

## Спектр фармакологических эффектов антител к белку S100 в релиз-активной форме и механизмы их реализации

Г.Р. ХАКИМОВА<sup>1\*</sup>, Т.А. ВОРОНИНА<sup>2</sup>, Ю.Л. ДУГИНА<sup>1</sup>, И.А. ЭРТУЗУН<sup>1</sup>, О.И. ЭПШТЕЙН<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ООО «НПФ «Материа Медика Холдинг»; <sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии им. В.В. Закусова», Москва;

<sup>3</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

Активным компонентом ряда известных отечественных лекарственных препаратов — тенотен, тенотен детский, диваза, бризантин, колофорт и пропротен-100 являются антитела к белку S100 в релиз-активной форме (РА анти-S100). В обзоре представлены результаты доклинических и клинических исследований, демонстрирующие широкий спектр специфической фармакологической активности и безопасности, а также механизм действия этих антител.

**Ключевые слова:** антитела к белку S100 в релиз-активной форме, специфическая фармакологическая активность, безопасность, механизм действия, тенотен, тенотен детский, диваза, бризантин, колофорт, пропротен-100.

### Farmacological effects of anti-S100 in release-active form and mechanisms of their realisation

G.R. KHAKIMOVA, T.A. VORONINA, YU.L. DUGINA, I.A. ERTUZUN, O.I. EPSHTEIN

«Materia Medica Holding», Moscow; Zakusov Research Institute of Pharmacology, Moscow; Research Institute of General pathology and pathophysiology

Antibodies to S100 proteins (anti-S100) in release-active form (RA anti-S100) are an active component of some domestic drugs (tenoten, tenoten for children, divaza, brizantin, kolofort and proproten-100). The authors present the results of preclinical and clinical trials (with detailed consideration of experimental data) which demonstrated a wide spectrum of specific pharmacological activity and safety as well as mechanisms of anti-S100 action.

**Keywords:** release-active anti-S100 tenoten, tenoten for children, divaza, brizantin, kolofort and proproten-100, specific pharmacological activity, safety, mechanisms of action.

Жизнь современного человека неизбежно связана со стрессовыми ситуациями, порождающими целый спектр эмоциональных переживаний. Стресс негативно воздействует на все сферы жизни, препятствуя развитию личности, ухудшая восприятие информации (обучение), принятие адекватных решений и провоцируя негативное поведение человека — курение, злоупотребление алкоголем и т.д. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, миллионы людей в мире страдают от связанных со стрессом невротических и соматоформных расстройств, нарушений настроения, в частности, различных видов депрессии. Прогнозируется [1], что к 2030 г. клиническая депрессия станет самым частым заболеванием в мире. Связанные со стрессом расстройства являются также факторами, утяжеляющими течение соматических и неврологических заболеваний (инсульт, деменция, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона и эпилепсия) [2].

Наиболее часто применяемыми в медицинской практике лекарственными средствами для коррекции указанных выше нарушений являются психотропные препараты группы транквилизаторов (производные бензодиазепина) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

Однако они обладают рядом побочных эффектов, ограничивающих их применение в амбулаторной практике, особенно у тех лиц, чья профессия требует быстрой психической и двигательной реакций. Кроме того, при бесконтрольном длительном применении таких препаратов, особенно в высоких дозах, высок риск формирования психической и физической зависимостей [3].

В качестве перспективных препаратов рассматриваются лекарственные средства, активность которых направлена на биохимическую коррекцию нарушений интегративной деятельности мозга. Одним из способов такого воздействия на организм является модуляция активности эндогенных регуляторов функций, например белков S100.

Белки S100 — мультигенное семейство низкомолекулярных гомо- и гетеродимерных Ca<sup>2+</sup>-связывающих белков. Среди более чем 20 представителей этого семейства в центральной нервной системе (ЦНС) доминирующее положение занимает димер S100B [4, 5]. Это белок синтезируется в основном астроцитами и клетками микроглии, а затем транспортируется в нейроны, где может находиться в растворимой форме или форме, ассоциированной с внутриклеточными мембранами, центромерами, микротру-

бочками и промежуточными филаментами III типа. Данный белок участвует во многих внутри- и внеклеточных процессах. В частности, показано, что S100B стимулирует дифференцировку и пролиферацию нейронов, стимулирует рост дендритов, влияет на целостность цитоскелета, ингибируя сборку микротубул путем изолирования тубулина и стимуляции чувствительности к  $Ca^{2+}$  формирующихся микротубул, а также, ингибируя сборку промежуточных филаментов, увеличивает выживаемость нейронов, участвует в трансдукции  $Ca^{2+}$ -сигнала (сопрягая повышающийся уровень внутриклеточного  $Ca^{2+}$  и фосфорилирование белков), регулирует энергетический метаболизм клетки [4, 5]. Кроме того, S100B влияет на импульсную активность нейронов за счет модуляции  $K^{+}$ -токов: при воздействии белка на нейрон происходит гиперполяризация потенциала покоя, подавляется спонтанная генерация потенциалов действия, изменяется ответ нейрона на стимуляцию от тонического к фазическому, снижается продолжительность потенциала действия, повышается следовая гиперполяризация и уменьшается входное сопротивление клетки [6]. Описанные эффекты способствуют стабилизации импульсной активности нейрона и более дифференцированному ответу на стимуляцию.

Впервые S100B был обнаружен в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) пациента с диагнозом рассеянный склероз на стадии обострения [7]. Затем его выявили в повышенном количестве в биологических жидкостях (периферическая кровь, ЦСЖ, амниотическая жидкость, слюна) пациентов с другими повреждениями мозга (острый энцефаломиелит, боковой амиотрофический склероз, внутричерепные опухоли и др.). С тех пор белок S100B используют в качестве диагностического маркера различных заболеваний, например, гипоксического повреждения мозга (в частности, ишемии после инсульта) и болезни Альцгеймера [8]. Динамика концентрации S100B при тяжелых поражениях ЦНС у новорожденных в первую неделю жизни позволяет прогнозировать исход заболевания и корректировать терапию [9].

Показано, что уровень S100B в плазме крови повышен при депрессии [10]. Этот факт свидетельствует в пользу гипотезы о вовлеченности нейродегенеративных процессов в патогенез данного заболевания. Накоплено достаточно информации и об участии белков S100 в патогенезе тревоги. Так, трангенные мыши с увеличенной экспрессией белка S100 демонстрировали повышенную тревожность в тестах «открытое поле» (ОП) и Y-образный лабиринт [11], а мыши, нокаутные по S100, напротив, обладали пониженной тревожностью [12]. Стресс иммобилизации и электрошок вызывали повышение содержания белка S100 в сыворотке крови экспериментальных животных [13], а запах хищника — в ЦСЖ [14]. Представляет интерес также тот факт, что увеличение количества S100B имеет место в крови и моче здоровых людей в результате продолжительной умственной и физической активности со стрессорной нагрузкой [15]. Антитела к белку S100 изменяют активность нейронов гиппокампа и гипоталамуса, вызывая их торможение, и как следствие, снимают мотивационное напряжение, направленное на осуществление алкогольного стереотипа поведения [16].

Из вышеизложенного следует, что белки S100 являются перспективной фармакологической мишенью при поиске веществ для лечения психических и неврологических расстройств, лекарственной зависимости, коррек-

ции нейродегенеративных процессов, а также регуляции работы организма в состоянии стресса.

В настоящее время не существует низкомолекулярных лигандов, с помощью которых можно было бы регулировать активность белков S100. Однако воздействие на функцию белка можно осуществить с помощью антител. Это подтверждает существование на современном фармацевтическом рынке таких препаратов, как тенотен, тенотен детский, диваза, бризантин, колофорит и пропротен-100, активным компонентом которых являются релиз-активные формы антител к белку S100 (РА анти-S100). Особенность данных препаратов заключается в том, что, благодаря определенной технологии производства, разведения анти-S100 приобретают так называемую «релиз-активность», благодаря чему препараты способны оказывать модифицирующее воздействие на белок S100 (их эндогенный лиганд).

Основой для появления таких препаратов послужили предварительные *ex vivo* исследования под руководством акад. РАН М.Б. Штарка в «НИИ молекулярной биологии и биофизики», в которых было показано, что РА анти-S100, не оказывая непосредственного влияния на индукцию длительной посттетанической потенциации (ДПТП) в срезах гиппокампа крыс, препятствуют блокирующему действию на ДПТП больших доз антител к S100 [17].

В дальнейшем спектр фармакологической активности РА анти-S100 был установлен в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях. Основные, выявленные в доклинических исследованиях (на клеточном, тканевом и органном уровнях) свойства РА анти-S100, являющиеся наиболее перспективными в терапевтическом отношении, представлены в данном обзоре (см. рисунок).

#### *Доклинические исследования РА анти-S100*

Доклинические исследования препаратов, содержащих РА анти-S100, были проведены в соответствии с национальными и международными рекомендациями в ведущих исследовательских центрах России, стран СНГ и за рубежом: «НИИ фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга» (Томск, Россия), «Институт экспериментальной медицины» (Санкт-Петербург, Россия), «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» (Москва, Россия), «Научный центр неврологии», «Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины» (Новосибирск, Россия), «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина» (Москва, Россия), МГУ им. М.В. Ломоносова (Москва, Россия), Украинский Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной неврологии и психиатрии Министерства охраны здоровья Украины (Харьков, Украина), компания «Porsolt» (Париж, Франция), компания «CEREP» (Париж, Франция), компания «Euroscreen» (Госсели, Бельгия).

#### *Анксиолитическая активность РА анти-S100*

Исследования проводили с использованием базисных методов оценки анксиолитического действия: методики конфликтной ситуации в варианте Vogel, приподнятого крестообразного лабиринта (ПКЛ) и теста ОП, которые широко используются в России и за рубежом [18]. Эксперименты осуществляли на беспородных белых крысах-самцах (230—250 г). Активность РА анти-S100 оценивали

## Экспериментально изученные эффекты РА анти-S100

**Анксиолитическая** активность РА анти-S100**Антистрессорная** активность РА анти-S100

- уменьшение соматовегетативных проявлений стресса
- снижение экспрессии белка *c-Fos* и
- язвообразования как биомаркеров антистрессорной активности

**Антидепрессивная** активность РА анти-S100**Антиагрессивная** активность РА анти-S100**Ноотропная (антиамнестическая, нейропротективная)** активность РА анти-S100 на моделях:

- геморрагического инсульта
- ишемического инсульта
- рассеянного склероза
- болезни Альцгеймера
- синдрома дефицита внимания и гиперактивности
- амнезии в условиях нарушения процесса выработки условного рефлекса или при его формировании с использованием субоптимального подкрепления

**Превентивная и терапевтическая** активность РА анти-S100 в условиях формирования патологической зависимости и абстиненции**Отсутствие седативной и миорелаксантажной** активности у РА анти-S100**Изучение безопасности** РА анти-S100 в токсикологических исследованиях**Механизм действия РА анти-S100**

- ГАМКергическая система в механизме действия РА анти-S100
  - > ГАМК-А-ергическая система
  - > ГАМК-В-ергическая система
- серотонинергическая система в механизме действия РА анти-S100
- взаимодействие РА анти-S100 с рецепторами к дофамину, сигма1-рецепторами и NMDA-рецепторами
- биоэлектрическая активность головного мозга под действием РА анти-S100

в сравнении с диазепамом или плацебо (дистиллированная вода, ДВ).

