

Систематизированный анализ результатов фундаментальных и клинических исследований этифоксина

© О.А. ГРОМОВА, И.Ю. ТОРШИН

Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва, Россия

Резюме

Основным фармакологическим применением этифоксина является лечение психосоматических проявлений тревоги. Цель настоящей работы — систематизированный анализ фундаментальных и клинических исследований этифоксина. Помимо анксиолитического эффекта, частично сохраняющегося даже после отмены терапии, этифоксин обладает анальгетическим, нейротрофическим и нейропротективным действием. Фармакологический профиль этифоксина обусловлен не только активацией ГАМК-рецепторов, но и воздействием на содержание нейростероидов в крови и в мозге. Модуляция метаболизма нейростероидов этифоксином способствует проявлению анксиолитических, противовоспалительных, нейропротективных и других свойств этифоксина.

Ключевые слова: адаптация, тревога, нейростероиды, Стрезам, нейротрофичность.

Информация об авторах:

Громова О.А. — <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

Торшин И.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

Автор, ответственный за переписку: Громова О.А. — e-mail: unesco.gromova@gmail.com

Как цитировать:

Громова О.А., Торшин И.Ю. Систематизированный анализ результатов фундаментальных и клинических исследований этифоксина. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(5):48–56. <https://doi.org/10.17116/jnevro202312305148>

Systematic analysis of the results of fundamental and clinical studies of etifoxin

© О.А. GROMOVA, I.YU. TORSHIN

Federal Research Center «Computer Science and Control», Moscow, Russian

Abstract

The main pharmacological use of etifoxine is the treatment of psychosomatic manifestations of anxiety. The purpose of this work is a systematic analysis of fundamental and clinical studies of etifoxine. In addition to the anxiolytic effect, which partially persists even after discontinuation of therapy, etifoxine is characterized by analgesic, neurotrophic and neuroprotective properties. Such a pharmacological profile of etifoxine is due not only to the activation of GABA receptors, but also to the effect on the levels of neurosteroids in the blood and in the brain. Modulation by etifoxine of neurosteroids' metabolism contributes to the manifestation of anxiolytic, anti-inflammatory, neuroprotective and other properties of etifoxine.

Keywords: adaptation, anxiety, neurosteroids, Stresam, neurotrophic properties.

Information about the authors:

Gromova O.A. — <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

Torshin I.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

Corresponding author: Gromova O.A. — e-mail: unesco.gromova@gmail.com

To cite this article:

Gromova OA, Torshin IYu. Systematic analysis of the results of fundamental and clinical studies of etifoxin. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(5):48–56. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202312305148>

Этифоксин был синтезирован фармацевтической компанией Hoechst в 1960-х гг. как анксиолитический препарат с противосудорожными свойствами, который отличался благоприятным профилем безопасности. Клиническое плацебо-контролируемое исследование, проведенное в 1976 г. показало снижение выраженности симптомов тревоги и депрессии у пациентов с невротизмом ($n=16$) и у пациентов с шизофренией ($n=15$) [1]. В настоящее время этифоксин (Стрезам) используется в терапии тревожных расстройств.

Важным преимуществом этифоксина по сравнению с препаратами из группы бензодиазепинов является меньшая выраженность побочных эффектов, связанных с избыточной седацией. При этом аллостерическое воздействие этифоксина на активацию нейротрансмиттерной системы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМКергической системы) не уступает эффектам бензодиазепинов: взаимодействуя с субъединицами β_2 , β_3 ГАМК-А-рецептора, этифоксин усиливает связывание молекулы ГАМК [2]. Кроме того, этифоксин является единственным клинически апробированным модулятором активности TSPO — белка-транслокатора, который играет важную роль в регуляции синтеза нейростероидов (аллопрегнанолон и др.). Эндогенные нейростероиды активируют ГАМК-рецепторы, модулируют активность митохондрией, проявляют противовоспалительные эффекты [3]. Этифоксин также повышает экспрессию TSPO, что способствует еще большей стимуляции биосинтеза прегненолона [4].

Спектр фармакологического действия этифоксина включает, помимо анксиолитического, анальгетического [5], противоотечного [6], нейротрофического [7] и иммуномодулирующего эффекты [8], что также важно для терапии когнитивных нарушений, связанных с тревожными расстройствами. Этифоксин снижает избыточную психическую возбудимость при алкогольной абстиненции [9] и участвует в модуляции аппетита (через сигнальную ось TSPO-аллопрегнанолон-ГАМК-А-рецептор, белок-сенсор глюкозы, и взаимодействие с синаптическим белком RIM-VP1, модулирующим передачу сигнала в нейронах гиппокампа) [10].

Нежелательные эффекты этифоксина гораздо менее выражены, чем у бензодиазепинов. Хемореактивное моделирование этифоксина [11] показало, что меньшая выраженность нежелательных эффектов этифоксина связана с меньшей (по сравнению с бензодиазепинами) степенью взаимодействия молекулы с ацетилхолин-, серотонин- и адренергическими рецепторами. Результаты хемореактивного анализа были отчасти подтверждены проведенным впоследствии экспериментом: этифоксин в дозе 50–100 мг/кг внутривенно (в/в) не вызывал существенных изменений двигательной активности и мышечного тонуса интактных крыс. Этифоксин не действует как конкурентный антагонист ацетилхолина и не нарушает передачу импульса в нервно-мышечном синапсе [12]. Хемореактивное моделирование также показало, что этифоксин может обладать дополнительными фармакологическими эффектами: противовоспалительным — за счет антигистаминового и антилейкотриенового эффекта, противопуховым, противодиабетическим и противогрибковым действием [11].

После резкого прекращения приема этифоксина наблюдалась значительно меньшая тревожность по сравнению с лоразепамом или алпрозоламом, т.е., этифоксин, по-видимому, обладает очень низким потенциалом зависимости. В отличие от лоразепама, этифоксин не влияет

на психомоторные функции, концентрацию внимания или свободное вспоминание. Кожные реакции являются наиболее частыми, но обычно они проходят после прекращения приема препарата [13].

Этифоксин может применяться в терапии абстинентного синдрома. В эксперименте на мышах с моделью синдрома алкогольной абстиненции этифоксин (12,5–25 мг/кг) снижал тревожную и судорожную симптоматику. Этифоксин и препарат сравнения диазепам (1–4 мг/кг) вводили в/б через 3 ч 30 мин после воспроизведения модели абстинентного синдрома. Тяжесть проявлений абстиненции оценивали по специальной шкале, учитывающей, в том числе, наличие тремора, миоклоний и клонических судорожных приступов. Этифоксин в дозах 12,5 мг/кг и 25 мг/кг значительно снижал значение суммы баллов по сравнению с плацебо [9].

ГАМКергические эффекты этифоксина

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) — основной тормозной медиатор ЦНС. Из трех разновидностей ГАМК-рецепторов (ионотропные ГАМК-А и ГАМК-С, метаболитропные ГАМК-В) этифоксин влияет на связывание молекулы ГАМК с аллостерическими сайтами ГАМК-А-рецепторов — лиганд-управляемых Cl^- -каналов, состоящих из 5 субъединиц [15] (рис. 1, а, б на цв. вклейке). Этифоксин и нейростероид аллопрегнанолон связываются с различными сайтами ГАМК-А-рецепторов, что усиливает ГАМКергические сигналы [16].

