

**ON THE QUESTION OF ADENOSINE SYSTEM PARTICIPATION
IN THE PATHOGENESIS OF NEUROSES**

Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

farmaluru@gmail.com

Effective treatment of mental disorders, particularly anxiety disorders, requires clarification of the role of all neurotransmitter systems in their genesis. The aim was to consider the role of the adenosine system of the brain in the origin of neurotic pathology, as well as the participation in these processes of four subtypes (A_1 , A_{2A} , A_{2B} , and A_3) of receptors and their agonists. The available literary sources of recent years, which show the role of the adenosine system in the occurrence, development, and correction of neurotic pathology, were analyzed. Adenosine regulates behavior, mood, and emotions and supports the functionality of adjacent neurons and ion channels. Excitation of A_1 -autoreceptors inhibits the release of other neurotransmitters. A_{2A} receptors in the central nervous system are associated with cholinergic, dopaminergic, glutamatergic, and other receptors and are involved in the pathogenesis of neuropsychiatric diseases. Stimulation of these receptors contributes to the development of anxiety. It has been demonstrated that adenosine and A-receptor agonists exhibit an anxiolytic effect in neuroethological tests of different aversiveness. A_1 - and A_{2A} -receptors modulate the GABA-ergic system in the cerebral cortex and hippocampus. However, the involvement of A-receptors and their pharmacological regulation in forming anxiety has not been convincingly proven. It has been shown that adenosine in the intercellular space can have opposite effects on different subtypes of adenosine receptors. It has also been established that functional differences are observed under the action of A_{2A} receptor agonists in a different part of the central nervous system. It has been found that adenosine and substances that help increase its level reduce anxiety. A_{1A} receptors and their agonists of synthetic and plant origin are considered the most promising in correcting neurotic pathology. The role of specific subtypes of A-receptors and the adenosine transporter in the development of anxiety pathology has been established. An active search for means of regulating this neurotransmitter system is underway to create new neuropsychotropic agents based on them.

Key words: neurosis, anxiety, adenosine, adenosine receptor, adenosine receptor agonists.

Connection of the publication with planned research works.

This fragment is included in the initial research topic of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Pharmacy of the Poltava State Medical University "Pharmacological research of biologically active substances and medicinal products for the development and optimization of indications for their use in medical practice" (state registration number O120U103921).

Introduction.

In recent years, the frequency of mental disorders is constantly increasing [1]. In Ukraine's armed conflict conditions, this trend has significantly increased and will continue to grow [2].

The main etiological factors of anxiety disorders are stressful effects that cause a disorganized reaction of the body. It includes behavioral changes, the autonomic nervous system's response, and humoral regulation disturbances. The anatomical and physiological structures of the brain responsible for the feeling of fear/anxiety are the amygdala, prefrontal cortex, hippocampus, and thalamus, as well as the associative zones of these structures [3]. They provide coordination of the behavioral, autonomic, and endocrine response during anxiety, in particular the central region of the midbrain, nodus ceruleus, dorsal nucleus of the vagus nerve, lateral hypothalamus, and paraventricular nucleus of the hypothalamus [3]. Many involved anatomical structures determine the high heterogeneity of anxiety disorders.

Anxiety disorders are accompanied by changes in the content of neurotransmitters, namely: gamma-aminobutyric acid (GABA), norepinephrine, dopamine, serotonin, neuropeptides, and others [4].

The aim of the study.

Consider the role of the adenosine system of the brain in the genesis of neurotic pathology, as well as the participation in these processes of four subtypes (A_1 , A_{2A} , A_{2B} , and A_3) of receptors and receptor agonists.

Object and research methods.

Literary sources devoted to the structure, functioning, and participation in the development of neurotic pathology of the adenosine brain system and the primary agonists of the corresponding receptors were analyzed to achieve the goal.

Research results and their discussion.

Adenosine belongs to nucleosides, plays the role of a neuromodulator in the central nervous system (CNS), and controls neuronal excitability through four subtypes of adenosine (A_1 , A_{2A} , A_{2B} , and A_3) receptors connected to G-proteins and regulates ion channel functions [5].

Adenosine is an endogenous nucleoside involved in regulating behavior [6]. It performs functions that determine the normal functioning of the brain. Nucleoside participates in the synthesis of adenine nucleotides and can be phosphorylated to synthesize adenosine triphosphoric acid (ATP). In addition, adenosine is a product of ATP hydrolysis and reflects metabolic activity. It also acts as a neuromodulator and suppresses/stimulates the functional activity of other receptors (dopaminergic, glutamatergic, noradrenergic, serotonergic, and endocannabinoid). Therefore, adenosine can regulate many neuronal functions, including emotions and mood [7]. Adenosinergic signaling in the CNS affects most neurotransmitter systems in the brain, so it is necessary to maintain a constant level of extracellular adenosine for the proper functioning of other neurons.

The concentration of adenosine in the brain is mainly regulated by its synthesis and transportation stages. This regulation model allows you to quickly change the level of adenosine, which is of significant importance in the functional activity of adjacent neurons. Adenosine is released into the extracellular space from ATP that has arrived from neurons or astrocytes using transporters. It should be noted that astrocytes are a significant source of extracellular adenosine and ATP [8].

Adenosine controls the release of mediators, modulates neuronal excitability, and regulates the function of ion channels. The ability of adenosine to block or potentiate neurotransmission is determined by the rate of expression of adenosine receptors and the level of adenosine in the brain [9].

A_1 -receptors are expressed in all departments of the central nervous system and have a high affinity for adenosine and mediate inhibition of neuronal activity. Activation of presynaptic A_1 receptors inhibits the release of excitatory and inhibitory neurotransmitters by reducing the level of intracellular cyclic adenosine monophosphate (cAMP). Postsynaptic A_1 receptors regulate potassium channels, excitability, and duration of their action potential [5].

A_{2A} receptors are concentrated in the caudate nucleus, and the membrane is connected with adenylate cyclase, increasing the level of cAMP and exciting other neurons. A_{2A} receptors are also associated with receptors of other neurotransmitters, in particular with cholinergic receptors, D_2 receptors, and mGlu5 receptors [10]. Such a complex is necessary for the functioning of the striatum, which plays a significant role in the pathogenesis of neuropsychiatric diseases.

