



УДК 615.214.22

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПОИСКУ АНКСИОЛИТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

© 2021 г. Д. В. Мальцев*, **, #, А. А. Спасов*, **, М. В. Мирошников*, М. О. Скрипка*

*ФГБОУ ВО “Волгоградский государственный медицинский университет” Минздрава России,
Россия, 400131 Волгоград, площадь Павших Борцов, 1
**ГБУ “Волгоградский медицинский научный центр”,
Россия, 400131 Волгоград, площадь Павших Борцов, 1

Поступила в редакцию 04.07.2020 г.

После доработки 26.07.2020 г.

Принята к публикации 28.07.2020 г.

Представлен обзор исследований новых фармакологических субстанций в аспекте их анксиолитической активности. Описанные вещества выступают производными различных химических классов и характеризуются выраженным противотревожным действием. Разнообразие описанных в данной статье синтезированных веществ представляет собой совокупность наиболее интересных и перспективных проектов на данный момент. Согласно современным тенденциям, дальнейшее подробное доклиническое изучение химерных соединений с политаргетным механизмом действия – весьма актуальное направление в химической и фармакологической, а также медицинской сферах деятельности исследователей.

Ключевые слова: анксиолизис, полимодальные соединения, ГАМК, 5-НТ, TSPO, доклинические исследования

DOI: 10.31857/S013234232103012X

ВВЕДЕНИЕ

По данным ВОЗ, во всем мире зарегистрировано более 260 млн человек, подверженных различным тревожным расстройствам. По причине тревожных и депрессивных расстройств населения мировая экономика ежегодно терпит убытки, оцениваемые в 1 трлн долларов США [1]. На долю лиц с ментальными расстройствами, нуждающихся в систематической помощи, в России приходится 8–10% населения, а число наиболее тяжелых пациентов составляет ~3–6% [2]. Так, наиболее часто в клинической практике встречаются генерализованное тревожное расстройство (ГТР), посттравматическое стрессовое расстройство, паническое расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, социальные фобии и тревожно-депрессивное расстройство [3]. Терапевтическая

коррекция данных патологий на сегодняшний день – проблема весьма актуальная и требующая решения. Классические анксиолитические (транквилизирующие) препараты, к числу которых относятся феназепам, диазепам, алпразолам и др., характеризуются высоким анксиолитическим потенциалом и адекватной скоростью реализации противотревожного эффекта при широком терапевтическом индексе [4], именно поэтому многие из них используются в терапии тревожных патологий уже более 40 лет. Тем не менее данные препараты имеют значительный перечень побочных эффектов, среди которых психическая и физическая зависимость, миорелаксация и седация. Применение указанной группы лекарственных средств ограничено для пациентов, чья профессиональная деятельность связана с повышенным вниманием и координацией движений (водители, диспетчеры и т.п.). “Новые анксиолитики” [5], по классификации Т.А. Ворониной и С.Б. Середенина (2002 г.), к которым относятся частичные агонисты бензодиазепинового рецептора (абекарнил), эндогенные модуляторы ГАМК_A-бензодиазепинового рецепторного комплекса (эндозепины), агонисты ГАМК_B-рецепторного комплекса (фенибут), мембранные модуляторы ГАМК_A-бензодиазепинового рецепторного комплекса (афобазол), глутаматергические (кетамин) и серотонинергические анксиолитики (буспирон), в большинстве случаев характеризуются менее выраженными побочными эффектами, но и

Сокращения: ГАМК – γ-аминомасляная кислота; MAO – моноаминоксидаза; OAM – отрицательный аллостерический модулятор; PAM – позитивный аллостерический модулятор; ПТСР – посттравматическое стрессовое расстройство; GAT – транспортеры ГАМК (Gamma-aminobutyric acid transporters); GPCR – рецепторы, сопряженные с G-белком (G-protein-coupled receptors); 5-НТ – 5-гидрокситриптамин; mGluRs – метаботропные глутаматные рецепторы; TRPC – транзиторные рецепторы потенциал-зависимых катионных каналов (transient receptor potential cation channels); TSPO – внутриклеточный транспортный белок (translocator protein).

Автор для связи: (тел.: +7 (961) 071-12-50; эл. почта: maltsevdmitriy@rambler.ru).

менее активны при терапии фобических расстройств в сравнении с производными бензодиаземина. Для лечения патологического стресса назначаются также антидепрессанты, преимущественно группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [6] (флуоксетин), однако и они не лишены ряда нежелательных действий – атипичные реакции, длительное развитие основного эффекта либо его нивелирование. Широкое многообразие препаратов и механизмов их основного действия при лечении тревожных расстройств обусловлено биохимической сложностью и этиологической индивидуальностью патологического процесса. В настоящее время одной из стратегий лечения невротических расстройств выступает одновременное сбалансированное назначение транквилизаторов и антидепрессантов, что значительно повышает эффективность терапии [7]. Другой путь – создание новых полимодальных соединений, сочетающих указанные виды активности [8].

Ввиду частой неклассической картины фобических расстройств, тревожные заболевания следует отличать от непсихических нарушений [3]: соматических, эндокринных расстройств, а также адекватной ситуационной тревоги, носящей мобилизационный характер. Причины симптоматического калейдоскопа, к тому же, могут заключаться в каскадных нарушениях нескольких нейромедиаторных систем [9] (ГАМКергическая, серотонинергическая, глутаматная, эндоканнабиноидная) либо нарушениях взаимодействия между ними.

ОСНОВНЫЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ПСИХИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ЧЕЛОВЕКА

На современном этапе патобиохимические проблемы тревожных расстройств, а также терапевтические пути их решения занимают важное место как в клинической медицинской практике, так и в фундаментальных научных исследованиях [10, 11]. Поскольку тревожно-фобические расстройства – этиологически сложноидентифицируемые патологические состояния [12], на сегодняшний день в фокусе внимания исследователей находится не менее десятка гипотез о механизмах действия и роли медиаторных систем, нарушения которых могут приводить к развитию тревожных заболеваний. Наиболее изученная среди этих систем – ГАМКергический механизм, поскольку дефекты формирования или функционирования рецептора, а также некорректная работа транспортера ГАМК могут приводить к развитию ряда тревожных состояний [13]. Другими наиболее изученными механизмами выступают серотонинергическая [14] и катехоламинергическая системы [15], поскольку их патобиохимическая неполноценность способна негативно сказываться на психическом статусе

пациента в сторону тревожно-фобического состояния, а также приводить к развитию депрессии и хронических стрессовых расстройств.

Помимо вышеназванных систем в настоящее время активно ведутся исследования альтернативных путей, дисрегуляция которых требует коррекции по причине значительного влияния на генез патологий психики. Одни из самых перспективных среди них – ингибиторы TSPO, лиганды которого рассматриваются как чувствительные биомаркеры визуализации нейроочага поражения головного мозга [16, 17]. В то же время они характеризуются анксиолитическим и антидепрессивным эффектом без очевидных побочных действий обычных бензодиазепинов. Также активно разрабатываются новые соединения, аффинные к сигма- [18, 19] и опиоидным рецепторам [20], проводятся эксперименты по снижению побочных эффектов, главными из которых выступают зависимость и аддикция. Еще одно новое направление изучения механизмов действия новых соединений с анксиолитической активностью – ингибиторы ионных каналов транзитного рецепторного потенциала TRPC₄ и TRPC₅, эффекты которых связаны с поведенческими изменениями и чувством страха под действием стимуляции GPCRs [21]. Кроме того, ведутся разработки в отношении ингибирования потенциал-зависимых натриевых каналов, т.к. ряд источников подтверждает [22, 23], что взаимодействие данного канала с определенными лигандами может приводить к развитию противотревожного эффекта. Помимо этого, существует большой объем информации о разработке новых соединений с H₃-гистаминергической активностью [24, 25].

В результате открытия новых мишеней для реализации антифобического действия в организме в большом количестве разрабатываются вещества различных химических классов с транквилизирующей активностью, они находятся на доклиническом этапе исследования. Анализируя химическую структуру представленных в данном обзоре субстанций, можно заметить, что с ГАМК-рецептором взаимодействует широкий спектр соединений с выраженной анксиолитической активностью: производные пиперазина, хинолина, diaзепинобензидазола, пиримидина, фторфенилацетамида, бензотриазина, гуацина и синтетических флаваноидов [26]. С серотониновыми рецепторами также взаимодействуют многие из описанных веществ, что подтверждает вовлеченность серотониновой и ГАМКергической систем в коррекцию тревожно-фобических состояний и вызывает серьезный исследовательский интерес к природе связи этих систем со стрессово-депрессивными расстройствами. К веществам, влияющим на серотониновые рецепторы [27], относятся производные индола, пиперидина, триазина, бензосульфонида, пиримидина, пиперазина, бензидазола и diaзепинобензидазола. К ингибиторам моноаминоксидазы (MAO) относятся производные

пиразола [28], TSPO – производные пурина и пиримидина [16, 17], TRPC₄ и TRPC₅ – производные бензимидазола [21]. Сродство к опиоидным рецепторам [20] проявляли производные тиазола, диазенафтацена, триазола, а к гистаминовым – производные пиридина [24, 25]. Стоит отметить влияние глициновых рецепторов в цикле патогенеза тревоги в миндалине мозга человека [29]. Изменения в обменном факторе гуанина – коллибистине (Cб) – приводят к возникновению тревоги, развитию эпилепсии и интеллектуальных нарушений [30]. Некоторые исследования показывают роль рецепторов холецистокинина типа В (ССК-В) в ангиогенезе: введение холецистокинина здоровым добровольцам приводило к развитию тревожного состояния, а пациентам с паническим расстройством – к панической атаке [31]. Однако клиническое исследование этого механизма не привело к положительным результатам [32]. Известно свойство кофеина, неселективного A_{1/2A}-аденозинового антагониста, в малых дозах улучшать состояние при стрессе и депрессии, но усугублять его в больших дозах [33]. Вовлеченность BDNF в генез тревожных состояний подтверждается также значительным снижением содержания этого фактора в плазме пациентов с ГТР по сравнению с группой здоровых добровольцев [34].

При более детальном анализе химической основы веществ (кора), числа и стереорасположения радикальных заместителей становится очевидно, что многие из представленных соединений проявляют определенное сходство между собой. Поэтому теоретически при химической трансформации структуры вещества возможно взаимодействие и с иными субъединицами рецепторов, терапевтически положительно влияющих на психическое здоровье пациентов. Основываясь на этом предположении, а также приведенной в данном обзоре информации о соединениях, одним из наиболее выгодных направлений в разработке и исследовании веществ с нейрорепродуктивной активностью представляется синтез новых комбинированных субстанций [35], содержащих привилегированные скаффолды. Примером данного класса соединений служат производные диазепинобензимидазола [36], содержащие в своей структуре диазепиновый и бензимидазольный фрагменты. Эти вещества с комбинированной структурной основой, в теории, могут проявлять несколько типов активностей, одной из которых может быть противотревожная [37], а дополнительными – антидепрессивная, анальгетическая, снотворная, ноотропная. Эти вещества в перспективе могут оказывать влияние на множество рецепторных систем, что может приводить к более быстрому проявлению терапевтического эффекта, снижению побочных эффектам или их отсутствию [38], а также наличие терапевтического потенциала и для иных патологических состояний.

Исходя из этого, новые комбинированные препараты способны взаимодействовать с несколькими типами мишеней, а при наличии широкой линейки препаратов с комбинированными структурами можно добиться более выраженного анксиолитического эффекта в отдельных клинических ситуациях. Представленная проблематика специфичности терапии тревожных состояний анксиолитическими и антидепрессивными средствами приводит к поиску химически и фармакологически наиболее оптимальных и выгодных субстанций с перспективными анксиолитическими характеристиками (скорость достижения эффекта, его сила и продолжительность) и минимумом побочных эффектов. В данной статье представлен обзор современных литературных данных за последние годы, актуализирована информация о новых соединениях с потенциальной антифобической активностью. Описанные вещества находятся на доклиническом этапе исследований, характеризуются различными механизмами действия и нейрорепродуктивными свойствами.

Химические структуры описанных в данной статье новых соединений, виды активностей, а также мишени, посредством которых обусловлено действие этих субстанций, приведены в табл. 1.

НЕЙРОМЕДИАТОРНАЯ СИСТЕМА ГАМК

Агонисты ГАМК-рецепторов. γ -Аминомасляная кислота – основной тормозной медиатор ЦНС. Агонистами данного класса выступают производные бензодиазепа – диазепам, феназепам, мидазолам и др. С момента открытия подтипов бензодиазепиновых рецепторов в 1979 г. поиск действенных анксиолитиков со сниженным перечнем побочных действий продолжается и сегодня [39, 40]. Клонирование и экспрессия ГАМК_A-рецепторов выявило несколько подтипов рецепторов, основанных на вариации субъединичного состава. Особое внимание было уделено α -субъединицам, образующим ионный канал, поскольку было доказано, что данные субъединицы оказывают значительное влияние на фармакологическую активность анксиолитиков. α_1 -Субъединица ассоциируется с седативным действием; это открытие привело к успешной разработке и внедрению в клиническую практику множества α_1 -селективных препаратов со снотворным эффектом, таких как нитразепам, лоразепам, оксазепам. Поскольку было доказано, что $\alpha_{2,3}$ -субъединицы ГАМК_A-рецептора связаны с проявлением анксиолитического эффекта, этот механизм до сих пор остается классическим для поиска новых субстанций с противотревожным действием [41].

Так, в работе Brito et al. (2017) на различных поведенческих моделях изучалась анксиолитическая активность соединения LQFM032 – производного пиперазина. Исследуемое вещество вводили перорально в дозах 18–162 мкМ/кг. По

результатам проведенных исследований, авторами статьи было сделано заключение о вовлечении ГАМКергической системы в генез анксиолитического эффекта соединения **LQFM032**, поскольку это подтверждалось нивелированием действия вещества при совместном использовании с флу-мазенилом в тесте “приподнятый крестообразный лабиринт” [42]. Помимо исследования антифобического действия соединения авторы проводили эксперименты по изучению влияния вещества на когнитивные функции в тесте пассивного избегания со скополамином (поскольку анксиолитические эффекты классических агонистов бензодиазепинового сайта связаны с нежелательной антероградной амнезией). По данным нейротоксикологического исследования по Irwin, исследуемое вещество отличается низкой токсичностью (токсические эффекты развивались в дозе 875 мкМ/кг), что также служит положительным фактором. Среди производных пиперазина на сегодняшний момент на рынке уже существует транквилизирующий препарат под названием атаракс (гидроксизин), характеризующийся умеренной анксиолитической активностью и применяемый для купирования различных тревожных состояний [43].

Другой класс потенциальных анксиолитиков – конденсированные производные пиразолохинолина **PQ**, описанные Rivilli et al. в 2018 г. Данные вещества были получены и испытаны как высокоаффинные агонисты бензодиазепинового сайта ионотропного ГАМК_A-рецептора. Преимущество данных соединений по сравнению с бензодиазепинами заключается в отсутствии нежелательного эффекта седации. Предполагаемый ГАМКергический механизм действия веществ был доказан с помощью радиолигандного метода исследования. Проведен детальный химический разбор, в котором авторы дали заключение о высокой селективности связывания с бензодиазепиновым участком ГАМК_A-рецептора с величиной $IC_{50} = 0.326$ нМ для соединений, содержащих в структуре заместитель брома в положении 8, а также *p*-метоксифенильную группу в положении N2. Анксиолитическая активность была подтверждена экспериментально в ряде антифобических моделей. Соединения с метоксифенильной группой при N2 и высокой аффинностью к ГАМК_A-рецепторам показали значительный антифобический эффект, превосходящий препараты сравнения. Авторами сделан вывод о наличии достоверного эффекта в дозах 0.5 и 1.0 мг/кг. Кроме того, авторы указывают на хорошую степень проницаемости гематоэнцефалического барьера для соединения **PQ** [44].

В работах Tyurenkov et al. изучено влияние нового средства с антидепрессантным, анксиолитическим и нейропротекторным действием – **РГПУ-135** (гидрохлорид β-фенилглутаминовой кислоты, нейроглутам) – на общее состояние и поведение аутистических мышей при хроническом

стрессе, вызванном повторными истощающими физическими нагрузками. Нейроглутам вводили животным внутривенно (через зонд) в дистиллированной воде в дозах 13, 26 и 52 мг/кг на протяжении 6 дней ежедневно однократно за 1 ч до плавания. Установлено, что нейроглутам проявляет стресс-протекторные свойства в дозе 26 мг/кг и в меньшей степени – в дозе 52 мг/кг: уменьшает выраженность нарушений общего состояния и поведения животных в домашней клетке, препятствует снижению массы тела, в пост-стрессорном периоде способствует повышению локомоторной и исследовательской активности, уменьшению проявлений тревоги в тесте “открытое поле” и выраженности депрессивноподобного поведения мышей в тесте “подвешивание за хвост” [45]. ГАМКергический механизм действия нейроглутама был выявлен путем анализа влияния антагониста ГАМК_A-рецепторов биксукуллина (1 мг/кг) и антагониста ГАМК_B-рецепторов факлофена (2 мг/кг) на характер и выраженность эффектов нейроглутама (26 мг/кг) в тестах “открытое поле” и “темная/светлая камера”. При сочетании применения нейроглутама и биксукуллина анксиолитический и антидепрессивный эффекты нейроглутама не проявлялись, т.е. для их реализации необходима активация ГАМК_A-рецепторов [46].