Альфа-субъединица ГАМК-А-рецепторов играет ключевую роль во взаимодействии с этифоксином. В отличие от бензодиазепинов, ни γ -, ни δ -субъединицы ГАМК-А-рецепторов не влияют на этифоксин-опосредованное потенцирование токов, вызванных ГАМК. Этифоксин действует как частичный агонист рецепторов $\alpha 2\beta 3\gamma 2S$, $\alpha 3\beta 3\gamma 2S$, $\alpha 6\beta 3\gamma 2S$ и $\alpha 6\beta 3\delta$, но не рецепторов $\alpha 1\beta 3\gamma 2S$, $\alpha 4\beta 3\gamma 2S$, $\alpha 4\beta 3\delta$ и $\alpha 5\beta 3\gamma 2S$. В дозе 20 мкМ (что соответствует концентрации этифоксина в головном мозге при приеме анксиолитических доз) препарат в наибольшей степени повышает активность ГАМК-А-рецептора $\alpha 3\beta 3\gamma 2S$. Таким образом, этифоксин преимущественно потенцирует $\alpha 2\beta 3\gamma 2S$ и $\alpha 3\beta 3\gamma 2S$ рецепторы, что соответствует благоприятному соотношению анксиолитических и седативных свойств молекулы (рис. 1, в на цв. вклейке) [17]. Поток ионов Cl^- через β -субъединицы ГАМК-А-рецепторов дозозависимо уменьшается преимущественно для субъединиц $\beta 2$ и $\beta 3$ и, в гораздо меньшей степени, для субъединиц $\beta 1$ (рис. 1, г на цв. вклейке).

Сравнительное исследование биораспределения этифоксина и диазепама, проведенное с использованием позитронно-эмиссионной томографии у крыс, показало, что этифоксин (25 мг/кг) увеличивает связывание антагониста бензодиазепинов (флумазенил) ГАМК-А-рецепторами головного мозга. В качестве вещества с изотопной меткой использовался [^{11}C]флумазенил, применяющийся как антагонист бензодиазепинов и являющийся специфическим аллостерическим лигандом ГАМК-А-рецепторов. В отличие от этифоксина, диазепам уменьшал связывание флумазенила ГАМК-А-рецепторами, т.е. вытеснял флумазенил из структуры рецепторов. Распределение [^{11}C]флумазенила в мозге соответствует плотности ГАМК-А-рецепторов в различных отделах головного мозга. Поэтому, уменьшение связывания [^{11}C]флумазенила на 50% соответствует

50%-ной занятости соответствующих сайтов ГАМК-А-рецепторов [18] (рис. 2, а на цв. вклейке). Введение диазепама снижало уровни [^{11}C]флумазенила, а введение этифоксина повышало период полувыведения [^{11}C]флумазенила до 40 мин (рис. 2, б на цв. вклейке). Таким образом, этифоксин и бензодиазепины связываются с различными сайтами ГАМК-А-рецепторов, вследствие чего при приеме этифоксина не развиваются побочные эффекты, характерные для бензодиазепинов.

Воздействие этифоксина на метаболизм нейростероидов

Головной мозг может синтезировать нейростероиды в коре, гиппокампе и миндалинах, которые являются эндогенными модуляторами нервной возбудимости. Установлены их седативные, анксиолитические, обезболивающие и противосудорожные свойства. В частности, прогестерон и аллопрегнанолон участвуют в адаптации к стрессу, иммуномодуляции, цитопротекции, прерывании эпиптогенеза, в модуляции нейровоспаления и в нейрогенезе головного мозга. Этифоксин может активировать рецепторы типа ГАМК-А не только напрямую, но и за счет модуляции биосинтеза нейростероидов (которые, в свою очередь, аллостерически связываются с соответствующими сайтами рецепторов ГАМК). Воздействие этифоксина на нейростероидный метаболизм осуществляется через белок-транспортер TSPO, переносящий молекулы холестерина в митохондрии [19] (рис. 3 на цв. вклейке).

В модели криогенного повреждения седалищного нерва у крыс в/б введение этифоксина стимулировало повышение уровней прегненолона, прогестерона, дигидро- и тетрагидро-

прогестерона в крови, что способствовало восстановлению миелиновых оболочек нервов после повреждений [20]. Этифоксин вызывает быструю, независимую от рецепторов стимуляцию биосинтеза нейростероидов. Даже 15 мин инкубации эксплантатов гипоталамуса с этифоксином было достаточно, чтобы вызвать значительное увеличение синтеза нейростероидов (рис. 4, а, б). Столь высокая скорость воздействия позволяет предположить, что этифоксин напрямую активирует стероидогенные ферменты, а не просто увеличивает их продукцию [21].

Фармакодинамические исследования показали, что применение этифоксина у крыс (25 или 50 мг/кг, в/б) дозозависимо влияет на уровень стероидов в головном мозге и в плазме крови. Концентрации прегненолона, прогестерона и его метаболитов значительно повышались по сравнению с плацебо и достигали максимальных значений через 0,5–1 ч после инъекции. Через 1 ч после введения этифоксина уровни прегненолона, прогестерона и кортикостерона повышались в надпочечниках, в головном мозге и в плазме крови [22]. Нейростероиды модулируют активность ГАМК-рецепторов в зависимости от композиции субъединиц рецептора. Аллопрегнанолон в субмикромольных концентрациях регулирует деятельность ГАМК-рецепторов $\alpha 1\beta 1\gamma 2$ или $\alpha 3\beta 1\gamma 2$. Для рецепторов с субъединицами $\alpha 2$, $\alpha 4$, $\alpha 5$, $\alpha 6$ необходимо повышение уровня аллопрегнанолона в 3–10 раз [23].

Анальгетические свойства этифоксина

Эндогенный аллопрегнанолон проявляет анальгетические эффекты, тем не менее анальгетики, созданные на основе стероидов, обладают рядом нежелательных эффектов,

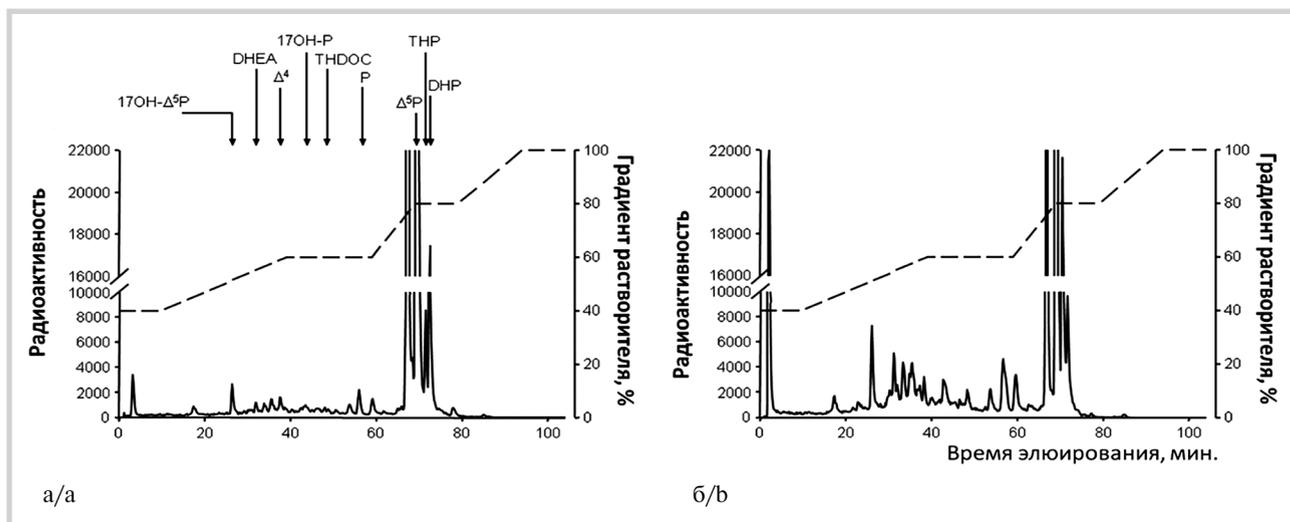


Рис. 4. а, б. Анализ стероидов, образовавшихся после 2-часовой инкубации срезов гипоталамуса с прегненолоном с тритиевой радиоактивной меткой (^3H Δ5P) в отсутствие (а) или присутствии 3×10^{-6} М этифоксина (б).