The involvement of adenosine in the occurrence of anxiety was established for the first time during the consumption of coffee. Although it is well known that increased coffee consumption can cause feelings of anxiety, it has also been shown that the effects of caffeine consumption depend on the amount and habit of coffee consumption, the subject's susceptibility to anxiety, the presence of concomitant stressful conditions and related changes in the psyche and hypothalamus-pituitary-adrenal axis [11].

Under experimental conditions, it was established that the adenosine system participates in forming emotional and behavioral reactions. In the development of anxiety disorders, central A_{2A} receptors are of the most significant importance [12]. Their stimulation leads to the development of anxiety. In experimental animals with a genetic knockout of the adenosine transporter, anxiety is reduced. However, inhibition of the transporter by this nucleoside can mediate the anxiolytic effects of benzodiazepines and alcohol [13].

The participation of adenosine receptors in the etiology and pathogenesis of various anxiety disorders is confirmed experimentally on genetically modified animals [14]. Adenosine and A-receptor agonists have been shown to exhibit anxiolytic effects in neuroethological tests of varying aversiveness, including the "elevated cruciform labyrinth" test, the Vogel variant of "the punishable behavior" test, and "the black-and-white chamber" test. A_1 - and A_2 -receptor antagonists caffeine and theophylline are characterized by anxiogenic properties in the experiment and under clinical conditions [15]. The detected effect of caffeine in patients with various

mental disorders is related to the polymorphism of the A_{2A} receptor gene.

Evidence of the involvement of the adenosine system, in particular A_{2A} receptors, in the development of anxiety pathology is evidenced by the fact that mice with knockout genes for these receptors are an adequate model for provoking anxiogenesis. When high doses of caffeine are administered to these animals once or continuously, there is no anxiogenic response in the "elevated cruciform labyrinth" test [11]. It was established that A_{2A} receptors participate in the development of withdrawal syndrome against the background of the effects of morphine after the use of naloxone; with their participation, the anxiolytic properties of alcohol are realized [16]. At the same time, overexpression of A_{2A} receptors does not change the feeling of anxiety in animals in the "non-conflict behavior" test [17].

The degree of expressiveness of adenosine transporter expression modifies the manifestations of anxiety states. The inhibitor of adenosine reuptake - piperazine, showed an anxiolytic effect in the "elevated cruciform labyrinth" test. The anxiolytic properties of carbamazepine and classical anxiolytics are partially due to the inhibition of the adenosine transporter [18]. In addition, anxiety reduction in the "open field" and "elevated cruciform labyrinth" tests were reproduced in C57BL/6J mice after amygdala microinjection of nitrobenzylthioinosine [19]. Adenosine can modulate GABAergic transmission in the CNS by interacting with A_1 - and A_{2A} -receptors and increase the release of inhibitory amino acid in the area of the brain membrane and hippocampus. It should be noted that the C5a complement exhibits an anxiolytic effect through the activation of A_{2A} and GABA receptors [20].

However, the involvement of A_1 receptors in the development of anxiety has not been conclusively proven, and the information is contradictory. Pharmacological regulation of this subtype of receptors does not give an unequivocal answer regarding their participation in anxiogenesis. Also, extracellular adenosine can affect A_1 - and A_{2A} -receptors, causing opposite effects. At the same time, the interaction with A_{2A} receptors in different departments of the CNS has specific functional differences [14]. Despite the significant therapeutic potential of the adenosine system, it is quite difficult to use it in the pharmacotherapy of neurotic disorders.

The main drugs for treating neurotic disorders are serotonin reuptake inhibitors and benzodiazepine anxiolytics, but their long-term use can lead to various side effects [21].

Conversely, adenosine or substances that increase adenosine levels, such as adenosine transporter inhibitor 1 (ENT1) or ENT1 knockout mice, have been shown to induce low anxiety levels [22]. In post-traumatic stress syndrome, adenosine derivative WS0701 reduced feelings of horror and anxiety [23]. Genetic deletion of A_{1A} receptors or A_{2AA} receptors in mice provoked anxiogenic behavior, but it was not established which subtype of these receptors was involved [11, 20]. It was found that the deletion of A_{2AA} receptors did not change anxiety-like behavior, although the deletion involved the cortex and hippocampus, and the animals showed anxiolytic behavior [24].

The obtained results contradict those showing the anxiogenic role of caffeine and the relationship between

the A_{2A} -receptor gene and panic disorders [25]. Also, the use of adenosine in mice causes anxiety-like behavior, which is absent in A_{2A} -receptor knockout animals. These effects may be due to the activation of caspase-1 and enhanced release of IL-1 β , which is associated with A_{2A} receptors in the amygdala [26]. However, the therapeutic potential of A_{2AA} receptors has not been fully elucidated. Apparently, their stimulation has no effect or an anxiolytic effect, while blockade of these receptors does not affect anxiety. It has also been established that antagonists of A_{2A} receptors can specifically modify microglia in the prefrontal cortex of males but not females during long-term stress [27].

Therefore, A_{2A} receptors should not be considered as targets for the action of anxiolytics due to the insufficient experimental basis and the low expression of these receptors in the areas of the brain responsible for the development of anxiety.

A_{1A} receptors are the most promising target for regulating anxiety disorders since their stimulation can regulate the activity of neurons by blocking the release of neurotransmitters [28]. Activation of A_1 receptors in neurons of the forebrain caused antidepressant effects [29].

It has been shown that animals knocked out for the A_{1A} receptor gene show increased anxiety [30]. Although high hopes were placed on them as agents with significant therapeutic potential, the use of A_{1A} -receptor agonists is complicated by significant side effects and low selectivity [31].

Various series of A_1 -receptor positive allosteric modulators in the last decade were developed [32]. The compound TRR 469 is one substance that showed pronounced anxiolytic effects similar to diazepam. It may have great prospects, given that allosteric modulators can enhance the affinity of endogenous agonists for the respective receptors [33].

