

VILNIAUS UNIVERSITETAS

MEDICINOS FAKULTETAS

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Psichiatrijos klinika

Milda Eleonora Griciūtė, VI kursas, 5 gr.

VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

**Serotonino biosintezės reguliavimo strategijos pasitelkiant tianeptiną, triptofaną
ir folio rūgštį depresijos ir nervinės anoreksijos gydyme: literatūros apžvalga**

**Regulatory Strategies of Serotonin Biosynthesis Using Tianeptine, Tryptophan,
and Folic Acid in the Treatment of Depression and Anorexia Nervosa: A
Literature Review**

Darbo vadovas

lektorius Augustinas Žemaitis

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. med. dr. Sigita Lesinskiėnė

Vilnius, 2026 m.

Studento elektroninio pašto adresas: eleonora.griciute@mf.stud.vu.lt

TURINYS

1.	SANTRUMPOS.....	4
2.	SANTRAUKA.....	5
3.	SUMMARY.....	6
4.	ĮVADAS.....	7
5.	LITERATŪROS APŽVALGOS METODIKA	9
6.	DEPRESIJOS IR NERVINĖS ANOREKSIJOS KOMORBIDIŠKUMAS.....	9
7.	TEORINĖ DALIS	11
7.1.	SEROTONINO BIOSINTEZĖ IR JOS REGULIACIJA	11
7.1.1.	Serotonino kelias iš triptofano	11
7.1.2.	Pagrindiniai fermentai, dalyvaujantys sintezėje.....	12
7.1.3.	Fiziologinė serotonino funkcija smegenyse ir periferijoje	12
7.1.4.	Veiksniai, darantys įtaką serotonino sintezei	12
7.2.	SEROTONINO VAIDMUO DEPRESIJOJE	13
7.2.1.	Neuromediatorių disbalansas ir depresijos etiologija	13
7.2.2.	HPA ašies disfunkcija	14
7.2.3.	Neuroplastika ir neurotrofiniai veiksniai	14
7.2.4.	Sisteminis, daugialypis požiūris	15
7.2.5.	Serotonino teorijos raida	15
7.2.6.	Antidepresantų veikimo mechanizmai.....	16
7.2.7.	Serotonino apykaitos biomarkeriai depresijoje	16
7.2.8.	Triptofanas ir serotonino prekursoriniai mechanizmai.....	16
7.2.9.	Serotonino transportinis baltymas (SERT) ir neurovaizdavimas	17
7.2.10.	Plazmos/serumo serotonino koncentracijos.....	17
7.2.11.	Kitų biomarkerių (serumo 5 – HT + BDNF) deriniai.....	17
7.2.12.	Tendencijos ir ribotumai	17
7.3.	SEROTONINO VAIDMUO NERVINĖJE ANOREKSIJOJE.....	18
7.3.1.	Neurobiologiniai anoreksijos mechanizmai.....	18
7.3.2.	Serotonino poveikis apetito reguliacijai ir kūno suvokimui	19
8.	SEROTONINO BIOSINTEZĖS REGULIAVIMO STRATEGIJOS.....	20
8.1.	TIANEPTINAS	20
8.1.1.	Cheminė struktūra ir farmakologinės savybės	20
8.1.2.	Veikimo mechanizmas (poveikis glutamatui, neuroplastiškumui, HPA ašiai)	20
8.1.3.	Klinikiniai tyrimai depresijos ir (galimos) nervinės anoreksijos / valgymo sutrikimų kontekste	22
8.1.4.	Potencialios inovatyvios strategijos	22
8.2.	TRIPTOFANAS.....	24

8.2.1.	Kaip serotonininio pirmtakas.....	24
8.2.2.	Mitybos ir papildų vaidmuo serotonininio sintezėje	24
8.2.3.	Kinurenino kelio reikšmė ir triptofano metabolizmo pokyčiai sergant depresija ar anoreksija	25
8.2.4.	Triptofano papildų efektyvumas ir rizikos.....	26
8.3.	FOLIO RŪGŠTIS.....	26
8.3.1.	Folatų ir vieno anglies ciklo vaidmuo neurotransmiterių sintezėje	26
8.3.2.	Folio rūgšties trūkumo poveikis serotonininio apykaitai	26
8.3.3.	Folatų papildymo poveikis depresijos simptomams	27
8.3.4.	Sąveika su triptofanu ir tianeptinu	28
9.	LITERATŪROS ANALIZĖ IR APTARIMAS.....	28
9.1.	LYGINAMOJI ANALIZĖ: TIANEPTINO, TRIPTOFANO IR FOLIO RŪGŠTIES POVEIKIS SEROTONINO REGULIACIJAI	28
9.2.	MECHANIZMAI, TINKAMIAUSI DEPRESIJOS IR NERVINĖS ANOREKSIJOS ATVEJAI	30
9.3.	SINERGINIS POVEIKIS TARP ŠIŲ TRIJŲ VEIKSNIŲ	30
9.4.	ESAMŲ TYRIMŲ RIBOTUMAI	31
10.	SKYRIMO INDIKACIJOS GYDYME	31
10.1.	TIANEPTINO INDIKACIJOS GYDYME.....	31
10.2.	FOLIO R. PAPILDYMAS DEPRESIJOS IR NERVINĖS ANOREKSIJOS GYDYME.....	33
10.3.	TRIPTOFANO PAPILDYMAS DEPRESIJOS IR NERVINĖS ANOREKSIJOS GYDYME.....	35
10.4.	GYDYMO RIZIKA, PAŠALINIAI REIŠKINIAI.....	36
11.	TYRIMO REZULTATŲ APTARIMAS	37
12.	IŠVADOS IR PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS.....	39
12.1.	PAGRINDINIŲ PASTEBĖJIMŲ SANTRAUKA	39
12.2.	DIDŽIAUSIĄ KLINIKINĮ POTENCIALĄ TURINTI STRATEGIJA	40
12.3.	REKOMENDACIJOS TOLIMESNIEMS TYRIMAMS.....	41
13.	LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	41

1. SANTRUMPOS

PET – pozitronų emisijos tomografija

MRT – magnetinio rezonanso tomografija

fMRT – funkcinė magnetinio rezonanso tomografija

SSRI – selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai

5 – HT – 5 – hidroksitriptaminas

5 – HTP – 5 – hidroksitriptofanas

TPH – triptofano hidroksilazė

TPH1 – triptofano hidroksilazė 1

TPH2 – triptofano hidroksilazė 2

BH4 – tetrahidrobiopterinas

AADC – aromatinė L - aminorūgšties dekarboksilazė

LNAA – didelės neutralios aminorūgštys

HPA – hipotalamo – hipofizės – antinksčių ašis

DNR – deoksiribonukleorūgštis

BDNF – smegenų kilmės neurotrofinis faktorius

SNRI – serotonino ir noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriai

5 – HIAA – 5 – hidroksindolo rūgštis

ATD – ūminis triptofano išsekvojimas

NET – noradrenalino transporteris

CYP450 – citochromas P450

NMDA – N – metil – D – aspartatas

AMPA – jonotropinis glutamato receptoriai

TCA – tricikliai antidepresantai

2. SANTRAUKA

Darbo tikslas: Apžvelgti ir išnagrinėti mokslinę literatūrą apie serotonino biosintezės reguliavimo strategijas pasitelkiant tianeptiną, triptofaną ir folio rūgštį depresijos bei nervinės anoreksijos gydyme.

Uždaviniai: (1) Apžvelgti mokslinę literatūrą apie serotonino biosintezės vaidmenį depresijos ir nervinės anoreksijos patogenezėje; (2) Išnagrinėti tianeptino poveikio mechanizmus, susijusius su serotonino reguliacija, bei jo taikymą depresijos ir nervinės anoreksijos gydyme; (3) Aptarti triptofano reikšmę serotonino biosintezėje ir jo terapinį potencialą minėtų sutrikimų gydyme; (4) Įvertinti folio rūgšties sąsajas su serotonino sinteze ir jos panaudojimo galimybes gydant depresiją bei nervinę anoreksiją; (5) Apibendrinti literatūroje pateiktas išvadas bei pasiūlyti rekomendacijas dėl serotonino biosintezės reguliavimo strategijų praktinio taikymo.

Darbo metodika: Mokslinės literatūros paieška atlikta naudojantis ScienceDirect, SpringerLink ir Pubmed duomenų bazėmis bei Google Scholar informacijos paieškos sistema. Paieškoje naudoti raktažodžiai „depression“, „tianeptine“, „anorexia nervosa“, „serotonin“, „serotonin biosynthesis regulation“, „folic acid“, „folate serotonin metabolism“, „tryptophan“. Atrinkti temą atitinkantys, 2015 – 2025 m. publikuoti straipsniai anglų ir lietuvių kalbomis.

Rezultatai: Atlikta mokslinės literatūros analizė rodo, kad serotonerginės sistemos sutrikimai yra svarbus biologinis veiksnys depresijos ir nervinės anoreksijos patogenezėje, nes serotoninas dalyvauja nuotaikos, emocijų, apetito ir kognityvinių procesų reguliavime. Nustatyta, kad serotonino biosintezę ir neurotransmisiją galima veikti skirtingais biologiniais mechanizmais. Tianeptinas veikia kaip netipinis antidepresantas, moduluojantis serotonerginę ir glutamaterginę neurotransmisiją bei palaikantis neuronų plastiškumą, todėl yra veiksmingas gydant depresiją, ypač kai ji pasireiškia kartu su nerimo simptomais. Triptofanas, būdamas pagrindinis serotonino pirmtakas, gali didinti serotonino sintezę, o jo trūkumas, dažnai pasireiškiantis esant nepakankamai mitybai, gali būti susijęs su emocinės būklės pablogėjimu. Folio rūgštis serotonino biosintezę veikia netiesiogiai, dalyvaudama vieno anglies atomo metabolizme ir užtikrindama monoaminų sintezei reikalingų kofaktorių susidarymą. Literatūros duomenys rodo, kad folatų trūkumas dažnai siejamas

su depresijos simptomais, o jų papildymas gali pagerinti gydymo rezultatus. Apibendrinant galima teigti, kad tianeptinas, triptofanas ir folio rūgštis veikia skirtinguose serotonino reguliacijos etapuose, todėl teoriškai gali turėti papildantį poveikį, tačiau klinikinių tyrimų, vertinančių jų kombinuotą taikymą, vis dar trūksta.

Raktažodžiai: depresija, nervinė anoreksija, tianeptinas, serotoninas, folio rūgštis, triptofanas.

3. SUMMARY

Purpose: To review and analyze scientific literature on serotonin biosynthesis regulation strategies using tianeptine, tryptophan, and folic acid in the treatment of depression and anorexia nervosa.

Tasks: (1) To review scientific literature on the role of serotonin biosynthesis in the pathogenesis of depression and anorexia nervosa; (2) To analyze the mechanisms of action of tianeptine related to serotonin regulation and its application in the treatment of depression and anorexia nervosa; (3) To discuss the importance of tryptophan in serotonin biosynthesis and its therapeutic potential in the treatment of these disorders; (4) To evaluate the associations of folic acid with serotonin synthesis and its possible applications in the treatment of depression and anorexia nervosa; (5) To summarize the findings presented in the literature and provide recommendations for the practical application of serotonin biosynthesis regulation strategies.

Methods: A scientific literature search was conducted using the ScienceDirect, SpringerLink, and PubMed databases as well as the Google Scholar search engine. Keywords used in the search included „depression“, „tianeptine“, „anorexia nervosa“, „serotonin“, “serotonin biosynthesis regulation”, “folic acid”, “folate serotonin metabolism”, “tryptophan”. Articles published in English and Lithuanian between 2015 and 2025 relevant to the topic were selected for the analysis.

Results: Analyzed scientific literature indicates that disturbances in the serotonergic system are an important biological factor in the pathogenesis of depression and anorexia nervosa, as serotonin plays a key role in the regulation of mood, emotions, appetite, and cognitive processes. It has been established that serotonin biosynthesis and neurotransmission can be influenced through different biological mechanisms. Tianeptine acts as an atypical antidepressant that modulates serotonergic and glutamatergic neurotransmission and supports neuronal plasticity; therefore, it is effective in the treatment of depression, particularly when accompanied by anxiety symptoms. Tryptophan, as the primary precursor of serotonin, can increase serotonin synthesis, while its deficiency-often occurring in cases of inadequate nutrition-may be associated with a deterioration of emotional state. Folic acid influences serotonin biosynthesis indirectly by participating in one-carbon metabolism

and ensuring the formation of cofactors necessary for monoamine synthesis. Literature data indicate that folate deficiency is frequently associated with depressive symptoms, and supplementation may improve treatment outcomes. In summary, tianeptine, tryptophan, and folic acid act at different stages of serotonin regulation and may therefore have a complementary effect; however, clinical studies evaluating their combined use are still limited.

Keywords: depression, anorexia nervosa, tianeptine, serotonin, folic acid, tryptophan.

4. ĮVADAS

Nervinė anoreksija yra sudėtingas valgymo sutrikimas, kuriam būdingas mažas kalorijų suvartojimas, baimė priaugti svorio, elgesys, trukdantis svorio augimui, bei iškraipyta kūno formos ir svorio suvokimas (1). Taip pat nervinei anoreksijai būdingas reikšmingas komorbidiskumas su afektiniais sutrikimais, ypač depresija. Tai sunkiai gydomas sutrikimas - vaistai dažniausiai padeda tik depresijai ir nerimui, bet ne obsesyvioms mintims apie maistą ir kūno įvaizdį (2). Nors psichoterapija ir dietinės intervencijos yra svarbi gydymo dalis, reikalingos veiksmingesnės farmakologinės priemonės. Viena iš galimų alternatyvų - tianeptinas, mu opioidinių receptorių agonistas, kuris galėtų padėti sumažinti pagrindinius simptomus, net ir esant prastai mitybai. Skirtingai nei įprasti selektyvūs serotoninio reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI), kurie blokuoja serotoninio reabsorbciją, tianeptinas veikia kaip mu receptorių agonistas ir stabilizuoja pagumburio–hipofizės–antinksčių ašį kitokiu būdu (3).

Manoma, kad tianeptino klinikinis poveikis pasireiškia būtent per šiuos receptorių (3). Be poveikio opioidų receptoriams, ankstesni tyrimai atskleidė ir kitus veikimo mechanizmus - poveikį serotoninio sistemai (4), dopamino (D2/3) receptoriams (5) ir glutamato receptoriams (6). Naujausi tyrimai rodo, kad pacientams, sergantiems nervine anoreksija, PET tyrimuose nustatytas padidėjęs mu - opioidinių receptorių prisijungimo potencialas. Tai gali rodyti endogeninių opioidų trūkumą, prisidedantį prie sutrikimo patofiziologijos. Todėl tianeptinas, turintis opioidinį poveikį, gali būti naudingas sprendžiant šį disbalansą (7).

Skirtingai nei SSRI, tianeptinui nereikia pakankamo triptofano kiekio maiste, kad jis būtų veiksmingas. Būtent prasta mityba ir triptofano trūkumas galimai lemia SSRI neveiksmingumą gydant nervinę anoreksiją (8).

Tianeptinas gali būti veiksmingesnis už įprastus antidepresantus gydant pagrindinius nervinės anoreksijos simptomus - obsesines mintis apie maistą ir kūno įvaizdį, kurios sunkiai pasiduoda tradiciniam gydymui (9). Be to, tianeptinas padeda palaikyti neuronų plastiškumą ir apsaugo nuo streso sukeltų pokyčių hipokampe.

Šios savybės leidžia tikėtis, kad tianeptinas gali būti veiksmingesnis nei tradiciniai antidepresantai, ypač dėl to, kad jam nereikia su maistu gaunamo triptofano, o jo gebėjimas skatinti neuroplastiškumą leidžia tiesiogiai veikti sutrikimo pagrindą (10).

Be to, tianeptinas sukelia mažiau šalutinių poveikių nei SSRI, todėl jis gali būti tinkamas ilgalaikiam gydymui (11).

Darbo aktualumas ir naujumas. Nors serotonino sistemos reikšmė depresijos patogenezėje yra plačiai ištirta, jos vaidmuo nervinės anoreksijos atveju vis dar kelia daug klausimų. Dalis tyrimų rodo, kad serotonino disbalansas gali prisidėti prie maisto ribojimo elgesio, nerimo bei obsesinių minčių formavimosi (2). Tuo tarpu serotonino biosintezės reguliacija, ypač esant maistinių medžiagų, tokių kaip triptofanas ir folio rūgštis, trūkumui, gali būti esminis veiksnys, lemiantis antidepresantų neveiksmingumą. Pastaraisiais metais daugėja duomenų apie tianeptino poveikį serotonino apykaitai ir neuroplastiškumui, tačiau šie aspektai nėra sistemingai išanalizuoti nervinės anoreksijos kontekste. Šio darbo naujumas slypi tame, kad jame apžvelgiamos ir palyginamos trys tarpusavyje susijusios serotonino biosintezės reguliavimo strategijos - pasitelkiant tianeptiną, triptofaną ir folio rūgštį - ir įvertinamos jų taikymo galimybės depresijos bei nervinės anoreksijos gydyme.

Atsižvelgiant į tai, kad serotonino biosintezės reguliacija atlieka svarbų vaidmenį tiek depresijos, tiek nervinės anoreksijos patogenezėje, būtina apžvelgti šią temą, išryškinant biocheminius mechanizmus bei potencialius terapinius taikymus. Tianeptino, triptofano ir folio rūgšties poveikis serotonino sintezei ir reguliacijai gali sudaryti pagrindą naujoms gydymo strategijoms, ypač kai įprasti antidepresantai nėra pakankamai veiksmingi.

Šio darbo tikslas: įvertinti ir apibendrinti esamos literatūros duomenis apie serotonino biosintezės reguliavimo strategijas, aptariant serotonino vaidmenį depresijos ir nervinės anoreksijos patogenezėje bei tianeptino, triptofano ir folio rūgšties poveikio mechanizmus, jų terapinį potencialą ir taikymo galimybes šių sutrikimų gydyme.

Uždaviniai: (1) Apžvelgti mokslinę literatūrą apie serotonino biosintezės vaidmenį depresijos ir nervinės anoreksijos patogenezėje; (2) Išnagrinėti tianeptino poveikio mechanizmus, susijusius su serotonino reguliacija, bei jo taikymą depresijos ir nervinės anoreksijos gydyme; (3) Aptarti triptofano reikšmę serotonino biosintezėje ir jo terapinį potencialą minėtų sutrikimų gydyme; (4) Įvertinti folio rūgšties sąsajas su serotonino sinteze ir jos panaudojimo galimybes gydant depresiją bei nervinę anoreksiją; (5) Apibendrinti literatūroje pateiktas išvadas bei pasiūlyti rekomendacijas dėl serotonino biosintezės reguliavimo strategijų praktinio taikymo.