Вертикальная ось — оценка радиоактивности. Пунктирные линии — градиент вторичного растворителя. Стрелками указаны позиции, соответствующие стероидам: 17OH-Δ5P — 17-гидроксипрегненолон; DHEA — дегидроэпиандростерон; Δ4 — андростендион; 17OH-P — 17-гидроксипрогестерон; THDOC — тетрагидродезоксикортикостерон; P — прогестерон; Δ5P — прегненолон; DGP — дигидропрогестерон; THP — тетрагидропрогестерон. Рисунок адаптирован по [21].

Fig. 4. a, b. Analysis of steroids formed after 2-hour incubation of hypothalamic sections with tritium radioactive labeled pregnenolone (^3H Δ5P) in the absence (a) or the presence of 3×10^{-6} M etifoxine (b).

The vertical axis corresponds to the assessment of radioactivity. Dashed lines represent secondary solvent gradient. Arrows indicate positions corresponding to steroids: 17OH-Δ5P — 17-hydroxypregnenolone; DHEA — dehydroepiandrosterone; Δ4 — androstenedione; 17OH-P — 17-hydroxypregesterone; THDOC — tetrahydrodeoxycorticosterone; P — progesterone; Δ5P — pregnenolone; DGP — dihydroprogesterone; THP — tetrahydroprogesterone. Figure adapted from [21].

включая нарушения памяти, сонливость, заторможенность, усиление токсических эффектов алкоголя. Этифоксин, стимулируя синтез эндогенных нейростероидов, лишен вышеперечисленных побочных эффектов [24]. Обезболивание посредством этифоксина сохранялось даже при удалении гонад и надпочечников (что является косвенным указанием на осуществление обезболивающего эффекта этифоксина за счет продукции аллопрегнаноноподобных нейростероидов). Этифоксин ограничивает механическую аллодинию и симптомы тревоги в модели диабетической нейропатии, вызванной стрептозотоцином у мышей. Как лечебное, так и профилактическое (т.е. до воспроизведения модели) применение этифоксина значительно снижало гипералгезию и тревожность [25]. При этом противовоспалительное действие этифоксина тормозится при инактивации генов, вовлеченных в синтез эндогенных нейростероидов [5].

Анализ электрической активности отдельных нейронов различных типов (Аβ, Аδ, С) показал, что этифоксин увеличивает порог механической ноцицепции и снижает возбудимость нейронов после периферической ноцицептивной стимуляции. Эффекты наблюдались при концентрациях этифоксина более 5 мМ. Повышение болевого порога при электрическом воздействии было особенно устойчивым при концентрациях этифоксина 30 мМ ($p < 0,01$) и 60 мМ ($p < 0,01$). Эффекты этифоксина блокировались ингибитором ГАМК-рецепторов (биккуллин) [26].

Этифоксин эффективен для устранения нейропатической боли, вызванной применением винкристина у крыс: отмечен его значительный эффект в виде ослабления болевой чувствительности при механическом воздействии. Снижение и предотвращение винкристин-индуцированной боли также опосредованы нейростероидами [27]. Продолжительное обезболивающее и нейропротективное действие этифоксина было показано на модели нейропатической боли у мышей. Введение этифоксина в течение 5 дней подряд (50 мг/кг, в/б) устойчиво уменьшало механическую аллодинию на фоне нормализации уровня серотонина в мозге [28]. Противоболевые эффекты этифоксина были изучены на модели артрита у крыс. Показано, что обезболивание этифоксином осуществляется посредством активирования синтеза аллопрегнанола, ингибирования ГАМКергических сигналов в спинном мозге, устранения нарушений глицинергической передачи сигнала простагландином E₂, снижения активации микроглии и уровня провоспалительных цитокинов [29].

Этифоксин (50 мг/кг) может усиливать противосудорожные эффекты других препаратов. Добавление этифоксина к терапии усилило противосудорожное действие клобазама на 40%, а вальпроевой кислоты — на 20–80% [30]. Изучение обезболивающего действия комбинаций препаратов (300 мг/кг габапентина + 100 мг/кг этифоксина; 15 мг/кг трамадола + 100 мг/кг этифоксина; 300 мг/кг габапентина + 15 мг/кг трамадола) на модели периферической нейропатии, вызванной паклитакселом у крыс, показало более сильный обезболивающий эффект всех трех комбинаций по сравнению с монотерапией [31].

Противовоспалительные эффекты этифоксина

Анальгетические и противоотечные эффекты этифоксина подтверждены на различных моделях воспаления. В частности, при местном воспалении, вызванном внутри-

подошвенной инъекцией каррагинана, лечение этифоксином приводило к снижению температуры подошвенной поверхности через 24 ч. Этифоксин также ослаблял термическую и механическую гипералгезию [31]. Аналогичный результат был получен при анализе болевых симптомов в формалиновом болевом тесте. В другой модели воспаления этифоксин показал умеренный противоотечный эффект после местного применения. Его действие этифоксина на ограничение воспалительных процессов может быть частично опосредовано ингибированием активности циклооксигеназы-1 [32].

Механизмы противовоспалительного действия этифоксина еще предстоит выяснить. Имеющиеся результаты хемореактивного моделирования его молекулы показали, что препарат может обладать противовоспалительным действием за счет антигистаминового и антилейкотриенового эффектов [11].

Лиганды TSPO способствуют улучшению обмена холестерина, подавляют окислительный стресс и воспаление в хориоидальных эндотелиальных клетках, выстилающих желудочки головного мозга. При обработке этих клеток этифоксином отмечено снижение уровня холестерина в межклеточной жидкости, повышение экспрессии генов гомеостаза холестерина (*LXR*, *CYP27A1*, *CYP46A1*, *ABCA1* и *ABCG1*), снижение биосинтеза холестерина, выработки активных форм кислорода и высвобождения провоспалительных цитокинов (интерлейкины ИЛ-1b, -6, фактор некроза опухоли (ФНО)-α) [33].

