

Эффективность и безопасность дневного анксиолитика, содержащего технологически обработанные антитела к белку S100.

Обзор клинических исследований

Perez M.¹, Заваденко Н.Н.², Скипетрова Л.А.³, Смирнов И.И.³, Нестеровский Ю.Е.²

¹Медицинский факультет Автономного университета штата Нуэво-Леон, Монтеррей, Мексика; ²кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. акад. Л.О. Бадаляна педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва; ³ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации ДЗМ», Москва
¹Av. Francisco I. Madero S/N, Mitras Centro, 64460 Monterrey, N.L., Mexico;
²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ³Россия, 109240, Москва, ул. Николаямская, 20, стр. 1

В обзоре представлены результаты клинических исследований эффективности и безопасности препаратов Тенотен и Тенотен детский в лечении тревожных, невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств и нарушений адаптации. Технологически обработанные антитела к белку S100 в составе препаратов Тенотен и Тенотен детский изменяют конформацию белка S100, который рассматривается в качестве патологического звена в развитии тревожных состояний, а также нейродегенеративных заболеваний.

Тенотен — хорошо изученный дневной анксиолитик, сочетающий благоприятный профиль безопасности с высокой анксиолитической активностью. Эффективность препарата Тенотен при лечении тревожных расстройств сопоставима с таковой препаратов бензодиазепинового ряда. Тенотен лишен тормозящего и миорелаксирующего действия, не вызывает зависимости, привыкания, синдрома «отмены», а также лекарственного взаимодействия. Тенотен детский продемонстрировал свою эффективность в лечении тревоги у детей, в том числе с соматическими проявлениями, синдромом дефицита внимания и гиперактивности и нарушениями формирования школьных навыков.

Ключевые слова: Тенотен; Тенотен детский; невротические и неврозоподобные состояния; тревожные расстройства; нейровоспаление; дневной анксиолитик.

Контакты: Николай Николаевич Заваденко; zavadenko@mail.ru

Для ссылки: Perez M, Zavadenko NN, Skipetrova LA, Smirnov II, Nesterovskiy YE. Эффективность и безопасность дневного анксиолитика, содержащего технологически обработанные антитела к белку S100. Обзор клинических исследований. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(3):104–113. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-104-113

Efficacy and safety of a daytime anxiolytic containing technologically processed antibodies to the S100 protein. Overview of clinical studies

Perez M.¹, Zavadenko N.N.², Skipetrova L.A.³, Smirnov I.I.³, Nesterovskiy Yu.E.²

¹Medical Faculty Autonomous University Nuevo Leon, Monterrey, Mexico; ²Academician L.O. Badalyan Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ³Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation, Moscow
¹Av. Francisco I. Madero S/N, Mitras Centro, 64460 Monterrey, N.L., Mexico;
²1, Ostrovitianova St., Moscow 117997, Russia; ³20, Nikoloyamskaya St., Build. 1, Moscow 109240, Russia

The review presents the results of clinical studies of the efficacy and safety of Tenoten and Tenoten children's in the treatment of anxiety, neurotic, stress-related and somatoform disorders and adjustment disorders.

Technologically processed antibodies to the S100 protein in Tenoten and Tenoten children's drugs change the conformation of the S100 protein, which is considered as a pathological link in the development of anxiety states, as well as neurodegenerative diseases.

Tenoten is a well-studied daytime anxiolytic that combines a favorable safety profile with high anxiolytic activity. The efficacy of Tenoten in the treatment of anxiety disorders is comparable to that of benzodiazepine drugs. Tenoten has no inhibitory and muscle relaxant effects, does not cause drug tolerance, addiction, "withdrawal" syndrome, as well as drug interactions. Tenoten for children has been shown to be effective in the treatment of anxiety in children, including those with somatic manifestations, attention deficit hyperactivity disorder, and learning disabilities.

Keywords: Tenoten; Tenoten children's; neurotic and neurosis-like disorders; anxiety disorders; neuroinflammation; daytime anxiolytic.