Еще один перспективный класс веществ – производные диазепинобензимидазола – **DAB** [38]. Spasov et al. позиционируют структуру соединения как комбинацию привилегированных подструктур – диазепина и бензимидазола. Каждая из них самостоятельно зарекомендовала себя как характеризующаяся психотропной активностью, обе широко применяются в терапии тревожных расстройств. Авторами выдвигается теория об улучшенных нейропсихотропных свойствах со сниженным перечнем побочных эффектов для вновь полученных диазепинобензимидазолов, обусловленных синтетическим преобразованием соединений.

При рассмотрении химической структуры наиболее перспективного соединения – **DAB-21**, показавшего в тестах *in vivo* наиболее сильный антифобический потенциал, авторы выдвигают гипотезу о негативном влиянии на анксиолитический эффект исследуемого соединения присутствия в положении 11 2-пирролидиноэтильного радикала и наличия в этом радикале у атома азота насыщенного гетероцикла, но только в том случае, когда для цикла характерна выраженная трехмерная (3D) геометрия. Это характерно именно для шестичленных циклов, но не для пятичленного пирролидина, имеющего более плоскую структуру. Новые соединения позиционируются как вещества с полимодальным механизмом действия, что может быть перспективным критерием в дальнейших исследованиях нейропсихотропного профиля. Так, в работах описывается множество методик анксиолитического, антиде-

прессивного, поведенческого, анальгетического профиля, а также оценивается влияние веществ на снижение проявлений обсессивно-компульсивного расстройства. По результатам исследований, представленных в статьях, соединения-лидеры изучаемого ряда веществ **DAV (DAV-19, DAV-21)** превосходят препарат сравнения диазепам и выступают перспективными для углубленного изучения нейрорепрофильного профиля [36, 38, 47].

Аллостерические модуляторы ГАМК_A-рецептора. В ГАМК_A-рецепторе существует целый ряд модуляторных сайтов, отличных от сайта связывания агониста. Различные соединения, действующие на сайты, повышают или, наоборот, снижают эффективность активации ГАМК_A-рецепторов агонистом. Бензодиазепиновый сайт – мишень для ряда препаратов, используемых в клинической практике: антиконвульсантов, седативных и гипнотических средств [48]. Активация бензодиазепинового сайта приводит к увеличению аффинности к агонисту у определенной группы ГАМК_A-рецепторов. Было показано, что токи хлорных ионов, опосредованные низкоаффинными ГАМКергическими рецепторами, в гиппокампе усиливаются бензодиазепинами в гораздо большей степени, нежели опосредованные высокоаффинными рецепторами. Такие различия ГАМКергических рецепторов могут быть объяснены различным составом входящих в них субъединиц [49]. Данная теория подтверждается тем, что диазепам приводит к увеличению ГАМКергического ионного тока лишь при наличии γ_2 -субъединицы в ГАМК_A-рецепторах. Другим сайтом аллостерической модуляции ГАМК_A-рецепторов выступает сайт барбитуратов. ГАМК_A-рецепторы, чувствительные к барбитуратам, более широко распространены в мозге, чем бензодиазепиновые. В отличие от бензодиазепинов, увеличивающих аффинность ГАМКергического рецептора к агонисту, барбитураты увеличивают время открытого состояния и проводимость каналов ГАМКергического рецептора. Кроме бензодиазепинов и барбитуратов специфичное модулирующее действие на ГАМК_A-рецепторы оказывают нейростероиды и соли цинка [50].

Borghese et al. (2017) изучали новый селективный ПАМ ГАМК_A-рецепторов **DCUK-OEt** – производное аминокинолина. Механизм действия данного соединения был подтвержден радиолигандным методом, также производился поиск сайта связывания с помощью молекулярного моделирования. Авторами было отмечено, что наибольший антифармакологический эффект **DCUK-OEt** может быть вызван при взаимодействии соединения с рецепторами ГАМК, содержащими либо γ_2 -, либо δ -субъединицы вместе с α_1 - и β_3 -субъединицами; это комбинации субъединиц – $\alpha_1\beta_3\gamma_2$ и $\alpha_1\beta_3\delta$. Для соединения **DCUK-OEt** не было вы-

явлено взаимодействий с другими рецепторами, транспортерами и ионными каналами [51].

Akbar et al. (2017) были открыты свойства флавоноидов как позитивных модуляторов (ПАМ) ГАМК_A-рецепторов, к тому же лишенных побочных эффектов бензодиазепинов. По результатам радиолигандного исследования, молекулярный связывающий сайт соединения **6-MeOF** (6-метоксифлаванон) отличается от других известных флавоноидных модуляторов ГАМК-рецепторов: он действует на γ -субъединицы, нечувствительные к антагонизму флумазенила, следовательно, **6-MeOF** – перспективное анксиолитическое соединение. Авторы провели анализ химической формулы изучаемого соединения и пришли к заключению, что положение 6 ядра флавонов активно даже без какой-либо замены и придает этой группе анксиолитические свойства, тогда как само ядро считается неактивным в отношении анксиолизиса. Однако в недавних исследованиях установлено, что замена в положении 6 на флавоновом ядре приводит к увеличению анксиолитических свойств этой группы. Активность вещества **6-MeOF** изучали *in vivo* на моделях антифобического действия при внутрибрюшинном введении, исследуемое вещество вводили в дозах 10–100 мг/кг. Анксиолитический эффект был сопоставим с препаратом сравнения диазепамом (2 мг/кг) [52]. Биораспределение **6-MeOF** оценивали в плазме, коре головного мозга и миндалевидном теле. Анализ фармакокинетического профиля показал, что **6-MeOF** способно проникать через гематоэнцефалический барьер.

Guerrini et al. описаны новые производные бензотриазина (**5b–12b**), для которых была показана способность вытеснять $[H^3]$ -флумазенил из бензодиазепинового сайта связывания. Вещества были синтезированы из исходного соединения этилпиразоло[1,5-*a*]хиназолин-3-карбоксилата, показавшего значительное сродство с ГАМК_A. Было выяснено, что соединения аффинны к α_2 - и α_3 -субъединицам и действуют как α_2/α_3 -GABA_A-R-положительные аллостерические модуляторы. Химическую модификацию осуществляли либо введением метоксигруппы в положение 8, либо трансформацией этоксикарбонильной функциональной группы в арильную (гетеро) алкильную сложноэфирную группу. При изучении нейрорепрофильных эффектов *in vivo* была показана наибольшая активность соединения (**12b**) среди изучаемых соединений. Данное вещество не вызывало нейротоксических эффектов и не изменяло моторику и координацию движений у исследуемых животных [53].

Описанное в работе Artelsmair et al. (2018) соединение **AZD7325**, производное *N*-пропилцинолина, – высокоаффинный селективный модулятор системы рецепторов GABA_A с дифференцированными связывающими и модулирующими свойствами, зависящими от конкретного подтипа GABA_A. Аффинность высока для GABA_A α_1 -, α_2 - и

α_3 -субъединиц, но не для $GABA_A \alpha_5$ -субъединицы, что ограничивает негативное влияние **AZD7325** на когнитивные функции. **AZD7325** потенцировало действие диазепама на α_2 - и α_3 -, но не на α_1 - и α_5 -субъединицы, ограничивая его седативный эффект. Соединение действует как полный антагонист золпидема на уровне α_1 -субъединицы, что согласуется с отсутствием седативного эффекта. **AZD7325** также усиливал нативные ответы ГАМК в нейронах, полученных из префронтальной коры крыс, и продемонстрировал эффективность в ряде моделей тревожности *in vivo* [54, 55].

Изучаемое Nickolls et al. производное имидазопиридазина **PF-06372865** выступает ПАМ для $GABA_A$, проявляя селективность к α_2 - и α_3 -субъединицам, ассоциированным с анальгетическим и противотревожным действием, и к α_5 -субъединице, ответственной за функционирование памяти, однако не воздействует на α_1 -субъединицу, влияние на которую обуславливает седативный эффект [56].

Положительные аллостерические модуляторы (ПАМ) $GABA_B$ -рецепторов. γ -Аминомасляная кислота (ГАМК), главный ингибирующий нейротрансмиттер, опосредует свое действие через различные рецепторные системы – ионотропные и метаболитные рецепторы $GABA_{A/C}$ и $GABA_B$ соответственно [57]. В то время как $GABA_{A/C}$ -рецепторы образуют хлоридные каналы и быстро опосредуют синаптическое ингибирование, рецептор $GABA_B$ ассоциирован с GPCR, впоследствии взаимодействующим с нуклеотидом гуанином, и, в зависимости от локализации, опосредует пресинаптическое или медленное постсинаптическое ингибирование посредством модуляции Ca^{2+} - и K^+ -каналов [58]. Значительный прогресс в понимании физиологической роли $GABA_B$ -рецептора и его места в патофизиологическом каскаде некоторых расстройств связан с открытием его агониста – баклофена (β -хлорфенил-ГАМК) [59]. Введенный в клиническую практику как миорелаксант центрального действия более четырех десятилетий назад, баклофен стал одним из основных лекарственных средств в терапии спастичности, хронического и изнурительного состояния, а также состояний, характеризующихся значительным увеличением тонуса и ригидности мышц, обычно наблюдаемых у пациентов с рассеянным склерозом или травмами спинного мозга. Однако баклофен характеризуется слабым проникновением через гематоэнцефалический барьер, коротким периодом действия и может вызывать различные побочные эффекты, включая седацию, головокружение, тошноту, мышечную слабость и умственную путаницу [60]. Эти ограничения исключают более широкое использование баклофена в коррекции множества других заболеваний, несмотря на его многообещающие эффекты в серии клинических исследований: препарат снижает симптомы тревоги у пациентов

с ПТСР (посттравматическое стрессовое расстройство), паническими атаками и синдромом отмены алкоголя. ПАМ $GABA_B$ – альтернатива прямым агонистам рецептора [61] и поэтому представляют собой перспективный терапевтический подход для лечения расстройств, к которым баклофен неприменим. В отличие от аллостерических агонистов, активирующих рецептор постоянно, действие ПАМ включает повышение активности рецепторов только в синапсах, где высвобождается ГАМК. ПАМ $GABA_B$ -рецептора – многообещающая альтернатива прямым агонистам рецептора в качестве терапевтического подхода для лечения аддикции, хронической боли, тревоги и эпилепсии.

В статье Kalinichev et al. (2016) приведены данные по изучению транквилизирующей активности соединения **ADX71441**, производного триазина. Механизм действия вещества изучали с использованием клеток линии HEK293, авторы сделали заключение о связи **ADX71441** с позитивным аллостерическим модулированием $GABA_B$ -рецепторов [62]. По результатам исследований, проведенных на противотревожных моделях (0.3–3.0 мг/кг, *per os*), соединение **ADX71441** – перспективно для лечения тревожных состояний и обсессивно-компульсивного расстройства. К тому же, в исследованиях миорелаксирующей активности было установлено, что вещество не вызывает расслабления мышц даже в дозе 10 мг/кг.

Pogcu et al. (2016) исследовали аффинность связывания соединения **SSD114** с ГАМК_B-рецепторами на препаратах мозга крыс [63]. **SSD114** – производное пиримидина. Молекула содержит центральное плоское шестичленное кольцо с заместителями различной полярности. Как предполагают авторы, вторичные амины могут быть ответственны за связывание водородом с рецептором, тогда как плоская ароматическая система может взаимодействовать с гидрофобным фрагментом рецептора. По данным литературы, соединение **SSD114** проявляло фармакологическую активность в отношении $GABA_B$ ПАМ. Показано, что ГАМКергическое влияние изучаемого соединения полностью отменяется при использовании антагониста $GABA_B$ -рецепторов CGP54626. Также авторами было отмечено, что **SSD114** ведет себя как специфический и селективный рецептор $GABA_B$ ПАМ *in vitro*. Увеличение концентрации **SSD114** вызывало зависящее от концентрации потенцирование стимулирующих эффектов, индуцированных ГАМК (1–20 мкМ), со значениями EC_{50} в низком диапазоне концентраций. Более того, **SSD114** усиливал ответные реакции $GABA_B$ -рецепторов в моделях *in vivo* с баклофеном. На основании результатов данного эксперимента установлено, что предварительная обработка самыми неэффективными дозами **SSD114** синергически увеличивает седативный/гипнотический эффект субпороговой дозы баклофена. Все индуцированные баклофеном параметры – седация и гипноти-

ческое состояние – были заметно усилены предварительной обработкой **SSD114**. На основании приведенных данных можно считать, что **SSD114** ведет себя как GABA_B ПАМ в анализе *in vivo*.

СЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР ТРАНСПОРТЕРА ГАМК GAT₁

В настоящее время существует ряд стратегий, позволяющих увеличить ГАМКергическую активность, включающих прямой агонизм для ГАМКергических рецепторов, ингибирование ГАМК, катаболизм или его обратный захват из синаптической щели. На сегодняшний день обнаружено пять транспортных средств ГАМК (GAT), один из них – везикулярный транспортер ГАМК [64]. Другие четыре (GAT₁₋₄) – мембранные белки, принадлежащие семейству генов-носителей (SLC6A) Na⁺-независимых транспортеров [65]. В связи с их ключевой ролью в регуляции концентрации ГАМК в головном мозге, GAT (в частности, GAT₁) стали перспективной мишенью для создания новых лекарственных средств для лечения заболеваний ЦНС [66]. Тиагабин представляет производное изоникотиновой кислоты, выступающей высокоселективным ингибитором GAT₁ [67]. Этот препарат блокирует обратный нейрональный захват ГАМК, что приводит к увеличению концентрации этого нейромедиатора в синаптической щели, увеличивающего ток ионов хлора через клеточные мембраны. В настоящее время тиагабин реализуется как вспомогательное средство при лечении тревожных расстройств.

Salat et al. (2016) показали анксиолитический и антидепрессивный эффекты соединения **DDPM-2571** – производного 1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты. Показатели, полученные при исследовании вещества на животных модели тревоги и депрессии в дозе 5 мг/кг, статистически достоверно превышали показатели препарата сравнения диазепама [68, 69].

КАТЕХОЛАМИНЕРГИЧЕСКАЯ И СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМЫ

Дофаминовые рецепторы. В стрессовых ситуациях происходит активация дофаминергической иннервации и снижение уровня дофамина в миндалине. Дофаминовые рецепторы относятся к родосинопоподобным аминергическим G-белковым рецепторам (GPCRs) и играют главенствующую роль в центральной нервной системе. Существует пять подтипов дофаминовых рецепторов, которые можно разделить на две группы: D₁-подобные (D₁ и D₅) и D₂-подобные (D₂, D₃ и D₄) – в зависимости от активации или ингибирования вторичного мессенджера, циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) [70]. Найдено множество литературных данных об анксиогенном эффекте лигандов дофаминовых рецепторов, в частности 2-го подтипа, либо об ослаблении ими проявлений тревоги [71].

Rice et al. (2018) изучали соединение **YQA-14** [72], производное бензоксазола, новый селективный антагонист дофаминовых D₃-рецепторов. Вещество представляется перспективным в отношении терапии ПТСР. В методиках *in vivo* в отношении изучали в дозах 3.12–12.5 мг/кг при внутривенном введении. Исследователями была выбрана концепция выработки у животных длительного стресса (modified single prolonged stress) путем продолжительного совокупного применения нескольких поведенческих тестов (“приподнятый крестообразный лабиринт”, “открытое поле”, “принудительное плавание” по Porsolt). В результате полученных данных было выяснено, что соединение **YQA-14** значительно снижает проявления тревожно-депрессивного характера у исследуемых животных.

Серотониновые рецепторы. Серотонинергическая система остается перспективной мишенью для создания новых анксиолитиков, поскольку 5-гидрокситриптамиин играет важную роль в регуляции многих физиологических процессов, включая эмоции, циркадные ритмы и аппетит [73]. Существует семь семейств серотониновых рецепторов (5-HT₁₋₇), реализующих различные фармакологические эффекты. Было выявлено, что анксиолитический эффект развивается при стимулировании 5-HT_{2B}- или блокировании 5-HT_{2A}-, 5-HT₃- и 5-HT_{5A}-рецепторов. Среди 5-HT-рецепторов подтип 5-HT_{1A} оказывает более глубокое воздействие на контроль тревоги и депрессии, влияя на серотонинергическую нейротрансмиссию в нескольких областях мозга. В соответствии с широким терапевтическим потенциалом рецепторов 5-HT_{1A} были разработаны различные препараты, наиболее известные из которых – азапироны – буспирон и тандоспирон, используемые для коррекции тревоги, обеспечивающие неселективную и неаддитивную терапевтическую альтернативу использованию бензодиазепинов.

Была показана роль 5-HT_{2C} в формировании тревожного поведения у грызунов [74]. Применение антагониста 5-HT_{2C} под шифром **SB242084** приводило к развитию анксиолитического эффекта в ряде поведенческих тестов [75]. Под действием соединения **S32212**, обратного агониста 5-HT_{2C}, зарегистрировано противотревожное действие в тесте конфликтной ситуации по Vogel [76].