5. LITERATŪROS APŽVALGOS METODIKA

Mokslinės literatūros atranka šiam darbui buvo atlikta naudojantis ScienceDirect, SpringerLink ir PubMed duomenų bazėmis bei Google Scholar informacijos paieškos sistema. Paieškoje naudoti raktažodžiai ir jų deriniai anglų kalba: *“depression”*, *“tianeptine”*, *“anorexia nervosa”*, *“serotonin”*, *“serotonin biosynthesis regulation”*, *“folic acid”*, *“folate serotonin metabolism”*, *“tryptophan”*. Atrenkant šaltinius buvo taikomi kriterijai - moksliniai straipsniai, publikuoti 2015-2025 m. anglų ir lietuvių kalbomis, atitinkantys darbo tematiką bei nagrinėjantys serotonino biosintezės vaidmenį, jo reguliacijos mechanizmus ir terapinius aspektus depresijos bei nervinės anoreksijos kontekste.

Pirminėje atrankos stadijoje buvo įvertinti straipsnių pavadinimai ir santraukos, siekiant nustatyti jų aktualumą tyrimo temai. Į literatūros apžvalgą įtraukti tik visateksčiai, recenzuoti publikacijų šaltiniai, pateikiantys empiriniais ar apžvalginiais metodais gautus duomenis apie tianeptino, triptofano ir folio rūgšties poveikį serotonino biosintzei bei jų reikšmę psichikos sutrikimų gydyme.

Literatūros analizėje kritiškai įvertinti tiek užsienio, tiek Lietuvos mokslininkų atlikti tyrimai, siekiant nustatyti, kokie aspektai serotonino biosintezės reguliavimo srityje jau yra išsamiai ištirti, o kur dar egzistuoja žinių spragos. Aptariant mokslinių publikacijų rezultatus, siekta identifikuoti išspręstas problemas, išryškinti naujausias tyrimų kryptis bei pagrįsti šio darbo poreikį - išanalizuoti ir apibendrinti esamas serotonino biosintezės reguliavimo strategijas, pasitelkiant tianeptiną, triptofaną ir folio rūgštį depresijos bei nervinės anoreksijos gydyme.

6. DEPRESIJOS IR NERVINĖS ANOREKSIJOS KOMORBIDIŠKUMAS

Depresijos ir nervinės anoreksijos komorbidiškumas yra klinikinė realybė, kurią vis dažniau identifikuoja tiek tyrėjai, tiek praktikai. Nervine anoreksija sergančių asmenų grupėse depresijos paplitimas yra reikšmingas - naujausia naratyvinė apžvalga nustatė, kad iš 1891 apžvelgtų santraukų 33 atitiko komorbidiškumo tarp nervinės anoreksijos ir depresijos tyrimų kriterijus (12). Autorės pažymi, kad tarp tyrimų vyrauja didelis heterogeniškumas, o sveikatos padariniai reikšmingi: komorbidiškumas susijęs su sunkesne simptomatika, gilesne kognityvine pažaida, ir didesne psichologinių bruožų raiška (12).

Klinikiniai tyrimai patvirtina, kad nervinė anoreksija kartu su depresija ar kitais afektiniais sutrikimais (pvz., generalizuotu nerimo sutrikimu) turi sudėtingesnę ligos eigą. Pavyzdžiui, Maria Pilar Calvo-Rivera ir kt. 2022 m. atliktame tyrime paauglės merginos, sergančios nervine anoreksija

ir depresija turėjo reikšmingai prastesnius valgymo sutrikimo simptomus, daugiau hospitalizacijų bei suicidinių bandymų, palyginus su vien nervine anoreksija sergančiomis, be depresijos diagnozės (12). Mia Eskild-Jensen ir kt. 2020 m. tyrimas parodė, kad depresija nervinės anoreksijos gydymo metu gali būti nepalankus prognostinis veiksnys - keliose analizėse svorį priaugantiems pacientams, kurie sirgo ir depresija, svorio priaugis gydymo eigoje buvo mažesnis (13).

Nervinės anoreksijos ir depresijos komorbidiškumo atvejais atkreipiamas dėmesys į emocijų reguliacijos defektus: tyrimuose, kuriose palygintos grupės - tik nervine anoreksija sergantieji, tik depresija sergantieji ir nervine anoreksija kartu su depresija sergantieji -komorbidinės grupės rodė didesnę tendenciją naudoti neadaptivias emocijų regulavimo strategijas. Tai leidžia manyti, kad komorbidiškumas nėra tiesiog du sutrikimai ar dvi diagnozės kartu, bet tai sukuria ir unikalų profilį, kuris reikalauja specifinio psichopatologinio supratimo ir gydymo (14).

Be to, tyrimuose kartojasi faktas, kad tam tikri asmenybės bruožai (pvz., didelis perfekcionizmas, neurotiškumo tendencijos), genetiškai/neurochemiškai paaiškinami mechanizmai (pvz., serotonino disbalansas) bei kognityviniai defektai (pvz., kognityvinis rigidiškumas) gali būti bendrais rizikos veiksniais abiem sutrikimams arba sąlygojančiais jų sinergiją (12).2026-04-28 13:23:00

Iš gydymo perspektyvos tai reiškia: pacientams su nervine anoreksija būtina vykdyti kompleksinį vertinimą, įtraukiant ir depresijos požymius (pvz., nuolatinį liūdesį, energijos stoką, nesugebėjimą mėgautis veikla). Gydymo planai turėtų būti integruoti - ne tik mitybos atkūrimas, bet ir psichodinaminės/kognityvinės elgesio terapijos elementai, kurie būtų skirti emocijų reguliavimo stiprinimui bei, esant reikalui, turėtų būti taikomos ir psichofarmakologinės intervencijos. Esant nervinei anoreksijai ir kartu lydinčiai depresijos diagnozei, prognozė dažnai pablogėja, todėl ankstyvas depresijos atpažinimas gali pagerinti gydymo rezultatus. Kartu labai svarbu atlikti metodologinį standartizavimą ateities tyrimuose - apžvalga pažymi, kad tyrimų heterogeniškumas (skirtingi komorbidiškumo kriterijai, skirtingi matavimo metodai) apsunkina rezultatų palyginamumą ir bendrų išvadų formulavimą (12).

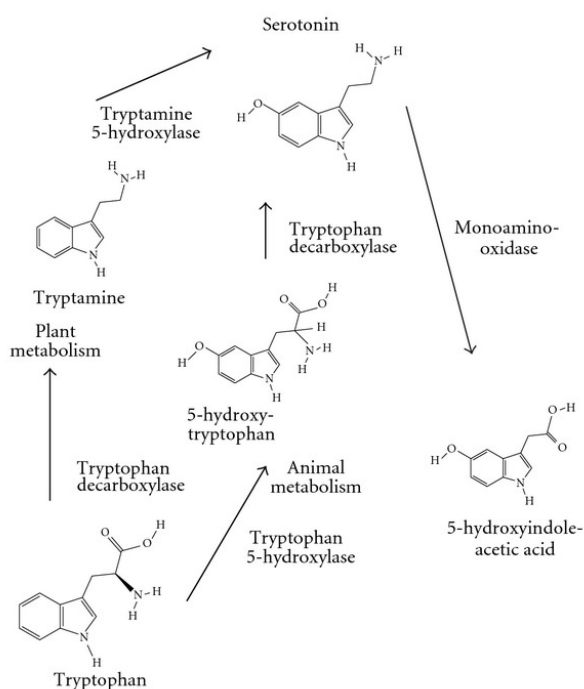
Apibendrinant, nervinės anoreksijos ir depresijos komorbidiškumas yra ne tik dažna klinikinė padėtis, bet ir reikšmingai veikia ligos eigą, gydymo pasirinkimus bei rezultatų prognozes. Dėl to tiek tyrimų kryptys, tiek klinikinės intervencijos turi būti orientuotos į holistinį požiūrį - vienu metu vertinant ir valgymo sutrikimą, ir afektinį sutrikimą, bei numatant individualizuotą, integruotą gydymo strategiją.

7. TEORINĖ DALIS

7.1. SEROTONINO BIOSINTEZĖ IR JOS REGULIACIJA

7.1.1. Serotonino kelias iš triptofano

Serotoninas (5 - HT) sintetinamas daugiausia iš esminės aminorūgšties L - triptofano, kuri organizme yra gaunama su maistu (15). Pirmasis ir serotonino sintezės proceso tempą ribojantis žingsnis yra triptofano hidroksilinimas: fermentas triptofano hidroksilazė katalizuoja reakciją, kurioje L – triptofanas oksiduoja į 5 – hidroksitriptofaną (5 – HTP) (16). Kitas žingsnis yra 5 – HTP dekarboksilinimas: fermentas aromatinė Laminorūgšties dekarboksilazė (kartais vadinama 5 – HTP dekarboksilaze) paverčia 5 – HTP į 5 – hidroksitriptaminą (serotoniną) (16). Šis reakcijos kelias (L – triptofanas → 5 – HTP → 5 – HT) yra pagrindinis gyvūnų (ir žmonių) serotonino sintezės mechanizmas (16). Įsivaizduojant schematiškai: L – triptofanas persikelia į ląstelę, TPH hidroksilina iki 5 – HTP, po to L – aminorūgšties dekarboksilazė dekarboksilina iki 5 – HT, kuris bus pakuojuamas į vezikules ar transportuojamas (15). Reikia pažymėti, kad egzistuoja du TPH izofermentai: TPH1 (pagrinde periferijoje, pvz., žarnyne) ir TPH2 (pagrinde centrinėje nervų sistemoje) - tai turi reikšmės, kai nagrinėjama smegenų ir periferinė serotonino sintezė (15). Kadangi centriniai ir periferiniai serotonino sandėpų baseinai yra atskirti (serotoninas negali prasiskverbti pro hematoencefalinį barjerą), centrinis serotoninas sintezuojamas smegenyse, o pagrindinė periferinė sintezė vyksta žarnyno enterochromafininėse ląstelėse (15).



1 pav. Serotonino kelias iš triptofano (17)

7.1.2. Pagrindiniai fermentai, dalyvaujantys sintezėje

Triptofano hidroksilazė (TPH) yra aromatinių aminorūgščių hidroksilazių šeimos fermentas, kuriam veikti būtinas kofaktorius tetrahidrobiopterinas (BH_4), geležies jonai ir deguonis. Triptofano hidroksilazė katalizuoja oksidacinį hidroksilinimą: $L - \text{triptofanas} \rightarrow 5 - \text{hidroksitriptofanas (5-HTP)} + H_2O$ (tam reikalingas BH_4 kofermentas). Aromatinė $L - \text{aminorūgšties dekarboksilazė (AADC)}$ yra fermentas, kuriam veikti reikia vitamino B_6 aktyvios formos, ir jis paverčia $5 - \text{HTP}$ į serotoniną. Kad TPH veiktų optimaliai, reikalingas BH_4 (tetrahidrobiopterinas) kofermentas, geležies jonas ir tinkama oksidacinė aplinka – šie komponentai gali būti ribojantys veiksniai sintezės greičiui (15). Aromatinės $L - \text{aminorūgšties dekarboksilazės (AADC)}$ veikla priklauso nuo vitamino B_6 (piridoksino aktyvaus metabolito), taip pat kitų mikroelementų, todėl mitybos būklė daro įtaką šiai fazei (18). Sintezės reguliavimo aspektai: TPH katalizuoja ribojančią serotoninino sintezės reakciją, todėl jos ekspresija, aktyvumas ir substrato ($L - \text{triptofano}$) kiekis sąlygoja galutinę serotoninino koncentraciją (16).

7.1.3. Fiziologinė serotoninino funkcija smegenyse ir periferijoje

Centriniuose neuronuose serotonininas veikia kaip neurotransmiteris, dalyvaujantis nuotaikos, apetito, miego – budrumo ciklo, temperatūros reguliacijos, streso atsako mechanizmuose. Periferijoje serotonininas veikia kaip hormoninis/mediatorinis junginys: pavyzdžiui, žarnyne (enterochromafininėse ląstelėse) jis reguliuoja žarnyno motorikos, sekrecijos ir kraujagyslių tonuso funkcijas (15). Be klasikinių receptorių mechanizmų, serotonininas gali veikti per post – transliacinį baltymų modifikavimą, kai transglutaminazės prijungia serotoniną prie baltymų, šis mechanizmas dalyvauja kraujagyslių kontrakcijoje, insulino sekrecijoje, kitose ląstelės funkcijose (19). Kadangi centrinis ir periferinis serotoninino baseinai yra funkciškai atskirti (serotonininas kraujyje neprasiskverbia pro hematoencefalinį barjerą), jų funkcijos ir reikšmės skiriasi (15).

7.1.4. Veiksniai, darantys įtaką serotoninino sintezei

Serotoninino sintezę lemia daugybė tarpusavyje susijusių biologinių, genetinių ir aplinkos veiksnių. Jie veikia tiek pagrindinių fermentų aktyvumą, tiek substrato – $L - \text{triptofano}$ – prieinamumą, todėl gali reikšmingai keisti galutinį serotoninino kiekį nervų sistemoje ir periferijoje. Taigi, veiksniai, darantys įtaką serotoninino sintezei:

1. **Mityba/triptofano tiekimas ir konkurencija:** cirkuliuojantis $L - \text{triptofano}$ kiekis (ir jo santykis su kitomis didelėmis neutraliomis aminorūgštimis – LNAA) lemia, kiek $L - \text{triptofano}$ pasiekia smegenis per bendrą $L - \text{tipo aminorūgščių}$ transporterių sistemą (20).

Dietos, turinčios daug baltymų, gali netgi mažinti smegenų L – triptofano įsisavinimą, nes kitos aminorūgštys konkurencijoje mažina L – triptofano ir didelių neutralių aminorūgščių (LNAA) santykį, atvirkščiai, angliavandenių turinti dieta skatina insuliną, kuris iškrauna dideles neutralias aminorūgštis (LNAA) periferijoje ir padidina L – triptofano santykį su didelėmis neutraliomis aminorūgštimis (LNAA), tokiu būdu gali palengvinti L – triptofano perėjimą į smegenis. Mažos mikroelementų ar vitaminų būklės (pvz., folio rūgštis, vitamino B₆, geležies, BH₄ sistemos kofermentų) gali riboti TPH arba AADC aktyvumą, taigi mažinti serotonino sintezę ar keisti jos efektyvumą (18).

2. **Genetika:** polimorfizmai fermentų genams (pvz., TPH1/TPH2, SLC6A4, kitiems serotonerginės sistemos komponentams) gali lemti skirtingą serotonino sintezės, transportavimo ar receptorių funkciją (21).
3. **Stresas ir uždegimas/imuninė sistema:** lėtinis stresas ar imuninė aktyvacija gali aktyvuoti alternatyvų L – triptofano metabolizmo kelią – kinurenino kelią – kuris mažina L – triptofano kiekį serotonino sintezės linkme, todėl gali būti mažesnis substratas serotonino sintezei (22).
4. **Žarnyno mikrobiota:** pastaraisiais metais identifikuotas žarnyno mikrobiomos poveikis L – triptofano metabolizmui ir serotonino sintezei – mikroorganizmai gali modifikuoti L – triptofano prieinamumą, enterochromafininių ląstelių TPH1 fermentų aktyvumą, bei serotonino paskirstymą (18).
5. **Kofaktorių oksidacinė aplinka/palaikymas:** BH₄ kofermento aktyvumas, oksidacinio streso sąlygos, ląstelių energetinis statusas taip pat reguliuoja tinkamą fermentų veikimą ir todėl gali keisti serotonino sintezės greitį (16).

Apibendrinant, serotonino sintezė vyksta iš L – triptofano dviem pagrindiniais etapais: TPH katalizuoja hidrosililinimą iki 5 – HTP, o AADC – dekarboksilinimą iki 5 – HT. Pagrindiniai fermentai (TPH ir AADC) reikalauja tam tikrų kofermentų (BH₄, vit. B₆, geležies) ir yra reguliuojami substrato prieinamumo bei kitų metabolinių sąlygų. Serotoninas atlieka platų funkcijų spektrą – smegenyse kaip neurotransmiteris, periferijoje kaip hormoninis/mediatorinis junginys, o jo sintezė ir koncentracija priklauso nuo mitybos būklės, genetinių veiksnių, imuninės bei streso sistemos būklės ir žarnyno mikrobiotos.

7.2. SEROTONINO VAIDMUO DEPRESIJOJE

7.2.1. Neuromediatorių disbalansas ir depresijos etiologija

Depresijos etiologijoje tradiciškai pabrėžiamas neuromediatorių disbalansas, ypač monoaminų – tokių kaip serotoninas, noradrenalinas ir dopaminas – sistemoje. Remiantis monoaminų hipoteze,

sumažėjęs serotonino sinaptinis aktyvumas gali prisidėti prie nuotaikos sutrikimų, energijos stokos, motyvacijos mažėjimo bei kitų depresijos simptomų.

Tačiau šiuolaikinė literatūra pabrėžia, kad šis požiūris yra pernelyg supaprastintas: depresija yra heterogeniška būklė, į kurią įeina ne tik neuromediatorių sutrikimai, bet ir genetiniai veiksniai, neurouždegimas, neuroplastiškumo pokyčiai, HPA (hipotalamo – hipofizės – antinksčių) ašies aktyvacija, taip pat aplinkos ir psichologiniai veiksniai.

Tikslinga pažymėti, kad nors serotonino disbalansas gali būti vienas iš biologinių veiksnių, jis nepaaiškina visų atvejų – kartais pastebimas normalus serotonino kiekis arba neuromediatorių rodikliai nepasikeičia, o simptomatika vis tiek vystosi.

Monoaminų hipotezė – kad monoaminų (pvz., serotonino, noradrenalino, dopamino) disbalansas sukelia depresiją – ilgą laiką buvo dominuojanti depresijos biologinė teorija. Tačiau jos trūkumai yra akivaizdūs: vienas iš pagrindinių – lėtas antidepresantų poveikis („delayed onset“), nors monoaminų kiekis sinapsėse padidėja greitai (23).

Neurouždegimas ir citokinų disbalansas (pvz., padidėjęs prouždegiminių citokinų lygis) yra stipriai susiję su depresija ir gali paaiškinti kai kuriuos monoaminų hipotezės trūkumus. Ši imuninė perspektyva rodo, kad net jei monoaminų koncentracija yra normali, uždegiminės reakcijos gali sutrikdyti neuromediatorų funkciją, neurogenezę ir neuroplastiką (24).

Siekiant platesnio konteksto, prieš detaliau nagrinėjant serotonino vaidmenį, tikslinga trumpai apžvelgti pagrindines depresijos etiologijos teorijas, kurios padeda geriau suprasti šio neuromediatoriaus reikšmę sutrikimo patogenezėje.