Considering the established role of A-receptors in the pathogenesis of neurotic pathology, agonists of

A_1 -receptors have been synthesized. They are actively being researched to create effective means for treating anxiety disorders based on them. The substance N-6-cyclohexyladenosine showed dose-dependent antidepressant effects [34]. It was also shown in the "elevated cruciform labyrinth" test that ethanol mediates anxiolytic effects in monotherapy and combination with A-receptor agonists [35]. It was established that the A_2 -receptor agonist CGS21680 reduced the anxiogenic effect of theophylline in behavioral experiments [12].

The anxiolytic effect of the adenine derivative BWA78U was associated with the activation of A-receptors and inhibition of a specific phosphodiesterase [36]. Plants also contain adenosine, the active substance in the extract from the dragon's eye longan plant [10]. This Asian remedy is used to treat mild anxiety. Adenosine has been shown to mediate the anxiolytic activity of benzodiazepine receptor ligands. Also, the moderate anxiolytic effect of magnolia and zizyphus extract is related precisely to the blockade of A_1 receptors [37].

Considering A-receptors' role in the CNS, they are promising targets for therapeutic agents in neuropsychiatric disorders when the main etiopathogenetic factor is changes in neurotransmission. Activation or blocking of A-receptors with the help of specific pharmacological agents can restore the balance of altered neurotransmitter systems, which substantiates the potential therapeutic use of adenosinotropic agents [38].

Conclusions.

Therefore, along with studying the role of A-receptors and the adenosine transporter in the implementation of the state of anxiety, the search for means capable of correcting these pathological conditions by influencing the receptors mentioned above is underway.

Prospects for further research.

Further studies are planned to analyze the involvement of the cholecystokinin system of the brain in the development of neurotic pathology.

DOI 10.29254/2077-4214-2022-4-167-76-83

UDC 616.8-00-092

Луценко Р. В.

ДО ПИТАННЯ ПРО УЧАСТЬ АДЕНОЗИНОВОЇ СИСТЕМИ У ПАТОГЕНЕЗІ НЕВРОЗІВ

Полтавський державний медичний університет (м. Полтава, Україна)

farmaluru@gmail.com

Ефективне лікування психічних розладів, зокрема тривожних, потребує з'ясування ролі всіх нейромедіаторних систем у їх генезі. Метою було розглянути роль аденозинової системи головного мозку в генезі невротичної патології, а також участь у цих процесах чотирьох підтипів (A_1 , A_{2A} , A_{2B} і A_3) рецепторів і їх агоністів. Проаналізовані доступні літературні джерела останніх років, у яких показана роль системи аденозину у виникненні, розвитку та корекції невротичної патології. Аденозин бере участь у регуляції поведінки, настрою, емоцій та підтримує функціональність суміжних нейронів та йонних каналів. Збудження A_1 -ауторецепторів інгібує вивільнення інших нейротрансмітерів. A_{2A} -рецептори в ЦНС асоційовані з холінергічними, дофамінергічними, глутаматергічними та іншими рецепторами і беруть участь у патогенезі нервово-психічних захворювань. Стимуляція цих рецепторів сприяє розвитку стану тривоги. Продемонстровано, що аденозин і агоністи A-рецепторів виявляють анксиолітичну дію в нейроетологічних тестах різної аверсивності. Через A_1 - і A_{2A} -рецептори відбувається модуляція ГАМК-ергічної системи в ділянці перетинки головного мозку і гіпокампа. Однак переконливо не доведена участь саме A-рецепторів і їх фармакологічної регуляції у формуванні стану тривожності. Показано, що аденозин у міжклітинному просторі може протилежно впливати на різні підтипи аденозинових рецепторів. Також встановлено, що функціональні відмінності спостерігаються при дії агоністів A_{2A} -рецепторів у різних

відділах ЦНС. Встановлено, що аденозин і речовини, що сприяють підвищенню його рівня зменшують тривожність. Найперспективнішими в плані корекції невротичної патології розглядають A_{1A} -рецептори та їх агоністи синтетичного та рослинного походження. Встановлена роль окремих підтипів A -рецепторів і транспортера аденозину у розвитку тривожної патології. Проводиться активний пошук засобів регуляції цієї нейромедіаторної системи для створення на їх основі нових нейропсихотропних засобів.

Ключові слова: невроз, тривожність, аденозин, аденозиви́й рецептор, агоністи аденозинових рецепторів.

Зв'язок публікації з плановими 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 0120U103921).

Вступ.

Останніми роками частота психічних розладів постійно зростає [1]. В умовах збройного конфлікту в Україні ця тенденція значно посилилась та вочевидь буде зростати [2].

Основними етіологічними чинниками тривожних розладів є стресові впливи, що спричиняють дискоординовану реакцію організму. Вона включає поведінкові зміни, відповідь вегетативної нервової системи, порушення гуморальної регуляції. Анатомо-фізіологічними структурами головного мозку, що відповідають за відчуття страху/тривоги, є мигдалик, префронтальна кора, гіпокамп, таламус, а також асоціативні зони цих структур [3]. Вони забезпечують координацію поведінкової, вегетативної та ендокринної відповіді при тривозі, зокрема центральна область покривки середнього мозку, *nodus ceruleus*, дорсальне ядро блукаючого нерва, латеральний гіпоталамус і паравентрикулярне ядро гіпоталамуса [3]. Велика кількість задіяних анатомічних структур обумовлює високу гетерогенність тривожних порушень.

Тривожні розлади супроводжуються змінами вмісту нейротрансмітерів, а саме: гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК), норадреналіну, дофаміну, серотоніну, нейропептидів та інших [4].

Мета дослідження.

Розглянути роль аденозинової системи головного мозку в генезі невротичної патології, а також участь у цих процесах чотирьох підтипів (A_1 , A_{2A} , A_{2B} і A_3) рецепторів та агоністів рецепторів.

Об'єкт і методи дослідження.

Для досягнення поставленої мети проаналізовані літературні джерела, що присвячені будові, функціонуванню та участі у розвитку невротичної патології аденозинової системи головного мозку та основних агоністів відповідних рецепторів.