Конфликтная ситуация по Vogel создавалась столкновением питьевой и оборонительной мотиваций, когда каждая попытка взятия животным воды наказывалась электроболевым раздражением. Мерой выраженности анксиолитического эффекта препарата считали увеличение числа наказуемых взятий воды из поилок [18]. Для изучения активности РА анти-S100 в зависимости от индивидуальной реакции на стресс использовали также дополнительные группы животных: перед введением препаратов крыс типировали на высоко- и низкоактивных в тесте вынужденного плавания в сосуде со свободновращающимися колесами по Notuga, в котором моделируется стресс и оценивается астено-депрессивное состояние животных.

РА анти-S100 по выраженности анксиолитического эффекта не уступал диазепаму [19]. При этом у низкоактивных животных, характеризующихся склонностью к тревожно-депрессивному поведению [20], РА анти-S100 превосходил диазепам по эффективности, а у высокоактивных — не уступал диазепаму. Полученные данные свидетельствуют о наличии у РА анти-S100 в дополнение к анксиолитической активности антиастенического, активирующего действия, что отличает его от диазепама, сочетающего анксиолитический эффект с седативным.

Метод ПКЛ основан на страхе открытого пространства и падения с высоты: животных помещают на центральную площадку установки-лабиринта и регистрируют латентный период первого выхода в открытые рукава ла-

биринта, число полных и неполных выходов и длительность пребывания в них, а также число свешиваний с открытых рукавов [18].

Установлено, что РА анти-S100 и диазепам обладали сходным анксиолитическим эффектом: препараты увеличивали число выходов в открытые рукава (в 1,9 и 2,3 раза соответственно), время, проведенное в открытых рукавах (в 5,4 и 7 раз), а также число свешиваний (в 5 и 9 раз) [20].

Тест ОП широко применяется для исследования особенностей поведения крыс: животных помещают в центр ОП и визуально оценивают горизонтальную и вертикальную активность, выходы в центр ОП, а также количество актов дефекаций и уринаций (эмоциональность).

РА анти-S100 и диазепам проявили выраженную противотревожную активность в ОП, это выражалось, прежде всего, в том, что крысы стали выходить в центр поля, чего не наблюдалось в контрольной группе. При этом, в отличие от диазепама, снижающего горизонтальную активность животных в 1,5 раза, РА анти-S100 не изменял этот показатель и, следовательно, не оказывал седативного действия.

**Антистрессорная** активность РА анти-S100*Эффективность в отношении соматовегетативных проявлений стресса*

В повседневной жизни у здорового человека нередко возникает стресс ожидания боли или других неприятных воздействий. В частности, перед хирургической операцией, в ожидании амбулаторного приема, перед экзаменами,

ответственными встречами появляются немотивированная тревога, чувство внутреннего беспокойства, страх. Обозначенные эмоционально-аффективные расстройства, в совокупности с имеющимся дефектом нейровегетативной регуляции висцеральных систем провоцируют развитие дисбаланса вегетативной нервной системы, при котором в патологический процесс вовлекаются все органы и системы организма (сердечно-сосудистая, дыхательная, пищеварительная, мочеполовая, эндокринная и др.). Негативно окрашенные воспоминания человека на фоне измененной вегетативно-висцеральной регуляции, в свою очередь, могут стать пусковым фактором в развитии вегетативной дистонии. Так, например, в ожидании стоматологического приема пациент помнит о болевых ощущениях предыдущего лечения, а появление в комнате ожидания врача в белом халате, звуки и запахи из процедурного кабинета являются дополнительными раздражителями и усиливают стресс ожидания боли. Появившиеся негативные эмоции запускают каскад соматовегетативных проявлений стресса перед непосредственным воздействием болевого раздражителя, в особенности, на фоне конституциональной предрасположенности [21].

Экспериментальное изучение действия РА анти-S100 при стрессе ожидания боли проводили на беспородных белых крысах-самцах (220—280 г) путем моделирования условного эмоционального рефлекса на неизбежное электроболевое раздражение с дальнейшей регистрацией как спонтанного поведения животных в стрессорной ситуации (повторное помещение в экспериментальную камеру), так и эмоциональной реакции при усилении стресса дополнительным раздражителем (поднесение к голове животного незнакомого предмета) [22]. Активность РА анти-S100 оценивали в сравнении с диазепамом, вводя препараты через сутки после выработки условного рефлекса.

Крысы контрольной группы при последующем помещении их в опасную камеру реагировали замиранием (45%) или активно пытались выбраться из камеры (35%). Только 20% крыс продемонстрировали спокойное поведение. При этом у животных (особенно с пассивной реакцией) наблюдались соматовегетативные проявления стресса: учащалось дыхание, усиливались уриная и дефекация, появлялся писк. РА анти-S100 и диазепам вызвали снижение числа крыс с пассивной и активной реакцией на стресс и существенно (в 3 раза) увеличивали число животных со спокойной ориентировочно-исследовательской реакцией. Соматовегетативные проявления стресса также нормализовались в обеих группах.

Эмоциональная реакция тревоги и беспокойства, связанная с ожиданием болевого раздражения в условиях опасной камеры, значительно усиливалась при использовании дополнительной провокации — поднесении к голове животного незнакомого предмета. Это проявлялось в увеличении числа крыс с активным (до 40%) или пассивным (до 55%) поведением и уменьшении числа животных со спокойным поведением (до 5%). Нарушение дыхания, писк, дефекация и уриная также повышались. РА анти-S100 и диазепам снижали выраженность стресса ожидания боли. При этом препарат РА анти-S100 одинаково (на 20%) снижал число животных со спонтанной активной и пассивной реакциями, в то время как диазепам более выражено снижал число животных с активными попытками выбраться из камеры (на 30%), чем число живот-

ных с замиранием (всего на 10%). Такая же тенденция сохранялась и при дополнительной негативной провокации, что может быть связано с наличием у диазепам седативного эффекта и отсутствием такого действия у РА анти-S100, а также с более выраженной, чем у диазепам, эффективностью РА анти-S100 у животных, более чувствительных к стрессу.

#### *Экспрессия белка c-Fos*

Известно, что в условиях эмоционального напряжения экспрессия раннего гена *c-fos* в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса является одним из первичных звеньев, отражающих активацию ЦНС и характеризующих устойчивость животных к стрессорной нагрузке [23]. Эффективность стресспротективных соединений можно оценить по их способности подавлять стрессиндуцированную экспрессию раннего гена *c-fos* в данной структуре.

Исследование было проведено на крысах-самцах линии Вистар (250—280 г), разделенных на активных и пассивных в тесте ОП. Ранее было показано, что активные животные в популяционном плане прогностически устойчивы к стрессу, пассивные — предрасположены к нему [20].

Крысам вводили РА анти-S100, имипрамин (препарат, подавляющий экспрессию раннего гена *c-fos*) или ДВ и далее подвергали одночасовой иммобилизации с одновременным электрокожным раздражением [24]. Экспрессию белка *c-Fos* в нейронах парвоцеллюлярной части паравентрикулярных ядер гипоталамуса мозга животных выявляли непрямым гистохимическим методом через 90 мин после проведенных процедур — на пике экспрессии *c-Fos*.

В ответ на стресс экспрессия белка *c-Fos* статистически значимо повышалась и у активных, и у пассивных животных (в 20—25 раз), причем у последних это повышение было более выражено. РА анти-S100 и имипрамин проявили одинаково выраженную антистрессорную активность в отношении пассивных животных: наблюдалось снижение числа Fos-позитивных клеток в 1,2 и 1,5 раза, соответственно.

#### *Язвообразование при стрессе иммобилизации*

Еще одним важным показателем развития стрессорного ответа организма и выраженности деструктивных процессов является язвообразование на слизистой оболочке желудка. Известно, что иммобилизационная стрессорная нагрузка сопровождается выраженным язвообразованием слизистой оболочки желудка, а также морфофункциональными изменениями органов, участвующих в развитии стресса: гипертрофией надпочечников и инволюцией тимуса [25].

Исследование антистрессорной активности РА анти-S100 было проведено на крысах-самцах линии Вистар (250—280 г), разделенных на активных и пассивных в тесте ОП. Животным вводили РА анти-S100 или ДВ [24]. Через 24 ч половину крыс из каждой группы фиксировали за лапы на специальной платформе в течение 1 ч и далее подсчитывали количество образовавшихся в желудке язв.

В группе пассивных животных наблюдалось на 72,7% язв больше, чем в группе активных крыс, что подтверждает их более высокую чувствительность к стрессу. Препарат РА анти-S100 уменьшал число животных с язвами и общее количество язв в группе пассивных (но не активных)

крыс, что дополняет ранее полученные результаты по более высокой эффективности препарата у пассивных, высокочувствительных к стрессу животных [26].

Таким образом, можно сделать вывод о защитном действии РА анти-S100 в отношении стрессиндуцированного язвообразования на слизистой оболочке желудка.

#### **Антидепрессивная активность РА анти-S100**

Антидепрессивная активность РА анти-S100 была изучена в тесте поведенческого отчаяния (беспомощности) по Porsolt и вынужденного плавания в сосуде с колесами по Nomura на беспородных белых крысах-самцах (250—300 г) [27]. Активность РА анти-S100 оценивали в сравнении с амитриптилином.

В тесте поведенческого отчаяния (беспомощности) по Porsolt животных помещали в сосуд с водой. Крысы начинали проявлять бурную двигательную активность, направленную на поиск выхода из аверсивной (неприятной) ситуации, но затем зависали в воде, оставаясь полностью неподвижными или совершая незначительные движения, необходимые для поддержания морды над водой. Длительность иммобилизации является показателем депрессивного состояния. Препарат РА анти-S100 проявил антидепрессивное действие, сравнимое с амитриптилином: время иммобилизации уменьшалось в 1,6 и 1,8 раза соответственно [27].

В тесте вынужденного плавания по Nomura животных помещали в сосуд с колесами, заполненный водой. Регистрировали число оборотов колес за 10 мин. Препарат РА анти-S100 и амитриптин статистически значимо уменьшали проявления депрессивного состояния (оба препарата повышали число оборотов колеса в 1,8 раза) [27].

#### **Антиагрессивная активность РА анти-S100**

Данный вид активности РА анти-S100 изучали в условиях немотивированной и мотивированной агрессии на беспородных половозрелых белых крысах-самцах (200—250 г) в сравнении с диазепамом, вводя препараты однократно или в течение 4 дней перед тестированием [28].

