

Є. М. Денисов

# КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНА ФЕНОТИПІЗАЦІЯ ТРИВОЖНО-ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДІВ ПРИ ВОЄННОМУ ДИСТРЕСІ ЯК ОСНОВА ПЕРСОНАЛІЗОВАНОЇ ПСИХІАТРІЇ: ТЕОРЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ТА ТЕРАПЕВТИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ

Ye. M. Denysov

## CLINICAL-PATHOGENETIC PHENOTYPING OF ANXIETY-DEPRESSIVE DISORDERS IN WAR-RELATED DISTRESS AS THE BASIS OF PERSONALIZED PSYCHIATRY: THEORETICAL RATIONALE AND THERAPEUTIC PERSPECTIVES

**Ключові слова:** тривожно-депресивні розлади, воєнний дистрес, патогенетичні фенотипи, персоналізована психіатрія, нейрозапалення, оксидативний стрес, BDNF, ГГН-вісь, біомаркери, фармакогеноміка, ПТСР, резистентність до лікування

**Keywords:** anxiety-depressive disorders, war-related distress, pathogenetic phenotypes, personalized psychiatry, neuroinflammation, oxidative stress, BDNF, HPA axis, biomarkers, pharmacogenomics, PTSD, treatment resistance

Повномасштабна збройна агресія російської федерації проти України зумовила масштабну кризу психічного здоров'я населення. За прогнозами ВООЗ, близько 9,6 мільйонів українців можуть страждати на психічні розлади, серед яких провідне місце посідають тривожно-депресивні розлади (ТДР). Патогенетична гетерогенність ТДР зумовлює недостатню ефективність уніфікованої фармакотерапії та потребу переходу до персоналізованої психіатрії. Метою огляду є теоретичне обґрунтування моделі клініко-патогенетичних фенотипів ТДР при воєнному дистресі та визначення терапевтичних перспектив фенотип-орієнтованого підходу. На підставі аналізу сучасних наукових даних описано п'ять патогенетичних фенотипів, зокрема нейрозапальний, окислювально-метилаційний, нейротрофічно-дисрегуляторний, стрес-дисрегуляторний та нейромедіаторно-дисрегуляторний. Для кожного фенотипу охарактеризовано провідні нейробіологічні механізми, специфічні біомаркери та диференційовані терапевтичні підходи. Обґрунтовано переваги фенотип-орієнтованого підходу, а саме підвищення частоти терапевтичної відповіді, скорочення часу до ремісії, об'єктивний моніторинг ефективності лікування, стратифікація ризику несприятливого перебігу та фармакогеномне прогнозування. Запропонована модель клініко-патогенетичних фенотипів ТДР при воєнному дистресі створює наукову основу для впровадження персоналізованої психіатричної допомоги постраждалому населенню України.

The full-scale armed aggression of the russian federation against Ukraine has triggered a massive mental health crisis. According to WHO projections, approximately 9.6 million Ukrainians may suffer from mental disorders, with anxiety-depressive disorders (ADD) being the most prevalent. The pathogenetic heterogeneity of ADD determines the low efficacy of unified pharmacotherapy and the necessity to transition to personalized psychiatry. The aim of this review is to theoretically substantiate a model of clinical-pathogenetic phenotypes of ADD in war-related distress and to define the therapeutic perspectives of a phenotype-oriented approach. Based on an analysis of current scientific data, five pathogenetic phenotypes are described as well as neuroinflammatory, oxidative-methylation, neurotrophic-dysregulatory, stress-dysregulatory and neuromediator-dysregulatory. For each phenotype, the leading neurobiological mechanisms, clinical profile, specific biomarkers, and differentiated therapeutic approaches are characterized. The advantages of the phenotype-oriented approach are substantiated: increased rate of therapeutic response, reduced time to remission, objective monitoring of treatment efficacy, risk stratification, and pharmacogenomic prediction. The proposed model provides a scientific basis for implementing personalized psychiatric care for the affected population of Ukraine.

Повномасштабна збройна агресія російської федерації проти України, розпочата у лютому 2022 року, спричинила безпрецедентну гуманітарну катастрофу та зумовила масштабну кризу психічного здоров'я серед цивільного та військового населення. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), кожна п'ята особа (22 %), що пережила збройний конфлікт, страждатиме на депресію, тривожний розлад, посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), біполярний розлад або шизофренію [1]. ВООЗ прогнозує, що в Україні близько 9,6 мільйонів осіб можуть мати ті чи ті психічні розлади, і в умовах три-

валого воєнного стресу ця кількість має тенденцію до подальшого збільшення, що актуалізує потребу у впровадженні ефективних стратегій психічного здоров'я [2].

Тривожно-депресивні розлади (ТДР) посідають провідне місце серед психічної патології воєнного часу. За даними когортного дослідження Mental Health Assessment of the Population of Ukraine (2024), поширеність депресивної симптоматики серед дорослих українців лежить у межах від 19,6 % до 54,8 %, тривожних розладів — від 3,7 % до 33,4 %, ПТСР — від 15,0 % до 41,2 % залежно від регіону та ступеня воєнного впливу [3]. За даними Baker L. D. et al. (2024), у осіб, які зазнали впливу воєнного стресу,

найпоширенішими коморбідними психічними розладами є ПТСР, депресія та генералізований тривожний розлад, симптоми яких формують єдиний взаємопов'язаний психопатологічний механізм [4].

Воєнний дистрес є особливою формою хронічного психотравматичного впливу, що відрізняється тривалістю, інтенсивністю та системним впливом на організм. В умовах війни хронічний стрес є одним із провідних чинників розвитку ТДР і зумовлений взаємодією нейробіологічних процесів, зокрема дисфункцією гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової (ГН) осі, змінами нейромедіаторних систем, активацією нейрозапалення та метаболічними порушеннями. Тривала активація ГН-осі призводить до порушення регуляції кортизолу з розвитком гіперкортизолемії, що має нейротоксичний ефект, супроводжується зниженням нейропластичності та зменшенням об'єму гіпокампа — структури, яка відіграє ключову роль у регуляції емоцій, настрю та пам'яті [5].

Зазначені процеси супроводжуються структурно-функціональними порушеннями у префронтальній і передній пояській корі, гіпокампі, мигдалеподібному тілі, інсулі та стріатумі. Одночасно з цим спостерігається зниження рівня нейротрофічного фактору головного мозку (Brain-derived neurotrophic factor, BDNF), розвиток нейрозапалення та порушення енергетичного метаболізму нейронів. У сукупності зазначені механізми зумовлюють зниження синаптичної пластичності, сприяють структурним змінам у мозку та призводять до формування стійких афективних порушень [6].

Нейробіологічні порушення формують складну та різноманітну основу ТДР, що безпосередньо відображається на ефективності їх лікування. Основна причина полягає у патогенетичній гетерогенності психічних розладів. ТДР формуються у пацієнтів за різними нейробіологічними механізмами, які клінічно можуть виглядати подібно. Навіть сучасні та ефективні препарати демонструють помірні результати, якщо їх призначають без урахування індивідуальних патогенетичних особливостей. Наприклад, дулоксетин забезпечував клінічно значущий ефект приблизно в одного з дев'яти пацієнтів [7; 8]. Це свідчить не про неефективність препарату, а про невідповідність механізму його дії патогенетичному процесу, який домінує у конкретного хворого.

