

SIGNIFICANCE OF THE GLUTAMATE SYSTEM IN NEUROTIC PATHOLOGY

Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

sidorenko.med@gmail.com

Every third Ukrainian suffers from an anxiety disorder. The help that patients receive is not always effective. The high prevalence of this disease and the insufficient effectiveness of the existing treatment require the need to study the pathogenesis of neuroses and look for new treatment methods. The work aims to show the role of the glutamate system in developing neurotic pathology. Glutamic acid is the primary excitatory neurotransmitter. It interacts with glutamate receptors (mGlu), divided into ionotropic and membranotropic. There are three groups of ionotropic receptors. Membranotropic glutamate receptors are divided into three subgroups of receptors. Some of them are pre-synaptic autoreceptors. The participation of the glutamatergic system in the pathogenesis of neuroses is evidenced by the fact that competitive NMDA agonists have anticonvulsant and neuroprotective properties, as well as an anxiolytic effect. NMDA receptors are closely related to neurological and psychiatric disorders, including neurodegenerative diseases, stroke, epilepsy, schizophrenia, Alzheimer's disease and Parkinsonism. AMPA glutamate receptors are the main mediators of fast excitatory neurotransmission in the central nervous system. They play an essential role in the occurrence of epileptic seizures. Metabotropic glutamate receptors (mGluRs) are a relatively new biotarget. The basis of the search for effective and safe drugs for treating anxiety is modulators of glutamatergic neurotransmission. The study of this system is necessary for understanding the pathogenesis and development of such common pathologies as anxiety, neurosis, depression, epilepsy, addiction, and neurodegenerative diseases.

Key words: anxiety disorder, neurosis, glutamic acid, glutamate receptors.

Connection of the publication with planned research works.

The article was prepared within the scope of the initial research work 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 0120U103921).

Introduction.

Neurosis is a dysfunction of the nervous system. Over the past 20 years, according to the WHO, the prevalence of this disease has increased 20 times and, unfortunately, continues to grow rapidly. Every third Ukrainian suffers from an anxiety disorder. Almost a third of patients who consult a neurologist have an anxiety disorder. Such patients partially or completely lose social adaptation, and work capacity, which creates an additional burden on the budget of the family and the state. The help that patients receive is not always effective [1, 2, 3].

It is precisely because of the prevalence of this disease and the insufficient effectiveness of the existing treatment that the question arises of the need to study the pathogenesis of neuroses and develop new treatment methods [4].

The aim of the study.

Show the role of the glutamate system in the development of neurotic pathology.

Main part.

Glutamic acid is the primary excitatory neurotransmitter and is localized in neurons of the forebrain cortex, cerebellum, and hippocampus. It plays a leading role in implementing the processes of learning, memory, perception of pain, and anxiety. Glutamic acid takes part in the regulation of the development of the nervous system, the migration of neurons, synaptic plasticity, the

activation of GABA-ergic systems, the formation of functional synapses, and the release of pituitary hormones.

Glutamic acid interacts with glutamate receptors (mGlu), which are divided into ionotropic and membranotropic. There are three groups of ionotropic receptors: sensitive to N-methyl-D-aspartic acid (NMDA), 2-amino-3[3-hydroxy-5-methyl-isoxazol-4-yl]propionic (AMPA) and kainic acids. There are two groups of receptors: NMDA and non-NMDA (they are divided into AMPA and kainate). Membranotropic glutamate receptors are divided into three subgroups of receptors. Some of them are presynaptic autoreceptors [5, 6].

Glutamate is a crucial mediator of physiological communication between neurons. Under certain conditions, activation of glutamate receptors leads to the death of neurons. Glutamate excitotoxicity (neuronal death) is observed when the concentration of extracellular glutamate increases. An increased glutamate concentration activates several intracellular receptors, including NMDA receptors. As a result, the intracellular concentration of Ca^{2+} increases, and K^+ ions accumulate in the extracellular space. An increase in Ca^{2+} and activation of Ca-dependent processes can lead to significant changes in the metabolic processes of cells, which leads to irreversible cell death. Precisely the entry of Ca^{2+} ions into the cell through the NMDA receptor channel is the main link to its toxic effect. Glutamate excitotoxicity is the basis of many neurodegenerative central nervous system diseases [7, 8].

NMDA receptors are closely related to neurological and psychiatric disorders, including neurodegenerative diseases, stroke, epilepsy, schizophrenia, Alzheimer's disease and Parkinsonism. For example, alcohol has an antagonistic effect on NMDA receptors, and this can lead to seizures when alcohol is suddenly withdrawn after long-term use. The participation of the glutamatergic system in the pathogenesis of neuroses is evidenced by the fact that competitive NMDA agonists have anticonvulsant and neuroprotective properties, as well as

an anxiolytic effect. Agonists of NMDA receptors are rarely used in clinical practice. In 2015 the drug neoglamin was registered. Animal studies it has shown the ability to accelerate learning and memory processes. Trials have also demonstrated the ability of neoglamin to treat cocaine addiction. Blockers of NMDA receptors: memantine, remacetamide, lubelzole, zuriprodil, flupirtine, etc. Today, memantine is a promising drug – a non-competitive antagonist of NMDA receptors, which modulates the glutamatergic system, blocks calcium channels, has a neuromodulatory effect, promotes the transmission of neuronal impulses, normalizes the membrane potential of neurons, has antiparkinsonian and psychostimulant effects, reduces spasticity of skeletal muscles. In particular, the following are used in the USA: riluzole for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis and memantine for the treatment of moderate and severe Alzheimer's disease, as well as in the treatment regimens for spinal cord injuries and axonal diseases [9, 10].

AMPA glutamate receptors are the main mediators of fast excitatory neurotransmission in the central nervous system. They play an essential role in the occurrence of epileptic attacks. The most promising are highly selective non-competitive (allosteric) antagonists of AMPA receptors, particularly talampanel and perampanel. Perampanel is the first representative of this group of drugs that was introduced into clinical practice. It is used in the combined treatment of refractory epilepsy, idiopathic pain [11, 12, 13, 14, 15].