5-HT₃-рецепторы – пентамерные лиганд-ионные каналы, принадлежащие к суперсемейству Cys-петлевых рецепторов. Ряд доклинических исследований показал, что антагонисты 5-HT₃-рецептора играют значительную роль в лечении психических расстройств, таких как депрессия и тревога [77, 78].

По литературным источникам [79, 80], активация рецепторов 5-HT₆ и/или 5-HT₇ может оказывать положительное влияние на эффективность и широту терапевтического спектра применяемых

в настоящее время антидепрессантов. Рецепторы 5-НТ₆ и 5-НТ₇ положительно связаны с цАМФ (система вторичных мессенджеров аденилатциклазы) и широко распространены в кортиколимбических областях (полосатом теле, коре, обонятельном бугорке, прилежащем ядре, в частности рецептор 5-НТ₆, гиппокампе, гипоталамусе и миндалине), участвующих в контроле настроения и эмоций.

В статье Brito et al. (2017) приводятся данные по изучению транквилизирующей активности соединения **LQFM180**, производного пиперазина. В настоящее время для этого соединения показан полимодальный тип действия с анксиолитической и антидепрессивной активностями. Химическая структура **LQFM180** содержит базовую часть производных пиперазина с центральной фармакологической активностью и бутилированный гидрокситолуол – соединение с выраженными антиоксидантными свойствами. Рациональность введения данного радикала обусловлена когнитивными нарушениями, связанными с окислительным стрессом. Авторами статьи была доказана вовлеченность серотонинергической системы в реализацию анксиолитического эффекта субстанции при использовании фармакологических антагонистов – NAN-190 и РСРА. Таким образом, анксиолитическая активность **LQFM180** развивается в том числе по серотонинергическому пути. Эксперименты *in vivo* проводили на антифобических моделях, животным каждой группы вводили изучаемое вещество перорально в дозах 9.4–75.2 мг/кг. Показатели группы соединения **LQFM180** превышали данные группы препарата сравнения диазепам (5 мг/кг) в проведенных методиках (тест “приподнятый крестообразный лабиринт”, тест пассивного избегания со скополамином). Исследование антидепрессивной активности продолжили с использованием адrenoблокаторов празозина и пропранолола, дофаминоблокаторов галоперидола и сульпирида, а также РСРА и АМРТ для изучения моноаминов. Таким образом, антидепрессивная активность соединения **LQFM180** включает серотонинергический, дофаминергический и норадренергический пути [81].

В статье Rytka et al. (2018) изложены результаты исследования производного 2-метоксифенилпиперазина под шифром **НВК-17**, для которого показана высокая аффинность к 5-НТ_{1A}- и 5-НТ₇-рецепторам. Противотревожная активность изучена на моделях “четыре пластины” и “приподнятый крестообразный лабиринт”. Отмечено преимущественное влияние соединения на β-аррестинный путь после связывания с 5-НТ_{1A} [82].

В статье Kondej et al. (2016) приводятся данные о новом производном хинолинона – соединении **D2AAK1**. Арилпиперазины и, в меньшей степени, арилпиперидины и арилтетрагидропиридины были зарегистрированы как привилегированные структуры для аминергических рецепторов, со-

пряженных с G-белком, в частности серотонинового и дофаминового. Кроме того, арилтетрагидропиридины известны как лиганды других мишеней, например, σ-рецепторов, а также рецепторов, активированных пролифераторами пероксисом (PPAR, принадлежащие к семейству ядерных рецепторов), агонистов с антидиабетической активностью и MAO-B. Для соединения **D2AAK1** показан политаргетный механизм действия: D₁-, D₃-, 5-НТ_{1A}- и 5-НТ_{2A}-рецепторный, обуславливающий антипсихотический и анксиолитический эффекты. Изучение антифобической активности *in vivo* проводили в дозе 100 мг/кг внутрибрюшинно, соединение достоверно повышало уровень противотревожной активности [83]. Результаты исследований **D2AAK1** на животных показывают также, что для этого соединения характерны антипсихотические свойства, поскольку оно снижает гиперактивность, вызванную амфетамином в модели на мышах, представляющей классический тест для потенциальных нейролептиков. Более того, соединение **D2AAK1** проявляло анксиолитические свойства, характерные для антипсихотиков второго поколения, таких как рисперидон и zipразидон.

Partyka et al. (2019) описано соединение **ADN-1184** – производное арилсульфаниламида с 5-НТ_{6/5}-НТ_{7/5}-НТ_{2A}/D₂-рецепторной активностью [84]. В исследованиях *in vivo* авторами было доказано, что соединение в дозе 0.3 мг/кг проявляет статистически значимую анксиолитическую и антидепрессивную активности. Через 1 ч после введения вещества производили измерение уровня серотонина и его метаболитов во фронтальной коре методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Изучаемое вещество не оказывало влияния на метаболизм серотонина во фронтальной коре.

Łażewska et al. (2018) изучали производное пиримидина **AVN-492**. В результате исследования 69 мишеней, включающих рецепторы, ионные каналы, транспортеры нейромедиаторов и ферменты, был сделан вывод о вовлечении 5-НТ₆-рецепторов в реализацию противотревожного эффекта. Исследование зависимости структуры и активности совместно с молекулярным анализом подтвердило преимущественное взаимодействие с 5-НТ₇ для стерически обремененных заместителей в положении 2 арилоксильного фрагмента (изопропил, *трет*-бутил, циклопентил и фенил). Кроме того, замена пиперидинового фрагмента на 8-азабициклооктан (тропан) приводила к активации 5-НТ₇-лигандов и повышению селективности к рецепторам 5-НТ_{1A}. Наконец, авторами была подтверждена большая предпочтительность для взаимодействия с сульфонамидной группировкой 5-НТ₇-рецептора, нежели для амидных и мочевиновых остатков. Нейропсихотропную активность соединения изучали *in vivo* после внутрижелудочного введения **AVN-492** в дозах 0.05 и 0.2 мг/кг на анксиолитических и антидепрессив-

ных моделях [85]. В результате исследования были установлены статистически значимые нейрорепродуктивные эффекты в дозах, меньших или сопоставимых с циталопрамом и диазепамом, использованных в качестве препаратов сравнения.

Группой исследователей Słoczyńska et al. (2018) открыто производное бензенсульфонамида **PZ-1150** с 5-НТ₇-антагонистическими свойствами, проявляющее антидепрессивный и анксиолитический эффекты [86].

Соединение **F15599** впервые было описано Assié et al. (2010) в качестве агониста серотониновых рецепторов с наибольшей аффинностью к 5-НТ_{1A}-подтипу [87]. Данному производному пиперидина свойственна антидепрессивная активность. Еще одно производное пиперидина, описанное Jastrzbska-Wiesek et al., — соединение **F13714**. Эксперименты *in vivo* проводили на анксиолитических и антидепрессивных моделях [88], и был отмечен анксиолитический потенциал изучаемого соединения.

В исследовании Azevedo et al. (2019) установлена анксиолитическая активность соединения **АСН-000029**, производного хиназолина, селективного агониста 5-НТ_{1A}-, 5-НТ_{1D}-рецепторов и антагониста 5-НТ_{2A}-серотониновых, а также α_{1A} -, α_{1B} - и α_{1D} -адренергических рецепторов, с хорошей селективностью к другим GPCR. Продемонстрирована высокая степень проникновения соединения через ГЭБ. Анксиолитический эффект наблюдали в моделях “закапывание шариков” и “темная/светлая камера” в диапазонах доз 8–32 и 16–30 мг/кг. Антифорбическая активность была сопоставима с наблюдаемой для ингибиторов обратного захвата серотонина (пароксетин и флуоксетин) и бензодиазепинов (алпразолам, диазепам и клобазам). На основании анализа экспрессии с-Fos в головном мозге после перорального введения **АСН-000029** установлено, что эффект соединения тесно связан с областями обработки сигналов окружающей среды и тревожного поведения: миндалиной, паравентрикулярным ядром таламуса, паллидумом, ядром ложа терминальной полоски и голубым пятном. При исследовании безопасности **АСН-000029** *in vivo* в функциональной наблюдательной батарее (functional observational battery) до 50 мг/кг и в абстинентном тесте до 30 мг/кг дважды в день в течение 20 дней отклонений обнаружено не было [89].

В исследовании Ferreira et al. (2020) показан антагонизм соединения **РААРМНВА** (производного фенилпропена) с серотониновыми рецепторами 5-НТ₁, 5-НТ_{2A/2C} и 5-НТ_{3A/3B}. Соединение вводили взрослым особям *Danio rerio* в дозах 4, 12 и 40 мг/кг внутривентриально, и его анксиолитическая активность была выявлена в тестах “открытое поле” и “темная/светлая камера”. Соединение малотоксично, а также уменьшает локомоцию *D. rerio* *in vivo* [90].

Группой ученых под руководством Faye (2020) исследован агонист 5-НТ₄-подтипа серотониновых рецепторов под шифром **RS67333**, производное пиперидина. Его противотревожная активность выявлена в ряде тестов *in vivo* в сравнении с диазепамом. Соединение вводили внутривентриально в дозе 1.5 мг/кг либо под медиальную префронтальную кору мышей в дозе 0.5 мг. Установлено, что активация 5-НТ₄ на терминалах аксонов медиальной префронтальной коры, связанных с дорсальными ядрами шва, обуславливает развитие быстрого анксиолитического действия [91].

Kurczab et al. (2018) установлены плейотропные эффекты агонистов 5-НТ₆-серотониновых рецепторов, соединений (**18**) и (**26**), производных арилгидантоин-1,3,5-триамина — анксиолитический, антидепрессивный, метаболический. Также авторами были отмечены и другие активности для изучаемых субстанций помимо серотонинергической. Соединения, содержащие галогеновые заместители (**9**, **10**, **16**, **17**, **23**, **24**, **30**), были определены как наиболее активные против фермента МАО-А ($IC_{50} = 6.25–37.24$ мкМ). В результате изучения веществ на моделях *in vivo* было установлено пик нейротропного действия соединения (**26**) в дозе 3 мг/кг [92]. Интерес исследователей вызвали соединения (**9**), (**10**) и (**17**), проявляющие умеренную анксиолитическую активность.

Аффинность соединения **MF-8**, производного метилгидантоина, изучалась Kucwaj-Brysz et al. (2018) [93] *in vitro* на клеточной линии HEK293, экспрессирующей 5-НТ_{1A}-, 5-НТ_{7B}- и D_{2L}-рецепторы. Наибольшее связывание наблюдалось с 5-НТ₇-рецепторами. Результаты исследований молекулярного моделирования совместно с кристаллографическим анализом обеспечили более глубокое понимание лиганд-рецепторного взаимодействия. Молекулярно-динамическое моделирование подтвердило стабильность комплекса белок–лиганд. Авторы пришли к выводу о влиянии гидантоиновой части молекулы на проявление ее нейрорепродуктивных эффектов [94].

Ran et al. (2018) изучали производное пиперидина — **YL-0919**, частичного агониста 5-НТ_{1A}-серотониновых рецепторов и селективного ингибитора обратного захвата серотонина [95]. Экспериментальную часть исследований проводили на животных моделях тревоги и депрессии. Получены перспективные данные для дальнейшего изучения нейрорепродуктивного профиля вещества. Кроме того, на крысах был проведен дендритный анализ, и было установлено увеличение под действием соединения **YL-0919** образования дендритов по длине и числу в области гиппокампа. Таким образом, соединение **YL-0919** характеризуется терапевтическим потенциалом в отношении поведенческих расстройств, связанных с морфологической деструкцией дендритного волокна.

Bhatt et al. (2016) было описано производное хиноксалина (**6n**) в качестве потенциального ан-

тагониста 5-HT₃-рецепторов [96]. Исследования проводили *in vivo* на большом количестве нейрорепродуктивных тестов *per os* в объеме 5 мл/кг в течение 14 дней. Соединение проявляло умеренную активность, сопоставимую с препаратом сравнения пароксетином.

Spravov et al. (2016) описали влияние производных имидазобензимидазола на 2A-подтип серотониновых рецепторов. Для наиболее активного соединения **RU-476** с помощью радиолитического метода определяли способность связываться с 5-HT_{2A}-рецепторами [97, 98]. Авторами было показано наличие нейрорепродуктивной активности у производного бензимидазола **RU-476** *in vivo* при однократном и хроническом введении на животных поведенческих моделях. Изучаемое соединение в дозе 0.5 мг/кг статистически значимо проявляло анксиолитическую активность [99].

ИНГИБИТОРЫ МОНОАМИНОКСИДАЗЫ (ИМАО)

Моноаминоксидаза (МАО) представляет собой FAD-зависимую аминоксидазу, расположенную на наружной мембране митохондрий головного мозга, печени, слизистой оболочки кишечника и некоторых других органов и тканей, катализирующую окислительное дезаминирование биогенных аминов в альдегиды с радикальными и полярными нуклеофильными механизмами и выполняющую существенную физиологическую роль в центральной нервной системе и периферических органах. Существуют два изомера, МАО-А и МАО-В, которые кодируются различными генами и отличаются чувствительностью к избирательным ингибиторам [100]. МАО-А предпочтительно катализирует окисление серотонина, норэпинефрина, тирамина и дофамина. Она играет важную роль в психических расстройствах, таких как биполярная депрессия и атипичное поведение с повышенным стрессом [101], в то время как МАО-В селективно катализирует окисление фенилэтиламина и бензиламина, участвует в нейродегенеративных процессах [102]. Надлежащее функционирование синаптических нейротрансмиттеров обусловлено быстрым разрушением биогенных аминов, имеющих критически важное значение для регулирования эмоционального поведения и других функций мозга. Нежелательное повышение в плазме концентрации МАО-субстратов и продуктов реакций может вызывать серьезные проблемы психического здоровья [103]. В настоящее время существует большое количество препаратов-ингибиторов моноаминоксидазы, среди которых выделяют неселективные (прониазид, ниаламид, фенелзин, применяемые при различных панических и депрессивных состояниях, но гепатотоксичные) и селективные (обратимые ингибиторы МАО-А – моклобемид, пирлиндол, метралиндол, применяемые при те-

рапии депрессивных и фобических расстройств, и необратимые ингибиторы МАО-В – селегилин и разагилин, в основном применяемые в качестве противопаркинсонических средств, но, согласно ряду литературных источников, снижающие и различные тревожно-фобические состояния [104]).

Koc et al. (2014) изучили 28 новых производных пиразола, среди которых наиболее активными оказались соединения **(9)**, **(10)** и **(17)**. Активность в отношении моноаминоксидаз показана с помощью молекулярного докинга. Были проведены биохимические исследования по определению ингибирующей активности МАО-А и МАО-В для синтезированных соединений с использованием изоформ МАО печени крыс. Установлено, что соединения в основном селективно ингибируют фермент МАО-А, среди них соединение **(9)** – наиболее активно (IC₅₀ = 6.25 мкМ). Отмечено, что наличие атома галогена (Cl и Br) на фенильном кольце обуславливает лучшую ингибирующую активность МАО-А. Тем не менее, ингибирующее свойство бромзамещенных соединений было заметно ниже, чем у хлорзамещенных, к тому же для соединений с тиокарбамоильными заместителями также происходило снижение ингибиторной активности МАО-А. Авторами была показана умеренная анксиолитическая и антидепрессивная активность соединений **(9)**, **(10)** и **(17)** в тестах *in vivo* при интраперитонеальном введении в дозе 100 мг/кг [105].

Соединения **PFC-1–PFC-16** – производные пиразолина, изучаемые Upadhyay et al. [106]. Соединения **PFC-3** и **PFC-12** были выбраны как наиболее активные среди всех синтезированных производных. Анализ химической структуры веществ показал, что замещение хлорбензолсульфонил в положении N1 благоприятно влияет на выраженность анксиолитического и антидепрессивного действия, замещение 2-гидроксифенилом в 3-й позиции и 4-бензилоксифенилом в 5-м положении пиразолинового ядра играет важную роль в развитии антидепрессивного эффекта соединения **PFC-3**, а присоединение гидрофобного радикала антрацен-9-ил в третьей позиции и замещение метилфенилом в 5-м положении увеличило анксиолитическую активность соединения **PFC-12**. Вещества демонстрировали значительную противотревожную и антидепрессивную активность на различных поведенческих моделях *in vivo*. Результаты дозозависимых фармакологических исследований продемонстрировали, что синтезированные производные 1,3,5-тризамещенные-2-пиразолины имеют широкий диапазон анксиолитической и антидепрессивной активности.

ИНГИБИТОРЫ ТРАНСЛОКАТОРНОГО ПРОТЕИНА TSPO

Транслокаторный белок (18 кДа) (TSPO), ранее называемый периферическим бензодиазепи-

новым рецептором (PBR), в последние годы активно изучается в патофизиологии ПТСР, поскольку отличается нейростероидным эффектом, утверждая гипотезу о том, что для селективных лигандов TSPO свойственен потенциал в лечении ПТСР-расстройств. Транслокаторный белок располагается между наружной и внутренней митохондриальными мембранами. Функция данного белка связана с переносом холестерина и участием в стероидогенезе, в частности в нейростероидогенезе. Есть данные, подтверждающие связь экспрессии TSPO и психических расстройств [16]. Стероидные гормоны модулируют экспрессию TSPO и активность их в нейронах. При невропатологических состояниях (инсульт, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, множественный склероз, боковой амиотрофический склероз), травмах и воспалении экспрессия TSPO усилена в реактивной микроглии и астроцитах, поэтому лиганды TSPO обычно рассматривают как чувствительные биомаркеры визуализации головного мозга для какого-либо нейроочага поражения. Лиганды TSPO характеризуются анксиолитическим и антидепрессивным эффектом без очевидных побочных действий обычных бензодиазепинов. К представителям данного класса относятся бензодиазепиновые соединения, например, **Ro5-4864** (4-хлородиазепам), применяемый для лечения психоподобных нарушений, эффективный также в отношении патологий, связанных с миелоновой дегенерацией. Другой лекарственный препарат из группы ингибиторов транслокаторного протеина TSPO – эмапунил, производное оксопурина. Благодаря эффективному стимулированию производства нейростероидов, таких как прегненолон, эмапунил выступает быстродействующим анксиолитическим препаратом с менее серьезными побочными эффектами, чем бензодиазепины [17].

