

## Гормони і нейромедіатори – маркери стресостійкості

П.І. Янчук, І.В. Пампуха, О.М. Миколайчук

Київський національний університет імені Тараса Шевченка; e-mail: yanchuk49@ukr.net

*В огляді проаналізовано наукову літературу щодо проблеми розвитку стресових реакцій та участі як у них, так і в стійкості організму до стресу гормонів та нейромедіаторів, а також можливості визначення їх як маркерів стресостійкості. Характеризує стресостійкість збалансована взаємодія в центральній нервовій системі (ЦНС) процесів збудження, в першу чергу за участю глутамату, та гальмування, із залученням  $\gamma$ -аміномасляної кислоти (ГАМК) і гліцину, через вісь гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози (ГГНЗ) та ланцюги активації ЦНС, зокрема, дегідроепіандростерону (ДГЕА), серотоніну і дофаміну. Порушення регуляції в будь-якій з цих ланок призводить до вразливості організму, тому більш оптимальним маркером є не індивідуальний вміст цих маркерів, а їх співвідношення. Кортизол сигналізує про стрес, тоді як глутамат, ГАМК і гліцин збалансовують активність мозку, впливаючи на пластичність нервової діяльності, при цьому ДГЕА, серотонін та дофамін модулюють її. Між ДГЕА і кортизолом існує синхронна взаємодія: ДГЕА протидіє впливу кортизолу і є антистресовим гормоном, який визначає рівень адаптації до стресу. Високий вміст кортизолу та низький серотоніну спостерігаються у менш стресостійких осіб порівняно зі стійкими. Збалансована взаємодія серотоніну та дофаміну надзвичайно важлива для стресостійкості – вона зумовлює гнучку поведінкову адаптацію, емоційну регуляцію та підтримку когнітивних функцій. Таким чином, при психоемоційному стресі спостерігаються істотні зміни вмісту гормонів та нейромедіаторів – маркерів стресостійкості, тому важливе значення має визначення їх вмісту та персоналізованого балансу в організмі військовослужбовців для встановлення у них ступеня стійкості до стресу.*

*Ключові слова: стресостійкість, вісь гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози, кортизол, глутамат, дегідроепіандростерон, серотонін, дофамін,  $\gamma$ -аміномасляна кислота, гліцин.*

### ВСТУП

Широкомасштабна збройна агресія зумовлює істотні зміни в різних сферах життєдіяльності людини, спричиняючи перебудову її поведінкової активності, професійної діяльності та фізіологічних процесів, що значно підвищує ризик розвитку стресових реакцій. Водночас вплив стресових чинників є для військовослужбовців потужним мобілізаційним стимулом, спонукаючи до адаптаційних змін та трансформації поведінкових стратегій відповідно до нових умов. Характер переживання подій і специфіка поведінкових реакцій значною мірою зумовлені рівнем психологічних і фізіологічних ресурсів організму.

Важливу роль як у розвитку стресових реакцій, так і стресостійкості організму відіграє нейроендокринна система. Вона відповідає за синтез і виділення гормонів та нейромедіаторів, які беруть участь у регуляції різних фізіологічних процесів. Внаслідок дії стресових чинників активується вісь гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози (ГГНЗ), відповідальна за реакцію на стрес та підтримання гомеостазу в організмі [1]. Її активація при цьому тонко регулюється супрахіазматичним ядром, відповідальним до того ж за циркадні ритми [2]. У відповідь на стрес нейросекреторні клітини паравентрикулярних ядер гіпоталамуса продукують кортиколіберин, який сти-

мулює аденогіпофіз, клітини якого, в свою чергу, виділяють адренкортикотропний гормон (АКТГ) в кров. Може при стресі продукуватись лактотрофними клітинами аденогіпофіза і пролактин. АКТГ діє на надниркові залози, які починають виробляти стресові гормони, такі як катехоламіни (адреналін і норадреналін), кортизол, іноді альдостерон. Причому підвищений вміст катехоламінів у плазмі крові та біологічних рідинах менш стійкий і більш короткочасний, ніж підвищення вмісту кортизолу, який є основним гормоном стресу в організмі. Він має широкий вплив на різні органи і системи: підвищує вміст глюкози в крові, пригнічує запальні та імунні реакції, щоб зосередити організм на боротьбі зі стресом тощо [1]. Він посилює вазоконстрикцію та збільшує серцевий викид, сприяючи готовності організму до реакції «бий або біжи» під час гострого стресу [3]. Оцінка функції осі ГГНЗ є найбільш поширеним і чутливим методом виявлення змін у фізіологічній реакції на стрес [4].

Гуморальні фактори залучені до стресостійкості – це біологічно активні речовини, серед яких є як справжні гормони, так і нейромедіатори – молекули, необхідні для передачі сигналів між нейронами. До них відносяться: глутамат, дегідроепіандростерон (ДГЕА), серотонін, дофамін,  $\gamma$ -аміномасляна кислота (ГАМК) і гліцин. З представлених речовин ДГЕА належить до стероїдних гормонів, серотонін і дофамін є нейромедіатори, котрі також виконують деякі функції, подібні до гормональних, але вони насамперед діють у нервовій системі. Глутамат, ГАМК і гліцин є нейромедіаторами. При стресі (особливо тривалому) у людини, зазвичай, спостерігаються зміни їх вмісту як у плазмі крові, так і в біологічно активних рідинах. У зв'язку з цим важливе значення має визначення вмісту цих гормонів і нейромедіаторів та балансу між ними, зокрема, у слині військовослужбовців для встановлення ступеня їхньої стресостійкості. Як аналітична матриця, слина має

кращі характеристики, ніж кров і сеча. Перевагами цього методу є неінвазивність, зручність, безболісність та безпечність отримання проб слини, яке здійснюється через природне виділення, відсутність у потребі професійної підготовки медичного персоналу. Підтвердженням вищесказаного можуть слугувати проведені нами раніше дослідження стану енергетичного обміну у військовослужбовців з емоційним вигоранням із визначенням компонентів аденілової системи в їхній слині [5].

Метою нашої роботи було проаналізувати наукову літературу щодо фізіологічної і біохімічної характеристики, а також вмісту в слині вищезгаданих гормонів і нейромедіаторів та балансу між ними при стресі, а також перспектив їхнього визначення у військовослужбовців.

Кортизол, або гідрокортизон – головний представник глюкокортикостероїдів, що синтезується з холестерину в фасцикулярній корі надниркових залоз [6]. Особливо значне зростання його концентрації відбувається при стресі. Секрецію кортизолу регулює АКТГ гіпофіза, виділення якого знаходиться під контролем кортиколіберину, що виробляється нейросекреторними клітинами паравентрикулярних ядер гіпоталамуса. Виділення в кров цього гормону підпорядковане циркадному ритму – найбільша його кількість вивільняється зранку і поступово знижується впродовж дня. Вміст гормону в слині – особливо точний і зручний маркер гострої відповіді на стрес та стресостійкості організму. Вранці, у момент пробудження, нормальним є вміст в межах 0,113 – 0,803 мкг/дл. Через 30 хвилин після пробудження вміст кортизолу зростає 0,200–1,076 мкг/дл, а надалі поступово зменшується.