Metabotropic glutamate receptors (mGluRs) are a relatively new biotarget. Receptors are divided into three groups, among which eight subtypes are distinguished. Depending on the receptor's modulation type by the ligand, agonism, positive allosteric modulation (PAM) and negative allosteric modulation (NAM) are distinguished. Depending on this, the scope of application and pharmacological effects are different. In particular, the development of anxiety is associated with an increase in glutamatergic transmission in the prefrontal cortex and amygdala. Activation of presynaptic mGlu₂-receptors causes a decrease in the release of the mediator and causes a sedative effect. The basis of the search for effective and safe drugs for treating anxiety is modulators of glutamatergic neurotransmission [16, 17, 18, 19].

The third group of mGlu receptors is located in the presynaptic membrane. Their stimulation suppresses the release of the neurotransmitter by inhibiting potential-dependent Ca²⁺. Considerable interest in the development patterns of epilepsy. mGlu₄ receptors are involved in taste perception. Their activation has therapeutic potential in treating Parkinsonism and other CNS pathology [19, 20].

Group III mGlu receptors, namely mGlu₆-receptors, mGlu₇-receptors, and mGlu₈-receptors, are promising for anxiety, Parkinson's disease, hyperalgesia, addiction, and convulsions. mGlu₆ receptors are the least studied. They are located in the retina of the eye, a small amount in the brain. mGlu₇ receptors regulate glutamatergic neurotransmission. They are located in the brain and spinal cord. A significant number of mGlu₈ receptors are in the olfactory bulb, hippocampus, cerebellum, mamillary body and outside the CNS [20, 21].

In response to anxiety disorders and stress, glutamate receptors participate in the integration of the hypothalamic-pituitary-adrenal system. A further mechanism of stress transduction occurs through HA, 5-HT and GABA-ergic neurons. The protective effects of glutamate receptor ligands depend on regulating emotional and motivational spheres, including anxiety, phobic reactions, aversive and avoidance behaviour, and steroidogenesis [22, 23].

The glutamatergic system regulates the processes of anxiety (anxiogenesis), and agents that modulate it can be considered promising anxiolytics.

In anxiety disorders, glutamate neurotransmission disruption determines the therapeutic potential of mGlu receptor agonists. In particular, mGlu₁ receptors are an interesting and promising target for treating anxiety. Inhibitors of these receptors block NMDA receptors and increase GABA release. This is the basis of the anxiolytic effect, the occurrence of side reactions characteristic of direct modulators of GABA receptors (physical and mental dependence, tolerance and cognitive impairment) and antagonists of NMDA receptors (neurotoxicity, psychomimetic effects) [21, 22, 23].

Quite a few promising compounds that are antagonists of mGlu₁ receptors are being studied, particularly the compound JNJ-16259685. The mechanism of action is related to the modulation of the function of NMDA and AMPA synapses by the mGlu₁-receptor complex, but along with the action, pronounced cognitive disorders and memory disorders were manifested. Antagonists of these receptors, namely the substance CPCCOEt, were also quite actively studied. It showed a moderate affinity for mGlu₁-receptors, its influence on the formation, development of anxiety, memory, and the development of drug addiction was also investigated. Prospects for further research have become irrelevant due to low bioavailability and permeability through the blood-brain barrier [15].

The compound BAY36-7620, a noncompetitive mGlu₁-receptor antagonist with reversible agonistic activity, was more promising. It has been found to have analgesic and anticonvulsant properties. The new substance, JNJ-16259685, was synthesized from the compound BAY36-7620 and proved to be the first allosteric, selective, noncompetitive systemic antagonist of the mGlu₁ receptor. It was used to clarify the function of mGlu₁ receptors in implementing memory, motor activity, and behaviour.

The drug fenobam, which affects mGlu receptors, is being studied quite actively. Fenobam is an imidazole derivative that acts on mGlu₅ receptors. It is a powerful and selective negative allosteric modulator of glutamate. This drug is characterized by an anxiolytic effect, which is not inferior to the anxiolytics of the benzodiazepine series in terms of the expressiveness of the effect. The drug has antidepressant, analgesic and potentiating properties and drug's addiction treatment schemes.

Fenobam is effective in the treatment of Fragile X syndrome. Among the possible indications for prescribing this drug is the treatment of autism. When used, fenobam causes amnesia, and psychomimetic effects, which limits its use, but the drug does not have a negative effect on the hematopoietic system and the development of tolerance.

There have been studies of allosteric modulators of mGlu₅ receptors, which showed activity in nanomolar concentrations.

Derivative of 2-methyl-6-(phenylethynyl)-pyridine, the mechanism of action of which is an antagonist of NMDA receptors, a positive allosteric modulator of mGlu₅ receptors. It has the following properties: thymoleptic, anxiolytic and can reduce drug addiction. This effect is associated with the interaction between mGlu₅ receptors and μ -opioid receptors. The basis for synthesising a powerful selective allosteric antagonist of mGlu₅ receptors is a derivative of 2-methyl-6-(phenylethynyl)-pyridine. This compound was more active regarding the profile of pharmacodynamic properties and reduced the phenomena of addiction to nicotine, cocaine, and methamphetamine [19].

Eglumegad is an agonist of mGlu_{2/3}-receptors known as Eglumegad, which is structurally similar to glutamate and competes with it for the binding site. The anti-anxiety effect of eglumegad has been studied in experiments and under clinical conditions. The drug is not inferior in effectiveness to diazepam, reduces anxiety in behavioural tests, does not cause addiction, relieves withdrawal symptoms in nicotine and drug addiction, and exhibits stress protection [13].

In clinical studies, eglumegad demonstrated anxiolytic activity without sedation but suppressed cognitive function in monkeys, as well as steroidogenesis and aldosterone and cortisol production. Wide use of eglumegad is limited due to its low oral bioavailability and low permeability through the blood-brain barrier. Precursors with better bioavailability, such as talaglumetad hydrochloride and L-alanilamide, were created on its basis [23, 24].

