

## ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

© Луценко Р.В.

УДК: 616.8-085.84:616.89

DOI <https://doi.org/10.31718/mep.2022.26.5-6.09>

### СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО РОЛЬ МОНОАМІНЕРГІЧНОЇ НЕЙРОМЕДІАТОРНОЇ СИСТЕМИ У АНКСІОГЕНЕЗІ

Луценко Р.В.

Полтавський державний медичний університет

*Тривожні розлади значно розповсюджені в світі та Україні, їх частота постійно зростає. В головному мозку відповідальними структурами за перебіг тривожної патології є префронтальна кора, таламус, гіпоталамус, мигдалик та асоційовані зони цих структур. Показано, що велике різноманіття серотонінергічних структур головного мозку беруть участь у формуванні та прогресуванні тривожної патології. При цьому селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) є базовими препаратами у лікуванні цих станів, хоча й не підтверджено посилюють чи послаблюють ці засоби серотонінергічну передачу. Іншою провідною ланкою патогенезу невротів є розлади функції норадренергічної системи, що підтверджується ефективністю препаратів, що зменшують активність відповідних структур в ЦНС. При невротизації змінюється чутливість центральних адренорецепторів і обговорюється взаємини з серотонінергічною нейрономедіаторною системою. У патогенез невротичних розладів певний внесок вносить дофамінергічна система головного мозку порушення якої, зокрема зміни вмісту медіатора та чутливості D-рецепторів, можуть провокувати генералізовані тривожні розлади та інші захворювання. Також обговорюється можливість виникнення побічних реакцій, зокрема соціофобій при застосуванні блокаторів D-рецепторів. Показано, що при тривозі порушується метаболізм моноамінергічних медіаторів. Отже провідне значення в розвитку та прогресуванні тривожної патології займає дисбаланс серотонінергічної, адренергічної та дофамінергічної нейрономедіаторних систем ЦНС.*

**Ключові слова:** невротизація, нейрономедіаторні системи, серотонін, норадреналін, дофамін.

### CURRENT UNDERSTANDING OF THE ROLE OF THE MONOAMINERGIC NEUROTRANSMITTER SYSTEM IN ANXIOTICITY

Lutsenko R.V.

Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

*Anxiety disorders are widespread in the world and Ukraine, and their frequency is constantly growing. In the brain, the prefrontal cortex, thalamus, hypothalamus, amygdala, and associated areas of these structures are responsible for the development of anxiety pathology. It has been shown that a wide variety of serotonergic structures of the brain are involved in the formation and progression of anxiety pathology. At the same time, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are the main drugs in the treatment of these conditions, although they have not been confirmed to enhance or weaken serotonergic transmission. Disorders of the noradrenergic system constitute another leading link in the pathogenesis of neuroses, which is confirmed by the effectiveness of drugs that reduce the activity of the corresponding structures in the central nervous system. In neuroses, the sensitivity of central adrenergic receptors changes, and the relationship with the serotonergic neurotransmitter system is discussed. The dopaminergic system of the brain makes a certain contribution to the pathogenesis of neurotic disorders. Such disorders of this system, changes in the content of the dopamine mediator, and the sensitivity of D-receptors can provoke generalized anxiety states and other diseases. The possibility of adverse reactions, in particular social phobias, after the administration of D-receptor blockers is also discussed. It has been shown that metabolism of monoaminergic mediators is disrupted during anxiety. Therefore, the leading role in the development and progression of anxiety pathology belongs to the imbalance of the serotonergic, adrenergic, and dopaminergic neurotransmitter systems of the central nervous system.*

**Key words:** neurosis, neurotransmitter systems, serotonin, norepinephrine, dopamine.

\*Цитування при атестації кадрів: Луценко Р.В. Сучасні уявлення про роль моноамінергічної нейрономедіаторної системи у анксіогенезі // Проблеми екології та медицини. – 2022. – Т. 26, № 5-6. – С. 47-51.

