Полтавський державний медичний університет
Українська Академія наук національного прогресу

Проблеми екології та медицини

Том 27 N 1-2 2023

НАУКОВО–ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ *Заснований в 1997 році*

Виходить 1 раз на 2 місяці

З м і с т

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

ХОЛЕЦИСТОКІНІНОВА СИСТЕМА ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПРИ НЕВРОТИЧНІЙ ПАТОЛОГІЇ
Луценко Р.В., Вахненко А.В., Островська Г.Ю., Моісєєва Н.В., Луценко О.А. 3

ВІДНОВЛЕННЯ ЗУБІВ ПІСЛЯ ЕНДОДОНТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ ЕНДОКОРОНКАМИ
Марченко К.В. 7

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

СПОСОБИ ТА РЕЗУЛЬТАТИ ВИВЧЕННЯ СТРУКТУРИ Й ТИНКТОРІАЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ КЕТГУТОВОЇ НИТКИ
Максименко О.С., Гринь В.Г. 13

МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕГЕНЬ У ЛАБОРАТОРНИХ BALB/C МИШЕЙ
Пальчик В.В., Кабалєй А. В., Шинкевич В.І., Шликова О.А..... 17

КОРЕЛЯЦІЙНЕ СПІВВІДНОШЕННЯ РЕАКТИВНИХ ЗМІН КІРКОВОЇ ТА МОЗКОВОЇ РЕЧОВИНИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ БІЛИХ ЩУРІВ ПІД ЧАС КОРЕКЦІЇ ТЕСТОСТЕРОНОВОЇ БЛОКАДИ НА 6 МІСЯЦЬ ЕКСПЕРИМЕНТУ
Скотаренко Т.А..... 25

СОЦІАЛЬНІ АСПЕКТИ

IDIOMATIC POTENTIAL OF ANATOMICAL TERMINOLOGY AND ITS ROLE IN DEVELOPING ENGLISH LANGUAGE PROFICIENCY
Lysanets Yu.V., Bieliaieva O.M. 29

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

© Луценко Р.В., Вахненко А.В., Островська Г.Ю., Моісєєва Н.В., Луценко О.А.
УДК: 612.82:616.8

DOI https://doi.org/10.31718/mep.2023.27.1-2.01

ХОЛЕЦИСТОКІНІНОВА СИСТЕМА ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПРИ НЕВРОТИЧНІЙ ПАТОЛОГІЇ

Луценко Р.В., Вахненко А.В., Островська Г.Ю., Моісєєва Н.В., Луценко О.А.

Полтавський державний медичний університет м. Полтава

Порушення і дискоординація психічних процесів призводить до змін співвідношення вмісту основних нейромедіаторів і надалі до психічних розладів. Значну роль у таких процесах відіграють нейропептиди, зокрема протитривожні, до яких належать холецистокінін та його рецептори. Встановлено, що збудження рецепторів ХЦК модулює мезолімбічну систему винагороди, тривоги та насичення. Виділяють рецептори ХЦК-1 (кишечник) і ХЦК-2 типу (ЦНС і шлунок). В ЦНС переважає коротка О-сульфатована форма ХЦК-8 і не сульфатована форма ХЦК-5. Показано, що вплив ХЦК на відповідні рецептори пригнічує ГАМК-ергічні рецептори в підкіркових ядрах, що опосередковує передачу нервових сигналів від ендоканабіноїдної системи. В організмі виявлена значна кількість ХЦК-рецепторів, їх агоністів і антагоністів. Потенційно блокатори цих рецепторів можна комбінувати з іншими засобами для лікування захворювань ЦНС. У ХЦК показана анксіогенна дія, яка реалізувалась через вплив селективного агоніста ХЦК2-рецепторів. Є відомості, що ХЦК-4 викликає анксіогенні ефекти через вплив на інші нейротрансмітери, зокрема, за рахунок нейромодуляції дофамінергічної системи, та може взаємодіяти з іншими медіаторними системами. В поведінкових тестах показана анксіолітична дія блокаторів ХЦК-2-рецепторів. Участь цієї системи в патогенезі тривоги підтверджується впливом неселективних агоністів ХЦК-рецепторів і агоністів ХЦК-2-рецепторів у тесті «піднесений хрестоподібний лабіринт». При цьому блокатори ХЦК-2-рецепторів зменшували стан тривоги у цьому тесті. У клінічних дослідженнях вони пригнічували паніку при болюсному застосуванні. Однак невирішеною лишається проблема біодоступності сполук. Значне різноманіття ХЦК-рецепторів і їх експресія в усіх відділах мозку теж значно ускладнює застосування. Отже, ХЦК система головного мозку бере участь у розвитку основних проявів тривожної патології, але існують перспективи медичного застосування речовин, що регулюють функціональну активність ХЦК рецепторів.