Taragmetad hydrochloride was in phase II clinical trial for generalized anxiety disorder, but unfortunately, it provoked seizures and further studies were discontinued. Other compounds of this group, namely positive selective allosteric modulators of mGlu₂ receptors, have been investigated for their anxiolytic and antipsychotic effects. Agonists of mGlu_{2/3} receptors, especially egeglegade, can potentially be used in neuropsychiatric disorders and can also be used to create more effective drugs based on them [22, 25].

Properties of the compound L-AP4, characteristic of selective agonists of the group of mGlu₃ receptors, have

been established. Such substances L-SOP, (R,S)-PPG, L-CCG-I and ACPT-I have low bioavailability and permeability through the blood-brain barrier. Administration of these compounds directly into the hippocampus or amygdala caused behavioural changes in the “punishable behaviour”, “water derivation”, and “elevated plus maze” tests, which are similar to classical anxiolytics [10].

It is worth noting the compound N,N'-dibenzhydrylethane-1,2-diamine dihydrochloride, which is the first selective agonist of mGlu₇ receptors. The compound can stimulate the proliferation and differentiation of neuronal progenitors. This substance has shown an antidepressant effect due to its impact on serotonin transport receptors and may be promising in treating alcohol addiction.

In knockout mice for the mGlu₈-receptor gene, their participation in the anxiety induction was confirmed.

The discovery of numerous subtypes of 5-HT receptors and compounds that interact with them has provided a powerful impetus for developing new means of modulating serotonin transmission. They affect the synthesis and release of this mediator and 5-HT receptors in the CNS, showing effects similar to classical anxiolytics [11, 12].

Treatment of all types of anxiety disorders with antidepressants is the clinical standard of care. A wide spectrum of SSRIs with anxiolytic activity indicates the importance of functional activation of serotonergic systems in the pharmacological effects of antidepressants.

Conclusions.

Understanding the work of the glutamate system will provide an opportunity to understand the regulation of the work of the nervous system, migration of neurons, synaptic plasticity, activation of GABA-ergic systems, the formation of functional synapses, and the release of pituitary hormones. The study of this system is necessary for understanding the pathogenesis and development of such common pathologies as anxiety, neurosis, depression, epilepsy, addiction, and neurodegenerative diseases.

Prospects for further research.

Conduct a more in-depth analysis of changes in the glutamate system in anxiety, neurosis, depression, and epilepsy.

DOI 10.29254/2077-4214-2023-2-169-109-116

УДК 616.8 – 00:615.21

Сидоренко А. Г.

ЗНАЧЕННЯ ГЛУТАМАТНОЇ СИСТЕМИ ПРИ НЕВРОТИЧНІЙ ПАТОЛОГІЇ

Полтавський державний медичний університет (м. Полтава, Україна)

sidorenko.med@gmail.com

Кожен третій українець страждає на тривожний розлад. Допомогу, яку отримують хворі не завжди є ефективною. Велика розповсюдженість даного захворювання та недостатня ефективність існуючого лікування потребує необхідності вивчення патогенезу неврозів та шукати нові методи лікування. Мета роботи – показати роль глутаматної системи у розвитку невротичної патології. Глутамінова кислота є основним збуджувальним нейромедіатором. Вона взаємодіє з глутаматними рецепторами (mGlu), які поділяються на іонотропні та мембранотропні. Існує три групи іонотропних рецепторів. Мембранотропні глутаматні рецептори поділяються на три підгрупи рецепторів, деякі з них є пресинаптичні ауторецептори. Про участь глутаматергічної системи в патогенезі неврозів свідчить, що конкурентні NMDA-агоністи мають протисудомні та нейропротекторні властивості і також

анксиолітичну дію. NMDA-рецептори тісно пов'язані з низкою неврологічних і психіатричних розладів, включаючи нейродегенеративні захворювання, інсульт, епілепсію, шизофренію, хворобу Альцгеймера і Паркінсонізм. Глутаматні рецептори AMPA є головними медіаторами швидкої збудливої нейротрансмісії в ЦНС. Вони відіграють важливу роль у виникненні епілептичних нападів. Метаботропні глутаматні рецептори (mGluRs) є відносно новою біомішенню. В основі пошуку ефективних та безпечних препаратів для лікування тривоги є модулятори глутаматергічної нейротрансмісії. Вивчення даної системи є необхідним для розуміння патогенезу та розвитку таких розповсюджених на сьогодні патологій, як тривога, невроз, депресія, епілепсія, залежність, нейродегенеративні захворювання.

Ключові слова: тривожний розлад, невроз, глутамінова кислота, глутаматні рецептори.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Статтю підготовлено в межах теми ініціативної науково-дослідної роботи 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.

Невроз – це дисфункція нервової системи. За останні 20 років за даними ВООЗ поширеність даного захворювання зростає в 20 разів і на жаль продовжує стрімко зростати. Кожен третій українець страждає на тривожний розлад, майже третина хворих, які звертаються до невропатолога мають тривожний розлад. Такі хворі частково або повністю втрачають соціальну адаптацію, працездатність, що створює додаткове навантаження на бюджет сім'ї та держави. Допомога, яку отримують хворі не завжди ефективна [1, 2, 3].

Саме через розповсюдженість даного захворювання та недостатню ефективність існуючого лікування постає питання необхідності вивчати патогенез неврозів, розробляти нові методи лікування [4].

Мета дослідження.

Показати роль глутаматної системи у розвитку невротичної патології.

Основна частина.

Глутамінова кислота є основним збуджувальним нейромедіатором та локалізується у нейронах кори переднього мозку, мозочку, гіпокампі. Відіграє провідну роль у реалізації процесів навчання, пам'яті, сприйняття болю, тривоги. Глутамінова кислота приймає участь у регуляції розвитку нервової системи, міграції нейронів, синаптичної пластичності, активації ГАМК-ергічних систем, формування функціональних синапсів, виділенні гормонів гіпофізу.