Останніми роками частота нервово-психічної патології поступово збільшується в усіх розвинутих країнах світу і, зокрема в Україні [4, 11]. Психічні захворювання в різні періоди життя спіткають близько чверті дорослого населення планети, серед яких першочергове значення має патологічна тривожність [8].

Згідно класифікації МКБ-10 тривожні розлади, окрім загальної (генералізованої) тривоги, об'єднують паніку, соціальну тривогу (фобію), агарофобію, посттравматичний стресовий розлад і обсесивно-компульсивні розлади. Реакція на стрес, конверсійні (дисоціативні), соматоформні та інші невротичні розлади, також належать до групи тривожних станів. Ці захворювання характеризуються складним патогенезом і досить часто можуть бути наслідками гострої тривоги.

Епідеміологічні дані свідчать, що на тлі психічних захворювань розлади тривожного характеру зустрічаються у 8-15% населення, та значно переважають частоту афективних розладів і залежності від дизлептичних речовин [13], та можуть провокувати розвиток суїцидальних намірів і дій. Панічні та генералізовані тривожні розлади характеризуються всілякими соматичними і вегетативними проявами та, зазвичай, можуть загострювати й обтяжувати протікання останніх. Патологічна тривожність розвивається поступово на відміну від аферктивних захворювань, що має довготривалий перебіг. Навіть, при успішному лікуванні тривожних розладів часто залишаються залишкові явища. Без лікування спостерігається мінімальний відсоток одужання, значна частота рецидивів та підключення депресивного компоненту, що в перспективі погіршує прогноз захворювання [8].

В ЦНС основними структурами, що беруть участь у відповіді при відчутті страху/тривоги, є префронтальна кора, таламус, гіпокамп, мигдалик й асоціативні зони цих структур [26, 34]. Центральна область покришки середнього мозку, locus ceruleus та інші підкіркові ядра головного мозку обумовлюють ендокринну, вегетативну та поведінкову відповідь при тривозі [18]. Отже значна кількість анатомічних областей, що задіяні у відповіді на ці стани, сприяють великому різноманіттю проявів тривожної патології.

Основними факторами, що сприяють розвитку тривожних розладів є надмірні стресові впливи. Вони викликають порушення поведінки, вегетативної та гуморальної систем регуляції. Тривожні розлади супроводжуються змінами функціонального стану моноамінергічних медіаторних систем, що одними з перших реагують нейротрансмітерним дисбалансом та порушеннями рецепторної відповіді [24].

Серотонінергічні нейрони широко представлені в ЦНС. Основна їх кількість міститься в чорній речовині, вентральній області покришки, блакитній плямі, медіальних і дорсальних ядрах шва і в усіх ділянках переднього мозку. Серотонін (5-НТ) бере участь у регуляції емоційних станів, циркадних ритмів, сприйняття болю, апетиту, сну, статевої поведінки та нейроендокринних реакцій [40]. Участь 5-НТ у більшості фізіологічних реакцій обумовлена значним розповсюдженням серотонінергічних нейронів у головному мозку та різноманіттям рецепторів [2]. Свідченням участі серотонінергічної системи в розвитку тривожних розладів свідчить ефективність серотонінергічних препаратів [33].

Враховуючи номенклатуру комітету Міжнародного Союзу Фармакологів можна 5-НТ рецептори розділити

на сім сімейств і 18 підтипів рецепторів. Серед цих рецепторів до регулювання поведінки залучені переважно 5-НТ<sub>1A</sub>-рецептори, 5-НТ<sub>2A/2C</sub>-рецептори і 5-НТ<sub>1B/1D</sub>-рецептори [7]. При цьому 5-НТ<sub>1B/1D</sub>-рецептори модулюють поведінкові реакції пов'язані з тривоگوю. Це означає, що порушення функції серотонінергічної системи головного мозку спричиняє розвиток невротичної патології.

Встановлено, що для тривожних розладів характерний генетичний поліморфізм транспортера 5-НТ або кількісних і функціональних характеристик 5-НТ<sub>1A</sub>- і 5-НТ<sub>2A</sub>-рецепторів [20]. При панічних розладах зменшується кількість 5-НТ<sub>1A</sub>-рецепторів у лімбічній системі [23].