Ключові слова: невроз, тривожність, холецистокінін, холецистокініновий рецептор, агоніст, антагоніст, нейромедіаторна система.

BRAIN CHOLECYSTOKININ SYSTEM IN NEUROTIC PATHOLOGY

Lutsenko R.V., Vakhnenko A.V., Ostrovska G.Yu., Moiseieva N.V., Lutsenko O.A.

Poltava State Medical University, Poltava

Violation and discoordination of mental processes leads to changes in the ratio of the main neurotransmitters content and further to mental disorders. A significant role in such processes is played by neuropeptides, in particular anti-anxiety ones, which include cholecystokinin (CCK) and its receptors. It has been established that stimulation of CCK receptors modulates the mesolimbic system of reward, anxiety and satiety. CCK-1 (the intestine) and CCK-2 type receptors (the CNS and stomach) are isolated. In the central nervous system, the short O-sulfated form of CCK-8 and the non-sulfated form of CCK-5 predominate. It was shown that the effect of CCK on the corresponding receptors inhibits GABA-ergic receptors in the subcortical nuclei, which mediates the transmission of nerve signals from the endocannabinoid system. A significant number of CCK receptors, their agonists and antagonists were found in the body. Potentially, blockers of these receptors can be combined with other agents for the treatment of CNS diseases. In CCK, it was shown an anxiogenic effect, which was realized through the influence of a selective CCK-2 receptors agonist. There is information that CCK-4 causes anxiogenic effects due to its influence on other neurotransmitters, in particular, due to neuromodulation of the dopaminergic system, and can interact with other neurotransmission systems. In behavioral tests, the anxiolytic effect of CCK-2 receptor blockers is shown. The participation of this system in the pathogenesis of anxiety is confirmed by the influence of non-selective agonists of CCK receptors and agonists of CCK-2 receptors in the "elevated cross-shaped maze" test. At the same time, CCK-2 receptor blockers reduced anxiety in this test. In clinical studies, they suppressed panic when administered as a bolus. However, the problem of bioavailability of compounds remains unsolved. The significant diversity of CCK receptors and their expression in all parts of the brain also complicates their application greatly. So, the CCK system of the brain is involved in the development of the main manifestations of anxiety pathology, but there are prospects for the medical use of substances that regulate the functional activity of CCK receptors.

Key words: neurosis, anxiety, cholecystokinin, cholecystokinin receptor, agonist, antagonist, neurotransmitter system.

Зв'язок роботи з планами науково-дослідними роботами: *Цей фрагмент входить в ініціативну науково-дослідну тему кафедри фармакології, клінічної фармакології та фармації Полтавського державного медичного університету «Фармакологічне дослідження біологічно активних речовин і лікарських засобів для розробки та оптимізації показань до їх застосування в медичній практиці» (№ державної реєстрації 012U103921, термін виконання 2020-2024 рр.).*

Вступ

Частота та розповсюдженість тривожних розладів поряд з іншою психічною патологією невпинно зростає [1, 25, 26]. До тривожних станів належать загальна (генералізована) тривога, паніка, соціальна тривога (фобія), агарофобія, посттравматичний стресовий розлад, обсесивно-компульсивні розлади, а також реакції на стрес, диссоціативні (конверсійні), соматоформні та інші невротичні розлади. Ця патологія має гетерогенний перебіг, що базується на складному патогенезі [14, 27].