Глутамінова кислота взаємодіє з глутаматними рецепторами (mGlu), поділяються на іонотропні та мембранотропні. Існує три групи іонотропних рецепторів: чутливих до N-метил-D-аспарагінової кислоти (NMDA), 2-аміно-3[3-гідрокси-5-метил-зоксазол-4-іл]пропіонової (AMPA) і каїнової кислот. Виділяють дві групи рецепторів: NMDA і не-NMDA (їх поділяють на AMPA і каїнатні). Мембранотропні глутаматні рецептори поділяються на три підгрупи рецепторів, деякі з них є пресинаптичні ауторецептори [5, 6].

Глутамат є ключовим медіатором фізіологічної комунікації між нейронами. За певних умов активація глутаматних рецепторів призводить до загибелі нейронів. Глутаматна ексайтотоксичність (загибель нейронів) спостерігається при підвищенні концентрації

позаклітинного глутамату. Підвищена концентрація глутамату активує кілька типів внутрішньоклітинних рецепторів, включаючи NMDA-рецептори. В результаті внутрішньоклітинна концентрація Ca^{2+} зростає, іони K^+ накопичуються в позаклітинному просторі. Збільшення Ca^{2+} та активація Ca-залежних процесів може призвести до значних змін у метаболічних процесах клітин, що призводить до незворотної загибелі клітини, саме вхід іонів Ca^{2+} в клітину через канал NMDA-рецепторів є основною ланкою його токсичної дії. Глутаматна ексайтотоксичність лежить в основі багатьох нейродегенеративних захворювань ЦНС [7, 8].

NMDA-рецептори тісно пов'язані з низкою неврологічних і психіатричних розладів, включаючи нейродегенеративні захворювання, інсульт, епілепсію, шизофренію, хворобу Альцгеймера і Паркінсонізм. Наприклад, алкоголь має антагоністичну дію на NMDA-рецептори, і це може привести до судом при раптовій відмові від алкоголю після тривалого його вживання. Про участь глутаматергічної системи в патогенезі неврозів свідчить, що конкурентні NMDA-агоністи мають протисудомні та нейропротекторні властивості і також анксиолітичну дію. Агоністи NMDA-рецепторів рідко використовуються в клінічній практиці, у 2015 році був зареєстрований препарат небогларамін. У дослідженнях на тваринах він показав здатність прискорювати процеси навчання та пам'яті. Випробування також показали здатність небоглараміну лікувати кокаїнову залежність. Блокатори NMDA-рецепторів: мемантин, реманетамід, лубелзол, зуріпродил, флупіртин тощо. На сьогодні перспективним препаратом є мемантин – неконкурентний антагоніст NMDA-рецепторів, який модулює глутаматергічну систему, блокує кальцієві канали, має нейромодулюючу дію, сприяє передачі нейронного імпульсу, нормалізує мембранний потенціал нейронів, має антипаркінсонічну та психостимулюючу дію, зменшує спастичність скелетних м'язів. Зокрема у США використовують: рилузол для лікування бічного аміотрофічного склерозу та мемантин для лікування хвороби Альцгеймера середнього та важкого ступеня, а також в схемах лікування травм спинного мозку та аксональних захворювань [9, 10].

Глутаматні рецептори AMPA є головними медіаторами швидкої збудливої нейротрансмісії в ЦНС. Вони відіграють важливу роль у виникненні епілептичних нападів. Найбільш перспективними є високоселективні неконкурентні (алостеричні) антагоністи AMPA-рецепторів, зокрема талампанель і перампанель. Перампанель – перший представник цієї групи препаратів, який було впроваджено в клінічну практику. Застосовується в комбінованому лікуванні рефрак-

терної форми епілепсії, ідіопатичних болей [11, 12, 13, 14, 15].

Метаботропні глутаматні рецептори (mGluRs) є відносно новою біомішенню. Рецептори поділяють на три групи, серед яких виділяють вісім підтипів. Залежно від типу модуляції рецептора лігандом розрізняють: агонізм, позитивну алостеричну модуляцію (ПАМ) та негативну алостеричну модуляцію (НАМ). Залежно від цього область застосування та фармакологічні ефекти є різні. Зокрема, розвиток стану тривоги пов'язаний із підвищенням глутаматергічної передачі в префронтальній корі та мигдалику. Активність пресинаптичних mGlu₂-рецепторів, викликає зменшення вивільнення медіатора та зумовлює заспокійливу дію. В основі пошуку ефективних та безпечних препаратів для лікування тривоги є модулятори глутаматергічної нейротрансмісії [16, 17, 18, 19].

Третя група mGlu-рецепторів – розташована в пресинаптичній мембрані. Їх стимуляція пригнічує виділення нейромедіатора, шляхом інгібування потенціал-залежних Ca²⁺. Значний інтерес в схемах розвитку епілепсії. Рецептори mGlu₄ бере участь у сприйнятті смаку, їх активація має терапевтичний потенціал у лікуванні паркінсонізму та іншої патології ЦНС. [19, 20].

Рецептори mGlu групи III, а саме mGlu₆-рецептори, mGlu₇-рецептори, mGlu₈-рецептори є перспективними при тривозі, хворобі Паркінсона, гіпералгезії, залежності, судамах. Рецептори mGlu₆ – найменш вивчені, знаходяться у сітківці ока, незначній кількості в головному мозку. Рецептори mGlu₇ регулюють глутаматергічну нейротрансмісію. Знаходяться у головному і спинному мозку. Значна кількість mGlu₈-рецепторів є в нюховій цибуліні, гіпокампі, мозочку і мамілярному тілі та за межами ЦНС [20, 21].