Мінералокортикоїдні рецептори (МР) та глюкокортикоїдні рецептори (ГР) – це два типи рецепторів, через які глюкокортикоїди впливають на вісь ГГНЗ [7]. Приблизно 5% усього кортизолу циркулює у вільній формі – інші зв'язуються з білками, зокрема 80% з кортикостероїдзв'язуючим

глобуліном з високою спорідненістю та до 15% з альбуміном з низькою спорідненістю [8]. З двох форм лише вільний кортизол є біологічно активним гормоном, який може проникати в клітини та взаємодіяти з рецепторами, забезпечуючи таким чином зворотне гальмування в гіпоталамусі та гіпофізі, які зрештою відповідають за важливі функції, такі як контроль запалення та забезпечення еуглікемії [9].

Після проходження через клітинну мембрану, кортизол зв'язується зі специфічним стероїдним рецептором у цитоплазмі клітини, і цей активований комплекс проникає у ядро клітини, з'єднується з ДНК та стимулює синтез інформаційної РНК, внаслідок чого на рибосомах синтезуються різноманітні регуляторні білки [10]. Однією із найважливіших сполук, що синтезується за участю кортизолу, є ліпокортин, який інгібує фермент фосфоліпазу А<sub>2</sub>, що приводить до пригнічення синтезу простагландинів та лейкотрієнів, які беруть участь у розвитку запальних реакцій. Рецептори, чутливі до кортизолу, є в більшості органів. Максимальний його ефект спостерігається через декілька годин після досягнення максимальної концентрації в крові. Фермент 11- $\beta$ -гідроксистероїддегідрогеназа перетворює кортизол на кортизон у нирках, знижуючи його активність [9].

Кортизол регулює практично всі фізіологічні та біохімічні процеси в організмі. Він посилює дію адреналіну і норадреналіну, завдяки чому організм краще бореться з так званими стресорами. Важливим ефектом його дії є регуляція вуглеводного обміну. Кортизол стимулює синтез глюкози в печінці оскільки в умовах стресу організму потрібно більше енергії, зменшує проникність мембран для глюкози, гальмує її використання в клітинах інших органів, стимулює синтез ліпідів у печінці та розпад ліпідів у жировій тканині [11]. Дія на вуглеводний та ліпідний обмін урівноважується інсуліном, що чинить протилежний ефект та регулює вміст глюкози в крові. Кортизол стимулює синтез білків

і нуклеїнових кислот у печінці та гальмує синтез білків і нуклеїнових кислот у м'язах, лімфоїдній і жировій тканинах і кістках. Водночас він стимулює вивільнення амінокислот із периферичних тканин (переважно м'язової та лімфоїдної), що призводить до посилення катаболізму білків. Протиалергічна дія кортизолу зумовлена зменшенням кількості базофілів та прямим зменшенням синтезу і секреції медіаторів негайної алергічної реакції (гістаміну, серотоніну, брадикініну тощо). Він сприяє підвищенню вмісту натрію і зниженню калію в крові [12]. Гормон посилює пресорну дію ангіотензину II, знижує проникність капілярів, підтримує нормальний тонус артеріол та скоротливість міокарда, циркадних ритмів. У випадку резистентності до глюкокортикоїдів через хронічний стрес імунні клітини демонструють знижену чутливість до глюкокортикоїдів [13].

Кортизол інактивується в печінці за допомогою кон'югації з іншими речовинами та виводиться нирками [10]. Близько 1% кортизолу виводиться із сечею у незміненому вигляді. При підвищенні його секреції внаслідок хронічного стресу або пухлини кори наднирникових залоз, гіпофіза чи порушення утворення кортиколіберину в гіпоталамусі, може виникати хвороба Іценка-Кушинга [14].

Глутамат є основним збуджуючим нейромедіатором ЦНС, а також вільною амінокислотою, яка бере участь у деяких метаболічних процесах [15]. Синтезується він з прекурсору глутаміну за участю ферменту глутамінази. Після синтезу глутамат упаковується до синаптичних везикул нервових закінчень за допомогою везикулярного його транспортеру VgluT [16]. Там він зберігається, доки при активації нейрона не буде вивільнений завдяки екзоцитозу у синаптичну щілину для подальшої передачі збуджувального сигналу на інший нейрон зв'язуванням з рецепторами на постсинаптичній мембрані. Крім того, мікромолярні концентрації основного позаклітинного глутамату, що виникають внаслідок його

небезикулярного вивільнення, продовжують циркулювати в просторі за межами синаптичної щілини. Підтримання оптимальної концентрації у цьому просторі є важливим, оскільки надлишковий її рівень може надто збуджувати клітини та призводити до їхньої загибелі. Глутамат також виробляється та зберігається в нервових закінченнях м'язової тканини [17]. Вміст глутамату в слині людини становить 9,40–16,24 пмоль/мг загального білка.

Транспортери глутамату, розташовані зовні астроцитів і нейронів, швидко діють, видаляючи надлишок глутамату. Рецепторні білки на поверхні клітин виявляють глутамат у позаклітинній рідині та активуються ним. Існує багато типів глутаматних рецепторів, які можна розділити на чотири основні групи [16, 18]. Три групи іонотропних рецепторів: NMDA, AMPA та кайнатні рецептори. Четверта група – метаботропні глутаматні рецептори, які так само діляться на три підгрупи. Більшість клітин ЦНС експресують принаймні один тип глутаматного рецептора. Разом з іншими функціями деякі метаботропні рецептори глутамату слугують як пресинаптичні ауторецептори. Глутамат утворюється з глутаміну залученням останнього до циклу трикарбонових кислот [19],  $\alpha$ -кетоглутарату та амінокислот трансамінуванням. Він також необхідний для синтезу гальмівного нейромедіатора – ГАМК. Глутамат відіграє активну роль у різноманітних механізмах нейропластичності, включаючи тривале потенціювання та синаптичну реорганізацію [17]. Він надзвичайно важливий у пізнанні, навчанні та настрої, у всіх сферах, в яких нейропластичність має важливе значення для адаптації до стресових факторів навколишнього середовища [20].

Глутамат є ключовим компонентом у синтезі антиоксидантного відновленого глутатіону (GSH) і утворює антиоксидантну систему GPX4-GSH з глутатіонпероксидазою 4 (GPX4), яка відіграє вирішальну роль у боротьбі з окисним стресом і фероптозом

[21]. Фероптоз є окремою формою загибелі клітини, що залежить від накопичення в ній заліза та генерації активних форм кисню, які зрештою призводять до її самознищення.

Глутамат вивільнюється з везикул у активних зонах глутаматергічних синапсів. Більша його частина з синапсів транспортується до астроцитів і перетворюється на глутамін [22]. Астроцити оснащені великою кількістю збудливих транспортерів амінокислот, які дають змогу їм швидко поглинати глутамат із синапсів. Приблизно 80% глутамату перетворюється на глутамін за участю ферменту глутамінсинтетази. Глутамін з астроцитів вивільняється у міжклітинний простір та поглинається звідти нейронами через відповідні транспортери. Із синапсів він знову поглинається глутаматергічними та ГАМК-ергічними нейронами (за допомогою транспортерів амінокислот на них), де він перетворюється на глутамат [23].