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) можна рекомендувати для терапії тривожних розладів, незважаючи на те, що терапевтичний ефект відмічається лише через декілька тижнів від початку їх застосування [12]. СІЗЗС можуть бути ефективними в припиненні анксиогенної дії певних фармакологічних препаратів у пацієнтів у людей, зокрема для введення флуменазенілу. Індукції панічних атак тетрапептидом холецистокініном і 35% вуглекислим газом [30].

Однак механізм дії СІЗЗС достеменно не встановлений, особливо лишилося відкритим питання про підсилення чи послаблення серотонінергічної передачі лікарськими засобами. Також невідомо, дефіцит чи надлишок 5-НТ має основне значення у розвитку стану тривоги. Важливе значення надлишку 5-НТ при тривозі підкреслюють вивчення фармакологічної активності фенфлураміну та М-хлорофенілпіперазину (агоніста 5-НТ рецепторів). Зазначені засоби посилюють відчуття тривоги в здорових добровольців і хворих на невроз. При цьому застосування кломіпраміну інгібітора зворотного захоплення 5-НТ також може викликати стан тривожності у пацієнтів.

В основі виникнення стану тривоги є надлишкова чутливість постсинаптичних 5-НТ рецепторів. Препарати з групи СІЗЗС збільшують кількість 5-НТ у синаптичній щілині та посилюють симптоми тривоги. У той же час при заблокованих постсинаптичних 5-НТ-рецепторах анксиолітичний ефект розвивається, однак він відтермінований.

Ця теорія підтверджується збільшенням обігу 5-НТ у ЦНС хворих на панічні розлади. При генералізованих тривожних розладах спостерігається підвищення рівня продукту обміну 5-НТ – 5-гідроксиіндолоцтової кислоти в сечі. Вочевидь, цьому передують надлишок 5-НТ в організмі, зокрема ЦНС [3]. Слід відзначити, що СІЗЗС виявляють терапевтичну дію на тлі достатнього рівня 5-НТ [41].

Також є відомості, що свідчать про певну роль дефіциту 5-НТ у виникненні та прогресуванні тривожної патології [5]. Відповідно до неї зростання вмісту 5-НТ є одним з терапевтичних ефектів СІЗЗС [31]. Однак така дія розвивається поступово, відповідно до стимуляції пресинаптичних 5-НТ<sub>1A</sub>-рецепторів, призводить до зниження вивільнення 5-НТ з ядер шва. Після блокади рецепторів швидкість виділення медіатора відновлюється. Це, поряд з призначенням СІЗЗС, які блокують виділення 5-НТ з синапсів і підвищують його рівень, необхідне для отримання позитивного терапевтичного ефекту при лікуванні тривожних розладів.

Таким чином, значна кількість серотонінергічних механізмів, що знаходяться в основі виникнення та

прогресуванні стану тривоги, пояснює суперечливу інформацію про роль 5-НТ у патогенезі неврозів.

Слід відзначити, що при тривожних розладах відмічалась аномалія (зменшення кількості) 5НТ<sub>1А</sub>-рецепторів у ЦНС, а саме в орбіто-лобовій корі в підкіркових ядрах та інших ділянках головного мозку [23].

При тривалому лікуванні СІЗЗС панічних розладів навіть при ремісії зниження рівня 5-НТ є причиною розвитку рецидивів. Слід відзначити, що рівень тривоги у здорових добровольців зворотно міцно корелює з кількістю 5-НТ. Це підтверджувалось ефективністю часткового агоніста 5-НТ<sub>1</sub>-рецепторів буспірону при генералізованих тривожних розладах. Однак цей постулат не підтверджується при панічних розладах, при яких ефекту не виявляли й інші агоністи 5-НТ<sub>1</sub>-рецепторів [13].