Результати досліджень та їх обговорення.

Аденозин належить до нуклеозидів, виконує роль нейромодулятора в центральній нервовій системі (ЦНС), контролює нейрональну збудливість через чотири підтипи аденозинових (A_1 , A_{2A} , A_{2B} і A_3) рецепторів, що поєднані з G-білками та регулює функції йонного каналу [5].

Аденозин – це ендogenous нуклеозид, який бере участь у регулюванні поведінки [6]. Він виконує функції, що обумовлюють нормальну роботу головного мозку. Нуклеозид бере участь у синтезі аденінових нуклеотидів, може фосфорилуватися для синтезу аденозинтрифосфорної кислоти (АТФ). Поряд з цим аденозин є продуктом гідролізу АТФ і відображає метаболічну активність. Також виступає нейромодулятором і пригнічує/збуджує функціональну активність інших рецепторів (дофамінергічних, глутаматергічних, норадренергічних, серотонінергічних і ендоканабіноїдних). Тому аденозин може регулювати широкий спектр нейрональних функцій, включаючи емоції та настрої [7]. Аденозинергічна сигналізація у ЦНС чинить вплив на більшість нейромедіаторних систем у головному мозку, тому необхідно підтримувати сталий рівень позаклітинного аденозину для належного функціонування інших нейронів.

Концентрація аденозину в головному мозку переважно регулюється етапами його синтезу і транспортування. Така модель регуляції дозволяє швидко змінювати рівень аденозину, що має суттєве значення у функціональній активності суміжних нейронів. Аденозин вивільняється у позаклітинний простір з АТФ, що надійшов з нейронів або астроцитів за допомогою транспортерів. Слід відзначити, що астроцити є значним джерелом позаклітинного аденозину і АТФ [8].

Аденозин контролює вивільнення медіаторів, модулює нейрональну збудливість і регулює функцію іонних каналів. Спроможність аденозину блокувати чи потенціювати нейротрансмісію визначається швидкістю експресії рецепторів аденозину і рівнем аденозину в головному мозку [9].

A_1 -рецептори експресуються в усіх відділах ЦНС і мають високу спорідненість до аденозину опосередковують інгібування активності нейронів. Активація пресинаптичних A_1 -рецепторів інгібує вивільнення збуджувальних і гальмівних нейромедіаторів за рахунок зниження рівня внутрішньоклітинного циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ). Постсинаптичні A_1 -рецептори регулюють калієві канали, збудливість і тривалість їх потенціалу дії [5].

A_{2A} -рецептори зосереджуються у хвостатому ядрі та перетинці сполучені з аденілатциклазою, підвищують рівень цАМФ і збуджують інші нейрони. A_{2A} -рецептори також асоційовані з рецепторами інших нейротрансмітерів, зокрема з холінорецепторами, D_2 -рецепторами і mGlu5-рецепторами [10]. Такий комплекс необхідний для функціонування смугастого тіла, що відіграє суттєву роль у патогенезі нервово-психічних захворювань.

Участь аденозину у виникненні тривоги вперше встановлено при вживанні кави. Хоча добре відомо, що підвищене вживання кави може викликати від-

чуття тривоги, також показано, що наслідки вживання кофеїну залежать від кількості та звички вживати каву, сприйнятливості суб'єкту до тривоги, наявності супутніх стресових станів і пов'язаних з ними змін психіки та гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової вісі [11].

За експериментальних умов встановлено, що аденозинова система бере участь у формуванні емоційно-поведінкових реакцій. У розвитку тривожних розладів найбільше значення мають центральні A_{2A} -рецептори [12]. Їх стимуляція призводить до розвитку стану тривоги. У експериментальних тварин з генетичним нокаутом за транспортером аденозину спостерігається зменшене відчуття тривоги. Однак інгібування транспортера цим нуклеозидом може опосередковувати анксиолітичні ефекти бензодіазепінів і алкоголю [13].

Експериментально на генетично модифікованих тваринах підтверджується участь рецепторів аденозину в етіології та патогенезі різноманітних тривожних розладів [14]. Показано, що аденозин та агоністи A -рецепторів виявляють анксиолітичну дію в нейроетологічних тестах різної аверсивності, зокрема в тесті «піднесений хрестоподібний лабіринт», тесті «поведінка, що карається» варіант Vogel і тесті «чорно-біла камера». Антагоністи A_1 -, A_2 -рецепторів кофеїн і теофілін характеризуються анксиогенними властивостями в експерименті та за клінічних умов [15]. Виявлений ефект кофеїну в пацієнтів з різними психічними розладами, вочевидь, пов'язаний з поліморфізмом гену A_{2A} -рецептора.

Підтвердженням участі аденозинової системи, зокрема A_{2A} -рецепторів, у розвитку тривожної патології є відомості, що миші, нокаутні за генами цих рецепторів, виступають адекватною моделлю для провокування анксиогенезу. При введенні цим тваринам одноразово чи тривало високих доз кофеїну відсутня анксиогенна відповідь у тесті «піднесений хрестоподібний лабіринт» [11]. Встановлено, що A_{2A} -рецептори беруть участь у розвитку абстинентного синдрому на тлі ефектів морфіну після застосування налоксону, за їх участю реалізуються анксиолітичні властивості алкоголю [16]. Водночас надлишкова експресія A_{2A} -рецепторів не змінює відчуття тривоги у тварин у тесті «неконфліктної поведінки» [17].

Ступінь виразності експресії транспортера аденозину модифікує прояви тривожних станів. Інгібітор зворотного захоплення аденозину – папаверин виявляв анксиолітичну дію в тесті «піднесений хрестоподібний лабіринт». Анксиолітичні властивості карбамазепіну та класичних анксиолітиків частково зумовлені інгібуванням аденозинового транспортеру [18]. Крім того, зниження тривожності в тесті «відкрите поле» і «піднесений хрестоподібний лабіринт» було відтворено в мишей C57BL/6J після мікроін'єкції в мигдалик нітробензилтіозину [19]. Аденозин може модулювати ГАМК-ергічну передачу в ЦНС шляхом взаємодії з A_1 - і A_{2A} -рецепторами і підвищувати вивільнення гальмівної амінокислоти в ділянці перетинки мозку та гіпокампа. Слід відмітити, що комплемент C5a виявляє анксиолітичну дію через активацію A_{2A} - і ГАМК-рецепторів [20].