У відповідь на тривожні розлади та стрес глутаматні рецептори беруть участь в інтеграції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи. Подальший механізм трансдукції стресу відбувається через HA, 5-HT і ГАМК-ергічні нейрони. Захисні дії лігандів рецепторів глутамату залежать від регуляції емоційної та мотиваційної сфер, зокрема тривоги, побічних реакцій, аверсивної та унікальної поведінки та стероїдогенезу [22, 23].

Глутаматергічна система регулює процеси тривоги (анксіогенезу), а засоби, що її модулюють можна розглядати як перспективні анксіолітики.

При тривожних розладах порушення нейротрансмісії глутамату визначає значний терапевтичний потенціал агоністів mGlu-рецепторів. Зокрема, mGlu₁-рецептори є цікавою та перспективною мішенню для лікування тривоги. Інгібітори цих рецепторів блокують NMDA-рецептори та підвищують ГАМК-реліз. Це знаходиться в основі анксіолітичної дії, виникненню побічних реакцій, що характерні для прямих модуляторів ГАМК-рецепторів (фізична та психічна залежність, толерантність та когнітивні порушення) і антагоністам NMDA-рецепторів (нейротоксичність, психоміметичні ефекти) [21, 22, 23].

Досліджується досить багато перспективних сполук, які є антагоністами mGlu₁-рецепторів, зокрема сполука JNJ-16259685. Механізм дії пов'язаний з модуляцією комплексу mGlu₁-рецепторами функції NMDA – і AMPA-синапсів, але поряд з дією проявляти виражені когнітивні розлади та порушення пам'яті.

Також досить активно досліджувались антагоністи даних рецепторів, а саме речовина SRCCOEt. Вона проявляла помірний аффінітет до mGlu₁-рецепторів, досліджувався також вплив її на формування, розвиток тривоги, пам'ять, розвиток лікарської залежності. Перспективність подальших досліджень стали не актуальними в зв'язку з низькою біодоступністю та проникністю через гематоенцефалічний бар'єр [15].

Більш перспективною була сполука BAY36-7620, неконкурентний антагоніст mGlu₁-рецептора з оборотною агоністичною активністю. У неї були виявлені знеболюючі та противосудомні властивості. Нова речовина, JNJ-16259685, була синтезована зі сполуки BAY36-7620 і виявилася першим алостеричним, селективним, неконкурентним системним антагоністом рецептора mGlu₁. Використовувалась для з'ясування функції mGlu₁-рецепторів у реалізації пам'яті, рухової активності, поведінки.

Досить активно вивчається препарат фенобам, який впливає на mGlu-рецептори. Фенобам – похідне імідазолу, діє на mGlu₅-рецептори. Він є потужний і селективний негативний алостеричний модулятор глутамату. Для даного препарату характерна анксіолітична дія, що за виразності ефекту не поступається анксіолітикам бензодіазепінового ряду. У препараті є антидепресивні, знеболювальні і потенціювальні властивості, а також в схемах лікуванні наркотичної залежності.

Фенобам є ефективним при лікуванні синдрому ламкої Х-хромосоми. Поміж можливих показань до призначення цього препарату є лікування аутизму. При застосуванні фенобам викликав амнезію, психоміметичні ефекти, що обмежує його застосування, але при цьому препарат немає негативного впливу на систему кровотворення та розвитку толерантності.

Є проведені дослідження алостеричних модуляторів mGlu₅-рецепторів, які проявили активність у наномолярних концентраціях.

Похідний 2-метил-6-(фенілетиніл)-піридину механізм дії якого, є антагоніст NMDA-рецепторів, позитивний алостеричний модулятор mGlu₅-рецепторів. Володіє такими властивостями: тимолептичні, анксіолітичні та змогу зменшувати наркотичну залежність. Даний ефект пов'язаний з взаємодією між mGlu₅-рецепторами та μ -опіоїдними рецепторами. В основі для синтезу потужного селективного алостеричного антагоністу рецепторів mGlu₅ є похідне 2-метил-6-(фенілетиніл)-піридину. Дана сполука була більш активніша по профілю фармакодинамічних властивостей, зменшувала явища звикання до нікотину, кокаїну й метамфетаміну [19].

Еглумегад є агоніст mGlu_{2/3}-рецепторів відомий еглумегад, який структурно є схожий до глутамату, конкурує з ним за сайт зв'язування. Протитривожна дія еглумегада досліджена в експериментах та за клінічних умов. Препарат не поступається за ефективністю діазепаму, зменшує тривожність у поведінкових тестах, не викликає залежності, полегшує симптоми абстиненції при нікотинній і наркотичній залежності та виявляє стреспротекцію [13].

У клінічних дослідженнях еглумегад продемонстрував анксіолітичну дію без седації, але пригнічував когнітивні функції у мавп, а також стероїдогенез і виробництво альдостерону та кортизолу. Широке

застосування еглумегаду обмежене через його до- сить низьку біодоступність при пероральному при- йомі, низьку проникність через гематоенцефалічний бар'єр. На його основі створені прекурсори з кра- щою біодоступністю, такі як талаглуметаду гідрохло- рид і L-аланіламід [23, 24].

Тарагметад гідрохлориду у фазі II клінічного дослі- дження призначався для генералізованого тривож- ного розладу, але на жаль він провокував судоми, і подальші дослідження були припинені. Інші сполуки цієї групи, а саме позитивні селективні алостеричні модулятори рецепторів $mGlu_2$, були досліджені на наявність у них анксиолітичної та антипсихотичної дії. Агоністи $mGlu_{2/3}$ -рецепторів, особливо егеглегад, по- тенційно можуть бути використані при нервово-пси- хічних розладах, а також можуть використовуватися для створення на їхній основі засобів більш ефектив- них [22, 25].

Встановлені властивості у сполуки L-AP4, які є характерні для селективних агоністів групи $mGlu_3$ - рецепторів. У таких речовин L-SOP, (R,S)-PPG, L-CCG-I і АСРТ-I виявлена незначна біодоступність, низька проникність через гематоенцефалічний бар'єр. Вве- дення даних сполук безпосередньо у гіпокамп або мигдалік викликало зміни поведінки в тестах «по- ведінка, що карається», «водна деривація» і «підне- сений хрестоподібний лабіринт», яка є подібна до класичних анксиолітиків [10].