Сучасна фармакотерапія ТДР має низку суттєвих обмежень. За даними дослідження STAR\*D, ремісія після першого курсу антидепресивної терапії досягається лише у 28—33 % пацієнтів, тоді як навіть після кількох послідовних етапів лікування сумарна частота ремісії становить близько 67 %, водночас до третини пацієнтів залишаються резистентними до лікування [9]. Антидепресанти зазвичай починають діяти через 2—4 тижні, а повний ефект формується протягом 6—8 тижнів. Відсутність надійних маркерів терапевтичної відповіді означає, що бракує об'єктивних інструментів для визначення ефективності препарату у конкретного пацієнта.

Вибір терапії часто базується на клінічному досвіді, переносимості та доступності препаратів, тобто фактично на основі емпіричної стратегії «спроб і помилок» [10].

Результати дослідження B-SNIP (Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes) продемонстрували, що пацієнти з однаковими діагнозами можуть належати до певних нейробіологічних підтипів із різною функціональною організацією мозку та клінічною відповіддю на лікування, що підтверджує доцільність переходу від діагностичних категорій до біологічно обґрунтованої стратифікації [11]. Персоналізована, або так звана точна психіатрія передбачає формування індивідуального нейробіологічного профілю пацієнта та вибір терапії відповідно до його клініко-патогенетичних особливостей [12—14].

Метою цього огляду є теоретичне обґрунтування моделі клініко-патогенетичних фенотипів ТДР, пов'язаних із воєнним дистресом, а також визначення терапевтичних перспектив фенотип-орієнтованого підходу як основи персоналізованої допомоги постраждалому населенню України. Наукова концепція дослідження базується на положенні, що воєнний дистрес як специфічна форма хронічного психотравматичного впливу активує низку взаємопов'язаних патогенетичних механізмів, зокрема нейрозапальних, окислювально-метаболічних, нейротрофічних, стрес-регуляторних та нейромедіаторних порушень. Водночас у кожного пацієнта провідним є один із цих механізмів, що формує індивідуальний біологічний профіль психічного розладу та визначає доцільність диференційованого вибору фармакотерапії.

Використано метод інформаційного пошуку та аналітико-порівняльний метод з узагальненням епідеміологічних даних щодо поширеності ТДР серед постраждалого населення України, аналізом патогенетичних механізмів їх формування та систематизацією наявних даних про зв'язок між клініко-біомаркерними профілями та терапевтичною відповіддю на антидепресанти. Пошук проведено у базах даних PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science та Cochrane Library, PsycINFO, Google Scholar за 2015—2025 pp. Пошукові запити включали терміни: «anxiety-depressive disorders», «war-related distress», «neuroinflammatory phenotype depression», «oxidative stress methylation depression», «BDNF neuroplasticity PTSD», «HPA axis dysregulation war», «pharmacogenomics antidepressants», «precision psychiatry biomarkers», «epigenetic PTSD military», «FKBP5 NR3C1 cortisol depression».

## 1. Нейрозапальний фенотип тривожно-депресивних розладів

Нейрозапалення — це запальна реакція у ЦНС, що виникає за участю гліальних клітин, переважно мікроглії та астроцитів, яку розглядають як ключовий патогенетичний механізм ТДР, та поєднує імунні, нейрохімічні, нейропластичні порушення

й оксидативний стрес. Підвищені рівні запальних біомаркерів виявляють приблизно у 25—27 % пацієнтів з великим депресивним розладом (ВДР) та пов'язані з несприятливими результатами лікування моноамінергічними антидепресантами [15].

Основним механізмом впливу нейрозапалення на психічний стан є дисрегуляція нейромедіаторних систем. Стимуляція ферменту індоламін-2,3-діоксигенази (IDO) призводить до зниження рівня триптофану та активації кінуренінового шляху, що супроводжується зменшенням серотонінергічної нейротрансмісії та накопиченням нейротоксичних метаболітів, зокрема хінолінової кислоти, що сприяє ексайтотоксичності та нейрональному ушкодженню [16]. У фізіологічних умовах мікроглія здійснює постійний моніторинг мікрооточення мозку. Під впливом стресу або ушкодження вона переходить у активований (M1) стан, змінює форму на амебоїдну та інтенсивно синтезує прозапальні медіатори.

Астроцити — це найчисленніші гліальні клітини мозку, які забезпечують метаболічну підтримку нейронів, регулюють рівень нейромедіаторів та підтримують цілісність гематоенцефалічного бар'єра. У відповідь на запальні стимули вони переходять у реактивний стан із підвищеною експресією гліального фібрилярного кислого білка (GFAP) та продукуванням прозапальних цитокінів, зокрема інтерлейкіну-6 (IL-6), інтерлейкіну-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), інтерлейкіну-12 (IL-12), інтерлейкіну-18 (IL-18) та фактору некрозу пухлини- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Хронічний стрес підтримує активацію обох типів гліальних клітин із посиленням вивільненням прозапальних цитокінів, що сприяє формуванню та збереженню тривожно-депресивної симптоматики [17].

Сучасні уявлення про нейрозапалення при ТДР передбачають активну участь периферичних імунних клітин, що проникають у мозок через порушений гематоенцефалічний бар'єр. У пацієнтів із ВДР виявляють збільшення частки прозапальних моноцитів (CD14+, CD16+), що супроводжується підвищенням рівнів IL-6 та TNF- $\alpha$ . Активація Т-хелперних клітин 17 типу посилює нейрозапалення та сприяє розвитку депресії, тоді як регуляторні Т-клітини виконують захисну функцію, знижуючи надмірну імунну відповідь. Порушення цілісності гематоенцефалічного бар'єра є самостійним патогенетичним чинником розвитку ТДР, зокрема TNF- $\alpha$  стимулює продукування матричних металопротеїназ, що руйнують білки щільних контактів ендотеліальних клітин та компоненти позаклітинного матриксу, підвищуючи проникність бар'єра та створюючи умови для накопичення нейротоксичних речовин у нейронах [18].

Серед прозапальних цитокінів, пов'язаних із ТДР, найбільш показовим є підвищення рівнів TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  та IL-6, що підтверджено у численних клінічних дослідженнях та метааналізах. За даними системного аналізу 107 рандомізованих клінічних досліджень (РКД), у пацієнтів із ВДР спостерігаються

підвищені рівні С-реактивного протеїну (CRP), IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-12, IL-18, тоді як рівень IL-4 є зниженим, що відображає зсув у бік прозапального профілю [19].

Інтерлейкін-6 є провідним прогностичним маркером, саме його підвищення пов'язане з тяжким розвитком ТДР та може бути предиктором розвитку захворювань, зокрема у осіб із раннім травматичним досвідом. Фактор некрозу пухлини- $\alpha$  переважно пов'язаний із резистентністю до антидепресивної терапії та безпосередньо впливає на серотонінову систему через регуляцію транспортера серотоніну (5-HTT). Інтерлейкін-1 $\beta$ , активуючи IDO, знижує доступність серотоніну та підвищує рівень кортизолу. Інтерлейкін-18 стимулює продукування інших прозапальних цитокінів та пов'язаний з дисрегуляцією настрою та тяжкістю депресії [20].

Особливе клінічне значення має визначення рівня CRP як найбільш доступного біомаркера нейрозапального фенотипу. Підвищення його понад 3 мг/л пов'язане з формуванням характерного симптомокомплексу, зокрема появою ангедонії, втоми та психомоторного сповільнення, а також пов'язане зі зниженням ефективності терапії селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (CІ33С) та підвищеним ризиком розвитку ПТСР і серцево-судинних захворювань [21]. Хінолінова кислота є метаболітом кінуренінового шляху і може бути біомаркером тяжкості депресії та суїцидального ризику, оскільки її накопичення у мозковій тканині безпосередньо пов'язано з вираженістю нейротоксичного ушкодження нейронів. Підвищення співвідношення кінуреніну до триптофану відображає активацію IDO та дає підставу розглядати їх як інтегральні біомаркери нейрозапального фенотипу [22].