При призначенні СІЗЗС знижуються прояви патологічної тривожності за рахунок пригнічення постсинаптичних 5-НТ<sub>2С</sub>-рецепторів [14]. Такі результати можуть свідчити, що блокатори вищезазначених рецепторів ефективні при лікуванні тривожної патології. Значний інтерес стосовно лікування депресії, безсоння та тривоги представляє аналог мелатоніну – агломеланін, що є блокатором 5-НТ<sub>2С</sub>-рецепторів та стимулює метатонінові (МТ<sub>1</sub>-) і МТ<sub>2</sub>-рецептори є мелатонінові (МТ<sub>1</sub>-) і МТ<sub>2</sub>-рецептори.

Принципово іншим напрямом у корекції тривожної патології є пошук і запровадження мультимодальних серотонінотропних засобів, що можуть впливати на 5-НТ<sub>3</sub>-, 5-НТ<sub>7</sub>- і 5-НТ<sub>1А</sub>-рецепторами, а також модифікувати функцію 5-НТ транспортера [6].

Показано, що блокада 5-НТ<sub>6</sub>-рецепторів викликає анксиолітичний ефект та агоністи 5-НТ<sub>6</sub>-рецепторів підвищують рівень ГАМК у ділянках головного мозку, які пов'язані з проявами тривоги, зокрема фронтальної корі та мигдалику, підвищують позаклітинний вміст ГАМК і знижують глутаматергічну нейропередачу [33]. Це дозволяє припустити ефективність агоністів 5-НТ<sub>6</sub>-рецепторів за умов патологічної тривожності та розглядати цей підтип рецепторів у якості нової фармакологічної мішені [41].

Суперечливі результати виявлені між впливом на 5-НТ<sub>7</sub>-рецептори та тривожною реакцією. У досліджах на мишах з дефіцитом 5-НТ<sub>7</sub>-рецепторів (5-НТ<sub>7</sub><sup>-/-</sup>) показано, що їх поведінка в тесті «чорно-біла камера» не відрізнялася від звичайних мишей [41]. Однак, у тесті «закопування» вони заривали в тирсу значно менше кульок у порівнянні з 5-НТ<sub>7</sub><sup>+/+</sup> мишами, що свідчило про участь цих рецепторів у реалізації анксиолітичного ефекту. Селективний антагоніст 5-НТ<sub>7</sub>-рецепторів SB-269970 виявляв помірні анксиолітичні властивості в тесті «поведінка, що карається» і в тесті «піднесений хрестоподібний лабіринт», поступаючись за активністю діазепаму, а також знижував тривожність у тесті «закопування» [16], в якому моделюється поведінка, що характерна для обсессивно-компульсивних розладів.

Таким чином, дані літератури підтверджують [36], що блокада 5-НТ<sub>7</sub>-рецепторів викликає анксиолітичну дію в експериментальних моделях. Поряд з цим у тестах для оцінки бензодіазепінових транквілізаторів ці блокатори не виявляють достатньої ефективності.

Отже, серотонінергічна система відіграє важливу роль у виникненні та перебігу невротичної патології, а серотонінотропні препарати створюють суттєву конкуренцію бензодіазепіновим анксиолітикам у лікуванні цих станів.

Іншою провідною ланкою патогенезу неврозів є розлади функції норадренергічної системи головного мозку [25]. Синтез нораденаліну (НА) в організмі людини розпочинається з амінокислоти тирозину, що перетворюється на L-ДОФА, з якого утворюється дофамін (ДА) та потім НА [22]. Ця медіаторна ланка за допомогою ферментів метаболізується до 3-метокси-4-оксифенілгліколя.

Після вивільнення НА він активно транспортується назад у нейрони та може піддаватися катаболізму в гліальних клітинах з утворенням норметанефрину. Більшість норадренергічних нейронів сконцентровано в блакитній плямі та великих півкулях головного мозку.

