

УДК 615.214.2.015.4

**К ФАРМАКОЛОГИИ АФОБАЗОЛА****<sup>1</sup>Разумная Ф.Г., <sup>2</sup>Камилов Ф.Х., <sup>3</sup>Капулер О.М., <sup>2</sup>Муфазалова Н.А.**<sup>1</sup>*Кожно-венерологический диспансер, Салават, e-mail: mufazalovanatalya@yandex.ru;*<sup>2</sup>*ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, e-mail: mufazalovanatalya@yandex.ru;*<sup>3</sup>*ЗАО «Косметологическая лечебница», Уфа*

В обзоре литературы представлены современные данные о механизме действия афобазола. Подробно рассмотрен спектр рецепторных взаимодействий афобазола. Раскрыта связь фармакологических эффектов афобазола с его влиянием на различные виды рецепторов и нейромедиаторные системы мозга. В статье проанализированы фармакологические эффекты афобазола, особенности его анксиолитического действия с активирующим компонентом. Проанализирована имеющаяся в литературе информация об особенностях клинического применения афобазола, эффективность его индивидуального и совместного с другими психотропными препаратами использования у разных категорий пациентов. Отмечена высокая эффективность афобазола при фобических, соматизированных, тревожно-депрессивных состояниях. Рассмотрены отличия афобазола от бензодиазепиновых транквилизаторов. Наличие у афобазола анксиолитического, вегетостабилизирующего и мягкого активирующего действия, высокая эффективность в устранении тревожных и тревожно-депрессивных нарушений, отсутствие нежелательных лекарственных реакций, свойственных бензодиазепинам, значимых лекарственных взаимодействий, а также хорошая переносимость препарата делают афобазол препаратом выбора при лечении больных общесоматического профиля.

**Ключевые слова:** афобазол, транквилизаторы, рецепторные взаимодействия, эффективность, переносимость.**TO PHARMACOLOGY OF AFOBAZOLE****<sup>1</sup>Razumnaja F.G., <sup>2</sup>Kamilov F.H., <sup>3</sup>Kapuler O.M., <sup>2</sup>Mufazalova N.A.**<sup>1</sup>*Dermatological hospital, Salavat, e-mail: mufazalovanatalya@yandex.ru;*<sup>2</sup>*Bashkirian State Medical University, Ufa, e-mail: mufazalovanatalya@yandex.ru;*<sup>3</sup>*Aesthetics clinic, Ufa*

Review includes modern information on the mechanism of action of afobazole. The spectrum of its receptor interactions is examined in the detail. Review unveils the relationship between pharmacological effects of afobazole and its influence on the different kinds of receptors and neurotransmitting systems of brain. Pharmacological effects of afobazole along with the details on its anxiolytic action with the activated component are analyzed in the review. Available published data about the features of the clinical application of afobazole, the efficiency of its individual and combined with other psychotropic drugs use in the different groups of patients is analyzed in the review. Review marks high efficiency of afobazole application on phobic, somatic and anxiety-depressive disorders. The differences between afobazol and benzodiazepine anxiolytics are examined in the review. The presence of anxiolytic, vegetostabilizing and soft activating effect in afobazole, high efficiency in the removal of anxiety and anxiety-depressive disorders, lack of adverse drug reactions peculiar to the benzodiazepines, significant drug interactions, and good tolerability make afobazole the drug of choice in the treatment of patients with somatic profile.

**Keywords:** afobazol, tranquilizers, receptor interactions, efficiency, tolerability.

Афобазол является новым препаратом, разработанным в НИИ фармакологии РАМН им. В.В. Закусова. Афобазол создан на основе концепции академика РАМН С.Б. Середина о генетической зависимости анксиолитического эффекта от фенотипа эмоционально-стрессовой реакции [23].

Афобазол – оригинальный селективный анксиолитик, не относящийся к классу агонистов бензодиазепиновых рецепторов. Он проявляет выраженную анксиолитическую активность, но не имеет характерных для традиционных транквилизаторов (производных бензодиазепина) побочных эффектов (гипноседативного, миорелаксирующего и анамнестического) [17, 21, 26, 28]. Ценным достоинством афобазола является нейропротекторный эффект.

По химическому строению афобазол представляет собой 5-этокси-2-[2-(морфо-

ли-но)-этилтио]-бензимидазола дигидрохлорид.

Установлен спектр рецепторных взаимодействий афобазола. Выявлено взаимодействие афобазола с сигма1, мелатониновыми рецепторами М1 типа и М3 типа и регуляторным участком MAO-A [24]. Отмечено, что афобазол является обратимым ингибитором MAO-A. Особое значение имеет взаимодействие афобазола с сигма1 рецепторами, которые оказывают модулирующее влияние на все основные нейромедиаторные системы: ГАМКергическую [29, 44], серотонинергическую [37, 46], норадренергическую [38], дофаминергическую [48], холинергическую [41] системы и NMDA-регулируемые глутаматные эффекты [45].

Важной особенностью сигма1 рецепторов, расположенных в эндоплазматическом ретикулуме, является их способность транс-

лоцироваться внутрь клетки и модулировать внутриклеточные функции, связанные, прежде всего, с внутриклеточными сигнальными каскадами и регуляцией нейромедиаторных систем [42].

Активация сигма1 рецепторов опосредует также регуляцию потенциалзависимых ионных каналов наружной мембраны и транспорт кальция через NMDA рецепторы. Кроме того, сигма1 рецептор способен ингибировать пресинаптическое высвобождение глутамата и глутамат-индуцированной NO-синтазы [40].