Li et al. изучали соединение **ZBD-2** – производное пурина, лиганд для транслокаторного протеина, с присущими анксиолитической, антидепрессивной и анальгизирующей активностями. Также для субстанции было показано нейропротективное действие. Эксперименты *in vivo* проводили на доклинических нейропсихотропных моделях в дозах 0.75–3.0 мг/кг при пероральном введении. Соединение позиционируется как препарат для лечения послеродовой депрессии женщин [107].

В ранее проведенных Zhang et al. исследованиях с антагонистом PK11195 была отмечена высокая аффинность к транслокаторному белку соединения **YL-IPA08**, производного пиридина [108]. Для соединения показано относительно высокое сродство к TSPO ($IC_{50} = 0.23$ нМ). Было обнаружено, что для **YL-IPA08** характерны заметные антидепрессивные и анксиолитические эффекты на нескольких животных моделях при хроническом введении в дозах 3–6 мг/кг, но не вызывает побочных эффектов, обычно связанных с

классическими бензодиазепинами, таких как миорелаксация и когнитивные расстройства. Авторы позиционируют соединение как перспективное средство в терапии ПТСР [109].

В НИИ фармакологии им. В.В. Закусова в 2018 г. изучено производное пирроло[1,2-*a*]пиразина под шифром **GML-1**, лиганда TSPO с анксиолитическим действием, показанным в тесте “приподнятый крестообразный лабиринт” на крысах в дозе 1 мг/кг. Установлено, что величина анксиолитического эффекта **GML-1** не коррелирует с его концентрацией в плазме крови [110, 111].

ГЛУТАМАТНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

Глутаминовая кислота – нейромедиаторная аминокислота, одна из важных представителей класса “возбуждающих аминокислот” [112]. Связывание глутамата со специфическими рецепторами нейронов приводит к возбуждению последних. Для нормального функционирования необходимо правильное соотношение активностей тормозящей ГАМКергической и возбуждающей глутаматергической систем. Гиперактивация глутаматергической системы может приводить к тревожным расстройствам, поэтому остается актуальным поиск новых веществ, влияющих на ионотропные и метаботропные глутаматные рецепторы. Отрицательные аллостерические модуляторы (ОАМ) метаботропного глутаматного рецептора 5 (mGluR₅) выступают кандидатами в лекарственные средства для лечения ряда психических заболеваний, включая тревогу и депрессию [113]. Метаботропные глутаматные рецепторы (mGluRs) составляют класс C рецепторов, связанных с G-белком (GPCR), и выполняют ключевую роль в глутаматергической сигнализации. Этот класс (GPCRs) состоит из трех подклассов, включая группы I (mGluR₁ и mGluR₃), II (mGluR₂ и mGluR₃) и III (mGluR₄, mGluR₆, mGluR₇ и mGluR₈) [114]. Группа I mGluRs соединена с Gq и расположена главным образом постсинаптически, их активация увеличивает NMDA-рецепторную активность и возбудимость нейронов. Ингибирование mGluR₅, в основном экспрессирующегося в полосатом теле, гиппокампе, амигдале и лобной коре головного мозга, – перспективный метод лечения ряда психических заболеваний, в том числе тревожных и депрессивных расстройств [115]. В связи с косвенным усилением активности NMDA, активаторы mGluR₅ могут быть эффективными при психических расстройствах, фобиях, наркомании, шизофрении и когнитивных нарушениях. Поскольку сайт ортостерического глутамата – высококонсервативный для всех mGluRs, большинство программ обнаружения направлено на аллостерические модуляторы, которые селективны не только между подклассами, но и внутри подклассов [116]. Для mGluR выделяют хемотипы отрицательных и положительных аллостерических

модуляторов (ОАМ и ПАМ). Ранее изученные ОАМ mGluR₅ представляют собой с химической точки зрения стержнеобразные соединения, в которых концевые кольца обычно соединялись ацетиленовой группой.

В работе Galambos et al. описан пошаговый синтез группы производных 4-фенил-3-арилсульфохинолинов, основными этапами которого стали стабилизация и оптимизация хинолиновых ядер путем введения фторированных и хлорпроизводных заместителей в положение 1 и метокси-групп в положениях 3 и 4. Авторы приводят расчеты докинга, показавшие, что вещество-лидер – соединение (25) – отличается высоким сродством к аллостерическому сайту связывания нативных рецепторов (крысы и человека), а также реконванантных рецепторов человека mGluR₅ и проявляет более чем 50-кратную селективность по сравнению с нативными рецепторами mGluR₁. В анксиолитических моделях *in vivo* соединение (25) было исследовано в диапазоне доз 0.5–10.0 мг/кг при пероральном способе введения. Показано, что соединение (25) обладает антифобическим действием даже в высоких концентрациях и не оказывает побочных эффектов. Также противотревожная активность соединения (25) была продемонстрирована в тесте ультразвуковой вокализации и контекстуальном тесте страха (fear conditioning). В тесте ультразвуковой вокализации соединение (25) значительно и дозозависимо снижало ультразвуковую вокализацию, а в контекстуальном тесте страха – значительно и дозозависимо уменьшало число замираний исследуемых животных [117].

Reis et al. (2017) описано производное хинолина 4-PSQ. Авторами делается предположение о вовлеченности глутаматергической системы в регуляцию транквилизирующего эффекта, поскольку соединение 4-PSQ ингибирует захват [H³]-глутамата [118]. Кроме того, были проведены дополнительные исследования, подтверждающие вовлеченность глутамата в анксиолитический эффект вещества на каинатовой модели, оценена эффективность ингибирования соединением 4-PSQ каинат-индуцированного тревожного поведения. Авторы сообщают о снижении проявления страха у исследуемых животных. Анксиолитическая активность *in vivo* была доказана на нескольких моделях в дозировках 5–50 мг/кг при пероральном введении.

ОПИОИДНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

К-, μ- и δ-опиоидные рецепторы, принадлежащие к подсемейству родопсинов семейства G-связанных рецепторов (GPCR), широко распространены во всей центральной и периферической нервной системе [20]. Помимо модуляции боли и зависимости, эти опиоидные рецепторы и их эндогенные опиоидные пептиды также вовлечены в регулирование эмоциональных состояний

[119]. По результатам проведенных исследований с использованием агонистов δ-рецепторов показано, что активация δ-рецептора приводит к возникновению анксиолитического и антидепрессивного эффектов [120]. Роль μ-рецептора в генерации настроения, по ряду литературных источников неоднозначна, поскольку при фармакологической блокаде μ-рецептора наблюдается депрессивное поведение у грызунов, тогда как у мышей с μ-рецепторным нокаутом проявляются антидепрессивные и анксиолитические эффекты. Также κ-рецептор и эндогенный лиганд динорфин участвуют в регуляции эмоций [121]. Было показано, что κ-рецептор индуцирует анксиогенные, анксиолитические, депрессивные и антидепрессивные эффекты у разных животных в поведенческих моделях, тогда как антагонисты κ-рецепторов оказывают последовательные анксиолитические и антидепрессивные эффекты [122]. К тому же, по некоторым данным, была продемонстрирована перспективность комбинации κ/μ-опиоидов для регулирования эмоций и лечения наркотической зависимости [123].

Wang et al. была изучена анксиолитическая и антидепрессивная активность соединения АТРМ-ЕТ – производного тиазола (3-*N*-этиламинотиазоло[5,4-*b*]-*N*-циклопропилметилморфина гидрохлорид). Авторами была доказана анксиолитическая и антидепрессивная активность соединения АТРМ-ЕТ на моделях *in vivo* после подкожного введения субстанции в дозах 1 и 2 мг/кг. При совместном введении с κ-антагонистом пог-ВN1 наблюдалось снижение анксиолитического эффекта вещества, что может свидетельствовать о κ-рецепторном механизме действия [124]. Проведено исследование в тесте отвращения с бупренорфином, антагонистом κ- и частичным агонистом μ-рецепторов, чтобы определить влияние АТРМ-ЕТ в эмоциональных реакциях. Показано, что АТРМ-ЕТ (2 мг/кг) не индуцирует негативных эмоций у мышей, соединение рассматривается как антагонист κ-рецепторов и частичный агонист μ-опиоидных рецепторов.

В работе Yamada et al. было изучено соединение KNT-127 – производное нафтоакридина. В результате исследования взаимодействия вещества с антагонистом d-опиоидного рецептора (DOP) налтриндола авторы сделали предположение об агонистическом действии KNT-127 на DOP. В тестах *in vivo* вещество вводили мышам подкожно в диапазоне доз 1, 3 и 10 мг/кг. Авторами подчеркнуты выраженные анксиолитические свойства KNT-127 в дозе 10 мг/кг, при этом эффекты изучаемого вещества были сходны с диазепамом, а побочных эффектов бензодиазепиновых анксиолитиков (седация, миорелаксация) не наблюдалось [125].

Серия производных 5'-4-алкил/арил-1*H*-1,2,3-триазола с агонистическим μ-рецепторным профилем представлена в статье Montes et al. (2017). Эти соединения – продукты синтеза двух приви-

легированных структур – триазола, оказывающего общеседативное действие на ЦНС (снижение тревоги, депрессии и т.д.), и изатинового скаффолда, применяемого при нарушениях сна. По результатам тестов *in vivo* при введении мышам наиболее активного соединения **PIAB 8** (25 мкМ/кг, интраперитонеально) наблюдался достоверный анксиолитический эффект, превышающий эффект препарата сравнения мидазолама. Также был изучен механизм действия **PIAB 8** посредством совместного введения с неспецифическим антагонистом опиоидных рецепторов налоксоном в одном из тестов, а также с μ -антагонистом СТОР – в другом. Показано, что налоксон блокировал анксиолитический эффект изучаемого вещества, а СТОР снижал продолжительность сна (*hypnosis following*) [126].

ИНГИБИТОРЫ TRPC₄ И TRPC₅

Ионные каналы транзиторного рецепторного потенциала (*transient receptor potential channels*) в большом количестве присутствуют в головном мозге, особенно в коре и миндалине, где они регулируют передачу сенсорных сигналов. По ряду литературных источников, роль TRPC₄ и TRPC₅ связана с поведенческими изменениями и чувством страха [21, 127]. Стимуляция $G_{\alpha q}$ -G-белковых рецепторов (GPCRs) индуцирует TRPC₄ и TRPC₅ в гетерологичных экспрессионных системах, что считается физиологически значимым фактором для активации каналов, т.к. стимуляция $G_{\alpha q}$ -связанных GPCRs-рецепторов коррелирует с атипичным и тревожным поведением [128]. Комбинированным GPCR $G_{\alpha i/o}$ также свойственна способность к активации TRPC₄, возможно, даже более выраженная, чем у $G_{\alpha q}$ [129]. Таким образом, эти каналы выступают преобразователями еще более широкого спектра сигналов. К тому же, согласно данным литературы, делеция TRPC₄ или TRPC₅ снижает тревожное поведение у лабораторных животных.

Just et al. изучали производное пурина – **НС-070** – ингибитор рекомбинантных гомомультимеров TRPC₄ и TRPC₅ в гетерологичных экспрессионных системах с наномолярной активностью, механизм действия которого был доказан электрофизиологическими и флуориметрическими методами. **НС-070** ингибирует гетеромультимеры TRPC_{1/5} и TRPC_{1/4} с аналогичной эффективностью и уменьшает ответы, вызываемые тетрапептидом холецистокинина (ССК-4) в миндалине. По результатам исследований **НС-070** (1–3 мг/кг, *per os*) *in vivo* авторы делают заключения о снижении тревожного поведения без влияния на локомоторную активность в сравнении с диазепамом (1.5 мг/кг), а также о наличии антидепрессивной активности [21].

Yang et al. (2015) исследовали соединение **M084** – производное бензимидазола, потенци-

альный ингибитор TRPC₄ и TRPC₅. В тестах *in vivo* (2–40 мг/кг, интраперитонеально) оно оказывало анксиолитический и антидепрессивный эффект, считается перспективным для дальнейшего изучения психотропной активности [128].

ГИСТАМИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ, ИНГИБИТОРЫ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ IX, ИОННЫЕ КАНАЛЫ И НЕКОТОРЫЕ ДРУГИЕ МИШЕНИ

На сегодняшний день известно множество нейрпсихотропных мишеней, воздействуя на которые агонистически или антагонистически, можно влиять на тревожно-фобическое состояние человека [9], однако с каждым годом исследуются и новые механизмы – потенциальные посредники коррекции эмоционального состояния человека. Например, с момента открытия центральных гистаминовых H₃-рецепторов накапливается все больше доказательств, подтверждающих их роль в функционировании ЦНС, а именно в познании, эмоциональном статусе, при стрессе [24, 25, 129]. Гистаминовые рецепторы ЦНС вовлечены в патогенез тревожности и депрессии, в литературных источниках встречаются данные многочисленных исследований, указывающие на функциональную связь между тревожностью и гистаминаргической нейромедиацией на классических анксиолитических моделях *in vivo* (H₁-антагонист хлорфенамин снижал тревожность у крыс) [130]. В литературных данных содержится информация об анксиолитической активности соединений, опосредованной, например, ингибированием потенциал-зависимых натриевых каналов. Приведенные системы – далеко не полный перечень целевых мишеней в терапии тревожных расстройств.

Соединение **ST-1283**, изученное Sadek et al. – производное пиридина – рассматривается в качестве антагониста H₃-гистаминового рецептора. В экспериментах *in vivo* авторами была доказана его анксиолитическая и антидепрессивная активность (7.5 мг/кг, интраперитонеально). Показано, что вещество не влияет на локомоторную активность исследуемых животных [131].

Pastore et al. (2017) изучали фармакологическую активность соединений *N*-пропил-2,2-дифенил-2-гидроксиацетамидов, среди которых было выбрано соединение (5), изученное на предмет нейрпсихотропной активности. Посредством электрофизиологических и радиолигандных исследований было выяснено, что механизм анксиолитического действия соединения (5) не связан с ГАМК- или 5-HT-рецепторами. Авторами была выдвинута гипотеза об ингибировании веществом потенциал-зависимых натриевых каналов. Для подтверждения своей теории авторы использовали культуру клеток НЕК293 с применением методики “patch-clamp”. При изучении фармакологической активности *in vivo* при введе-

Таблица 1. Сведения о представленных в статье фармакологических соединениях с анксиолитической активностью

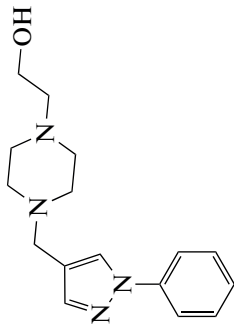
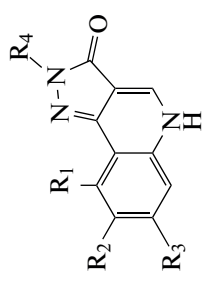
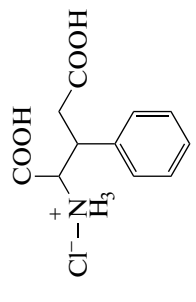
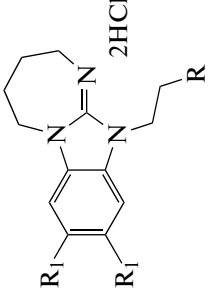
Название	Формула	Химическая группа	Активность	Мишень	Тесты	Ссылка
LQFM032	 <p>2-(4-((1-Фенил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол</p>	Производное пиперазина	Анксиолитическая, когнитивная	Бензодиазепиновый фрагмент ГАМК _A -рецепторов	“Приподнятый крестообразный лабиринт”, тест пассивного избегания со скололаминном	[42]
PQ	 <p>Общая формула производных веществ пирозоло[4,3-с]хинолин-3-онов (PQ)</p>	Производные пирозолохинолина	Анксиолитическая	Бензодиазепиновый фрагмент ГАМК _A -рецепторов	Радиоландный метод исследования	[44]
РППУ-135	 <p>Гидрохлорид β-фенилглутаминовой кислоты</p>	Производное β-фенилглутаминовой кислоты	Анксиолитическая, антидепрессивная, нейротропекторная	Бензодиазепиновый фрагмент ГАМК _A - и ГАМК _B -рецепторов	“Открытое поле”, “темная/светлая камера”, “подвешивание за хвост”	[45, 46]
DAВ	 <p>11-Н-2,3,4,5-Тетрагидродиазепино[1,2-а]бензимидазола гидрохлориды</p>	Производные диазепинобензимидазола	Анксиолитическая, антидепрессивная, когнитивная, антикомпульсивная	Бензодиазепиновый фрагмент ГАМК _A -рецепторов	“Приподнятый крестообразный лабиринт”, “темная/светлая камера”, “принудительное взятие воды” по Vogel, “принудительное плавание” по Porsolt, тест “закапывания шариков”	[36, 38, 47]