Індивідуальна схильність до нейрозапалення визначається генетичними варіантами генів прозапальних цитокінів. Варіант гена CRP (rs1130864) пов'язаний з вищим ризиком ПТСР та депресії. Поліморфізми генів IL-1 $\alpha$  та IL-1 $\beta$  (rs17561 та rs16944) асоційовані з підвищеним продукуванням IL-1 та більшим ризиком депресії, а також корелюють з недостатньою відповіддю на антидепресивну терапію. Варіант гена IL6-174G>C (G-алель) пов'язаний з підвищенням продукування IL-6 та вираженішою стрес-реактивністю й високим ризиком депресії [23]. Водночас носійство А-алеля гена TNF $\alpha$ -308G>A пов'язане з вищими рівнями фактору некрозу пухлини, резистентністю до лікування та ангедонією [24].

Отже, нейрозапальний фенотип ТДР характеризується специфічним імунологічним профілем, клінічно значущими біомаркерами. Нейрозапалення є одним із провідних механізмів формування терапевтичної резистентності при ТДР, що обґрунтовує доцільність раннього біомаркерного скринінгу та впровадження патогенетично обґрунтованих протизапальних стратегій у комплексне лікування постраждалого населення в умовах воєнного дистресу.



## 2. Окислювально-метилаційний фенотип тривожно-депресивних розладів

Окислювально-метилаційний фенотип ТДР формується внаслідок двох взаємопов'язаних патогенетичних процесів, зокрема дисбалансу між утворенням активних форм кисню та антиоксидантним захистом, а також стрес-індукованих епігенетичних змін, передусім порушення метилювання ДНК стрес-регуляторних генів. Обидва процеси взаємопосилують один одного та формують патологічне замкнуте коло, що підтримує ТДР [25]. Хронічний воєнний дистрес є потужним тригером для цього патогенезу, саме стрес запускає каскадне збільшення продукування активних форм кисню, пероксиду водню, гідроксильного радикала та пероксинітриду, що перевищує компенсаторні можливості антиоксидантних систем організму [26].

Центральними біохімічними маркерами оксидативного стресу при ТДР є продукти пероксидації ліпідів, зокрема малоновий діальдегід, та антиоксидантного захисту — супероксиддисмутаза, каталаза та глутатіонпероксидаза. За даними Sarapas C. et al. (2015), тяжкість депресії та порушення робочої пам'яті пов'язані з більшими концентраціями малонового діальдегіду у пацієнтів із ВДР як до, так і після антидепресивного лікування [27]. Дослідження у пацієнтів з генералізованим тривожним розладом показали, що підвищення концентрацій малонового діальдегіду та кортизолу відповідає більшій тяжкості тривоги, а зниження рівня глутатіонпероксидази саме погіршанню психічного стану. Після восьми тижнів приймання C133C показники оксидативного стресу нормалізувалися разом із клінічним покращенням стану [28], що обґрунтовує практичну цінність цих біомаркерів для контролю лікування антидепресантами.

Воєнний дистрес є потужним індуктором стійких епігенетичних порушень у стрес-регуляторних генах. У ветеранів і цивільних осіб із ПТСР виявляється змінений статус метилювання ДНК генів-регуляторів ГГН-осі, зокрема гена глюкокортикоїдного рецептора (NR3C1). Виявлення диференційованого метилювання генів парного бокс-фактору транскрипції 8 (PAX8) та гомеобоксного фактору транскрипції 1 (LHX1), що беруть участь у регуляції циркадних ритмів та сну у ветеранів, свідчить про полісистемний характер стрес-індукованих епігенетичних порушень. Незалежно від типу стресового впливу, найбільш стійкі епігенетичні зміни реєструють у генах NR3C1, рецептора окситоцину (OXTR), транспортера серотоніну (SLC6A4) та нейротрофічного фактору головного мозку [29].

Надмірне метилювання промоторної ділянки гена NR3C1 пригнічує синтез глюкокортикоїдних рецепторів (GR), порушуючи здатність ГГН-осі до саморегуляції за механізмом негативного зворотного зв'язку. Психотравматичний досвід, особливо у ранньому віці, закріплює цей ефект через зниження ацетилювання гістонів та посилення метилювання ДНК, внаслідок чого хроматин генів GR та BDNF набуває

надмірно компактної структури, що унеможливлює зв'язування транскрипційних факторів [30].

Окремої уваги заслуговує порушення метилювання гена BDNF. Саме у пацієнтів із ПТСР виявлено підвищений рівень метилювання BDNF як у периферичній крові, так і в гіпокампі та мигдалеподібному тілі. Ступінь метилювання BDNF пов'язаний з порушенням секреції кортизолу та вираженістю тривоги і є предиктором ризику розвитку ПТСР після психотравматичного впливу [31].

За результатами найбільшого метааналізу порушення метилювання ДНК при стрес-асоційованих психічних розладах ( $n = 1896$ ), виявлено стійке гіпометилювання гена репресора арилвуглеводного рецептора (AHRR), що пов'язане зі зниженням рівня кінуреніну, та є молекулярним механізмом посилення нейрозапалення при ПТСР. Аналіз профілів метилювання ДНК у ветеранів виявив два біологічно відмінні біотики. Зокрема, тип G2 характеризувався вищим генетичним ризиком розвитку ПТСР та вираженішими змінами метилювання ДНК, що підтверджено у чотирьох незалежних когортах пацієнтів [32].

Іншою патогенетичною ланкою окислювально-метилаційного фенотипу ТДР є дисрегуляція одноуглецевого обміну, зокрема біохімічного шляху, що поєднує метаболізм фолатів і гомоцистеїну та забезпечує донорство метильних груп для процесу метилювання ДНК, РНК, гістонів і синтезу нейромедіаторів. Ключовим регуляторним ферментом у метилюванні є метилентетрагідрофолатредуктаза (MTHFR), що каталізує синтез 5-метилтетрагідрофолату (5-MTHF) — активної форми фолату, потрібної для утворення S-аденозилметоніну — головного донора метильних груп в організмі [33].

Метааналіз 81 РКД (2022) підтвердив, що носії генотипу TT MTHFR C677T мають удвічі вищий ризик депресії як порівняти з носіями генотипу CC. Підвищене продукування активних форм кисню внаслідок гіпергомоцистеїнемії виснажує антиоксидантний захист та знижує рівень відновленого глутатіону, замикаючи патологічне коло між порушенням метилювання та оксидативним стресом [34].

За даними дослідження Mech A. W. et al. (2016), лікування відновленими вітамінами групи B у носіїв поліморфізму генів MTHFR C677T або A1298C із ВДР приводило до ремісії у 42 % пацієнтів протягом 8 тижнів, що супроводжувалося зниженням рівня гомоцистеїну в середньому на 35 % у більшості респондерів [35]. Крім того, специфічна алельна комбінація (CA) гена MTHFR визначала кращу відповідь на інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (I33CH) як порівняти з іншими класами антидепресантів, що робить генотипування MTHFR практично значущим інструментом для персоналізованого призначення фармакотерапії при цьому фенотипі [36].