Взаимодействие сигма1 рецепторов с NMDA системой свидетельствует об их модулирующем влиянии на NMDA рецепторный комплекс, который играет ключевую роль в обучении, памяти и нейродегенеративных процессах и, согласно глутаматергической теории, в патогенезе депрессии. Способность сигма1-агонистов влиять на холинергическую нейротрансдукцию, усиливать выброс ацетилхолина в коре и гиппокампе мозга крыс, также свидетельствует об участии сигма1 рецепторов в процессах памяти и нейропротекции. Модулирующее воздействие лигандов сигма1 рецепторов на ГАМК-ергическую, серотонинергическую и другие нейромедиаторные системы обуславливает их антидепрессивные и анксиолитические эффекты [43].

Иницируемый афобазолом транспорт сигма1 рецептора в область наружной мембраны способствует восстановлению фосфолипидного состава клеточных мембран, который, как известно, изменяется при патологических процессах, и нарушенного функционирования рецепторов и ионных каналов.

Таким образом, афобазол, будучи лигандом сигма1 рецепторов, способен оказывать модулирующее влияние на нейромедиаторные системы мозга (ГАМК, NMDA, холинергическую, серотонинергическую и другие системы), играющие центральную роль в патогенезе тревоги, депрессии, нарушений памяти и нейродегенеративных заболеваний [24, 25].

Афобазол не обнаруживает прямого связывания с ГАМК-А рецепторным комплексом, а механизм его анксиолитического действия основан на способности предотвращать стресс-индуцированное падение связывания в бензодиазепиновом участке ГАМК-А рецептора и восстанавливать чувствительность ГАМК-А рецептора к действию ГАМК [24, 29].

Наряду с анксиолитическим, афобазол обладает антидепрессивным действием [22]. Он оказывает выраженный эффект у пациентов с генерализованным тревожным

расстройством и неврастенией: устраняет тревогу и эмоциональное напряжение, астению, улучшает настроение и сон, не оказывает побочных эффектов седативного и миорелаксантного характера [22].

Изучение Игнатовым Ю.Д. и соавторами (2004) мембранотропного действия афобазола позволило выявить двухфазное дозозависимое и обратимое действие [15]. В первую фазу (1-100 мкМ, а для медленных калиевых токов и в сверхмалых дозах от  $10^{-7}$  до  $10^{-4}$  М) наблюдалось увеличение всех токов, во вторую – их подавление (1000 мкМ). Афобазол вызывал ускорение инактивации калиевого медленного тока. Ионные токи по степени подавления их афобазолом в концентрации 500 мкМ авторы расположили следующим образом: калиевый быстрый > калиевый медленный > кальциевый = натриевый. Сделано заключение, что, снижая неспецифические токи утечки, афобазол оказывает мембраностабилизирующее действие. Активация (увеличение амплитуды) ионных токов и снижение неспецифических токов утечки (стабилизация) мембраны в малых и сверхмалых дозах препаратом ведет к улучшению функционирования мембраносвязанных структур, а следовательно, и функционального состояния клетки в целом.

На моделях оксидативного стресса и глутаматной токсичности показано, что афобазол предотвращает снижение содержания нейротрофина BDNF (ключевого белка, контролирующего выживаемость и функциональную активность нейронов) в различных структурах мозга экспериментальных животных, а в культуре гиппокампальных нейронов линии HT-22 увеличивает содержание BDNF и NGF [6, 28]. Это свидетельствует о нейропротекторном действии препарата.

Среди небензодиазепиновых транквилизаторов афобазол рассматривается преимущественно как стресс-протектор, предупреждающий возникновение яркой эмоциональной реакции на стресс, в том числе и с точки зрения предупреждения вегетативных и гормональных сдвигов, характеризующих стрессовое состояние [8]. Препарат купирует соматические нарушения, связанные с тревожными и депрессивными расстройствами.

Афобазол оказывает анксиолитическое действие с активирующим компонентом, не сопровождающееся гипноседативными эффектами. У препарата отсутствуют миорелаксантные свойства, негативное влияние на показатели памяти и внимания. При его применении не формируется лекарственная зависимость и не развивается синдром отмены [32].

Анксиолитическое действие афобазола проявляется на 3 – 7 день терапии: снижается раздражительность, выраженность ситуационно-провоцированных страхов и тревожных опасений, направленных в будущее, больные становятся спокойнее, уменьшаются неприятные предчувствия.

К концу первой недели лечения редуцируются трудности засыпания, кошмарные сновидения, заметно сокращается частота ночных пробуждений.

Уменьшение или устранение соматических (мышечные, сенсорные, сердечно-сосудистые, дыхательные, желудочно-кишечные симптомы), вегетативных (сухость во рту, потливость, головокружение), когнитивных (трудности при концентрации внимания, снижение памяти) нарушений, наблюдается на 5-7 день лечения афобазолом [7, 11].

Афобазол обеспечивает полную редукцию психопатологических состояний (фобических, соматизированных, тревожно-депрессивных) наряду с общим улучшением самочувствия с 1-й недели терапии.

Афобазол широко применяют для курсового лечения тревожных расстройств, длительностью от нескольких недель до нескольких месяцев (в среднем 3-6 месяцев). При этом, в отличие от бензодиазепинов, которые способны быстро купировать острую симптоматику, но имеют массу нежелательных побочных эффектов, клинический эффект афобазола развивается к концу первой недели терапии и стойко сохраняется на протяжении всего курса лечения [12, 13].

Менее эффективен препарат при терапии панических и ипохондрических расстройств [17].

При оценке динамики состояния пациентов по шкале Гамильтона значимая редукция выраженности клинических симптомов тревоги наблюдается уже через 14 дней ежедневного приема препарата [10].