Однак участь A_1 -рецепторів у розвитку стану тривоги переконливо не доведена, а відомості носять суперечливий характер. Фармакологічна регуляція

цього підтипу рецепторів не дає однозначної відповіді щодо їх участі в анксиогенезі. Також позаклітинний аденозин може впливати на A_1 - і A_{2A} -рецептори, викликаючи протилежні ефекти. При цьому взаємодія з A_{2A} -рецепторами в різних відділах ЦНС має певні функціональні відмінності [14]. Незважаючи на значний терапевтичний потенціал аденозинової системи, задіяти її у фармакотерапії невротичних розладів досить складно.

Основними препаратами для лікування невротичних розладів виступають інгібітори зворотнього захоплення серотоніну і бензодіазепінові анксиолітики, однак їх тривале застосування може призвести до розвитку різних побічних ефектів [21].

Показано, що навпаки аденозин або речовини, що підвищують рівень аденозину, наприклад, інгібітор переносників аденозину 1 (ENT1) або нокаут ENT1 у мишей, викликають низький рівень тривожності [22]. При посттравматичному стрессорному синдромі похідне аденозину WS0701 зменшувало відчуття жаху і тривоги [23]. Генетична делеція A_{1A} -рецепторів або A_{2AA} -рецепторів у мишей провокувала анксиогенну поведінку, однак не встановлено, який підтип цих рецепторів був задіяний [11, 20]. Встановлено, що делеція A_{2AA} -рецепторів не змінювала тривожно подібну поведінку, незважаючи на те, що делеція охоплювала кору та гіпокамп і тварини при цьому демонстрували анксиолітичну поведінку [24].

Отримані результати суперечать тим, що показують анксиогенну роль кофеїну та зв'язок між геном A_{2A} -рецепторів та панічними розладами [25]. Також застосування аденозину у мишей викликає тривожну поведінку, яка відсутня у тварин нокаутних за A_{2A} -рецептором. Ці ефекти можуть бути обумовлені активацією каспази-1 та посиленням вивільнення IL-1 β , що пов'язане з A_2A -рецепторами в мигдалику [26]. Однак терапевтичний потенціал A_2AA -рецепторів до кінця не з'ясований. Вочевидь, їх стимуляція не викликає ефекту або викликає анксиолітичний ефект, тоді як блокада цих рецепторів не впливає на тривожність. Також встановлено, що антагоністи A_{2A} -рецепторів при тривалому стресі здатні на специфічну модифікацію мікроглії в префронтальній корі самців але не самок [27].

Тому A_{2A} -рецепторів не слід розглядати як мішені для дії анксиолітиків у зв'язку з недостатньою експериментальною базою та низькою експресією цих рецепторів у ділянках головного мозку, що відповідають за розвиток стану тривоги.

Найбільш перспективною мішенню для регуляції тривожних розладів виступають A_{1A} -рецептори, оскільки їх стимуляція може регулювати активність нейронів шляхом блокування вивільнення нейротрансмітерів [28]. Активація A_1 -рецепторів у нейронах переднього мозку викликала антидепресивні ефекти [29].

Показано, що тварини нокаутні за геном A_{1A} -рецептора проявляють підвищену тривожність [30]. Хоча на них покладались великі надії, як на засоби з великим терапевтичним потенціалом, використання агоністів A_{1A} -рецепторів ускладнене у зв'язку зі значними побічними ефектами й низькою селективністю [31].

В останнє десятиліття розробили різні серії A_1 -рецепторних позитивних алостеричних модуляторів

[32]. Сполука TRR 469 – одна з таких речовин, що проявляла виразні анксиолітичні ефекти подібні до діазепаму. Це може мати великі перспективи з огляду на те, що алостеричні модулятори здатні посилювати спорідненість ендogenous агоністів до відповідних рецепторів [33].

Зважаючи на встановлену роль А-рецепторів у патогенезі невротичної патології були синтезовані й активно досліджуються агоністи А₁-рецепторів з метою створення на їх основі ефективних засобів для лікування тривожних розладів. Речовина N-6-циклогексиладенозин виявляла антидепресивні ефекти, що залежали від дози [34]. Також було показано у тесті «піднесений хрестоподібний лабіринт», що етанол опосередковує анксиолітичну дію при монотерапії й у комбінації з агоністами А-рецепторів [35]. Встановлено, що агоніст А₂-рецепторів CGS21680 знижував анксиогенний ефект теофіліну в поведінкових експериментах [12].

Анксиолітична дія похідного аденіну BWA78U була пов'язана з активацією А-рецепторів та інгібуванням специфічної фосфодіестерази [36]. Рослини також містять аденозин і він виступає активною речовиною в екстракті з рослини лонган «око дракону» [10]. Цей азійський засіб використовується для лікування

легкої форми тривоги. Показано, що аденозин опосередковує анксиолітичну активність лігандів бензодіазепінових рецепторів. Також помірна анксиолітична дія магнолії й екстракта зізіфуса пов'язана саме з блокадою А₁-рецепторів [37].

Враховуючи роль А-рецепторів у ЦНС, вони є багатообіцяючими мішенями для терапевтичних засобів при нейропсихічних розладах, коли основним етіопатогенетичним чинником є зміни нейротрансмісії. Активація або блокування А-рецепторів за допомогою специфічних фармакологічних агентів може відновити баланс змінених нейромедіаторних систем, що обґрунтовує потенціал лікувального застосування аденозинотропних засобів [38].

Висновки.

Отже, поряд з вивченням ролі А-рецепторів і транспортера аденозину в реалізації стану тривоги, проводиться пошук засобів, що здатні коригувати ці патологічні стани шляхом впливу на вище вказані рецептори.

Перспективи подальших досліджень.