Виділяють  $\alpha_1$ - і  $\alpha_2$ -адренорецептори, що розташовані в нейронах, та  $\beta_1$ - і  $\beta_2$ -рецептори, що містяться у переважно на гліальних клітинах головного мозку. Постсинаптичні  $\alpha_1$ -адренорецептори приймають участь у регуляції артеріального тиску та емоційних станів [15]. Пресинаптичні  $\alpha_2$ -адренорецептори виконують функцію авторецепторів. Вони містяться на серотонінергічних і дофамінергічних нейронах, де інгібують гетеро рецептори. Периферичні  $\beta$ -адренорецептори опосередковують вегетативні прояви тривожних розладів. Показано, що  $\beta$ -адренорецептори головного мозку тварин беруть участь в індукції стану тривоги, прояви якої можна зменшити за допомогою  $\beta$ -адреноблокатора пропранолола [27].

Для оцінки симпатичної активності організму, зокрема стану ЦНС за умов тривоги, використовують рівень НА в сироватці крові, оскільки НА в значній кількості синтезується в надниркових залозах і позитивно корелює з рівнем у спинномозковій рідині та відображає зміни його вмісту в ЦНС. У пацієнтів, що хворіють на панічні розлади відмічалася надмірна активація адренергічних нейронів активація адренергічних нейронів, підвищення рівня цього нейромедіатора в сироватці крові та міокарді [28].

Лікарські препарати, що зменшували активність блакитної плями, виявляли ефективність при тривожних розладах. До таких засобів належать СІЗЗС, трициклічні антидепресанти, інгібітори MAO та інші засоби [9].

Однак міртазапін (антагоніст  $\alpha_2$ -адренорецепторів) збільшував активність блакитної плями і, незважаючи на наявність потенційного анксиогенного профілю (блокада 5НТ<sub>2С</sub>-рецепторів), виявляв ефективність при неврозах [9].

Про важливу роль НА в генезі тривожних розладів свідчать результати введення центрального  $\alpha_2$ -адреноміметика клонідину, що пригнічує симпатичний відділ вегетативної нервової системи й зменшує рівень тривожності [10]. При тривозі змінюється чутливість  $\alpha_2$ -адренорецепторів, зокрема до часткового агоніста клонідину. Цей препарат використовується для аналізу здатності сполук взаємодіяти з пресинаптичними  $\alpha_2$ -адренорецепторами. Також, клонідин обмежує функціональну активність блакитної плями та зменшує рівень НА в ЦНС, і тим самим знижує частоту нападів при панічних атаках, хоча з часом до препарату виникає толерантність. Для пацієнтів з панічними розладами характерна посилена відповідь на введення клонідину, що виявлялася вираженою гіпотензією та збільшенням у крові основного продукту розпаду НА – 3-метокси-4-оксифеніл-гліколя. Це підтверджує участь норадренергічної системи, зокрема

й введення йохімбіну, блокатора переважно пресинаптичних  $\alpha_2$ -адренорецепторів, який збільшує відчуття тривоги [29].

Підвищена чутливість пресинаптичних  $\alpha_2$ -адренорецепторів до агоністів та антагоністів призводить до зниження контролю над блакитною плямою та рівнем НА в ЦНС, що може провокувати розвиток стану тривоги, а також викликати надмірну відповідь на звичайні подразники і, як наслідок, викликати панічні розлади [39]. Експресія цих рецепторів збільшувалася після стресового впливу на експериментальних тварин. Клінічна практика також підтверджує зв'язок між подіями в житті людей і розвитком панічних атак.

Поряд з іншими нейромедіаторними системами у патогенезі невротичних розладів певне значення має дофамінергічна система головного мозку. В організмі ДА утворюється з незамінної амінокислоти тирозину, що поступає в організм з продуктами харчування й метаболізується з утворенням 3-4-діоксифенілоцтової та гомо ванілінової кислот [22].

Дофамінові рецептори умовно поділяються на D<sub>1</sub>- і D<sub>2</sub>-рецептори. D<sub>1</sub>-ауторецептори містяться на пресинаптичній мембрані, беруть участь у регуляції синтезу та виділення ДА [22]. Чинником, що обмежує дофамінергічну передачу при неврозах, може виступати активація ДА ауторецепторів з наступним обмеженням викиду медіатора в синаптичну щілину [1].