В тесте немотивированной агрессии, основанном на изучении порога агрессивной реакции пары животных на электродном полу при усилении стимулирующего тока, агрессивной реакцией считали такое поведение крыс, при котором животные вставали на задние лапы мордами друг к другу (стойка боксеров) и старались наносить удары передними конечностями и укусить друг друга.

РА анти-S100 и диазепам при однократном и (в еще большей степени) курсовом введении повышали порог агрессивной реакции; по эффективности препарат РА анти-S100 не уступал диазепаму. Так, после однократного введения РА анти-S100 оцениваемый показатель повышался на 23,1%, а после 4-дневного — на 34,9% по сравнению с контролем, в то время как диазепам повышал пороги агрессивной реакции на 26,3 и 31,3% соответственно [28].

Метод мотивированной агрессии основан на изучении интенсивности агрессивной реакции, вызванной у пары крыс стремлением избежать электрошокового наказания на небольшой платформе. Критерием эффективности веществ с антиагрессивным действием по данному тесту является длительность совместного нахождения в тесных, но безопасных условиях.

У крыс вырабатывали условный рефлекс избегания электрошокового раздражения лап на безопасной скамейке, установленной в центре камеры с электродным полом, а затем сажали в камеру парами и наблюдали за их поведением в течение 2 мин. Контрольные животные начинали драться за безопасную скамейку, размеры которой позволяли разместиться на ней двум особям. Критерием эффективности веществ с антиагрессивным действием по данному тесту служила длительность совместного избегания болевого воздействия.

РА анти-S100 и диазепам оказывали выраженное антиагрессивное действие, увеличивая длительность совместного избегания: при однократном введении соответственно в 3,4 и 3,1 раза, а при курсовом — в 3,8 и 3,3 раза [28].

#### **Ноотропная (антиамнестическая, нейропротективная) активность РА анти-S100**

Наличие у РА анти-S100 способности улучшать когнитивные функции нашло подтверждение в экспериментальных исследованиях эффективности препарата на моделях таких широко распространенных патологий, как геморрагический и ишемический инсульт, рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, синдром дефицита внимания и гиперактивности. Кроме того, наличие у РА анти-S100 антиамнестической активности показали на модели амнезии в условиях нарушения процесса выработки условного рефлекса или при его формировании с использованием субоптимального подкрепления.

*Геморрагический инсульт* — является жизненно-угрожающей сосудистой катастрофой. Клиническим отображением возникшего в тканях мозга кровоизлияния служит развитие психоневрологического дефицита: от легкой до тяжелой степени выраженности с когнитивным, эмоционально-волевым, речевым, двигательным и сенсорными дефектами. Лечение геморрагического инсульта на первом этапе включает комплекс реанимационных мероприятий, направленных в первую очередь на поддержание работы витальных центров головного мозга. В дальнейшем основной целью проводимой терапии является восстановление утраченных функций ЦНС. С этой целью используются препараты нейропротективного, антиоксидантного, ноотропного действия [29].

Геморрагический инсульт моделировали у беспородных крыс-самцов (200—250 г) [30]. Активность РА анти-S100 оценивали в сравнении с нимодипином, вводя препараты однократно до операции по моделированию патологии и затем в течение 14 дней. Изучали выживаемость животных, действие веществ на вызванный геморрагическим инсультом неврологический дефицит по шкале McGrow, нарушения когнитивных функций в тесте выработки условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ), эмоциональный статус в тестах ПКЛ и ОП, нарушение координации движений в тесте вращающегося стержня [31].

В контрольной группе (без введения препаратов) к 14-м суткам наблюдалась 50% смертность, развитие неврологического дефицита у 60% выживших крыс, а также снижение мышечного тонуса в 50% случаев и амнезия (уменьшение в 2 раза латентного времени УРПИ). Препарат РА анти-S100 предотвращал гибель животных, приводил к уменьшению доли крыс с неврологическим дефицитом и сниженным мышечным тонусом, а также оказы-

вал антиамнестическое и анксиолитическое действие [30]. Нимодипин не влиял на выживаемость животных после геморрагического инсульта и проявлял сходное с РА анти-S100 влияние на неврологический дефицит и мышечный тонус при значительно менее выраженных антиамнестическом и анксиолитическом эффектах [30].

*Ишемические инсульты* составляют 70—85% от всех случаев инсульта, и соотношение частоты ишемических и геморрагических типов инсульта составляет 4:1 [32].

Противоишемическое действие РА анти-S100 исследовали на модели локального фотохимического повреждения префронтальной коры головного мозга животных в модификации И.В. Викторова [33]. Такая модель позволяет получить нарушения памяти и способности к обучению без расстройств двигательной координации и мышечного тонуса и широко используется для оценки действия противоишемических веществ.

Эксперимент проводили на беспородных белых крысах-самцах (180—200 г). Активность РА анти-S100 оценивали в сравнении с парацетамом, кавинтоном или 0,9% NaCl, вводя препараты в течение 9 дней после моделирования фототромбоза. Затем оценивали влияние препаратов на патоморфологические изменения коры головного мозга, поведенческие реакции животных в ОП и воспроизведение выработанного до операции УРПИ.

Препарат РА анти-S100 полностью устранял амнезию, вызванную ишемическим инсультом, и превосходил по эффективности парацетам и кавинтон. При этом было показано положительное нейропротективное влияние РА анти-S100 на ткань мозга: препарат восстанавливал нарушения как в зоне некроза, так и в перифокальной зоне [33].

#### *Депривация глюкозы и кислорода*

Современные *in vitro* модели ишемии головного мозга включают модели создания гипоксии клеток мозга (модели с депривацией кислорода), модели с депривацией кислорода и одновременного создания других условий (депривация кислорода и глюкозы, депривация кислорода/глюкозы и создание метаболических условий ишемии), а также модели глутаматной эксайтотоксичности и окислительного стресса [34]. При этом для поиска веществ, обладающих нейропротективными свойствами, в качестве объекта исследования часто используют перевиваемые культуры нейробластомы — клетки, у которых есть все важные свойства, типичные для нейронов: они электрически и химически возбудимы, имеют ионные каналы и рецепторы, обладают ферментативным аппаратом для синтеза медиаторов, а также системой, необходимой для их инактивации, образуют отростки, подобные нервным волокнам [35].

Эксперимент проводили на клетках нейробластомы опухоли мыши (С 1300), которые помещали в среду с РА анти-S100 или с ДВ без глюкозы, предварительно аэрированную бескислородной газовой смесью (95% N<sub>2</sub> и 5% CO<sub>2</sub>) на 20 ч [36]. Контрольные культуры находились в CO<sub>2</sub>-инкубаторе в стандартной среде, содержащей глюкозу. Препараты тестировали по трем схемам: 1) вносили их в культуральную среду одновременно с клетками; 2) за 20 ч до гипоксического воздействия, перенося далее клетки в среду без препарата; 3) за 20 ч до гипоксического воздействия и на всем его протяжении. Нейропротективную

активность РА анти-S100 оценивали по числу выживших клеток.

Во всех вариантах тестирования эффективность препарата РА анти-S100 превышала значение в контроле (15%), составив соответственно 27, 32 и 35% [36].

#### *Рассеянный склероз*

Данная патология относится к группе неврологических заболеваний, характеризующихся развитием тяжелых прогрессирующих органических поражений в ЦНС и периферической нервной системе, патофизиологическую основу которых составляет разрушение миелиновой оболочки.

Наиболее адекватной моделью рассеянного склероза является экспериментальный аллергический энцефаломиелит (ЭАЭ), вызываемый введением гомогената спинного мозга [37]. В этой модели, как и при рассеянном склерозе, осуществляется иммунный ответ на все компоненты миелина: индуцируется воспаление с последующей демиелинизацией, дегенерацией аксонов, а затем самих нервных клеток. Проявляется патологическая цепь событий с развитием парезов, параличей и других симптомов болезни.

ЭАЭ моделировали на крысах-самцах линии Вистар (200—220 г) путем введения гомогената гомологичного спинного мозга с полным адьювантом Фрейнда в основание хвоста [38]. Активность РА анти-S100 оценивали в сравнении с глатирамера ацетатом (копаксон) и ДВ, вводя препараты в течение 30 дней после индукции патологии.

РА анти-S100 и копаксон одинаково (в 2 раза) увеличивали выживаемость животных. Оба препарата снижали тяжесть заболевания, что выражалось в уменьшении суммарного балла за все исследование и максимального балла на пике исследования. Копаксон преимущественно влиял на крыс с легкой формой ЭАЭ, снижая их число в 4 раза по сравнению с контролем, тогда как РА анти-S100 — на животных с тяжелой формой ЭАЭ, снижая их число в 7 раз по сравнению с контролем [38].

*Болезнь Альцгеймера* представляет собой медленно прогрессирующее дегенеративное заболевание ЦНС. Ведущей причиной развития болезни Альцгеймера в настоящее время считают накопление в клетках головного мозга патологического белка бета-амилоида, приводящее к потере нейронов и синаптических связей в коре головного мозга и некоторых подкорковых областях, в результате чего возникает широкий спектр психоневрологических проявлений. На первый план выступают когнитивные и эмоционально-личностные нарушения, приобретающие более грубый характер по мере прогрессирования заболевания. Поэтому для коррекции мнестических и эмоциональных нарушений у пациентов с болезнью Альцгеймера часто используют ноотропные, нейропротективные, антиоксидантные и анксиолитические препараты [39].

Заболевание моделировали на беспородных белых крысах-самцах (230—250 г) путем введения М-холинблокаатора скополамина — воспроизводили холинергический дефицит, который возникает при старении и является одним из основных патогенетических механизмов развития болезни Альцгеймера. Далее в течение 10 дней животным вводили РА анти-S100 или ДВ, после чего оценивали когнитивные функции (динамика обучения в тесте формирования УРАИ), неврологический статус по шкале McGrow, мышечный тонус (подтягивание на проволоке),

координацию движений (тест вращающегося стержня) и анксиогенез (ПКЛ) [19].

Курсовое введение РА анти-S100 приводило к восстановлению способности к обучению УРАИ; уменьшало долю животных со сниженным мышечным тонусом (в 1,5—2 раза) и птозом. Препарат оказывал анксиолитическое действие в ПКЛ (в 5 раз увеличивал время, проведенное в открытых рукавах) и повышал двигательную активность [40].

*Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ)* — неврологическо-поведенческое расстройство, начинающееся в детском возрасте [41]. В основе формирования СДВГ лежат нейробиологические факторы: генетические механизмы и раннее органическое повреждение ЦНС. Именно они определяют нарушения высших психических функций (память, внимание, речь, праксис и поведение), соответствующие клинической картине СДВГ. Применение ноотропных препаратов при СДВГ является патогенетически обоснованным. Ноотропы оказывают стимулирующее действие на недостаточно сформированные высшие психические функции, а также положительно влияют на обменные процессы в ЦНС и способствуют созреванию тормозных и регуляторных систем мозга.