У подальших дослідженнях планується проаналізувати участь холецистокінінової системи головного мозку в розвитку невротичної патології.

References / Література

1. Shafranskiy VV, Dudnyk SV. Psykhichne zdorovia naselennia Ukrainy stan, problemy ta shliakhy vyrishennia. Ukraina, zdorovia natsii. 2016;(39):12-8. [in Ukrainian].
2. Iurieva LM. Analiz fenomeniv tryvohy ta depresii u pershi tyzhni viiny henderno-vikovi aspekty. NeuroNEWS©. 2022;3-4(134):28-31. [in Ukrainian].
3. Fan J, Guanghao Y, Wei Y, Modi Y, Shuohui G, Jiayin L, et al. Stress in regulation of GABA amygdala system and relevance to neuropsychiatric diseases. Front. Neurosci. 2018 Aug 14;12:562. DOI: [10.3389/fnins.2018.00562](https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00562).
4. Nuss P. Anxiety disorders and GABA neurotransmission: a disturbance of modulation. Neuropsychiatr Dis. Treat. 2015 Jan 17;11:165-75. DOI: [10.2147/NDT.S58841](https://doi.org/10.2147/NDT.S58841).
5. Hofer M, Dusek L, Hoferova Z, Stixova L, Pospisil M. Expression of mRNA for Adenosine A1, A2a, A2b, and A3-receptors in HL-60 Cells: Dependence on Cell Cycle Phases. Physiol. Res. 2011;60:913-20. DOI: doi.org/10.33549/physiolres.932233.
6. Jacobson KA, Merighi S, Varani K, Borea PA, Baraldi S, Tabrizi MA, et al. A3 adenosine receptors as modulators of inflammation: from medicinal chemistry to therapy. Med. Res. Rev. 2018 Jul;38(4):1031-72. DOI: [10.1002/med.21456](https://doi.org/10.1002/med.21456).
7. Asatryan L, Nam HW, Lee MR, Thakkar MM, Dar MS, Davies DL, et al. Implication of the purinergic system in I alcohol use Disorder. Alcohol Clin Exp Res. 2011. 35:584-594. DOI: [10.1111/j.1530-0277.2010.01379](https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2010.01379).
8. Hines DJ, Haydon PG. Astrocytic adenosine from synapses to psychiatric disorders. Philos Trans R. Soc Lond B Biol Sci. 2014;369:1654. DOI: [10.1098/rstb.2013.0594](https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0594).
9. Freitag CM. Genetics of autistic disorders: review and clinical implications. Eur. Child Adolesc Psychiatry. 2010;19:169-78. DOI: [10.1007/s00787-009-0076-x](https://doi.org/10.1007/s00787-009-0076-x).
10. Okuyama E, Ebihara H, Takeuchi H, Yamazaki M. Adenosine the anxiolytic-like principle of the Arillus of Euphoria longana. Planta Medica. 1999 Feb 2;65:115-9. DOI: [10.1055/s-1999-14055](https://doi.org/10.1055/s-1999-14055).
11. Yamada K, Kobayashi M, Kanda T. Chapter Fifteen-Involvement of adenosine A2A receptors in depression and anxiety. Academic Press: Cambridge, MA. 2014;119:373-93.
12. Shen HY, Chen JF. Adenosine A2-receptor in Psychopharmacology: Modulators of Behavior, Mood and Cognition Current. Neuropharmacology. 2009;7:195-206. DOI: [10.2174/157015909789152191](https://doi.org/10.2174/157015909789152191).
13. Prediger RD, Batista LC, Takahashi RN. Adenosine A1-receptors modulate the anxiolytic-like effect of ethanol in the elevated plus-maze in mice. Eur. J. Pharmacol. 2004;499:147-54. DOI: [10.1016/j.ejphar.2004.07.106](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2004.07.106).
14. Hai-Ying S, Jiang-Fan Ch. Adenosine A2-receptor in psychopharmacology: modulators of behavior, mood and cognition current. Neuropharmacology. 2009 Sep;7(3):195-206. DOI: [10.2174/157015909789152191](https://doi.org/10.2174/157015909789152191).
15. Lara DR. Caffeine, mental health, and psychiatric disorders. Journal of Alzheimers Disorder. 2010;20(1):239-48. DOI: [10.3233/JAD-2010-1378](https://doi.org/10.3233/JAD-2010-1378).
16. Liu W, Yang Z-I, Zhou L, Li X, Yan F, Guan L, et al. Morphine treatment enhances extracellular ATP enzymolysis and adenosine generation in rat astrocytes. Sheng Li Xue Bao. 2011;63:20-4.
17. Giménez-Llort L, Schiffmann SN, Schmidt T, Canela L, Wassholm M, et al. Working memory deficits in transgenic rats overexpressing human adenosine A2A receptors in the brain. Neurobiology of Learning and Memory. 2007 Jan;87(1):42-56. DOI: [10.1016/j.nlm.2006.05.004](https://doi.org/10.1016/j.nlm.2006.05.004).
18. Zangrossi H Jr, Leite JR, Graef FG. Anxiolytic effect of carbamazepine in the elevated plus-maze: possible role of adenosine. Psychopharmacology. 1992 Jan;106(1):85-9. DOI: [10.1007/BF02253593](https://doi.org/10.1007/BF02253593).
19. Cheng JP, Hoffman AN, Zafonte RD, Kline AE. A delayed and chronic treatment regimen with the 5-HT1A-receptor agonist 8-OH-DPAT after cortical impact injury facilitates motor recovery and acquisition of spatial learning. Behav. Brain Res. 2008 Jan;194(1):79-85. DOI: [10.1016/j.bbr.2008.06.025](https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.06.025).
20. Miyamoto C, Yoshida M, Yoshikawa M, Mizushige T, Ohinata K. Complement C5a exhibits anxiolytic-like activity via the prostaglandin D2-DP1 receptor system coupled to adenosine A2A and GABAA-receptors. Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2012 May;98(1-2):17-22. DOI: [10.1016/j.prostaglandins.2012.03.004](https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2012.03.004).
21. Barth M, Kriston L, Klostermann S, Barbui C, Cipriani A, Linde K. Efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors and adverse events: meta-regression and mediation analysis of placebo-controlled trials. Br. J. Psychiatry. 2016 Feb;208(2):114-9. DOI: [10.1192/bjp.bp.114.150136](https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.150136).
22. Coelho JE, Alves P, Canas PM, Valadas JS, Schmidt T, Batalha VL, et al. Overexpression of adenosine A2A-receptors in rats: Effects on Depression, Locomotion, and Anxiety. Front. Psychiatry. 2014 Jun 13;5:67. DOI: [10.3389/fpsy.2014.00067](https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00067).