Нейропротективные и нейротрофические эффекты этифоксина

Этифоксин способен стимулировать рост нейритов *in vitro* и *in vivo*. Нейротрофическое и нейропротективное действие может быть опосредовано TSPO, поскольку эти эффекты имитируются селективными лигандами TSPO, но не селективными лигандами ГАМК-рецепторов [34]. Этифоксин способствует росту нейритов за счет увеличения экспрессии фактора роста глии GDNF. Например, при использовании концентрации этифоксина (5 мкМ) уровень мРНК GDNF увеличился в 1,5 раза ($p = 0,035$) по сравнению с плацебо (физиологический раствор) [7]. В систематизированном обзоре показано, что нейротрофические свойства этифоксина связаны прежде всего с модуляцией метаболизма нейростероидов, что обуславливает нейротрофические и нейропротективные свойства этифоксина, который повышает экспрессию нейротрофических факторов, ускоряет регенерацию нервных волокон, сохраняет и восстанавливает миелиновые оболочки нервов [35].

Уровни TSPO повышаются в клетках Iba1+ из мозга пациентов с внутричерепным кровоизлиянием. Этифоксин значительно уменьшал перигематомный отек головного мозга на модели внутричерепного кровоизлияния у мышей, снижал инфильтрацию лейкоцитов в головной мозг и микроглиальную продукцию ИЛ-6 и ФНО-α, улучшал целостность гематоэнцефалического барьера, ограничивал гибель нейронов [36]. В модели окклюзии средней мозговой артерии (ОСМА) этифоксин защищал мозг от ишемии/реперфузионного повреждения [37]. Этифоксин значительно уменьшал выраженность неврологического дефицита и объем инсульта после ОСМА и реперфузии. Этифоксин снижал продукцию провоспалительных факто-

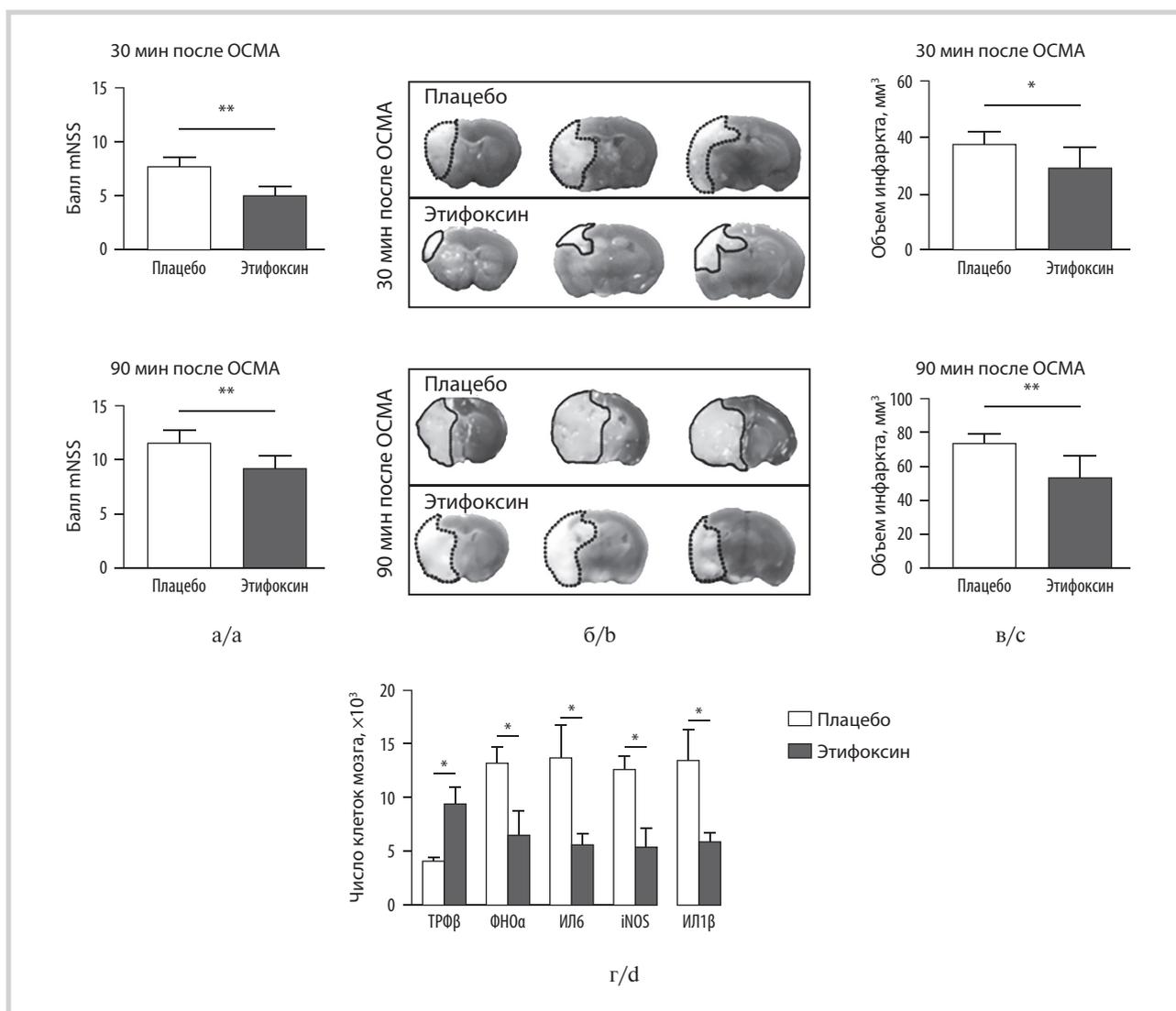


Рис. 5. Этифоксин уменьшает выраженность неврологического дефицита после ОСМА и реперфузии.

Мышам C57BL/6 вводили этифоксин (50 мг/кг, в/б) или плацебо ежедневно, начиная сразу после ОСМА и реперфузии. На 1-й или 3-й день после ОСМА и во время реперфузии неврологический дефицит и объем инфаркта измеряли с помощью модифицированной шкалы неврологической тяжести (mNSS) и окрашивания TTC соответственно. а — оценка по шкале mNSS; б — окрашенные срезы головного мозга мышей, получавших этифоксин; в — количественное определение объема ишемического повреждения мозга; г — количество клеток микроглии на мозг, экспрессирующих ИЛ-1β и 6, ФНО-α и iNOS. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$. Рисунок адаптирован по [37].

Fig. 5. Etifoxine attenuates neurodeficiency after OSMA and reperfusion.

C57BL/6 mice were treated with etifoxine (50 mg/kg, ip) or placebo daily, starting immediately after middle cerebral artery occlusion (MCAO) and reperfusion. On day 1 or 3 after MCAO and during reperfusion, neurodeficiency and infarct volume were measured using the modified neurological severity scale (mNSS) and TTC staining, respectively; а — score on the scale mNSS; б — stained sections of the brain of mice treated with etifoxine; в — quantitative determination of the volume of ischemic brain damage; д — number of microglial cells per brain expressing IL1β, IL6, TNFα, and iNOS. * — $p < 0.05$; ** — $p < 0.01$. Adapted from [37].

ров ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α и синтез индуцируемой синтазы оксида азота в ишемизированном мозге (рис. 5). В нейронах линии PC12 однократная обработка этифоксином дозозависимо стимулировала рост аксонов на фоне 2-кратного повышения уровней глиального нейротрофического фактора. При этом длина нейритов существенно повышалась через 10 дней после окончания обработки клеток этифоксином [7].