Эксперименты проводили на беспородных белых крысах (возраст 30—35 дней, соответствующий 4,8—10,5 года жизни человека), среди которых с помощью теста ОП были отобраны животные с повышенной двигательной активностью, и далее, с использованием тест-стимулов и показателей шкалы Brady, Nauta, выбраны крысы с импульсивным неадекватным поведением [42]. Активность РА анти-S100 оценивали в сравнении с фенибутом и ДВ, вводя препараты в течение 7 дней до тестирования.

Препарат РА анти-S100 обладал выраженной способностью улучшать обучение УРПИ и уменьшать гиперактивность животных, что выражалось в увеличении по сравнению с контролем латентного времени захода в темную камеру в 3,4 раза и уменьшении числа перемещений между освещенной платформой и темной камерой в 3 раза. По влиянию на обучение РА анти-S100 превосходил фенибут [42].

*Амнезия в условиях нарушения процесса выработки условного рефлекса или при его формировании с использованием субоптимального подкрепления*

Мнемоторпную активность РА анти-S100 изучали также в условиях нарушения формирования УРПИ и при незавершенном процессе его выработки [42]. Для этого белым беспородным крысам (возраст 30—35 дней) в течение 10 дней вводили РА анти-S100, пираретам или ДВ. Затем делали инъекцию скополамина и обучали УРПИ, либо только обучали УРПИ с использованием субоптимального подкрепления — в режиме, при котором наблюдалась недостаточная выработка рефлекса. Через сутки после обучения УРПИ оценивали сохранность мнестических процессов.

На обеих моделях был отмечен положительный мнемоторпный эффект тестируемых препаратов. Так, в первом случае РА анти-S100 и пираретам увеличивали латентный период захода в камеру, где ранее наносилось электроболевое раздражение, соответственно в 8,6 и

8,9 раза; во втором — показатели превышали значение в контроле в 4 и 2 раза.

***Профилактическая и терапевтическая активность РА анти-S100 в условиях формирования патологической зависимости и абстиненции***

Возникновение патологического влечения к алкоголю связывают с нарушением деятельности некоторых структур ствола мозга и лимбической системы, где находится так называемая «система подкрепления». Хроническая алкогольная интоксикация ассоциируется с патологическими изменениями деятельности кальциевых, калиевых и натриевых каналов. Этим объясняются грубые нарушения функционирования мозга, особенно резко проявляющиеся в первые дни после прекращения злоупотребления спиртными напитками. Хроническая алкоголизация приводит также к дисбалансу нейромедиаторных систем (ГАМК-, глутамат-, дофамин-, серотонинергической, опиоидной) [43].

В серии доклинических *in vivo* исследований РА анти-S100 было показано, что препарат препятствует формированию алкогольной зависимости:

1. РА анти-S100 оказывает тормозное влияние на реакцию самостимуляции латерального гипоталамуса [44], который входит в мезолимбическую систему позитивного подкрепления и участвует в формировании патологических зависимостей.

2. Препарат вызывает торможение патологического возбуждения перифорникальной области гипоталамуса, обусловленного острым или хроническим введением этанола или его отменой [45].

3. РА анти-S100 нормализует уровень биогенных моноаминов в гипоталамусе, гиппокампе и периферической крови, измененный в результате хронической алкоголизации животных [46].

Показанная *ex vivo* в исследованиях на нейронах подглоточного комплекса ганглиев виноградной улитки способность РА анти-S100 изменять вольт-амперные характеристики мембран, а также установленная в исследованиях на переживающих срезах гиппокампа крыс способность влиять на индукцию ДПТП является дополнительным свидетельством воздействия препарата на нейрональную пластичность, процессы обучения и памяти, формирование аддикций [17, 47].

***Отсутствие седативной и миорелаксантной активности у РА анти-S100***

*Оценка возможного седативного действия*

Наличие у РА анти-S100 седативного или стимулирующего действия оценивали по способности препарата вызывать угнетение или активацию двигательных поведенческих реакций ориентировочно-исследовательского поведения в тесте ОП.

Исследование проводили на беспородных белых крысах-самцах (230—250 г). Перед тестированием животным вводили РА анти-S100, диазепам или ДВ. О седативном эффекте судили по уменьшению горизонтальной активности крыс [47].

Препарат РА анти-S100 не увеличивал и не уменьшал двигательную активность крыс по сравнению с контролем, тогда как диазепам уменьшал этот показатель в 1,5 раза [47]. Полученные данные свидетельствуют об отсут-

ствии у РА анти-S100 выраженного седативного действия, свойственного диазепаму.

#### *Оценка возможного миорелаксантного действия*

Наличие у РА анти-S100 миорелаксантного действия исследовали в тесте вращающегося стержня на беспородных белых крысах-самцах (230—250 г) [48]. Перед тестированием животным однократно вводили РА анти-S100, диазепам или ДВ. Затем крыс помещали на вращающийся стержень, регистрируя латентные периоды падений со стержня и число упавших животных.

Препарат РА анти-S100 не нарушал координацию движений и не оказывал миорелаксантного действия. Диазепам в противоположность РА анти-S100 оказывал отчетливое миорелаксантное действие [47].

#### *Изучение безопасности РА анти-S100 в токсикологических исследованиях*

Безопасность применения препаратов, содержащих РА анти-S100, изучали в соответствии с национальными [49, 50] и международными (ICH M3(R2) Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals, 2009) рекомендациями.

Оценивали наличие у РА анти-S100 острой токсичности (на половозрелых и неполовозрелых животных), кумуляции, хронической токсичности (на половозрелых и неполовозрелых животных), мутагенных свойств, репродуктивной токсичности (генеративная токсичность, эмбриофетальное и постнатальное развитие), аллергизирующих и иммунотоксических свойств. Кроме того, изучали местную переносимость препаратов.

В рамках проведенных исследований было показано отсутствие каких-либо токсических эффектов РА анти-S100 (даже при превышении дозы, рекомендованной для применения у человека, более чем в 1000 раз). Полученные результаты позволили отнести препараты тенотен, тенотен детский, диваза, бризантин, колофорт и пропротен-100, активным компонентом которых является РА анти-S100, к 4-му классу (малоопасные вещества, ГОСТ 12.1.007-76).

#### *Механизм действия РА анти-S100*

Основные компоненты механизма реализации эффектов РА анти-S100 были установлены при исследовании влияния препарата на такие значимые звенья нейромедиаторных систем, как ГАМК-, серотонин-, дофамин- и глутаматергическая, сигма1-рецепторная, а также при оценке биоэлектрической активности мозга (ЭЭГ) под действием препарата.

#### *ГАМКергическая система в механизме действия РА анти-S100*

ГАМК — основной тормозной медиатор в ЦНС, играет ведущую роль в патогенезе тревоги, судорог и других невротических и неврологических состояний. С усилением ГАМКергического торможения связывают механизм действия многих из применяемых в настоящее время анксиолитических препаратов [51].

*ГАМК-А-ергическая система.* Для оценки роли ГАМК-А-ергической системы в реализации анксиолитического эффекта РА анти-S100 использовали ГАМК-А-ергические

анализаторы в условиях модели конфликтной ситуации по Vogel [52].

Исследование проводили на беспородных белых крысах-самцах (230—250 г). Перед тестированием животным однократно вводили РА анти-S100, диазепам, мексидол или ДВ. Для блокады ГАМК-А-рецепторов и хлорного канала ГАМК-бензодиазепинового рецепторного комплекса одновременно с тестируемыми препаратами вводили соответственно бикукуллин или пикротоксин.

При блокаде ГАМК-А-рецептора отмечалось снижение антиконфликтного действия РА анти-S100 в 1,8 раза, диазепам — в 2,0 раза и мексидола — в 1,9 раза; при блокаде хлорного канала — в 1,6, 2,4 и 2,4 раза соответственно [52]. Полученные данные указывают на вовлечение вышеуказанных субъединиц ГАМК-бензодиазепинового хлор-ионофорного рецепторного комплекса в реализацию анксиолитического действия РА анти-S100.

*ГАМК-В-ергическая система.* Для оценки роли ГАМК-В-ергической системы в реализации анксиолитического и антидепрессивного эффектов РА анти-S100 использовали ГАМК-В-ергические анализаторы в условиях модели конфликтной ситуации по Vogel и метода вынужденного плавания в сосуде со свободно вращающимися колесами по Nomura [53].

Перед тестированием беспородным белым крысам-самцам (200—250 г) однократно вводили РА анти-S100, диазепам, амитриптилин или ДВ на фоне предварительного введения баклофена — избирательного агониста ГАМК-В-рецепторов, или факлофена — антагониста ГАМК-В-рецепторов.

В тесте конфликтной ситуации по Vogel баклофен снижал анксиолитический эффект РА анти-S100 в 1,2 раза и не влиял на эффект диазепам. Факлофен в 1,4 раза увеличивал анксиолитический эффект РА анти-S100. При этом ни один из лигандов не влиял на эффект диазепам, что свидетельствует об отсутствии вовлеченности ГАМК-В-медиаторной системы в механизм действия бензодиазепиновых транквилизаторов [53].

В тесте вынужденного плавания баклофен и факлофен снижали антидепрессивный эффект РА анти-S100 в 1,5 и 2 раза, соответственно, тогда как на эффективность амитриптилина эти лиганды воздействия не оказывали [53].

Таким образом, было показано, что ГАМК-В-ергическая система вовлечена в реализацию как анксиолитического, так и антидепрессивного эффектов РА анти-S100.

В *in vitro* исследовании изучали способность РА анти-S100 влиять на количество связываний стандартных лигандов с соответствующими рецепторами к ГАМК (радиолигандным методом) и изменять выраженность эффекта стандартного агониста ГАМК- $V_{1A/B2}$ -рецепторов (с помощью функционального анализа включения [ $^{35}S$ ] GTPγS в каскад протекающих в экспериментальных образцах реакций) [54].

Исследование проводили на мембранах клеток китайского хомьячка (СНО), СНО-К1 и человеческих эмбриональных клеток почек (НЕК293), сравнивая активность РА анти-S100 с ДВ.

Показано, что в присутствии РА анти-S100 наблюдается уменьшение количества мест связываний стандартного лиганда с ГАМК- $V_{1A/B2}$ -рецептором на 25,8%, а также ослабление эффекта стандартного агониста ГАМК- $V_{1A/B2}$ -рецепторов на 30,2% [54].



### Серотонинергическая система в механизме действия РА анти-S100

Вовлеченность серотонинергической (5НТ-ергической) системы в реализацию эффектов РА анти-S100 изучали в экспериментах *in vivo* и *in vitro*.

Для *in vivo* экспериментов в качестве фармакологического анализатора использовали кетансерин — блокатор 5-НТ<sub>2</sub>/5-НТ<sub>1C</sub>-рецепторов, вовлеченных в генез как тревоги, так и депрессии, а также, учитывая дефицит 5НТ-системы при депрессиях, предшественник 5НТ — 5-окси-триптофан (5НТР) [55].