Contact: Nikolay Nikolaevich Zavadenko; zavadenko@mail.ru

For reference: Perez M, Zavadenko NN, Skipetrova LA, Smirnov II, Nesterovskiy YE. Efficacy and safety of a daytime anxiolytic containing technologically processed antibodies to the S100 protein. Overview of clinical studies. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(3):104–113. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-104-113

Тревожные расстройства относятся к числу наиболее распространенных эмоциональных нарушений среди всех возрастных групп [1, 2]. Вместе с тем в последнее время, в результате пандемии COVID-19 и последующих мировых финансовых и политических катаклизмов, их количество значительно выросло. Согласно исследованию аналитического центра НАФИ (многопрофильный исследовательский центр), большинство жителей России (70%) в той или иной степени испытывают тревогу и только 30% россиян удается сохранять эмоциональное равновесие и контролировать уровень тревожности в текущей социально-экономической ситуации [3]. По сообщениям газеты «Коммерсант», события весны 2022 г. и новая волна санкций вызвали кратное увеличение спроса на противотревожные препараты среди россиян. Так, за первую неделю марта общие продажи анксиолитиков в аптеках превысили 525 млн руб. – это в четыре раза больше, чем годом ранее. Спрос на противотревожные препараты вырос больше, чем на лекарства в целом [4].

По данным, опубликованным в журнале Lancet, только за первый год пандемии во всем мире количество депрессий и тревожных расстройств увеличилось на 26% [5]. Сильнее всего пострадали жители стран Центральной Азии и Южной Америки. Там количество случаев депрессии и повышенной тревоги увеличилось на 30–35% [5].

Для лечения тревожных расстройств используются анксиолитики, антидепрессанты, некоторые нейролептики, а также немедикаментозные методы [1, 6–8].

Среди множества лекарственных средств обращают на себя внимание отечественные препараты на основе технологически обработанных аффинно очищенных антител (ТО АТ) к белку S100 (ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг», Россия) – Тенотен, более 15 лет применяемый в терапевтической практике у пациентов старше 18 лет, и Тенотен детский для детей от 3 лет.

Стоит отметить, что многолетний опыт применения препаратов на основе ТО АТ к S100 накоплен не только в России, но и в странах СНГ, Юго-Восточной Азии, Мексике.

Цель данного исследования – обзор клинических исследований препаратов Тенотен и Тенотен детский для лечения тревожных состояний у взрослых и в педиатрической практике.

Материал и методы

Стратегия поиска и отбора данных. Проведен поиск информации о клинических исследованиях (КИ) в открытых источниках (сеть Интернет, медицинская библиотека) с использованием ключевых слов «Тенотен» и «Тенотен детский». Стратегия поиска информации включала обращение к официальным сайтам – отечественным и зарубежным реестрам КИ и базам данных, электронным библиотекам, среди которых: Государственный реестр лекарственных средств (grls.ru); Национальная медицинская библиотека США ClinicalTrials.gov (clintrials.gov); Международная платформа для регистрации клинических испытаний (International Clinical Trials Registry Platform, ICTRP), ВОЗ (www.who.int/ictrp/search/en), научная электронная библиотека eLIBRARY.RU, PubMed, Кокрейновская библиотека,

Российская научная электронная библиотека КиберЛенинка (cyberleninka.ru).

Для повышения репрезентативности данных, касающихся эффективности и безопасности (получение информации в рамках фармаконадзора), у компании-производителя были запрошены отчеты о результатах КИ.

Критерии отбора КИ для включения в обзор: 1) дизайн исследования – КИ с группой контроля, проспективное рандомизированное клиническое исследование (РКИ), когортное исследование; 2) участники РКИ – пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 лет с диагнозом: расстройства тревожно-депрессивного спектра (тревожно-депрессивные расстройства – ТДР), невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства (для Тенотена); пациенты в возрасте от 3 лет мужского и женского пола с диагнозом: тревожные расстройства (ТР), последствия перинатального поражения центральной нервной системы (ЦНС), синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), расстройства развития учебных навыков (для Тенотена детского).

Из обзора исключали РКИ, не соответствующие критериям включения, дублирующие публикации результатов РКИ и исследования с недостаточными для анализа данными.

Для оценки методологического качества РКИ проведен анализ риска предвзятости/смещения.

В соответствии с рекомендациями Кокрейновского сотрудничества рассматривали следующие критерии: метод рандомизации, наличие ослепления в исследовании и его тип, соответствие результатов конечным точкам / критериям эффективности и полнота представленности результатов с последующей оценкой риска смещения в исследовании в целом как низкого, среднего, высокого и неопределенно-го [9, 10].