Максимальный эффект достигается к концу 4 недели лечения и сохраняется в посттерапевтическом периоде, в среднем 1-2 недели.

Значимая положительная динамика соматовегетативных и когнитивных нарушений регистрируется позже – на 2 неделе лечения: уменьшаются проявления вегетативной лабильности, истероконверсионных расстройств (ощущение «кома» в горле, «ватности» ног, «прилива жара» к голове, «онемение» рук и ног по типу «перчаток» и «носков», приступы дрожи в теле, головокружения и обмороки без потери сознания, афония).

На 2 – 3 неделе лечения нормализуются память и концентрация внимания. При этом

отмечается мягкое активирующее действие препарата [18].

В начале лечения вегетативные нарушения не исчезают совсем, но снижается их актуальность для пациентов, они перестают звучать в жалобах. Можно сказать, что первой особенностью терапевтического действия афобазола является преобладание редукции когнитивных проявлений тревоги над вегетативными нарушениями.

Результаты рандомизированных сравнительных с диазепамом клинических исследований эффективности и переносимости афобазола в качестве анксиолитического средства у больных как с тяжелыми невротическими расстройствами (генерализованное тревожное расстройство), так и сравнительно легкими состояниями (расстройство адаптации), проведенных в НЦПЗ РАМН, Московском институте психиатрии МЗ РФ, СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, НИИ фармакологии им. В.В. Закусова и в ГНЦ ССП им. В.П. Сербского, показали, что афобазол является эффективным анксиолитиком, по результативности действия не отличающимся от диазепама [1, 32].

Особенно заметно различие между терапевтическим действием афобазола и бензодиазепинов, например, диазепама, во влиянии на разные аспекты тревожной симптоматики. Диазепам в короткие сроки редуцирует соматическую тревогу и положительно влияет на когнитивные проявления тревоги, но до определенного уровня.

Афобазол действует, более постепенно, последовательно и неуклонно снижая тревожную и когнитивную симптоматику в течение месяца, а действие диазепама на эти симптомы остается неизменным.

Кроме того афобазол не является агонистом бензодиазепиновых рецепторов и, соответственно, лишен побочных эффектов, характерных для традиционных транквилизаторов – производных бензодиазепина [18]. Отсутствие седативного эффекта и синдрома отмены позволяет пациентам сохранять привычный стереотип жизни и поведения и способствует высокой комплаентности. В частности, применение производных бензодиазепина может сопровождаться рядом нежелательных эффектов: от симптомов поведенческой токсичности (снижение остроты реакции, внимания и памяти, замедление когнитивных процессов, дневная сонливость) до развития привыкания [2, 18, 21]. Наблюдавшиеся при лечении афобазолом побочные явления носят преходящий характер, незначительно выражены и не требуют отмены препарата или специальной коррекции. В частности, в 10 % случаев отмечалась легкой степени тошнота и головная боль.

Детальный анализ выраженности терапевтических изменений отдельных составляющих шкалы HARS (тревога, патология сна, когнитивные нарушения, соматовегетативные расстройства) позволил выявить конгруэнтную редукцию психопатологических расстройств с последовательным снижением интенсивности признаков тревоги, диссомнии, соматовегетативных расстройств и когнитивных симптомов у больных, получавших афобазол [17].

Такие особенности клинического действия афобазола проявляются в зависимости от личностных особенностей пациента. Отмечается более ранняя редукция тревожных нарушений у больных с астеническими чертами личности и наличие стимулирующего эффекта, отличного от эффекта бензодиазепинов у лиц со стеническими личностными особенностями.

Рекомендуемый диапазон доз афобазола составляет 30-60 мг/сут в зависимости от тяжести состояния при продолжительности терапии не менее 6 недель [17].

Противопоказаниями к применению препарата являются беременность, период лактации, возраст до 18 лет, индивидуальная непереносимость препарата.

Выраженный нейропротекторный эффект афобазол оказывает при инсультных состояниях. На модели фокальной ишемии головного мозга афобазол уменьшает зону пенумбры, восстанавливает нарушенное в условиях ишемии кровоснабжение мозга, снижает уровень NO и увеличивает синтез стресс-белка HSP70 [30, 31].

Также экспериментально установлено, что афобазол улучшает кровоснабжение ишемизированного участка мозга; причем цереброваскулярный эффект афобазола связан с его антирадикальным эффектом [31], а также с влиянием на GABA<sub>A</sub> рецепторы [30].

Дзугкоевым С.Г. и соавторами (2012) выявлена высокая эффективность афобазола при экспериментальном аллоксановом диабете у крыс [9]. Известно, что повышенное образование супероксидного радикала (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) в дыхательной цепи при экспериментальном сахарном диабете может привести к оксидативному поражению эндотелия сосудов. Показана высокая антирадикальная активность препарата, что проявилось снижением концентрации малонового диальдегида в крови и гомогенатах почечной, печеночной и миокардиальной ткани; церуллоплазмине, активности каталазы, увеличение активности супероксиддисмутазы. Следует отметить значимое повышение уровня экспрессии фермента eNOS и нарастание концентрации суммарных метаболитов NO на фоне лечения афобазолом, что согласуется с

результатами других исследователей [21, 24]. Beckman J.S. (2001) и Ferdinandy P. с соавторами (2003) показали, что O<sub>2</sub><sup>-</sup> обладает способностью тормозить экспрессию и активность eNOS, а также связывать и инактивировать NO, превращая его в пероксинитрит. Полученные данные свидетельствуют не только об антирадикальном, но и вазопротекторном эффекте афобазола.

На модели интрацеребральной посттравматической гематомы (геморрагический инсульт) афобазол уменьшал гибель животных и неврологические нарушения, улучшал процессы обучения и памяти крыс [25].