Анксиолитическое действие РА анти-S100 изучали с помощью метода конфликтной ситуации по Vogel [56]. Антидепрессивное действие веществ определяли с помощью метода вынужденного плавания в сосуде с колесами по Nomura [56]. Перед тестированием беспородным белым крысам-самцам (масса 200—250 г) однократно вводили РА анти-S100, диазепам или ДВ на фоне предварительного введения кетансерина или 5НТР.

Кетансерин и 5НТР снижали как анксиолитическое (в 2 и 1,3 раза соответственно), так и антидепрессивное действие РА анти-S100 (в 2 и 1,6 раза соответственно) [56].

Таким образом, было показано, что 5НТ-система вовлечена в реализацию как анксиолитического, так и антидепрессивного эффектов РА анти-S100.

В *in vitro* исследовании тестировали способность РА анти-S100 влиять на количество связываний стандартных лигандов с соответствующими рецепторами к 5НТ (радиолигандным методом) и способность изменять выраженность эффекта при связывании стандартных лигандов с их рецепторами (с помощью функционального анализа связывания [<sup>35</sup>S]GTPγS; мобилизационного кальциевого анализа; диэлектрической спектроскопии; или путем измерения внутриклеточной концентрации цАМФ с использованием технологии НТRF).

Эксперимент проводили на мембранах клеток китайского хомячка (СНО и СНО-К1), стабильно экспрессирующих человеческие 5НТ<sub>1A</sub><sup>-</sup>, 5НТ<sub>1B</sub><sup>-</sup>, 5НТ<sub>1D</sub><sup>-</sup>, 5НТ<sub>1E</sub><sup>-</sup>, 5НТ<sub>1F</sub><sup>-</sup>, 5НТ<sub>2A</sub><sup>-</sup>, 5НТ<sub>2B</sub><sup>-</sup>, 5НТ<sub>2Cedited</sub><sup>-</sup>, 5НТ<sub>3</sub><sup>-</sup>, 5НТ<sub>4c</sub><sup>-</sup>, 5НТ<sub>6</sub><sup>-</sup> или 5НТ<sub>7</sub>-рецепторы, сравнивая активность РА анти-S100 с ДВ [54].

Показано, что РА анти-S100 повышает количество связываний соответствующих стандартных лигандов с 5НТ<sub>1A</sub><sup>-</sup> (на 19,0%), 5НТ<sub>1F</sub><sup>-</sup> (на 42,0%), 5НТ<sub>2B</sub><sup>-</sup> (на 31,9%), 5НТ<sub>2Cedited</sub><sup>-</sup> (на 49,3%) и 5НТ<sub>3</sub><sup>-</sup> (на 20,7%) рецепторами. При этом препарат усиливает эффект агониста 5НТ<sub>1A</sub><sup>-</sup> рецепторов на 27,8% и уменьшает эффект агониста 5НТ<sub>1B</sub><sup>-</sup> рецепторов на 27,5% [54].

### Взаимодействие РА анти-S100 с рецепторами к дофамину

Эксперимент проводили *in vitro* по аналогии с изучением взаимодействия РА анти-S100 с рецепторами к 5НТ, оценивая способность препарата влиять на количество связываний стандартных лигандов с соответствующими рецепторами к дофамину (радиолигандным методом), а также способность изменять выраженность эффекта при связывании стандартных лигандов с их рецепторами (с помощью функционального анализа связывания [<sup>35</sup>S]GTPγS или путем измерения внутриклеточной концентрации цАМФ с использованием технологии НТRF) [54].

Объектом исследования были клетки или мембраны клеток СНО, СНО-К1, человеческие эмбриональные клетки почек (НЕК293) и гипофизарные опухолевые клетки крысы (GH4), стабильно экспрессирующие человеческие D<sub>1</sub><sup>-</sup>, D<sub>2L</sub><sup>-</sup>, D<sub>1</sub><sup>-</sup>, D<sub>2S</sub><sup>-</sup>, D<sub>3</sub><sup>-</sup>, D<sub>4,4</sub><sup>-</sup> или D<sub>5</sub>-рецепторы.

Препарат РА анти-S100 увеличивал количество мест связывания стандартного лиганда с D<sub>3</sub>-рецептором человека на 26,3% и уменьшал эффект агониста данного типа рецепторов на 32,8% [54].

### Взаимодействие РА анти-S100 с сигма-рецепторами

Сигма1-рецепторы оказывают модулирующее влияние на все основные нейромедиаторные системы: норадренергическую, серотонин-ергическую, дофаминергическую, холинергическую и NMDA-регулируемые глутаматные эффекты [57], в связи с чем лиганды сигма1-рецепторов обладают целым спектром психотропных эффектов.

Исследование активности РА анти-S100 проводили в сравнении с ДВ *in vitro* радиолигандным методом, используя клетки MCF-7 или Jurkat [54].

Препарат РА анти-S100 значительно (на 24,7—56,7%) уменьшал количество мест связывания стандартного лиганда с сигма1-рецептором человека.

### Взаимодействие РА анти-S100 с глициновым сайтом NMDA-рецепторов

Лиганды глицинового сайта NMDA-рецептора проявляют анксиолитические и антидепрессивные свойства [58]. Участие глицинового сайта NMDA-рецептора в реализации эффектов РА анти-S100 оценивали в экспериментах *in vitro* радиолигандным методом, используя клетки коры головного мозга крыс.

РА анти-S100 значительно уменьшал количество мест связывания лиганда с глициновым сайтом NMDA-рецептора [59].

### Биоэлектрическая активность мозга под действием РА анти-S100

Электрофизиологические механизмы действия РА анти-S100 изучали на основе анализа изменения биоэлектрической активности в различных структурах головного мозга крыс с использованием спектрально-когерентного анализа ЭЭГ.

Известно, что альфа-ритм имеет высокую корреляцию с тревожными состояниями: у пациентов с патологической тревогой часто наблюдается снижение мощности альфа-ритма. У здоровых людей также показана обратная зависимость степени выраженности альфа-ритма от уровня личностной тревожности. В ряде исследований показано, что усиление альфа- и тета-ритмов приводит к снижению тревоги. В то же время данные о влиянии анксиолитических препаратов на альфа-ритм неоднозначны. Усиление бета-активности является доказанным свойством анксиолитических препаратов, что связывают с их действием на ГАМК-А-рецепторы [60].

При исследовании влияния РА анти-S100 на биоэлектрическую активность мозга (ЭЭГ) беспородным белым крысам-самцам (200—250 г) вживляли долгосрочные электроды в сенсомоторную область коры, латеральное поле гипоталамуса и дорсальный гиппокамп [59]. Активность РА анти-S100 оценивали в сравнении с диазепамом

и ДВ, вводя препараты однократно или в течение 5 дней через 5—6 дней после операции.

РА анти-S100 и диазепам вызывали сходное повышение мощности альфа- и бета-ритмов в электроэнцефалограммах сенсомоторной области коры, латерального гипоталамуса и дорсального гиппокампа, что является электрофизиологическим коррелятом анксиолитического действия препаратов.

#### Клинические исследования

Экспериментально показанный широкий спектр фармакологической активности РА анти-S100 был многократно продемонстрирован в рамках контролируемых рандомизированных клинических исследований, проведенных в ведущих медицинских учреждениях РФ, а также за рубежом (Беларусь, Узбекистан, Украина). Данные исследования подтвердили эффективность применения препаратов тенотен, тенотен детский, диваза, бризантин, колофорт и пропротен-100 — лекарственных средств, активным компонентом которых являются РА анти-S100, в неврологической и психиатрической практике, в терапии невротических расстройств, соматических заболеваний, а также у здоровых — в качестве антистрессорных препаратов.

Так, для РА анти-S100 (отдельно или в составе комплексных препаратов) были показаны анксиолитический, ноотропный, антиамнестический, стресс-протективный, противогипоксический, нейропротективный, антиастенический и антидепрессивный эффекты при задержках психоречевого развития у детей с последствиями перинатального поражения ЦНС [61, 62]; при СДВГ [63—68]; невротических (тики, энурез) [63, 69—74] и психических расстройствах (комплексные нарушения с клинически выраженной тревогой); тревожных расстройствах; головных болях напряжения и нарушениях сна [75, 76]; специфических расстройствах развития учебных навыков [77]; астеновегетативном синдроме [78—82]; нарушениях вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы (вегетативная дистония, дисфункция синусового узла) [78, 83—85] и желудочно-кишечного тракта [86]; дискинезии желчевыводящих путей; бронхиальной астме [87], ночных энурезах [63]. У взрослых пациентов эффективность РА анти-S100 была показана при лечении психовегетативных нарушений при синдроме вегетативной дисфункции (психовегетативные пароксизмы, головные боли напряжения, тревожно-депрессивный синдром) и органических заболеваниях ЦНС (дисциркуляторная энцефалопатия I—II ст. в сочетании с тревожно-депрессивным синдромом) [88, 89]; в комплексной терапии преходящих нарушений мозгового кровообращения [90]; в комплексной терапии тревожных состояний у больных с цереброваскулярной недостаточностью [91], в том числе на фоне церебрального атеросклероза и гипертонической энцефалопатии [92, 93]; в терапии соматических заболеваний (патологии сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта) [94—108]; в терапии невротических расстройств [109].

Ряд клинических исследований РА анти-S100 показал, что препарат также эффективен при терапии различных аддикций: в частности никотиновой зависимости, алкогольного абстинентного синдрома (легкая/средняя

тяжесть) и при постабстинентных расстройствах на этапе формирования ремиссии. Прием препарата сопровождался увеличением числа пациентов, отказавшихся от курения в процессе терапии, без развития клинически значимого синдрома отмены (признаки абстиненции достаточно быстро угасали в процессе терапии) [110]. Препарат улучшал физическое и ментальное здоровье пациентов, что, наряду со снижением никотиновой зависимости, значительно повышало качество их жизни. При алкогольном абстинентном состоянии РА анти-S100 оказывал анксиолитическое [45, 111—117], антидепрессивное [45, 112—116], антиастеническое [45, 112—116, 118] и вегетостабилизирующее [45, 111—119] действия. В постабстинентном состоянии РА анти-S100 снижал выраженность патологического влечения к алкоголю, помогал купировать нарушения сна [116, 120], нейровегетативные [115, 116, 120] и аффективные расстройства [116, 120]. Применение препарата в комплексе с традиционными методами купирования тяжелых состояний позволяло существенно уменьшить объем медикаментозной терапии [117]. Положительный клинический эффект РА анти-S100 при алкоголизме коррелировал со статистически значимым повышением уровня естественных антител к белку S100 на фоне повышения концентрации IgG, что является благоприятным прогностическим признаком [121, 122].

Анксиолитическое и стресс-протекторное действие РА анти-S100 было показано и при использовании его перед стоматологическими вмешательствами, в предоперационной подготовке пациентов при отоларингологической патологии [22, 123—132].