Перспективны исследования нейротрофических эффектов этифоксина при нейродегенеративной патологии. Этифоксин уменьшал выраженность когнитивных нарушений индуцированных введением липополисахарида-м (ЛПС) на модели у мышей. [38]. «Профилактическое» применение этифоксина снижало воспалительное гипоксическое

па и повышало уровень прогестерона, аллопрегнанола в мозгу. Этифоксин также противодействовал увеличению экспрессии каспазы-3 и снижению активности нейропротективной киназы РКВ, которые вызываются ЛПС.

Нейропротективные эффекты этифоксина были показаны в моделях нейротоксичности, индуцированной введением β-амилоида (модель болезни Альцгеймера, БА). Этифоксин дозозависимо снижал окислительный стресс, вызываемый β-амилоидом, тау-гиперфосфорилирование и потерю синапсов (оценивалась по соотношению PSD95/синаптофизин). В модели на мышах нарушения памяти полностью устранялись при введении этифоксина в дозах 12,5-50 мг/кг на фоне снижения концентрации

маркеров окислительного стресса и апоптоза нейронов гиппокампа [39]. Этифоксин, действуя через рецепторный белок TSPO, ослабляет нейротоксичность 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МРТР), который индуцирует модель болезни Паркинсона (БП) у мышей. Препарат значительно уменьшал выраженность двигательного дефицита, вызванного нейротоксином МРТР на фоне снижения гибели тирозингидроксилаза-позитивных нейронов в черной субстанции. Этифоксин ослаблял снижение уровня дофамина в стриатуме, уменьшая продукцию медиаторов воспаления и проникновение лейкоцитов в головной мозг. Исследования *in vitro* показали, что клетки микроглии усиливают нейропротективный эффект этифоксина [40] (рис. 6, а, б на цв. вклейке).

Этифоксин улучшает окислительное фосфорилирование в митохондриях и проявляет ноотропный эффект после воспроизведения модели черепно-мозговой травмы (ЧМТ) у крыс. Применение препарата приводило к значительному улучшению когнитивных функций по результатам теста в водном лабиринте [41]. Этифоксин уменьшал выраженность сенсомоторного дефицита и подавлял активацию глии, дегенерацию нейронов и нейровоспаление в модели ЧМТ у крыс [42]. У самцов крыс Sprague-Dawley воспроизводилась модель ЧМТ ($n=18$), а через 30 мин вводился этифоксин (50 мг/кг в/б), затем препарат вводился каждый день в течение 7 сут. Через 2 дня лечения поведенческие нарушения значительно уменьшились. Лечение этифоксином также снижало уровень провоспалительных цитокинов (рис. 7 на цв. вклейке).

Воздействие этифоксина на микробиом желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)

Состояние микробиома (совокупности всех бактерий — комменсалов организма хозяина) взаимосвязано с функционированием ЦНС. Бактерии микробиома кишечника синтезируют соединения, регулирующие нейропластичность. Установлены связи между нарушениями профиля микробиома и течением ишемического инсульта, нейродегенеративных заболеваний, психических и поведенческих расстройств. Сравнительный анализ профилей микробиома позволил разработать шкалы оценки «психопатогенности микробиома» [43].

По данным ряда исследований, этифоксин может улучшать состояние микробиома экспериментальных животных. Например, возрастная макулярная дегенерация (ВМД), вызванная кормлением мышей пищей с высоким содержанием жиров, может быть обращена вспять посредством этифоксина. При этом этифоксин положительно влиял на микробиом ЖКТ: бактерии, вовлеченные в ВМД (представители родов *Anaerotruncus* и *Oscillospira*) и размножающиеся на диете с высоким содержанием жиров, были гораздо менее многочисленны после приема этифоксина [44].

Этифоксин тормозит увеличение веса в модели ожирения у мышей, вызванного диетой с высоким содержанием жиров. У мышей с ожирением повышена экспрессия генов метаболизма липидов в печени (*CYP7A1*, *CYP27A1*, *ABCG1* и *LXR*) и факторов воспаления (ФНО- α и ИЛ-18). Прием этифоксина способствовал также нормализации состава микробиоты кишечника: количество патогенных микроорганизмов в том числе *Clostridiales*, число которых повышается при воспроизведении модели ожирения, снижалось

при лечении этифоксином, что сопровождалось повышением синтеза масляной кислоты, сфинголипидов и улучшением метаболизма ксенобиотиков [45]. Предварительные результаты оценки воздействия этифоксина на микробиом ЖКТ экспериментальных животных указывают на целесообразность изучения влияния этифоксина на микробиом человека.

Терапия тревожных состояний этифоксином

Этифоксин эффективен при лечении расстройств адаптации с симптоматикой тревоги ($n=170$). Его применение (150—200 мг/сут, 4 нед) приводило к достоверно более выраженному улучшению показателей оценки клинического состояния пациентов при сравнении с буспироном (15—20 мг/сут) [46]. Показано, что при лечении больных с тревожными расстройствами этифоксин не уступает бензодиазепинам по степени снижения симптомов тревоги. Группа добровольцев с тревожным расстройством ($n=179$, возраст — 18—64 года) была рандомизирована для приема этифоксина (150 мг/сут) или клоназепама (1 мг/сут). Этифоксин не уступал клоназепаму в уменьшении симптомов тревоги через 12 и 24 нед терапии и вызывал меньше побочных эффектов, чем клоназепам [47].

При лечении расстройства адаптации с тревогой этифоксин демонстрирует эффективность, сопоставимую с бензодиазепином алпразоломом. Через 1 нед терапии в группе этифоксина ($n=87$, 150 мг/сут) значения по шкале HAM-A снизились на $51\pm 22\%$, в группе алпразолама ($n=90$, 1,5 мг/сут) — на $58\pm 18\%$ ($p<0,05$). Через 1 нед после окончания терапии значения по шкале HAM-A в группе этифоксина продолжали снижаться ($-0,6\pm 4,5$ балла), а в группе алпразолама, напротив, увеличились (прирост — $2,2\pm 7,0$ балла, $p=0,019$) [48]. Одним из возможных объяснений данного эффекта является нормализация этифоксином метаболизма нейростероидов, что, вследствие нейротрофического и ноотропного эффектов, приводит к сохранению терапевтических эффектов после прекращения приема препарата. Нежелательные явления (сонливость и седация, утомляемость, симптомы со стороны ЖКТ) встречались почти в 3 раза чаще в группе алпразолама (42%), чем в группе этифоксина (15%, $p=0,002$).

При лечении пациентов с нарушениями адаптации с тревогой ($n=191$) этифоксин (50 мг/сут) проявлял не меньшие анксиолитические эффекты (снижение балла по HAM-A на 54%), чем бензодиазепин лоразепам (0,5—1 мг/сут, снижение балла по HAM-A на 52%). Применение других шкал оценки состояния пациентов (шкала общей клинической оценки CGI, шкала оценки социальной адаптации SAS-SR и др.) показало достоверно ($p=0,03$) более выраженный терапевтический эффект при применении этифоксина, включая меньшее число рецидивов после отмены терапии [49].