7.2.2. HPA ašies disfunkcija

Depresijoje dažnai pastebimas disbalansas HPA (hipotalamo – hipofizės – antinksčių) ašyje: nuolatinis stresas gali sukelti padidintą kortizolio išsiskyrimą, o tai prisideda prie neuronų pažeidimų, ypač hipokampe (25). HPA ašies disfunkcija gali sukelti ne tik hormoninius sutrikimus, bet ir epigenetinius pokyčius – pvz., gliukokortikoidų receptorių reguliaciją, kuri gali lemti nepakankamą grįžtamąją kontrolę (26).

7.2.3. Neuroplastika ir neurotrofiniai veiksniai

Neuroplastikos hipotezė teigia, kad depresija susijusi su struktūriniais smegenų pokyčiais (pavyzdžiui, sinapsių praradimu, dendritinės ar neuritinės struktūros pokyčiais), o ne vien su monoaminų trūkumu (27). Epigenetiniai mechanizmai (pvz., histonų modifikacijos, DNR

metilinas) taip pat yra reikšmingi: jie gali paveikti genų, susijusių su plastiškumu, išraišką ir taip prisidėti prie depresijos vystymosi (26). Neurotrofiniai veiksniai, tokie kaip BDNF (smegenų kilmės neurotrofinis faktorius), yra svarbūs: lėtinis stresas sumažina BDNF ekspresiją ir keičia HPA ašį (27).

7.2.4. Sisteminis, daugialypis požiūris

Šiuolaikinė literatūra pabrėžia, kad depresija turi daugybinius biologinius komponentus: neuromediatoriai, imuninė sistema, HPA ašis, neuroplastika ir epigenetiniai pokyčiai veikia kartu ir sudaro sudėtingą etiologinį tinklą (28). Klasikinė cheminio disbalanso teorija (monoaminų trūkumas) yra nepakankama, kad paaiškintų visą depresijos įvairovę, ypač atsižvelgiant į tai, kad ne visi pacientai reaguoja į monoaminerginius vaistus (23).

7.2.5. Serotonino teorijos raida

Serotonino hipotezė apie depresiją buvo suformuluota XX a. pabaigoje, remiantis stebėjimais, kad antidepressantai, kurių veikimo mechanizmas apima serotonino reabsorbcijos slopinimą, pagerina nuotaiką ir mažina depresijos simptomus. Ši hipotezė turėjo didelę klinikinę įtaką: pakankamai greitai tapo dominuojančiu modeliu. Vis dėlto vėlesni metaanalitiniai tyrimai parodė, kad nėra pakankamai nuoseklių įrodymų, jog depresija būtų tiesiogiai susijusi vien tik su sumažėjusiu serotonino kiekiu ar aktyvumu, todėl ši teorija buvo peržiūrėta ir išplėsta. Šiuolaikinėje neurobiologijoje serotoninas nebėra laikomas vien tik „deficito“ modelio dalimi, bet vertinamas kaip sudėtingos, daugiapakopės signalinės sistemos komponentas. Viena iš svarbiausių naujų tyrimų kryptių yra žarnyno – smegenų ašis, kurioje serotoninas veikia kaip tarpininkas tarp periferinės ir centrinės nervų sistemos. Nustatyta, kad didžioji dalis serotonino yra sintetinama žarnyne, o jo signalizacija gali moduluoti emocinius ir kognityvinius procesus per neuroendokrininius ir nervinius mechanizmus (29).

Be to, vis daugiau dėmesio skiriama žarnyno mikrobiotos vaidmeniui serotonino biosintezėje ir metabolizme. Mikroorganizmai gali reguliuoti triptofano prieinamumą bei serotonino sintezės kelius, todėl atsiranda naujos personalizuoto gydymo galimybės, orientuotos į mitybą, mikrobiotos moduliavimą ar metabolinius kelius. Taip pat serotoninas pradėtas nagrinėti kaip potencialus biomarkeris, leidžiantis vertinti ne tik depresijos būklę, bet ir gydymo efektyvumą ar organizmo atsaką į stresą.

Taigi, nors serotonino teorija ir tebėra svarbi, kaip dalis paaiškinimo, ji nebėra laikoma vienintele ar visiškai pakankama depresijos etiologijos teorija.

7.2.6. Antidepresantų veikimo mechanizmai

Pirmo pasirinkimo antidepresantai depresijos gydymui – fluoksetinas, paroksetinas, escitalopramas ir kiti selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI) – veikia blokuodami serotonino transportinį baltymą (SERT), todėl padidėja serotonino koncentracija sinapsinėje erdmėje ir prailgėja jo poveikis (30). Tačiau, nors SSRI mechanizmas yra gana gerai aprašytas, tyrimai rodo, kad jų terapinis poveikis dažnai vėluoja (savaitėmis ar mėnesiais), kas leidžia manyti, kad svarbūs yra ne vien sinaptinės serotonino koncentracijos pokyčiai, bet ir tolesnė adaptacija – receptorių desensitizacija, sinaptinio plastiškumo didėjimas, neuronų atstatymo procesai, taip pat kiti neuromediatorių tinklai (31). Be SSRI, yra taikomi ir išplėstiniai vaistai – venlafaksinas, duloksetinas, kurie priklauso SNRI (serotonino ir noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriams): jie blokuoja ne tik SERT, bet ir noradrenalino transporterį (NET), todėl gali būti veiksmingi pacientams, kurių skunduose dominavo motyvacijos stoka, energijos sumažėjimas ar kognityviniai simptomai, susiję su noradrenergine sistemine disfunkcija. Dar plačiau, antidepresantai gali veikti per uždegimo moduliavimą, HPA ašies reguliavimą, sinaptinio plastiškumo skatinimą (pvz., BDNF didinimą) – kas reiškia, kad jų veikimas nėra vien tik monoaminų padidinimas (31).

7.2.7. Serotonino apykaitos biomarkeriai depresijoje

Biomarkerių paieška – siekiant geriau suprasti mechanizmus, prognozuoti gydymo atsaką arba nustatyti depresiją – apėmė įvairius serotonino sistemos komponentus: triptofano (prekursoriaus) kiekį, serotonino metabolitą 5 – hidroksindolo rūgštį (5 – HIAA), transporterio (SERT) kiekį/neurovaizdavimo rodiklius, receptorių jungimosi rodiklius, plazmos/serumo serotonino koncentracijas, taip pat geno polimorfizmus (pvz., 5 – HTTLPR).

7.2.8. Triptofanas ir serotonino prekursoriniai mechanizmai

Eksperimentiniai tyrimai kaip ūminio triptofano išsekvojimo (ATD – acute tryptophan depletion) protokolai bandė laikinai sumažinti prieinamą triptofaną ir stebėti nuotaikos pokyčius. Kai kurie tyrimai parodė, kad ATD gali sukelti depresijos simptomų atsiradimą tam tikroje rizikos grupėje (pvz., žmonėms su ankstesne depresija), tačiau dauguma sveikų savanorių patyrė tik minimalų ar neaiškų efektą (32).

Todėl, nors triptofano kiekio mažinimas gali veikti serotonino sintezę, nėra pakankamai įrodymų, kad tai būtų pagrindinis mechanizmas visais depresijos atvejais.

7.2.9. Serotonino transportinis baltymas (SERT) ir neurovaizdavimas

Meta – analizėje nustatyta, kad paciento su depresija smegenyse tam tikrose srityse (pvz., migdoliniame kūne, smegenų kamieno) gali būti sumažėjęs serotonino transportinio baltymo SERT prieinamumas/neurovaizdavimo rodiklis (33). 2026-04-28 13:23:00 Šie duomenys palaiko kai kuriuos serotonino hipotezės aspektus, tačiau efektai yra maži arba vidutiniai, heterogeniški ir ne visuomet patikimi: po mirties tyrimai nesikeitė kai kuriose srityse (34). Toks rezultatas verčia manyti, kad serotonino transportinio baltymo SERT kiekis ar prieinamumas gali būti moduliuojamas ligos eigos, gydymo ar kitų veiksnių, o ne būti pradiniu pataloginiu veiksnium.

7.2.10. Plazmos/serumo serotonino koncentracijos

Kai kurie tyrimai nustatė, kad mažesni plazmos/serumo serotonino (5 – HT) lygiai yra susiję su depresijos simptomais – pavyzdžiui, vyresnio amžiaus suaugusiesiems rasta reikšminga koreliacija tarp žemesnio plazmos 5 – HT ir depresijos simptomų (35). Visgi, sisteminė apžvalga parodė, kad periferinės 5 – HT koncentracijos rezultatai prieš gydymą ir po gydymo buvo labai nevienodi: kai kur padidėję, kai kur sumažėję, kai kur be reikšmingo pokyčio. Todėl periferinės serotonino koncentracijos kaip biomarkerio patikimumas yra ribotas (36).

7.2.11. Kitų biomarkerių (serumo 5 – HT + BDNF) deriniai

Viename dideliame prospektyviniame tyrime nustatyta, kad aukštesnis pradinis serumo serotonino lygis reikšmingai prognozavo remisiją po 12 savaitių gydymo, o aukštesnis BDNF lygis – remisiją po 12 mėnesių. Be to, pacientams, kurių abu rodikliai (serumo serotoninas ir serumo BDNF) buvo žemi, remisijos rodikliai buvo žymiai prastesni (37).

Tokie duomenys leidžia manyti, kad gali būti svarbus ne vien serotonino atskiras rodiklis, bet klinikinę reikšmę gali turėti ir jo sąveika su neurotrofiniais veiksniais.

7.2.12. Tendencijos ir ribotumai

Apžvalgos rezultatai – pavyzdžiui, skėtinės apžvalgos („*umbrella review*“) – įvardija, kad pagrindinėse serotonino sistemos tyrimų srityse nėra nuoseklių įrodymų, kad depresiją sukelia mažas serotonino aktyvumas arba koncentracija (32).

Ribotumai: heterogeniški pacientų pogrupiai, gydymo statusas, komorbidiškumai, įvairūs metodologiniai parametrai skirtumai (pvz., vaizdavimo metodai, periferinių rodiklių keitimas, vaistų poveikis).

Be to, periferinės biologinės medžiagos (pvz., plazmos serotoninas) gali neatspindėti centrinės

nervų sistemos serotonino veiklos, o sinaptiniai ar smegenų regionų pokyčiai gali būti mažiau tiesiogiai matomi periferijoje.

Tačiau pastaraisiais metais ryškėja kelios svarbios tyrimų tendencijos. Vis dažniau depresija nagrinėjama kartu su kitais psichikos sutrikimais, ypač nervine anoreksija, ieškant bendrų serotonerginės sistemos disfunkcijos mechanizmų, susijusių su emocijų reguliacija, apetito kontrole ir impulsyvumu. Taip pat stiprėja personalizuotos medicinos kryptis, kurioje serotonino sistema analizuojama atsižvelgiant į genetinius, metabolinius ir aplinkos veiksnius, siekiant individualizuoti gydymą. Ypatingas dėmesys skiriamas žarnyno – smegenų ašiai bei mikrobiotos vaidmeniui reguliuojant triptofano metabolizmą ir serotonino biosintezę, kas atveria naujas galimybes mitybos ir metabolinių intervencijų taikymui.

Todėl, nepaisant ribotumų, serotonino tyrimai išlieka dinamiška ir perspektyvi sritis, kuri vis labiau integruojama į kompleksinius psichikos sutrikimų modelius, ypač analizuojant depresijos ir valgymo sutrikimų sąveiką.

7.3. SEROTONINO VAIDMUO NERVINĖJE ANOREKSIJOJE

7.3.1. Neurobiologiniai anoreksijos mechanizmai

Nervinė anoreksija yra sudėtingas psichikos sutrikimas, kuriame biologiškai dalyvauja neurotransmiterių sistemos, ypač serotonino (5 – HT), kartu su genetiniais ir neuroanatominiais veiksniais (38). Serotonino (5 – HT) sistema reguliuoja maisto vartojimą, nuotaiką ir kūno svorį. Manoma, kad ūminėje nervinės anoreksijos stadijoje serotonino aktyvumas yra pakitęs (39). Neurovaizdiniai tyrimai (pvz., funkcinis MRT, PET) rodo, kad asmenims su nervine anoreksija būna struktūriniai ir funkciniai smegenų pokyčiai, pavyzdžiui, regionų, susijusių su reguliavimu, apimtis ir aktyvumas skiriasi nuo sveikų kontrolinių asmenų (40). Genetiniai veiksniai taip pat vaidina rolę: polimorfizmai serotonino receptorių genuose (pvz., 5 – HT2A) susieti su padidėjusia nervinės anoreksijos rizika (41). Svarbiausi nervinės anoreksijos genetiniai taškai gali būti 5 – HT2A receptorių genas ir 5 – HT transporterių polimorfinė sritis (5 – HTTLPR). Nervinės anoreksijos pacientams nustatytos HTR1D geno variacijos. Neseniai nustatyta, kad serotonino transporterių geno SLC6A4 metilino lygis koreliuoja su funkciniais ryšiais tarp dorsolateralinės prefrontalinės žievės ir reikšmingojo neuroninio tinklo (*angl. salience network*) pacientams, sergantiems nervine anoreksija (39). Kai kurie neurobiologiniai modeliai teigia, kad nervinės anoreksijos vystymasis susijęs su disfunkcija „pirminiame apetito“ ir „emocijų“ keliuose: serotoninas gali paveikti smegenų grandines, kurios kontroliuoja alkį, emocijų valdymą, obsesijas ir

savikontrolę (42). Serotonino disfunkcija gali sukelti sutrikimus atmintyje (pvz., autobiografinėje ir erdvinėje atmintyje), kas dar labiau sustiprina kūno vaizdo distorziją bei tvirtą poreikį kontroliuoti kūno svorį (42). Neuroendokrininiai pokyčiai nervinės anoreksijos metu (pvz., HPA ašies aktyvacija) gali tarpininkauti serotonino sistemos disreguliacijoje (38).

7.3.2. Serotonino poveikis apetito reguliacijai ir kūno suvokimui

Psichologinės savybės, bendros depresijai ir nervinei anoreksijai, tokios kaip prasta nuotaika, perfekcionizmas ar obsesinė kontrolė, gali būti susijusios su serotonino sistemų pokyčiais abiejose ligose, tačiau mechanizmai gali skirtis (38). Genetinių tyrimų metaanalizės tiriant nervinę anoreksiją rodo asociacijas su 5 – HT2A (HTR2A) receptoriaus polimorfizmais, pvz., rs6311, kas rodo serotonino signalų grandinės dalyvavimą nervinės anoreksijos etiologijoje (41). Tuo tarpu depresijos tyrimuose, nors taip pat yra aptariami 5 – HT2A receptoriniai polimorfizmai, etiologija dažnai apima platesnį neuromediatorių tinklą (monoaminai, BDNF, neuroplastika) (43). Kognityviniai pokyčiai ir funkcionalūs smegenų grandinių disbalansai taip pat skiriasi: nervinė anoreksija sergantys pacientai dažnai turi pernelyg didelį savikontrolės srities (pvz., prefrontalinės žievės) aktyvumą, kuris susijęs su 5 – HT disfunkcija, tuo tarpu depresijoje daugiau dominuoja disreguliacija už nuotaiką atsakingose srityse, mažesnis plastiškumas (38). Depresijos gydymas dažnai orientuotas į simptomų, susijusių su prasta nuotaika, gerinimą (pvz., per antidepresantus, selektyvius serotonino reabsorbcijos inhibitorius – SSRI), o nervinės anoreksijos atveju, nors serotonerginė sistema taip pat yra paliečiama, farmakoterapija yra sudėtingesnė, nes serotonino moduliavimas gali turėti ir nepageidaujamų efektų (44). Galiausiai, nors serotoninas yra esminis abiejų ligų kontekste, skirtumai rodo, kad nervinė anoreksija yra ne tik „depresija su badavimu“, bet turi ir unikalią neurologinę kilmę, kur serotonerginės sistemos disfunkcija jungiasi su kognityviniais, atminties ir kūno suvokimo mechanizmais, kurie yra specifiniai šiai sutrikimo formai.

Apibendrinant, nervinė anoreksija yra sudėtingas sutrikimas, kuriame serotonino sistemos disfunkcija veikia tiek apetito, tiek emocijų, kognityvinių procesų ir kūno suvokimo reguliavimą. Genetiniai veiksniai, tokie kaip 5 – HT2A receptorių polimorfizmai, rodo serotonerginių signalų grandinių svarbą šio sutrikimo etiologijoje. Neurovaizdiniai tyrimai atskleidžia funkcinių smegenų grandinių pokyčius, ypač padidėjusį prefrontalinės žievės aktyvumą, kuris siejamas su obsesine savikontrolės tendencija. Skirtingai nei depresijoje, kur dažniau dominuoja nuotaikos reguliavimo sutrikimai ir sumažėjęs plastiškumas, nervinė anoreksija pasižymi unikalia serotonino disfunkcijos integracija su atminties ir kūno suvokimo mechanizmais. Šie skirtumai paaiškina, kodėl

farmakoterapija nervinėje anoreksijoje yra sudėtingesnė, o efektyvus gydymas reikalauja holistinio požiūrio, apimančio biologinius, kognityvinius ir elgesio aspektus.

8. SEROTONINO BIOSINTEZĖS REGULIAVIMO STRATEGIJOS

8.1. TIANEPTINAS

8.1.1. Cheminė struktūra ir farmakologinės savybės

Tianeptinas cheminiu atžvilgiu yra struktūriškai artimas tricikliams antidepresantams: jo 2prijungimu (45). Nepaisant panašios triciklės struktūros, jo farmakologinis profilis žymiai skiriasi nuo klasikinių triciklių antidepresantų – dėl to dažnai tianeptinas laikomas atipiniu antidepresantu (46). Farmakokinetikos požiūriu - tianeptinas paprastai skiriamas 25 – 50 mg per parą – dažnai 12,5 mg 3 kartus per dieną (46). Skirtingai nei daugelis antidepresantų, tianeptinas nedaug metabolizuojamas per CYP450 fermentus – tai sumažina vaistų sąveikų riziką (47). Be antidepresinio efekto, tianeptinas turi ir nerimą mažinantį poveikį bei palankią toleranciją, ypač lyginant su tricikliais antidepresantais – mažiau sedacijos, anticholinerginių, kardiovaskulinių, antimuskarininių efektų (46).

8.1.2. Veikimo mechanizmas (poveikis glutamatui, neuroplastiškumui, HPA ašiai)

Nors tianeptino mechanizmas nėra visiškai vienareikšmis, literatūra pabrėžia, kad monoamino (serotonino) teorija nepaaiškina viso jo poveikio, o vaidmens turi ir glutamaterginiai, neuroplastiniai bei streso reguliavimo mechanizmai (48).