Отже, окислювально-метилаційний фенотип є патогенетично самостійним варіантом ТДР, в основі якого лежить взаємопосилення двох процесів,

зокрема оксидативного стресу та порушення метилювання ДНК стрес-регуляторних генів. Ці молекулярні зміни формують стійке патологічне коло, що підтримує хронічний перебіг психічного розладу, погіршує когнітивне функціонування та знижує відповідь на стандартну антидепресивну терапію.

### 3. Нейротрофічно-дисрегуляторний фенотип тривожно-депресивних розладів

Особливе місце в сучасній нейронауці посідає концепція «нейротрофічно-дисрегуляторного фенотипу», запропонована Lima Giacobbo B. et al. (2019), що об'єднує характерний комплекс ознак, зокрема стійко низькі рівні BDNF у крові та спинномозковій рідині, зменшення об'єму та спрощення будови гіпокампа, пригнічення нейрогенезу, порушення пам'яті та виконавчих функцій, підвищену вразливість до стресу та знижену здатність до відновлення. На відміну від «класичної» депресії, такі пацієнти гірше реагують на стандартні антидепресанти та потребують цільових підходів, спрямованих на відновлення нейротрофічної підтримки мозку [37].

За даними метааналізу ENIGMA-MDD (2020), об'єм гіпокампа при рекурентній депресії скорочується в середньому на 10—15 %, водночас кожний новий депресивний епізод та тривалий перебіг розладу без лікування поглиблюють цю структурну зміну гіпокампа. Подібні зміни охоплюють і префронтальну кору (ПФК), яка керує прийняттям рішень (дорсолатеральна ПФК) та стримуванням емоцій (вентромедіальна ПФК) через зменшення її об'єму, тоді як мигдалина, яка є центром обробки страху і тривоги, навпаки, збільшується в розмірі [38].

За даними функціональної нейровізуалізації, депресія супроводжується вираженим дисбалансом між найважливішими мозковими мережами, зокрема мережа пасивного режиму, що забезпечує внутрішню розумову активність, демонструє патологічну гіперактивність, що лежить в основі персистуючого негативного мислення, тоді як функціональна зв'язність між лімбічними структурами та кірковими зонами когнітивного контролю достовірно знижується. Kaiser R. H. et al. (2015) встановили, що надмірний зв'язок між поясною корою та мигдалиною під час сприйняття негативних стимулів прямо пов'язаний з вираженістю ангедонії та тривоги [39].

BDNF є стрижневим нейротрофіном, що регулює виживання нейронів, синаптичну пластичність та нейрогенез. BDNF реалізує свій нейротрофічний ефект через рецептори тропоміозин-спорідненої кінлази B та нейротрофіну p75, що відіграє важливу роль у пластичності глутаматергічних та ГАМКергічних синапсів, а також впливає на серотонінергічну та дофамінергічну нейротрансмісію. Знижений рівень сироваткового BDNF є одним із найбільш відтворюваних біологічних маркерів депресії [40].

Хронічний психосоціальний стрес є потужним індуктором BDNF-дефіциту через декілька взаємопов'язаних механізмів. По-перше, гіперактивація ГГН-осі призводить до надмірного вивільнення

кортизолу, який через GR безпосередньо пригнічує транскрипцію гена BDNF у нейронах гіпокампа. По-друге, надмірна активація глутамату в умовах ексайтотоксичного стресу зменшує активність транскрипційного активатора гена BDNF. По-третє, хронічне запалення супроводжується підвищенням рівнів прозапальних цитокінів (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ), які через активацію ядерного фактора каппа-B пригнічують нейротрофічну підтримку та гальмують утворення нових нейронів у гіпокампі, що спричиняє дендритну атрофію, втрату дендритних шипів у ділянках CA1 та CA3 гіпокампа та зменшення нейрогенезу в зубчастій звивині [41].

Клінічні дані підтверджують, що у пацієнтів із ТДР рівень BDNF у крові значно нижчий, ніж у здорових осіб. Метааналіз Molendijk M. L. et al. (2014), що охопив 113 РКД, виявив чітку закономірність, що зниження рівня BDNF у крові прямо корелює з наростанням тяжкості депресивної симптоматики за шкалою Гамільтона (HDRS) [42]. Продемонстровано, що C133C антидепресанти, окрім їх впливу на серотонінову систему, відновлюють нейрогенез у гіпокампі. Саме цим пояснюється характерна затримка терапевтичного ефекту у них через те, щоб новоутворені нейрони дозріли та інтегрувались у нейронні ланцюги [43].

Проте не лише стрес та нейрозапалення визначають рівень нейропластичності мозку, важливу роль відіграє й генетична схильність. Ключовим генетичним чинником розвитку ТДР є поліморфізм Val66Met (rs6265) гена BDNF, розташованого на хромосомі 11p13. Він являє собою точкову заміну єдиного нуклеотиду гуаніну на аденін у 66-му кодоні пропептиду BDNF, внаслідок чого амінокислота валін (Val) замінюється на метіонін (Met) [44]. Носії алеля Met мають знижену секрецію зрілого BDNF, що проявляється порушенням пам'яті та підвищеним рівнем тривожності. Метааналіз 22 РКД за участю 14 233 осіб підтвердив, що алель Met суттєво посилює зв'язок між стресом та депресією. Носійство алеля Met у поєднанні з раннім стресовим досвідом пов'язано з меншим об'ємом гіпокампа і мигдалини та погіршенням робочої пам'яті. Показово, що саме поєднання генетичної схильності у носіїв Met та раннього стресу прогнозує зменшення сірої речовини гіпокампа і корелює з більш важкою депресією та когнітивною дисфункцією [45].

Генетичний варіант Val66Met визначає не лише клінічний стан та нейрокогнітивний профіль пацієнта, а й те, наскільки ефективною буде антидепресивна терапія. Поліморфізм Val66Met пов'язаний із тим, як пацієнт реагує на лікування антидепресантами, саме тому BDNF розглядають не лише як маркер наявності депресії, а й як предиктор ефективності терапії. Наукові дані підтверджують, що BDNF знижується при гострому ВДР, натомість успішне лікування антидепресантами його відновлює, водночас поліморфізм Val66Met визначає саме характер терапевтичної відповіді, а не ризик розвитку депресії як такої [43].

Отже, нейротрофічно-дисрегуляторний фенотип є патогенетично самостійним варіантом ТДР, в основі

якого лежить дефіцит BDNF, порушення нейропластичності та структурна атрофія гіпокампа. Генетичний поліморфізм Val66Met додатково визначає індивідуальну вразливість до цього фенотипу, його нейрокогнітивний профіль та відповідь на терапію антидепресантами.

#### 4. Стрес-дисрегуляторний фенотип тривожно-депресивних розладів

В основі стрес-дисрегуляторного фенотипу лежить дисфункція ГГН-осі. Саме вона визначає — як організм реагує на стрес, наскільки швидко «вмикається» тривога та чи здатен організм її «вимкнути». В умовах тривалого воєнного конфлікту в Україні цей фенотип набуває особливої клінічної значущості, адже саме хронічний воєнний дистрес є одним із найпотужніших тригерів ГГН-дисрегуляції. Клінічна картина цього фенотипу принципово відрізняється від «класичної» депресії. На перший план виступає постійна тривога, гіперзбудження, нездатність розслабитися навіть у безпечній обстановці, інтрузивна симптоматика, флешбеки, нічні жахи та нав'язливі спогади, труднощі з емоційною переробкою минулого травматичного досвіду та виражена соматовегетативна нестабільність [46].