Безопасность терапии оценивали с учетом количества и характера нежелательных явлений (НЯ), их связи с приемом препарата, отклонений лабораторных и жизненно важных показателей на фоне приема препаратов. При подготовке обзора использованы модифицированные/адаптированные элементы из PRISMA 2020: проверочный лист (checklist) и блок-схема (flow diagram) для новых систематических обзоров, включающих поиск в базах данных, реестрах и других источниках [11].

Статистическая методология. Сравнение непрерывных показателей (длительности симптомов) в отдельных исследованиях проводилось с помощью критерия Стьюдента. Для оценки различий в частотных показателях отдельных исследований использовали точный критерий Фишера.

Результаты

Отбор исследований. В открытых источниках по ключевым словам найдена 721 публикация, дополнительно три отчета о КИ были предоставлены компанией-спонсором. В обзор включены данные семи РКИ и одного когортного исследования (см. рисунок).

Оценка риска предвзятости/смещения в исследованиях. Данные, касающиеся оценки риска предвзятости/смещения в исследованиях, представлены в табл. 1.

Результаты опубликованных исследований, включенных в обзор, приведены в табл. 2.

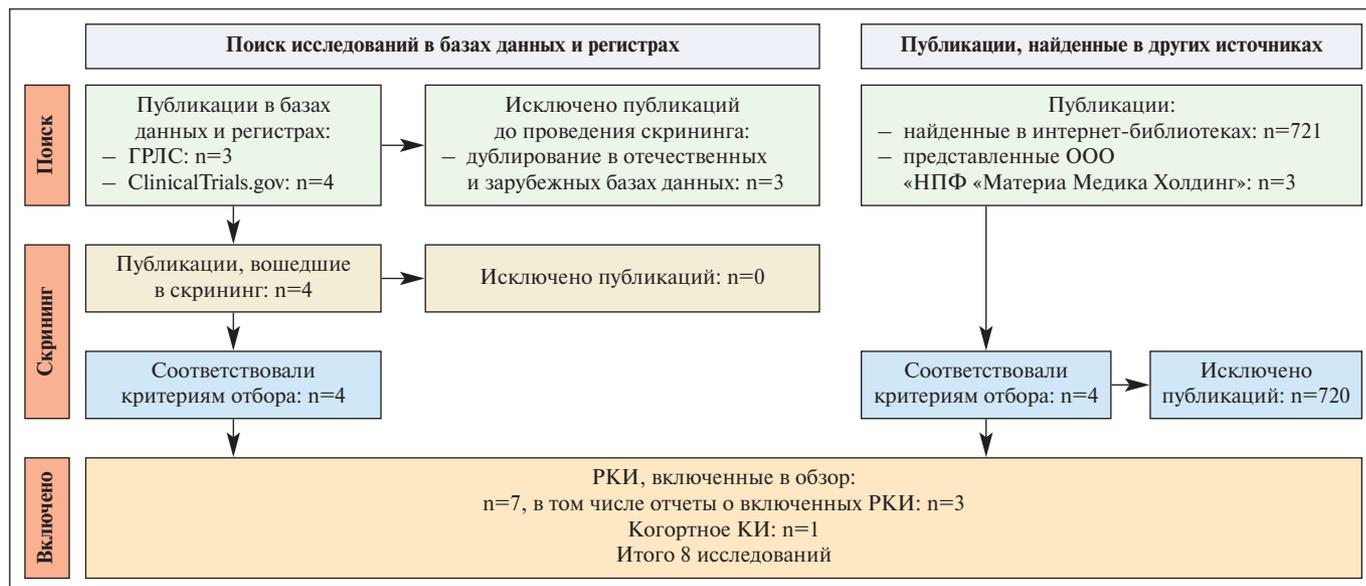


Схема отбора КИ для обзора (адаптировано из PRISMA statement [11])
 Scheme for selecting clinical trials for review (adapted from PRISMA statement [11])

Часть результатов клинических исследований препаратов Тенотен и Тенотен детский была представлена на сайте ClinicalTrials.gov и в отчетах компании – держателя регистрационного удостоверения; ранее они не публиковались. Результаты этих исследований, включенные в обзор, приведены в табл. 3.