Варто відзначити сполуку N,N'-добензгдрилетан- 1,2-діамін дигідрохлорид, яка є першим селектив- ним агоністом $mGlu_7$ -рецепторів. Сполука може стимулювати проліферацію та диференціацію попе- редників нейронів. Дана речовина виявила антиде-

пресивну дію через вплив на транспортні рецептори серотоніну і може бути перспективною перспектив- ною в лікуванні алкогольної залежності.

У нокаутних мишей за геном $mGlu_8$ -рецепторів підтверджували їх участь у індукції тривоги.

Відкриття численних підтипів рецепторів 5-HT і сполук, які з ними взаємодіють, стало потужним поштовхом для розробки нових засобів модуляції передачі серотоніну. Вони впливають на синтез і ви- вільнення цього медіатора та 5-HT рецепторів у ЦНС, демонструючи ефекти, подібні до класичних анксио- літиків [11, 12]

Лікування всіх типів тривожних розладів анти- депресантами є клінічним стандартом лікування. Широкий спектр СІЗС з анксиолітичною активністю свідчить про важливість функціональної активації се- ротонінергічних систем у фармакологічних ефектах антидепресантів.

Висновки.

Розуміння роботи глутаматної системи дасть можливість розуміння регуляції роботи нервової системи, міграції нейронів, синаптичної пластич- ності, активації ГАМК-ергічних систем, формування функціональних синапсів, виділенні гормонів гіпофі- зу. Вивчення даної системи є необхідним для розу- міння патогенезу та розвитку таких розповсюджених на сьогодні патологій, як тривога, невроз, депресія, епілепсія, залежність, нейродегенеративні захворю- вання.

Перспективи подальших досліджень.

Провести більш поглиблений аналіз змін глута- матної системи при тривозі, неврозі, депресії, епі- лепсії.

References / Література

- Huprich SK, Malone BC. Malignant Self-Regard: Overview and Future Directions. *Harv Rev Psychiatry*. 2022;30(4):226-237. DOI: [10.1097/HRP.0000000000000342](https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000342).
- Tibrewal P, Looi JCL, Allison S, Bastiampillai T. Benzodiazepines for the long-term treatment of anxiety disorders? *Lancet*. 2021;398(10295):119-120. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)00934-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00934-X).
- Penninx BWJH, Pine DS, Holmes EA, Reif A. Benzodiazepines for the long-term treatment of anxiety disorders? – Authors' reply. *Lancet*. 2021;398(10295):120. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)00931-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00931-4).
- Wang YT, Zhang NN, Liu LJ, Jiang H, Hu D, Wang ZZ, et al. Glutamatergic receptor and neuroplasticity in depression: Implications for ketamine and rapastinel as the rapid-acting antidepressants. *Biochem Biophys Res Commun*. 2022;594:46-56. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.01.024>.
- Limandri BJ. Lumateperone: new drug or same old drug with a new dress? *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. 2020;58(6):9-12. DOI: [10.3928/02793695-20200513-01](https://doi.org/10.3928/02793695-20200513-01).
- Areal LB, Hamilton A, Martins-Silva C, Pires WRG, Ferguson SSG. Neuronal scaffolding protein spinophilin is integral for cocaine-induced behavioral sensitization and ERK1/2 activation. *Mol Brain*. 2019;12(1):15. DOI: [10.1186/s13041-019-0434-7](https://doi.org/10.1186/s13041-019-0434-7).
- Hart M, Diener C, Lunkes L, Rheinheimer S, Krammes L, Keller A, et al. miR-34a-5p as molecular hub of pathomechanisms in Huntington's disease. *Mol Med*. 2023;29(1):43. DOI: [10.1186/s10020-023-00640-7](https://doi.org/10.1186/s10020-023-00640-7).
- García-Alandete J. Rudolf Allers' conception of neurosis as a metaphysical conflict. *Hist Psychiatry*. 2020;31(1):21-36. DOI: [10.1177/0957154X19877295](https://doi.org/10.1177/0957154X19877295).
- Citkowska-Kisielewska A, Rutkowski K, Sobański JA, Dembińska E, Mielimaka M. Anxiety symptoms in obsessive-compulsive disorder and generalized anxiety disorder. *Psychiatr Pol*. 2019;53(4):845-864. DOI: [10.12740/PP/105378](https://doi.org/10.12740/PP/105378).
- Sirakanyan SN, Spinelli D, Geronikaki A, Kartsev V, Hakobyan EK, Petrou A, et al. Synthesis and Neurotropic Activity of New Heterocyclic Systems: Pyridofuro[3,2-d]pyrrolo[1,2-a]pyrimidines, Pyridofuro[3,2-d]pyrido[1,2-a]pyrimidines and Pyridofuro[3',2':4,5]pyrimido[1,2-a]azepines. *Molecules*. 2021;26(11):3320. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26113320>.
- Guo C, Ma YY. Calcium Permeable-AMPA Receptors and Excitotoxicity in Neurological Disorders. *Front Neural Circuits*. 2021;15:711564. DOI: [10.3389/fncir.2021.711564](https://doi.org/10.3389/fncir.2021.711564).
- Huang Z, Niu L. RNA aptamers for AMPA receptors. *Neuropharmacology*. 2021;199:108761. DOI: [10.1016/j.neuropharm.2021.108761](https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108761).
- Kamalova A, Nakagawa T. AMPA receptor structure and auxiliary subunits. *J Physiol*. 2021;599(2):453-469. DOI: [10.1113/JP278701](https://doi.org/10.1113/JP278701).
- Pampaloni NP, Plested AJR. Slow excitatory synaptic currents generated by AMPA receptors. *J Physiol*. 2022;600(2):217-232. DOI: [10.1113/JP280877](https://doi.org/10.1113/JP280877).
- Bissen D, Foss F, Acker-Palmer A. AMPA receptors and their minions: auxiliary proteins in AMPA receptor trafficking. *Cell Mol Life Sci*. 2019;76(11):2133-2169. DOI: [10.1007/s00018-019-03068-7](https://doi.org/10.1007/s00018-019-03068-7).
- Pampaloni NP, Riva I, Carbone AL, Plested AJR. Slow AMPA receptors in hippocampal principal cells. *Cell Rep*. 2021;36(5):109496. DOI: [10.1016/j.celrep.2021.109496](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109496).
- Miao Y, Zhao G-L, Cheng S, Wang Z, Yang X-Li. Activation of retinal glial cells contributes to the degeneration of ganglion cells in experimental glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 2023;93:101-169. DOI: [10.1016/j.preteyeres.2023.101169](https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2023.101169).
- Shah A, Kury LA, Li T, Zeb A, Koh PO, Liu F, et al. Polydatin attenuates neuronal loss via reducing neuroinflammation and oxidative stress in rat MCAO models. *Front Pharmacol*. 2019;10:663. DOI: [10.3389/fphar.2019.00663](https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00663).
- Babaei P. NMDA and AMPA receptors dysregulation in Alzheimer's disease. *Eur J Pharmacol*. 2021;908:1743-10. DOI: [10.1016/j.ejphar.2021.174310](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174310).