ГГН-вісь є центральною нейроендокринною ланкою, що регулює реакцію організму на стрес. В нормі вона працює за принципом «запустити — зупинити», гіпоталамус виділяє кортикотропін-рилізінг гормон (КРГ), який стимулює гіпофіз виробляти адренокортикотропний гормон (АКТГ), а той в свою чергу — кортизол у надниркових залозах. Кортизол через GR гіпокампа та гіпофіза вмикає зворотний зв'язок та гальмує його власний синтез. При хронічному стресі тривала активація ГГН-осі порушує цю регуляцію та посилює оксидативний стрес, що сприяє клітинному пошкодженню та нейрозапаленню, яке додатково поглиблює депресивну симптоматику. Цитокіни, що виділяються під час запальних реакцій, діють на гіпоталамус і стимулюють додаткове виділення КРГ та АКТГ, ще більше посилюючи активацію ГГН-осі. Так формується замкнене патологічне коло: «стрес — запалення — більше стресу». Хронічна активація ГГН-осі призводить до дендритної атрофії, втрати синаптичних шипів, пригнічення нейрогенезу та зменшення об'єму гіпокампа, що сукупно порушує когнітивні функції, формування пам'яті та емоційну регуляцію [47].

Провідним молекулярним регулятором ГГН-осі є FK506-зв'язувальний білок (FKBP5) — молекулярний ко-шаперон глюкокортикоїдного рецепторного комплексу, що контролює чутливість GR до кортизолу. Т-алель гена FKBP5 є «ризиковим», зокрема він посилює вплив цього білка, затримує зворотний зв'язок та підвищує резистентність GR, що у разі поєднання з раннім травматичним досвідом суттєво підвищує ризик розвитку ПТСР та депресії [48].

Нейровізуалізаційні дослідження підтвердили, що носії Т-алеля гена FKBP5, які пережили психічну травму, демонструють ослаблені функціональні

зв'язки між гіпокампом та передньою поясною корою, і цей ефект спостерігається незалежно від наявності діагнозу ПТСР [49].

Проте генетична вразливість до стрес-дисрегуляторного фенотипу не обмежується лише поліморфізмом FKBP5. Одночасно із ГГН-осьовими механізмами важливу самостійну роль у регуляції стресової відповіді відіграє окситоцинергічна система через власний нейробіологічний шлях, що визначає здатність людини отримувати соціальну підтримку та відновлюватися після травми. Поліморфізм гена OXTR (rs53576 G>A) відіграє самостійну роль у стрес-регуляції через окситоцинергічний механізм [50]. Носії мінорного А-алеля демонструють підвищений ризик психічних розладів, пов'язаних зі стресом. Поширеність ПТСР серед осіб з тривожно-уникаючим стилем прихильності та наявністю А-алеля становила 23,9 % проти 2,0 % у носіїв G-алеля із соціально гармонійними стосунками. У осіб із ПТСР виявляються нижчі базальні рівні окситоцину, а дисрегуляція окситоцинової системи є добре відомим біомаркером патофізіології ПТСР [51].

Отже, стрес-дисрегуляторний фенотип є патогенетично самостійним варіантом ТДР, в основі якого лежить хронічна дисфункція ГГН-осі, що підсилюється генетичними поліморфізмами FKBP5 rs1360780 та OXTR rs53576. Взаємодія цих молекулярних механізмів із раннім травматичним досвідом або воєнним дистресом формує цей специфічний нейробіологічний профіль через порушену стресову реактивність, ослаблення функціональних зв'язків між гіпокампом та регуляторними зонами префронтальної кори, дефіцит окситоцинергічної стресорезилієнтності та атрофію гіпокампа.

#### 5. Нейромедіаторно-дисрегуляторний фенотип тривожно-депресивних розладів

Нейромедіаторно-дисрегуляторний фенотип є «первинним» патогенетичним варіантом ТДР, що характеризується генетично детермінованим порушенням синтезу, транспорту та взаємодії моноамінів та ГАМК за відсутності домінантних нейрозапальних, нейротрофічних або стрес-реактивних порушень. Хронічний стрес зумовлює дисрегуляцію трьох провідних нейромедіаторних систем, саме серотонінергічної, дофамінергічної та ГАМКергічної, та формує стійкі функціональні порушення нейротрансмісії, що клінічно характеризується розгорнутим ТДР [52].

Генетична детермінованість нейромедіаторно-дисрегуляторного фенотипу найбільш переконливо простежується на прикладі дофамінергічної системи. Центральним молекулярним регулятором доступності дофаміну в ПФК є катехол-О-метилтрансфераза (COMT), фермент, поліморфізм якого визначає індивідуальний нейрохімічний профіль пацієнта та його чутливість до антидепресивної терапії. Носії генотипу Val/Val мають вищу активність ферменту COMT, що призводить до нижчого рівня дофаміну в ПФК та слабшої постсинаптичної активації дофамінергічних (D1) нейронів, таким способом послаблюючи



кортикальний контроль над лімбічною системою. Це виражається у зниженні виконавчих функцій, погіршенні робочої пам'яті, підвищеній чутливості до стресових стимулів та схильності до тривожних розладів [53].

Варто зазначити, що генотип COMT 158Val/Val є значущим предиктором гіршої відповіді на антидепресивну терапію після 4—6 тижнів лікування, що обґрунтовує доцільність ад'ювантного призначення засобів, які підвищують дофамінергічну доступність, зокрема бупропіон, вортиоксетин, агометалін, носіям Val/Val-генотипу. Водночас Met-алель COMT пов'язаний з кращою відповіддю на антидепресивне лікування та підвищеною активністю лімбічної системи та ПФК [54].

Проте дофамінергічна дисфункція є лише одним із компонентів цього фенотипу. Повна клінічна симптоматика ТДР формується через одночасне залучення серотонінергічної та ГАМКергічної систем, кожна з яких робить свій внесок у виникнення тривоги та депресії через власні генетично детерміновані механізми.

Серотонінергічна система є найбільш дослідженою в патогенезі ТДР. Генетична варіація поліморфної ділянки гена транспортера серотоніну (5-HTTLPR), яка являє собою варіабельну кількість повторів у промоторній ділянці гена SLC6A4, безпосередньо визначає, скільки серотоніну буде синтезовано в нейроні. Короткий (S) алель гену пов'язаний зі зниженою транскрипцією та меншою кількістю транспортерів серотоніну в синаптичній щілині як порівняти з довгим (L) алелем [55].

Систематичний огляд і метааналіз 82 РКД підтвердив, що носії генотипів LL або LS мали вищу вірогідність відповіді на терапію CІЗЗС як порівняти з носіями SS, що безпосередньо обґрунтовує генотипування 5-HTTLPR для персоналізованого вибору антидепресанта [56]. Водночас серотонінергічна система реалізує свої ефекти не лише через транспортний механізм, а й через рецепторну ланку. Серотонін взаємодіє з широким колом підтипів серотонінових рецепторів (5-HT<sub>1</sub>-5-HT<sub>7</sub>). Практично кожний підтип рецепторів залучений у патогенез тривоги та депресії через специфічні нейробіологічні механізми. Пресинаптичні ауторецептори (5-HT<sub>1A</sub> та 5-HT<sub>1B</sub>) регулюють вивільнення серотоніну за принципом зворотного зв'язку, тоді як постсинаптичні рецептори (5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, 5-HT<sub>7</sub>) модулюють активність глутаматергічних, дофамінергічних та норадренергічних нейронів [57].