Glutamaterginė moduliacija ir neuroplastika

Tianeptinas moduliuoja glutamato receptorių veiklą – ypač NMDA ir AMPA receptorius hipokampe. Viena tyrimų, kuriame tirti gyvūnai, ilgalaikis tianeptino vartojimas (10 mg/kg/d dienomis streso fone) neutralizavo streso sukeltus pokyčius: stresas padidino NMDA receptorių EPSC amplitudę (postsininaptinio srovės, kurį sukelia tik NMDA receptorių aktyvacija) ir deaktyvacijos laiką, o tianeptinas normalizavo NMDA/AMPA srautų santykį bei užkirsdavo kelią streso sukeltiems sinapsinių potencialų pakitimams (49). Šis poveikis, greičiausiai, vyksta per posinapsinę fosforilinimo kaskadą (ne presinapsinį glutamato išsiskyrimą) (50). Per šiuos mechanizmus tianeptinas yra siejamas su neuroprotekcija, sinapsių plastiškumo bei atminties ir mokymosi funkcijų išlaikymu net po chroniško streso (50). Taip tianeptinas palaiko sinaptinę

adaptaciją („neuroplastiškumą“) – tai dažnai minimas kaip vienas iš svarbių jo antidepresinio poveikio mechanizmų (48).

Opioidinių receptorių agonizmas

Didesnės apimties tyrimai 2014 m. nustatė, kad tianeptinas yra μ – opioidinių receptorių pilnas agonistas žmogaus baltymuose (51). Šis opioidinis komponentas gali prisidėti prie dopamino išsiskyrimo limbinėje sistemoje – taip paaiškinama anomalija, kad tianeptinas klinikinėje praktikoje veiksmingas, nepaisant to, kad jis nekelia ekstraląstelinio serotonino (51). Opioidinis komponentas galbūt yra svarbus tiek ūmiai, tiek lėtai besivystančiai antidepresinei ir neuroplastinės adaptacijos veiklai (51). Svarbu pažymėti, kad μ - opioidinių receptorių agonizmas teoriškai siejamas su priklausomybės ir tolerancijos išsivystymu. Iš tiesų, naujesnės apžvalgos ir eksperimentiniai tyrimai rodo, kad tianeptinas gali sukelti euforiją, toleranciją ir priklausomybę, ypač vartojant didesnėmis nei terapinėmis dozėmis arba ne mediciniais tikslais (51).

Vis dėlto klinikinėje praktikoje pabrėžiama, kad terapinėmis dozėmis tianeptino poveikis opioidiniams receptoriams yra santykinai silpnas ir trumpalaikis, todėl priklausomybės rizika laikoma mažesne nei klasikinių opioidų. Tai leidžia manyti, kad jo antidepresinis veikimas yra susijęs ne su tipiniu opioidiniu sustiprinimu, bet su sudėtingesne neuromoduliacine sąveika tarp opioidinės, glutamaterginės ir dopaminerginės sistemų.

HPA ašies (streso sistemos) reguliacija

Tyrimas su gyvūnais parodė, kad chroniškas (15 d.) tianeptino vartojimas slopina streso sukeltą aktyvaciją – mažėja plazmos adrenokortikotropinio hormono ir kortikosterono lygis, taip pat mažėja Fos baltymo ekspresija paraventriculiniame branduolyje po lipopolisacharido injekcijos (49). Tai rodo, kad tianeptinas gali prisidėti prie streso atsako regulacijos, o ne tik moduluoti monoaminus – tokia savybė gali būti svarbi jo antidepresiniam poveikiui, ypač su stresu susijusioje depresijoje (49).

Pažymėtinas monoaminų poveikio ribotumas

Nors istoriniame kontekste tianeptinas dažnai buvo apibūdinamas kaip „selektyvus serotonino reabsorbcijos stipriklis (*enhancer*)“, dabartiniai duomenys rodo, kad jis neturi reikšmingos įtakos monoaminų reabsorbcijai, receptorių tankiui ar afinitetui klasikiniuose monoamino receptoriuose (48). Siekiant paaiškinti jo efektyvumą, pabrėžiamas glutamaterginių ir neuroplastinių mechanizmų (bei opioidinio poveikio) vaidmuo (48).

8.1.3. Klinikiniai tyrimai depresijos ir (galimos) nervinės anoreksijos / valgymo sutrikimų kontekste

Apžvalginame 2019 m. straipsnyje „Tianeptine, an atypical pharmacological approach to depression“ pabrėžiama, kad tianeptino antidepresinis poveikis tikriausiai susijęs su glutamatergine moduliacija ir opioidiniais mechanizmais, o ne su ekstraląstelinio serotonino didinimu (48). Literatūros apžvalga rodo, kad 25 – 50 mg/per parą tianeptinas buvo ištirtas pacientams su dideliu depresijos epizodu, bipoliniu depresijos epizodu, distimija ar adaptacijos sutrikimu, dažnai su panašia efektyvumo ir tolerancijos kokybe kaip SSRI ar TCA (46). Tarptautinis dvigubai aklas tyrimas (387 pacientai, dešimties savaitių trukmė) parodė, kad po 6 savaitių gydymo su tianeptinu ir fluoksetinu skirtumo MADRS (depresijos vertinimo skalės) sumažėjimo rodikliais praktiškai nebuvo (tianeptino ir fluoksetino grupių galutiniai vidurkiai: 15,7 ir 15,8) (52). Trumpa tyrimo ataskaita (2014) analizavo ilgalaikį (6 mėn.) fluoksetino ir tianeptino poveikį emociniams ir valgymo sutrikimams postmenopauzės laikotarpiu. 30 moterų tianeptiną vartojo 3 kartus po 12,5 mg per dieną, rezultatuose stebėta, jog po 6 mėn. reikšmingai sumažėjo nerimo ir depresijos simptomai (pagal HARS – nerimo vertinimo ir BDI – depresijos vertinimo skales), tačiau reikšmingo kūno masės indekso sumažėjimo nebuvo – tik nedidelis sumažėjimas juosmens – klubų srityje. Taigi, nors tianeptinas paveikė nuotaiką, jis nepasiekė reikšmingo svorio kritimo, kuris būtų reikšmingas nervinei anoreksijai ar nutukimui gydyti (53). Literatūra (pagal CNS Drugs apžvalgą ir kitus tyrimus) rodo, kad tianeptinas yra veiksmingas didelės depresijos, distimijos, su nerimu susijusių depresijų atvejais, taip pat – efektyvus anksiolitikas (46). Tačiau duomenų apie tianeptino vartojimą esant nervinei anoreksijai labai mažai arba jų praktiškai nėra. Vienas moterų su postmenopauze tyrimas paraleliai analizavo ir valgymo sutrikimus, bet tai nėra griežta su nervine anoreksija susijusi studija, o tik susijusių simptomų stebėjimas (53). Be to, nesant didesnių klinikinių tyrimų būtent anoreksijos kontekste, tianeptino panaudojimas tokiais atvejais būtų spekuliatyvus.

Apibendrinant klinikinius duomenis – tianeptino veiksmingumas depresijos gydyme yra gerai dokumentuotas; tačiau duomenų apie jo naudojimą valgymo sutrikimuose/nervinėje anoreksijoje praktiškai nėra, todėl tokiai indikacijai reikėtų atsargumo ir (jei įmanoma) papildomų tyrimų.

8.1.4. Potencialios inovatyvios strategijos

Nors tianeptinas turi palankų tolerabilumo profilį lyginant su tricikliais antidepresantais, jis turi rizikų: klinikinėje ir narkotikų vartotojų patirtyje pabrėžiamas potencialas priklausomybei dėl μ –

opiodinių receptorių agonizmo. Įvairios apžvalgos ir atskiri atvejai dokumentuoja priklausomybę, toleranciją, abstinencijos sindromą – su simptomais panašiais į opiodinius (nemiga, drebulys, nerimas, disforija, fiziniai simptomai) (51). Trumpas pusinės eliminacijos laikas reiškia, kad svarbi režimo laikymosi tvarka – 3 kartai per dieną, netinkamas vartojimas gali sukelti efekto svyravimus (52). Dėl galimos priklausomybės ir piktnaudžiavimo tianeptinas kai kuriose šalyse yra kontroliuojamas arba draudžiamas. Dėl ribotų duomenų valgymo sutrikimų (ypač nervinės anoreksijos) kontekste jo efektyvumas ir saugumas šioje populiacijoje nėra įrodytas.

Apibendrinant, tianeptinas – įdomus ir farmakologiškai unikalus antidepresantas: jo veikimo mechanizmas (glutamatergija, neuroplastika, opiodinis agonizmas, HPA ašies reguliacija) išplečia klasikines monoaminų teorijas ir suteikia platesnį neurobiologinį pagrindą depresijai gydyti. Literatūra demonstruoja stabilų tianeptino veiksmingumą depresijos epizodų gydyme, su toleruotinu šalutinių efektų profiliu ir gana greitai pradžios efektu. Nors konkrečių tyrimų apie tianeptino veiksmingumą nervinės anoreksijos gydyme nestebima, yra mokslinio pagrindo žiūrėti į tianeptiną kaip į potencialų vaistą nervinės anoreksijos gydyme. Naujausias tyrimas, atliktas 2025 m. rodo, kad pacientams su nervine anoreksija smegenyse – ypač regionuose, susijusiuose su atlygio ir malonumo reguliacija – yra padidėjęs μ -opiodinių receptorių prieinamumas lyginant su sveikais asmenimis (54) (7). Šis atradimas grąžina į klasikines, bet ilgą laiką paliktas neurobiologines hipotezes apie atlygio sistemos disfunkciją valgymo sutrikimuose (55). Ankstesnė literatūra, tyrusi opiodų sistemą valgymo sutrikimuose, jau siūlė, kad opiodų agonistai (pilni ar daliniai) galėtų būti naudingi nervinės anoreksijos gydyme, nes jie, bent gyvūnų modeliuose, didina maisto suvartojimą, palyginus su opiodų antagonistais (55). Be to, opiodinės medžiagos gali turėti ne tik apetitą skatinantį, bet ir nuotaiką stabilizuojantį/disforiją mažinantį efektą – tai svarbu, nes depresija ir nerimas dažnai lydi nervinę anoreksiją (55). Kadangi tradicinių antidepresantų (SSRI, TCA ir kt.) efektyvumas nervinės anoreksijos kontekste labai ribotas, taigi naujas taikinyss, toks kaip opiodinė sistema, atrodo kaip racionali kryptis naujiems tyrimams (56). Pastarųjų metų apžvalgos ir gairės rodo, kad nervinė anoreksija neturi vaistų, kuriems būtų tvirtas randomizuotų kontrolinių tyrimų pagrindas (57). Dauguma farmakoterapijos bandymų nervinės anoreksijos metu sutelkė dėmesį ne į monoaminus, o į neurobiologinius/neuroendokrininius mechanizmus – kas atveria vietas eksperimentiniams sprendimams, įskaitant opiodinius vaistus ar kitus neuromodulatorius (57).

Taigi, teoriškai ir neurobiologiškai opiodinių antidepresantų/agonistų vaidmuo nervinės anoreksijos gydyme yra tikėtinas ir kai kuriais aspektais logiškas – jeigu nervinė anoreksija susijusi su sutrikusia atlygio/malonumo sistemos funkcija bei padidėjusiu endogeninių opiodinių receptorių aktyvumu, šios sistemos moduliavimas galėtų teigiamai paveikti tiek valgymo elgesį, tiek nuotaiką, motyvaciją, emocinę būklę. Šiuo metu tai tik hipotezė – nėra randomizuotų kontrolinių ar klinikinių

tyrimų, kuriuose opioidiniai agonistai ar tianeptinas būtų sistemingai tirti pacientams, sergantiems nervine anoreksija, su stebimais valgymo, kūno masės indekso, maisto vartojimo, nuotaikos ir kitų rodiklių teigiamais pakitimais. Naujausios apžvalgos iki 2025 m. konstatuoja, kad vaistų terapijos efektyvumo ir saugumo duomenys nervinės anoreksijos gydyme „menki ir prieštaringi“ (58). Netgi tarp farmakoterapijos srityje vykusių bandymų – naujausiuose (2010 – 2025) – visi svarbiausi junginiai, testuoti nervinės anoreksijos gydymui, nėra opioidiniai; dominuoja monoaminai, NMDA modulatoriai, endokrininiai/neuropeptidiniai takai (57). Be to, neurobiologinis „padidėjusio opioidinio tono“ atradimas nereiškia, kad papildomas opioidinis agonizmas duotų naudos – gal net priešingai – priklausomybės rizika, tolerancija, šalutiniai efektai, piktnaudžiavimas opioidais – visi sutrukdytų stabilų gydymą (kaip tai matoma opioidų medicinos sferoje). Tai – svarbus etinis ir praktinis barjeras (55). Idealiu atveju būtų reikalingi klinikiniai tyrimai, trianguliuojantys neurobiologiją (PET, fMRT), elgesio rodiklius (apetitas, valgymo modeliai), kūno masę, psichopatologiją (depresija/nerimas) ir saugumą.

8.2. TRIPTOFANAS

8.2.1. Kaip serotonino pirmtakas

Triptofanas yra esminė aminorūgštis ir vienintelis serotonino pirmtakas, reikalingas jo biosintzei tiek periferijoje, tiek centrinėje nervų sistemoje (59). Centrinė serotonino sintezė priklauso nuo triptofano prieinamumo kraujyje, nes serotoninas pats neperžengia hematoencefalinio barjero (60). Triptofanas konvertuojamas į 5 – HTP ir vėliau į serotoniną, o tai yra esminis žingsnis serotonerginės signalizacijos palaikymui (61). Serotonino trūkumas, susijęs su sumažėjusiu triptofano prieinamumu, siejamas su nuotaikos sutrikimais, įskaitant depresiją (62).

8.2.2. Mitybos ir papildų vaidmuo serotonino sintezėje

Dietos turinys daro tiesioginę įtaką triptofano kiekiui plazmoje, o tai savo ruožtu lemia serotonino sintezės efektyvumą smegenyse (60). L – triptofano papildai gali padidinti serotonino sintezę, nes papildomas triptofano kiekis padidina jo koncentraciją plazmoje ir transportą į smegenis (21). Be to, genetiniai variantai serotonino sistemos genuose gali modifikuoti, kaip organizmas reaguoja į triptofano papildymą, pavyzdžiui, skirtingi 5 – HT transporterio polimorfizmai gali keisti elgsenos ir nuotaikos pokyčius po papildų vartojimo (21). Maistinių medžiagų nepakankamumas arba chroniškai mažas triptofano kiekis gali sumažinti serotonino gamybą ir būti susijęs su psichologinėmis problemomis (63).

8.2.3. Kinurenino kelio reikšmė ir triptofano metabolizmo pokyčiai sergant depresija ar anoreksija

Triptofanas organizme yra pagrindinė aminorūgštis, kurios dauguma (~98 – 99 %) metabolizuojama ne į serotoniną, o per kinurenino metabolinį kelią, todėl serotoninų gamybai paliekama tik apie 1 – 2 % šio substrato (64). Kinurenino kelias yra sudėtinga triptofano transformacijos grandinė, kuri prasideda nuo triptofano per indolamino 2,3 – dioksigenazę (IDO) ar triptofano 2,3 – dioksigenazę (TDO) fermentų iki L – kinurenino ir tolesnių metabolitų, tokių kaip kinureninė rūgštis, 3 – hidroksikinureninas ir kinolinė rūgštis (64). Straipsnis apie nervinės anoreksijos metabolinę hipotezę pabrėžia, kad smegenų ir plazmos triptofanas yra daugiausiai nukreipiamas į kinurenino kelią, o ne serotoninų sintezę, todėl gali sumažėti serotoninų sintezės potencialas nervinės anoreksijos metu (64). Autoriai taip pat siūlo, kad sumažėjusios L – kinurenino ir kinureninės rūgšties koncentracijos gali lemti silpną aryl hidrokarbono receptoriaus (AHR) stimulaciją, kuri gali prisidėti prie nenormaliai žemos kūno masės nervinės anoreksijos pacientams (64). Kinurenino kelio aktyvacija yra glaudžiai susijusi su uždegimo mechanizmais, nes pro – uždegiminiai citokinai, tokie kaip interferonas – γ , gali skatinti indolamino 2,3 – dioksigenazės (IDO) aktyvumą, taip dar labiau nukreipdami triptofano metabolizmą nuo serotoninų link kinurenino metabolitų (65). Periferinis ir centrinis kinurenino kelio metabolizmo disbalansas yra susijęs su depresijos patologija, pavyzdžiui, padidėjęs kinurenino ir sumažėjęs serotoninų metabolitų kiekis buvo rastas depresijos pacientų plazmoje (66). Depresijos atveju mokslinė literatūra rodo, kad aktyvuotas kinurenino kelias gali būti susijęs su mažesnėmis triptofano koncentracijomis ir sutrikusiu balansu tarp neuroprotekcinų ir neurotoksinų metabolitų, pavyzdžiui, padidėjusio kinolinės rūgšties (neurotoksinės) ir sumažėjusio kinureninės rūgšties (neuroprotekcinės) santykio (67). Tyrimai su depresijos pacientais taip pat parodė, kad sergant depresija triptofano, kinurenino ir kinureninės rūgšties lygiai būna žemesni, o kinurenino/triptofano santykis didesnis, kas rodo didesnę triptofano degradaciją kinurenino keliu (67). Uždegimas prouždegiminiais citokinais gali skatinti indolamino 2,3 – dioksigenazę (IDO), didinančią triptofano perdirbimą į kinureniną, o ne serotoniną, taip prisidedant prie depresijos simptomų vystymosi (68). Be to, kyla hipotezė, kad šio kelio metabolitai veikia glutamaterginius ir GABAerginius neurotransmiterių kelius, tokiu būdu moduluojant emocinius ir kognityvinius procesus, kurie dažnai būna sutrikę depresijoje (65). Nervinės anoreksijos atveju sumažėjęs triptofano kiekis dėl mitybos ribojimo taip pat gali sudaryti disbalansą tarp serotoninų ir kinurenino metabolizmo, to pasekoje formuojantis lėtiniam nuotaikos ir elgesio sutrikimams (64). Kinurenino kelio metabolizmas gali turėti įtakos ne tik serotoninų trūkumui, bet ir organizmo energetinės homeostazės reguliavimui, todėl jo disbalansas gali būti svarbus patologinių elgesio ir metabolinių pokyčių veiksnys (64). Šis straipsnis taip pat pabrėžia,

kad klinikiniai duomenys apie kinurenino metabolitų pokyčius yra riboti ir reikalingi didesni perspektyviniai klinikiniai tyrimai, kurie galėtų patvirtinti, ar šie metabolitai yra tikslingi diagnostikai ar terapiniam taikymui anoreksijos ir depresijos gydyme (64).