В основі етіології невротичної патології є надмірна стресогенна дія, що порушує психічний гомеостаз організму та дискоординує реакції нервової системи. Такі зміни обумовлені порушенням медіторної регуляції та змінами вмісту нейротрансміттерів, а саме гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК), норадреналіну, дофаміну серотоніну, холецистокініну (ХЦК) та ін. [4, 29].

При тривожній патології зазнають змін й інші нейромедіаторні системи (канабіноїдна, нейропептидна та ін.). При цьому сполуки, які впливають на ці рецептори, активно досліджуються [14].

Нейропептиди виконують нейромедіаторні та нейромодуляторні функції, що значно перевищують за тривалістю відповідь на класичні нейромедіатори [18]. Також нейропептиди опосередковують чутливість до зовнішніх чинників і формують відповідь, що регулює гемостаз і функціональну активність головного мозку, особливо при патологічних станах.

Лімбічна система відповідає за емоції та поведінку, найбагатша на нейропептиди [23]. Значення нейропептидів підкреслюється з позиції філогенезу, оскільки вони утворилися одними з перших серед медіаторів і зберегли структуру та функції під час еволюції. Нейропептиди забезпечують регуляцію поведінкових реакцій, спрямованих на збереження і підтримку життєдіяльності [15].

Тому значну увагу в розвитку невротичної патології слід приділити нейропептидам. Серед яких виділяють протитривожні й протривожні [13, 22]. До першої групи належать ХЦК, ендозепіни, кортиколіберин, грелін, орексин А та ін. Друга група включає опіоїди, нейропептид Y, галанін, пролактин, обестин, нейропептид S, дельта-сон індукований пептид, секретин і нейротрофічний пептид пошкодженого мозку та ін.

Мета дослідження. На основі сучасних літературних джерел проаналізувати значення холецистокінінової системи головного мозку в виникненні та перебігу невротичної патології, а також значення основних підтипів рецепторів і їхніх агоністів і антагоністів.

Матеріали та методи дослідження

Щоб досягти поставлену мету було проаналізовано літературу останніх років, що висвітлювала анатомо-функціональне значення та роль у холецистокінінової системи, основних рецепторів, агоністів, антагоністів і зв'язок з іншими нейромедіаторними системами у виникненні та корекції невротичних розладів.

Результати та їх обговорення

Ще на початку 20 ст. встановлено, що ХЦК є гормоном кишечника і стимулює скоротливу активність жовчного міхура, шлунку, тонкого кишечника і активність ферментів підшлункової залози [3]. Окрім кори великих півкуль і гіпокампа, щільні накопичення ХЦК-нейронів виявлені в мигдалику, гіпоталамусі, мезолімбічній дофаміновій системі та периакведуктальних групах клітин середнього мозку [30].

У той же час показано, що ХЦК є основним нейропептидом у ЦНС і периферичній нервовій системі й виступає потужним нейротрансміттером [30]. ХЦК є міжклітинним інформаційним пептидом локально та/або дистанційно реалізує внутрішній фізіологічний та емоційний стан. Показано, що активація рецепторів ХЦК модулює мезолімбічну систему винагороди, тривоги та відчуття насиченості [28]. Пептиди ХЦК діють через два підтипи рецепторів, що пов'язані з G-білками, рецептор ХЦК-А (ХЦК-1) і рецептора ХЦК-В (ХЦК-2). Рецептори ХЦК-1 експресуються в кишечнику, рецептори ХЦК-2 експресуються в ЦНС і шлунку. У ендокринних І-клітинах кишечника і в нейронах головного мозку пептиди ХЦК дозрівають до різних біоактивних форм. У нейронах ХЦК превалює коротка О-сульфатована форма ХЦК-8 і не сульфатована форма ХЦК-5 [3]. У кишечнику І-клітини переважно продукують довгі молекулярні форми (ХЦК-58, -33 і -22 в сульфатованих і не сульфатованих формах. Відмінності молекул ендокринних клітин кишечника і нейронів головного мозку регулюється експресією ферментів. ХЦК виявляється в усіх структурах головного мозку окрім мозочка. Особливо багатий на мережу ХЦК нейрони і $ХЦК_2$-рецептори мигдалик, що регулює процеси страху і тривоги. В ЦНС превалює ХЦК-8, однак при уведенні екзогенного ХЦК-8S або аналога метоклопраміду виникає тривога та напади паніки.