Таблица 1. Продолжение

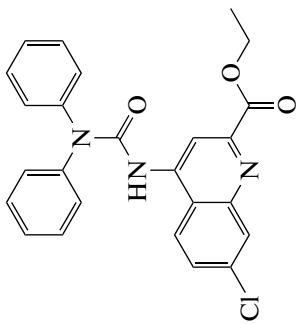
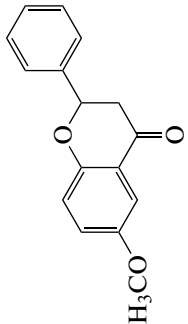
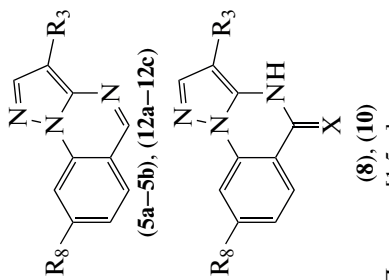
Название	Формула	Химическая группа	Активность	Мишень	Тесты	Ссылка
DCUK-OEt	 <p>5,7-Дихлор-4-(дифенилкарбамил)амино)хинолин-2-этилкарбоксилат)</p>	Производное аминоквинолина	Анксиолитическая	Аллостерический модулятор ГАМК _A -рецептора	Радиолигандный метод	[51]
6-MeOF	 <p>6-Метоксифлаванон</p>	Синтетические флаванойды	Анксиолитическая	Аллостерический модулятор ГАМК _A -рецептора	“Приподнятый крестообразный лабиринт”, “открытое поле”	[52]
Соединения (5b–12b)	 <p>Пиразола[1,5-а]хинозолины (8), (10)</p>	Производные бензотриазина	Анксиолитическая	Аллостерический модулятор ГАМК _A -рецептора	“Темная/светлая камера”	[53]

Таблица 1. Продолжение

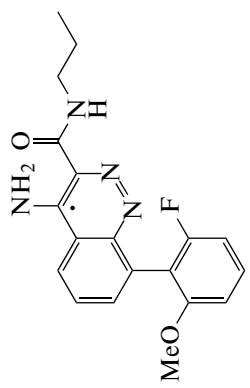
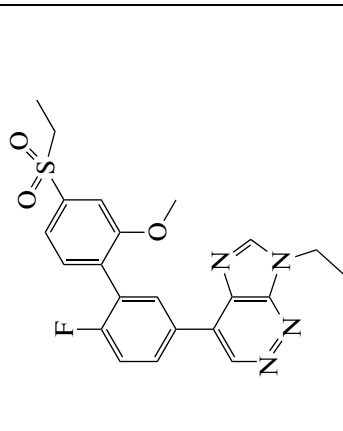
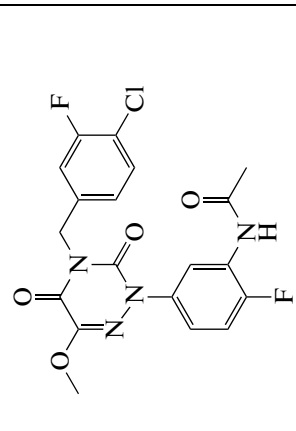
Название	Формула	Химическая группа	Активность	Мишень	Тесты	Ссылка
AZD7325	 <p>(4-Амино-8-(2-фтор-6-метоксифенил)-N-пропилинолин-3-карбоксамид</p>	Производное N-пропилинолина	Анксиолитическая	Алlostерический модулятор ГАМК _A -рецептора	“Приподнятый крестообразный лабиринт”	[54, 55]
PF-06372865	 <p>7-Этил-4-(4-(этилсульфонил)-6-флуоро-2'-метоксифенил-3-ил)-7H-имидazo[4,5-c]пиримидин</p>	Производное имидазопиримидина	Анксиолитическая, анальгетическая, когнитивная	Алlostерический модулятор ГАМК _A -рецептора	Радиолигандный метод	[56]
ADX71441	 <p>N-(5-(4-(4-[Хлор-3-фторбензил]-6-метокси-3,5-диоксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-2(3H)-ил)-2-фторфенил)ацетамид</p>	Производное триазина	Анксиолитическая	Положительный алlostерический модулятор (ПАМ) ГАМК _B -рецепторов	“Приподнятый крестообразный лабиринт”, тест “закапывания шариков”	[62]

Таблица 1. Продолжение

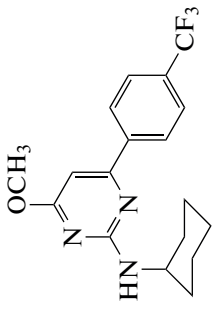
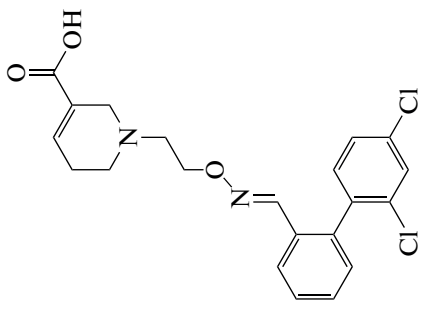
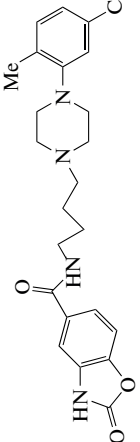
Название	Формула	Химическая группа	Активность	Мишень	Тесты	Ссылка
SSD114	 <p><i>N</i>-Циклогексил-4-метокси-6-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-амин</p>	Производное пиримидина	Анксиолитическая	Положительный аллостерический модулятор (ПАМ) ГАМК _B -рецепторов	Потенцирующий эффект препарата в тесте <i>in vivo</i> с баклофеном	[63]
DDPM-2571	 <p>1-(2-(((2,4'-Дихлор-[1,1'-бифенил]-2-ил)метил)амино)этил)-1,2,5,6-тетрагидропиримидин-3-карбоновой кислоты гидроклорид</p>	Производное 1,2,5,6-тетрагидропиримидин-3-карбоновой кислоты	Анксиолитическая	Селективный ингибитор транспортера ГАМК GAT ₁	“Приподнятый крестообразный лабиринт”, “четыре пластины”	[68, 69]
YQA-14	 <p><i>N</i>-[4-[4-(5-Хлор-2-метилфенил)-1-пиперазинил]бутил]-2,3-дигидро-2-оксо-5-бензоксазолкарбоксамид</p>	Производное бензоксазола	Анксиолитическая, антидепрессивная	Антагонист дофаминовых D ₃ -рецепторов	“Приподнятый крестообразный лабиринт”, “открытое поле”, “принудительное плавание” по Rogg-solt	[72]

Таблица 1. Продолжение

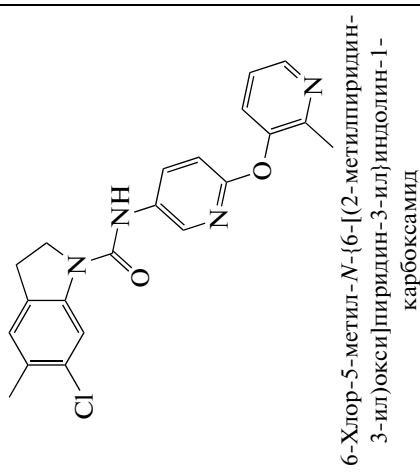
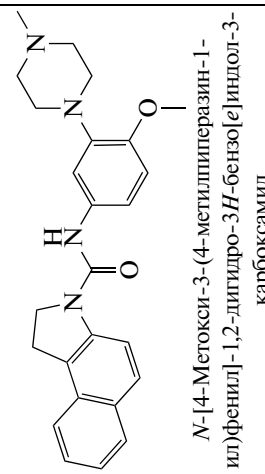
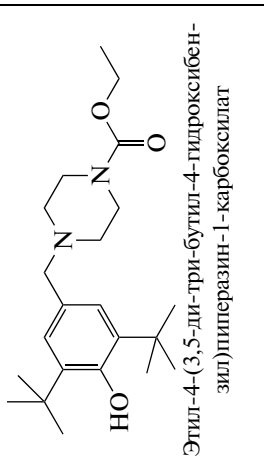
Название	Формула	Химическая группа	Активность	Мишень	Тесты	Ссылка
SB242084	 <p>6-Хлор-5-метил-N-(6-((2-метилпиридин-3-ил)окси)пиридин-3-ил)индолин-1-карбоксамид</p>	Производное пиридина	Анксиолитическая	Антагонист 5-HT _{2C}	“Приподнятый кре-стообразный лабиринт”, стресс по Geller–Seifter	[75]
S32212	 <p>N-[4-Метокси-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-1,2-дигидро-3H-бензо[e]индол-3-карбоксамид</p>	Производное пиридина	Анксиолитическая, антидепрессивная	Обратный агонист 5-HT _{2C}	“Принудительное взятие воды” по Vogel, “принудительное плавание” по Porsolt	[76]
LQFM180	 <p>Этил-4-(3,5-ди-три-бутил-4-гидроксибензил)пиперазин-1-карбоксилат</p>	Производное пиперазина	Анксиолитическая	Агонисты серотониновых 5-HT _{1A} -рецепторов	“Приподнятый кре-стообразный лабиринт”, “открытое поле”, тест пассивного избегания со сколаминном	[81]

Таблица 1. Продолжение

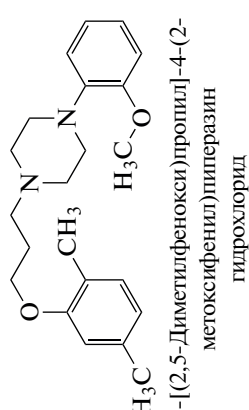
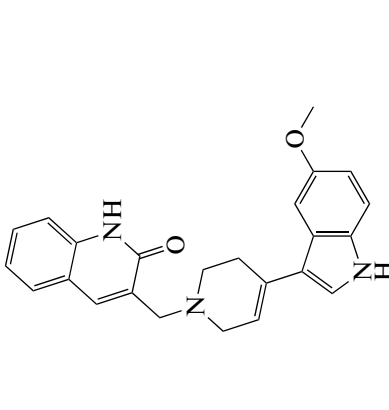
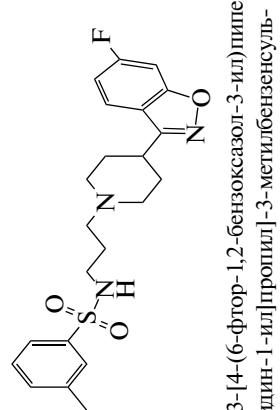
Название	Формула	Химическая группа	Активность	Мишень	Тесты	Ссылка
НВК-17	 <p>1-[(2,5-Диметилфенокси)пропил]-4-(2-метоксифенил)пиперазин гидрохлорид</p>	Производное пиперазина	Анксиолитическая	Агонисты 5-НТ _{1A} , антагонисты 5-НТ ₇ - и D ₂ -рецепторов	“Приподнятый крестообразный лабиринт”, “четыре пластины”	[82]
D2AAK1	 <p>3-(1-Бензил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-5-этокси-1H-индол</p>	Производное хинолина	Анксиолитическая	Агонисты серотониновых 5-НТ _{1A} и 5-НТ _{2A} рецепторов, агонисты дофаминовых D ₁ - и D ₃ -рецепторов	“Приподнятый крестообразный лабиринт”	[83]
ADN-1184	 <p>N-[3-[4-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]пропил]-3-метилбензенсульфонамид</p>	Производное арилсульфанламида	Анксиолитическая, антикомпульсивная, анальгетическая	Агонисты 5-НТ _{6/5} -НТ _{7/5} -НТ _{2A} /D ₂ -рецепторов	“Приподнятый крестообразный лабиринт”, “принудительное взятие воды” по Vogel, тест “закапывания шариков”, “четыре пластины”	[84]

Таблица 1. Продолжение

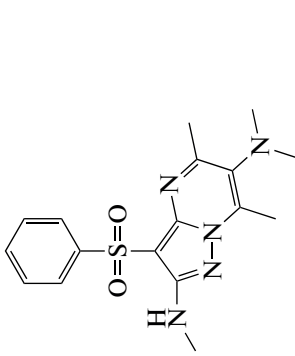
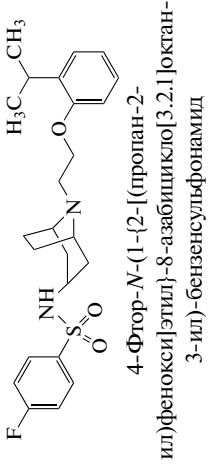
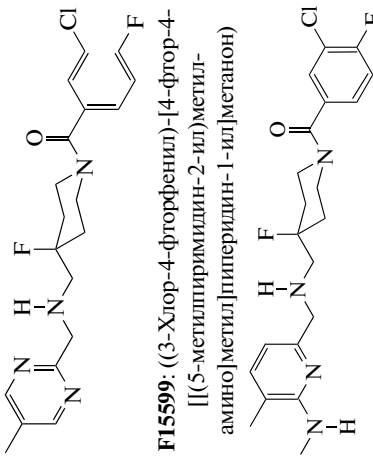
Название	Формула	Химическая группа	Активность	Мишень	Тесты	Ссылка
AVN-492	 <p>3-Бензенсульфонил-5,7,N²,N⁶,N⁶,N⁶-пентаметилпиразоло[1,5-<i>c</i>]пиридин-2,6-диамин</p>	Производное пири- мидина	Анксиолитическая	Агонист серотониновых 5-HT ₆ -рецепторов	“Приподнятый кре- стообразный лаби- ринг”	[85]
PZ-1150	 <p>4-Фтор-N-(1-(2-(пропан-2-ил)фенокси)этил)-8-азабисцикло[3.2.1]октан-3-ил)-бензенсульфонамид</p>	Производное бен- золсульфонамида	Анксиолитическая, анальгетическая	Агонисты серотонино- вых 5-HT ₇ -рецепторов	“Четыре пластины”	[86]
F15599 и F13714	 <p>F15599: ((3-Хлор-4-фторфенил)-(4-фтор-4-ил)метил)метилпиперидин-2-ил метил-аминометилпиперидин-1-ил[метанон]</p> <p>F13714: (3-Хлор-4-фторфенил-(4-фтор-4-ил)метил)-6-метиламино-пиридин-2-ил-метил-амино]-метилпиперидин-1-ил-метанон)</p>	Производные пипе- ридина	Анксиолитическая	Агонисты серотонино- вых 5-HT _{1A} -рецепторов	“Приподнятый кре- стообразный лаби- ринг”, “принудительное взя- тие воды” по Vogel	[87, 88]

Таблица 1. Продолжение

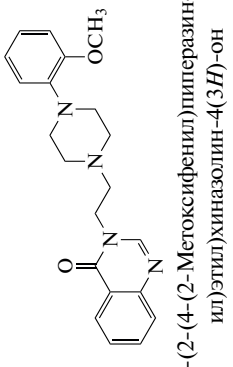
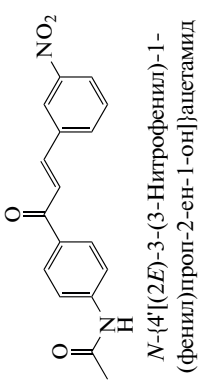
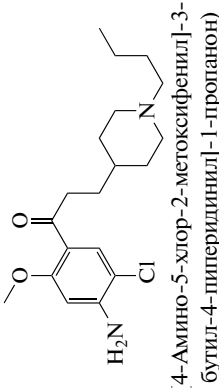
Название	Формула	Химическая группа	Активность	Мишень	Тесты	Ссылка
АСН-000029	 <p>3-(2-(4-(2-(2-Метоксифенил)пиперазин-1-ил)этил)хиназолин-4(3H)-он</p>	Производное хиназолина	Анксиолитическая	Агонист серотониновых 5-HT _{1A} - и 5-HT _{1D} -рецепторов, антагонист 5-HT _{2A} -рецептора, антагонист α _{1A} , α _{1B} - и α _{1D} -адренергических рецепторов	Тест “закапывания шариков”, “темная/светлая камера”	[89]
РААРМНВА	 <p><i>N</i>-(4'((2<i>E</i>)-3-(3-Нитрофенил)-1-(фенил)проп-2-ен-1-он))ацетамид</p>	Производное фенолпропена	Анксиолитическая	Антагонист серотониновых 5-HT ₁ -, 5-HT _{2A/2C} - и 5-HT _{3A/3B} -рецепторов	“Открытое поле”, “темная/светлая камера”	[90]
RS67333	 <p>(1-[4-Амино-5-хлор-2-метоксифенил]-3-[1-бутил-4-пиперидинил]-1-пропанон)</p>	Производное пиперидина	Анксиолитическая	Агонист серотониновых 5-HT ₄ -рецепторов	“Приподнятый крестообразный лабиринт”	[91]