23. Huang Z, Liu R, Bai X, Zhao G, Song J, Wu S et al. Protective Effects of the Novel Adenosine Derivative WS0701 in a Mouse Model of Posttraumatic Stress Disorder. *Acta Pharmacol. Sin.* 2014 Jan;35(1):24-32. DOI: [10.1038/aps.2013.143](https://doi.org/10.1038/aps.2013.143).
24. Wei CJ, Augusto E, Gomes CA, Singer P, Wang Y, Boison D, et al. Regulation of fear responses by striatal and extrastriatal adenosine A_{2A}-receptors in forebrain. *Biol. Psychiatry.* 2014 Jun 1;75(11):855-863. DOI: [10.1016/j.biopsych.2013.05.003](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.05.003).
25. Hohoff CH, Mullings EL, Heatherley SV, Freitag CHM, Neumann LC, Domschke K, et al. Adenosine A_{2A}-receptor gene: evidence for association of risk variants with panic disorder and anxious personality. *J. Psychiatr. Res.* 2010 Oct;44(14):930-7. DOI: [10.1016/j.jpsychires.2010.02.006](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.02.006).
26. Chiu GS, Darmody PT, Walsh JP, Moon ML, Kwakwa KA, Bray JK, et al. Adenosine through the A_{2A}-adenosine receptor increases IL-1 β in the brain contributing to anxiety. *Behav. Immun.* 2014 Oct;41:218-31. DOI: [10.1016/j.bbi.2014.05.018](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.05.018).
27. Caetano L, Pinheiro H, Patrício P, Mateus-Pinheiro A, Alves ND, Coimbra B. Adenosine A_{2A}-receptor regulation of microglia morphological remodeling-gender bias in physiology and in a model of chronic anxiety. *Mol. Psychiatry.* 2017 Jul;22(7):1035-1043. DOI: [10.1038/mp.2016.173](https://doi.org/10.1038/mp.2016.173).
28. Caetano L, Pinheiro H, Patrício P, Mateus-Pinheiro A, Alves ND, Coimbra B, et al. Adenosine receptor as drug targets-what are the challenge? *Nat. Rev. Drug Discov.* 2013 Apr;12(4):265-86. DOI: [10.1038/nrd3955](https://doi.org/10.1038/nrd3955).
29. Serchov T, Clement H-W, Schwarz MK, Iasevoli F, Tosh DK, Idzko M, et al. Increased signaling via adenosine A₁-receptors, sleep deprivation, imipramine, and ketamine inhibit depressive-like behavior via induction of homer1a. *Neuron.* 2015 Aug 5;87(3):549-62. DOI: [10.1016/j.neuron.2015.07.010](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.07.010).
30. Giménez-Llort L, Fernández-Teruel A, Escorihuela RM, Fredholm BB, Tobeña A, Pekny M, et al. Mice lacking the adenosine A₁-receptor are anxious and aggressive, but are normal learners with reduced muscle strength and survival rate. *Eur. J. Neurosci.* 2002 Aug;16(3):547-50. DOI: [10.1046/j.1460-9568.2002.02122.x](https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2002.02122.x).
31. Romagnoli R, Baraldi PG, Tabrizi MA, Gessi S, Borea PA, Merighi S. Allosteric enhancers of A₁-adenosine receptors: state of the art and new horizons for drug development. *Med. Chem.* 2010;17(30):3488-502. DOI: [10.2174/092986710792927831](https://doi.org/10.2174/092986710792927831).
32. Romagnoli R, Baraldi PG, Jzerman AP, Massink A, Cruz-Lopez O, Lopez-Cara LC, et al. Synthesis and biological evaluation of novel allosteric enhancers of the A₁-adenosine receptor based on 2-amino-3-(40-chlorobenzoyl)-4-substituted-5-arylethynyl hioptene. *J. Med. Chem.* 2014 Sep 25;57(18):7673-86. DOI: [10.1021/jm5008853](https://doi.org/10.1021/jm5008853).
33. Vincenzi F, Targa M, Romagnoli R, Merighi S, Gessi S, Baraldi PG. TRR469, a Potent A₁ Adenosine Receptor Allosteric Modulator, Exhibits Anti-Nociceptive Properties in Acute and Neuropathic Pain Models in Mice. *Neuropharmacology.* 2014 Jun;81:6-14. DOI: [10.1016/j.neuropharm.2014.01.028](https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.01.028).
34. Marek GJ. Activation of adenosine 1 receptors induces antidepressant-like, antiimpulsive effects on differential reinforcement of low-rate 72-s behavior in rats. *J pharmacol exp ther.* 2012 May;341(2):564-70. DOI: [10.1124/jpet.112.191718](https://doi.org/10.1124/jpet.112.191718).
35. Paul S, Elsinga PH, Ishiwata K, Dierckx RAJO, Waarde A. Adenosine A₁-receptors in the central nervous system: Their Functions in Health and Disease, and Possible Elucidation by PET Imaging. *Current Medicinal Chemistry.* 2011;18(31):4820-35. DOI: [10.2174/092986711797535335](https://doi.org/10.2174/092986711797535335).
36. Nenajdenko V. *Isocyanide Chemistry.* Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH Co. KGaA; 2012. 606 p.
37. Koetter U, Barrett M, Lacher S, Abdelrahman A, Dolnick D. Interactions of Magnolia and Ziziphus extracts with selected central nervous system receptors. *J. Ethnopharmacol.* 2009 Jul 30;124(3):421-5. DOI: [10.1016/j.jep.2009.05.040](https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.05.040).
38. Pasquini S, Contri Ch, Merighi S, Gessi S, Borea PA, Varani K. Adenosine receptors in neuropsychiatric disorders; fine regulators of neurotransmission and potential therapeutic targets. *International Journal of molecular sciences.* 2022 Jan 22;23(3):1219. DOI: [10.3390/ijms23031219](https://doi.org/10.3390/ijms23031219).