Глутамат і глутамін, як важливі незамінні амінокислоти в клітинах, тісно пов'язані з енергетичним та ліпідним обміном, синтезом інших амінокислот і антиоксидантною дією клітин [20]. Хронічний стрес може призвести до порушення роботи глутаматної системи та зниження нейропластичності. У префронтальній корі він призводить до зниження вивільнення глутамату, зменшення дендритних шипиків і погіршення уваги. У мигдалеподібному тілі хронічний стрес спричиняє зниження вивільнення глутамату, гіпертрофії дендритів, збільшення дендритних шипиків і тривоги. Один з аспектів негативного впливу стресу може бути пов'язаний з наслідком активації мікрогліальних клітин, які викликають нейрозапалення, впливаючи як на внутрішньоклітинні, так і на позаклітинні сигнальні шляхи. Загалом, занадто низький вміст глутамату в мозку призводить до проблем з концентрацією уваги, навчанням та пам'яттю, до психічного виснаження, безсоння та зниження енергії. Надлишок глутамату, що залишається в синапсах може спричинити постійну активацію занадто великої кількості

глутаматних рецепторів і постійне збудження нейронів, а також дефіцит навчання та пам'яті [21].

ДГЕА – стероїдний гормон, який виробляється в сітчастій зоні надниркових залоз під контролем АКТГ, в головному мозку та статевих залозах людини. Попередником ДГЕА є холестерин. Він так само перетворюється в інші стероїдні гормони. ДГЕА багато в чому працює синхронно з іншим гормоном стресу – кортизолом. Останній, як зазначалося вище, допомагає оцінити реакцію на стрес і зумовлює катаболічний ефект, тоді як ДГЕА є антистресовим гормоном і визначає рівень адаптації до стресу [6, 24]. Вміст ДГЕА в крові або слині в межах норми може свідчити про рівень стресостійкості організму людини [25]. Зокрема, вміст ДГЕА за нормальних умов у слині чоловіків становить 70–640 мкг/дл, а у жінок – 26–380 мкг/дл і поступово знижується з віком.

ДГЕА і дегідроепіандростеронсульфат (ДГЕА-с) синтезуються в нашому організмі за допомогою холестерин-прегненолонового шляху в надниркових залозах, головному мозку та статевих залозах. Приблизно від 50 до 70% циркулюючого ДГЕА походить від десульфатації ДГЕА-с у периферичних тканинах. ДГЕА-с є стероїдним гормоном, ліпофільним, який кора надниркових залоз щодня синтезує з холестерину і виділяє 75–90% загального ДГЕА-с в організмі, а решта виробляється яєчками та яєчниками [26]. Водночас ДГЕА може перетворюватися на ДГЕА-с під дією ферменту сульфотрансферази в печінці та надниркових залозах. ДГЕА слугує непрямим попередником естрогену, тестостерону та інших стероїдних гормонів і може бути важливим чинником для функціонування репродуктивної системи. Так, в організмі чоловіків він конвертується в більш сильні андрогени: тестостерон і андростендіон; у жінок – естроген і прогестерон, але він також виробляється у великій кількості як активатор реакції на стрес. Вміст ДГЕА може значно варіювати з віком: підвищуватися до

періоду статевого дозрівання, а потім поступово знижуватися зі швидкістю 2% на рік. Крім спорідненості з андрогенним рецептором, було також виявлено, що ДГЕА активує рецептори естрогену. Він безпосередньо діє на декілька рецепторів нейромедіаторів. Також було показано, що обмеження споживання калорій збільшує вміст ДГЕА у людей.

ДГЕА діє на ЦНС – забезпечує нейропротекцію, покращує когнітивні функції та пам'ять. Він протидіє впливу кортизолу [6]. Цей антагонізм може бути пов'язаний з конкуренцією в їхньому синтезі та вивільненні наднирковою залозою. Високий рівень тривожності пов'язаний зі збільшенням вмісту кортизолу, тоді як низький із винятковим підвищенням ДГЕА [27].

ДГЕА має період напіврозпаду в крові 1–3 год, тоді як період напіврозпаду ДГЕА-с – 10–20 год. На швидкість кліренсу ДГЕА та його сульфату впливають їхні характеристики зв'язування з білками [28]. Наприклад, ДГЕА слабо зв'язується з альбуміном, тоді як ДГЕА-с навпаки. Виведення їх з організму відбувається разом із сечею.

Існують докази того, що відносно високі концентрації ДГЕА-с (у межах норми) у сироватці крові чоловіків можуть захищати від серцевих захворювань і бути пов'язані зі збільшенням тривалості життя. Низький вміст в сироватці пов'язаний з такими патологічними станами, як ожиріння та високий індекс маси тіла [29]. Регулярні фізичні вправи збільшують вироблення ДГЕА в організмі.

Серотонін (5-гідрокситриптамін) – нейромедіатор і гормон, що належить до групи моноамінів [30]. Він є потужним гуморальним чинником підвищення стресостійкості організму. Попередником для його синтезу слугує незамінна амінокислота L-триптофан. Утворюється в серотонінергічних нейронах, епіфізі, а також ентерохромафінних клітинах шлунково-кишкового тракту. У кишечнику людини локалізовано 95% серотоніну [31]. Найвищий його вміст виявлено в ентерохро-

мафінних клітинах дванадцятипалої кишки, центральній нервовій системі, тучних клітинах сполучної тканини. В головному мозку людини серотонін розподілений нерівномірно: найбільша його кількість міститься в гіпоталамічній ділянці та середньому мозку. У крові він знаходиться переважно в тромбоцитах, у нейронах його всього лише 1-2%. Вміст серотоніну в слині 45–855 нг/мл.

Серотонін бере участь у гіпоталамічній регуляції секреції гормонів передньої долі гіпофіза, зокрема АКТГ, соматотропного гормону, пролактину, а також у патогенезі захворювань шлунково-кишкового тракту, зокрема карциноїдного синдрому і синдрому подразненого кишечника [32].

Амінокислота 5-гідрокситриптофан (5-НТР), також відома як окситриптан — амінокислота, що входить до складу білків. Є прекурсором нейромедіатора серотоніну, тобто проміжною речовиною в метаболізмі триптофану. 5-НТР синтезується з L-триптофану під дією фенілаланінгідроксилази з коферментом Н4БП [33]. 5-НТР декарбоксілюється в серотонін внаслідок дії декарбоксілази ароматичних амінокислот за допомогою вітаміну В6 одночасно в нервовій тканині й печінці і легко проникає через гематоенцефалічний бар'єр [34]. Серотонін, який рециркулює назад до клітини через транспортер, зберігається у везикулах або метаболізується моноаміноксидазою у цитоплазмі. Периферичний серотонін метаболізується печінкою та легеньми. Мелатонін та серотонін, що є попередником мелатоніну, виробляються пінеалоцитами епіфіза [35]. У темну пору доби пінеалоцити продукують мелатонін, а в світлу — серотонін.