Поліморфізм rs6295 у промоторній ділянці гена HTR1A (C-1019G) визначає щільність та активність пресинаптичних 5-HT<sub>1A</sub>-ауторецепторів, що регулюють вивільнення серотоніну за принципом зворотного зв'язку. Носії G-алеля HTR1A мають підвищену активність ауторецепторів, що пригнічує серотонінергічну передачу та підвищує вразливість до депресії та тривожних розладів [58]. Функціональні нейровізуалізаційні дослідження демонструють, що носії S-генотипу SLC6A4 із клінічною тривогою

та депресією мають знижену активацію мигдалини та передньої острівцевої кори у відповідь на негативні емоційні стимули, що свідчить про генотип-залежну зміну нейрональної реактивності в головних структурах емоційної регуляції мозку [59].

Разом з моноамінергічними системами, важливою патогенетичною ланкою нейромедіаторно-дисрегуляторного фенотипу є порушення ГАМКергічної нейротрансмісії. Патофізіологія ВДР пов'язана з дисфункцією міжмережевої взаємодії головного мозку, зокрема знижений рівень ГАМК та нейроактивних стероїдів виявлені у пацієнтів із депресією як порівняти зі здоровими особами, тоді як лікування антидепресантами нормалізує ці показники [60]. Зниження ГАМКергічної передачі у кортико-лімбічних відділах, зокрема у ПФК, передній поясній корі, гіпокампі та мигдалині є основним механізмом розвитку депресії. Застосування внутрішньовенної форми ендogenous нейростероїду алопрегнанолону продемонструвало клінічно значущий швидкий антидепресивний ефект на відміну від характерної затримки ефективності CІЗЗС до 4—6 тижнів від початку лікування [61].

Окрім нейростероїдної дисфункції, генетична детермінованість ГАМКергічного дефіциту реалізується через поліморфізми генів ГАМК-А рецепторів. Серед них особливе місце посідає поліморфізм GABRA2 T>C, зокрема варіант гена субодиниці  $\alpha_2$  рецептора ГАМК-А, що визначає індивідуальні відмінності тривожності, імпульсивності та чутливості до стресу. Нейровізуалізаційне дослідження Tan Y. et al. (2024) продемонструвало функціональний механізм впливу GABRA2 на розвиток тривожної депресії. Поліморфізми гена GABRA2 (rs11503014, rs279858, rs279871) були пов'язані зі зниженою функціональною активністю між мигдалиною та середньою лобовою звивиною — структурами, відповідальними за пригнічення надмірних тривожних реакцій [62].

Отже, нейромедіаторно-дисрегуляторний фенотип є тим варіантом ТДР, при якому генетична варіабельність найбільш прямо та передбачувано визначає вибір антидепресивної терапії. Комплексне генотипування COMT, 5-HTTLPR, HTR1A та GABRA2 дає змогу замінити метод «спроб і помилок» під час підбору антидепресантів на науково обґрунтовану персоналізовану фармакотерапію, що є одним із найбільш перспективних напрямків сучасної клінічної психіатрії.

Результати проведеного аналізу дають змогу сформулювати такі висновки.

1. Тривожно-депресивні розлади при воєнному дистресі визначаються патогенетично гетерогенними станами, що залежать від п'яти взаємопов'язаних, але клінічно та нейробіологічно відмінних фенотипів: нейрозапальний, окислювально-метиліційний, нейротрофічно-дисрегуляторний, стрес-дисрегуляторний та нейромедіаторно-дисрегуляторний. Кожному фенотипу притаманні специфічні симптомокомплекси, молекулярні маркери та диференційовані терапевтичні мішені.

2. Воєнний дистрес є потужним полімодальним стресором, що активує різні нейробиологічні патогенетичні механізми. Нейрозапалення виникає через хронічну імунну активацію, гіперпродукування прозапальних цитокінів та активацію симпато-адреналової системи. Окислювально-метиляційний дисбаланс — через надмірне утворення активних форм кисню, виснаження антиоксидантного захисту та стрес-індуковані епігенетичні зміни основних регуляторних генів. Нейротрофічно-дисрегуляторні порушення — через глюкокортикоїд-опосередковане пригнічення BDNF-сигналізації, атрофію гіпокампа та пригнічення нейрогенезу. Стрес-дисрегуляторний варіант — через стійку дисрегуляцію ГН-осі, епігенетичну модифікацію гена FKBP5 та дефіцит окситоцинергічної стресорезистентності.

3. За даними сучасної літератури, фенотип-орієнтований підхід до лікування ТДР демонструє суттєві переваги проти стандартної емпіричної терапії. Його впровадження забезпечує збільшення частоти терапевтичної відповіді, підтверджене в рандомізованих клінічних дослідженнях, скорочення часу до досягнення ремісії та пов'язане з цим зниження суїцидального ризику. Крім того, фенотип-орієнтований підхід забезпечує об'єктивний контроль ефективності лікування, дає змогу виявляти ризик несприятливого перебігу ще до початку терапії та передбачати відповідь на конкретний препарат, що зрештою скорочує час та вартість лікування завдяки відмові від невірних терапевтичних спроб.

4. Запропонована модель клініко-патогенетичних фенотипів ТДР при воєнному дистресі створює теоретичну основу для розроблення та впровадження протоколів персоналізованої психіатричної допомоги постраждалому населенню України, забезпечуючи перехід від емпіричного підбору антидепресантів до патогенетично обґрунтованої, фенотип-орієнтованої терапії як ключового принципу точної психіатрії.