ДО ПИТАННЯ ПРО УЧАСТЬ АДЕНОЗИНОВОЇ СИСТЕМИ У ПАТОГЕНЕЗІ НЕВРОЗІВ

Луценко Р. В.

Резюме. Аналіз основних ланок патогенезу тривожних розладів та шляхів корекції цієї патології лишається однією з найактуальніших проблем сьогодення, оскільки частота та розповсюдженість психічної патології постійно зростає. Увагу привертає аденозинова система головного мозку, що представлена мигдаликом, префронтальною корою, гіпокампом, таламусом та іншими структурами і відповідає за відчуття страху/тривоги та інші поведінкові реакції. Аденозин регулює вивільнення нейромедіаторів і функціонування іонних каналів. A₁-ауторецептори в нейронах ЦНС опосередковують інгібування вивільнення медіаторів. Постсинаптичні A₁-рецептори регулюють функціонування калієвих каналів і збудливість. A_{2A}-рецептори асоційовані з іншими нейротрансмітерами, зокрема в смугастому тілі, що є з одним центром у формуванні невротичної патології. Встановлено, що аденозин і агоністи A-рецепторів чинять анксиолітичний вплив у нейроетологічних тестах, а антагоністи – діють протилежно. На кокаутних мишах за генами A_{2A}-рецепторів підтверджено залучення аденозинової системи у анксиогенез. Показано, що ці ефекти можуть бути обумовлені активацією каспази-1 та посиленням вивільненням інтерлейкіну-1 β , що пов'язане з A_{2A}-рецепторами. Участь аденозинової системи в прогресуванні тривожних розладів підтверджують відомості, що позитивні аллостеричні модулятори чинять виразні анксиолітичні ефекти подібні до діазепаму. A_{2A}-рецептори не слід розглядати як мішені для дії анксиолітиків у зв'язку з недостатньою експериментальною базою та низькою експресією цих рецепторів у відповідальних за стан тривоги ділянках мозку. Мішенню для корекції тривожної патології виступають A_{1A}-рецептори, оскільки їх стимуляція регулює активність нейронів шляхом гальмування виділення інших нейромедіаторів. Агоністи A_{1A}-рецепторів позиціонувались як засоби з великим терапевтичним потенціалом, однак вони низько селективні й клінічне застосування може викликати значні побічні реакції. Синтезовані й вивчаються агоністи A₁-рецепторів, ефекти яких дозозалежні. Терапевтичний потенціал при неврозах можуть мати рослинні аденозінотропні засоби.

Ключові слова: невроз, тривожність, аденозин, аденозиновий рецептор, агоністи аденозинових рецепторів.

ON THE QUESTION OF ADENOSINE SYSTEM PARTICIPATION IN THE PATHOGENESIS OF NEUROSES

Lutsenko R. V.

Abstract. The analysis of main links of the pathogenesis of anxiety disorders and ways of correcting this pathology remains one of the most urgent problems today, since the frequency and prevalence of mental pathology is constantly increasing. Attention is drawn to the adenosine system of the brain, which is represented by the amygdala, prefrontal cortex, hippocampus, thalamus, and other structures and is responsible for feelings of fear/anxiety and other behavioral responses. Adenosine regulates the release of other neurotransmitters and the functioning of ion channels. A₁ autoreceptors in CNS neurons mediate inhibition of the mediator release. Postsynaptic A₁ receptors

regulate the functioning of potassium channels and excitability. A_{2A} receptors are associated with other neurotransmitters, in particular in the striatum, which is one of the centers in the formation of neurotic pathology. Adenosine and A_1 -receptor agonists have been found to have an anxiolytic effect in neuroethological tests, while antagonists have the opposite effect. The involvement of the adenosine system in angiogenesis was confirmed in A_{2A} receptor gene knockout mice. It has been shown that these effects may be due to activation of caspase-1 and increased release of interleukin IL-1 β , which is associated with A_{2A} receptors. The involvement of the adenosine system in the progression of anxiety disorders is confirmed by the information that positive allosteric modulators exert pronounced anxiolytic effects similar to diazepam. A_{2A} receptors should not be considered as targets for the action of anxiolytics due to the insufficient experimental basis and the low expression of these receptors in the areas of the brain responsible for the state of anxiety. A_{1A} receptors are the target for the correction of anxiety pathology, since their stimulation regulates the activity of neurons by inhibiting the release of other neurotransmitters. A_{1A} -receptor agonists have been positioned as agents with the great therapeutic potential, however, they are poorly selective and their clinical use may cause significant adverse reactions. A_1 -receptor agonists, the effects of which are dose-dependent, have been synthesized and studied. Herbal adenosinotropic agents can also have therapeutic potential for neuroses.

Key words: neurosis, anxiety, adenosine, adenosine receptor, adenosine receptor agonist.

ORCID and contributionship / ORCID автора та його внесок до статті:

Lutsenko R. V.: [0000-0003-0277-0458](https://orcid.org/0000-0003-0277-0458) ^{ABCDEF}

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Lutsenko Ruslan Volodymyrovych / Луценко Руслан Володимирович

Poltava State Medical University / Полтавський державний медичний університет

Ukraine, 36011, Poltava, 23 Shevchenko str. / Адреса: Україна, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка 23

Tel.: 0999348001 / Тел.: 0999348001

E-mail: farmaluru@gmail.com

A – Work concept and design, **B** – Data collection and analysis, **C** – Responsibility for statistical analysis, **D** – Writing the article, **E** – Critical review, **F** – Final approval of the article / **A** – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

Received 20.06.2022 / Стаття надійшла 20.06.2022 року

Accepted 09.11.2022 / Стаття прийнята до друку 09.11.2022 року