Фізіологічна роль серотоніну в головному мозку людини розглядається у зв'язку з регуляцією таких психоемоційних реакцій, як тривога, неспокій, агресивність, нав'язливі думки та дії, фобії, імпульсивні потяги, сексуальна поведінка, контроль циклів фізіологічного сну тощо [36]. Крім нейромедіаторної дії в серотонінергічних структурах ЦНС та участі в реалізації складних інтегра-

тивних психічних функцій, серотонін має позитивний інотропний та хронотропний ефект, збільшуючи внутрішньоклітинний вміст кальцію в кардіоміоцитах, що може спровокувати тахіаритмії [37]. У ЦНС людини серотонін виконує функцію медіатора для спеціальних серотонінергічних нейронів і модулятора дії інших нейромедіаторів.

При зниженому вмісті серотоніну під впливом стресу, через високий вміст кортизолу, триптофан гірше перетворюється на 5-НТР [33]. Порушення обміну серотоніну, зокрема його низька концентрація у певних ділянках мозку, та функції серотонінових рецепторів впливають на патогенез депресивних станів, неврозів, шизофренії, алкоголізму, наркоманії та психічних розладів, зокрема, викликає у людини агресивну поведінку та озлобленість [37]. Концентрація серотоніну в мозку людини може знижуватися під впливом таких факторів, як сильний стрес, тривале перебування у мало освітленому середовищі, прийом певних ліків, алкоголю, нікотину, кофеїну тощо. Зокрема, перебування у мало освітленому середовищі може призвести до виникнення сезонної депресії та загострення інших психічних розладів.

Дофамін (допамін) є катехоламіновим нейромедіатором, який впливає на формування позитивних емоцій у людини та підвищує її стресостійкість. Низька гідроксилази синтезує дофамін з амінокислоти тирозину в L-ДОФА, попередник дофаміну. Під дією дофамін-β-гідроксилази дофамін може перетворюватися на норадреналін, з якого за допомогою фенілетаноламін-N-метилтрансферази синтезується адреналін. Дофамін виробляється в усьому організмі дофамінергічними клітинами нервової системи, нирок і шлунково-кишкового тракту [38]. Вміст дофаміну в слині знаходиться в межах 0,04–4,50 нмоль/л.

Синтезований нейроном дофамін накопичується у синаптичних везикулах [39]. Цей процес називається протонспряженим транспортом — у везикулу за допомогою

протонзалежної АТФази надходять  $H^+$ , і при їхньому виході за градієнтом у везикулу потрапляють молекули дофаміну. Після надходження потенціалу дії до нервового закінчення, надходження іонів кальцію до клітини запускає злиття синаптичної везикули з пресинаптичною мембраною, уможливаючи вивільнення дофаміну в синаптичну щілину через екзоцитоз. Крім того, вивільнення дофаміну не є рівномірним у всіх дофамінергічних нейронах, а відбувається в певних місцях мозку, сприяючи різноманітним його функціям в різних нейронних мережах. Дофамін діє, зв'язуючись з одним із п'яти типів дофамінових рецепторів [40]. Транспортери дофаміну (ДАТ) є інтегральними мембранними білками, розташованими на мембрані пресинаптичного нейрона. Ці транспортери відіграють ключову роль у зворотному захопленні дофаміну із синаптичної щілини назад у пресинаптичний нейрон. Коли дофамін починає впливати на постсинаптичні рецептори, повторне захоплення через ДАТ швидко видаляє нейромедіатор із синаптичної щілини, регулюючи час його дії та запобігаючи тривалій стимуляції постсинаптичних рецепторів [41]. Швидко повторне захоплення дофаміну за допомогою ДАТ забезпечує точний контроль над часом і величиною сигналу дофаміну. Порушення регуляції або збій у роботі ДАТ може призвести до змін вмісту дофаміну, впливаючи на нейротрансмісію та сприяючи різноманітним неврологічним і психіатричним захворюванням.

Дофамін як нейротрансмітер бере участь у регуляції багатьох процесів в організмі людини - залежно від місця його дії. Він сприяє когнітивному контролю в префронтальній корі, зв'язуючись з двома видами рецепторів дофаміну: D1R і D2R [42]. Гормон впливає і на лімбічну систему – саме вона дає змогу контролювати психічні та емоційні процеси, бере участь у процесах запам'ятовування і навчання, регулює стан мотиваційної поведінки людини, відповідає за схильність до залежності або неврологічних розладів.

У ЦНС гормон стимулює хеморецептори блювотного центру. Дофамін зменшує опір ниркових кровоносних судин, збільшує в них кровотік і ниркову фільтрацію, підвищує виведення натрію з організму [43]. Відбувається також розширення мезентеріальних судин. Цією дією на ниркові і мезентеріальні судини дофамін відрізняється від інших катехоламінів (норадrenalіну, адреналіну). Він впливає на координацію і м'язовий тонус, на роботу залоз внутрішньої секреції, зокрема регулює секрецію гормону росту, пролактину і гонадотропіну.

Дофамін розщеплюється на неактивні метаболіти за допомогою набору ферментів – моноаміноксидази, катехол-О-метилтрансферази і альдегіддегідрогенази, які діють послідовно [41]. Існують різні шляхи розпаду, але основним кінцевим продуктом є гомованілова кислота, яка не має відомої біологічної активності. З кровотоку гомованілова кислота фільтрується нирками, а потім виводиться із сечею.

Зазвичай люди з низьким вмістом дофаміну можуть відчувати тривогу, проблеми зі сном, перепади настрою та труднощі з концентрацією [44]. Занадто низька концентрація дофаміну в організмі людини може сприяти розвитку синдрому дефіциту уваги. Навпаки, люди із занадто високим вмістом дофаміну можуть стати агресивними, надмірно енергійними та імпульсивними. Концентрація дофаміну в плазмі крові підвищується під час стресових станів, шоку, травм, опіків, крововтрат, при різних больових синдромах, тривозі, страху, що має важливе значення для адаптації організму до цих порушень.

ГАМК є найбільш поширеним гальмівним нейромедіатором у ЦНС, який пригнічує активність приблизно третини нейронів мозку, бере участь у розвитку стресу та депресії. За умов нормального вмісту в організмі він сприяє істотному зростанню стресостійкості людини [45]. ГАМК також наявна у всьому організмі, зокрема: у  $\beta$ -клітинах підшлункової залози, в нирках, печінці, матці, яєчниках,

ячках, шлунково-кишковому тракті. Вміст ГАМК в слині становить 0–2,9 мкмоль/л. Синтез ГАМК відбувається в нейронах і каталізується ферментом глутамінокислою декарбоксилазою, який перетворює глутамат на ГАМК. Потім остання накопичується в синаптичних везикулах і при активації нейрона вивільнюється в синаптичну щілину. При нервовій передачі із залученням ГАМК-ергічних синапсів вивільнена ГАМК частково поглинається астроцитами, де метаболізується за допомогою ферменту ГАМК-трансамінази (ГАМК-Т) [46]. ГАМК-Т, що локалізована на мітохондріальній мембрані, синтезується не тільки в ЦНС, а й в інших органах. ГАМК-Т перетворює ГАМК у сукцинатний напівальдегід, використовуючи  $\alpha$ -кетоглутарат як акцептор аміногрупи при формуванні глутамату. Для роботи ГАМК-Т необхідна наявність пірідоксальфосфату, що відіграє роль коферменту. Вищевказані втрати ГАМК компенсуються переносом у зворотному напрямку речовини, що є попередником при синтезі ГАМК – глутаміном, який у ЦНС синтезується лише в астроцитах [47]. Утворений на попередньо описаній стадії метаболізму ГАМК сукцинатний напівальдегід потім окиснюється до сукцинату. Глутамін залучається до циклу трикарбонових кислот, де перетворюється на глутамат, а той на ГАМК. Також остання може синтезуватися з путресцину діаміноксидазою та альдегіддегідрогеназою. ГАМК-ергічна пригнічувальна нервова передача дуже широко представлена в ЦНС, і є принципово важливою для функціонування мозку, тому функціональні порушення синтезу та метаболізму ГАМК зумовлюють патологічні процеси в ЦНС.