Проведено открытое рандомизированное сравнительное исследование этифоксина и феназепама у пациентов с расстройством адаптации с тревогой ($n=90$) [50]. Пациентам назначалась терапия в течение 6 нед (этифоксин в дозе 150 мг/сут или феназепам в дозе 1 мг/сут). Эффективность и безопасность оценивались на 7-й и 42-й дни терапии, синдром отмены оценивался через 7 дней после окончания исследования (49-й день). По всем показателям (шкалы HAM-A и CGI) эффективность этифоксина была сопоставимой с феназепамом на 7-е сутки лечения и статисти-

чески значимо превосходила эффективность феназепам при оценке на 42-й день терапии. Число случаев побочных эффектов, приведших к прерыванию лечения, было достоверно меньше при приеме этифоксина (этифоксин — 0, феназепам — 8; $p=0,002$). Синдром отмены чаще встречался в группе феназепам ($n=26$) по сравнению с группой этифоксина ($n=3$; $p<0,001$).

В открытом сравнительном исследовании этифоксина и гидроксизина у пациентов с расстройствами адаптации и генерализованным тревожным расстройством по МКБ-10 ($n=30$) показана сопоставимая клиническая эффективность препаратов [51]. Доли респондеров составили 73,3 и 53,3% (оценка по HARS) и 66,7 и 53,3% (оценка по CGI-S) в группах этифоксина и гидроксизина соответственно. У пациентов, получавших этифоксин, по сравнению с пациентами, получавшими гидроксизин, имела место более выраженная редукция показателей «психическая тревога» («внутреннее напряжение», «эмоциональная лабильность», «тревожное настроение», «поведение при осмотре»), с достижением статистически значимых различий на 2-й неделе лечения. На фоне приема этифоксина на 3-й неделе лечения отмечено значимое улучшение концентрации внимания, связанное с уменьшением тревоги, чего не наблюдалось в группе гидроксизина.

Этифоксин не вызывает побочных эффектов, характерных для бензодиазепинов (сонливость, амнезия, замедление психомоторной реакции и др.) [52]. Этифоксин не влияет на состояние сознания и когнитивные функции у пожилых здоровых добровольцев 65–75 лет ($n=30$), принимавших 100 мг этифоксина. По сравнению с плацебо время реакции не изменилось (744 ± 146 мс, контроль — 770 ± 153 мс, $p=1,00$). В то же время лоразепам (2 мг) ухудшал показатели сознания (удлинение времени реакции до 957 ± 251 мс по сравнению с плацебо; $p<0,0001$) и состояние когнитивных функций. Сходная частота нежелательных явлений наблюдалась при приеме этифоксина и плацебо, в то время как при приеме лоразепам их частота была в 3 раза выше; наиболее частым из них оказалась сонливость [53]. Среди побочных эффектов бензодиазепинов также следует отметить увеличение массы тела и повышенный риск канцерогенеза. Так, бензодиазепиновое производное оланзапин — наиболее широко назначаемое антипсихотическое средство с высоким риском развития ожирения. Препарат, провоцируя повышение аппетита (вплоть до булимии), приводит к быстрому увеличению массы тела даже при сравнительно коротких курсах терапии (1–3 мес) [54, 55]. Эпидемиологические исследования показали, что бензодиазепины увеличивают риск развития рака и связанной с ним смертности, особенно у пациентов с ожирением. Так, у 19 пациентов, получавших лоразепам (0,5 мг/сут, 6 нед), наблюдалось значительное увеличение 11 биомаркеров рака (ANG-2, sFASL, HB-EGF, IL-8, PLGF, TGF- α , TNF- α , uPA, VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D и др.). Ожирение, приводя к гиперпролиферации клеток, может быть причиной

канцерогенеза, связанного с приемом лоразепам пациентами с избыточной массой тела [56].

К настоящему времени неизвестна связь приема этифоксина и ожирения или канцерогенеза. Более того, имеющиеся результаты хемореактивного исследования этифоксина позволяют утверждать, что молекула этифоксина может характеризоваться существенной антипролиферативной и противоопухолевой активностью. В частности, этифоксин может проявлять противоопухолевую активность на модели рака яичников и меланомы [11].

Показана перспективность применения этифоксина для коррекции нарушений сна [57]. Так, результаты обследования пациентов (59 ± 7 лет) с дисциркуляторной энцефалопатией I ($n=14$) и II ($n=16$) стадий показали высокую эффективность этифоксина (Стрезам), который назначался по 150 мг/сут в течение 6 нед [58]. К концу терапии у 29 пациентов из 30 отмечена нормализация уровня стресса (от $2,6\pm 0,09$ до $0,7\pm 0,08$ баллов; $p=0,0001$), снизились значения показателя «внутренняя раздражительность»; практически исчезли немотивированные страхи (с $1,93\pm 0,14$ до $0,77\pm 0,07$ балла; $p=0,0001$), отмечено повышение умственной работоспособности, улучшение памяти и внимания ($p=0,0001$). Следует отметить, что за время лечения улучшился сон (значения по шкале инсомнии уменьшились с $2,77\pm 0,08$ до $0,93\pm 0,07$ баллов, $p=0,0001$).

Заключение

Этифоксин, используемый для лечения расстройств адаптации с симптоматикой тревоги, проявляет анксиолитическое действие за счет высокоспецифичного модулирования активности ГАМК-рецепторов и синтеза нейростероидов посредством активации белка-транспортера TSPO. Такой сочетанный механизм действия обуславливает значительно более мягкий (по сравнению с бензодиазепинами) профиль возможных нежелательных эффектов. Кроме того, этифоксин проявляет анальгетический, нейропротективный, нейротрофический, противовоспалительный, противоотечный эффекты, способствует улучшению качества сна. Эти эффекты этифоксина частично сохраняются даже после отмены терапии. Результаты фундаментальных и клинических исследований указывают на перспективность изучения эффектов этифоксина в контексте терапии ишемического и геморрагического инсульта, ЧМТ, нейродегенеративных заболеваний (БА, БП, ВМД). Следует отметить способность препарата оказывать положительное влияние на уровень внимания, благоприятное воздействие этифоксина на микробиом ЖКТ и отсутствие таких побочных эффектов, как увеличение массы тела и канцерогенез (характерных для бензодиазепиновых производных).