Обсуждение

Этиология тревожных расстройств остается предметом дискуссий.

Основная теория рассматривает появление тревоги как нарушения работы ГАМК-ергической системы, участвующей в обеспечении процессов торможения в ЦНС.

Снижение ее активности приводит к появлению фобий, тревожных ожиданий, беспокойства и панических атак. Повышенная конституциональная тревожность и депрессивные реакции также обусловлены в первую очередь недостаточной активностью ГАМК-ергической системы [17].

В то же время появляется все больше данных, свидетельствующих о возможной роли нарушений иммунорегуляторных механизмов в развитии тревожных состояний и депрессии [18, 19]. Многие иммунные клетки, включая макрофаги, нейтрофилы и эозинофилы, участвуют в развитии нейровоспаления, продуцируя медиаторы воспаления [20]. Существующая теория нейровоспаления объяс-

Таблица 1. Результаты оценки риска предвзятости/смещения
 Table 1. Bias/Bias Risk Assessment Results

Исследование	Метод рандомизации	Маскировка распределения (+/-)	Ослепление (+/-) / тип (если применимо)	Полнота представления результатов в соответствии с критериями эффективности в РКИ (+/-)
РКИ 1 (Заваденко Н.Н. и соавт., 2015) [12]	Блоковая, ИГС	Нет данных	+/двойное	+
РКИ 2 (Кешишян Е.С. и соавт., 2019) [13]	Нет данных	Нет данных	+/двойное	+
РКИ 3 (Заваденко Н.Н. и соавт., 2020) [14]	Простая	Нет данных	+/двойное	+
РКИ 4 (Заваденко Н.Н. и соавт., 2010) [15]	Простая	Нет данных	+/двойное	+
Открытое сравнительное РКИ 5 (2004), не опубликовано	Нет данных	–	–	+
РКИ 6 (2007), не опубликовано	Блоковая, ИГС	Нет данных	+/двойное	+
РКИ 7 (2021), не опубликовано	Нет данных	Нет данных	+/двойное	+
Когортное исследование 8 (Верткин А.А. и соавт., 2021) [16]	Не применимо	–	–	–

Примечание. ИГС – интерактивная голосовая система.

Таблица 2. *Дизайн и результаты включенных в обзор исследований*
 Table 2. *Design and results of included studies*