ГАМК забезпечує нормальну когнітивну функцію та пам'ять завдяки гальмівній нейромедіаторній функції в ЦНС [48]. Вона активує рухову діяльність, циркуляцію крові (у тому числі кровопостачання мозку), пришвидшує метаболізм глюкози. ГАМК бере участь у прискоренні дихальної

діяльності, підтриманні енергетичного стану організму, виведенні токсичних речовин, що утворилися в процесі метаболізму, зменшує жирові відкладення. Амінокислота дає змогу позбутися депресії, тривожності, страху, підтримувати нормальний настрій. Крім того, ГАМК бере участь у виробленні серотоніну.

ГАМК деактивується завдяки захопленню та перенесенню в пресинаптичну ділянку нейрона, що робить можливим повторне використання нейромедіатора, або завдяки захопленню навколишніми клітинами нейроглії, зокрема, астроцитами, де вона розкладається в процесі трансамінації та окисдації до сукцинату [47]. В обох випадках захоплення та транспортування ГАМК здійснюються спеціальними ГАМК-транспортерами, частина яких не є специфічною для нейронів, а частина – притаманна лише астроцитам.

У нормальному стані в організмі людини вироблення ГАМК саморегулюється. Однак часті стреси, шкідливі звички, різні нервові потрясіння можуть спровокувати збій в організмі і дефіцит цієї речовини [49]. Нестача амінокислоти призводить до порушення співвідношення гальмування і збудження, порушуючи роботу ЦНС: зростає тривога, нервозність, неухважність, регулярний тремор, утруднене дихання, підвищена пітливість, швидка зміна емоцій, сплутаність свідомості, з'являється безсоння та болі в м'язах.

Гліцин є ключовим гальмівним нейромедіатором у нервовій системі, що має вирішальне значення для стабільної роботи ЦНС. Він знижує збудливість, врівноважуючи надмірну активність нейронів, зменшує стрес і тривожність, покращує розумову працездатність та соціальну адаптацію. Гліцин зв'язується з хлоридчутливими іонними каналами, пригнічуючи постсинаптичні нейрони [50]. Близько половини гальмівних синапсів у ЦНС використовують гліцин; більшість інших – ГАМК. Гліцин бере участь у швидкій збуджувальній нейротрансмісії, опосередкованій NMDA-рецепторами. Повна

активація цих рецепторів вимагає зв'язування як глутамату, так і гліцину. Така активність необхідна для процесів пластичності, таких як навчання, пам'ять та пізнання [51].

Гліцинові рецептори – це пентамери, що складаються з комбінації чотирьох типів  $\alpha$ -субодиниць, а також допоміжної субодиниці. Ці рецептори потужно блокуються стрихніном, що може пояснювати токсичні властивості цього рослинного алкалоїда. Вони є лігандзалежними каналами, загальна структура яких дуже точно відображає структуру ГАМК<sub>A</sub> – рецепторів.

Гліцин модулює нейропередачу через транспортери гліцину (GlyT): астроцитарного типу 1 (GlyT-1) та нейронного типу 2 (GlyT-2), а також через GlyR – лігандактивовані пентамерні іонні канали [52]. GlyR експресуються по всій ЦНС: є постсинаптичні, пресинаптичні [53] та екстрасинаптичні [GlyR]. Після вивільнення з пресинаптичної мембрани гліцин швидко видаляється із синаптичної щілини транспортерами гліцину в плазматичній мембрані. Існує кілька відомих родин транспортерів гліцину, включаючи транспортер розчинених речовин 36 (SLC36; також відомий як PAT), SLC38 та SLC6 (також відомий як GlyT) [54]. З цих родин SLC6 є єдиною, специфічною для гліцину.

Гліцин відомий як амінооцтова кислота, є важливим компонентом багатьох білків. Він синтезується в організмі із серину, холіну, треоніну та гліюксилату і класифікують його як заміну амінокислоту. Близько 35% гліцину в організмі утворюється шляхом ендогенного синтезу. Фізіологічна концентрація гліцину в слині становить 1,5–2,2 ммоль/л, залежно від віку.

Гліцин впливає на рецептори в спинному мозку та стовбурі головного мозку, знижуючи активність мотонейронів. Це допомагає запобігти м'язовим судомам та підтримувати м'язовий тонус [55]. Він відіграє важливу роль у механізмі передачі болю, демонструє нейропротекторну дію на нейрони та мікроглію після ішемічного інсульту [56].

*Порівняльний аналіз взаємовідносин маркерів стресостійкості.* При хронічному психоемоційному стресі спостерігається посилена та тривала реакція організму, яка характеризується підвищенням вмісту кортизолу в плазмі крові. Інші гуморальні чинники, такі як глутамат, ДГЕА, серотонін, дофамін, ГАМК і гліцин також беруть активну участь у реакції на стрес, але жоден з них окремо не визначає стійкість до стресу. Натомість збалансована взаємодія в ЦНС процесів збудження, насамперед за участю глутамату, та гальмування, із залученням ГАМК і гліцину, через вісь ГГНЗ та ланцюги активації ЦНС, зокрема, ДГЕА, серотоніну і дофаміну, визначають стійкість до стресу. Порушення регуляції в будь-якій з цих ланок призводить до вразливості організму, тому більш оптимальним маркером є не індивідуальний вміст цих маркерів, а їх співвідношення. Кортизол сигналізує про стрес, тоді як ГАМК, гліцин та глутамат збалансовують активність мозку, впливаючи на настрій, тривогу та пластичність нервової діяльності, при цьому ДГЕА, серотонін та дофамін модулюють її. Кортизол підвищує вміст глутамату в лімбічних та кортикальних ділянках, включаючи гіпокамп, мигдалину та префронтальну кору, викликаючи ризик ексайтотоксичності, адже надлишок глутамату може надмірно стимулювати нейрони, потенційно спричиняючи нейродегенерацію [57]. Тому їхній комбінований аналіз є вирішальним для розуміння стійкості організму до стресу. Високий вміст кортизолу та низький серотоніну спостерігаються у менш стресостійких осіб порівняно зі стійкими.