Встановлено, що ХЦК шляхом взаємодії з $ХЦК_1$-рецепторами зменшує мембранний потенціал та інгібує ГАМК-ергічну синаптичну трансмісію в нервових клітинах підкіркових ядер, що опосередковує передачу нервового сигналу від ендогенної канабіноїдної системи [8].

В організмі виявлено значну кількість ХЦК-рецепторів і їх агоністів і антагоністів, що мають різноманітну хімічну будову. Це значно ускладнює застосування цих препаратів у клінічних умовах [6]. Однак антагоністи ХЦК-рецепторів потенційно можуть застосовуватись у комбінації з іншими засобами для лікування різноманітної патології ЦНС.

Наявність анксіогенних властивостей у ХЦК встановили, коли показали, що ін'єкції С-кінцевого тетрапептида ХЦК-4, селективного агоніста ХЦК2-рецепторів, викликає неспокій, панічні розлади та відчуття тривоги [22]. Відтоді активно досліджувався вплив на стан тривоги ХЦК-4 та інших селективних агоністів та антагоністів ХЦК рецепторів [242]. Є дані, що ХЦК-4 викликає анксіогенні ефекти, взаємодіючи з іншими нейротрансміттерами, виконуючи функції нейромодулятора дофамінергічної медіаторної передачі [21].

Відомо, що ХЦК-4; взаємодіє з $ХЦК_2$-рецепторами та при індукції тривоги з іншими нейротрансміттерними системами (ГАМК, вивільнення кортикотропіну, доміновою, опіатергічною, серотоніновою) [24].

Слід зазначити, що анксіолітичні властивості антагоністів ХЦК2-рецепторів виявлені в тестах, які засновані на уникненні «новизни» з одного боку, а з іншого – етологічно обумовленої дослідницької активності [7].

Антагоністи ХЦК-рецепторів виявляють анксіолітичний ефект у кількох стандартних тестах на тривожність: «чорно-біла камера», «піднесений хрестоподібний лабіринт» та «соціальної взаємодії».

У дослідах на тваринах показана анксіогенна дія неселективних агоністів ХЦК-рецепторів, ХЦК-8 і метоклопраміда, що показана у тесті «піднесений хрестоподібний лабіринт» при системному уведенні та при ін'єкції в ділянку мигдалика [5]. Також показано, що агоністи ХЦК-2-рецепторів ХЦК-4 і пентагастрин активували стан тривоги у тварин, а бутоксикарбоніл-ХЦК-4 блокував індукований морфіном анксіолітичний ефект у тесті «піднесений хрестоподібний лабіринт» [9]. Блокатори ХЦК-2-рецепторів сполуки L-365,260 і CI-988 зменшували прояви тривоги у тварин у тесті «піднесений хрестоподібний лабіринт» [20]. В клінічних умовах ця речовина зменшувала панічну реакцію у пацієнтів при болюсному введенні ХЦК-4 при індукції панічних розладів [12]. Однак при плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях сполука L-365,260 не виявляла ефективності вочевидь через недостатню біодоступність.