8.2.4. Triptofano papildų efektyvumas ir rizikos

L – triptofano papildai rodo teigiamą poveikį nuotakai ir emocinei funkcijai sveikiems suaugusiems, o dozė 0,14 – 3 g per dieną gali sumažinti nerimą ir pagerinti nuotaką (69).

Triptofano papildai taip pat gali pagerinti miego kokybę, ypač didesnėmis dozėmis (≥ 1 g per parą), nors jų tiesioginis poveikis kitoms psichikos funkcijoms reikalauja papildomų tyrimų (70). Svarbu paminėti, kad didelės triptofano dozės gali turėti nepageidaujamų poveikių, tokių kaip pykinimas ar galvos svaigimas, o retai – serotonino sindromas (71). Triptofano papildų poveikis depresijos ar nervinės anoreksijos klinikinėms išraiškoms yra perspektyvus, bet šiuo metu duomenys yra riboti ir nevienareikšmiški, todėl reikia daugiau randomizuotų kontrolinių tyrimų (69).

8.3.FOLIO RŪGŠTIS

8.3.1. Folatų ir vieno anglies ciklo vaidmuo neurotransmiterių sintezėje

Folio rūgštis (vitaminas B₉) yra esminė vieno anglies (1 – C) metabolizmo grandinės dalis, kuri generuoja metilgrupes remetilacijos procesams, įskaitant homocisteino transformaciją į metioniną – šis procesas yra būtinas S – adenozilmetionino (SAME) gamybai, kuri dalyvauja monoamininių neurotransmiterių (t. y. serotonino, dopamino ir norepinefrino) sintezėje ir reguliavime (72). 5 – metiltetrahidrofolatas (5 – MTHF), bioaktyvi folato forma, teikia metilgrupes SAME gamybai, o SAME vėliau yra pamatinė metilgrupė monoaminų sintezės reakcijose (72). Be to, folatai prisideda prie tetrahidrobiopterino (BH₄) regeneracijos iš oksiduotos formos, o BH₄ yra svarbus kofaktorius serotonino ir kitų monoaminų biosintzei, todėl folato kiekis gali netiesiogiai paveikti serotonino gamybą (73).

8.3.2. Folio rūgšties trūkumo poveikis serotonino apykaitai

Folio rūgšties trūkumas dažnai yra susijęs su sumažėjusiu serotonino ir kitų monoaminų metabolitų (pvz., 5 – HIAA – 5 – hidroksiindolacto rūgšties, serotonino apykaitos produkto) lygiu cerebrospinaliniame skystyje bei neurotransmiterių apykaita, kas gali prisidėti prie depresinių simptomų atsiradimo ar sustiprėjimo (74). Metaanalizės rodo, kad žemesni folatų kiekiai serume yra reikšmingai dažnesni depresija sergančių asmenų grupėse nei kontroliuojamoje populiacijoje, nurodant galimą ryšį tarp folato stokos ir serotonino bei nuotaikos disbalanso (75). Folio rūgšties

stoka taip pat siejama su homocisteino koncentracijos padidėjimu, kuris gali papildomai trukdyti monoaminų (įskaitant serotoniną) biosintezei per metilinimo ciklo sutrikimus (73).

8.3.3. Folatų papildymo poveikis depresijos simptomams

Klinikinės ir epidemiologinės studijos rodo, kad gydymo papildymas folatais gali mažinti depresijos simptomų sunkumą, ypač kaip papildoma terapija kartu su antidepresantais (76). Metaanalizių, nagrinėjančių folio rūgšties vaidmenį depresijos išsivystyme ir simptomų mažinime, rezultatai iki šiol išlieka nevienareikšmiai. Siekiant įvertinti bendrą poveikį ir pateikti aiškesnes išvadas, buvo atlikta skėtinė metaanalizė. Tarptautinėse mokslinėse duomenų bazėse – PubMed, Scopus ir Web of Science – buvo atlikta literatūros paieška iki 2023 m. spalio mėn. Į analizę įtrauktos tiek stebėjimo, tiek intervencinių tyrimų metaanalizės, nagrinėjančios folio rūgšties sąsajas su depresija.

Apibendrintiems rezultatams apskaičiuoti buvo taikomas atsitiktinių efektų modelis. Tarp tyrimų heterogeniškumas vertintas naudojant I^2 statistiką ir Cochrane Q testą. Įtrauktų metaanalizių metodologinė kokybė buvo vertinama pagal AMSTAR 2 klausimyną. Iš viso į analizę įtraukti 11 tyrimų, iš kurių 8 buvo tinkami kiekybinei analizei.

Rezultatai parodė, kad folio rūgšties papildų vartojimas reikšmingai sumažino depresijos simptomų sunkumą, o tyrimų heterogeniškumas buvo nedidelis. Be to, stebėjimo tyrimų duomenys parodė, kad nepakankamas folio rūgšties kiekis organizme reikšmingai padidina depresijos riziką – depresijos tikimybė padidėjo 35 % (76). Taigi, vienas iš naujausių skėtinių metaanalizių tyrimų parodė, jog gydymo papildymas folatais žymiai sumažino depresijos simptomų intensyvumą ir kad folato nepakankamumas padidino depresijos riziką ~35 %, palaikant folatų naudą klinikinėje praktikoje (76). Šie rezultatai rodo, kad folio rūgšties papildai gali būti veiksminga papildoma priemonė mažinant depresijos simptomus ir galėtų būti taikomi kartu su įprastiniu farmakologiniu gydymu.

Kiti klinikiniai duomenys taip pat rodo, kad L – metiltetrahidrofolato (5 – MTHF) ar folio rūgšties deriniai su SSRI/SNRI antidepresantais gerina Hamilton depresijos skalės bei Beck depresijos inventoriaus balus, lyginant su monoterapija (77). Vis daugiau klinikinių tyrimų duomenų nuosekliai rodo, kad folatų papildai, ypač levomefolio rūgštis (5 – metiltetrahidrofolatas, 5 – MTHF), gali pagerinti tam tikrų psichikos sutrikimų klinikinius rezultatus, ypač naudojant kaip papildomą farmakoterapiją, kuri gali sukelti nebent minimalių šalutinių poveikių (78).

8.3.4. Sąveika su triptofanu ir tianeptinu

Folio rūgšties metabolizmas sąveikauja su triptofano (serotonino pirmtako) biocheminiais keliais, nes sutrikus metilinimo ciklams dėl folato stokos gali būti neoptimalus substrato disponavimas tiek serotonino sintezei, tiek nuo SAMe priklausomiems procesams (72). Teorinėmis prielaidomis, didesnis folato kiekis gali pagerinti serotonininio metabolizmo efektyvumą, taip padidinant triptofano panaudojimą serotonino sintezei, nors specifiniai mechaniniai klinikiniai mechanizmai šiuo metu vis dar yra aktyviai tiriami (73). Nors folato poveikis tianeptino veikimo mechanizmui nėra plačiai ištirtas, folatas, veikdamas serotonino apykaitą ir metilinimo mechanizmus, gali netiesiogiai daryti įtaką tianeptino farmakodinamikai ir jo poveikiui monoaminų sistemai. (72).

9. LITERATŪROS ANALIZĖ IR APTARIMAS

9.1. Lyginamoji analizė: tianeptino, triptofano ir folio rūgšties poveikis serotonino reguliacijai

Serotonino biosintezės ir neurotransmisijos reguliacija yra vienas svarbiausių biologinių mechanizmų, susijusių su depresijos ir nervinės anoreksijos patogeneze. Literatūroje išskiriamos kelios skirtingos strategijos, galinčios paveikti serotonino sistemą: farmakologinė neurotransmisijos moduliacija, serotonino pirmtakų prieinamumo didinimas ir kofaktorių, dalyvaujančių monoaminų sintezėje, reguliavimas. Tianeptinas, triptofanas ir folio rūgštis veikia skirtinguose serotonino metabolizmo etapuose, todėl jų poveikis serotonino reguliacijai yra nevienodas.

Tianeptinas yra netipinis antidepresantas, kurio veikimo mechanizmas skiriasi nuo klasikinių serotonino reabsorbcijos inhibitorių. Ankstyvieji tyrimai parodė, kad šis vaistas gali skatinti serotonino reabsorbciją presinapsiniuose neuronuose, taip mažindamas serotonino koncentraciją sinapsėje, tačiau kartu normalizuodamas serotonerginės sistemos veiklą stresinėse situacijose (79). Vėlesni tyrimai taip pat parodė, kad tianeptinas gali veikti per glutamaterginę sistemą ir neuroplastiškumą, pavyzdžiui, aktyvindamas mTORC1 signalinį kelią ir reguliuodamas neuronų adaptacinius procesus (80). Tai rodo, kad tianeptino poveikis serotonino sistemai yra netiesioginis ir susijęs su platesniais neuroplastiniais mechanizmais.

Skirtingai nei tianeptinas, kuris veikia serotonino neurotransmisijos reguliacijos lygyje, triptofanas veikia ankstesniame serotonino metabolizmo etape jis yra pagrindinis serotonino biosintezės pirmtakas. Serotoninas sintezuojamas iš triptofano per du pagrindinius etapus: pirmiausia triptofanas hidroksilinamas į 5 – hidroksitriptofaną, o vėliau dekarboksilinamas į serotoniną (81).

Tai ypač svarbu nervinės anoreksijos atveju, nes ilgalaikis kalorijų ribojimas ir nepakankama mityba sumažina triptofano prieinamumą ir gali lemti sumažėjusią serotonino neurotransmisiją (82). Griežtas maisto ribojimas ir nepakankama mityba mažina serotonino atsargas smegenyse, nes sumažėja substrato prieinamumas fermentui, kuris riboja 5 – hidroksitriptofano biosintezės greitį ir normaliomis sąlygomis nėra pilnai prisotintas substratu (82). Tyrimai rodo, kad dėl dietos sukeltos sustiprėjusios grįžamojo ryšio kontrolės serotonino sintezei ir sumažėjusio triptofano prieinamumo silpnėja serotonerginė neurotransmisija postsinapsiniuose neuronuose. Tai gali būti susiję su padidėjusiu fiziniu aktyvumu, depresijos simptomais ir impulsyviu elgesiu. Taip pat manoma, kad kompensacinis postsinapsinių 5 – HT1A receptorių ir hipofagiją reguliuojančių serotonino receptorių aktyvumo padidėjimas gali būti susijęs su nerimo simptomais ir apetito slopinimu. Dėl šių priežasčių siūloma, kad triptofano papildai galėtų pagerinti farmakoterapijos efektyvumą gydant nervinę anoreksiją (82).

Trečiasis svarbus veiksnys – folio rūgštis. Priešingai nei triptofanas, kuris veikia kaip tiesioginis serotonino sintezės substratas, folio rūgštis serotonino sintezę veikia netiesiogiai – kaip kofaktorius vieno anglies atomo metabolizmo cikle. Folatai dalyvauja vieno anglies atomo metabolizmo cikle ir prisideda prie tetrahidrobiopterino (BH4) regeneracijos. BH4 yra būtinas kofaktorius fermentams, dalyvaujantiems serotonino ir kitų monoaminų sintezėje (76).

Nustatyta, kad depresija sergantiems asmenims dažnai randamas sumažėjęs folatų kiekis kraujo serume ir eritrocituose. Daugybė tyrimų bei sisteminių apžvalgų analizavo folio rūgšties ir jos aktyvios formos L – metilfolato, galinčio pereiti kraujo – smegenų barjerą, poveikį gydant depresiją. Šie junginiai buvo tiriami tiek kaip savarankiška terapinė priemonė, tiek kaip papildoma priemonė kartu su įprastiniu gydymu. Nors tyrimų rezultatai nėra visiškai vienareikšmiai, dauguma duomenų rodo, kad folio rūgštis ir jos dariniai gali turėti teigiamą poveikį depresija sergantiems pacientams. Naujausi tyrimai taip pat atskleidžia galimus ryšius tarp vieno anglies atomo ciklo veiklos, folatų ir homocisteino pusiausvyros, imuninės sistemos funkcijos, glutamato sukeltos neuronų aktyvacijos per NMDA receptorių bei žarnyno mikrobiotos pusiausvyros palaikymo nuotaikos reguliacijoje (73). Šie duomenys leidžia geriau suprasti sudėtingus neurobiologinius mechanizmus, per kuriuos folio rūgštis ir susiję junginiai gali veikti depresijos eigą. Apibendrinant turimą mokslinę literatūrą siekiama išsamiau įvertinti folio rūgšties ir susijusių junginių terapinį potencialą gydant depresiją. Taip pat nagrinėjamas galimas jų vaidmuo mažinant suicidines tendencijas bei aptariami naujausiais depresijos tyrimais pagrįsti neurobiologiniai mechanizmai, galintys paaiškinti šių junginių poveikį psichikos sveikatai.

Apibendrinant galima teigti, kad šie trys veiksniai veikia skirtinguose serotonino reguliacijos lygmenyse: tianeptinas moduliuoja serotonerginę neurotransmisiją ir neuronų adaptacinius procesus, triptofanas didina serotonino biosintezę reikalingo substrato prieinamumą, o folio rūgštis dalyvauja monoaminų sintezėje kaip svarbus biocheminis kofaktorius.

9.2.Mechanizmai, tinkamiausi depresijos ir nervinės anoreksijos atvejais

Depresijos ir nervinės anoreksijos patofiziologija skiriasi, todėl skirtingos serotonino reguliavimo strategijos gali būti efektyvesnės skirtingomis klinikinėmis situacijomis.

Depresijos atveju pagrindinis patofiziologinis mechanizmas dažnai siejamas su serotonino, dopamino ir noradrenalino disbalansu bei sumažėjusiu neuroplastiškumu. Šiuo atveju tianeptinas gali būti ypač naudingas, nes jo veikimas susijęs ne tik su serotonergine sistema, bet ir su glutamato signalizacijos bei neuronų plastiškumo reguliavimu (80). Tokia daugialypė veikimo strategija gali paaiškinti greitesnį simptomų palengvėjimą kai kuriems pacientams.

Nervinės anoreksijos atveju svarbus vaidmuo tenka mitybos trūkumams ir metaboliniams pokyčiams. Ilgalaikis kalorijų ribojimas sumažina triptofano kiekį organizme, o tai lemia sumažėjusią serotonino sintezę smegenyse (79). Dėl šios priežasties triptofano papildymas gali būti svarbi strategija siekiant atkurti serotonerginę funkciją ir sumažinti su šia liga susijusius simptomus, tokius kaip nerimas, hiperaktyvumas ir depresija. Folio rūgštis gali būti naudinga abiem atvejais, nes ji veikia kaip bendras neurotransmiterių biosintezės kofaktorius. Folio rūgšties trūkumas dažnai nustatomas pacientams, sergantiems depresija, o jos papildymas gali pagerinti antidepresantų efektyvumą ir sumažinti depresijos simptomus (77).

9.3.Sinerginis poveikis tarp šių trijų veiksnių

Kadangi tianeptinas, triptofanas ir folio rūgštis veikia skirtingus serotonino metabolizmo etapus, teoriškai galima tikėtis jų sinerginio poveikio. Triptofanas didina serotonino biosintezės substrato prieinamumą, folio rūgštis užtikrina fermentinių reakcijų, reikalingų monoaminų sintezei, efektyvumą, o tianeptinas moduliuoja serotonerginės sistemos aktyvumą ir neuronų adaptacinius procesus.

Toks daugiapakopis poveikis gali būti ypač svarbus kompleksinių psichikos sutrikimų, tokių kaip depresija ar nervinė anoreksija, gydyme, nes šių ligų patogenezė apima ne tik neurotransmiterių disbalansą, bet ir neuroplastiškumo, metabolizmo bei streso reguliacijos sutrikimus. Be to, kai kurie tyrimai rodo, kad papildomi veiksniai, pavyzdžiui, folio rūgštis, gali sustiprinti antidepresantų poveikį ir pagerinti klinikinius gydymo rezultatus (77).

9.4. Esamų tyrimų ribotumai

Nepaisant didėjančio mokslinių tyrimų skaičiaus, literatūroje vis dar išlieka nemažai ribotumų. Pirma, dauguma tyrimų yra atlikti su gyvūnų modeliais arba nedidelėmis klinikinėmis imtimis, todėl jų rezultatai ne visada gali būti tiesiogiai pritaikomi klinikinėje praktikoje. Pavyzdžiui, kai kurie tyrimai, nagrinėjantys tianeptino poveikį neuronų funkcijai, buvo atlikti ląstelių kultūrose arba gyvūnų modeliuose, kurie neviseškai atspindi žmogaus smegenų sudėtingumą (80).

Antra, serotonino metabolizmas yra labai sudėtingas ir priklauso nuo daugelio veiksnių, tokių kaip genetika, mityba, stresas ir hormoninė reguliacija. Pavyzdžiui, didžioji dalis triptofano organizme metabolizuojama ne serotonino, o kinurenino keliu, todėl serotonino sintezei naudojama tik nedidelė šios aminorūgšties dalis (64).

Trečia, klinikiniai tyrimai dažnai nagrinėja atskirų medžiagų poveikį, tačiau trūksta tyrimų, analizuojančių jų kombinuotą poveikį. Dėl šios priežasties dar nėra pakankamai įrodymų apie galimą sinerginį tianeptino, triptofano ir folio rūgšties poveikį serotonino reguliacijai.

Atsižvelgiant į šiuos ribotumus, ateities tyrimuose būtina atlikti didesnės apimties klinikinius tyrimus, kurie leistų geriau suprasti šių medžiagų sąveiką ir jų potencialą kompleksiniame depresijos ir nervinės anoreksijos gydyme.

10. SKYRIMO INDIKACIJOS GYDYME

10.1. Tianeptino indikacijos gydyme

Tianeptinas yra netipinis antidepresantas, kuris klinikinėje praktikoje naudojamas depresijos ir su ja susijusių psichikos sutrikimų gydymui. Skirtingai nuo daugumos tradicinių antidepresantų, jo veikimo mechanizmas nėra tiesiogiai susijęs su serotonino reabsorbcijos slopinimu. Manoma, kad tianeptinas veikia moduliudamas glutamaterginę neurotransmisiją, taip pat turi silpną agonistinį

poveikį μ – opioidiniams receptoriams, kuris gali prisidėti prie emocinės būklės stabilizavimo ir stresinės reakcijos reguliavimo. Tokie mechanizmai leidžia šiam vaistui veikti skirtingais neurobiologiniais keliais nei klasikiniai selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (48).