Исследование	Дизайн	Результаты
Наблюдательная программа оценки применения препарата Тенотен у пациентов с АГ и ТДР ТЕАТР [16]	Участие приняли 6933 пациента с АГ и ТДР от 18 до 70 лет, период наблюдения – 12 нед. Проводилась оценка жизненно важных показателей (ЧСС, САД и ДАД), выраженности тревожного, депрессивного или смешанного расстройства по HADS и клинического впечатления врача о состоянии пациента по шкале CGI-S, рассчитывался ИКЧ	После 12 нед приема Тенотена симптомы ТДР отсутствовали у 82% пациентов. Средний суммарный балл HADS-A и HADS-D уменьшился на 63,5 и 56,5% соответственно ($p < 0,0001$). Среднее снижение САД, ДАД и ЧСС составило соответственно 11,2; 10 и 8% ($p < 0,0001$). Средний балл CGI-S уменьшился на $1,66 \pm 1,23$ ($p < 0,0001$). Согласно результатам дисперсионного анализа, на изменение САД и ДАД значимо повлияли как степень АГ (для САД и ДАД $p < 0,0001$), так и характер эмоционального расстройства (для САД $p = 0,03$; для ДАД $p = 0,005$) и их взаимодействие (для САД $p = 0,04$; для ДАД $p = 0,0002$). На изменение ЧСС оказали влияние только степень АГ ($p < 0,001$) и взаимодействие факторов ($p = 0,03$). ИКЧ, равный 0, имели 48,75% всех проанализированных пациентов. ИКЧ 7–15 был характерен менее чем для 1% участников исследования. В результате Всероссийской наблюдательной программы ТЕАТР была показана эффективность и безопасность применения препарата Тенотен у пациентов с эмоциональными расстройствами и АГ 1–3-й степени в реальной клинической практике
Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование эффективности и безопасности применения Тенотена детского у детей и подростков с ТР [12]	Наблюдение в течение 12 нед 98 детей и подростков в возрасте от 5 до 15 лет с подтвержденным диагнозом ТР (F93 по МКБ-10). Выраженность ТР определяли с помощью шкал оценки у детей и подростков Г.П. Лаврентьевой и Т.М. Титаренко и SCAS	Применение препарата Тенотен детским способствовало переходу ТР с высокой степени тяжести на более низкую. Уже через 4 нед лечения удельный вес детей с высоким уровнем тревожности в основной группе (Тенотен) снизился с 59 до 33% (против 65 и 46% в группе ПЛ). К окончанию 12-недельного курса терапии Тенотеном детским доля детей с высокой выраженностью ТР составила 20% (против 35% в группе ПЛ), а удельный вес пациентов со средним уровнем тревожности возрос до 78% (против 65% в группе ПЛ). Это свидетельствует об анксиолитической активности препарата. По данным самооценок детей 8–15 лет по подшкалам SCAS, отчетливый анксиолитический эффект Тенотена детского отмечался по подшкале «Панические атаки и агорафобия»: выраженность симптомов снизилась в течение 12 нед с $5,4 \pm 4,2$ до $3,5 \pm 3,7$ балла. По подшкале «Сепарационная тревога» исходные $6,9 \pm 3,8$ балла уменьшились до $4,6 \pm 3,6$ балла, уровень социальной фобии снизился с $8,5 \pm 4,0$ до $5,7 \pm 3,4$ балла ($p = 0,014$). У детей младшей возрастной группы средние значения ИТ (индекса тревожности) за 12 нед лечения Тенотеном детским снизались на 11,9 балла (в группе ПЛ – 8,3 балла; $p = 0,04$)
Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование эффективности препарата Тенотен детский в жидкой лекарственной форме [13]	Были включены 184 ребенка (в возрасте от 29 сут до 9 мес) с последствиями перинатального поражения ЦНС. Длительность исследования – 12 нед. Оценка показателей психомоторного развития проводилась по шкале Журбы—Мастюковой	В результате терапии через 12 нед у 77,5% пациентов, принимавших Тенотен детский, было отмечено улучшение показателей психомоторного развития по Шкале оценки психомоторного развития Журбы—Мастюковой на 4 балла и более (в группе ПЛ – у 60,5%; отличие от ПЛ значимо: точный критерий Фишера; $p = 0,02$). Доля пациентов с нормальным (соответствующим возрасту) психомоторным развитием в основной группе составила 43,8% через 4 нед и 87,5% через 12 нед приема Тенотена (33,7 и 79,1% в группе сравнения соответственно, $p = 0,01$). Установлено, что препарат Тенотен детский в жидкой форме безопасен при лечении пациентов 1-го года жизни
Многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование по изучению эффективности и безопасности Тенотена детского в терапии специфических расстройств развития учебных навыков [14]	В течение 12 нед были обследованы 240 детей 7–9 лет с расстройствами чтения, спеллингования, арифметических навыков, а также смешанными расстройствами учебных навыков. В ходе визитов врачом-исследователем проводилось исследование учебных навыков по методу Т.А. Фотековой, Т.В. Ахутиной и тесту Векслера	В результате лечения суммарный балл сформированности учебных навыков увеличился на $18,55 \pm 15,87$ балла (с $61,39 \pm 12,04$ до $79,94 \pm 18,22$) в группе Тенотена детского (по сравнению с $60,46 \pm 11,04$ и $74,56 \pm 18,75$ в группе ПЛ соответственно, непараметрический критерий Вилкоксона, $p = 0,0113$). В ходе терапии не зарегистрировано случаев взаимодействия Тенотена детского с лекарственными средствами, применявшимися в качестве сопутствующей терапии
Лечение СДВГ Тенотеном детским: результаты двойного слепого плацебоконтролируемого рандомизированного исследования [15]	В исследование длительностью 12 нед было включено 50 пациентов 6–12 лет с СДВГ. Для оценки состояния пациентов использовались следующие методы: шкала оценки симптомов СДВГ (ADHDRS-IV) для заполнения исследователем со слов родителей, шкала оценки тяжести СДВГ (CGI-ADHD Severity) для заполнения исследователем, шкала оценки симптомов СДВГ Коннерса для заполнения родителями	Положительная динамика в состоянии пациентов, получавших терапию Тенотеном детским, достигалась через 1 мес и продолжала усиливаться на протяжении двух последующих месяцев лечения. К концу 12-й недели суммарная оценка выраженности симптомов СДВГ в группе Тенотена детского снизилась на 11,2 балла, а в группе ПЛ – на 7,2 балла, или на 36,4 и 21,4% соответственно (значимость различий по сравнению с исходным показателем $p < 0,05$). В группе детей, получавших Тенотен детский, наиболее выраженным было снижение гиперактивности на 41,9% за 3 мес терапии, в группе ПЛ данный показатель уменьшился на 25,5% ($p < 0,001$) [45]. В течение всего периода наблюдения отмечалась хорошая переносимость препарата, сопоставимая с таковой ПЛ