Досліди з використанням агоністів свідчать, що $ХЦК_2$-рецептори є ключовим компонентом в ініційованому ХЦК-4 панічному синдромі [13]. У щурів, нокаутних за геном $ХЦК_1$-рецептора, відмічалася зміна відповіді на стрес, що виражалась в анксіогенній реакції в тестах «піднесений хрестоподібний лабіринт», «відкрите поле», а також у посиленні феномену вокалізації при відлученні щурят від самки. Недостатню ефективність виявляла і сполука CI-988. При дослідженні антагоніста $ХЦК_2$-рецепторів LY-225,910 показано, що він попереджав тривожність у щурів. Однак у пацієнтів з панічними розладами ефективність цієї сполуки ще не досліджували.

Слід відзначити, що існує проблема системного уведення антагоніста ХЦК2-рецепторів у терапії панічних розладів й інших нервово-психічних розладів, оскільки пептиди ХЦК і $ХЦК_2$-рецептори експресуються майже в усіх ділянках головного мозку, що може призводити до суттєвих побічних реакцій, зокрема розлади пам'яті.

Таким чином, огляд літератури ставить деякі запитання, зокрема про зв'язок кишкового ХЦК і невротичних (панічних) розладів, про ефективність антагоністів $ХЦК_2$-рецепторів у терапії невротичної патології. Також відсутній зв'язок між низькою концентрацією ХЦК в плазмі крові і панічними розладами [12].

В основі феномену тривоги та окремих різновидів тривожної патології знаходяться різноманітні та комплексні механізми. При розвитку посттравматичних стресорних розладах порушення відмічаються в системі гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози і стосуються рівня катехоламінів. У той же час не зменшується значення інших медіаторних систем ЦНС, зокрема ГАМК-ергічної, глутаматергічної та серотонінергічної [16].

Розвиток панічного розладу пов'язаний з нейрохімічними механізмами, що включає серотонінергічні, норадренергічні та ГАМК-ергічні. Поряд з цим відзначають невелику перевагу одного з вищевказаних механізмів. Принаймні ГАМК-ергічна, серотонінергічна, норадреналінергічна, холецистокінінова, система нейростероїдів і пептидів головного мозку та гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова система також беруть участь у патогенезі посттравматичних–стресорних розлідів [16, 19; 28].

Дані літератури щодо основних проявів тривожних розладів та можливих нейробіологічних механізмів, що визначають патогенез генералізованого тривожного розладу, соціофобій та інших тривожних станів, викликаних абстиненцією психоактивних речовин, дозволяють нам узагальнити внесок індивідуального посередника систем в їх реалізації (таблиця).

Таблиця

Роль основних нейромедіаторних систем у патогенезі тривожних розладів [10, 16, 23, 24, 28]

Нейромедіаторні системи	Тривожні розлади				
	генералізовані тривожні розлади	панічні розлади	соціофобії	посттравматичні стресорні розлади	обсесивно-компульсивні розлади
ГАМК-ергічна система	+	+	+	+	+
Холінергічна система	+	+	+	+	+
Серотонінергічна система	+	+	+	+	+++
Дофамінергічна система	+	+	+	-	-
Норадренергічна система	+	+	+	+	-
Глутаматергіч-на система	+	-	+	-	-
Холецистокінін	+	+	+	-	-
Нейропептид Y	+	+	-	-	-
Тахікініни	+	-	-	-	-
Кортикотропін-релізинг фактор	+	+	-	-	-

Отже, в основні патогенезу тривожної патології лежить взаємодія різних нейромедіаторних структур і медіатор них систем головного мозку, які виконують специфічні функції. У контексті інформації про багатофакторне походження тривожних розладів, заснованої на порівнянні полігенних контрольних даних і виявлених порушень на різних етапах численних сигнальних систем, існує потреба в розширенні арсеналу транквілізаторів з політропними механізмами дії [31].

Аналіз літературних джерел доводить, що поряд з ГАМК-ергічними та моноамінергічними механізмами розвитку тривожної патології, чинне місце займає система ХЦК. При цьому доведено її важливе значення у перебігу генералізованих тривожних розладів, панічних розладів та соціофобій.

Висновок

Таким чином, поряд з іншими нейромедіаторними системами проаналізована участь ХЦК системи ЦНС

у патогенезі тривожної патології та перспективи використання агоністів і антагоністів відповідних рецепторів у фармакотерапії тривожних розладів.