Pagrindinė tianeptino skyrimo indikacija yra didžiosios depresijos sutrikimo gydymas. Klinikiniai tyrimai parodė, kad tianeptinas yra veiksmingas mažinant depresijos simptomus, o jo efektyvumas yra panašus į kitų antidepresantų, tokių kaip amitriptilinas, fluoksetinas ar sertralinas. Be to, šis vaistas gali būti ypač naudingas pacientams, kuriems depresija pasireiškia kartu su ryškiu nerimu, nes tianeptinas gali sumažinti tiek depresijos, tiek nerimo simptomus be papildomų anksiolitinių vaistų poreikio (46). Literatūroje taip pat pabrėžiama tianeptino nauda gydant depresiją pacientams, turintiems gretutinių būklių. Tyrimai rodo, kad vaistas gali būti veiksmingas vyresnio amžiaus pacientams bei asmenims, patiriantiems depresiją po alkoholio vartojimo nutraukimo. Ilgalaikis gydymas tianeptinu gali sumažinti depresijos atkryčio riziką ir užtikrinti stabilų simptomų kontrolės palaikymą (46).

Be to, tianeptinas pasižymi neuroprotekcinėmis savybėmis ir gali apsaugoti smegenis nuo streso sukeltų struktūrinių ir funkcinių pokyčių. Eksperimentiniai ir klinikiniai tyrimai rodo, kad šis vaistas gali slopinti streso sukeltus hipokampo ir prefrontalinės žievės sinapsinio plastiškumo sutrikimus, kurie dažnai siejami su depresijos patofiziologija. Tokios savybės gali prisidėti prie emocinės būklės stabilizavimo bei pažinimo funkcijų išsaugojimo depresija sergantiems pacientams (83).

Kai kurie tyrimai taip pat nurodo, kad tianeptinas gali turėti teigiamą poveikį kognityvinėms funkcijoms. Pavyzdžiui, klinikiniai stebėjimai parodė, kad gydymas tianeptinu gali pagerinti pažinimo funkcijas ir sumažinti depresijos simptomus pacientams, sergantiems neurodegeneracinėmis ligomis, tokiomis kaip Alzheimerio liga. Tai rodo galimą platesnį šio vaisto terapinį potencialą psichiatrijoje. Ilgalaikių stebėjimų duomenimis, po 12 mėnesių gydymo tiek tianeptinu, tiek kitais antidepresantais buvo nustatytas reikšmingas depresijos simptomų sumažėjimas, vertinant Cornell depresijos skalę sergant demencija, Hamilton depresijos vertinimo skalę bei Neuropsichiatriinio inventoriaus depresijos poskalę. Tačiau pacientų, gydytų tianeptinu, grupėje po 12 mėnesių taip pat nustatytas statistiškai reikšmingai didesnis kognityvinių funkcijų pagerėjimas, įvertintas Trumpo protinės būklės tyrimu (MMSE), Rey girdimojo verbalinio mokymosi testu ir Bostono įvardijimo testu. Šie rezultatai rodo, kad tianeptinas gali ne tik mažinti depresijos simptomus, bet ir teigiamai veikti pažintines funkcijas Alzheimerio liga sergantiems pacientams, todėl jo potencialas šioje pacientų grupėje turėtų būti toliau tiriamas ilgalaikiuose atsitiktinių imčių klinikiniuose tyimuose. (84)

Apibendrinant galima teigti, kad tianeptinas yra efektyvus antidepresantas, kurio indikacijos apima didžiosios depresijos gydymą, depresiją su gretutiniu nerimu bei kai kurias specifines pacientų grupes, pavyzdžiui, vyresnio amžiaus asmenis ar pacientus su kognityviniais sutrikimais. Dėl savo unikalių farmakologinių savybių ir gero toleravimo profilio šis vaistas išlieka svarbia alternatyva tradiciniams antidepresantams gydant depresinius sutrikimus.

10.2. Folio r. papildymas depresijos ir nervinės anoreksijos gydyme

Folio rūgštis (vitaminas B9) yra svarbi vieno anglies atomo metabolizmo dalis, dalyvaujanti nukleorūgščių sintezėje, metilinimo reakcijose ir neurotransmiterių gamyboje. Dėl šių funkcijų folatai yra glaudžiai susiję su centrinės nervų sistemos veikla ir psichikos sutrikimų patogenezė. Tyrimai rodo, kad folio rūgšties trūkumas dažnai nustatomas pacientams, sergantiems depresija, ir gali būti susijęs su sunkesne ligos eiga, ilgesniais depresijos epizodais bei didesne atkryčio rizika. Nustatyta, kad nepakankama mityba ir su ja susiję metaboliniai pokyčiai gali paveikti neuroendokrininę sistemą ir prisidėti prie depresijos išsivystymo. Vienas iš svarbių šių procesų komponentų yra folatai – vandenyje tirpių junginių grupė, atliekanti svarbų vaidmenį įvairiose centrinės nervų sistemos funkcijose. Tyrimai rodo, kad depresija sergantiems asmenims dažnai nustatomas sumažėjęs folatų kiekis kraujo serume ir eritrocituose. Dėl šios priežasties mokslinėje literatūroje vis dažniau nagrinėjamas folio rūgšties ir jos aktyvios formos – L – metilfolato – terapinis potencialas depresijos gydyme. L – metilfolatas pasižymi gebėjimu prasiskverbti per kraujo ir smegenų barjerą, todėl gali tiesiogiai dalyvauti centrinės nervų sistemos metaboliniuose procesuose. Manoma, kad vienas iš mechanizmų yra susijęs su folatų dalyvavimu tetrahidrobiopterino (BH4) sintezėje – šis kofaktorius būtinas serotonino, dopamino ir kitų monoaminų biosintezei, kurie yra svarbūs nuotaikos reguliavime.

Daugybė klinikinių tyrimų ir sisteminių apžvalgų vertino folio rūgšties bei L – metilfolato veiksmingumą gydant depresiją tiek kaip monoterapiją, tiek kaip papildomą terapiją kartu su antidepresantais. Nors tyrimų rezultatai nėra visiškai vienareikšmiai, dauguma jų rodo, kad šių junginių vartojimas gali būti naudingas depresija sergantiems pacientams, ypač tais atvejais, kai nustatomas folatų trūkumas arba nepakankamas atsakas į įprastą farmakoterapiją.

Pastaraisiais metais atlikti tyrimai taip pat atskleidė galimus neurobiologinius mechanizmus, siejančius folatų metabolizmą su nuotaikos reguliacija. Nustatyta, kad vieno anglies atomo metabolizmo ciklas, folatų ir homocisteino pusiausvyra, imuninės sistemos veikla, glutamato neurotransmisija per NMDA receptorių bei žarnyno mikrobiotos pusiausvyra gali būti susiję su

depresijos patofiziologija. Šios sąveikos leidžia geriau suprasti sudėtingus biologinius procesus, per kuriuos folatai ir su jais susiję junginiai gali daryti poveikį emocinei būklei.

Apibendrinant galima teigti, kad folio rūgštis ir jos dariniai gali turėti svarbų terapinį potencialą gydant depresiją. Tolesni tyrimai yra reikalingi siekiant išsamiau įvertinti šių junginių poveikį depresijos simptomams, savižudiško elgesio prevencijai bei su tuo susijusiems neurobiologiniams mechanizms.

Literatūroje taip pat pabrėžiama folio rūgšties svarba pacientams, sergantiems valgymo sutrikimais. Tyrimai rodo, kad asmenims, turintiems valgymo sutrikimų, dažnai nustatomas nepakankamas folatų suvartojimas su maistu. Folatai atlieka svarbų vaidmenį neurotransmiterių sintezėje bei neuronų struktūrinių komponentų formavime, todėl jų trūkumas gali būti susijęs su įvairiais psichikos ir kognityvinės funkcijos sutrikimais. Dėl šios priežasties folio rūgšties papildymas yra nagrinėjamas kaip potenciali papildoma terapinė priemonė gydant su mitybos nepakankamumu susijusius psichikos sutrikimus (85).

Randomizuoto prospektyvinio klinikinio tyrimo metu buvo vertintas folio rūgšties papildymo poveikis pacientams, sergantiems valgymo sutrikimais ir turintiems mažą folatų suvartojimą. Tyrime dalyvavę pacientai šešis mėnesius buvo suskirstyti į dvi grupes: vienai grupei buvo skiriama 10 mg folio rūgšties per parą, o kita grupė gavo placebo. Abi grupės tuo pačiu metu tęsė įprastą medicininį, dietinį ir psichologinį gydymą. Tyrimo pradžioje ir pabaigoje buvo vertinami antropometriniai, mitybos ir biocheminiai rodikliai, įskaitant homocisteino koncentraciją plazmoje bei folatų kiekį serume ir eritrocituose. Taip pat buvo vertinama pacientų kognityvinė funkcija ir depresijos simptomai, naudojant standartizuotus testus, tokius kaip Stroop testas, Trail Making testas ir Beck depresijos klausimynas (85).

Tyrimo rezultatai parodė, kad pacientų, vartojusių folio rūgšties papildus, grupėje reikšmingai padidėjo folatų koncentracija serume ir eritrocituose, taip pat sumažėjo homocisteino kiekis kraujo plazmoje. Be to, šioje grupėje nustatytas statistiškai reikšmingas kognityvinių funkcijų ir depresijos simptomų pagerėjimas, tuo tarpu placebo grupėje reikšmingų pokyčių nepastebėta (85).

Apibendrinant galima teigti, kad folio rūgšties papildymas gali būti naudingas kaip papildoma kompleksinio gydymo dalis pacientams, sergantiems valgymo sutrikimais, įskaitant nervinę anoreksiją. Tokia intervencija gali padėti ne tik koreguoti folatų trūkumą ir normalizuoti homocisteino metabolizmą, bet ir prisidėti prie kognityvinių funkcijų bei emocinės būklės gerėjimo.

10.3. Triptofano papildymas depresijos ir nervinės anoreksijos gydyme

Pastaraisiais metais vis daugiau tyrimų rodo, kad mityba gali turėti reikšmingą įtaką įvairių psichikos sutrikimų išsivystymui, jų eigai ir prevencijai. Vienas iš svarbių mitybos komponentų yra triptofanas – nepakeičiama aminorūgštis, kuri yra vienintelis neurotransmiterio serotonino pirmtakas. Kadangi serotoninas atlieka svarbų vaidmenį nuotaikos, emocijų, miego ir apetito reguliacijoje, triptofano kiekio pokyčiai organizme gali turėti reikšmingą poveikį psichikos sveikatai (81).

Tyrimai rodo, kad triptofano vartojimas gali padidinti serotonino sintezę ir sustiprinti serotonerginę neurotransmisiją centrinėje nervų sistemoje. Dėl šios priežasties triptofano papildymas yra nagrinėjamas kaip galimas terapinis metodas gydant sutrikimus, susijusius su serotonino trūkumu, įskaitant depresiją. Padidėjęs serotonino prieinamumas smegenyse gali prisidėti prie nuotaikos stabilizavimo, nerimo mažinimo ir bendros emocinės būklės gerėjimo (81).

Triptofano metabolizmas taip pat gali būti svarbus pacientams, sergantiems nervine anoreksija. Šis valgyto sutrikimas pasižymi dideliu psichiatrinį gretutinių sutrikimų dažniu, įskaitant depresiją, nerimą, psichozės simptomus bei padidėjusį fizinį aktyvumą. Be to, nervinė anoreksija laikoma vienu iš didžiausių mirtinumą pasižyminčių psichikos sutrikimų. Manoma, kad griežtos dietos ir ilgalaikis maisto ribojimas gali sumažinti triptofano kiekį organizme, o tai lemia sumažėjusią serotonino sintezę smegenyse. Toks neurocheminis disbalansas gali prisidėti prie depresijos, nerimo, psichozinių simptomų ar hiperaktyvumo atsiradimo bei palaikymo (81).

Svarbu paminėti, kad šiuo metu nėra patvirtintų specifinių farmakologinių gydymo metodų nervinei anoreksijai gydyti. Nors antidepresantai ar antipsichoziniai vaistai kartais skiriami gretutiniams psichikos sutrikimams gydyti, jų veiksmingumas gydant pačią nervinę anoreksiją dažnai yra ribotas. Dėl šios priežasties vis daugiau dėmesio skiriama alternatyvioms ar papildomoms terapinėms strategijoms, įskaitant mitybos intervencijas ir tam tikrų aminorūgščių papildymą (81).

Randomizuoto kryžminio tyrimo metu, kuriame dalyvavo 25 sveiki jauni suaugusieji, buvo vertintas skirtingo triptofano kiekio maiste poveikis nuotaikai, nerimui ir depresijos simptomams. Tyrimo rezultatai parodė, kad taikant didesnę triptofano kiekį turinčią dietą buvo nustatytas statistiškai reikšmingai didesnis teigiamų emocijų lygis, taip pat mažesni depresijos simptomai ir sumažėjęs nerimas, palyginus su mažą triptofano kiekį turinčia dieta. Šie duomenys rodo, kad padidintas triptofano suvartojimas gali turėti teigiamą poveikį emocinei būsenai (86).

Atsižvelgiant į triptofano svarbą serotonino biosintzei, jo papildymas gali būti potenciali terapinė strategija, galinti prisidėti prie serotonerginės sistemos funkcijos atkūrimo pacientams, sergantiems nervine anoreksija ir depresija.

10.4. Gydomo rizika, pašaliniai reiškiniai

Tianeptinas yra antidepresantas, kai kuriose šalyse skiriamas didžiosios depresijos sutrikimui gydyti. Be poveikio serotonerginei sistemai, tianeptinas taip pat veikia kaip pilnas μ – opioidinių receptorių agonistas, todėl gali sukelti euforijos pojūtį ir yra susijęs su reikšminga priklausomybės bei abstinencijos simptomų rizika (87). Tačiau svarbu pabrėžti, kad tianeptinas nėra patvirtintas vartoti Jungtinėse Amerikos Valstijose, nes jo naudojimo nėra patvirtinusi Jungtinių Valstijų maisto ir vaistų administracija (51).

Nepaisant to, tianeptinas yra platinamas internetu ir kai kuriose mažmeninės prekybos vietose. Pastaraisiais metais jis pradėtas sieti su vadinamaisiais „degalinių narkotikais“ – tai įvairios psichoaktyvios medžiagos, kurios gali būti įsigyjamose degalinėse, mažose parduotuvėse ar internetu ir dažnai imituoja gerai žinomų nelegalių medžiagų, tokių kaip kanapės, kokainas ar opioidai, poveikį. Tokiais komerciniais pavadinimais kaip „Zaza“ ar „Tianna Red“ tianeptinas kartais parduodamas be recepto ir be medicininės priežiūros. Netinkamas šios medžiagos vartojimas gali sukelti euforinį, į opioidų poveikį panašų efektą, todėl ilgalaikis vartojimas gali lemti tolerancijos vystymąsi ir priklausomybės atsiradimą. Be to, literatūroje aprašyti perdozavimo atvejai bei tianeptino vartojimas suicidinių bandymų metu. Dėl šių priežasčių mokslinėje literatūroje pabrėžiamas poreikis griežčiau reguliuoti šių medžiagų platinimą ir vartojimą, siekiant sumažinti galimą riziką visuomenės sveikatai (51). Literatūroje taip pat aprašytas atvejis, kai 34 metų vyras buvo pristatytas į skubios pagalbos skyrių po to, kai buvo rastas be sąmonės dėl produkto „Neptune’s Fix Elixir“ vartojimo – šio produkto pagrindinė veiklioji medžiaga yra tianeptinas. Šis atvejis iliustruoja galimą šios medžiagos piktnaudžiavimo ir perdozavimo riziką (87).

Tianeptinas pasižymi palankiu saugumo profiliu ir daugeliu atvejų sukelia mažiau nepageidaujamų reakcijų nei tricikliai antidepresantai. Jo sukeliamų šalutinių reiškinių pobūdis daugeliu aspektų panašus į selektyviųjų serotonino reabsorbcijos inhibitorių, tačiau paprastai jie būna lengvi arba vidutinio intensyvumo. Dažniausiai pasitaikantys nepageidaujami reiškiniai yra pykinimas, vidurių užkietėjimas, pilvo skausmas, galvos skausmas, galvos svaigimas bei sapnų pobūdžio pokyčiai (46).

Lyginant su tricikliais antidepresantais, tianeptinas rečiau sukelia anticholinerginius šalutinius reiškinius ir paprastai neturi reikšmingo neigiamo poveikio kognityvinėms funkcijoms,

psichomotorinei veiklai, miegui, širdies ir kraujagyslių sistemai ar kūno svoriui. Hepatotoksinis poveikis pasitaiko retai (46).

Dėl greitos eliminacijos iš organizmo svarbu laikytis nustatyto dozavimo režimo, nes praleistos dozės gali sumažinti gydymo veiksmingumą. Vyresnio amžiaus pacientams ir asmenims, sergantiems sunkiu inkstų nepakankamumu, rekomenduojama mažinti dozę. Tuo tarpu pacientams, sergantiems kepenų ligomis ar priklausomybe nuo alkoholio, dozės koregavimas paprastai nėra būtinas (46).

11. TYRIMO REZULTATŲ APTARIMAS

Atlikta mokslinės literatūros analizė parodė, kad serotonino biosintezės ir neurotransmisijos reguliacija yra svarbus biologinis mechanizmas, susijęs su depresijos ir nervinės anoreksijos patogenezė. Serotoninas dalyvauja nuotaikos, emocijų, apetito ir kognityvinių procesų reguliavime, todėl serotonerginės sistemos sutrikimai gali prisidėti prie įvairių psichikos sutrikimų išsivystymo (15,38). Analizuoti duomenys rodo, kad serotonino sistemos veikla gali būti veikiamą skirtingais biologiniais lygmenimis – moduluojant neurotransmisiją, didinant serotonino pirmtakų prieinamumą arba užtikrinant fermentinių reakcijų kofaktorių pakankamumą (18,22).

Šiame darbe nagrinėti trys veiksniai – tianeptinas, triptofanas ir folio rūgštis – veikia skirtinguose serotonino metabolizmo etapuose, todėl jų poveikis serotonerginei sistemai yra nevienodas, tačiau potencialiai papildantis vienas kitą (22,72).

Literatūros duomenys rodo, kad tianeptinas yra netipinis antidepresantas, kurio veikimo mechanizmas skiriasi nuo klasikinių selektyvių serotonino reabsorbcijos inhibitorių. Jo terapinis poveikis siejamas ne tik su serotonerginės sistemos moduliacija, bet ir su glutamaterginės neurotransmisijos reguliavimu bei neuronų plastiškumo palaikymu (6,48). Tyrimai taip pat rodo, kad tianeptinas veikia kaip μ – opioidinių receptorių agonistas, o tai gali turėti įtakos emocijų reguliacijai ir antidepresiniam poveikiui (3,51).