Накоплен значительный опыт применения афобазола при монотерапии неглубоких ипохондрических, невротических и психогенных расстройств тревожного спектра, а также при комбинированной терапии тревожно-фобических, тревожно-депрессивных нарушений, соматоформных и соматогенных расстройств [3, 5, 13, 32, 33].

Выявлена высокая эффективность афобазола и при терапии указанных нарушений у пациентов с дерматологическими, кардиологическими и онкологическими заболеваниями [18, 35]. Препарат назначался курсами длительностью до 42 дней (6 недель) в дозах от 30 мг/сут до 60 мг/сут три раза в день. При этом улучшение состояния отмечалось уже к концу первой недели и становилось выраженным к середине 2-й недели исследования. Афобазол снижал общий уровень тревоги, интенсивность тревожно-ипохондрических опасений, выраженность соматовегетативных расстройств. Наряду с этим, афобазол оказывал мягкое активирующее действие, что способствовало нормализации когнитивных функций.

Все пациенты завершили 6-недельный курс терапии, что в сочетании с отсутствием значимых побочных эффектов, повлекших за собой отказ от приема препарата, свидетельствует о высокой безопасности афобазола и хорошей его переносимости.

В этих исследованиях установлена хорошая совместимость афобазола с широким кругом психотропных лекарственных препаратов, таких как антидепрессанты двойного действия (венлафаксин, милнаципран), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флувоксамин, пароксетин, циталопрам), атипичные антипсихотические средства (кветиапин, рисперидон, сульприд). Важно отметить, что при лечении тревожно-депрессивных состояний, коморбидных соматическому заболеванию, эффективным оказалось применение афобазола в комбинации с низкими дозами милнаципрана или венлафаксина, что обеспечило выра-



женноле терапевтическое действие и отсутствие побочных эффектов [13].

Показана эффективность афобазола при лечении психологических нарушений у 116 больных хроническими заболеваниями почек. Установлено, что при включении в комплексную терапию афобазола у больных ХПН снижаются проявления психологических нарушений и улучшаются показатели качества жизни [4].

Агарковым Н.М. и соавторами (2009) изучено применения афобазола у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и с синдромом раздраженного кишечника. Используя международный адаптированный опросник SF-36, установлены улучшения по шкалам боль, жизнеспособность, общее здоровье, психическое здоровье, социальное функционирование, свидетельствующие о значительном повышении качества жизни больных. Эффективность применения афобазола при этих патологических состояниях связана со снижением чрезмерной возбудимости подкорковых структур, уменьшением активности центральной нервной системы и устранением нарушений нейромедиаторного обмена, вызванных стрессом [20].

Широкому использованию афобазола в общесоматической практике способствует отсутствие его влияния в терапевтических дозах (30 мг/сут) на функциональную активность изофермента P-450 CYP 3A4 и значимых взаимодействий с другими лекарственными препаратами [10]. Афобазол не изменяет наркотический эффект этанола и гипнотическое действие тиопентала, потенцирует противосудорожный эффект карбамазепина, усиливает анксиолитическое действие диазепамов.

Афобазол не вступает в клинически значимые взаимодействия с препаратами, применяющимися для лечения сердечно-сосудистых заболеваний [17].

Наряду с другими психофармакологическими средствами, афобазол начал применяться в комплексной терапии хронических дерматозов, таких как экзема, псориаз, атопический дерматит, гипергидроз, хроническая крапивница [16, 39].

Тимофеевой А.Н. и соавторами (2012) изучено применение афобазола у больных хронической экземой в стадии прогрессирования. Комплексная терапия с афобазолом в сравнении со стандартным лечением снижала эмоциональную нестабильность, повышала социальную активность, энергичность на фоне уменьшения проявлений робости и ригидности. Это сочеталось с выраженным регрессом симптоматики болезни и повышением индекса качества жизни больных [34].

Афобазол использовался как эффективное средство в терапии больных псориазом с наличием в клинической картине симптомов тревоги [36]. У пациентов, принимавших афобазол, наблюдалось улучшение настроения, снижение раздражительности, беспокойства, уровня реактивной тревожности. При этом снижался индекс PASI, и положительная динамика со стороны кожного процесса коррелировала с динамикой показателей качества жизни (данные теста Спилбергера, опросников «Скиндекс-29» и «Псориатический индекс нарушений»-PDI).

Установлено также, что афобазол препятствует негативному воздействию стресса на кроветворную систему при субклеточном облучении [19], обладает антимуtagenным эффектом [14], препятствует сверхэкспрессии Na-gas и p53 в тимусе, костном мозге и лимфоидных органах и обладает хемопревентивным эффектом [47].

Таким образом, афобазол является высокоэффективным небензодиазепиновым анксиолитиком, обладающим сочетанием анксиолитического, вегетостабилизирующего и умеренно выраженного активирующего свойств, устраняющим болезненные соматические ощущения, связанные с тревожными и тревожно-депрессивными нарушениями, и не вызывающим дневной сонливости и миорелаксации.

По механизму действия, клиническим свойствам и, благодаря хорошей переносимости, препарат может использоваться в амбулаторной психиатрической, психотерапевтической и общесоматической практике как средство выбора для лечения пограничных психических расстройств и соматических заболеваний при доминировании в клинической картине тревожной симптоматики.