### Список літератури / References

- Charlson F, van Ommeren M, Flaxman A, Cornett J, Whiteford H, Saxena S. New WHO prevalence estimates of mental disorders in conflict settings: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2019;394(10194):240-248. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30934-1
- World Health Organization. *Scaling-up mental health and psychosocial services in war-affected regions: best practices from Ukraine*. Geneva : WHO, 2022. URL: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/scaling-up-mental-health-and-psychosocial-services-in-war-affected-regions--best-practices-from-ukraine>
- Yasenok V, Neumann E, Raineri A, Kopp J, Rüegger S, Ballouz T, Kaufmann M, Loboda A, Smilianov V, Baumer AM, Seifritz E, Königstein HF, Frei A, Von Wyl V, Kriemler S, Kostenko A and Puhan MA. Mental Health Assessment of the Population: Study Protocol of the MAP Research Program in Ukraine (MAP-U) and in Zurich (MAP-Z). *International Journal of Public Health*. 2025;69:1607271. doi: 10.3389/ijph.2024.1607271
- Baker LD, Ponder WN, Carbajal J, Norton R, Price M, Cassiello-Robbins C, Roberge EM. Network analysis of PTSD, depression, and anxiety symptom co-occurrence among U.S. veterans seeking treatment. *European Journal of Trauma & Dissociation*. 2024. Vol. 8, No. 4. Article 100447. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejtd.2024.100447>
- Lei AA, Phang VWX, Lee YZ, Kow ASF, Tham CL, Ho Y-C, Lee MT. Chronic Stress-Associated Depressive Disorders: The Impact of HPA Axis Dysregulation and Neuroinflammation on the Hippocampus—A Mini Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025; 26(7):2940. <https://doi.org/10.3390/ijms26072940>
- Krasner H, Ong CV, Hewitt P, Vida TA. From Stress to Synapse: The Neuronal Atrophy Pathway to Mood Dysregulation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(7):3219. <https://doi.org/10.3390/ijms26073219>
- Jensen KHR, Dam VH, Ganz M, et al. Deep phenotyping towards precision psychiatry of first-episode depression - the Brain Drugs-Depression cohort. *BMC Psychiatry*. 2023;23(1):151. Published 2023 Mar 9. doi:10.1186/s12888-023-04618-x
- Schork N. Personalized medicine: Time for one-person trials. *Nature*. 2015;520:609-611. <https://doi.org/10.1038/520609a>
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry*. 2006;163(11):1905-1917. doi:10.1176/ajp.2006.163.11.1905
- Belanger HG, Lee C, Poliacoff Z, Gupta CT, Winsberg M. Early Response to Antidepressant Medications in Adults With Major Depressive Disorder: A Naturalistic Study and Odds of Remission at 14 Weeks. *J Clin Psychopharmacol*. 2023;43(1):46-54. doi:10.1097/JCP.0000000000001638
- Turner M. Neurobiological and psychological factors to depression. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2024;28(2):114-127. doi:10.1080/13651501.2024.2382091
- Clementz BA, Sweeney JA, Hamm JP, et al. Identification of Distinct Psychosis Biotypes Using Brain-Based Biomarkers. *Am J Psychiatry*. 2016;173(4):373-384. doi:10.1176/appi.ajp.2015.14091200
- Kas MJH, Penninx BWJH, Knudsen GM, et al. Precision psychiatry roadmap: towards a biology-informed framework for mental disorders. *Mol Psychiatry*. 2025;30(8):3846-3855. doi:10.1038/s41380-025-03070-5
- Stolfi F, Abreu H, Sinella R, et al. Omics approaches open new horizons in major depressive disorder: from biomarkers to precision medicine. *Front Psychiatry*. 2024;15:1422939. Published 2024 Jun 13. doi:10.3389/fpsy.2024.1422939
- Sălcudean A, Bodo CR, Popovici RA, et al. Neuroinflammation—A Crucial Factor in the Pathophysiology of Depression—A Comprehensive Review. *Biomolecules*. 2025;15(4):502. Published 2025 Mar 30. doi:10.3390/biom15040502
- Correia AS, Vale N. Tryptophan Metabolism in Depression: A Narrative Review with a Focus on Serotonin and Kynurenine Pathways. *Int J Mol Sci*. 2022;23(15):8493. Published 2022 Jul 31. doi:10.3390/ijms23158493
- Chen C-H, Wu N-L, Tsai T-F. How Cells Die in Psoriasis? *International Journal of Molecular Sciences*. 2025; 26(8):3747. <https://doi.org/10.3390/ijms26083747>
- Dudek KA, Dion-Albert L, Kaufmann FN, Tuck E, Lebel M, Menard C. Neurobiology of resilience in depression: immune and vascular insights from human and animal studies. *Eur J Neurosci*. 2021;53(1):183-221. doi:10.1111/ejn.14547
- Li Y, Zhang H, Kosturakis AK, et al. MAPK signaling downstream to TLR4 contributes to paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Brain Behav Immun*. 2015;49:255-266. doi:10.1016/j.bbi.2015.06.003



20. Khandaker GM, Pearson RM, Zammit S, Lewis G, Jones PB. Association of serum interleukin 6 and C-reactive protein in childhood with depression and psychosis in young adult life: a population-based longitudinal study. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(10):1121-1128. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.1332
21. Jha MK, Minhajuddin A, Gadad BS, et al. Can C-reactive protein inform antidepressant medication selection in depressed outpatients? Findings from the CO-MED trial. *Psychoneuroendocrinology*. 2017. 2017;78:105-113. doi:10.1016/j.psyneuen.2017.01.023
22. Savitz J. The kynurenine pathway: a finger in every pie *Mol Psychiatry*. 2020;25(1):131-147. doi:10.1038/s41380-019-0414-4
23. Mikhailitskaya EV, Vyalova NM, Ermakov EA, et al. Association of single nucleotide polymorphisms of cytokine genes with depression, schizophrenia and bipolar disorder. *Genes (Basel)*. 2023;14(7):1460. Published 2023 Jul 17. doi:10.3390/genes14071460. PMID: 37510364
24. Wang X, Zhang H, Cao X, et al. Gene-disease association study of tumor necrosis factor- $\alpha$  G-308A gene polymorphism with risk of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Brain Behav*. 2020;10(6):e01628. doi:10.1002/brb3.1628
25. Chen Y, Shen YQ. Role of reactive oxygen species in regulating epigenetic modifications. *Cell Signal*. 2025;125:111502. doi:10.1016/j.cellsig.2024.111502
26. Yuan M, Yang B, Rothschild G, et al. Epigenetic regulation in major depression and other stress-related disorders: molecular mechanisms, clinical relevance and therapeutic potential. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):309. Published 2023 Aug 30. doi:10.1038/s41392-023-01519-z
27. Vaváková M, Ďuračková Z, Trebatická J. Markers of Oxidative Stress and Neuroprogression in Depression Disorder. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:898393. doi:10.1155/2015/898393
28. Cui L, Lu J, Shen Z, et al. Oxidative stress markers predict treatment outcomes in patients with generalized anxiety disorder treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *medRxiv*. 2024. doi:10.1101/2024.09.07.24313247
29. Hemmings SMJ, Malan-Müller S, van den Heuvel LL, et al. The Microbiome in Posttraumatic Stress Disorder and Trauma-Exposed Controls: An Exploratory Study. *Psychosom Med*. 2017;79(8):936-946. doi:10.1097/PSY.0000000000000512
30. Dee G, Ryznar R, Dee C. Epigenetic Changes Associated with Different Types of Stressors and Suicide. *Cells*. 2023;12(9):1258. doi:10.3390/cells12091258
31. Wang L, Lv B, Ma Z. Multilayered regulation of BDNF DNA methylation in PTSD: a review from molecular mechanisms to transgenerational inheritance. *Front Psychiatry*. 2026;17:1734160. Published 2026 Jan 22. doi:10.3389/fpsyt.2026.1734160
32. Yang R, Xu C, Bierer LM, et al. Longitudinal genome-wide methylation study of PTSD treatment using prolonged exposure and hydrocortisone. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):398. Published 2021 Jul 13. doi:10.1038/s41398-021-01513-5
33. Wan L, Li Y, Zhang Z, Sun Z, He Y, Li R. Methylene-tetrahydrofolate reductase and psychiatric diseases. *Transl Psychiatry*. 2018;8(1):242. Published 2018 Nov 5. doi:10.1038/s41398-018-0276-6
34. Zhang YX, Yang LP, Gai C, et al. Association between variants of MTHFR genes and psychiatric disorders: A meta-analysis. *Front Psychiatry*. 2022;13:976428. Published 2022 Aug 18. doi:10.3389/fpsyt.2022.976428. Vol. 13. Published 2022 Aug 18. doi:10.3389/fpsyt.2022.976428
35. Mech AW, Farah A. Correlation of clinical response with homocysteine reduction during therapy with reduced B vitamins in patients with MDD who are positive for MTHFR C677T or A1298C polymorphism: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(5):668-671. doi:10.4088/JCP.15m10166
36. Yuan B, Sun X, Xu Z, Pu M, Yuan Y, Zhang Z. Influence of genetic polymorphisms in homocysteine and lipid metabolism systems on antidepressant drug response. *BMC Psychiatry*. 2020;20(1):408. DOI: 10.1186/s12888-020-02798-4
37. Lima Giacobbo B, Doorduyn J, Klein HC, Dierckx RAJO, Bromberg E, de Vries EFJ. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Brain Disorders: Focus on Neuroinflammation. *Mol Neurobiol*. 2019;56(5):3295-3312. doi:10.1007/s12035-018-1283-6
38. Schmaal L, Hibar DP, Sämann PG, et al. Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 international cohorts worldwide in the ENIGMA Major Depressive Disorder Working Group. *Mol Psychiatry*. 2017;22(6):900-909. doi:10.1038/mp.2016.60
39. Kaiser RH, Andrews-Hanna JR, Wager TD, Pizzagalli DA. Large-Scale Network Dysfunction in Major Depressive Disorder: A Meta-analysis of Resting-State Functional Connectivity. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(6):603-611. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.0071
40. Li Y, Ma J, Zhang WX, Cao YL, Lei C. Serum Brain-derived Neurotrophic Factor Levels as a Biomarker of Treatment Response in Patients With Depression: Systematic Review and Meta-analysis. *Actas Esp Psiquiatr*. 2025;53(4):857-867. doi:10.62641/aep.v53i4.1967
41. McEwen, B., Nasca, C. & Gray, J. Stress Effects on Neuronal Structure: Hippocampus, Amygdala, and Prefrontal Cortex. *Neuropsychopharmacology*. 2016;41(1):3-23. doi: 10.1038/npp.2015.171
42. Molendijk ML, Spinhoven P, Polak M, Bus BA, Penninx BW, Elzinga BM. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N = 9484). *Mol Psychiatry*. 2014;19(7):791-800. doi:10.1038/mp.2013.105
43. Segi-Nishida E. The Effect of Serotonin-Targeting Antidepressants on Neurogenesis and Neuronal Maturation of the Hippocampus Mediated via 5-HT1A and 5-HT4 Receptors. *Front Cell Neurosci*. 2017;11:142. Published 2017 May 16. doi:10.3389/fncel.2017.00142
44. Wang Y, Li O, Li N, Sha Z, Zhao Z, Xu J. Association between the BDNF Val66Met polymorphism and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Front Psychiatry*. 2023;14:1143833. Published 2023 Jun 21. doi:10.3389/fpsyt.2023.1143833
45. Kishi T, Yoshimura R, Ikuta T, Iwata N. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Major Depressive Disorder: Evidence from Meta-Analyses. *Front Psychiatry*. 2018;8:308. Published 2018 Jan 17. doi:10.3389/fpsyt.2017.00308
46. Lei AA, Phang VWX, Lee YZ, et al. Chronic Stress-Associated Depressive Disorders: The Impact of HPA Axis Dysregulation and Neuroinflammation on the Hippocampus — A Mini Review. *Int J Mol Sci*. 2025;26(7):2940. Published 2025 Mar 24. doi:10.3390/ijms26072940
47. Azevedo PL, Rezende M, Felix M, Corrêa S, Abdelhay E, Binato R. SAA1 Protein: A Potential Biomarker for Acute Myeloid Leukemia. *Biomedicines*. 2025; 13(4):880. https://doi.org/10.3390/biomedicines13040880
48. Arancibia M, Manterola M, Ríos U, Moya PR, Moran-Kneer J, Bustamante ML. The rs1360780 Variant of FKBP5: Genetic Variation, Epigenetic Regulation, and Behavioral Phenotypes. *Genes (Basel)*. 2025;16(3):325. Published 2025 Mar 11. doi:10.3390/genes16030325