Таблица 1. Продолжение

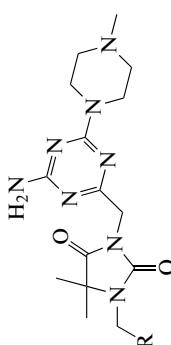
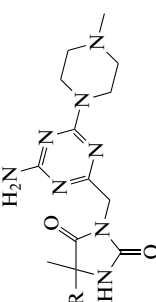
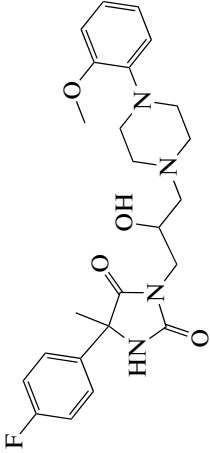
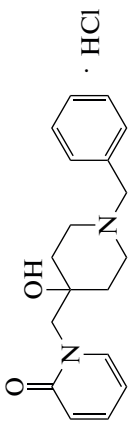
Название	Формула	Химическая группа	Активность	Мишень	Тесты	Ссылка
Соединения (18), (26)	 <p>R = 2-нафтил (18): 3-((4-амино-6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)метил)-5,5-диметил-1-(нафтален-1-илметил)имидазолидин-2,4-дион</p>  <p>R = 2-нафтил (26): 3-((4-амино-6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)метил)-5-метил-5-(нафтален-2-ил)имидазолидин-2,4-дион</p>	Производные арилодантаин-1,3,5-триазина	Анксиолитическая, антидепрессивная, метаболическая	Агонисты серотониновых 5-HT ₆ -рецепторов	“Принудительное взятие воды” по Vogel	[92]
MF-8	 <p>(5-(4-Фторфенил)-3-(2-гидрокси-3-(4-(2-метоксифенил)пропил)-1-ил)пропил)-5-метилпиперазин</p>	Производное метилпиперазина	Анксиолитическая, анальгетическая	Агонист серотониновых 5-HT _{1A} , 5-HT _{7B} и D _{2L} -рецепторов	“Принудительное плавание” по Porsolt, “четыре пластины”	[93, 94]
YL-0919	 <p>1-(1-Бензил-4-гидроксипиперидин-4-ил-этил)-2-(1H)-пиридин гидрохлорид</p>	Производное пиперидина	Анксиолитическая, антидепрессивная	Агонисты серотониновых 5-HT _{1A} -рецепторов	“Приподнятый крестообразный лабиринт”, “открытое поле”, тест потребления глюкозы, водный тест Морриса	[95]

Таблица 1. Продолжение

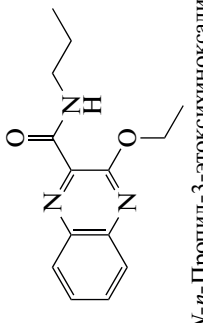
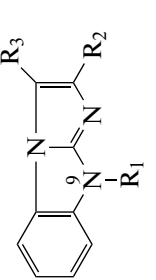
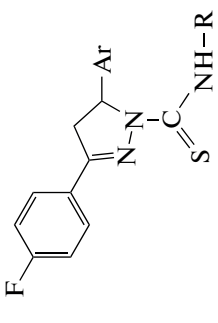
Название	Формула	Химическая группа	Активность	Мишень	Тесты	Ссылка
Соединение (6n)	 <p><i>N</i>-<i>н</i>-Пропил-3-этоксиквинолин-2-карбоксамид</p>	Производное хиноксалина	Анксиолитическая	Антагонисты серотониновых 5-НТ ₃ -рецепторов	“Приподнятый крестообразный лабиринт”	[96]
RU-476	 <p>R_1 $R_2 = C_6H_4OCH_3$ $R_3 = H$</p> <p>9-(2-Диэтиламиноэтил)-2-(4-метоксифенил)имидazo[1,2-<i>α</i>]бензимидазол</p>	Производное имидазо-зобензимидазола	Анксиолитическая	Агонист серотониновых 5-НТ _{2A} -рецепторов	“Приподнятый крестообразный лабиринт”, “принудительное взятие воды” по Vogel	[97–99]
Соединения (9), (10), (17)	 <p>(9): 3-(4-Фторфенил)-5-(4-хлорфенил)-<i>N</i>-метил-4,5-дигидро-1<i>H</i>-пиразол-1-карботиоамид (10): 3-(4-Фторфенил)-5-(4-бромфенил)-<i>N</i>-метил-4,5-дигидро-1<i>H</i>-пиразол-1-карботиоамид (17): 3-(4-Фторфенил)-5-(4-бромфенил)-<i>N</i>-этил-4,5-дигидро-1<i>H</i>-пиразол-1-карботиоамид</p>	Производные пиразола	Анксиолитическая	Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО)	“Приподнятый крестообразный лабиринт”	[105]

Таблица 1. Продолжение

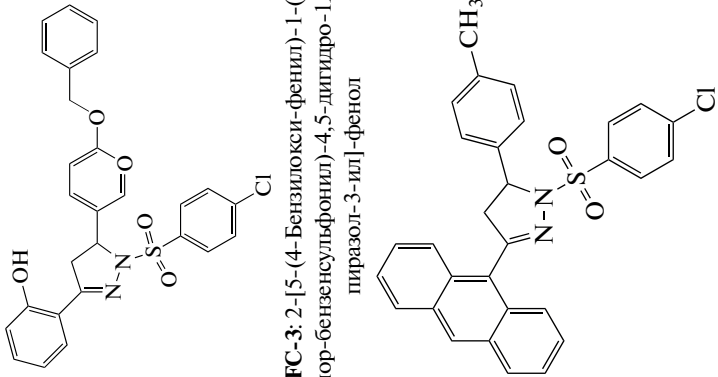
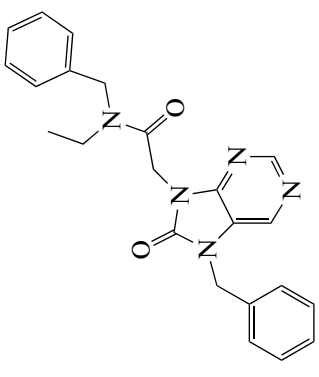
Название	Формула	Химическая группа	Активность	Мишень	Тесты	Ссылка
РФС-3 и 12	 <p>РФС-3: 2-[5-(4-Бензилокси-фенил)-1-(4-хлор-бензенульфонил)-4,5-дигидро-1<i>H</i>-пиразол-3-ил]-фенол</p> <p>РФС-12: 3-антрацен-9-ил-1-(4-хлор-бензенульфонил)-5-<i>p</i>-толил-4,5-дигидро-1<i>H</i>-пиразол</p>	Производные 1,3,5-тризамещенного 2-пиразолина	Анксиолитическая, антидепрессивная	Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО)	“Приподнятый креатолин”, “приподнятый креатинин”, “принудительное плавание” по Porsolt, “подвешивание за хвост”	[106]
ZBD-2	 <p><i>N</i>-Бензил-<i>N</i>-этил-2-(7,8-дигидро-7-бензил-8-оксо-2-фенил-9<i>H</i>-пурин-9-ил)ацетамид</p>	Производное пурина	Анксиолитическая, антидепрессивная, анальгетическая, нейропротективная	Ингибитор трансклакторного протеина TSPO	“Приподнятый креатолин”, “принудительное плавание” по Porsolt	[107]

Таблица 1. Продолжение

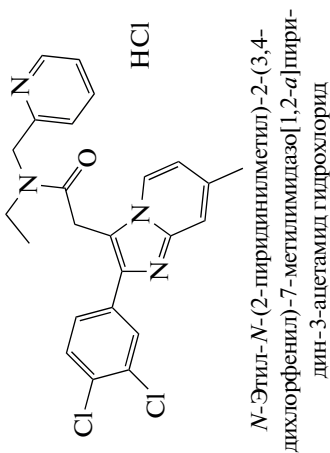
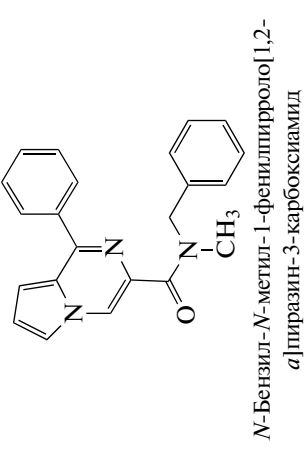
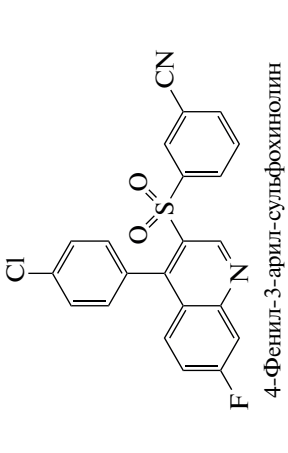
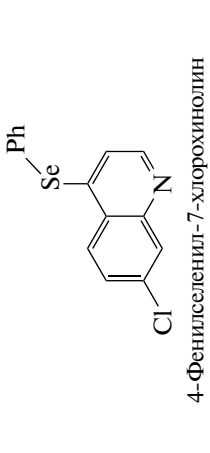
Название	Формула	Химическая группа	Активность	Мишень	Тесты	Ссылка
YL-IPAO8	 <p><i>N</i>-Этил-<i>N</i>-(2-(3,4-дихлорфенил)-7-метилимидazo[1,2-<i>a</i>]пиридин-3-ацетамид гидрохлорид</p>	Производное пири- мидина	Анксиолитическая	Ингибитор транслока- торного протеина TSPO	“Приподнятый кре- стообразный лаби- ринг”, “принуди- тельное взятие воды” по Vogel	[108]
GML-1	 <p><i>N</i>-Бензил-<i>N</i>-метил-1-фенилпирроло[1,2-<i>a</i>]пиразин-3-карбоксамид</p>	Производное пир- роло[1,2- <i>a</i>]пиразина	Анксиолитическая	Ингибитор транслока- торного протеина TSPO	”Приподнятый кре- стообразный лаби- ринг”	[110, 111]
Соединение (25)	 <p>4-Фенил-3-арил-сульfoxинолин</p>	Производное сульф- хинолина	Анксиолитическая	Селективный негатив- ный аллостерический модулятор метаботроп- ного mGlu5-рецептора	Тест ультразвуковой локализации, контек- стуальный тест страха	[117]
4-PSQ	 <p>4-Фенилселенил-7-хлорохинолин</p>	Производное хино- лина	Анксиолитическая	Ингибитор захвата глю- тамата	“Приподнятый кре- стообразный лаби- ринг”, “открытое поле”, “темная/свет- лая камера”	[118]

Таблица 1. Продолжение

Название	Формула	Химическая группа	Активность	Мишень	Тесты	Ссылка
АТМ-ЕТ	<p>(-)-3-<i>N</i>-Этиламинотиазоло[5,4-<i>b</i>]-<i>N</i>-циклопропилметилморфинана гидрохлорид]</p>	Производное циклопропилметилморфинана	Анксиолитическая	Антагонист κ- и частичный агонист μ-опиоидных рецепторов	“Приподнятый крестообразный лабиринт”, “открытое поле”	[124]
КНТ-127	<p>(6<i>R</i>,6<i>aS</i>,14<i>aR</i>)-17-метил-5,6,7,14-тетрагидро-6<i>aH</i>-6,14<i>a</i>-(эпиминоэтанонафто[2,1-<i>b</i>]акридин-2,6<i>a</i>-диол</p>	Производное нафтоакридина	Анксиолитическая	Агонист d-опиоидного рецептора	“Приподнятый крестообразный лабиринт”	[125]
РШЛВ 8	<p>5'-4-Пентил-1<i>H</i>-1,2,3-триазол</p>	Производные 5'-4-алкил/арил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазола	Анксиолитическая	Агонист μ-опиоидного рецептора	“Приподнятый крестообразный лабиринт”	[126]

Таблица 1. Продолжение

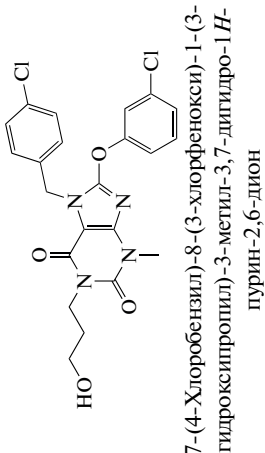
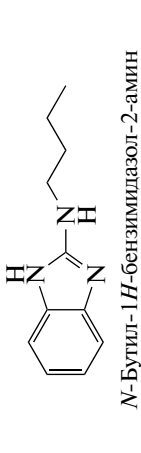
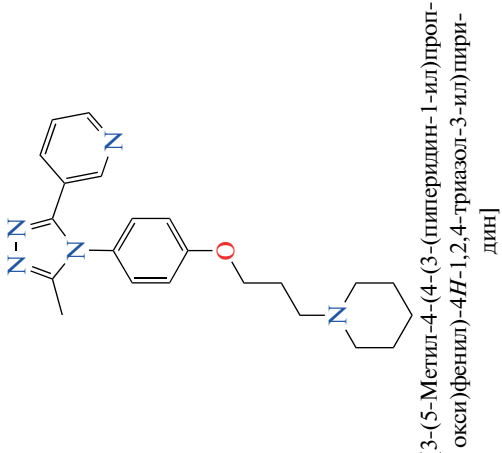
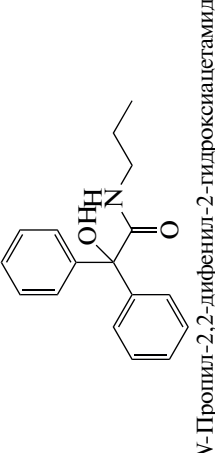
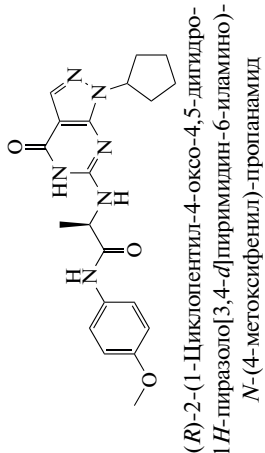
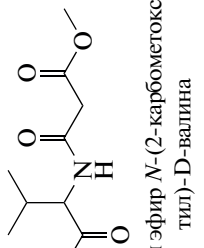
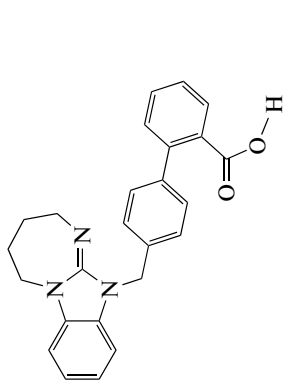
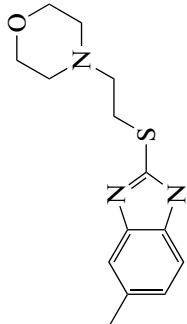
Название	Формула	Химическая группа	Активность	Мишень	Тесты	Ссылка
НС-070	 <p>7-(4-Хлоробензил)-8-(3-хлорфенокси)-1-(3-гидроксипропил)-3-метил-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дион</p>	Производное пурина	Анксиолитическая	Ингибиторы TRPC4 и TRPC5	“Приподнятый крестообразный лабиринт”	[21]
М084	 <p>N-Бутил-1H-бензимидазол-2-амин</p>	Производное бензимидазола	Анксиолитическая, антидепрессивная	Ингибитор TRPC4 и TRPC5	“Приподнятый крестообразный лабиринт”, “принудительное плавание” по Porsolt	[128]
ST-1283	 <p>[3-(5-Метил-4-(4-(3-(пиперидин-1-ил)проп-окси)фенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин]</p>	Производное пиридина	Анксиолитическая	Антагонист H ₃ -гистаминового рецептора	“Приподнятый крестообразный лабиринт”	[131]
Соединение (5)	 <p>N-Пропил-2,2-дифенил-2-гидроксиацетамид</p>	Производное дифенила	Анксиолитическая	Ингибитор потенциал-зависимых натриевых каналов	“Приподнятый крестообразный лабиринт”, “подвешивание за хвост”	[132]

Таблица 1. Окончание

Название	Формула	Химическая группа	Активность	Мишень	Тесты	Ссылка
WYQ-C36D	 <p>(R)-2-(1-(4-Метоксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-иламино)-N-(4-метоксифенил)-пропанамид</p>	Производное пиримидина	Анксиолитическая, антидепрессивная, когнитивная	Ингибитор фосфоэстеразы 9-го типа	“Приподнятый крестообразный лабиринт”, “принудительное плавание” по Porsolt	[133]
Zlc-002	 <p>Метилловый эфир N-(2-карбометоксиэтил)-D-валина</p>	Малая молекула, производное валина	Анксиолитическая	Ингибитор связывания nNOS-CAPON	“Открытое поле”, “приподнятый крестообразный лабиринт”, “питание в новой обстановке”, “темная/светлая камера”	[134]
ВIF-66	 <p>Гидробромид 4'-(2,3,4,5-тетрагидро-1H-[1,3]дiazеино[1,2-а]бензимидазол-11-илметил)бифенил-2-карбоновая кислота</p>	Производное 11H-[1,3]дiazеино[1,2-а]бензимидазолов	Анксиолитическая	Не изучен	“Открытое поле”, “приподнятый крестообразный лабиринт”	[135]
AZH-57	 <p>Дигидрохлорид 5-метил-2-[(2-морфолино)этилли]бензимидазола</p>	Производное 2-меркаптобензимидазола	Анксиолитическая	Предположительно σ-рецепторы	“Открытое поле”, “приподнятый крестообразный лабиринт”	[135]

нии соединения (**5**) (10 мг/кг, интраперитонеально) было выявлено выраженное антифобическое и антидепрессивное действие без изменения локomotorной активности экспериментальных мышей [132].