20. Moore TJ, Alami A, Alexander GC, Donald R. Mattison Safety and effectiveness of NMDA receptor antagonists for depression: A multidisciplinary review. *Pharmacotherapy*. 2022;42(7):567-579. DOI: [10.1002/phar.2707](https://doi.org/10.1002/phar.2707).
21. Collingridge GL, Monaghan DT. The continually evolving role of NMDA receptors in neurobiology and disease. *Neuropharmacology*. 2022;210:1090-42. DOI: [10.1016/j.neuropharm.2022.109042](https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2022.109042).
22. Zhou JJ, Shao JY, Chen SR, Pan HL. Calcineurin controls hypothalamic NMDA receptor activity and sympathetic outflow. *Circ Res*. 2022;131(4):345-360. DOI: [10.1161/CIRCRESAHA.122.320976](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.122.320976).
23. Kim KS, Jeon MT, Kim ES, Lee CH, Kim DG. Activation of NMDA receptors in brain endothelial cells increases transcellular permeability. *Fluids Barriers CNS*. 2022;19(1):70. DOI: [10.1186/s12987-022-00364-6](https://doi.org/10.1186/s12987-022-00364-6).
24. Kaidashev I, Shlykova O, Izmailova O, Torubara O, Yushchenko Y, Tyshkovska T, et al. Host gene variability and SARS-CoV-2 infection: A review article. *Heliyon*. 2021 Aug;7(8):e07863. DOI: [10.1016/j.heliyon.2021.e07863](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e07863).
25. Chekalina NI, Shut SV, Trybrat TA, Burmak YH, Petrov YY, Manusha YI, et al. Effect of quercetin on parameters of central hemodynamics and myocardial ischemia in patients with stable coronary heart disease. *Wiad Lek*. 2017;70(4):707-711.

ЗНАЧЕННЯ ГЛУТАМАТНОЇ СИСТЕМИ ПРИ НЕВРОТИЧНІЙ ПАТОЛОГІЇ

Сидоренко А. Г.

Резюме. За останні 20 років за даними ВООЗ поширеність неврозу збільшилась в 20 разів та жаль стрімко зростає. Кожен третій українець страждає на тривожний розлад. Близько третина хворих, які звертаються до невропатолога мають тривожний розлад. Допомога, яку отримують хворі не завжди ефективна. Велика розповсюдженість даного захворювання та недостатня ефективність існуючого лікування потребує необхідності вивчення патогенезу неврозів та шукати нові методи лікування.

Мета роботи – показати роль глутаматної системи у розвитку невротичної патології.

Глутамінова кислота є основним збуджувальним нейромедіатором. Вона взаємодіє з глутаматними рецепторами (mGlu), які поділяються на іонотропні та мембранотропні. Існує три групи іонотропних рецепторів: чутливих до N-метил-D-аспарагінової кислоти (NMDA), 2-аміно-3[3-гідрокси-5-метилі-зоксазол-4-іл]пропіонової (AMPA) і кайнової кислот. Виділяють дві групи рецепторів: NMDA і не-NMDA (їх поділяють на AMPA і кайнатні). Мембранотропні глутаматні рецептори поділяються на три підгрупи рецепторів, деякі з них є пресинаптичні ауторецептори. Про участь глутаматергічної системи в патогенезі неврозів свідчить, що конкурентні NMDA-агоністи мають протисудомні та нейропротекторні властивості і також анксиолітичну дію. NMDA-рецептори тісно пов'язані з низкою неврологічних і психіатричних розладів, включаючи нейродегенеративні захворювання, інсульт, епілепсію, шизофренію, хворобу Альцгеймера і Паркінсонізм. Глутаматні рецептори AMPA є головними медіаторами швидкої збудливої нейротрансмісії в ЦНС. Вони відіграють важливу роль у виникненні епілептичних нападів. Метаботропні глутаматні рецептори (mGluRs) є відносно новою біомішенню. В основі пошуку ефективних та безпечних препаратів для лікування тривоги є модулятори глутаматергічної нейротрансмісії. Вивчення даної системи є необхідним для розуміння патогенезу та розвитку таких розповсюджених на сьогодні патологій, як тривога, невроз, депресія, епілепсія, залежність, нейродегенеративні захворювання.

Ключові слова: тривожний розлад, невроз, глутамінова кислота, глутаматні рецептори.

SIGNIFICANCE OF THE GLUTAMATE SYSTEM IN NEUROTIC PATHOLOGY

Sydorenko A. H.