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Doongaji DR, Sheth AS, Apte JB, et al. A preliminary study of etafenoxine. *J Postgrad Med.* 1976;22:37-43.
- Choi Y, Kim K. Etifoxine for pain patients with anxiety. *Korean J Pain.* 2015;28(1):4-10. <https://doi.org/10.3344/kjp.2015.28.1.4>
- Rupprecht R, Pradhan AK, Kufner M, et al. Neurosteroids and translocator protein 18 kDa (TSPO) in depression: implications for synaptic plasticity, cognition, and treatment options. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2022;34(6):34-39. <https://doi.org/10.1007/s00406-022-01532-3>
- Wolf L, Bauer A, Melchner D, et al. Enhancing neurosteroid synthesis-relationship to the pharmacology of translocator protein (18 kDa) (TSPO) ligands and benzodiazepines. *Pharmacopsychiatry.* 2015;48(2):72-77. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1558003>
- Zeitler A, Kamoun N, Goyon S, et al. Favouring inhibitory synaptic drive mediated by GABA(A) receptors in the basolateral nucleus of the amygdala efficiently reduces pain symptoms in neuropathic mice. *Eur J Neurosci.* 2016;43(8):1082-1088. <https://doi.org/10.1111/ejn.13217>
- Girard P, Pansart Y, Gillardin J. Preventive and curative effects of etifoxine in a rat model of brain oedema. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2009;36(7):655-661. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2008.05127.x>
- Dai T, Zhou X, Li Y, et al. Etifoxine promotes glia-derived neurite outgrowth in vitro and in vivo. *J Reconstr Microsurg.* 2014;30(6):381-388. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1381751>
- Ravikumar B, Crawford D, Dellovade T, et al. Differential efficacy of the TSPO ligands etifoxine and XBD-173 in two rodent models of Multiple Sclerosis. *Neuropharmacology.* 2016;108:229-237. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.03.053>
- Verleye M, Heulard I, Gillardin J. The anxiolytic etifoxine protects against convulsant and anxiogenic aspects of the alcohol withdrawal syndrome in mice. *Alcohol.* 2009;43(3):197-206. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2009.02.003>
- Wang J, Beecher K. TSPO: an emerging role in appetite for a therapeutically promising biomarker. *Open Biol.* 2021;11(8):210173. <https://doi.org/10.1098/rsob.210173>
- Торшин И.Ю., Громова О.А., Федотова Л.Э., Громов А.Н. Эффекты этифоксина (хемореактивное моделирование). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2016;8(2):44-49.
- Torshin IYu, Gromova OA, Fedotova LE, Gromov AN. Effects of etifoxine: Chemoreactome simulation. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2016;8(2):35-39. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-2-44-49>
- Kokova VY, Zagorchev PI, Apostolova EG, Peychev LP. Etifoxine does not impair muscle tone and motor function in rats as assessed by in vivo and in vitro methods. *Gen Physiol Biophys.* 2020;39(2):179-186. https://doi.org/10.4149/gpb_2019053
- Nuss P, Ferreri F, Bourin M. An update on the anxiolytic and neuroprotective properties of etifoxine: from brain GABA modulation to a whole-body mode of action. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019;15:1781-1795. <https://doi.org/10.2147/NDT.S200568>
- Bahr LM, Maurer F, Weigl J, et al. Dissociation of endocrine responses to the Trier Social Stress Test in Virtual Reality (VR-TSST) by the benzodiazepine alprazolam and the translocator protein 18 kDa (TSPO) ligand etifoxine. *Psychoneuroendocrinology.* 2021;124:105100. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.105100>
- Verleye M, Pansart Y, Gillardin J. Effects of etifoxine on ligand binding to GABA(A) receptors in rodents. *Neurosci Res.* 2002;44(2):167-172. [https://doi.org/10.1016/s0168-0102\(02\)00121-9](https://doi.org/10.1016/s0168-0102(02)00121-9)
- Verleye M, Schlichter R, Neliat G, et al. Functional modulation of gamma-aminobutyric acid(A) receptors by etifoxine and allopregnanolone in rodents. *Neurosci Lett.* 2001;301(3):191-194. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(01\)01647-0](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(01)01647-0)
- Mattei C, Taly A, Soualal Z, et al. Involvement of the GABA(A) receptor α subunit in the mode of action of etifoxine. *Pharmacol Res.* 2019;145:104250. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.04.034>
- Bouillot C, Bonnefoi F, Liger F, Zimmer L. A microPET comparison of the effects of etifoxine and diazepam on [(11)C]flumazenil uptake in rat brains. *Neurosci Lett.* 2016;612:74-79. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.11.042>
- Papadopoulou V, Amri H, Li H, et al. Structure, function and regulation of the mitochondrial peripheral-type benzodiazepine receptor. *Therapie.* 2001;56(5):549-556.
- Schumacher M, Guennoun R, Mercier G, et al. Progesterone synthesis and myelin formation in peripheral nerves. *Brain Res Brain Res Rev.* 2001;37(1-3):343-359. [https://doi.org/10.1016/s0165-0173\(01\)00139-4](https://doi.org/10.1016/s0165-0173(01)00139-4)
- Do Rego JL, Vaudry D, Vaudry H. The non-benzodiazepine anxiolytic drug etifoxine causes a rapid, receptor-independent stimulation of neurosteroid biosynthesis. *PLoS One.* 2015;10(3):e0120473. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120473>
- Liere P, Pianos A, Oudinet JP, et al. Differential effects of the 18-kDa translocator protein (TSPO) ligand etifoxine on steroidogenesis in rat brain, plasma and steroidogenic glands: Pharmacodynamic studies. *Psychoneuroendocrinology.* 2017;83:122-134. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.05.022>
- Belelli D, Casula A, Ling A, Lambert JJ. The influence of subunit composition on the interaction of neurosteroids with GABA receptors. *Neuropharmacology.* 2002;43(4):651-661. [https://doi.org/10.1016/s0028-3908\(02\)00172-7](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(02)00172-7)
- Poisbeau P, Keller AF, Aouad M, et al. Analgesic strategies aimed at stimulating the endogenous production of allopregnanolone. *Front Cell Neurosci.* 2014;8:174. <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00174>
- Gazzo G, Salgado Ferrer M, Poisbeau P. The non-benzodiazepine anxiolytic etifoxine limits mechanical allodynia and anxiety-like symptoms in a mouse model of streptozotocin-induced diabetic neuropathy. *PLoS One.* 2021;16(8):e0248092. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248092>
- Juif PE, Melchior M, Poisbeau P. Characterization of the fast GABAergic inhibitory action of etifoxine during spinal nociceptive processing in male rats. *Neuropharmacology.* 2015; 91(7):117-122. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.12.022>
- Zeilhofer HU. Etifoxine (Stresam) for chemotherapy-induced pain? *Pain.* 2009;147(1-3):9-10. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.09.021>
- Kamoun N, Gazzo G, Goumon Y, et al. Long-lasting analgesic and neuroprotective action of the non-benzodiazepine anxiolytic etifoxine in a mouse model of neuropathic pain. *Neuropharmacology.* 2021;182(6):108407. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108407>
- Aouad M, Petit-Demoulière N, Goumon Y, Poisbeau P. Etifoxine stimulates allopregnanolone synthesis in the spinal cord to produce analgesia in experimental mononeuropathy. *Eur J Pain.* 2014;18(2):258-268. <https://doi.org/10.1002/j.1532-2149.2013.00367.x>
- Kruse H, Kuch H. Potentiation of clobazam's anticonvulsant activity by etifoxine, a non-benzodiazepine tranquilizer, in mice. Comparison studies with sodium valproate. *Arzneimittelforschun.* 1986;36(9):1320-1322.
- Zbârcea CE, Ciotu IC, Bild V, et al. Therapeutic potential of certain drug combinations on paclitaxel-induced peripheral neuropathy in rats. *Rom J Morphol Embryol.* 2017;58(2):507-516.
- Gazzo G, Girard P, Kamoun N, et al. Analgesic and anti-edemic properties of etifoxine in models of inflammatory sensitization. *Eur J Pharmacol.* 2019;843(6):316-322. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.12.018>
- Biswas L, Farhan F, Reilly J, et al. TSPO Ligands Promote Cholesterol Efflux and Suppress Oxidative Stress and Inflammation in Choroidal Endothelial Cells. *Int J Mol Sci.* 2018;19(12):3740. <https://doi.org/10.3390/ijms19123740>
- Girard C, Liu S, Adams D, et al. Axonal regeneration and neuroinflammation: roles for the translocator protein 18 kDa. *J Neuroendocrinol.* 2012;24(1):71-81. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2011.02215.x>
- Торшин И.Ю., Громова О.А., Семенов В.А. и др. Нейротрофические эффекты этифоксина. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2016;8(4):65-70.
- Torshin IYu, Gromova OA, Semenov VA, et al. Neurotrophic effects of etifoxine. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2016;8(4):65-70 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-4-65-70>
- Li M, Ren H, Sheth KN, et al. A TSPO ligand attenuates brain injury after intracerebral hemorrhage. *FASEB J.* 2017;31(8):3278-3287. <https://doi.org/10.1096/fj.201601377RR>
- Li HD, Li M, Shi E, et al. A translocator protein 18 kDa agonist protects against cerebral ischemia/reperfusion injury. *J Neuroinflammation.* 2017;14(1):151. <https://doi.org/10.1186/s12974-017-0921-7>