ДГЕА багато в чому синхронно взаємодіє з кортизолом. Кортизол, як зазначалось вище, допомагає оцінити реакцію на стрес і має катаболічний ефект, тоді як ДГЕА – антистресовий гормон [6, 24]. Підвищення концентрації ДГЕА в плазмі залежить від такої кортизолу, про що свідчить тісна кореляція між обома гормонами. Тобто існує антагонізм між цими двома гормонами,

який базується на тому факті, що ДГЕА протидіє впливу кортизолу і є антистресовим гормоном, який визначає рівень адаптації до стресу. Автори вважають, що у такому разі високий рівень тривожності пов'язаний зі зростанням вмісту кортизолу, тоді як низький рівень пов'язаний із винятковим підвищенням вмісту ДГЕА [27]. Проміжний рівень тривоги спостерігався у суб'єктів, у яких відбувалося підвищення вмісту як кортизолу, так і ДГЕА.

Збалансована система ГАМК-глутамат має вирішальне значення для стійкості до стресу, оскільки дисбаланс, коли спостерігається занадто великий вміст глутамату та надто малий ГАМК, призводить до тривоги та порушення функції мозку [58]. Підтримання цієї рівноваги сприяє стресостійкості, тоді як порушення можуть призвести до нейропсихічних розладів [59]. Гострий стрес викликає дисбаланс, іноді збільшуючи вивільнення ГАМК для подолання стресу, а тривалий стрес може призводити до підвищення активності глутамату. Надлишок глутамату надмірно стимулює нейрони, потенційно спричиняючи загибель клітин [59]. Нормалізація вмісту ГАМК та глутамату допомагає відновити нормальне функціонування мозку, покращуючи настрій, зміцнюючи механізми подолання стресу.

Динаміка змін вмісту гліцину та глутамату при стресі є складною, причому вміст глутамату часто зростає, а гліцин діє як активний, в основному як врівноважуючий гальмівний або захисний попередник (особливо для глутатіону), хоча їхні специфічні зміни значною мірою залежать від типу (гострий чи хронічний) стресу. Вказується на можливість котрансмісії гліцин–глутамат в різних відділах ЦНС, включаючи гіпокамп [60]. Опосередковують взаємодію нейромедіаторів гліцинергічні та глутаматергічні транспортери.

Системи серотоніну та дофаміну мають тісну синергію [61]. Збалансований рівень серотоніну та дофаміну має надзвичайно важ-

ливе значення для стресостійкості, тому що дофамін бере активну участь у формуванні мотивації та адаптивної поведінки спрямованої на подолання стресу, тоді як серотонін модулює настрій, тривожність та гальмування, часто діючи інтерактивно. Порушення регуляції при низькому вмісті серотоніну і водночас високому дофаміну, погіршує емоційну регуляцію, що призводить до тривоги, імпульсивності та погіршення адаптації до стресу, що підкреслює їхні складні взаємовідносини у побудові нейронних мереж для подолання цих порушень [62]. Фактично стійкість до стресу залежить від динамічної, збалансованої взаємодії серотонінергічної та дофамінергічної систем, що зумовлює гнучку поведінкову адаптацію, емоційну регуляцію та підтримку когнітивних функцій [63].

Таким чином, порівняльний аналіз взаємовідносин між розглянутими гормонами та нейромедіаторами при стресі свідчить про важливе значення їх збалансованого вмісту в організмі для оптимального рівня його стресостійкості. При цьому концентрація цих гуморальних чинників як у плазмі крові, так і в інших біологічних рідинах, зокрема в слині, має знаходитись у межах фізіологічної норми. Об'єктивна оцінка стресостійкості застосуванням біохімічних методів визначення відповідних маркерів та аналізу їх балансу надасть змогу не лише ідентифікувати військовослужбовців з високим адаптаційним потенціалом, але й здійснювати цілеспрямовану корекцію функціонального стану їхнього організму.

## ВИСНОВКИ

Стресостійкість визначає збалансована взаємодія в ЦНС процесів збудження, в першу чергу за участю глутамату, та гальмування, із залученням ГАМК і гліцину, через вісь ГГНЗ та ланцюги активації ЦНС, зокрема, ДГЕА, серотоніну і дофаміну. Порушення регуляції в будь-якій з цих ланок призводить до вразливості організму,

тому більш оптимальним маркером є не індивідуальні концентрації цих маркерів, а їх співвідношення. Кортизол сигналізує про стрес, тоді як глутамат, ГАМК і гліцин збалансовують активність мозку, впливаючи на пластичність нервової діяльності, при цьому ДГЕА, серотонін та дофамін модулюють її. Між ДГЕА і кортизолом існує синхронна взаємодія: ДГЕА протидіє впливу кортизолу і є антистресовим гормоном, який визначає рівень адаптації до стресу. Високий вміст кортизолу та низький серотоніну спостерігаються у менш стресостійких осіб порівняно зі стійкими. Збалансований рівень серотоніну та дофаміну має надзвичайно важливе значення для стресостійкості, тому що дофамін впливає на мотивацією та адаптивне подолання наслідків стресу, тоді як серотонін модулює настрій, тривожність та гальмування; їх збалансована взаємодія зумовлює гнучку поведінкову адаптацію, підтримку когнітивних функцій та емоційну регуляцію. Отже, при психоемоційному стресі суттєво порушується баланс гормонів та нейромедіаторів, тому важливе значення має визначення їх вмісту та персоналізованого балансу в організмі військовослужбовців для встановлення у них ступеня стресостійкості.

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.*

**P. Yanchuk, I. Pampukha, O. Mykolaychuk**

## **HORMONES AND NEUROMEDIATORS – MARKERS OF STRESS RESISTANCE**

*National Taras Shevchenko University of Kyiv; e-mail: yanchuk49@ukr.net*

The review analyses the scientific literature on stress reaction development and the role of hormones and neurotransmitters in this process, as well as in the body's resistance to stress. It also considers the possibility of using these substances as

markers of stress resistance. Stress resistance is characterized by a balanced interaction in the central nervous system (CNS) of the processes of excitation, primarily with the participation of glutamate, and inhibition, with the involvement of  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) and glycine, through the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and the CNS activation chain, in particular, dehydroepiandrosterone (DHEA), serotonin, and dopamine. Any dysregulation in these links makes the body vulnerable. Therefore, a more optimal marker is not the individual content of these markers, but their ratio. Cortisol signals stress. Meanwhile, glutamate, GABA, and glycine influence the plasticity of neural activity to balance brain activity, while DHEA, serotonin, and dopamine modulate it. There is a synchronous interaction between DHEA and cortisol. DHEA counteracts the effects of cortisol, acting as an anti-stress hormone that determines the level of adaptation to stress. High cortisol and low serotonin levels are observed in less stress-resistant individuals compared to more stress-resistant individuals. The balanced interaction of serotonin and dopamine is crucial for stress resistance, determining flexible behavioural adaptation, emotional regulation, and the maintenance of cognitive functions. Thus, during psycho-emotional stress, significant changes in the content of hormones and neurotransmitters — markers of stress resistance are observed. Therefore, determining their levels and personalised balance in the bodies of military personnel is important for establishing their degree of stress resistance. Key words: stress resistance; hypothalamic-pituitary-adrenal axis; cortisol; glutamate; dehydroepiandrosterone; serotonin; dopamine;  $\gamma$ -aminobutyric acid; glycine.