Важно отметить, что во всех проведенных клинических исследованиях одновременно с эффективностью оценивали и безопасность применения препаратов тенотен, тенотен детский, диваза, бризантин, колофорт и пропротен-100. Ни в одном из исследований частота нежелательных явлений в группе активного препарата не превышала таковую в группе сравнения и не повлекла за собой отмены лечения. Формирования зависимости к препаратам не наблюдалось. Клинически значимых негативных изменений лабораторных показателей (клинического и биохимического анализов крови, клинического анализа мочи) на фоне приема препаратов не выявлено.

Таким образом, благодаря широкому спектру фармакологической активности, тенотен, тенотен детский, диваза, бризантин, колофорт и пропротен-100 рекомендованы при стрессорных расстройствах с повышенной нервной напряженностью, раздражительностью, тревогой и вегетативными реакциями; невротических и неврозоподобных состояниях, психосоматических заболеваниях; при умеренно выраженных органических поражениях ЦНС, в том числе травматического и дисциркуляторного происхождения, сопровождающихся неустойчивостью эмоционального фона, раздражительностью, снижением памяти, вегетативными нарушениями; при синдроме дефицита внимания и гиперактивности; при никотиновой зависимости и алкогольном абстинентном синдроме. При этом отсутствие у препаратов седативного и миорелаксантного эффектов позволяет назначать их лицам, чья деятельность требует повышенного внимания и быстрой психической и двигательной реакции.

## ЛИТЕРАТУРА

- Board E. *Global burden of mental disorders and the need for a comprehensive, coordinated response from health and social workers at the country level: report by the Secretariat*. 2011. Доступно по: [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/EB130/B130\\_9-en.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB130/B130_9-en.pdf). Ссылка активна на 29.12.15.
- Carson A. Neurological disease, emotional disorder, and disability: they are related: a study of 300 consecutive new referrals to a neurology outpatient department. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2000;68(2):202-206. doi:10.1136/jnnp.68.2.202.
- Сыропятов О.Г., Дзержинская Н.А., Аладышева Е.И. *Основы психотерапии: пособие для врачей*. Киев: Наука Світ; 2007.
- Michetti F, Corvino V, Geloso MC, Lattanzi W, Bernardini C, Serpero L, Gazzolo D. The S100B protein in biological fluids: more than a lifelong biomarker of brain distress. *Journal of Neurochemistry*. 2012;120(5):644-659. doi:10.1111/j.1471-4159.2011.07612.x.
- Donato R, Sorci G, Riuizi F, Arcuri C, Bianchi R, Brozzi F, Tubaro C, Giambanco I. S100B's double life: Intracellular regulator and extracellular signal. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Molecular Cell Research*. 2009;1793(6):1008-1022. doi:10.1016/j.bbamcr.2008.11.009.
- Kubista H, Donato R, Hermann A. S100 calcium binding protein affects neuronal electrical discharge activity by modulation of potassium currents. *Neuroscience*. 1999;90(2):493-508. doi:10.1016/s0306-4522(98)00422-9.
- Michetti F, Massaro A, Murazio M. The nervous system-specific S-100 antigen in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *Neuroscience Letters*. 1979;11(2):171-175. doi:10.1016/0304-3940(79)90122-8.
- Korfias S, Stranjalis G, Papadimitriou A, Psachoulia C, Daskalakis G, Antsaklis A, Sakas DE. Serum S-100B Protein as a Biochemical Marker of Brain Injury: A Review of Current Concepts. *CMC*. 2006;13(30):3719-3731. doi:10.2174/092986706779026129.
- Павлушкина Л., Черневская Е., Дмитриева И., Белобородова Н. Биомаркеры в клинической практике. *Поликлиника*. 2013(3):10-14.
- Rothermundt M, Arolt V, Wiesmann M, Missler U, Peters M, Rudolf S, Kirchner H. S-100B is increased in melancholic but not in non-melancholic major depression. *Journal of Affective Disorders*. 2001;66(1):89-93. doi:10.1016/s0165-0327(00)00321-9.
- Bell K, Shokrian D, Potenzieri C, Whitaker-Azmitia P. Harm Avoidance, Anxiety, and Response to Novelty in the Adolescent S-100β Transgenic Mouse: Role of Serotonin and Relevance to Down Syndrome. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28(10):1840-1845. doi:10.1038/sj.npp.1300242.
- Ackermann GE, Marenholz I, Wolfer DP, Chan WY, Schäfer B, Erne P and Heizmann C.W. S100A1-deficient male mice exhibit increased exploratory activity and reduced anxiety-related responses. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Molecular Cell Research*. 2006;1763(11):1307-1319. doi:10.1016/j.bbamcr.2006.08.048.
- Scaccianoce S, Del Bianco P, Pannitteri G, Passarelli F. Relationship between stress and circulating levels of S100B protein. *Brain Research*. 2004;1004(1-2):208-211. doi:10.1016/j.brainres.2004.01.028.
- Margis R, Zanatto VC, Tramontina F, Vinade E, Lhullier F, Portela LV, Souza DO, Dalmaz C, Kapczinski F, Gonçalves CA. Changes in S100B cerebrospinal fluid levels of rats subjected to predator stress. *Brain Research*. 2004;1028(2):213-218. doi:10.1016/j.brainres.2004.09.013.
- Gazzolo D, Vinesi P, Marinoni E, Di Iorio R, Marras M, Lituania M, Bruschetti P, Michetti F. S100B protein concentrations in cord blood: correlations with gestational age in term and preterm deliveries. *Clinical Chemistry*. 2000;46(7):998-1000.
- Эпштейн О.И., Штарк М.Б., Дыгай А.М., Сергеева С.А., Гольдберг Е.Д., Петров В.И. *Фармакология сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функций*. М.: Издательство РАМН; 2005.
- Влияние различных разведений потенцированных антител к мозгоспецифическому белку S-100 на динамику посттетанической потенциации в переживающих срезах гиппокампа. *Пропротен-100. Сверхмалые дозы аффинно очищенных антител к белку S-100. Сборник статей*. 2002:42-47.
- Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*. Часть первая. М.: Гриф и К; 2012:264-275.
- Voronina TA, Sergeeva SA, Martyushev-Poklad AV, Duguna JL, Epstein OI. Antibodies to S-100 protein in anxiety-depressive disorders in experimental and clinical conditions. In: *Animal models in biological psychiatry*, Nova Science Publishers Inc.; 2006:137-152.
- Коплик Е.В., Салиева Р.М., Горбунова А.В. Тест «открытого поля» как прогностический критерий устойчивости крыс линии Вистар к эмоциональному стрессу. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 1995;45(4):775-781.
- Воробьева О.В. Стресс-индуцированные психовегетативные реакции. *Русский медицинский журнал*. 2005;13(12):798.
- Ларенцова Л.И., Гринин В.М., Фокина Т.Ю., Воронина Т.А., Хейфец И.А., Сергеева С.А. Экспериментально-клиническое изучение тенотена (антитела к мозгоспецифическому белку S-100) и возможности его применения в качестве средства премедикации на амбулаторном стоматологическом приеме. *Российская стоматология*. 2008;1:48-51.
- Anokhin KV, Ryabinin AE. Expressions of c-fos and c-jun genes in the neocortex and hippocampus of mice after passive avoidance learning. *International Journal of Memory*. 1993;1:67-70.
- Умрюхин П.Е., Хейфец И.А., Сергеева С.А., Эпштейн О.И., Судачков К.В. Действие субнанолярных концентраций антител к белку S-100 на стрессиндуцированную экспрессию раннего гена c-fos в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса у крыс. *Функциональные системы организма в норме и при патологии. Сборник научных трудов*. 2008;348-353.
- Судачков К.В. *Индивидуальная устойчивость к эмоциональному стрессу*. М.: Горизонт; 1998.
- Умрюхин А.Е., Эпштейн О.И., Чекмарева Н.Ю., Хейфец И.А., Судачков К.В. Тенотен как антистрессорный фактор. *Труды научного совета по экспериментальной и прикладной физиологии «Системная саморегуляция функций организма»*. 2011;16:226-238.
- Эпштейн О.И., Молодавкин Г.М., Воронина Т.А., Сергеева С.А. Антидепрессивные свойства пропротена и амитриптилина: сравнительное экспериментальное исследование. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2003;145(прил 1):34-36.
- Воронина Т.А., Хейфец И.А., Молодавкин Г.М., Дугина Ю.Л., Бородавкина М.В., Сергеева С.А., Эпштейн О.И. Антиагрессивная активность антител к белку S-100 в сверхмалых дозах. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2009;148:167-169.
- Скорыходов А.П. Ишемический и геморрагический инсульт — опыт нейропротективной и нейротрофической терапии. *Медицинская кафедра*. 2005;3:144-150.
- Воронина Т.А., Хейфец И.А., Дугина Ю.Л., Сергеева Ю.Л., Эпштейн О.И. Изучение эффективности препарата сверхмалых доз антител к S-100 в условиях экспериментальной модели геморрагического инсульта. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины (приложение)*. 2009;148(8):170-173.
- Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*. Часть первая. М.: Гриф и К; 2012:276-298.
- Исмаилов М.Ф. Ишемический мозговой инсульт: терминология, эпидемиология, принципы диагностики, патогенетические подтипы, терапия острого периода заболевания. *Неврологический вестник им. В.М. Бехтерева*. 2005;37:67-76.
- Романова Г.А., Воронина Т.А., Сергеева С.А., Барсков И.В., Дугина Ю.Л., Эпштейн О.И. Исследование противоишемического, нейропротекторного действия пропротена. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2003;1:123-125.
- Моргун А.В. Модели ишемии головного мозга на клеточных культурах (обзор литературы). В сборнике «Международная заочная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы современной медицины»». Новосибирск: 2013;45-56. Доступно по: <http://sibac.info/index.php/2009-07-01-10-21-16/5987-2013-01-23-18-57-43>. Ссылка активна на 29.12.15.