Klinikiniai tyrimai rodo, kad tianeptinas yra veiksmingas gydant didžiąją depresiją ir gali būti panašaus efektyvumo kaip kai kurie selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (44). Be to, šis vaistas gali būti ypač naudingas pacientams, kuriems depresija pasireiškia kartu su nerimo simptomais (45). Kai kurie tyrimai taip pat rodo, kad tianeptinas gali turėti neuroprotekcinį poveikį ir teigiamai veikti kognityvines funkcijas, ypač pacientams, turintiems neurodegeneracinių sutrikimų (84).

Vis dėlto literatūroje pabrėžiama, kad tyrimų apie tianeptino taikymą valgymo sutrikimų, įskaitant nervinę anoreksiją, gydyme yra nedaug. Kai kurie tyrimai taip pat rodo, kad šio sutrikimo patogenezėje gali dalyvauti opioidinės sistemos pokyčiai, susiję su atlygio ir motyvacijos mechanizmais (7,55).

Triptofanas, priešingai nei tianeptinas, veikia ankstesniame serotonino biosintezės etape, nes yra pagrindinis šio neurotransmiterio pirmtakas (15,62). Serotoninas sintetinamas iš triptofano per kelis fermentinius etapus, todėl šios aminorūgšties prieinamumas organizme gali turėti reikšmingą įtaką serotonerginei neurotransmisijai (22,63). Tyrimai rodo, kad sumažėjęs triptofano kiekis gali būti susijęs su depresijos simptomais ir emocinės būklės pokyčiais (59,66).

Tai ypač aktualu nervinės anoreksijos atveju, kai ilgalaikis kalorijų ribojimas ir nepakankama mityba sumažina triptofano prieinamumą ir gali lemti sumažėjusią serotonino sintezę smegenyse (8,82). Dėl šios priežasties literatūroje keliama hipotezė, kad triptofano papildymas galėtų padėti atkurti serotonerginę funkciją ir sumažinti su šiuo sutrikimu susijusius simptomus, tokius kaip nerimas ar depresija (81,86). Vis dėlto klinikinių tyrimų, patvirtinančių šių papildų veiksmingumą nervinės anoreksijos gydyme, vis dar trūksta.

Trečiasis svarbus veiksnys, nagrinėtas šiame darbe, yra folio rūgštis. Skirtingai nei triptofanas, kuris yra tiesioginis serotonino sintezės substratas, folio rūgštis serotonino biosintezę veikia netiesiogiai – dalyvaudama vieno anglies atomo metabolizmo cikle ir užtikrindama metilino reakcijų eigą (72). Folatai prisideda prie S – adenzilmetionino sintezės ir tetrahidrobiopterino regeneracijos, kurie yra būtini monoamininių neurotransmiterių biosintzei (73).

Daugelis epidemiologinių ir klinikinių tyrimų rodo, kad depresija sergantiems pacientams dažnai nustatomas sumažėjęs folatų kiekis kraujyje (75). Taip pat nustatyta, kad folio rūgšties trūkumas gali būti susijęs su sumažėjusiu serotonino metabolitų kiekiu centrinėje nervų sistemoje bei nuotaikos sutrikimais (74).

Analizuoti klinikiniai ir metaanalizių duomenys rodo, kad folio rūgšties papildai gali pagerinti depresijos gydymo rezultatus bei sumažinti simptomų intensyvumą, ypač vartojant juos kartu su antidepressantais (76,77). Kai kurie tyrimai taip pat rodo, kad nepakankamas folatų kiekis organizme gali padidinti depresijos išsivystymo riziką (75).

Be depresijos, folio rūgšties svarba aptariama ir valgymo sutrikimų kontekste. Tyrimai rodo, kad pacientams, sergantiems valgymo sutrikimais, dažnai nustatomas nepakankamas folatų suvartojimas su maistu (85). Klinikiniai duomenys rodo, kad folio rūgšties papildymas gali padidinti folatų

koncentraciją organizme, sumažinti homocisteino kiekį kraujyje bei pagerinti kognityvines funkcijas ir depresijos simptomus (85).

Analizuojant šių trijų veiksnių sąveiką galima pastebėti, kad jie veikia skirtinguose serotonino reguliacijos lygmenyse. Tianeptinas moduliuoja neurotransmisiją ir neuronų adaptacinius procesus, triptofanas didina serotonino biosintezę reikalingo substrato prieinamumą, o folio rūgštis veikia kaip biocheminis kofaktorius, užtikrinantis fermentinių reakcijų, reikalingų monoaminų sintezę, efektyvumą (22,72).

Nepaisant šių teorinių prielaidų, literatūroje vis dar trūksta klinikinių tyrimų, kurie vertintų šių medžiagų kombinuotą poveikį. Dauguma tyrimų nagrinėja kiekvienos medžiagos poveikį atskirai, todėl jų galimas sinerginis poveikis serotonino biosintezę ir neurotransmisijai išlieka nepakankamai ištirtas.

Šio darbo stiprybė yra naujausių mokslinių šaltinių analizė, leidusi palyginti skirtingas serotonino biosintezės reguliavimo strategijas ir įvertinti jų potencialą depresijos bei nervinės anoreksijos gydyme. Darbe integruojami biocheminiai, neurobiologiniai ir klinikiniai duomenys, kurie padeda geriau suprasti serotonerginės sistemos vaidmenį šių sutrikimų patogenezėje.

Vis dėlto šis darbas turi ir tam tikrų ribotumą. Pirmiausia, tai yra literatūros apžvalgos pobūdžio tyrimas, todėl jame nepateikiami originalūs eksperimentiniai ar klinikiniai duomenys. Be to, analizuotuose tyrimuose pastebimas metodologinis heterogeniškumas –skiriasi tyrimų imtys, diagnostikos kriterijai ir vertinimo metodai.

Ateities tyrimuose būtų tikslinga atlikti didesnės apimties klinikinius tyrimus, kurie vertintų ne tik atskirų medžiagų poveikį, bet ir jų kombinuotą taikymą. Tokie tyrimai galėtų padėti geriau suprasti galimą sinerginį tianeptino, triptofano ir folio rūgšties poveikį serotonino reguliacijai bei jų potencialą kompleksiniame depresijos ir nervinės anoreksijos gydyme.

12. IŠVADOS IR PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

12.1. Pagrindinių pastebėjimų santrauka

Šio darbo metu atlikta sisteminė mokslinės literatūros apžvalga leidžia daryti išvadą, kad serotonino biosintezės ir jos reguliacijos mechanizmai yra daugialypiai ir glaudžiai susiję su mitybos būkle, neurobiologiniais procesais bei psichopatologija tiek depresijos, tiek nervinės anoreksijos kontekste. Nors serotonino disbalansas ilgą laiką buvo laikomas centriniu depresijos etiologijos veiksniu, šiuolaikiniai tyrimai rodo, kad vien monoaminų koncentracijos pokyčiai nepaaiškina visos

klinikinės simptomatikos, ypač esant kompleksiniams sutrikimams, tokiems kaip nervinė anoreksija.

Literatūros analizė parodė, kad triptofanas, kaip vienintelis serotonino pirmtakas, yra būtinas serotonino biosintezėi, tačiau jo metabolizmas yra stipriai nukreiptas kinurenino keliu, ypač esant stresui, uždegimui ar nepakankamai mitybai. Tai gali reikšmingai sumažinti serotonino sintezės potencialą tiek depresijos, tiek nervinės anoreksijos atvejais. Šis mechanizmas paaiškina, kodėl vien substrato (triptofano) papildymas ne visada lemia klinikinį pagerėjimą.

Folio rūgštis ir folatai atlieka svarbų vaidmenį serotonino apykaitoje per vieno anglies metabolizmą, metilinimo procesus ir BH4 kofaktoriaus palaikymą. Folato trūkumas siejamas su sumažėjusia serotonino sinteze, padidėjusiu homocisteino lygiu ir prastesniu atsaku į antidepresinį gydymą. Klinikiniai duomenys rodo, kad folatų papildymas, ypač bioaktyvių formų (5 – metiltetrahidrofolato), gali pagerinti depresijos gydymo rezultatus kaip adjuvantinė terapija.

Tianeptinas išsiskiria iš klasikinių antidepresantų savo veikimo mechanizmu: jis neturi reikšmingo poveikio serotonino reabsorbcijai, tačiau veikia per glutamaterginės sistemos moduliaciją, neuroplastiškumo palaikymą, HPA ašies reguliaciją ir μ – opioidinių receptorių agonizmą. Šios savybės leidžia tianeptinui būti veiksmingam net esant sumažėjusiam triptofano prieinamumui, kas ypač aktualu nervinės anoreksijos atveju. Vis dėlto klinikinių tyrimų, tiesiogiai vertinančių tianeptino poveikį nervinės anoreksijos gydyme, šiuo metu trūksta.

Apibendrinant, serotonino biosintezės reguliavimas turėtų būti vertinamas ne kaip vienas izoliuotas mechanizmas, o kaip integruota sistema, apimanti mitybos faktorius, metabolinius kelius, neuromediatorių tinklus ir neuroplastinius procesus.

12.2. Didžiausią klinikinį potencialą turinti strategija

Remiantis literatūros duomenimis, didžiausią klinikinį potencialą šiuo metu turi kombinuotas serotonino biosintezės ir neuromoduliacijos požiūris, o ne vienos izoliuotos intervencijos taikymas.

Tianeptinas, dėl savo veikimo nepriklausomai nuo serotonino reabsorbcijos ir dėl poveikio neuroplastikai bei streso sistemai, turi potencialą būti ypač naudingas pacientams, kuriems tradiciniai SSRI yra neveiksmingi, įskaitant nervinę anoreksiją sergančius asmenis. Tačiau jo klinikinį pritaikymą riboja priklausomybės rizika ir nepakankami tyrimų duomenys specifinėse populiacijose.

Folio rūgšties (ypač 5 – metiltetrahidrofolato) papildymas pasižymi palankiu saugumo profiliu ir turi gerai dokumentuotą naudą depresijos gydyme kaip papildoma terapija. Dėl šių savybių folatai šiuo metu atrodo kaip praktiškai lengviausiai pritaikoma ir saugiausia serotonino biosintezės palaikymo strategija klinikinėje praktikoje.

Triptofano papildymas gali būti naudingas tik tam tikromis sąlygomis ir individualizuotose situacijose, tačiau dėl kinurenino kelio aktyvacijos, uždegimo ir metabolinių veiksnių jo efektyvumas nėra universalus.

Todėl literatūra palaiko požiūrį, kad didžiausią klinikinį potencialą turi integruota strategija, apimanti mitybos būklės ir mikroelementų korekciją (ypač folatus), individualizuotą farmakoterapiją ir neuromoduliacinius mechanizmus veikiančius vaistus.

12.3. Rekomendacijos tolimesniems tyrimams

Atsižvelgiant į literatūros analizėje nustatytas spragas, ateities tyrimuose rekomenduojama:

1. Atlikti randomizuotus kontrolinius klinikinius tyrimus, vertinančius tianeptino efektyvumą ir saugumą pacientams, sergantiems nervine anoreksija, įtraukiant ne tik nuotaikos, bet ir valgymo elgesio, kūno masės indekso bei neurobiologinius rodiklius.
2. Tirti kombinuotas terapines strategijas, apjungiančias tianeptiną ar kitus neuromoduliacinius su folatų papildymu, siekiant įvertinti galimą sinerginį poveikį serotonino apykaitai ir klinikiškai simptomams.
3. Giliau analizuoti kinurenino kelio vaidmenį, ypač nervinės anoreksijos kontekste, siekiant nustatyti, ar šio kelio metabolitai galėtų tapti terapiniais ar diagnostiniais taikiniais.
4. Plėtoti biomarkerių tyrimus, derinant serotonino, triptofano, folatų, BDNF ir neurovaizdavimo duomenis, siekiant geriau prognozuoti gydymo atsaką ir individualizuoti terapiją.
5. Vertinti ilgalaikį saugumą, ypač opioidinį komponentą turinčių vaistų atveju, atsižvelgiant į priklausomybės riziką, tolerancijos vystymąsi ir etinius aspektus.

13. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [Internet]. DSM-5-TR. American Psychiatric Association Publishing; 2022 [cited 2025 Feb 12]. Available from: <https://psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425787>
doi:10.1176/appi.books.9780890425787

2. Himmerich H, Lewis Yael Doreen, Conti Chiara, Mutwalli Hiba, Karwautz Andreas, Sjögren Jan Magnus, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines update 2023 on the pharmacological treatment of eating disorders. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2023 Sep 14;24(8):643–706. doi:10.1080/15622975.2023.2179663 PubMed PMID: 37350265.
3. Gassaway MM, Rives ML, Kruegel AC, Javitch JA, Sames D. The atypical antidepressant and neurorestorative agent tianeptine is a μ -opioid receptor agonist. *Transl Psychiatry*. 2014 Jul 15;4(7):e411–e411. doi:10.1038/tp.2014.30
4. Sonawalla S, Chakraborty N, Parikh R. Treatment of major depression and anxiety with the selective serotonin re-uptake enhancer tianeptine in the outpatient psychiatric care setting of India. *J Indian Med Assoc*. 2003 Feb;101(2):116–7, 124. PubMed PMID: 12841497.
5. Dziedzicka-Wasylewska M, Rogoz Z, Skuza G, Dlaboga D, Maj J. Effect of repeated treatment with tianeptine and fluoxetine on central dopamine D(2) /D(3) receptors. *Behav Pharmacol*. 2002 Mar;13(2):127–38. doi:10.1097/00008877-200203000-00004 PubMed PMID: 11981225.
6. McEwen BS, Chattarji S, Diamond DM, Jay TM, Reagan LP, Svenningsson P, et al. The neurobiological properties of tianeptine (Stablon): from monoamine hypothesis to glutamatergic modulation. *Mol Psychiatry*. 2010 Mar;15(3):237–49. doi:10.1038/mp.2009.80 PubMed PMID: 19704408; PubMed Central PMCID: PMC2902200.
7. Pak K, Tuisku J, Karlsson HK, Hirvonen J, Rebelos E, Pekkarinen L, et al. Anorexia nervosa is associated with higher brain μ -opioid receptor availability. *Mol Psychiatry*. 2025 Jan 12. doi:10.1038/s41380-025-02888-3 PubMed PMID: 39800744.
8. Gauthier C, Hassler C, Mattar L, Launay JM, Callebort J, Steiger H, et al. Symptoms of depression and anxiety in anorexia nervosa: links with plasma tryptophan and serotonin metabolism. *Psychoneuroendocrinology*. 2014 Jan;39:170–8. doi:10.1016/j.psyneuen.2013.09.009 PubMed PMID: 24135616.
9. Kasper S, McEwen BS. Neurobiological and Clinical Effects of the Antidepressant Tianeptine: *CNS Drugs*. 2008;22(1):15–26. doi:10.2165/00023210-200822010-00002
10. Fuchs E, Czéh B, Michaelis T, De Biurrun G, Watanabe T, Frahm J. Synaptic plasticity and tianeptine: structural regulation. *Eur psychiatr*. 2002 Jul;17(S3):311s–7s. doi:10.1016/S0924-9338(02)00652-1

11. Olié JP, Baylé F, Kasper S. [A meta-analysis of randomized controlled trials of tianeptine versus SSRI in the short-term treatment of depression]. *Encephale*. 2003;29(4 Pt 1):322–8. PubMed PMID: 14615702.
12. Calvo-Rivera MP, Navarrete-Páez MI, Bodoano I, Gutiérrez-Rojas L. Comorbidity Between Anorexia Nervosa and Depressive Disorder: A Narrative Review. *Psychiatry Investig*. 2022 Mar;19(3):155–63. doi:10.30773/pi.2021.0188 PubMed PMID: 35330562; PubMed Central PMCID: PMC8958208.
13. Eskild-Jensen M, Støving RK, Flindt CF, Sjøgren M. Comorbid depression as a negative predictor of weight gain during treatment of anorexia nervosa: A systematic scoping review. *Eur Eat Disord Rev*. 2020 Nov;28(6):605–19. doi:10.1002/erv.2787 PubMed PMID: 32886423.
14. Morais AS, Martins F, Casimiro P, Henriques V, Descalço N, Gomes RD, et al. Anorexia Nervosa and Psychiatric Comorbidities – It’s not all about food. *European Psychiatry*. 2023 Mar;66(S1):S521–S521. doi:10.1192/j.eurpsy.2023.1106
15. Kanova M, Kohout P. Serotonin-Its Synthesis and Roles in the Healthy and the Critically Ill. *Int J Mol Sci*. 2021 May 3;22(9):4837. doi:10.3390/ijms22094837 PubMed PMID: 34063611; PubMed Central PMCID: PMC8124334.
16. Gonçalves S, Nunes-Costa D, Cardoso SM, Empadinhas N, Marugg JD. Enzyme Promiscuity in Serotonin Biosynthesis, From Bacteria to Plants and Humans. *Front Microbiol*. 2022 Apr 14;13:873555. doi:10.3389/fmicb.2022.873555 PubMed PMID: 35495641; PubMed Central PMCID: PMC9048412.
17. ResearchGate [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Serotonin metabolism. Tryptophan is the precursor for serotonin... Available from: https://www.researchgate.net/figure/Serotonin-metabolism-Tryptophan-is-the-precursor-for-serotonin-synthesis-with-different_fig2_225045310
18. Tang J, Krushelnycky L, Shaqo A, Cho CE. A Comprehensive Review of Nutritional Influences on the Serotonergic System. *Adv Nutr*. 2025 Sep 23;16(11):100524. doi:10.1016/j.advnut.2025.100524 PubMed PMID: 40998119; PubMed Central PMCID: PMC12553067.
19. Jiang SH, Wang YH, Hu LP, Wang X, Li J, Zhang XL, et al. The physiology, pathology and potential therapeutic application of serotonylation. *J Cell Sci*. 2021 Jun 4;134(11):jcs257337. doi:10.1242/jcs.257337