#### Список литературы

1. Аведисова А.С. Новый анксиолитик «Афобазол» при терапии генерализованного тревожного расстройства (результаты сравнительного исследования с диазепамом) / А.С. Аведисова, В.О. Чахава, Ю.Э. Лесс, Я.В. Малыгин Я.В. // Психиатрия и психофармакотерапия. – М., 2006. – Т. 8, № 3. – С. 16-19.
2. Аведисова А.С. Эффективность и переносимость терапии афобазолом / А.С. Аведисова, Р.В. Ахапкин // Психиатрия и психофармакотерапия. – М., 2007. – Т. 9, № 3. – С. 16-23.
3. Агарков Н.М. Влияние афобазола на качество жизни больных при системной патологии / Н.М. Агарков, Б.Д. Жидких, И.В. Коломиец [и др.] // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2009. – №1. – С. 73 – 80.
4. Агранович Н.В. Фармакотерапия тревожных состояний «Афобазолом» в комплексном лечении больных с хронической почечной недостаточностью / Н.В. Агранович, Ю.П. Редько // Нефрология и диализ. – 2009. – Т. 11, №1. – С. 49-52.
5. Акарачкова Е.С. Афобазол в терапии вегетативных проявлений тревоги и дезадаптации у больных неврологиче-

- ской и общесоматической практике / Е.С. Акарочкова, С.В. Шварков // Рус. Мед. журнал. – 2007. – Т. 15, №2. – С. 26-30.
6. Антипова Т.А. Селективный анксиолитик афобазол увеличивает содержание BDNF и NGF в культуре гиппокампальных нейронов линии HT-22 / Т.А. Антипова, Д.С. Сапожникова, Л.Ю. Бахтина, С.Б. Середенин // Экспер. и клин. фармакология. – 2009. – Т. 72, №1. – С. 12 – 14.
7. Бабкин А.В. Роль патологии желудочно-кишечного тракта в этиопатогенезе псориаза / А.В. Бабкин // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2011. – Т. 33, №1. – С. 241-247.
8. Базиленко И.Б. Фармакология тенотена как небензодиазепинового анксиолитика, стресс-протектора и адаптогена / И.Б. Базиленко, Д.А. Венков, П.Д. Шабанов // Психофармакология и биологическая наркология. – 2008. – Т.8, № 1. – С. 2351-2352.
9. Влияние афобазола на биохимические и гистопатоморфологические показатели эндотелиальной дисфункции при экспериментальном сахарном диабете у крыс / С.Г. Дзугоев, К.М. Козырев, Н.Г. Гуманова [и др.] // Биомедицинская химия. – 2012. – Т. 58, Вып. 4. – С. 438-445.
10. Герасимова К.В. Влияние афобазола на функциональную активность Р-450 СYP 3A4 / К.В. Герасимова // Биомедицина. – 2006. – № 5. – С. 19.
11. Горбунов Ю.Г. Особенности патологии желудочно-кишечного тракта и метаболических процессов у больных псориазом в различные периоды течения дерматоза / Ю.Г. Горбунов, А.В. Бабкин, С.К. Евдокимов // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2011. – Т. 33, №1. – С. 60-63.
12. Дороженко И.Ю. Клинико-терапевтические аспекты психических расстройств, коморбидных хроническим дерматозам // Дортор Р.У. – 2010. – №4 (55). – С. 64-67.
13. Дороженко И.Ю. Клинико-терапевтические аспекты психосоматических расстройств // Врач. – 2011. – №9. – С. 14-19.
14. Жанатаев А.К. Антимутагенная активность афобазола в различных режимах введения / А.К. Жанатаев, А.Д. Дурнев, С.Б. Середенин // Бюлл. эксперим. биол. мед. – 2000. – № 11. – С. 1077-1079.
15. Игнатов Ю.Д. Мембранотропное действие фармакологических средств / Ю.Д. Игнатов, А.И. Вислобоков, К.Н. Мельников // Вестник РАМН. – 2004. – №10. – С. 35-40.
16. Лусс Л.А. Роль психосоматических расстройств при atopическом дерматите. Возможности коррекции / Л.А. Лусс // Доктор.Ру. – 2010. – №2 (53). – С. 55-58.
17. Медведев В.Э. Препарат «Афобазол» в лечении невротических и соматизированных расстройств у больных с сердечно-сосудистой патологией / В.Э. Медведев, А.П. Троснова, А.В. Добровольский // Врач. – 2006. – № 14. – С. 19-22.
18. Медведев В.Э. Психофармакотерапия тревожных расстройств у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями: применение афобазола / В.Э. Медведев, А.П. Троснова, А.В. Добровольский // Журн. неврол. и психиатр. – 2007. – 107 (7). – С. 25-29.
19. Мороз В.В. Состояние гемопоза при действии ионизирующей радиации в низкой дозе и эмоционального стресса в условиях применения анксиолитика афобазола / В.В. Мороз, Ю.Б. Дешевой, С.Б. Середенин, А.В. Лырщикова [и др.] // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2001. – № 1. – С. 5-9.