35. Grimbley C, Martin B, Karpinski E, Harvey S. Growth Hormone Production and Action in N1E-115 Neuroblastoma Cells. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2009;39(1-2):117-124. doi:10.1007/s12031-009-9194-7.
36. Панкова Т.М., Старостина М.В., Штарк М.Б., Эпштейн О.И. Нейропротекторное действие сверхмалых доз антител к белку S100 в культуре нейробластом при депривации кислорода и глюкозы. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2007;144(9):260-263.
37. Гилерович Е.Г., Федорова Е.А., Абдурасулова И.Н., Карпенко М.Н., Соколов А.В., Захарова Е.Т., Житнухин Ю.Л., Коржевский Д.Э., Васильев В.Б. Анализ морфологических проявлений воспалительной реакции в спинном мозгу крыс Вистар на экспериментальной модели. *Морфология*. 2010;137(5):16-20.
38. Ганина К.К., Дугина Ю.Л., Жавберт Е.С., Эпштейн О.И., Эртузун И.А., Абдурасулова И.Н. Релиз-активные антитела к белку S100 способны корректировать течение экспериментального аллергического энцефаломиелита. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;6:110-114.
39. Claus J, Ludwig C, Mohr E, Giuffra M, Blin J, Chase T. Nootropic drugs in Alzheimer's disease: Symptomatic treatment with pramiracetam. *Neurology*. 1991;41(4):570-570. doi:10.1212/wnl.41.4.570.
40. Воронина Т.А., Белопольская М.В., Хейфец И.А., Дугина Ю.Л., Сергеева С.А., Эпштейн О.И. Изучение действия сверхмалых доз антител к S-100 при нарушении когнитивных функций, эмоционального и неврологического статусов в условиях экспериментальной модели болезни Альцгеймера. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины (приложение)*. 2009;148(8):174-176.
41. Заваденко Н.Н., Белоусов Ю.Б., Петрухин А.С., Суворинова Н.Ю. Фармакотерапия гиперактивности с дефицитом внимания у детей: зарубежный и российский опыт. *Фарматека*. 2006;7:62-70.
42. Воронина Т.А., Молодавкин Г.М., Бородавкина М.В., Хейфец И.А., Дугина Ю.Л., Сергеева С.А. Ноотропный и антиамнестический эффекты тенотена детского у неполовозрелых крысят. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2009;148:164-166.
43. Иванец Н.Н. *Лекции по наркологии. Издание второе, переработанное и расширенное*. М.: Ноллидж; 2000.
44. Эпштейн О.И., Воробьева Т.М., Гейко В.В., Пан И.Р., Берченко О.Г. Сверхмалые дозы нейротропных веществ и антител к ним: влияние на мозговую систему положительного эмоционального подкрепления. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины (приложение)*. 2003;42-44.
45. Штарк М.Б., Эпштейн О.И., Воробьева Т.М. Опыт применения препарата пропротен 100 для лечения алкогольного абстинентного синдрома. *Наркология*. 2002;3:9-12.
46. Титкова А.М., Пан И.Р., Эпштейн О.И. Потенцированные антитела к мозгоспецифическому белку S100: влияние на систему биогенных моноаминов и интенсивность ПОУ у крыс в условиях алкоголизации. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины (приложение)*. 2003;28-30.
47. Эпштейн О.И., Гайнутдинов Х.Л., Штарк М.Б. Влияние гомеопатических доз антител к антигену S-100 на электрические характеристики нейрональных мембран. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1999;4:466-467.
48. Воронина Т.А., Молодавкин Г.М., Сергеева С.А., Эпштейн О.И. Анксиолитический эффект «Пропротена» в условиях наказуемого и ненаказуемого поведения. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины (приложение)*. 2003;31-33.
49. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*. Часть первая. М.: Гриф и К; 2012.
50. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*. Под ред. Хабриева Р.У. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ОАО Издательство «Медицина»; 2005.
51. Александровский Ю.А. *Пограничные психические расстройства*. Руководство для врачей. М. ГЭОТАР-Медиа; 2007.
52. Воронина Т.А., Молодавкин Г.М., Сергеева С.А., Эпштейн О.И. ГАМК-ергическая система в реализации анксиолитического действия «Пропротена»: экспериментальное исследование. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины (приложение)*. 2003;37-39.
53. Хейфец И.А., Молодавкин Г.М., Воронина Т.А., Дугина Ю.Л., Сергеева С.А., Эпштейн О.И. Участие ГАМК-В-системы в механизме действия антител к белку S-100 в сверхмалых дозах. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2008;145:552-554.
54. Gorbunov E, Ertuzun I, Kachaeva E, Tarasov S, Epstein O. In vitro screening of major neurotransmitter systems possibly involved in the mechanism of action of antibodies to S100 protein in released-active form. *NDT*. 2015;2837. doi:10.2147/ndt.s92456.
55. Eison M. Serotonin. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 1990;10(Suppl):26-30. doi:10.1097/00004714-199006001-00006.
56. Хейфец И.А., Дугина Ю.Л., Воронина Т.А., Молодавкин Г.М., Мартюшев-Поклад А.В., Сергеева С.А. Участие серотонинергической системы в механизме действия антител к белку S-100 в сверхмалых дозах. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2007;143:535-537.
57. Hayashi T, Su T. The potential role of sigma-1 receptors in lipid transport and lipid raft reconstitution in the brain: Implication for drug abuse. *Life Sciences*. 2005;77(14):1612-1624. doi:10.1016/j.lfs.2005.05.009.
58. Беспалов А.Ю., Звартау Э.Э. Нейропсихофармакология антагонистов NMDA-рецепторов. СПб.: Невский диалект; 2000.
59. Эртузун И.А. *Механизмы анксиолитического и антидепрессантного действия Тенотена (экспериментальное исследование)*: Дис. ... канд. мед. наук. Томск. 2012. Доступно по: <http://www.dissercat.com/content/mekhanizmu-anksioliticheskogo-i-antidepressantnogo-deistviya-tenotena-eksperimentalnoe-issle>. Ссылка активна на 29.12.15.
60. Krijzer F, Hertmann W. *Advances In Pharmacology-EEG*. [S.l.]: International Pharmacology-EEG Group; 1996.
61. Шалимов В.Ф., Нестеровский Ю.Е. Опыт применения препарата Тенотен детский у детей с задержкой психического развития церебрально-органического генеза. *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия*. 2012;2:24-33.
62. Ковалева А.М., Полевиченко Е.В. Возможности коррекции речевого развития у детей с включением в схему лечения препарата тенотен. *Главный Врач юга России*. 2010;1:28-29.
63. Джанумова Г.М., Будкевич А.В., Иванов Л.Б. Тенотен детский в терапии ночного энуреза у детей. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2010;71-75.
64. Заваденко Н.Н., Суворинова Н.Ю. Лечение синдрома дефицита внимания с гиперактивностью Тенотеном детским результаты двойного слепого плацебоконтролируемого рандомизированного исследования. *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия*. 2010;5:60-65.
65. Ретюнский К.Ю., Петренко Т.С. Обоснование принципов комплексной терапии и реабилитации детей с гиперкинетическим расстройством. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2012;1:16-20.
66. Ретюнский К.Ю., Петренко Т.С. Поиск новых возможностей эффективной и безопасной терапии гиперкинетического расстройства у детей. *Современная терапия психических расстройств*. 2010;1:26-30.
67. Петренко Т.С., Ретюнский К.Ю. Сравнительная эффективность метода симпатокоррекции в терапии гиперкинетического расстройства у детей. *Уральский медицинский журнал*. 2011;11:22-28.
68. Гузева В.В., Гузева О.В., Новикова Н.Е. Оценка и коррекция проявления синдрома дефицита внимания и гиперактивности у детей. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2011;1:81-86.
69. Джанумова Г.М., Будкевич А.В., Пилина Г.С. Терапия тикозных гиперкинезов с коморбидным синдромом гиперактивности с дефицитом внимания у детей. *Лечащий врач*. 2013;9:1-5.
70. Джанумова Г.М., Иванов Л.Б., Будкевич А.В. Опыт применения тенотена при лечении тикозных гиперкинезов у детей. *Функциональная диагностика*. 2010;2:53-57.
71. Будкевич А.В., Иванов Л.Б., Джанумова Г.М. Динамика электроэнцефалографических показателей на этапах лечения энуреза у детей тенотеном детским. *Функциональная диагностика*. 2011;2:57-64.
72. Заваденко Н.Н., Доронина О.Б., Нестеровский Ю.Е. Хронические тики и синдром Туретта у детей и подростков особенности диагно-