Одним з етіологічних факторів генералізованих тривожних розладів вважають порушення центральної дофамінергічної системи, що виражається у порушенні функціональної активності транспортера дофаміну (DAT1) [37]. Показана низька доступність постсинаптичних D<sub>2</sub>-рецепторів у стріатумі при соціофобіях і тривожній патології, що коморбідна з обсессивно-компульсивними розладами [35]. При тривожних розладах загострюються симптоми соціофобій на фоні блокувальних D-рецепторів, а також відмічається взаємозв'язок між поліморфізмом гена транспортера дофаміну DAT1 і соціофобією [38].

Зниження параметрів зв'язування D<sub>2</sub>-рецепторів у осіб з соціофобіями свідчить про участь дофамінергічної системи в перебігу цієї патології. Проте ці докази носять опосередкований характер і не завжди відтворювані, що передбачає спільну участь ДА та інших нейромедіаторів і пептидів у патогенезі тривоги [35].

В основі симптомів тривожності, що виникають при хворобі Паркінсона та зловживанні психоактивними речовинами, які стимулюють ЦНС, виявляється дефіцит дофамінергічної системи [21]. При застосуванні блокувальних D-рецепторів можуть виникати побічні реакції, зокрема соціофобії. Значення дофамінергічної системи в патогенезі невротичної патології підкреслює ефективність фенелзину та бупропіону, що підвищують дофамінергічну нейротрансмісію. Продукт розпаду ДА – ГВК вірогідно відображає рівень медіатора в організмі. Встановлене суттєве зниження її вмісту в спинномозковій рідині в пацієнтів з соціофобією, яка поєднувалася з панічними розладами [32].

Отримані й інші докази, що при тривозі в стріатумі зменшується зворотне захоплення ДА. При цій патології введення праміпексолу – агоніста D-рецепторів і антагоніста – сульпіриду до та після лікування СІЗЗС показало, що обидва засоби підвищували рівень тривожності в пацієнтів, які не отримували лікування. Застосування СІЗЗС на тлі праміпексолу знижувало рівень тривожності на відміну від комбінації з сульпіри-

дом. Позитивний ефект СІЗЗС обумовлений постсинаптичною десенситизацією D<sub>3</sub>-рецепторів [19].

Вищенаведене свідчить, що дефіцит дофамінергічної системи має суттєве значення в генезі тривожної патології.

## Висновок

Отже в основі патогенезу тривожної патології важливе значення має дисбаланс серотонінергічної, адренергічної та дофамінергічної нейромедіаторних систем ЦНС.