20. Назаров Р.Н. Психотерапия стрессовых расстройств у больных хроническими дерматозами / Р.Н. Назаров // Вестник психотерапии. – 2008. – № 26. – С. 34-37.
21. Незнамов Г.Г., Новый анксиолитик афобазол: результаты сравнительного клинического исследования с диазепамом при генерализованном тревожном расстройстве / Г.Г. Незнамов, С.А. Стояков, Д.В. Чумаков [и др.] // Психиатрия и психофармакотерапия (экстравыпуск). – 2006. – С.17-23.
22. Середенин С.Б. Нейрорецепторные механизмы действия афобазола / С.Б. Середенин, М.В. Воронин // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – Т. 72, №1. – С. 3-11.
23. Середенин С.Б. Современная фармакотерапия эмоционально-стрессовых расстройств / С.Б. Середенин, Т.А. Воронина // Вестник эстетической медицины. – 2009. – Т. 8, №3. – С.32-38.
24. Середенин С.Б. Фармакологические проблемы анксиоселективности // 3-я международная конференция «Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам». – Суздаль, 2001. – С. 133.
25. Середенин С.Б. Влияние мембраномодулятора 3-оксипиридина на эмоционально-стрессовую реакцию и связывание Н3-диазепама в мозге инбредных мышей / С.Б. Середенин, Ю.А. Бледнов, М.Л. Гордей, Т.А. Воронина, Л.Д. Смирнов // Химико-фарм. ж. – 1987, №2. – С. 134-137.
26. Середенин С.Б. Фармакологическая концепция анксиоселективного эффекта / С.Б. Середенин, Т.А. Воронина, Г.Г. Незнамов и др. // Вестник РАМН. – 1998. – № 11. – С. 3-9.
27. Середенин С.Б. Нейропротекторные свойства афобазола при экспериментальном моделировании геморрагического инсульта / С.Б. Середенин, В.А. Крайнева // Экспер. и клин. фармакология. – 2009. – Т.72, №1. – С. 24-28.
28. Середенин С.Б., Влияние афобазола на содержание BDNF в структурах мозга инбредных мышей с различным фенотипом эмоционально-стрессовой реакции / С.Б. Середенин, Д.С. Мелкумян, Е.А. Вальдман, М.А. Яркова и др. // Эксперим. клин. фармакол. – 2006. – № 3. – С. 6-9.
29. Силкина И.В. ГАМК-ергический механизм цереброваскулярного и нейропротекторного эффектов афобазола и пикамилаона / И.В. Силкина, Т.С. Ганьшина, С.Б. Середенин, Р.С. Мирзоян // Эксперим. клин. фармакол. – 2005. – № 1 – С. 20-24.
30. Силкина И.В. Усиление кровоснабжения ишемизированного мозга под влиянием афобазола / И.В. Силкина, В.В. Александрин, Т.С. Ганьшина, С.Б. Середенин и др. // Эксперим. клин. фармакол. – 2004. – № 5 – С. 9-12.
31. Силкина И.В. Влияние афобазола на содержание продуктов сворбоднорадикального окисления и активность каталазы в условиях ишемии мозга / И.В. Силкина, Т.А. Зенина, С.Б. Середенин, Р.С. Мирзоян // Эксперим. клин. фармакология. – 2006. – № 4. – С. 47-50.
32. Смулевич А.Б. Терапия пограничных психических расстройств (исследование эффективности и переносимости афобазола) / А.Б. Смулевич, А.В. Андрищенко, Д.В. Романов, О.А. Сиранчиева // Психические расстройства в общей медицине. – 2006. – №1. – С.10-16.
33. Смулевич А.Б. Интегрированная медицина – модель организации помощи больным с депрессивными расстройствами / А.Б. Смулевич, В.Н. Козырев // Депрессии в общей медицине. – М.: МИА, 2007. – С. 316-324.
34. Тимофеева А.Н. Психофизиологические особенности больных хронической экземой на фоне комплексной терапии с применением афобазола / А.Н. Тимофеева, И.И. Бобынцев, Л.В. Силина // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. XIX, №2. – С.24-26.
35. Шафигуллин М.Р. Терапия тревожных нозогенных реакций у больных онкологического стационара (опыт применения афобазола) / М.Р. Шафигуллин, С.В. Иванов // Психические расстройства в общей медицине. – 2008. – 3 (1). – С. 37-40.
36. Якубович А.И. Псориаз и качество жизни / А.И. Якубович. – Иркутск: Полиграфический центр «РИЭЛ», 2011. – 124 с.
37. Bermack J.E. The role of sigma receptors in depression / J.E. Bermack, G. Debonnel // J Pharmacol Sci. – 2005. – Vol. 97(3). – P. 317-336.
38. Guitart X., Codony X., Monroy X. Sigma receptors: biology and therapeutic potential. Psychopharmacology (Berl.) – 2004. – Vol. 174(3). – P. 301-319.