Перспективи подальших досліджень. Надалі при проведенні експериментальної роботи та аналізі літературних джерел передбачається проаналізувати перспективи.

Література

1. Shafranskyi V. V., Dudnyk S. V. Psykhichne zdorovia naselennia Ukrainy stan, problemy ta shliakhy vyrishennia. Ukraina, zdorovia natsii. 2016, №3 (39). S. 12–18
2. A comparison of the effects of intravenous pentagastrin on patients with social phobia, panic disorder and healthy controls / McCann, U.D. et al. *Neuropsychopharmacology*. – 1997. 16. P. 229-237.
3. Agersnap, M., Rehfeld, J.F. Nonsulfated cholecystokinins in the small intestine of pigs and rats. *Peptides* 2015, 71, 121-127.
4. Associations among monoamine neurotransmitter pathways, personality traits, and major depressive disorder / Xiaojun Sh., Gang Z. Fronties in Psychiatry. 2020. Vol. 11. Article 381. P. 1-19.
5. Batool F. Buspirone And Anxiety Disorders: A Review With Pharmacological And Clinical Perspectives. *The Internet Journal of Pharmacology*. 2007 Vol. 5, № 2. P. 342-248.
6. Berna M. J., Jensen R. T. Role of CCK/gastrin receptors in gastrointestinal/metabolic diseases and results of human studies using gastrin/CCK receptor agonists/antagonists in these diseases. *Curr Top Med Chem*. 2007. Vol. 7. № 12. P. 1211-1231.
7. Cell–Type Specific CCK2 Receptor Signaling Underlies the Cholecystokinin–Mediated Selective Excitation of Hippocampal Parvalbumin–Positive Fast–Spiking Basket Cells / S. Y. Lee, C. Földy, J. Szabadics, I. Soltesz. *J Neurosci.* 2011. Vol. 27, № 31(30). P. 10993–11002. 242
8. Cholecystokinin exerts an effect via the endocannabinoid system to inhibit GABAergic transmission in midbrain periaqueductal gray / V. A. Mitchell, H. J. Jeong, G. M. Drew, C. W. Vaughan. *Neuropsychopharmacology*. 2011. Vol. 36(9). P. 1801-1810.
9. Cholecystokinin octapeptide induces endogenous opioid-dependent anxiolytic effects in morphine–withdrawal rats / D. *Wen* et al. *Neuroscience.* 2014. Vol. 26, № 277. P. 14-25.
10. Jens F. R. Cholecystokinin and Panic Disorder: Reflections on the History and Some Unsolved Questions. Molecules. 2021 Sep; 26(18): 5657.
11. Zwanzger P, Domschke K, Bradwejn J. Neuronal network of panic disorder: the role of the neuropeptide cholecystokinin. *Depress Anxiety*. 2012 Sep; 29(9): P. 762-774.
12. Francesco C. On the Role of Cholecystokinin (CCK) in Fear and Anxiety: A Review and Research Proposal. *Journal of Human Psychogy*. 2019. 1(2): P. 1-10.
13. Gilpin N.W. Neuropeptides in Central Amygdala: Role in Anxiety- and Alcohol-Related Behaviors. *Alcohol.* 2012. Vol. 46, № 4. P. 329-337.
14. Handbook of Anxiety and Fear / Nutt D. J. et al. *Academic Press*, 2008. 450 p.
15. Holzer P. Neuropeptides, Microbiota, and Behavior. I*nt Rev Neurobiol*. 2016. № 131. P. 67-89.
16. Is plasma GABA level a biomarker of Post–Traumatic Stress Disorder (PTSD) severity? A preliminary study / M. Trousselard et al. *Psychiatry Res.* 2016. Vol. 30, № 241. P. 273-279.
17. Jens F. R. Cholecystokinin and Panic Disorder: Reflections on the History and Some Unsolved Questions. *Molecules*. 2021 Sep; 26(18): 5657.
18. Lee S.-H., Dan Y. Neuromodulation of Brain States. *Neuron*. 2012. Vol. 76, №1. P. 209-222.