## Література

1. Bobirov V. M., Lucenko R. V. Farmakologichnij analiz morfo-funkcionalnih osnov centralnoy nejtropnoy diyi pohid-nih 2-oskoindolin-3-glioksilovoyi kisloti. *Visnik problem biologiyi ta medicini*. 2011; 1(2): 102–104.
2. Sivolap Yu. P. Nejtrotransmissiya serotoninina i vozmozhnosti lecheniya depressii. *Zhurnal nevrologi i psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017; 117(11): 174–177.
3. Uzbekov M. G., Maksimova N. M. Nekotorye nejrobiologicheskie aspekty patogeneza trevoznoj depressii i antiglyukoko-ritikoidnaya farmakoterapiya. *Rossijskij psihiatricheskij zhurnal*. 2018; 2: 31–39.
4. Shafranskij V. V., Dudnik S. V. Psihichne zdorov'ya naselennya Ukrayini stan, problemi ta shlyahi virishennya. *Ukrayina, zdo-rov'ya nacyi*. 2016; 3(39): 12–18.
5. Abrogated Freud-1/Cc2d1a Repression of 5-HT<sub>1A</sub> Autoreceptors Induces Fluoxetine-Resistant Anxiety. *Depression-Like Behavior* / F. Vahid-Ansari et al. *J Neurosci*. 2017; 37(49): 11967–11978.
6. Adell A. Revisiting the role of raphe and serotonin in neuropsychiatric disorders. *J.Gen. Physiol*. 2015; 145(4): 257–259.
7. Albert P. R., Vahid-Ansari F., Luckhart C. Serotonin-prefrontal cortical circuitry in anxiety and depression phenotypes: pivotal role of pre- and post-synaptic 5-HT<sub>1A</sub> receptor expression. *Front Behav. Neurosci*. 2014; 6(8): 199.
8. Andreas S., Schulz H., Volkert J. Prevalence of mental disorders in elderly people: the European Ment-Dis\_ICF65+ study. *The British Journal of Psychiatry*. 2017; 210: 125–131.
9. Antidepressants: From MAOIs to SSRIs and more / C. T. Ramachandraith et al. *Indian J. Psychiatry*. 2011; 53(2): 180–182.
10. Arora S., Vohora D. Comparative Evaluation of Partial  $\alpha_2$ -Adrenoceptor Agonist and Pure  $\alpha_2$ -Adrenoceptor Antagonist on the Behavioural Symptoms of Withdrawal after Chronic Alcohol Administration in Mice. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2016; 119(2): 202–209.
11. Associations among monoamine neurotransmitter pathways, personality traits, and major depressive disorder / Xiaojun Sh. Gang Z. *Frontiers in Psychiatry*. 2020;11. Article 381: 1–19.
12. Bertram G. K. Basic end clinical pharmacology. McGraw-Hill Medical. 2009. 1200 p.
13. Buspirone for the Treatment of Generalized Anxiety Disorder in Down Syndrome: 3 Cases / Howe, Yamini J.; Thom, Robyn P.; Notson, Erin E. et al. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*. 2022; 43(43): 38–43.
14. Functional selectivity and antidepressant activity of serotonin 1A receptor ligands / Z. Chilmonczyk, A. J. Bojarski, A. Pilc, I. Sylte. *Int. J. Mol. Sci*. 2015; 16: 18474–18506.
15. Giovannitti J.A., Thoms S. M., Crawford J.J. Alpha-2 Adrenergic Receptor Agonists: A Review of Current Clinical Applications. *Anesth Prog*. 2015; 62(1): 31–38.
16. Hedlund P. B., Sutcliffe J. G. The 5-HT<sub>7</sub> receptor influences stereotypic behavior in a model of obsessive-compulsive disorder. *Neurosci Lett*. 2007;414(3): 247–251.
17. Heilig M. The NPY system in stress, anxiety and depression. *Neuropeptides*. 2004; 38(4): 213–224.
18. Lader M. Benzodiazepines revisited – will we ever learn? *Addiction*. 2011; 106(12): 2086–2109.