39. Gupta M.A. Psychiatric comorbidity in dermatological disorders // In: Walker C., Paradopoulos L. *Psychodermatology*. Cambridge University Press. – 2005. – Vol. 158. – P. 29-43.
40. Hayashi T., Su T.P. Sigma-1 receptor ligands: potential in the treatment of neuropsychiatric disorders // *CNS Drugs*. – 2004. – Vol. 18(5). – P. 269-284.
41. Hayashi T., Su T.P. Subcellular localization and intracellular dynamics of sigma-1 receptors. In book *Sigma receptors. Chemistry, cell biology and clinical implications* / T. Hayashi, T.P. Su T.P. – Springer, 2007. – P. 151-165.
42. Leonard B.E. Sigma receptors and sigma ligands: background to a pharmacological enigma // *Pharmacopsychiatry*. – 2004. – Vol. 37 (3). – P. 166-170.
43. Matsumoto R.R. Sigma receptors: historical perspective and background. In book *Sigma. Chemistry, cell biology and clinical implications* / R.R. Matsumoto, W.D. Bowen, T.P. Su. – Springer, 2007. – P. 1-25.
44. Maurice T. Cognitive effects of sigma receptors. In book *Sigma ligands. Chemistry, cell biology and clinical implications* / T. Maurice- Springer, 2007. – P. 237-273.
45. Monnet F. Intracellular signaling and synaptic plasticity. In book *Sigma receptors. Chemistry, cell biology and clinical implications* / Monnet F. – Springer, 2007. – P. 165-195.
46. Newman A.N. Medical chemistry: new chemical classes and subtype selective ligands. In book *Sigma receptors. Chemistry, cell biology and clinical implications* / A.N. Newman, A. Coop. – Springer, 2007. – P.25-45.
47. Szanyi I. In vivo effects of afobazole (2-mercaptobenzimidazole derivative) on the 7,12-dimethylbenz[alpha]anthracene-induced oncogene and suppressor gene expression / I. Szanyi, L. Lujber, Gerlinger, J. Pytel [et al.] // *In vivo*. – 2007. – Vol. 21. – P. 1059-1063.
48. Werling L.L., Derbez A.E., Nuwayhid S.J. Modulation of classical neurotransmitter systems by sigma receptors. In book *Sigma receptors. Chemistry, cell biology and clinical implications* / L.L. Werling, A.E. Derbez, S.J. Nuwayhid. – Springer, 2007. – P. 195-215.
9. Dzugkoev S.G., Kozyrev K.M., Gumanova N.G. Vliyanie afobazola na biohimicheskie i gistopatomorfolozicheskie pokazateli jendotelial'noj disfunkcii pri jeksperimental'nom sakharnom diabete u krys. – *Biomedicinskaja himija*, 2012, vol. 58, pp. 438 – 445.
10. Gerasimova K.V. Vliyanie afobazola na funkcional'nuju aktivnost' R-450 CYP 3A4 – *Biomedicina*, 2006, no. 5, pp. 18 – 19.
11. Gorbunov Ju.G., Babkin A.V., Evdokimov S.K. Osobennosti patologii zheludochno-kishechnogo trakta i metabolicheskikh processov u bol'nyh psoriazom v razlichnye periody techenija dermatoza. – *Vestnik Rossijskoj Voenno-meditsinskoj akademii*, 2011, vol. 33, no. 1, pp. 60-63.
12. Dorozhenok I.Ju. Kliniko-terapevticheskie aspekty psichicheskirasstrojstv, komorbidnyh hronicheskim dermatozam. – *Doktor Ru*, 2010, no. 4 (55), pp. 64-67
13. Dorozhenok I.Ju. Kliniko-terapevticheskie aspekty psichosomaticheskikh rasstrojstv. – *Vrach*, 2011, no. 9, pp. 14 – 19.
14. Zhanataev A.K., Durnev A.D., Seredenin S.B. Antimutagenaja aktivnost' afobazola v razlichnyh rezhimakh vvedenija. – *Bjull. jeksperim. biol. med.*, 2000, no. 11, pp. 1077 – 1079.
15. Ignatov Ju.D., Vislobokov A.I., Mel'nikov K.N. Membrantropnoe dejstvie farmakologicheskikh sredstv. – *Vestnik RAMN*, 2004, no. 10, pp. 35 – 40.
16. Luss L.A. Rol' psichosomaticheskikh rasstrojstv pri atopicheskom dermatite. Vozmozhnosti korrekcii. – *Doktor. Ru*, 2010, no. 2 (53), pp. 55 – 58.
17. Medvedev V.Je., Trosnova A.P., Dobrovol'skij A.V. Preparat «Afobazol» v lechenii nevroticheskikh i somatizirovannyh rasstrojstv u bol'nyh s serdechno-sosudistoj patologiej. – *Vrach*, 2006, no. 14, pp. 19 – 22.
18. Medvedev V.Je., Trosnova A.P., Dobrovol'skij A.V. Psihofarmakoterapija trevozhnyh rasstrojstv u bol'nyh s serdechno-sosudistymi zabelevanijami: primenenie Afobazola. – *Zhurn. nevrol. i psihiatr.*, 2007, no. 107 (7), pp. 25-29.
19. Moroz V.V., Deshevoj Ju.B., Seredenin S.B., Lyrshnikova A.V. Sostojanie gemopojeza pri dejstvii ionizirujushhej radiacii v nizkoj doze i jemocional'nogo stressa v uslovijah primenenija anksiolitika afobazola. – *Radiacionnaja biologija. Radiojekonomija*, 2001, no. 1, pp. 5 – 9.
20. Nazarov R.N. Psihoterapija stressovyh rasstrojstv u bol'nyh hronicheskimi dermatozami. – *Vestnik psihoterapii*, 2008, no. 26, pp. 34 – 37.
21. Neznamov G.G., Sjunjakov S.A., Chumakov D.V. Novyj anksiolitik afobazol: rezul'taty sravnitel'nogo klinicheskogo issledovanija s diazepamom pri generalizovannom trevozhnom rasstrojstve. – *Psihiatrija i psihofarmakoterapija (jekstravpusk)*, 2006, pp. 17–23.
22. Seredenin S.B., Voronin M.V. Nejroreceptornye mehanizmy dejstvija afobazola. – *Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija*, 2009, vol. 72, no.1, pp. 3 – 11.
23. Seredenin S.B., Voronina T.A. Sovremennaja farmakoterapija jemocional'no-stressovyh rasstrojstv. – *Vestnik jesteticheskoi mediciny*, 2009, vol. 8, no. 3, pp. 32 – 38.
24. Seredenin S.B. Farmakologicheskie problemy anksioselektivnosti 3-ja mezhdunarodnaja konferencija «Biologicheskie osnovy individual'noj chuvstvitel'nosti k psihotropnym sredstvam». *Suzdal'*, 2001, 133 p.
25. Seredenin S.B., Blednov Ju.A., Gordej M.L., Voronina T.A., Smirnov L.D. Vliyanie membranomoduljatora 3-oksipiridina na jemocional'no-stressovuju reakciju i svjazivanie H3-diazepama v mozge inbrednyh myshej. – *Himiko-farm. zh.*, 1987, no. 2, pp. 134 – 137.
26. Seredenin S.B., Voronina T.A., Neznamov G.G. Farmakologicheskaja koncepcija anksioselektivnogo jeffekta. – *Vestnik RAMN*, 1998, no. 11, pp. 3 – 9.
27. Seredenin S.B., Krajneva V.A. Nejroprotektornye svojtstva afobazolapri jeksperimental'nom modelirovanii gemorragicheskogo insul'ta. – *Jeksper. i klin. Farmakologija*, 2009, vol. 72, no. 1, pp. 24 – 28.