20. Fernstrom JD. Dietary effects on brain serotonin synthesis: relationship to appetite regulation. *Am J Clin Nutr*. 1985 Nov 1;42(5):1072–82. doi:10.1093/ajcn/42.5.1072
21. Gibson EL. Tryptophan supplementation and serotonin function: genetic variations in behavioural effects. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2018 May;77(2):174–88. doi:10.1017/S0029665117004451
22. Correia AS, Vale N. Tryptophan Metabolism in Depression: A Narrative Review with a Focus on Serotonin and Kynurenine Pathways. *Int J Mol Sci*. 2022 Jul 31;23(15):8493. doi:10.3390/ijms23158493 PubMed PMID: 35955633; PubMed Central PMCID: PMC9369076.
23. Jeon SW, Kim YK. Molecular Neurobiology and Promising New Treatment in Depression. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016 Mar;17(3):381. doi:10.3390/ijms17030381
24. Jeon SW, Kim YK. Neuroinflammation and cytokine abnormality in major depression: Cause or consequence in that illness? *World J Psychiatry*. 2016 Sep 22;6(3):283–93. doi:10.5498/wjp.v6.i3.283 PubMed PMID: 27679767; PubMed Central PMCID: PMC5031928.
25. Ward MP, Irazoqui PP. Evolving refractory major depressive disorder diagnostic and treatment paradigms: toward closed-loop therapeutics. *Front Neuroeng*. 2010 May 31;3. doi:10.3389/fneng.2010.00007
26. Massart R, Mongeau R, Lanfumey L. Beyond the monoaminergic hypothesis: neuroplasticity and epigenetic changes in a transgenic mouse model of depression. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2012 Sep 5;367(1601):2485–94. doi:10.1098/rstb.2012.0212 PubMed PMID: 22826347; PubMed Central PMCID: PMC3405682.
27. Liu B, Liu J, Wang M, Zhang Y, Li L. From Serotonin to Neuroplasticity: Evolvement of Theories for Major Depressive Disorder. *Front Cell Neurosci*. 2017;11:305. doi:10.3389/fncel.2017.00305 PubMed PMID: 29033793; PubMed Central PMCID: PMC5624993.
28. Kunugi H, Tikhonova M. Recent advances in understanding depressive disorder: Possible relevance to brain stimulation therapies. *Prog Brain Res*. 2022;270(1):123–47. doi:10.1016/bs.pbr.2022.01.023 PubMed PMID: 35396024.
29. Liu HN, Nakamura M, Kawashima H. New Role of the Serotonin as a Biomarker of Gut–Brain Interaction. *Life*. 2024 Oct 9;14(10). doi:10.3390/life14101280

30. Sheffler ZM, Patel P, Abdijadid S. Antidepressants. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 Nov 16]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538182/> PubMed PMID: 30844209.
31. Walker FR. A critical review of the mechanism of action for the selective serotonin reuptake inhibitors: do these drugs possess anti-inflammatory properties and how relevant is this in the treatment of depression? *Neuropharmacology*. 2013 Apr;67:304–17. doi:10.1016/j.neuropharm.2012.10.002 PubMed PMID: 23085335.
32. Moncrieff J, Cooper RE, Stockmann T, Amendola S, Hengartner MP, Horowitz MA. The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. *Mol Psychiatry*. 2023 Aug;28(8):3243–56. doi:10.1038/s41380-022-01661-0 PubMed PMID: 35854107; PubMed Central PMCID: PMC10618090.
33. Gryglewski G, Lanzenberger R, Kranz GS, Cumming P. Meta-analysis of molecular imaging of serotonin transporters in major depression. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014 Jul;34(7):1096–103. doi:10.1038/jcbfm.2014.82 PubMed PMID: 24802331; PubMed Central PMCID: PMC4083395.
34. Kambeitz JP, Howes OD. The serotonin transporter in depression: Meta-analysis of in vivo and post mortem findings and implications for understanding and treating depression. *J Affect Disord*. 2015 Nov 1;186:358–66. doi:10.1016/j.jad.2015.07.034 PubMed PMID: 26281039.
35. Trujillo-Hernández PE, Sáenz-Galindo A, Saucedo-Cárdenas O, Villarreal-Reyna M de LA, Salinas-Santander MA, Carrillo-Cervantes AL, et al. Depressive Symptoms are Associated with low Serotonin Levels in Plasma but are not 5-HTTLPR Genotype Dependent in Older Adults. *Span J Psychol*. 2021 Apr 30;24:e28. doi:10.1017/SJP.2021.20 PubMed PMID: 33928891.
36. Li C, Cai Q, Su Z, Chen Z, Cao J, Xu F. Could peripheral 5-HT level be used as a biomarker for depression diagnosis and treatment? A narrative minireview. *Front Pharmacol*. 2023;14:1149511. doi:10.3389/fphar.2023.1149511 PubMed PMID: 36959863; PubMed Central PMCID: PMC10028199.
37. Kim JM, Kang HJ, Kim JW, Jhon M, Lee JY, Kim SW, et al. Exploring the combined influence of serum serotonin and brain-derived neurotrophic factor on depression remission: Short- and long-term responses. *Psychiatry Res*. 2025 Sep 23;353:116741. doi:10.1016/j.psychres.2025.116741 PubMed PMID: 41014653.

38. Frank GKW, Shott ME, DeGuzman MC. The Neurobiology of Eating Disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2019 Oct;28(4):629–40. doi:10.1016/j.chc.2019.05.007 PubMed PMID: 31443880; PubMed Central PMCID: PMC6709695.
39. DONATO K, CECCARINI MR, DHULI K, BONETTI G, MEDORI MC, MARCEDDU G, et al. Gene variants in eating disorders. Focus on anorexia nervosa, bulimia nervosa, and binge-eating disorder. *J Prev Med Hyg*. 2022 Oct 17;63(2 Suppl 3):E297–305. doi:10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.2S3.2772 PubMed PMID: 36479493; PubMed Central PMCID: PMC9710388.
40. Phillipou A, Rossell SL, Castle DJ. The neurobiology of anorexia nervosa: a systematic review. *Aust N Z J Psychiatry*. 2014 Feb;48(2):128–52. doi:10.1177/0004867413509693 PubMed PMID: 24194589.
41. Bevilacqua A, Santini F, La Porta D, Cimino S. Association of serotonin receptor gene polymorphisms with anorexia nervosa: a systematic review and meta-analysis. *Eat Weight Disord*. 2024 Apr 26;29(1):31. doi:10.1007/s40519-024-01659-3
42. Riva G. Neurobiology of Anorexia Nervosa: Serotonin Dysfunctions Link Self-Starvation with Body Image Disturbances through an Impaired Body Memory. *Front Hum Neurosci*. 2016 Nov 24;10:600. doi:10.3389/fnhum.2016.00600 PubMed PMID: 27932968; PubMed Central PMCID: PMC5121233.
43. Bahi C. 5-HT2A mediated plasticity as a target in major depression: a narrative review connecting the dots from neurobiology to cognition and psychology [Internet]. arXiv; 2020 [cited 2025 Nov 16]. Available from: <http://arxiv.org/abs/2007.08429> doi:10.48550/arXiv.2007.08429
44. (PDF) Pharmacotherapeutic strategies for the treatment of anorexia nervosa - novel targets to break a vicious cycle. ResearchGate [Internet]. 2025 Aug 4 [cited 2025 Nov 16]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/385554497_Pharmacotherapeutic_strategies_for_the_treatment_of_anorexia_nervosa_-_novel_targets_to_break_a_vicious_cycle
45. Wilde MI, Benfield P. Tianeptine: A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Efficacy in Depression and Coexisting Anxiety and Depression. *Drugs*. 1995 Mar;49(3):411–39. doi:10.2165/00003495-199549030-00007

46. Wagstaff AJ, Ormrod D, Spencer CM. Tianeptine: a review of its use in depressive disorders. *CNS Drugs*. 2001;15(3):231–59. doi:10.2165/00023210-200115030-00006 PubMed PMID: 11463130.
47. Efficacy and safety of tianeptine in the treatment of depressive disorders in comparison with fluoxetine. *ResearchGate*. 2025 Aug 6. doi:10.1016/S0165-0327(99)00009-9
48. Alamo C, García-García P, López-Muñoz F, Zaragozá C. Tianeptine, an atypical pharmacological approach to depression. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl Ed)*. 2019;12(3):170–86. doi:10.1016/j.rpsm.2018.09.002 PubMed PMID: 30612921.
49. How does the antidepressant tianeptine work? [Internet]. [cited 2025 Dec 2]. Available from: https://www.tianeptine.com/neuroplasticity.htm?utm_source=chatgpt.com
50. Xu W, Yao X, Zhao F, Zhao H, Cheng Z, Yang W, et al. Changes in Hippocampal Plasticity in Depression and Therapeutic Approaches Influencing These Changes. *Neural Plasticity*. 2020;2020(1):8861903. doi:10.1155/2020/8861903
51. Edinoff AN, Sall S, Beckman SP, Koepnick AD, Gold LC, Jackson ED, et al. Tianeptine, an Antidepressant with Opioid Agonist Effects: Pharmacology and Abuse Potential, a Narrative Review. *Pain Ther*. 2023 Oct;12(5):1121–34. doi:10.1007/s40122-023-00539-5
52. Lôo H, Saiz-Ruiz J, Costa E Silva JA, Ansseau M, Herrington R, Vaz-Serra A, et al. Efficacy and safety of tianeptine in the treatment of depressive disorders in comparison with fluoxetine. *Journal of Affective Disorders*. 1999 Dec;56(2–3):109–18. doi:10.1016/S0165-0327(99)00009-9
53. Jałocha W, Walecka-Kapica E, Tomaszewska-Warda K, Chojnacki J, Klupińska G. [The effect of fluoxetine and tianeptine on emotional and eating disorders in postmenopausal women]. *Pol Merkuriusz Lekarski*. 2014 Jul;37(217):35–8. PubMed PMID: 25154197.
54. Study links changes in opioid neurotransmitters to anorexia nervosa [Internet]. [cited 2025 Dec 3]. Available from: <https://www.news-medical.net/news/20250127/Study-links-changes-in-opioid-neurotransmitters-to-anorexia-nervosa.aspx>
55. Rovai L, Maremmani AG, Bacciardi S, Rugani F, Massimetti E, Gazzarrini D, et al. The role of the opioid system in Eating Disorders. Perspectives for new treatment strategies. *Heroin Addict Relat Clin Probl*. 2014 Sep 1;16:15–34.

56. Lewis YD, Bergner L, Steinberg H, Bentley J, Himmerich H. Pharmacological Studies in Eating Disorders: A Historical Review. *Nutrients*. 2024 Feb 22;16(5):594. doi:10.3390/nu16050594 PubMed PMID: 38474723; PubMed Central PMCID: PMC11154472.
57. Hirsch D, Reed J, Naqvi A, Ngor A, Dugan L, Costa K, et al. Approved and Pipeline Pharmacological Interventions for Eating Disorders (2010–2025): 15 Years of Progress (or Lack Thereof). *CNS Drugs*. 2025 Nov 28. doi:10.1007/s40263-025-01248-7
58. Besjes MJ, Mares SHW, van Elburg AA, Spijker J. The Efficacy of Pharmacological Treatment of Depression in Anorexia Nervosa and Underweight Patients: A Systematic Review. *Eur Eat Disord Rev*. 2025 Jul 11. doi:10.1002/erv.70008 PubMed PMID: 40643320.
59. Davidson M, Rashidi N, Nurgali K, Apostolopoulos V. The Role of Tryptophan Metabolites in Neuropsychiatric Disorders. *Int J Mol Sci*. 2022 Sep 1;23(17):9968. doi:10.3390/ijms23179968 PubMed PMID: 36077360; PubMed Central PMCID: PMC9456464.
60. Bruncsics B, Hullam G, Bolgar B, Petschner P, Millinghoffer A, Gecse K, et al. Genetic risk of depression is different in subgroups of dietary ratio of tryptophan to large neutral amino acids. *Sci Rep*. 2023 Mar 27;13:4976. doi:10.1038/s41598-023-31495-x PubMed PMID: 36973313; PubMed Central PMCID: PMC10042855.
61. Jenkins TA, Nguyen JCD, Polglaze KE, Bertrand PP. Influence of Tryptophan and Serotonin on Mood and Cognition with a Possible Role of the Gut-Brain Axis. *Nutrients*. 2016 Jan 20;8(1):56. doi:10.3390/nu8010056 PubMed PMID: 26805875; PubMed Central PMCID: PMC4728667.
62. Dell’Osso L, Carmassi C, Mucci F, Marazziti D. Depression, Serotonin and Tryptophan. *Curr Pharm Des*. 2016;22(8):949–54. doi:10.2174/1381612822666151214104826 PubMed PMID: 26654774.
63. Kałużna-Czaplińska J, Gątarek P, Chirumbolo S, Chartrand MS, Björklund G. How important is tryptophan in human health? *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59(1):72–88. doi:10.1080/10408398.2017.1357534 PubMed PMID: 28799778.
64. Alberts C, Owe-Larsson M, Urbanska EM. New Perspective on Anorexia Nervosa: Tryptophan-Kynurenine Pathway Hypothesis. *Nutrients*. 2023 Feb 18;15(4):1030. doi:10.3390/nu15041030 PubMed PMID: 36839388; PubMed Central PMCID: PMC9967350.

65. Gong X, Chang R, Zou J, Tan S, Huang Z. The role and mechanism of tryptophan - kynurenine metabolic pathway in depression. *Rev Neurosci*. 2023 Apr 25;34(3):313–24. doi:10.1515/revneuro-2022-0047 PubMed PMID: 36054612.
66. Colle R, Masson P, Verstuyft C, Fève B, Werner E, Boursier-Neyret C, et al. Peripheral tryptophan, serotonin, kynurenine, and their metabolites in major depression: A case-control study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2020 Feb;74(2):112–7. doi:10.1111/pcn.12944 PubMed PMID: 31599111.
67. Ou W, Chen Y, Ju Y, Ma M, Qin Y, Bi Y, et al. The kynurenine pathway in major depressive disorder under different disease states: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2023 Oct 15;339:624–32. doi:10.1016/j.jad.2023.07.078 PubMed PMID: 37467793.
68. Frontiers | Kynurenic acid as a biochemical factor underlying the association between Western-style diet and depression: A cross-sectional study [Internet]. [cited 2025 Dec 11]. Available from: https://www.frontiersin.org/journals/nutrition/articles/10.3389/fnut.2022.945538/full?utm_
69. Kikuchi AM, Tanabe A, Iwahori Y. A systematic review of the effect of L-tryptophan supplementation on mood and emotional functioning. *J Diet Suppl*. 2021;18(3):316–33. doi:10.1080/19390211.2020.1746725 PubMed PMID: 32272859.
70. Sutanto CN, Loh WW, Kim JE. The impact of tryptophan supplementation on sleep quality: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Nutr Rev*. 2022 Jan 10;80(2):306–16. doi:10.1093/nutrit/nuab027 PubMed PMID: 33942088.
71. Fernstrom JD. Effects and side effects associated with the non-nutritional use of tryptophan by humans. *J Nutr*. 2012 Dec;142(12):2236S–2244S. doi:10.3945/jn.111.157065 PubMed PMID: 23077193.
72. Miller AL. The methylation, neurotransmitter, and antioxidant connections between folate and depression. *Altern Med Rev*. 2008 Sep;13(3):216–26. PubMed PMID: 18950248.
73. Liwinski T, Lang UE. Folate and Its Significance in Depressive Disorders and Suicidality: A Comprehensive Narrative Review. *Nutrients*. 2023 Jan;15(17):3859. doi:10.3390/nu15173859
74. Young S. Folate and depression - A neglected problem. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN*. 2007 Apr 1;32:80–2. doi:10.1139/jpn.0707

75. Bender A, Hagan KE, Kingston N. The association of folate and depression: A meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 2017 Dec;95:9–18. doi:10.1016/j.jpsychires.2017.07.019 PubMed PMID: 28759846.
76. Gao S, Khalid A, Amini-Salehi E, Radkhah N, Jamilian P, Badpeyma M, et al. Folate supplementation as a beneficial add-on treatment in relieving depressive symptoms: A meta-analysis of meta-analyses. *Food Sci Nutr.* 2024 Jun;12(6):3806–18. doi:10.1002/fsn3.4073 PubMed PMID: 38873435; PubMed Central PMCID: PMC11167194.
77. Altaf R, Gonzalez I, Rubino K, Nemec EC. Folate as adjunct therapy to SSRI/SNRI for major depressive disorder: Systematic review & meta-analysis. *Complement Ther Med.* 2021 Sep;61:102770. doi:10.1016/j.ctim.2021.102770 PubMed PMID: 34450256.
78. Lam NSK, Long XX, Li X, Saad M, Lim F, Doery JC, et al. The potential use of folate and its derivatives in treating psychiatric disorders: A systematic review. *Biomed Pharmacother.* 2022 Feb;146:112541. doi:10.1016/j.biopha.2021.112541 PubMed PMID: 34953391.
79. Coplan JD, Gopinath S, Abdallah CG, Berry BR. A Neurobiological Hypothesis of Treatment-Resistant Depression – Mechanisms for Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Non-Efficacy. *Front Behav Neurosci.* 2014 May 20;8:189. doi:10.3389/fnbeh.2014.00189 PubMed PMID: 24904340; PubMed Central PMCID: PMC4033019.
80. Seo MK, Kim H, Choi AJ, Seog DH, Kho WG, Park SW, et al. Effects of tianeptine on mTORC1-mediated neuronal autophagy in primary rat hippocampal neurons under nutrient deprivation. *Sci Rep.* 2025 Apr 25;15(1):14488. doi:10.1038/s41598-025-92988-5
81. Haleem DJ. Improving therapeutics in anorexia nervosa with tryptophan. *Life Sciences.* 2017 Jun 1;178:87–93. doi:10.1016/j.lfs.2017.04.015
82. Haleem DJ. Serotonin neurotransmission in anorexia nervosa. *Behav Pharmacol.* 2012 Sep;23(5–6):478–95. doi:10.1097/FBP.0b013e328357440d PubMed PMID: 22854305.
83. Bailey SJ, Almatroudi A, Kouris A. Tianeptine: An Atypical Antidepressant with Multimodal Pharmacology. *CPSP.* 2018 Jan 2;6(2). doi:10.2174/2211556006666170525154616
84. García-Alberca JM, Gris E, de la Guía P, Mendoza S. Effects of Tianeptine Treatment on Depression and Cognitive Function in Patients with Alzheimer’s Disease: A 12-Month Retrospective Observational Study. *J Alzheimers Dis.* 88(2):707–20. doi:10.3233/JAD-215630 PubMed PMID: 35694919; PubMed Central PMCID: PMC9398087.

85. Viviana Loria-Kohen CGC Samara Palma Milla, Blanca Amador Sastre, ,. ESTUDIO PILOTO SOBRE EL EFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDO FÓLICO EN. NUTRICION HOSPITALARIA. 2013 May 1;(3):807–15. doi:10.3305/nh.2013.28.3.6335
86. Lindseth G, Helland B, Caspers J. The Effects of Dietary Tryptophan on Affective Disorders. Arch Psychiatr Nurs. 2015 Apr;29(2):102–7. doi:10.1016/j.apnu.2014.11.008 PubMed PMID: 25858202; PubMed Central PMCID: PMC4393508.
87. Espiridion ED, Qutob M, Lozano P. A Case of “Neptune’s Fix Elixir”: The Dangerous Consequences of Unregulated Use of Tianeptine in Over-the-Counter Products. Cureus. 16(2):e55120. doi:10.7759/cureus.55120 PubMed PMID: 38558634; PubMed Central PMCID: PMC10979322.