38. Zhang H, Ma L, Guo WZ, et al. TSPO ligand etifoxine attenuates LPS-induced cognitive dysfunction in mice. *Brain Res Bull.* 2020;165(6):178-184. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2020.10.013>
39. Riban V, Meunier J, Buttigieg D, et al. In Vitro and In Vivo Neuroprotective Effects of Etifoxine in β -Amyloid induced Toxicity Models. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2020;19(3):227-240. <https://doi.org/10.2174/187152731966620061151007>
40. Tian Q, Yang X, Du J, et al. Translocator Protein Ligand Etifoxine Attenuates MPTP-Induced Neurotoxicity. *Front Mol Neurosci.* 2022;15(5):850904. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.850904>
41. Palzur E, Edelman D, Sakas R, Soustiel JF. Etifoxine Restores Mitochondrial Oxidative Phosphorylation and Improves Cognitive Recovery Following Traumatic Brain Injury. *Int J Mol Sci.* 2021;22(23):12881. <https://doi.org/10.3390/ijms222312881>
42. Simon-O'Brien E, Gauthier D, Riban V, Verleye M. Etifoxine improves sensorimotor deficits and reduces glial activation, neuronal degeneration, and neuroinflammation in a rat model of traumatic brain injury. *J Neuroinflammation.* 2016;13(1):203. <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0687-3>
43. Торшин И. Ю., Громова О. А., Ванчакова Н. П., Семенов В. А. Сравнительный анализ показателей микробиома пациентов с психическими расстройствами и здоровых добровольцев. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2022;204(8):92-105. Torshin IYu, Gromova OA, Vanchakova NP, Semyonov VA. Comparative analysis of microbiome indicators in patients with mental disorders and in healthy volunteers. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2022;204(8):92-105. (In Russ.). <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-204-8-92-105>
44. Biswas L, Ibrahim KS, Li X, et al. Effect of a TSPO ligand on retinal pigment epithelial cholesterol homeostasis in high-fat fed mice, implication for age-related macular degeneration. *Exp Eye Res.* 2021;208(6):108625. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2021.108625>
45. Ibrahim KS, Craft JA, Biswas L, et al. Etifoxine reverses weight gain and alters the colonic bacterial community in a mouse model of obesity. *Biochem Pharmacol.* 2020;180(4):114151. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114151>
46. Servant D, Graziani P, Moysé D, Parquet P. Treatment of adjustment disorder with anxiety: efficacy and tolerance of etifoxine in a double-blind controlled study. *Encephale.* 1998;24(6):569-574.
47. Vicente B, Saldivia S, Hormazabal N, et al. Etifoxine is non-inferior than clonazepam for reduction of anxiety symptoms in the treatment of anxiety disorders: a randomized, double blind, non-inferiority trial. *Psychopharmacology (Berl).* 2020;237(11):3357-3367. <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05617-6>
48. Stein DJ. Etifoxine versus alprazolam for the treatment of adjustment disorder with anxiety: a randomized controlled trial. *Adv Ther.* 2015;32(1):57-68. <https://doi.org/10.1007/s12325-015-0176-6>
49. Nguyen N, Fakra E, Pradel V, et al. Efficacy of etifoxine compared to lorazepam monotherapy in the treatment of patients with adjustment disorders with anxiety: a double-blind controlled study in general practice. *Hum Psychopharmacol.* 2006;21(3):139-149. <https://doi.org/10.1002/hup.757>
50. Александровский Ю.А., Краснов В.Н., Незнанов Н.Г., Ромасенко Л.В. Эффективность этифоксина в сравнении с феназепамом при лечении пациентов с расстройствами адаптации (открытое рандомизированное контролируемое исследование). *Российский психиатрический журнал.* 2010;1(5):74-78. Alexandrovskiy YuA, Krasnov VN, Neznanov NG, Romasenko LV. Efficacy of etifoxine versus phenazepam in treatment of patients with adjustment disorders (open-label randomized controlled trial). *Russian Journal of Psychiatry.* 2010;1(5):74-78. (In Russ.).
51. Андрищенко А.В., Бескова Д.А., Романов Д.В. Психотерапия генерализованной тревоги (опыт применения Стрезама и Атаракса). *Психические расстройства в общей медицине.* 2023;1:33-36. Andrushchenko AV, Beskova DA, Romanov DV. Psychopharmacotherapy of anxiety disorders with Stresam and Atarax. *Psychiatric Disorders in General Practice.* 2023;1:33-36. (In Russ.).
52. Micallef J, Soubrouillard C, Guet F, et al. A double blind parallel group placebo controlled comparison of sedative and mnestic effects of etifoxine and lorazepam in healthy subjects. *Fundam Clin Pharmacol.* 2001;15(3):209-216. <https://doi.org/10.1046/j.1472-8206.2001.00025.x>
53. Deplanque D, Machuron F, Waucquier N, et al. Etifoxine impairs neither alertness nor cognitive functions of the elderly: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2018;28(8):925-932. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.05.011>
54. Dixit MP, Sammeta SS, Dhokne MD, et al. Chronic agmatine treatment prevents olanzapine-induced obesity and metabolic dysregulation in female rats. *Brain Res Bull.* 2022;191(10):69-77. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2022.10.013>
55. Yang Y, Long Y, Kang D, et al. Effect of Bifidobacterium on olanzapine-induced body weight and appetite changes in patients with psychosis. *Psychopharmacology (Berl).* 2021;34(8):23-28. <https://doi.org/10.1007/s00213-021-05866-z>
56. Ku SC, Ho PS, Tseng YT, et al. Benzodiazepine-Associated Carcinogenesis: Focus on Lorazepam-Associated Cancer Biomarker Changes in Overweight Individuals. *Psychiatry Investig.* 2018;15(9):900-906. <https://doi.org/10.30773/pi.2018.05.021>
57. Менделевич В.Д. Диссомнические (инсомнические) расстройства: психоневрологическая дилемма в диагностике и терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова.* 2016;116(11-2):18-23. Mendelevich VD. Sleep disorders (insomnia) as a psychoneurological dilemma in the diagnosis and treatment. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2016;116(11-2):18-23. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201611611218-23>
58. Густов А.В., Антипенко Е.А., Александрова Е.А. Влияние препарата Стрезам на пищевые, соматические и когнитивные аспекты тревожных расстройств у пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина.* 2016;2:41-47. Gustov AV, Antipenko EA, Aleksandrova EA, et al. The effect of the drug Stresam for anxiety disorders in patients with chronic cerebral ischemia. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy n.a. P.B. Gannushkin.* 2016;18(2):41-47. (In Russ.).

Поступила 31.03.2023

Received 31.03.2023

Принята к печати 13.04.2023

Accepted 13.04.2023