В работе Huang et al. (2018) описан новый ингибитор фосфодиэстеразы 9-го типа, производное пиримидина **WYQ-C36D**, проявивший *in vivo* антидепрессивный, анксиолитический, позитивный мнестический эффекты в дозах 0,1, 0,5 и 1,0 мг/кг. На клеточной линии HT-22 соединение оказывало протективный эффект в условиях цитотоксичности, индуцированной кортикостероном [133].

Zhu et al. (2020) изучали влияние малой молекулы **Zlc-002** на связывание nNOS-CAPON. Ранее было показано, что при взаимодействии nNOS-CAPON в гиппокампе наблюдается анксиогенный эффект, в то время как ингибирование этого взаимодействия приводит к анксиолизу [134]. При внутрибрюшинном введении **Zlc-002** в дозах 40 и 80 мг/кг на протяжении 14 дней наблюдалось противотревожное действие соединения в условиях тестов “открытое поле”, “приподнятый крестообразный лабиринт”, “питание в новой обстановке” и “темная/светлая камера”. Внутривенное введение вещества в течение 7 дней также приводило к развитию противотревожного эффекта, однако соединение оказалось неактивным при введении *per os* [134].

В работе Spasov et al. (2020) исследованы две группы бензимидазол-содержащих структур, а именно 11-бифенилметилзамещенные 1*H*-[1,3]дiazеино[1,2-*a*]бензимидазолы под шифрами **VIF**, а также функционально-замещенные по алкильной группе 2-алкилтиобензимидазолы (**AZH**). Среди изученных соединений наиболее активными в анксиолитическом аспекте стали соединения **VIF-66**, содержащее карбоксильную группу в бифенильном фрагменте, и соединение **AZH-57** с морфоэтильным радикалом в качестве S-заместителя. По результатам тестов *in vivo* “приподнятый крестообразный лабиринт” и “открытое поле” с препаратами сравнения – diaзепамом (1 мг/кг) и афобазолом (5 мг/кг) – для соединений ряда **VIF** и **AZH** показана выраженная противотревожная активность. Хотя механизмы действия описанных веществ находятся в процессе исследования, можно предположить тропность соединений **AZH** к σ -рецепторам на основании единства меркаптобензимидазольной структуры **AZH** и фабототизола [135].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день существует широкий ряд мишеней, воздействие на которые способствует коррекции поведенческих нарушений тревожно-депрессивного генеза. Сохраняется интерес к изучению модуляторов основного тормозного механизма ЦНС, опосредованного ГАМК-рецептор-

ным комплексом: для 12 из более чем 50 описанных соединений характерен ГАМКергический механизм действия. В то же время активно разрабатываются препараты серотонинового пути с полимодальным влиянием на широкий спектр подтипов 5-HT-рецепторов – от 1A до 7, сочетающие серотониновый эффект с дофамин-, гистамин- и адренергическими эффектами. Стоит отметить тенденцию к расширению роли опиоидных рецепторов, ингибиторов TSPO, TRPC и MAO, а также антиглутаматергических соединений в фармакологической коррекции психоневрологических нарушений. Большое внимание уделяется синтезу полициклических структур и их последующей оптимизации, созданию новых препаратов на основе известных привилегированных структур, а также комбинированию химических scaффолдов. Отдельные направления современного поиска транквилизирующих средств посвящены малым молекулам.

Таким образом, пул новых анксиолитиков, находящихся на доклиническом этапе исследования, в настоящее время достаточно широк. Среди них можно выделить перспективные молекулы, представляющие научный интерес для дальнейшего изучения и разработки на их основе новых препаратов для лечения тревожных расстройств.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 20-015-00164).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит описания выполненных кем-либо из авторов данной работы экспериментов с участием людей или использованием животных в качестве объектов исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bandelow B., Michaelis S., Wedekind D. // Dialogues Clin. Neurosci. 2017. V. 19. P. 93–107. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2017.19.2/bbandelow>
2. Незанов Н.Г., Мартынихин И.А., Мосолов С.Н. // Современная терапия психических расстройств. 2017. С. 2–13. <https://doi.org/10.21265/PSYPH2017.41.6437>
3. Вознесенская Т.Г. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013. № 2. С. 18–22.
4. Ладыженский М.Я., Городничев А.В., Костюкова Е.Г. // Современная терапия психических расстройств. 2014. № 2. С. 20–25.
5. Воронина Т.А., Середенин С.Б. // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2002. Т. 65. № 5. С. 4–17.

6. Дробижев М.Ю., Федотова А.В., Кикта С.В. // Профилактическая медицина. 2013. Т. 16. № 4. С. 34–39.
7. Murrrough J.W., Yaqubi S., Sayed S., Charney D.S. // Expert Opin. Emerg. Drugs. 2015. V. 20. P. 393–406. <https://doi.org/10.1517/14728214.2015.1049996>
8. Howland R.H. // J. Psychosoc. Nurs. Ment. Health. Serv. 2015. V. 53. P. 21–24. <https://doi.org/10.3928/02793695-20151022-01>
9. Gribel G., Holmes A. // Nat. Rev. Drug. Discov. 2013. V. 12. P. 667–687. <https://doi.org/10.1038/nrd4075>
10. Kim Y., Baik S.Y., Jin M.J., Choi K.H., Lee S.H. // Psychother. Psychosom. 2020. V. 24. P. 1–3. <https://doi.org/10.1159/000506647>
11. Suarez G.L., Morales S., Metcalf K., Pérez-Edgar K.E. // Infant. Child. Dev. 2019. V. 28. P. e2130. <https://doi.org/10.1002/icd.2130>
12. Eysenck M.W., Fajkowska M. // Cogn. Emot. 2018. V. 32. P. 1391–1400. <https://doi.org/10.1080/02699931.2017.1330255>
13. He Y., Ouyang J., Hu Z., Yang J., Chu Y., Huang S., Yang Y., Lui C. // Psychiatry Res. 2019. V. 271. P. 649–657. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.12.025>
14. Zhuang X., Xu H., Fang Z., Xu C., Xue C., Hong X. // Eur. J. Pharmacol. 2018. V. 834. P. 213–220. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.07.033>
15. Zarrindast M.R., Khakpai F. // Arch. Iran Med. 2015. V. 18. P. 591–603.
16. Arbo B.D., Benetti F., Garcia-Segura L.M., Ribeiro M.F. // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2015. V. 154. P. 68–74. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.07.007>
17. Kim T., Pae A.N. // Expert Opin. Ther. Pat. 2016. V. 26. P. 1325–1351. <https://doi.org/10.1080/13543776.2016.1230606>
18. Vakhitova Y.V., Kuzmina U.S., Voronin M.V., Zainulina L.F., Seredenin S.B. // Dokl. Biochem. Biophys. 2019. V. 488. P. 313–315. <https://doi.org/10.1134/S1607672919050090>
19. Капица И.Г., Иванова Е.А., Воронина Т.А. // Эксп. и клин. фарм. 2019. Т. 82. С. 3–7.
20. Nazeri M., Nezhadi A., Shabani M. // Addict Health. 2019. V. 11. P. 216–222. <https://doi.org/10.22122/ahj.v11i4.243>
21. Just S., Chenard B.L., Ceci A., Strassmaier T., Chong J.A., Blair N.T., Gallaschun R.J., Camino D. del, Cantin S., D'Amours M., Eickmeier C., Fanger C.M., Hecker S., Hessler D.P., Hengerer B., Kroker K.S., Malekiani S., Mihalek R., McLaughlin J., Rast G., Witek J.A., Sauer A., Pryce C.R., Moran M.M. // PLoS One. 2018. V. 13. P. e0191225. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191225>
22. Wang Z.J., Heinbockel T. // Molecules. 2018. V. 23. P. E1061. <https://doi.org/10.3390/molecules23051061>
23. Hill A.S., Ben-Shahar Y. // Channels (Austin). 2018. V. 12. P. 262–275. <https://doi.org/10.1080/19336950.2018.1495006>
24. Кудряшов Н.В., Набиева Г.В., Калинина Т.С., Мионов С.Е., Горбунов А.А., Воронина Т.А. // Эксп. и клин. фарм. 2019. Т. 82. С. 36–43. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2019-82-10-36-43>
25. Alachkar A., Khan N., Łazewska D., Kieć-Kononowicz K., Sadek B. // Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2019. V. 15. P. 531–542. <https://doi.org/10.2147/NDT.S193125>
26. Jembrek M.J., Vlainic J. // Curr. Pharm. Des. 2015. V. 21. P. 4943–4959. <https://doi.org/10.2174/1381612821666150914121624>
27. Olivier B. // Eur. J. Pharmacol. 2015. V. 753. P. 2–18. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.10.031>
28. Koç G.Ş., Tan O.U., Uçar G., Yildirim E., Erol K., Pa-laska E. // Drug Res. (Stuttg). 2014. V. 64. P. 591–598. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1363997>
29. McCracken L.M., Lowes D.C., Salling M.C., Carreau-Vollmer C., Odean N.N., Blednov Y.A., Betz H., Harris R.A., Harrison N.L. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2017. V. 114. P. E7179–E7186. <https://doi.org/10.1073/pnas.1703839114>
30. Kalscheuer V.M., Musante L., Fang C., Hoffmann K., Fuchs C., Carta E., Deas E., Venkateswarlu K., Menzel C., Ullmann R., Tommerup N., Dalprà L., Tzschach A., Sellicorni A., Lüschner B., Ropers H.-H., Harvey K., Harvey R.J. // Hum. Mutat. 2009. V. 30. P. 61–68. <https://doi.org/10.1002/humu.20814>
31. de Montigny C. // Arch. Gen. Psychiatry. 1989. V. 46. P. 511–517. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1989.01810060031006>
32. Griebel G., Holsboer F. // Nat. Rev. Drug. Discov. 2012. V. 11. P. 462–478. <https://doi.org/10.1038/nrd3702>
33. Yamada K., Kobayashi M., Kanda T. // Int. Rev. Neurobiol. 2014. V. 119. P. 373–393. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801022-8.00015-5>
34. Wang Y., Zhang H., Li Y., Wang Z., Fan Q., Yu S., Lin Z., Xiao Z. // J. Affect. Disord. 2015. V. 186. P. 7–12. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.07.023>
35. Davison E.K., Brimble M.A. // Curr. Opin. Chem. Biol. 2019. V. 52. P. 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2018.12.007>
36. Таран А.С., Мальцев Д.В., Яковлев Д.С., Караваева Т.А., Ткаченко Ю.О., Диваева Л.Н., Морковник А.С., Кузьменко Т.А. // Волг. науч.-мед. журн. 2017. Т. 53. С. 24–26.
37. Диваева Л.Н., Спасов А.А., Мальцев Д.В., Кузьменко Т.А., Морковник А.С., Яковлев Д.С., Таран А.С., Петров В.И., Анисимова В.А. // Патент RU2629022C1, 2017.
38. Спасов А.А., Диваева Л.Н., Мальцев Д.В., Кузьменко Т.А., Морковник А.С., Мирошников М.В., Таран А.С., Золотова Е.А. // Вест. волг. гос. мед. ун-та. 2018. Т. 67. С. 19–23.
39. Петров В.И., Озеров А.А., Новиков М.С., Тюренков И.Н., Бугаева Л.И., Багметова В.В. // Совр. пробл. науки и обр. 2015. № 3. С. 13.
40. Сажин В.А., Ковалев Г.В. // Эксп. и клин. фарм. 1993. Т. 56. № 2. С. 72–74.
41. Trincavelli M.L., Da Pozzo E., Daniele S., Martini C. // Curr. Top. Med. Chem. 2012. V. 12. P. 254–269. <https://doi.org/10.2174/1568026799078787>
42. Brito A.F., Fajemiroye J.O., Neri H.F.S., Silva D.M., Silva D.P.B., Sanz G., Vaz B.G., de Carvalho F.S., Ghedini P.C., Lião L.M., Menegatti R., Costa E.A. // Chem. Biol. Drug Des. 2017. V. 90. P. 432–442. <https://doi.org/10.1111/cbdd.12961>
43. Milenin V.V. // Anesteziol. Reanimatol. 2010. V. 1. P. 23–25.
44. Rivilli M.J.L., Turina A.V., Bignante E.A., Molina V.H., Perillo M.A., Briñon M.C., Moyano E.L. // Bioorg. Med. Chem. 2018. V. 26. P. 3967–3974. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.06.021>

45. Тюренков И.Н., Багметова В.В., Маркина Ю.В. // Эксп. и клин. фарм. 2017. Т. 80. № 2. С. 8–13. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2017-80-2-8-13>
46. Тюренков И.Н., Багметова В.В., Робертус А.И., Васильева Е.В., Ковалёв Г.И. // Нейрохимия. 2015. Т. 32. С. 140–152. <https://doi.org/10.7868/S1027813315010136>
47. Maltsev D.V., Spasov A.A., Miroshnikov M.V., Skripka M.O., Divaeva L.N. // Res. Pharmacol. 2020. V. 6 (3). P. 9–14. <https://doi.org/10.3897/rpharmacology.6.55142>
48. Olsen R.W. // Neuropharmacology. 2018. V. 136. P. 10–22. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.01.036>
49. Sigel E., Ernst M. // Pharmacol. Sci. 2018. V. 39. P. 659–671. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.03.006>
50. Семьянов А.В., Казанцев В.Б. // Нейрон-глиальное взаимодействие в мозге. Нижний Новгород: Изд-во Нижегород. гос. ун-та им. Н.И. Лобачевского, 2007. 107 с.
51. Borghese C.M., Herman M., Snell L.D., Lawrence K.J., Lee H.-Y., Backos D.S., Vanderlinden L.A., Harris R.A., Roberto M., Hoffman P.L., Tabakoff B. // Sci. Rep. 2017. V. 7. P. 6230. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05966-x>
52. Akbar S., Subhan F., Karim N., Aman U., Ullah S., Shahid M., Ahmad N., Fawad K., Sewell R.D.E. // Eur. J. Pharm. 2017. V. 801. P. 19–27. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.02.047>
53. Guerrini G., Ciciani G., Crocetti L., Daniele S., Ghelardini C., Giovannini M.P., Iacovone A., Mannelli L.D.C., Martini C., Vergelli C. // J. Med. Chem. 2017. V. 60. P. 9691–9702. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b01151>
54. Artelsmair M., Gu C., Lewis R.J., Elmore C.S. // J. Labelled Comp. Radiopharm. 2018. V. 61. P. 415–426. <https://doi.org/10.1002/jlcr.3602>
55. Gu C., Artelsmair M., Elmore C.S., Lewis R.J., Davis P., Hall J.E., Dembofsky B.T., Christoph G., Smith M.A., Chapdelaine M., Sunzel M. // Drug Metab. Dispos. 2018. V. 46. P. 303–315. <https://doi.org/10.1124/dmd.117.078873>
56. Nickolls S.A., Gurrell R., van Amerongen G., Kammonen J., Cao L., Brown A.R., Stead C., Mead A., Watson C., Hsu C., Owen R.M., Pike A., Fish R.L., Chen L., Qiu R., Morris E.D., Feng G., Whitlock M., Gorman D., van Gerven J., Reynolds D.S., Dua P., Butt R.P. // Br. J. Pharmacol. 2018. V. 175. P. 708–725. <https://doi.org/10.1111/bph.14119>
57. Fritzius T., Bettler B. // Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. 2019. V. 126. P. 25–34. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13241>
58. Frangaj A., Fan Q.R. // Neuropharmacology. 2018. V. 136. P. 68–79. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.10.011>
59. Ghanavati S., Derian A. // StatPearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519505/>. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020.
60. George K., Sadiq N.M. // StatPearls [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545230/>]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020.
61. Brown K.M., Roy K.K., Hockerman G.H., Doerksen R.J., Colby D.A. // J. Med. Chem. 2015. V. 58. P. 6336–6347. <https://doi.org/10.1021/jm5018913>
62. Kalinichev M., Girard F., Haddouk H., Rouillier M., Riguet E., Royer-Urios I., Mutel V., Lütjens R., Poli S. // Neuropharmacology. 2016. V. 114. P. 34–47. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.11.016>
63. Porcu A., Lobina C., Giunta D., Solinas M., Mugnaini C., Castelli M.P. // Eur. J. Pharm. 2016. V. 791. P. 115–123. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.08.032>
64. Soudijn W., van Wijngaarden I. // Curr. Med. Chem. 2000. V. 7. P. 1063–1079. <https://doi.org/10.2174/0929867003374363>
65. Schousboe A., Madsen K.K. // Neurochem. Res. 2017. V. 42. P. 2019–2023. <https://doi.org/10.1007/s11064-017-2188-x>
66. Fattorini G., Melone M., Conti F. // Neurosci. 2020. V. 14. P. 9. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00009>
67. Bresnahan R., Martin-McGill K.J. // Cochrane Database Syst. Rev. 2019. V. 10. P. CD001908. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001908.pub4>
68. Sałat K., Podkowa A., Malikowska N., Kern F., Pabel J., Wojcieszak E., Kulig K., Wanner K.T., Strach B., Wyska E. // Neuropharm. 2017. V. 113. P. 331–342. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.10.019>
69. Hauke T.J., Höfner G., Wanner K.T. // ChemMedChem. 2019. V. 14. P. 583–593. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201800729>
70. Незнанов Н.Г., Мартынихин И.А., Мосолов С.Н. // Совр. терапия психич. расстройств. 2017. № 2. С. 2–15.
71. Сюняков Т.С., Сюняков С.А., Дорофеева О.А. // Психиатрия и психофармакотерапия. 2011. Т. 13. № 6. С. 9–16.
72. Rice O.V., Ashby C.R. Jr., Dixon C., Laurenzo W., Hayden J., Song R., Li J., Tiwari A.K., Gardner E.L. // Synapse. 2018. V. 72. P. e22035. <https://doi.org/10.1002/syn.22035>
73. Żmudzka E., Sałaciak K., Sapa J., Pytka K. // Life Sci. 2018. V. 210. P. 106–124. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.08.050>
74. Heisler L.K., Zhou L., Bajwa P., Hsu J., Tecott L.H. // Genes Brain Behav. 2007. V. 6. P. 491–496. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2007.00316.x>
75. Martin J.R., Ballard T.M., Higgins G.A. // Pharmacol. Biochem. Behav. 2002. V. 71. P. 615–625. [https://doi.org/10.1016/s0091-3057\(01\)00713-4](https://doi.org/10.1016/s0091-3057(01)00713-4)
76. Dekeyne A., Brocco M., Loiseau F., Gobert A., Rivet J.-M., Di Cara B., Cremers T.I., Flik G., Fone K.C.F., Watson D.J.G., Papp M., Sharp T., Serres F., Cespluglio R., Olivier B., Chan J.S.W., Lavielle G., Millan M.J. // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2012. V. 340. P. 765–780. <https://doi.org/10.1124/jpet.111.187534>
77. Kurhe Y., Radhakrishnan M., Thangaraj D., Gupta D. // Indian J. Pharmacol. 2014. V. 46. P. 100–104. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.125186>
78. Mahesh R., Dhar A.K., Jindal A., Bhatt S. // Can. J. Physiol. Pharmacol. 2013. V. 91. P. 848–854. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2013-0134>
79. Adriani W., Travaglini D., Lacivita E., Saso L., Leopoldo M., Laviola G. // Neuropharmacology. 2012. V. 62. P. 833–842. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.09.012>
80. Jastrzębska-Więsek M., Siwek A., Partyka A., Kubacka M., Mogilski S., Wasik A., Kołaczkowski M., Wesołowska A. // Neuropharmacology. 2014. V. 85. P. 253–262. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.05.036>
81. Brito A.F., Braga P.C.C.S., Moreira L. K.S., Silva D.M., Silva D.P.B., Sanz G., Vaz B.G., de Carvalho F.S., Lião L.M., Silva R.R., Noël F., Neri H.F.S., Ghedini P.C.,