- стики и лечения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;1:102-109.
73. Иванов Л.Б., Будкевич А.В., Джанумова Г.М. Биоэлектрическая активность головного мозга при лечении тикозных гиперкинезов у детей тенотеном детским (клинико-электроэнцефалографическое исследование). *Функциональная диагностика*. 2010;2:26-37.
  74. Прусаков В.Ф., Джанумова Г.М. Опыт применения препарата Тенотен детский в терапии гиперактивного мочевого пузыря у детей. *Практическая медицина*. 2014;9:13-18.
  75. Рачин А.П., Аверченкова А.А. Опыт применения препарата Тенотен детский при головных болях напряжения у подростков в сочетании с синдромом вегетативной дистонии. *Вестник семейной медицины*. 2010;2:44-48.
  76. Бархатов М.В., Бархатова С.Ю., Носырев А.В., Зорин Н.А., Бородавкина М.В., Хейфец И.А., Качанова М.В., Сабанов Л.В. Применение препарата Тенотен детский в терапии хронических головных болей напряжения. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2009;148(8):85-87.
  77. Тарасова О.Н., Шалимов В.Ф. Опыт применения препарата Тенотен детский в терапии расстройств развития учебных навыков у детей. *Эффективная фармакология*. 2015;1:10-19.
  78. Галактионова М.Ю., Пан И.Р. Эффективность использования препарата «Тенотен детский» при лечении синдрома вегетативной дисфункции у детей и подростков. *Педиатрия*. 2010;89:87-91.
  79. Гузева В.В., Гузева О.В. Оценка и коррекция вегетативного гомеостаза у детей с синдромом вегетативной дисфункции. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2011;1:43-46.
  80. Лобов М.А., Борисова М.Н., Осипова О.В., Пантелеева М.В., Тараканова Т.Ю. Монотерапия препаратом «Тенотен детский» при синдроме вегетативной дистонии. *Педиатрия*. 2008;87:112-114.
  81. Михайлова Е.В., Ильичева Т.Г. Астеновегетативный синдром у детей после перенесенных инфекционных заболеваний. *Лечащий врач*. 2009;8:68-71.
  82. Михайлова Е.В., Ильичева Т.Г. Психовегетативный синдром у детей после перенесенных нейронинфекций и методы его коррекции. *Лечебное дело*. 2011;1:36-42.
  83. Остроухова И.П., Васильева Т.М. Опыт применения Тенотена детского в терапии функциональных кардиопатий. *Эффективная фармакология*. 2013;50:34-37.
  84. Зубов Е.В., Ершова О.А., Лобанова Е.В., Андрианова Е.Н. Возможности терапевтической коррекции вегетативной дисфункции синусового узла у детей. *Педиатрия*. 2010;89:57-60.
  85. Бабаян М.Л. Современные подходы к терапии функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у детей. *Научно-практический медицинский журнал «Доктор Ру»*. 2012;3:20-26.
  86. Галеева Р.Т., Долгушкина Г.В., Астафьева А.Н., Алленова Ю.Е., Погребняк О.С. «Тенотен детский» в лечении дискинезии желчевыводящих путей по гиперкинетическому типу. Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных. XV Межрегиональная научно-практическая конференция ГОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»; Ноябрь 21, 2011; Пенза. Доступно по: <http://piuv.ru/catalog/product/49>. Ссылка активна на 28.12.15.
  87. Акатова А.А., Коньшина Н.В., Аминова А.И. Эффективность применения ноотропов в коррекции нарушений эмоционально-волевой сферы и когнитивных функций у детей с бронхиальной астмой. *Медицинская наука и образование Урала*. 2012;13:103-106.
  88. Шварков С.Б., Ширшова Е.В., Кузьмина В.Ю. Сверхмалые дозы антител к белку S100 в терапии вегетативных расстройств и тревоги у больных с органическими и функциональными заболеваниями ЦНС. *Лечащий врач*. 2008;8:83-85.
  89. Доронин Б.М., Грибачева И.А., Муляров Д.Ф., Доронин В.Б. Психологическая составляющая качества жизни у больных дисциркуляторной энцефалопатией I—II степени при лечении препаратом «Тенотен». *Научно-практический медицинский журнал «Доктор Ру» — Неврология Психиатрия*. 2008;4:1-4.
  90. Амосов М.Л., Салеев Р.А., Зарубина Е.В., Макарова Т.В. Применение препарата Тенотен при лечении эмоциональных расстройств у пациентов с преходящими нарушениями мозгового кровообращения. *Российский психиатрический журнал*. 2008;3:72-75.
  91. Серова Л.Д. Тенотен в комплексной терапии цереброваскулярной недостаточности у пожилых больных. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2009;4:41-44. doi: 10.14412/2074-2711-2009-22.
  92. Воробьева О.В., Камчатнов П.Р., Рачин А.П. Эффективность и безопасность нового нейротропного лекарственного препарата Диваза в комплексной терапии хронической ишемии головного мозга. *Эффективная фармакология*. 2014;31:42-48.
  93. Камчатнов П.Р., Воробьева О.В., Рачин А.П. Коррекция эмоциональных и когнитивных нарушений у пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;4:52-57.
  94. Симаненков В.И., Порошина Е.Г., Ванчакова Н.П., Попов А.П. Лечение пациентов с тревожными расстройствами в общесоматической практике. Методические рекомендации. СПб.; 2007.
  95. Симаненков В.И., Порошина Е.Г., Тихонов С.В. Применение препарата тенотен в комплексной терапии гипомоторных дискинезий желчевыводящих путей. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2009;148:97-99.
  96. Симаненков В.И., Порошина Е.Г., Тихонов С.В., Соловьева О.И. Влияние Тенотена на течение гипомоторных дискинезий желчевыводящих путей. *Поликлиника*. 2007;5:14-17.
  97. Карпин В.А., Бурмасова А.В., Воронова Е.И. Влияние Тенотена на нейровегетативный статус и консолидацию ремиссии у больных хроническим гастродуоденитом и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. *Поликлиника*. 2010;1:78-83.
  98. Карпин В.А., Шувалова О.И., Бурмасова А.В. Комплексная терапия больных ранними формами артериальной гипертензии. *Лечащий врач*. 2012;2:116-119.
  99. Цуканов В.В., Куперштейн Е.Ю., Шарыпова В.Н. Эффективность применения противотревожного препарата Тенотен в составе комплексной терапии у пациентов с Helicobacter Pylori — ассоциированной язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. *Поликлиника*. 2008;2:52-53.
  100. Ванчакова Н.П., Попов А.П. Тенотен в терапии тревожных расстройств у пациентов с гипертонической болезнью и ИБС. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2009;148:91-93.
  101. Ванчакова Н.П., Попов А.П. Тревожные расстройства у пациентов с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца и опыт их коррекции Тенотеном. *Поликлиника*. 2007;2:56-60.
  102. Матюшин Г.В., Юрин В.В., Головенкин С.Е., Савченко Е.А., Кускаев А.П. Опыт применения анксиолитического средства в терапии больных с экстрасистолией и пароксизмальными наджелудочковыми тахикардиями. *Лечащий врач*. 2009;2:76-78.
  103. Никольская И.Н., Гусева И.А., Близнаевская Е.В., Третьякова Т.В. Клинические эффекты противотревожного препарата тенотен в комплексной терапии гипертонической болезни. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2009;148:94-96.
  104. Никольская И.Н., Гусева И.А., Близнаевская Е.В., Третьякова Т.В. Роль тревожных расстройств при гипертонической болезни и возможности их коррекции. *Лечащий врач*. 2007;3:89-90.
  105. Ромасенко Л.В., Недоступ А.В., Артюхова М.Г., Пархоменко И.М. Применение препарата «Тенотен» при лечении невротических расстройств у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. *Российский психиатрический журнал*. 2007;2:81-84.
  106. Мухаметшина Э.И., Яхин К.К. Применение антител к мозгоспецифическому белку S-100 при лечении невротических расстройств у пациентов с заболеваниями пищеварительной системы. *Клиницист*. 2008;1:54-57.
  107. Авалуева Е.Б., Адашева Т.В., Бабаева А.Р., Бурдина Е.Г., Киреева Н.В., Ленская Л.Г., Осадчук М.А., Пахомова И.Г., Попова Л.И., Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Шварц Ю.Г., Мысливец А.А., Андрианова Е.Н. Эффективность и безопасность применения Колофорта при синдроме раздраженного кишечника: итоги многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования. *Гастроэнтерология*. 2014;1:36-43.
  108. Самсонов А.А., Решетова Т.В., Казюлин А.Н. Синдром раздраженного кишечника: новые ответы на старые вопросы. *Гастроэнтерология*. 2015;2:2-3.

109. Семке В.Я., Куприянова И.Е., Семке В.А., Дашиева Б.А., Пан И.Р. Терапевтическая эффективность препарата Тенотен в амбулаторной психиатрической практике. *Медицина и качество жизни*. 2006;1(12):2-5.
110. Парашенко А.Ф., Кулдыркаева Е.В., Барыльник Ю.Б., Заярная И.И., Козырев О.А., Чижов Д.А., Агафьина А.С., Андрианова Е.Н. Бризантин — новый препарат для лечения никотиновой зависимости: результаты многоцентрового клинического исследования. *Полликлиника*. 2013;4:1-6.
111. Александрова Н.В., Гофман А.Г., Крылов Е.Н., Кожина Т.А., Эпштейн О.И., Яшкина И.В., Граженский А.В., Ханьков В.В., Шевелева О.С., Колодный В.М., Нижниченко Т.И. Спектр эффективности потенцированных препаратов при купировании синдрома отмены у больных алкогольной и героиновой зависимостью. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2002;12:85-93.
112. Пропротен-100 при купировании алкогольного абстинентного синдрома. *Пропротен-100. Сверхмалые дозы аффинноочищенных антител к белку S-100. Сборник статей*. 2002;5:145-149.
113. Сравнительная антидепрессивная и ноотропная активность «Пропротена-100» при лечении больных алкогольной зависимостью. *Новые лекарственные препараты (экспресс-информация)*. М. 2005;2:11-17.
114. Крылов Е.Н. Психотропная активность препарата «Пропротен-100». *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2003;1:144:97-101.
115. Кузембаева Л.Б. Применение препарата пропротен-100 при лечении больных алкоголизмом. *Вопросы наркологии Казахстана*. 2006;6(4):84-87.
116. Шуляк Ю.А., Иутин В.Г. Оценка эффективности применения препарата Пропротен-100 в постабстинентном периоде у больных алкоголизмом с тревожно-депрессивными расстройствами. *Наркология*. 2006;6:42-45.
117. Зильберблат Г.М., Войтюк Г.И., Гнатенко М.А. Опыт применения препарата пропротен-100. *Архив психиатрии*. 2002;2(29):76-77.
118. Гофман А.Г., Пятницкая И.Н., Валентик Ю.В., Крылов Е.Н., Эпштейн О.И. Препарат «Пропротен-100» в купировании алкогольного абстинентного синдрома. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2003;86-90.
119. Воронина Т.А., Молодавкин Г.М., Дугина Ю.Л., Сергеева С.А., Эпштейн О.И. Спектр психотропных эффектов пропротена. *Полликлиника*. 2003;1:32-33.
120. Давыдов А.Т., Базиленко И.Б., Шабанов П.Д. Пропротен-100 в лечении постабстинентных расстройств у больных с алкогольной зависимостью. *Психофармакология и биологическая наркология*. 2004;2(3):656-662.
121. Бохан Н.А., Аболонин А.Ф., Крылов Е.Н., Ветлугина Т.П., Иванова С.А., Эпштейн О.И. Сравнительная эффективность препарата «Пропротен-100» при лечении больных алкоголизмом на этапе формирования терапевтической ремиссии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины (приложение)*. 2003;91-96.
122. Ветлугина Т.П., Иванова С.А., Бохан Н.А., Лобачева О.А., Гусева Е.В., Пан И.Р., Сергеева С.А., Эпштейн О.И. Влияние препаратов анар и пропротен-100 на систему иммунитета больных опийной наркоманией и алкоголизмом. *Актуальные вопросы психиатрии и наркологии*. 2003;156-163.
123. Извин А.И., Кузнецова Н.Е. Предоперационная подготовка детей с экссудативным средним отитом. *Медицинская наука и образование Урала*. 2011;4:37-40.
124. Ларенцова Л.И., Фролова Н.И., Любимова Д.В., Крючкова А.И. Применение препарата Тенотен на фоне местной анестезии в стоматологической практике. *Стоматолог-практик*. 2012;2:60-62.
125. Ларенцова Л.И., Ковалева И.Ф. Особенности санации полости рта старших школьников на фоне медикаментозной подготовки. *Российский стоматологический журнал*. 2013;3:39-41.
126. Ларенцова Л.И., Сосулникова Е.А. Надежная и безопасная премедикация в практике врача-стоматолога на детском амбулаторном приеме. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2010;1:26-29.
127. Сосулникова Е.А., Волкова И.Ю., Ларенцова Л.И. Коррекция поведения с помощью препарата «Тенотен детского» у детей с различным типом реагирования на стресс. *Стоматолог-практик*. 2010;3:58-60.
128. Ларенцова Л.И., Кипарисова Е.С. Изучение профессионального стресса у врачей-стоматологов. *Стоматолог-практик*. 2011;2:74-76.
129. Ларенцова Л.И., Крючкова А.И., Новосельцева В.И., Ковалева И.Ф. Инструментальная диагностика эмоционального состояния пациентов на стоматологическом приеме. *Стоматолог-практик*. 2011;13:50-54.
130. Ларенцова Л.И., Любимова Д.В., Фокина Т.Ю., Рвачева Е.А., Сосулникова Е.А. Применение тенотена и тенотена детского в качестве средства премедикации у взрослых и детей на амбулаторном стоматологическом приеме. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2009;8:88-90.
131. Ларенцова Л.И., Подойникова М.Н., Духина И.А., Халтуева Н.В., Форопонова М.А. Клиническое изучение тенотена и возможности его применения в качестве средства премедикации на амбулаторном стоматологическом приеме. *Новое в стоматологии*. 2006;3:63-64.
132. Максимовский Ю.М., Ларенцова Л.И. Диагностика эмоционального состояния пациентов — профилактика рисков в стоматологии. *Стоматолог-практик*. 2009;3:60-63.