Примечание. АГ – артериальная гипертензия; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) – Госпитальная шкала тревоги и депрессии; CGI-S (Clinical Global Impression-Severity) – Шкала общего клинического впечатления; ИКЧ – индекс коморбидности Чарлсона; МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра; SCAS (Spence Children's Anxiety Scale) – Шкала Спенса для оценки тревожности у детей; ПЛ – плацебо.

Таблица 3. *Дизайн и результаты неопубликованных исследований, включенных в обзор*
 Table 3. *Design and results of unpublished studies included in the review*

Исследование	Дизайн	Результаты
Двойное слепое плацебоконтролируемое РКИ по изучению анксиолитической активности Тенотена на базе Научно-го центра неврологии Российской Академии медицинских наук (2007)	62 пациента с ТР на фоне болезни Паркинсона и хронических цереброваскулярных заболеваний. В течение 4 нед лечения оценивалась анксиолитическая активность Тенотена в дозе 8 таблеток в сутки. Первичными критериями эффективности были доля пациентов, ответивших на терапию (снижение суммарного балла по шкале HAM-A более чем на 50% от исходного), и среднее уменьшение выраженности тревоги по шкале HAM-A с оценкой терапии через 1, 2, 4 нед после начала терапии и через 4 нед после отмены препарата	К окончанию 4-недельного курса терапии у пациентов с неврологическими расстройствами отмечалась выраженная положительная динамика, проявлявшаяся в уменьшении тревожного синдрома. В целом по группе выраженность тревоги, оцененная по шкале HAM-A, уменьшилась на 45,63±2,61%, в группе ПЛ – на 13,09±3,38%. Различия в группах были статистически значимыми (p<0,05). Анксиолитический эффект препарата был стойким, что выражалось в сохранении эффекта лечения спустя 4 нед после отмены терапии. Доля пациентов, ответивших на терапию препаратом (снижение суммарного балла по шкале HAM-A более чем на 50% от исходного), составила по окончании курса терапии в целом по группе Тенотена 41,3%, по группе ПЛ – 6,7% (p<0,05); к концу наблюдения за пациентами – в группе Тенотена – 44,6%, в группе ПЛ – 0% (p<0,05). Снижение уровня тревоги также подтверждалось данными подшкалы тревоги HADS как к концу лечения, так и спустя 4 нед после отмены терапии, по сравнению с ПЛ. В течение всего периода последующего наблюдения за пациентами отмечалась хорошая переносимость препарата, сопоставимая с таковой ПЛ
Двойное слепое плацебоконтролируемое РКИ по изучению безопасности и эффективности препарата Тенотен в лечении тревоги у взрослых. На базе 23 медицинских центров РФ и Казахстана (2021)	390 амбулаторных пациентов в возрасте от 18 до 45 лет с уровнем тревожности >11 баллов по HADS-A и >18 баллов по шкале HAM-A на фоне заболеваний: соматоформные расстройства (F45), в том числе СДВНС (F45.3), реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации (F43), а также другие невротические расстройства (F48.8, F48.9). Участников рандомизировали в 4 группы. Пациенты в группах 1 и 3 получали Тенотен по схеме 2 таблетки 2 раза в день или 2 таблетки 4 раза в день соответственно. Пациенты в группах 2 и 4 получали ПЛ по схеме Тенотена. Первичной конечной точкой являлась динамика среднего суммарного балла по шкале HAM-A по сравнению с исходным показателем в группах 1 и 3 через 12 нед