28. Seredenin S.B., Melkumjan D.S., Val'dman E.A., Jarkova M.A. Vlijanie afobazola na sodержanie BDNF v strukturah mozga inbrednyh myshej s razlichnym fenotipom jemocional'no-stressovoj reakcii. – Jekspерim. klin. farmakol., 2006, no. 3, pp. 6–9.
29. Silkina I.V., Gan'shina T.S., Seredenin S.B., Mirzozjan R.S. GAMK-ergicheskiy mehanizm cerebrovaskuljarnogo i nejroprotektornogo jeffektov afobazola i pikamilona. – Jekspерim. klin. farmakol., 2005, no. 1, pp. 20–24.
30. Silkina I.V., Aleksandrin V.V., Gan'shina T.S., Seredenin S.B. Usilenie krovosnabzhenija ishemizirovannogo mozga pod vlijaniem afobazola. – Jekspерim. klin. farmakol., 2004, no. 5, pp. 9–12.
31. Silkina I.V., Zenina T.A., Seredenin S.B., Mirzozjan R.S. Vlijanie afobazola na sodержanie produktov svorbodno-radikal'nogo oksigenija i aktivnost' katalazy v uslovijah ishemii mozga. – Jekspерim. klin. Farmmkologija, 2006, no. 4, pp. 47–50.
32. Smulevich A.B., Andrjushhenko A.V., Romanov D.V., Siranchieva O.A. Terapija pogranichnyh psihicheskikh rasstrojstv (issledovanie jeffektivnosti i perenosimosti afobazola). – Psihicheskie rasstrojstva v obshej medicine, 2006, no. 1, pp. 10–16.
33. Smulevich A.B., Kozyrev V.N. Integrirovannaja medicina – model' organizacii pomoshhi bol'nym s depressivnymi rasstrojstvami. – Depressii v obshej medicine, 2007, pp. 316–324.
34. Timofeeva A.N., Bobyncev I.I., Silina L.V. Psihofiziologicheskie osobennosti bol'nyh hronicheskoy jekzemoj na fone kompleksnoj terapii s primeneniem afobazola. – Vestnik novyh medicinskih tehnologij, 2012, vol. XIX, no. 2, pp. 24–26.
35. Shafigullin M.R., S.V. Ivanov Terapija trevoznyh nozogennyh reakcij u bol'nyh onkologicheskogo stacionara (opyt primenenija afobazola). – Psihicheskie rasstrojstva v obshej medicine, 2008, no. 3 (1), pp. 37–40.
36. Jakubovich A.I. Psoriaza i kachestvo zhizni. Irkutsk, Poligraficheskij tsentr RIAL, 2011, 124 p.
37. Bermack J.E., Debonnel G. The role of sigma receptors in depression. – J Pharmacol Sci., 2005, no. 97(3), pp. 317–336.
38. Guitart X., Codony X., Monroy X. Sigma receptors: biology and therapeutic potential. – Psychopharmacology (Berl.), 2004, no. 174(3), pp. 301–319.
39. Gupta M.A., Walker C., Paradopoulos L. Psychiatric comorbidity in dermatological disorders. – Psychodermatology. Cambridge University Press, 2005, no. 158, pp. 29–43.
40. Hayashi T., Su T.P. Sigma-1 receptor ligands: potential in the treatment of neuropsychiatric disorders. – CNS Drugs, 2004, vol. 18(5), pp. 269–284.
41. Hayashi T., Su T.P. Subcellular localization and intracellular dynamics of sigma-1 receptors. – In book Sigma receptors. Chemistry, cell biology and clinical implications, 2007, pp. 151–165.
42. Leonard B.E. Sigma receptors and sigma ligands: background to a pharmacological enigma. – Pharmacopsychiatry, 2004, no. 37, (3), pp. 166–170.
43. Matsumoto R.R., Bowen W.D., Su T.P. Sigma receptors: historical perspective and background. Sigma. Chemistry, cell biology and clinical implications, 2007, pp. 1–25.
44. Maurice T. Cognitive effects of sigma receptors. Sigma ligands. Chemistry, cell biology and clinical implantations, 2007, pp. 237–273.
45. Monnet F. Intracellular signaling and synaptic plasticity. Sigma receptors. Chemistry, cell biology and clinical implications, 2007, pp. 165–195.
46. Newman A.N., Coop A. Medical chemistry: new chemical classes and subtype selective ligands. Sigma receptors. Chemistry, cell biology and clinical implications, 2007, pp. 25–45.
47. Szanyi I., Lujber L., J. Pytel In vivo effects of afobazole (2-mercaptobenzimidazole derivative) on the 7,12-dimethylbenz[alpha]anthracene-induced oncogene and suppressor gene expression. – In vivo, 2007, vol.21, pp. 1059–1063.
48. Werling L.L., Derbez A.E., Nuwayhid S.J. Modulation of classical neurotransmitter systems by sigma receptors. Sigma receptors. Chemistry, cell biology and clinical implications, 2007, pp. 195–215.

**Рецензенты:**

Волчегорский И.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск;

Ураков А.Л., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, г. Ижевск.

Работа поступила в редакцию 24.06.2014.