## **REFERENCES**

1. Knezevic E, Nenic K, Milanovic V, Knezevic N. The role of cortisol in chronic stress, neurodegenerative diseases, and psychological disorders. *Cells*. 2023;12(23):2726. doi: 10.3390/cells12232726.
2. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet*. 1999;354:1435-9. doi: 10.1016/S0140-6736(99)01376-8.
3. Rumantir MS, Vaz M, Jennings GL, Collier G, Kaye DM, Seals DR, Wiesner GH, Rocca HPA-L, Esler MD. Neural mechanisms in human obesity-related hypertension. *J Hypertens*. 1999;17:1125-33. doi: 10.1097/00004872-199917080-00012.
4. Aguiló Mir S, García Pagès E, López Barbeito S, Ribeiro TC, Garzón-Rey JM, Aguiló Llobet J. Design and validation of an electrophysiological based tool to assess chronic stress. Case study: burnout syndrome in caregivers. *Stress*. 2021;24(4):384-93.
5. Yanchuk PI, Mykolaychuk OM, Veselsky SP, Pampukha IV, Loza VM. The state of energy metabolism in military personnel with emotional burnout. *Physiol J*. 2025;71(3):12-7. doi: 10.15407/fz71.03.012.
6. Boudarene M, Legros J, Timsit-Berthier M. Study of the stress response: role of anxiety, cortisol and DHEAs.

- Encephale. 2002;28(2):139-46. PMID: 11972140.
7. de Kloet E. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev.* 1998;19:269-301. doi:10.1210/er.19.3.269.
  8. Panton KK, Mikkelsen G, Irgens W, Hovde AK, Killingmo MW, Øien MA, Thorsby PM, Åsberg A. New reference intervals for cortisol, cortisol binding globulin and free cortisol index in women using ethinyl estradiol. *Scand J Clin Lab Invest.* 2019;79:314-9. doi: 10.1080/00365513.2019.1622031.
  9. Verbeeten KC, Ahmet AH. The role of corticosteroid-binding globulin in the evaluation of adrenal insufficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;31:107-15. doi: 10.1515/jpem-2017-0270.
  10. Ramamoorthy S, Cidlowski JA. Corticosteroids: Mechanisms of action in health and disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016;42(1):15-31.
  11. Kuo T, McQueen A, Chen TC, Wang JC. Regulation of glucose homeostasis by glucocorticoids. *Adv Exp Med Biol.* 2015;872:99-126.
  12. Kadmiel M, Cidlowski JA. Glucocorticoid receptor signaling in health and disease. *Trend Pharmacol Sci.* 2013;34(9):518-30.
  13. Cohen S, Janicki-Deverts D, Doyle WJ, Miller GE, Frank E, Rabin BS, Turner RB. Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance, inflammation, and disease risk. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109:5995-9. doi: 10.1073/pnas.1118355109.
  14. Ahn CH, Kim JH, Park MY, Kim SW. J epidemiology and comorbidity of adrenal cushing syndrome: A nationwide cohort study. *Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(3):e1362-72. doi: 10.1210/clinem/dgaa752.
  15. Attwell D, Laughlin SB. An energy budget for signaling in the grey matter of the brain. *J Cerebr Blood Flow Metab.* 2001;21(10):1133-45. doi: 10.1097/00004647-200110000-00001.
  16. Zhou Y, Danbolt NC. Glutamate as a neurotransmitter in the healthy brain. *J Neural Transm.* 2014;121:799-817. doi:10.1007/s00702-014-1180-8.
  17. Mia Michaela Pal. Glutamate: The Master Neurotransmitter and Its Implications in Chronic Stress and Mood Disorders. *Front Hum Neurosci.* 2021;15:722323. doi: 10.3389/fnhum.2021.722323.
  18. Watkins JC, Jane DE. The glutamate story. *Br J Pharmacol.* 2006;147: 100-8. 10.1038/sj.bjp.0706444.
  19. Zhang D, Hua Z, Li Zh. The role of glutamate and glutamine metabolism and related transporters in nerve cells. *Neurosci Ther.* 2024;30(2):e14617. doi: 10.1111/cns.14617.
  20. Reznikov LR, Fadel JR, Reagan LP. Glutamate-mediated neuroplasticity deficits in mood disorders. In: *Neuroplasticity*, eds Costa e Silva JA, Macher JP, Olié JP. Tarporley: Springer; 2011;13-26. doi:10.1007/978-1-908517-18-0\_2.
  21. Yang L, Venneti S, Nagrath D. Glutaminolysis: a Hallmark of cancer metabolism. *Annu Rev Biomed Eng.* 2017;19:163-94. doi: 10.1146/annurev-bioeng-071516-044546.
  22. Andersen JV, Markussen KH, Jakobsen E, et al. Glutamate metabolism and recycling at the excitatory synapse in health and neurodegeneration. *Neuropharmacology.* 2021;196:108719. doi:10.1016/j.neuropharm.2021.108719.
  23. Bak LK, Schousboe A, Waagepetersen HS. The glutamate/GABA-glutamine cycle: aspects of transport, neurotransmitter homeostasis and ammonia transfer. *J Neurochem.* 2006;98(3):641-53. doi: 10.1111/j.1471-4159.2006.03913.x.
  24. Swinkels L, Ross H, Smals A, Benraad T. Concentrations of total and free dehydroepiandrosterone in plasma and dehydroepiandrosterone in saliva of normal and hirsute women under basal conditions and during administration of dexamethasone/synthetic corticotropin. *Clin Chem.* 1990 Dec;36(12):2042-6.
  25. Morgan CA, Southwick S, Hazlett G, Rasmusson A, Hoyt G, Zimolo Z, et al. Relationships among plasma dehydroepiandrosterone sulfate and cortisol levels, symptoms of dissociation, and objective performance in humans exposed to acute stress. *Arch Gen Psychiatr.* 2004;61:819-25. doi:10.1001/archpsyc.61.8.819.
  26. Theorell T. Anabolism and catabolism-antagonistic partners in stress and strain. *Scand J Work Environ Health.* 2008;136-43.
  27. Hechter O, Grossman A, Chatterton RT. Relationship of dehydroepiandrosterone and cortisol in disease. *Med Hypotheses.* 1997; 49:85-91. doi: 10.1016/S0306-9877(97)90258-9.
  28. Pérez-Neri I, Montes S, Ojeda-López C, Ramírez-Bermúdez J, Ríos C. Modulation of neurotransmitter systems by dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate: Mechanism of action and relevance to psychiatric disorders. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatr.* 2008;32:1118-30.
  29. Teixeira CJ, Veras K, de Oliveira Carvalho CR. Dehydroepiandrosterone on metabolism and the cardiovascular system in the postmenopausal period. *J Mol Med (Berl).* 2020;98:39-57. doi:10.1007/s00109-019-01842-5.
  30. Layunta E, Latorre E, Grasa L, Arruebo MP, Buey B, Alcalde AI, Mesonero JE. Intestinal serotonergic system is modulated by Toll-like receptor 9. *J Physiol Biochem.* 2022 Aug;78(3):689-701.
  31. Raghupathi R, Duffield MD, Zekas L, Meedeniya A, Brookes SJ, Sia TC, Wattochow DA, Spencer NJ, Keating DJ. Identification of unique release kinetics of serotonin from guinea-pig and human enterochromaffin cells. *J Physiol.* 2013 Dec 01;591(23):5959-75.
  32. Matsunaga D, Nakagawa H, Ishiwata T. Difference in the brain serotonin and its metabolite level and anxiety-like behavior between forced and voluntary exercise conditions in rats. *Neurosci Lett.* 2021;744. doi:10.1016/j.neulet.2020.135556.
  33. Mohammad-Zadeh LF, Moses L, Gwaltney-Brant SM. Serotonin: a review. *J Vet Pharmacol Ther.* 2008;31(3):187-99.
  34. Cellini B, Zelante T, Dindo M, Bellet MM, Renga G,