- de Carvalho M.F., Gil E.D.S., Costa E.A., Menegatti R.* // Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 2018. V. 391. P. 255–269.
<https://doi.org/10.1007/s00210-017-1451-7>
82. *Pytka K., Głuch-Lutwin M., Żmudzka E., Sałaciak K., Siwek A., Niemczyk K., Walczak M., Smolik M., Olczyk A., Gałuszka A., Śmieja J., Filipek B., Sapa J., Kołaczkowski M., Pańczyk K., Waszkielewicz A., Marona H.* // Front. Pharmacol. 2018. V. 9. P. 1146.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01146>
83. *Kondej M., Wróbel T.M., Silva A.G., Stepnicki P., Koszła O., Kędzierska E., Bartyzel A., Biała G., Matusiak D., Loza M.I., Castro M., Kaczor A.A.* // Eur. J. Med. Chem. 2019. V. 180. P. 673–689.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.07.050>
84. *Partyka A., Jastrzębska-Więsek M., Antkiewicz-Michaluk L., Michaluk J., Wąsik A., Canale V., Zajdel P., Kołaczkowski M., Wesołowska A.* // Behav. Brain Res. 2019. V. 359. P. 9–16.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.10.004>
85. *Łazewska D., Kurczab R., Więcek M., Satała G., Kieć-Kononowicz K., Handzlik J.* // Bioorg. Chem. 2019. V. 84. P. 319–325.
<https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.11.046>
86. *Słoczyńska K., Wójcik-Pszczoła K., Canale V., Żmudzka P., Zajdel P., Pękala E.* // J. Biochem. Mol. Toxicol. 2018. V. 32. P. e22048.
<https://doi.org/10.1002/jbt.22048>
87. *Assié M.-B., Bardin L., Auclair A.L., Carilla-Durand E., Depoortère R., Koek W., Kleven M.S., Colpaert F., Vacher B., Newman-Tancredi A.* // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2010. V. 13. P. 1285–1298.
<https://doi.org/10.1017/S1461145709991222>
88. *Jastrzębska-Więsek M., Partyka A., Rychtyk J., Śnieci-kowska J., Kołaczkowski M., Wesołowska A., Varney M.A., Newman-Tancredi A.* // ACS Chem. Neurosci. 2017. V. 9. P. 1040–1050.
<https://doi.org/10.1021/acchemneuro.7b00443>
89. *Azevedo H., Ferreira M., Costa R.W., Russo V., Russo E., Mascarello A., Guimarães C.R.W.* // Prog. Neuropsych. Biol. 2019. V. 95. P. 109707.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109707>
90. *Ferreira M.K.A., da Silva A.W., Silva F.C.O.* // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2020. V. 526. P. 505–511.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.03.129>
91. *Faye C., Hen R., Guiard B.P.* // Biol. Psychiatry. 2020. V. 87. P. 514–525.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.08.009>
92. *Kurczab R., Ali W., Łazewska D., Kotańska M., Jastrzębska-Więsek M., Satała G., Więcek M., Lubelska A., Latacz G., Partyka A., Starek M., Dąbrowska M., Wesołowska A., Jacob C., Kieć-Kononowicz K., Handzlik J.* // Molecules. 2018. V. 23. P. 2529.
<https://doi.org/10.3390/molecules23102529>
93. *Kucwaj-Brysz K., Kurczab R., Jastrzębska-Więsek M., Żesławska E., Satała G., Nitek W., Partyka A., Siwek A., Jankowska A., Wesołowska A., Kieć-Kononowicz K., Handzlik J.* // Eur. J. Med. Chem. 2018. V. 147. P. 102–114.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.01.093>
94. *Latacz G., Lubelska A., Jastrzębska-Więsek M., Partyka A., Kucwaj-Brysz K., Ann Wesołowska K., Kieć-Kononowicz K., Handzlik J.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2018. V. 28. P. 878–883.
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.02.003>
95. *Ran Y., Hu X.-X., Wang Y.-L., Zhao N., Zhang L.-M., Liu H.-X., Li Y.-F.* // Acta Pharm. Sinica. 2018. V. 39. P. 12–23.
<https://doi.org/10.1038/aps.2017.83>
96. *Bhatt S., Mahesh R., Jindal A., Devadoss T.* // J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol. 2017. V. 28. P. 93–100.
<https://doi.org/10.1515/jbcpp-2016-0057>
97. *Спасов А.А., Яковлев Д.С., Мальцев Д.В., Жуковская О.Н., Анисимова В.А., Ковалев Г.И., Зимин И.А., Морковина Я.В.* // Биоорг. химия. 2016. Т. 42. С. 440–447. [Spasov A.A., Yakovlev D.S., Maltsev D.V., Zhukovskaya O.N., Anisimova V.A., Kovalev G.I., Zimin I.A., Morkovina Y.V. // Russ. J. Bioorg. Chem. 2016. V. 42. P. 397–403.]
<https://doi.org/10.1134/S1068162016040178>
98. *Яковлев Д.С., Спасов А.А., Мальцев Д.В., Васильев П.М., Анисимова В.А., Морковина Я.В.* // Сб. трудов науч.-практич. конференции профессорско-преподавательского коллектива, посвященной 80-летию Волгоград. гос. мед. ун-та, 2015. С. 54–56.
99. *Maltsev D.V., Yakovlev D.S., Matokhin D.G., Samsonik Y.V., Spasov A.A., Anisimova V.A.* // Eur. Neuropsychopharmacol. 2013. V. 23. P. 519–520.
[https://doi.org/10.1016/S0924-977X\(13\)70824-1](https://doi.org/10.1016/S0924-977X(13)70824-1)
100. *Tipton K.F.* // J. Neural. Transm. (Vienna). 2018. V. 125. P. 1519–1551.
<https://doi.org/10.1007/s00702-018-1881-5>
101. *Schiele M.A., Thiel C., Deckert J., Zaudig M., Berberich G., Domschke K.* // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2020. V. 23. P. 319–323.
<https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa016>
102. *Ramsay R.R.* // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2016. V. 69. P. 81–89.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2016.02.005>
103. *Fowler J.S., Logan J., Shumay E., Alia-Klein N., Wang G.J., Volkow N.D.* // J. Labelled Comp. Radiopharm. 2015. V. 58. P. 51–64.
<https://doi.org/10.1002/jlcr.3247>
104. *Kasai S., Yoshihara T., Lopatina O., Ishihara K., Hishigashida H.* // Front. Beh. Neurosci. 2017. V. 11. P. 75.
<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2017.00075>
105. *Koç G.Ş., Tan O.U., Uçar G., Yıldırım E., Erol K., Pa-laska E.* // Drug Res. 2014. V. 64. P. 591–598.
<https://doi.org/10.1055/s-0033-1363997>
106. *Upadhyay S., Tripathi A.C., Paliwal S., Saraf S.K.* // EXCLI J. 2017. V. 16. P. 628.
<https://doi.org/10.17179/excli2017-250>
107. *Li X., Liu A., Yang L., Zhang K., Wu Y.-M., Zhao M.-G., Liu S.-B.* // Mol. Brain. 2018. V. 11. P. 12.
<https://doi.org/10.1186/s13041-018-0355-x>
108. *Zhang X.Y., Zhang L.-M., Mi W.-D., Li Y.-F.* // Neural Regen. Res. 2018. V. 13. P. 1937–1944.
<https://doi.org/10.4103/1673-5374.239442>
109. *Perkins E.C., Newport D.J.* // Curr. Treat. Options Psych. 2018. V. 5. P. 377–400.
<https://doi.org/10.1007/s40501-018-0159-8>
110. *Novitskii A.A., Bochkov P.O., Shevchenko R.V.* // Bull. Exp. Biol. Med. 2018. V. 165. P. 751–753.
<https://doi.org/10.1007/s10517-018-4257-9>
111. *Яркова М.А., Литвин А.А., Кольванов Г.Б., Жердев В.П., Середенин С.Б., Гегечкори В.И.* // Фармакокин. и фармакодин. 2018. № 2. С. 52–58.
112. *Miller C.K., Krentzel A.A., Patisaul H.B., Meitzen J.* // Physiol. Behav. 2020. V. 214. P. 112770.
<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2019.112770>

113. Sartori S.B., Singewald N. // *Pharmacol. Ther.* 2019. V. 204. P. 107402.
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.107402>
114. Zoicas I., Kornhuber J. // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. V. 20. P. 1412.
<https://doi.org/10.3390/ijms20061412>
115. Tu C.H., MacDonald I., Chen Y.H. // *Front. Psychiatry.* 2019. V. 10. P. 14.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00014>
116. Harvey B.H., Shahid M. // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2012. V. 100. P. 775–800.
<https://doi.org/10.1016/j.pbb.2011.06.014>
117. Galambos J., Bielik A., Krasavin M., Orgován Z., Domány G., Nógrádi K., Wágner G., Balogh G.T., Béni Z., Kóti J., Szakács Z., Bobok A., Kolok S., Mikó-Bakk M.L., Vastag M., Ságghy K., Laszy J., Halász A.S., Balázs O., Gál K., Greiner I., Szombathelyi Z., Keserü G.M. // *J. Med. Chem.* 2017. V. 60. P. 2470–2484.
<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b01858>
118. Reis A.S., Pinz M., Duarte L.F.B., Roehrs J.A., Alves D., Luchese C., Wilhelm E.A. // *J. Psych. Res.* 2017. V. 84. P. 191–199.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.10.007>
119. Anderson G. // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2020. V. 98. P. 109782.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109782>
120. Nagase H., Saitoh A. // *Pharmacol. Ther.* 2020. V. 205. P. 107427.
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.107427>
121. Hang A., Wang Y.J. // *Acta Pharmacol. Sin.* 2015. V. 36. P. 783–790.
<https://doi.org/10.1038/aps.2015.32>
122. Anand J.P., Montgomery D. // *Handb. Exp. Pharm.* 2018. V. 247. P. 21–51.
https://doi.org/10.1007/164_2018_104
123. Hassan A.N., Howe A.S., Samokhvalov A.V., Foll B.L., George T.P. // *Am. J. Addict.* 2017. V. 26. P. 551–563.
<https://doi.org/10.1111/ajad.12581>
124. Wang Q., Long Y., Hang A., Zan G.-Y., Shu X.-H., Wang Y.-J., Liu J.-G. // *Psychopharmacology (Berl.)* 2016. V. 233. P. 2411–2418.
<https://doi.org/10.1007/s00213-016-4292-z>
125. Yamada D., Yanagisawa S., Yoshizawa K., Yanagita S., Oka J.-I., Nagase H., Saitoh A. // *Neuropharmacology.* 2019. V. 160. P. 107792.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107792>
126. Montes G., Da Silva B.N.M., Rezende B., Sudo R.T., Ferreira V.F., da Silva F.D., Pinto A.D.C., Da Silva B.V., Zapata-Sudo G. // *Molecules.* 2017. V. 22. P. 800.
<https://doi.org/10.3390/molecules22050800>
127. Minard A., Bauer C.C., Wright D.J., Rubaiy H.N., Muraki K., Beech D.J., Bon R.S. // *Cells.* 2018. V. 7. P. 52.
<https://doi.org/10.3390/cells7060052>
128. Yang L.P., Jiang F.-J., Wu G.-S., Deng K., Wen M., Zhou X., Hong X., Zhu M.X., Luo H.-R. // *PLoS One.* 2015. V. 10. P. e0136255.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136255>
129. Zhu Y., Lu Y., Qu C., Miller M., Tian J., Thakur D.P., Zhu J., Deng Z., Hu X., Wu M., McManus O.B., Li M., Hong X., Zhu M.X., Luo H.-R. // *Br. J. Pharmacol.* 2015. V. 172. P. 3495–3509.
<https://doi.org/10.1111/bph.13140>
130. Kárpáti A., Yoshikawa T., Naganuma F., Matsuzawa T., Kitano H., Yamada Y., Yokoyama M., Fuiatsugi A., Mikoshiba K., Yanai K. // *Sci. Rep.* 2019. V. 9. P. 16451.
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-52623-6>
131. Sadek B., Bahi A., Schwed J.S., Walter M., Stark H. // *Drug Des. Dev. Ther.* 2014. V. 8. P. 627–637.
<https://doi.org/10.2147/DDDT.S63088>
132. Pastore V., Wasowski C., Martin P., Enrique A., Higgs J., Bruno-Blanch L.E., Milesi V., Marder M. // *Eur. J. Pharm.* 2018. V. 819. P. 270–280.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.11.048>
133. Huang X.F., Jiang W.T., Liu L., Song F.-C., Zhu X., Shi G.-L., Ding S.-M., Ke H.-M., Wang W., O'Donnell J.M., Zhang H.-T., Luo H.-B., Wan Y.-Q., Song G.-Q., Xu Y. // *CNS Neurosci. Ther.* 2018. V. 24. P. 889–896.
<https://doi.org/10.1111/cns.12864>
134. Zhu L.J., Chang L., Shi H.J., Li N. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2020. V. 523. P. 299–306.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.12.037>
135. Спасов А.А., Жуковская О.Н., Мальцев Д.В., Мирошников М.В., Скрипка М.О., Султанова К.Т., Морковник А.С. // *Биоорг. химия.* 2020. Т. 46. С. 92–100. [Spasov A.A., Zhukovskaya O.N., Maltsev D.V., Miroshnikov M.V., Skripka M.O., Sultanova K.T., Morkovnik A.S. // *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2020. V. 46. P. 107–114.]
<https://doi.org/10.1134/S1068162020010124>

Current Approaches to the Search of Anxiolytic Drugs

D. V. Maltsev*, **, #, A. A. Spasov*, **, M. V. Miroshnikov*, and M. O. Skripka*

#Phone: +7 (961) 071-12-50; e-mail: maltsevdmityy@rambler.ru

*Volgograd State Medical University, Department of Pharmacology and Bioinformatics,
 pl. Pavshih Bortcov 1, Volgograd, 400131 Russia

**Volgograd Medical Scientific Center, Laboratory of Experimental Pharmacology,
 pl. Pavshih Bortcov 1, Volgograd, 400131 Russia

This article presents a review of studies of new pharmacological substances in the aspect of their anxiolytic activity. These substances are derivatives of various chemical classes. The variety of synthesized substances described in this article is a combination of the most interesting and promising projects at the moment. According to the current trend, a further detailed preclinical study of chemical compounds with a multitarget mechanism of action is an extremely relevant issue for researchers in the areas of pharmacology and medicine.

Keywords: anxiolysis, multitarget compounds, GABA, 5-HT, TSPO, preclinical studies