49. Fani N, King TZ, Shin J, et al. Structural and Functional Connectivity in Posttraumatic Stress Disorder: Associations with FKBP5. *Depress Anxiety*. 2016;33(4):300-307. doi:10.1002/da.22483
50. Sippel LM, Han S, Watkins LE, et al. Oxytocin Receptor Gene Polymorphisms, Attachment, and PTSD: Results from the National Health and Resilience in Veterans Study. *J Psychiatr Res*. 2017;94:139-147. doi:10.1016/j.jpsychires.2017.07.008
51. Carmassi C, Marazziti D, Mucci F, et al. Decreased Plasma Oxytocin Levels in Patients With PTSD. *Front Psychol*. 2021;12:612338. Published 2021 Jul 1. doi:10.3389/fpsyg.2021.612338
52. Zhao T, Liu T, Wang L, Xie K, Tang H, Tang M. Dysfunction of neurotransmitter metabolism is associated with the severity of depression in first-diagnosed, drug-naïve depressed patients. *J Affect Disord*. 2024;349:332-341. doi:10.1016/j.jad.2024.01.023
53. Opmeer EM, Korteekaas R, van Tol MJ, et al. Influence of COMT val158met genotype on the depressed brain during emotional processing and working memory. *PLoS One*. 2013;8(9):e73290. Published 2013 Sep 12. doi:10.1371/journal.pone.0073290
54. Baune BT, Hohoff C, Berger K, et al. Association of the COMT val158met variant with antidepressant treatment response in major depression. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(4):924-932. doi:10.1038/sj.npp.1301462
55. Hanna S, Faiz M, Ahmed S, et al. The interplay between SLC6A4 and HTR1A genetic variants that may lead to antidepressant failure. *Pharmacogenomics J*. 2025;25(3):13. Published 2025 May 7. doi:10.1038/s41397-025-00370-5
56. Stein K, Maruf AA, Müller DJ, Bishop JR, Bousman CA. Serotonin Transporter Genetic Variation and Antidepressant Response and Tolerability: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pers Med*. 2021;11(12):1334. Published 2021 Dec 9. doi:10.3390/jpm11121334
57. Lin J, Liu W, Guan J, et al. Latest updates on the serotonergic system in depression and anxiety. *Front Synaptic Neurosci*. 2023;15:1124112. Published 2023 May 9. doi:10.3389/fnsyn.2023.1124112
58. Zhu W, Bu Y, Wu L, Li J, Song C, Hao Y. Association between 5-HT1A receptor C-1019G, 5-HTTLPR polymorphisms and panic disorder: a meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2024;16(17):12293-12311. doi:10.18632/aging.206087
59. Yuan H, Qing L, Zou T, Cheng T, Zhou C, Guo X, Li Y, Hu L, Nie S, Liu L. A review of the relationship between the SLC6A4 gene and mental disorders. *J Transl Genet Genom*. 2025;9:286-303. doi: 10.20517/jtgg.2025.52
60. Cutler AJ, Mattingly GW, Maletic V. Understanding the mechanism of action and clinical effects of neuroactive steroids and GABAergic compounds in major depressive disorder. *Transl Psychiatry*. 2023;13(1):228. Published 2023 Jun 26. doi:10.1038/s41398-023-02514-2
61. Epperson CN, Rubinow DR, Meltzer-Brody S, et al. Effect of brexanolone on depressive symptoms, anxiety, and insomnia in women with postpartum depression: Pooled analyses from 3 double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trials in the HUMMINGBIRD clinical program. *J Affect Disord*. 2023;320:353-359. doi:10.1016/j.jad.2022.09.143
62. Qiao J, Tao S, Sun Y, et al. The Effects of Variation in the GABAA Receptor Gene on Anxious Depression are Mediated by the Functional Connectivity Between the Amygdala and Middle Frontal Gyrus. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2024;20:1781-1796. Published 2024 Sep 24. doi:10.2147/NDT.S468290

Надійшла до редакції 11.05.202

Схвалено до друку 15.05.2026

**ДЕНИСОВ Євген Михайлович**, кандидат медичних наук, доцент кафедри психіатрії, психотерапії, наркології та медичної психології Донецького національного медичного університету, м. Кривий Ріг, Україна; <https://orcid.org/0009-0006-8995-7432>; e-mail: yevgen.denisov@gmail.com

**DENYSOV Yevhen**, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Psychiatry, Psychotherapy, Narcology and Medical Psychology of Donetsk National Medical University, Kropyvnytskyi, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0006-8995-7432>; e-mail: yevgen.denisov@gmail.com