- Romani L, Costantini C. Pyridoxal 5'-phosphate-dependent enzymes at the crossroads of host-microbe tryptophan metabolism. *Int J Mol Sci.* 2020;21(16).
35. Lee BH, Hille B, Koh DS. Serotonin modulates melatonin synthesis as an autocrine neurotransmitter in the pineal gland. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2021;118(43).
36. Berger M, Gray JA, Roth BL. The expanded biology of serotonin. *Annu Rev Med.* 2009;60:355-66.
37. Neumann J, Hofmann B, Dhein S, Gergs U. Cardiac roles of serotonin (5-HT) and 5-HT-receptors in health and disease. *Int J Mol Sci.* 2023;24(5) 16.
38. Greenwood B.N. The role of dopamine in overcoming aversion with exercise. *Brain Res.* 2019;1713:102-8. doi:10.1016/j.brainres.2018.08.030/
39. Haavik J, Toska K. Tyrosine hydroxylase and Parkinson's disease. *Mol Neurobiol.* 1998;16(3):285-309.
40. Sibley DR, Monsma FJ, Shen Y. Molecular neurobiology of dopaminergic receptors. *Int Rev Neurobiol.* 1993; 35:391-415.
41. Meiser J, Weindl D, Hiller K. Complexity of dopamine metabolism. *Cell Commun Sign.* 2013;11(1):34.
42. Feng J, Nestler EJ. Epigenetic mechanisms of drug addiction. *Curr Opin Neurobiol.* 2013 Aug;23(4):521-8.
43. Velasco M, Luchsinger A. Dopamine: pharmacologic and therapeutic aspects. *Am J Ther.* 1998 Jan;5(1):37-43.
44. Cho JR, Treweek JB, Robinson JE, Xiao C, Bremner LR, Greenbaum A, Gradinaru V. Dorsal raphe dopamine neurons modulate arousal and promote wakefulness by salient stimuli. *Neuron.* 2017 Jun 21;94(6):1205-19.e8.
45. Koh W, Kwak H, Cheong E, Lee CJ. GABA tone regulation and its cognitive functions in the brain. *Nat Rev Neurosci.* 2023;24(9):523-39. doi:/10.1038/s41583-023-00724-7.
46. Andersen JV, Schousboe A, Wellendorph P. Astrocytes regulate inhibitory neurotransmission through GABA uptake, metabolism, and recycling. *Essays Biochem.* 2023;67(1):77-91. doi: 10.1042/EBC20220208.PMID: 36806927.
47. Ozkan E, Koh W. Potential role of astrocyte on gamma-aminobutyric acid tone regulation during developmental period. *Neural Regen Res.* 2025;21(3):1118-9. doi: 10.4103/NRR.NRR-D-24-01484 PMID: 40522764.
48. Allen MJ, Sabir S, Sharma S. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL):2023. GABA Receptor.
49. Andersen J. The glutamate/GABA-glutamine cycle: Insights, updates, and advances. *J Neurochem.* 2025; 169(3):1-12. doi: 10.1111/jnc.70029.
50. Lynch JW. Native glycine receptor subtypes and their physiological roles. *Neuropharmacology.* 2009;56:303-9. doi: 10.1016/j.neuropharm.2008.07.034.
51. Collingridge GL, Volianskis A, Bannister N, France G, Hanna L, Mercier M, Tidball P, Fang G, Irvine MW, Costa BM, et al. The NMDA receptor as a target for cognitive enhancement. *Neuropharmacology.* 2013;64:13-26. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.06.051.
52. Al-Khrasani M, Mohammadzadeh A, Balogh M, Király K, Barsi S, Hajnal B, Köles L, Zádori ZS, Harsing LG, Jr. Glycine transporter inhibitors: A new avenue for managing neuropathic pain. *Brain Res Bull.* 2019;152:143-58. doi: 10.1016/j.brainresbull.2019.07.008.
53. Zhang Y, Jia H, Jin Y, Liu N, Chen J, Yang Y, Dai Z, Wang C, Wu G, Wu Z. Glycine attenuates LPS-induced apoptosis and inflammatory cell infiltration in mouse liver. *J Nutr.* 2020;150:1116-25. doi: 10.1093/jn/nxaa036.
54. Gaggini M, Carli F, Rosso C, Buzzigoli E, Marietti M, Della Latta V, et al. Altered amino acid concentrations in NAFLD: Impact of obesity and insulin resistance. *Hepatology.* 2018;67:145-58. doi: 10.1002/hep.29465.
55. Gonzalez-Piña R, Nuño-Licona A. Effects of glycine on motor performance in rats after traumatic spinal cord injury. *Proc West Pharmacol Soc.* 2007;50:131-3.
56. Gusev EI, Skvortsova VI, Dambinova S, Raevskiy KS, Alekseev AA, Bashkatova VG, Kovalenko AV, Kudrin VS, Yakovleva EV. Neuroprotective effects of glycine for therapy of acute ischaemic stroke. *Cerebrovascul Dis.* 2000;10:49-60. doi: 10.1159/000016025.
57. Godonu S, Francis-Lyons N. role of cortisol in the synthesis of glutamate during oxidative stress. *Int J Scientific Res Tech.* 2025;2(1):100-4. |doi:10.5281/zenodo.14603350.
58. Andersen J. The glutamate/GABA-glutamine cycle: insights, updates, and advances. *J Neurochem.* 2025; 169;3:1-37. doi:/10.1111/jnc.70029.
59. Kampmann M. Molecular and cellular mechanisms of selective vulnerability in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurosci.* 2024;25: 351-71.
60. Cubelos B, Leite C, Giménez C, Zafra F. Localization of the glycine transporter GLYT1 in glutamatergic synaptic vesicles. *Neurochem Int.* 2014;73:204-10. doi: 10.1016/j.neuint.2013.09.002.
61. Daw ND, Kakade S, Dayan P. Opponent interactions between serotonin and dopamine. *Neural Network.* 2002;15:603-16. doi: 10.1016/s0893-6080(02)00052-7.
62. De Simoni MG, Dal Toso G, Fodritto F, Sokola A, Algeri S. Modulation of striatal dopamine metabolism by the activity of dorsal raphe serotonergic afferences. *Brain Res.* 1987;411:81-8. doi: 10.1016/0006-8993(87)90683-4.
63. Mkrтчian A, Qiu Z, Abir Y. Dopamine and serotonin differentially associated with reward and punishment processes in humans: A systematic review and meta-analysis. *bioRxiv.* 2025; 08. doi:10.1101/2025.01.08.631868.

*Матеріал надійшов  
до редакції 08.10.2025*