmacol.* 1991; 5(4): 305-315.

6. Xue Y, Liang H, Yang R, Deng K, Tang M, Zhang M. The role of pro- and mature neurotrophins in the depression. *Behav Brain Res.* 2021; 404:113162.
7. Babaev O, Cruces Solis H, Arban R. Dopamine modulating agents alter individual subdomains of motivation-related behavior assessed by touchscreen procedures. *Neuropharmacology.* 2022:109056.
8. Salamone JD, Ecevitoglu A, Carratala-Ros C, et al. Complexities and paradoxes in understanding the role of dopamine in incentive motivation and instrumental action: Exertion of effort vs. anhedonia. *Brain Res Bull.* 2022; 182: 57-66.
9. Mercuri NB, Federici M, Rizzo FR, et al. Long-term depression of striatal DA release induced by mGluRs via sustained hyperactivity of local cholinergic interneurons. *Front Cell Neurosci.* 2021; 15:798464.
1032. Duval F, Mokrani MC, Erb A, Gonzalez Lopera F, Danila V, Tomsa M. Neuroendocrine assessment of dopaminergic function during antidepressant treatment in major depressed patients. *Brain Sci.* 2021; 11(4):425.
11. Zaghmi A, Perez-Mato M, Dopico-Lopez A, Candamo-Lourido M, Campos F, Gauthier MA. New perspectives for developing therapeutic bioconjugates of metabolite-depleting enzymes: lessons learned combating glutamate excitotoxicity. *Biomacromolecules.* 2022;23:1864-1872.
12. Li MX, Li Q, Sun XJ, et al. Increased Homer1-mGluR5 mediates chronic stress-induced depressive-like behaviors and glutamatergic dysregulation via activation of PERK-eIF2alpha. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2019; 95:109682.
13. Chen Y, Shen M, Liu X, Xu J, Wang C. The regulation of glutamate transporter 1 in the rapid antidepressant-like effect of ketamine in mice. *Front Behav Neurosci.* 2022; 16:789524.
14. Tomasetti C, Montemitro C, Fiengo ALC, et al. Novel pathways in the treatment of major depression: focus on the glutamatergic system. *Curr Pharm Des.* 2019; 25(4): 381-387.
15. Hashimoto K. The role of glutamate on the action of antidepressants. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011; 35(7): 1558-1568.
16. Gray AL, Hyde TM, Deep-Soboslay A, Kleinman JE, Sodhi MS. Sex differences in glutamate receptor gene expression in major depression and suicide. *Mol Psychiatry.* 2015; 20(9): 1057-1068.
18. Chandley MJ, Szebeni A, Szebeni K, et al. Elevated gene expression of glutamate receptors in noradrenergic neurons from the locus coeruleus in major depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014; 17(10): 1569-1578.

19. Musazzi L, Treccani G, Mallei A, Popoli M. The action of antidepressants on the glutamate system: regulation of glutamate release and glutamate receptors. *Biol Psychiatry*. 2013; 73(12): 1180-1188.
20. Kadriu B, Musazzi L, Henter ID, Graves M, Popoli M, Zarate CA, Jr. Glutamatergic neurotransmission: pathway to developing novel rapid-acting antidepressant treatments. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2019; 22(2): 119-135.
21. Beurel E, Grieco SF, Amadei C, Downey K, Jope RS. Ketamine-induced inhibition of glycogen synthase kinase-3 contributes to the augmentation of alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid (AMPA) receptor signaling. *Bipolar Disord*. 2016; 18(6): 473-480.
22. Gould TD, O'Donnell KC, Dow ER, Du J, Chen G, Manji HK. Involvement of AMPA receptors in the antidepressant-like effects of lithium in the mouse tail suspension test and forced swim test. *Neuropharmacology*. 2008; 54(3): 577-587.
23. Duman RS, Sanacora G, Krystal JH. Altered connectivity in depression: GABA and glutamate neurotransmitter deficits and reversal by novel treatments. *Neuron*. 2019; 102(1): 75-90.
24. Zhang X, Liu Y, Hong X, et al. NG2 glia-derived GABA release tunes inhibitory synapses and contributes to stress-induced anxiety. *Nat Commun*. 2021; 12(1): 5740.
25. Lowes DC, Chamberlin LA, Kretsge LN, et al. Ventral tegmental area GABA neurons mediate stress-induced blunted reward-seeking in mice. *Nat Commun*. 2021; 12(1): 3539.
26. Farrell MR, Esteban JSD, Faget L, Floresco SB, Hnasko TS, Mahler SV. Ventral pallidum GABA neurons mediate motivation underlying risky choice. *J Neurosci*. 2021; 41(20): 4500-4513.
27. Petty F, Trivedi MH, Fulton M, Rush AJ. Benzodiazepines as antidepressants: does GABA play a role in depression? *Biol Psychiatry*. 1995; 38(9): 578-591.
28. Ghosal S, Hare B, Duman RS. Prefrontal cortex GABAergic deficits and circuit dysfunction in the pathophysiology and treatment of chronic stress and depression. *Curr Opin Behav Sci*. 2017; 14: 1-8.
29. Fee C, Banasr M, Sibille E. Somatostatin-positive gamma-aminobutyric acid interneuron deficits in depression: cortical microcircuit and therapeutic perspectives. *Biol Psychiatry*. 2017; 82(8): 549-559.
30. Rajkowska G, O'Dwyer G, Teleki Z, Stockmeier CA, Miguel-Hidalgo JJ. GABAergic neurons immunoreactive for calcium binding proteins are reduced in the prefrontal cortex in major depression. *Neuropsychopharmacology*. 2007; 32(2): 471-482.

31.Schur RR, Draisma LW, Wijnen JP, et al. Brain GABA levels across psychiatric disorders: a systematic literature review and meta-analysis of (1) H-MRS studies. *Hum Brain Mapp.* 2016; 37(9): 3337-3352.

32.Mann JJ, Oquendo MA, Watson KT, et al. Anxiety in major depression and cerebrospinal fluid free gamma-aminobutyric acid. *Depress Anxiety.* 2014; 31(10): 814-821.

33.Guilloux JP, Douillard-Guilloux G, Kota R, et al. Molecular evidence for BDNF- and GABA-related dysfunctions in the amygdala of female subjects with major depression. *Mol Psychiatry.* 2012; 17(11): 1130-1142.

34.Karolewicz B, Maciag D, O'Dwyer G, Stockmeier CA, Feyissa AM, Rajkowska G. Reduced level of glutamic acid decarboxylase-67 kDa in the prefrontal cortex in major depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2010; 13(4): 411-420.