19. Li X., Frye M. A., Shelton R. C. Review of Pharmacological Treatment in Mood Disorders and Future Directions for Drug Development. *Neuropsychopharmacology Reviews*. 2012; 37: 77–101.
20. Margoob M., Mushtaq D. Serotonin transporter gene polymorphism and psychiatric disorders: Is there a link? *Indian J Psychiatry*. 2011; 53(4): 289–299.
21. Miller G. M. The emerging role of trace amine-associated 1 sn the functional regulation of monoamine transporters and dopaminergic activity. *J. Neurochem*. 2010;116(2): 164–176.
22. Musacchio J. M. Chapter 1: Enzymes involved in the biosynthesis and degradation of catecholamines. In Iverson L. *Biochemistry of Biogenic Amines*. Springer. 2013: 1–35.
23. Nash J. R., Sargent P. A., Rabiner E. A. A positron emission tomography study of serotonin 5-HT<sub>1A</sub> receptor availability in untreated and recovered patients with panic disorder. *Br. J. Psychiatry*. 2008;193: 1–6.
24. Nuss P. Anxiety disorders and GABA neurotransmission: a disturbance of modulation. *Neuropsychiatr. Dis. Treas*. 2015; 11: 165–175.
25. Otis J. M. J., Werner C. T., Mueller D. Noradrenergic regulation of fear and drug-associated memory reconsolidation. *Neuropsychopharmacology*. 2015; 40: 793–803.
26. Park J., Moghaddam B. Impact of anxiety on prefrontal cortex encoding of cognitive flexibility. *Neuroscience*. 2017; 345: 193–202.
27. Platelet alpha 2-adrenoceptor density in humans: relationships to stress-induced anxiety, psychasthenic constitution, gender and stress-induced changes in the inflammatory response system / M. Maes et al. *Psychol Med*. 2002; 32: 919–928.
28. Psychophysiological mechanisms in panic disorder: a correlative analysis of noradrenaline spillover, neuronal noradrenaline reuptake, power spectral analysis of heart rate variability, and psychological variables / M. E. Alvarenga et al. *Psychosom Med*. 2006; 68: 8–16.
29. Roma A. V., Daniel S. P., Carrie L. M. Effects of yohimbine and hydrocortisone on panic symptoms, autonomic responses and attention to threat in healthy adults. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009; 204(3): 445–455.
30. Sedative and Anxiolytic Effects of Methanolic Extract from the Leaves of *Passiflora actinia* / K. Cristina dos Santos et al. *Brazilian archives of biology and technology*. 2006; 49(4): 565–573.
31. Serotonin 5-HT<sub>7</sub> receptor agents: Structure–activity relationships and potential therapeutic applications in central nervous system disorders / M. Leopoldo et al. *Pharmacol Ther*. 2011; 129 (2): 120–148.
32. Serotonin-1A receptors in the dorsal periaqueductal gray matter mediate the panicolytic-like effect of pindolol and paroxetine combination in the elevated T-maze / V. R. Sela et al. *Neurosci Lett*. 2011; 495(1): 63–66.
33. Strac D. Š., Pivac N. Dorotea Muck-Seler. The serotonergic system and cognitive function. *Transl Neurosci*. 2016. 7(1): 35–49.
34. Stressin Regulation of GABA Amygdala System and Relevant Neuro-psychiatric Diseases / F. Jie et al. *Front. Neurosci*. 2018;12: 562. doi: 10.3389/fnins.2018.00562.
35. Striatal dopamine D[2] receptor availability in OCD with and without comorbid social anxiety disorder: preliminary findings / F. R. Schneier et al. *Depress Anxiety*. 2008; 25 (1): 1–7.
36. The place of and evidence for serotonin reuptake inhibitors (SRIs) for obsessive compulsive disorder (OCD) in children and adolescents: Views based on a systematic review and meta-analysis / T. Ivarsson et al. *Psychiatry Res*. 2015; 227(1): 93–103.
37. Van der Wee, N. J. Increased serotonin and dopaminergic transporter binding in psychotropic medication-naïve patients with generalized social anxiety disorder shown by [<sup>123</sup>I]-[3-(4-iodophenyl)-tropane] SPECT. / Van der Wee N. J. et al. *J Nucl Med*. 2008; 49: 757–763.
38. Varespladib and Cardiovascular Events in Patients With an Acute Coronary Syndrome / J. N. Stephen et al. The VISTA-16 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2014; 311(3): 252–262.
39. Yamamoto K., Shinba T., Yoshii M. Psychiatric symptoms of noradrenergic dysfunction: A pathophysiological view. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2014; 68: 1–20.
40. Yohn C. N., Gergues M.M., Samuels B. A. The role of 5-HT receptors in depression. *Mol Brain*. 2017; 10: 28-31.
41. Yun H. M., Rhim H. The serotonin-6 receptor as a novel therapeutic target. *Exp Neurobiol*. 2011; 20(4): 159–168.

**ORCID та внесок авторів:**

Луценко Р.В.: <https://orcid.org/0000-0003-0277-0458> <sup>ABCDEF</sup>

**Конфлікт інтересів:**

Автор заявляє 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 30.09.2022 р.