19. Long-term efficacy of pregabalin in generalized anxiety disorder / D. Feltner et al. *Int Clin Psychopharmacol.* 2008. № 23. P. 18-28.
20. Role of the amygdoloid cholecystokinin (CCK)/gastrin-2 receptors and terminal networks in the modulation of anxiety in the rat. Effects of CCK-4 and CCK-8S on anxiety-like behaviour and [3H]GABA release / Pérez de la Mora, M. et al. *Eur J Neurosci.* 2007 Dec;26(12): P. 3614-3630.
21. Picciotto M. R., Brunzell D.H., Caldarone B.J. Efect of nicotine and nicotinic receptors on anxiety and depression. *Neurorepost*. 2002. Vol. 13, № 9. P. 1097–1106.
22. PubChem as a public resource for drug discovery / Q. Li, T. Cheng, Y. Wang, S. H. Bryant. *Drug Discovery Today*. 2010. Vol. 15, №23–24. P. 1052–1057.
23. Suchecki D., Elias C. Editorial: Neuropeptides and Behavior: From Motivation to Psychopathology. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017. Vol. 25, № 8. P. 145-159.
24. Rehfeld, J.F. Cholecystokinin and the hormone concept. *Endocr. Connect*. 2021, 10, P. 139-150.
25. Roles of clock genes in the pathogenesis of disease / Shkodina A.D. et al. Ageing Research Revievs. 2022. Feb;74:101554. doi: 10.1016/j.arr.2021.101554. Epub 2021 Dec 30. PMID: 34973458. 74, 101554.
26. Targeting oxidative stress mechanisms to treat Alzheimer`s and Parkinson`s disease: a critical Review / Aborode A.T. et al. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2022, Jul 31;2022:7934442. doi: 10.1155/2022/7934442. PMID: 35958022; PMCID: PMC9357807.
27. The antioxidant system, ontogenesis and ageing / Voskresensky O.N., Zhutaev I.A., Bobyrev V.N., Bezugly Yu. V. Voprosy meditsinskoj kimii. 1982. 28(1). P. 14-27.
28. Van der Wee, N. J. Increased serotonin and dopamamine transporter binding in psychotropic medication–naive patients with generalized social anxiety disorder shown by 123I-[3-(4-iodophenyl)-tropane SPECT / N. J. van der Wee et al. *J Nucl Med*. 2008. № 49. P. 757-763.
29. Xiaojun Sh., Gang Z. Associations among monoamine neurotransmitter pathways, personality traits, and major depressive disorder / *Fronties in Psychiatry*. 2020. Vol. 11. Article 381. P. 1-19.
30. Yihe Ma, William J. Giardino. Neural circuit mechanisms of the cholecystokinin (CCK) neuropeptide system in addiction, *Addict Neurosci*. 2022 Volume 3. Sep; 3: 100024.
31. Zwanzger P, Domschke K, Bradwejn J. Neuronal network of panic disorder: the role of the neuropeptide cholecystokinin. *Depress Anxiety*. 2012 Sep; 29(9): P. 762-774.

ORCID та внесок авторів:

1. Луценко Р.В.: https://orcid.org/0000-0003-0277-0458[ABF]
2. Вахненко А.В.: https://orcid.org/0000-0003-1040-7042[BE]
3. Островська Г.Ю.: https://orcid.org/0000-0002-3132-3537[CE]
4. Моісєєва Н.В.: https://orcid.org/0000-0002-5511-2988[DC]
5. Луценко О.А.: https://orcid.org/0000-0003-0277-0458[DC]

Конфлікт інтересів:

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

A – концепція та дизайн дослідження; **B** – збір даних; **C** – аналіз та інтерпретація даних; **D** – написання статті; **E** – редагування статті; **F** – остаточне затвердження статті.

Матеріал надійшов до редакції 30.03.2023 р.