Abstract. Over the past 20 years, according to WHO data, the prevalence of neurosis has increased in 20 times, and unfortunately it is still growing rapidly. Every third Ukrainian suffers from an anxiety disorder. About a third of patients who consult a neurologist have an anxiety disorder. The help that patients receive is not always effective. The high prevalence of this disease and the insufficient effectiveness of the existing treatment necessitates the need to study the pathogenesis of neuroses and search for new methods of treatment.

The purpose of the paper is to demonstrate the role of the glutamate system in the development of neurotic pathology.

Glutamic acid is the main excitatory neurotransmitter. It interacts with glutamate receptors (mGlu), which are divided into ionotropic and membranotropic.

There are three groups of ionotropic receptors: sensitive to N-methyl-D-aspartic acid (NMDA), 2-amino-3[3-hydroxy-5-methyl-isoxazol-4-yl] propionic (AMPA) and kainic acid.

Two groups of receptors are pointed out: NMDA and non-NMDA (they are divided into AMPA and kainate). Membranotropic glutamate receptors are divided into three subgroups of receptors, some of them are presynaptic autoreceptors.

The participation of the glutamatergic system in the pathogenesis of neuroses is evidenced by the fact that competitive NMDA agonists have anticonvulsant and neuroprotective properties, as well as an anxiolytic effect. NMDA-receptors are closely related to a number of neurological and psychiatric disorders, including neurodegenerative diseases, stroke, epilepsy, schizophrenia, Alzheimer's disease and Parkinsonism.

AMPA glutamate receptors are the main mediators of fast excitatory neurotransmission in the central nervous system. They play an important role in the occurrence of epileptic attacks. Metabotropic glutamate receptors (mGluRs) are relatively new biotarget.

The basis of the search for effective and safe drugs for the treatment of anxiety are modulators of glutamatergic neurotransmission. The study of this system is necessary to understand the pathogenesis and development of such common pathologies as anxiety, neurosis, depression, epilepsy, addiction, and neurodegenerative diseases.

Key words: anxiety disorder, neurosis, glutamic acid, glutamic receptors.

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

Sydorenko A. H.: [0000-0002-9853-5892](https://orcid.org/0000-0002-9853-5892) ^{ABCDEF}

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Sydorenko Antonina Hryhorivna / Сидоренко Антоніна Григорівна

Poltava State Medical University / Полтавський державний медичний університет

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

Tel.: 0661958590 / Тел.: 0661958590

E-mail: sidorenko.med@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 26.11.2022 / Стаття надійшла 26.11.2022 року

Accepted 05.05.2023 / Стаття прийнята до друку 05.05.2023 року

DOI 10.29254/2077-4214-2023-2-169-116-121

UDC 616-06-053.9-021.321

Trybrat T. A., Shut' S. V., Ivanytska T. A., Sakevych V. D., Boriak V. P.

THE FEATURES OF COMORBIDITY AMONG ELDERLY AND SENILE PATIENTS

Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

trybrat.tatyana@gmail.com

This study presents an analysis of modern scientific literary sources on multimorbidity among the elderly, which has a growing tendency, despite significant differences between countries. Geriatric comorbidity usually leads to poorer health, especially increased disability and mortality in the elderly. The presence of comorbid pathology additionally complicates the treatment of the disease and rehabilitation, increases the risk of mental and physical complications. Senile asthenia is a leading geriatric syndrome and characterizes the most vulnerable group of patients in older age groups. At the same time, senile asthenia is closely related to other common geriatric syndromes, such as sarcopenia, malnutrition, reduced mobility and falls, cognitive impairment, and depression. The development and progression of senile asthenia increase the risk of dependence on external care and worsens the patient's prognosis. Comorbidity can accelerate the development of senile asthenia and its progression, but a large number of concomitant diseases cannot be identified with this age-associated syndrome. Despite their widespread distribution, geriatric syndromes often remain undiagnosed, leading to the development of patients' functional dependence and reduced quality of life, increasing the number of hospitalizations and the risk of death. Doctors of all specialties must have the skills to detect the syndrome of senile asthenia, know the algorithm of joint management of such patients with a geriatrician, and have the skills to detect polypharmacy and assess the risk of adverse drug reactions. Prophylactic and screening programs aimed at preventing premature aging of the population and early detection of patients with risk factors for the development of senile asthenia or its manifest signs are necessary.

Key words: multimorbidity, senile asthenia, geriatric syndromes, polypharmacy, active longevity.

Connection of the publication with planned research works.

The paper has been written within the research scientific work, entitled "The peculiarities of the course of cardiovascular pathology in patients of different age categories depending on the presence of components of metabolic syndrome and comorbital conditions, the way of correction of detected disorders and prevention", state registration № 0119U1028.

Introduction.

Aging is a global demographic phenomenon. Chronic diseases have become the most important disease burden and the main cause of death for the global population. It is estimated that chronic disease-related deaths accounted for 73.9% of the total deaths in 2019, ranking first among the causes of death [1]. Nowadays, more and more elderly people suffer from multiple chronic diseases at the same time because of the high prevalence and long course of chronic diseases. According to the definition of the American Geriatrics Association, multimorbidity in the elderly refers to the existence of two or more chronic medical conditions, including com-

mon chronic diseases, geriatric syndromes, and geriatric problems [2]. Elderly and senile patients make up the majority of outpatient admissions in medical institutions and lead in terms of the number of hospitalizations, so choosing the optimal approach to their management can significantly reduce the economic burden on healthcare by reducing visits to the doctor and hospitalizations. The goal, tasks, and methods of management of an elderly patient with comorbid pathology are significantly different from those in young and middle age [3]. In the past two decades, the global prevalence of multimorbidity among the elderly has shown an upward trend despite the large differences between countries [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10].

With the increase in elderly people having multimorbidity, the substantive research literature has been published on the burden of disease caused by comorbid conditions [11, 12, 13, 14]. Additionally, geriatric multimorbidity usually leads to poor health, especially increasing disability and mortality in the elderly [15]. As huge research has been published on senile syndromes and common problems in the elderly, common chronic