лечения	Через 12 нед терапии наблюдалось уменьшение среднего суммарного балла по шкале HAM-A до 7,26±4,63 [7,12±4,65]* в группе 1 и до 6,40±4,02 [6,08±3,78] в группе 3 против 8,48±5,13 [8,31±4,51] в группе ПЛ (ANCOVA, значимость различий для группы 1 и ПЛ – p=0,0055 [0,0155], для группы 3 и ПЛ – p<0,0001 [0,0001]). Средние значения изменений в баллах составили 11,25 [11,23] в группе 1, 11,91 [12,36] в группе 3 и 9,71 [9,94] в группе ПЛ. Анализ эквивалентности терапии не выявил различий между группами Тенотена с разными схемами приема препарата (ANCOVA, p=0,008 [0,008]). Через 4 нед лечения Тенотеном отсутствие тревоги (<14 баллов по шкале HAM-A) наблюдалось у 46% пациентов группы 1 и 48,5% пациентов группы 3. Через 12 нед доля пациентов с выздоровлением увеличилась до 88,1% в группе 1 и до 96,2% в группе 3. Эффективность препарата Тенотен в дозе 8 таблеток в сутки превосходила ПЛ (критерий Фишера, значимость различий для группы 3 и ПЛ – p=0,007). <i>Динамика среднего суммарного балла HAM-A через 4 нед лечения.</i> Средний суммарный балл по шкале HAM-A снизился до 13,31±4,7 [13,33±4,8] в группе 3 по сравнению с исходными значениями (против 13,85±5,34 [13,99±4,91] в группе ПЛ; ANCOVA t-критерий, p=0,044 [0,047]). Изменение среднего значения HAM-A составило 4,37 [4,35] балла в группе 1 и 3,29 [3,64] балла в группе ПЛ. Анализ не выявил различий между группами 1 и ПЛ (ANCOVA t-критерий, p=0,08 [0,14]). <i>Динамика среднего суммарного балла HAM-A через 8 нед лечения.</i> Прием Тенотена оказывал положительное влияние на динамику тяжести тревоги в группе 3. У этих пациентов уменьшение среднего балла по шкале HAM-A до 9,88±4,93 [9,82±4,97] балла было статистически значимым (против 10,81±5,16 [9,82±4,97] в группе ПЛ; ANCOVA t-критерий, значимость различий для группы 3 и ПЛ – p=0,027 [0,033]). <i>Доля пациентов, ответивших на лечение (снижение балла по шкале HAM-A на 50% и более).</i> Через 4, 8 и 12 нед лечения в группе 1 доля пациентов, ответивших на лечение, составляла 12,7; 34,9 и 69,8% соответственно. В группе 3 доля ответивших составляла 13,8% на 4-й неделе, 42,3% – на 8-й неделе и 73,8% – на 12-й неделе терапии. Значимые различия между группами Тенотена и ПЛ наблюдались только через 12 нед (критерий Фишера, значимость различий для группы 1 и ПЛ – p=0,01, для группы 3 и ПЛ – p=0,001). Дополнительно были проанализированы 70 пациентов с СДВНС, разделенные на две подгруппы. Основная группа (n=35) принимала Тенотен по 8 таблеток в день, группа сравнения (n=35) – ПЛ по той же схеме. По демографическим и клиническим показателям группы были сопоставимы. Снижение среднего суммарного балла по шкале HAM-A в группе Тенотена через 12 нед лечения достигло 11,4 балла, а в группе ПЛ – 8,9 балла. Разница изменений суммарного балла между группами составила 2,4 балла, что было статистически и клинически значимо (p=0,026)
Многоцентровое открытое сравнительное (с диазепамом) РКИ, 4 научных центра Москвы и Санкт-Петербурга (2004)	272 пациента от 18 до 65 лет, с проявлениями тревожного и фобического расстройств, а также неврастений, нарушением адаптации, генерализованным тревожным расстройством, смешанным тревожным и депрессивным расстройством. В течение 28 дней 1-я группа получала Тенотен 6 таблеток в сутки, 2-я группа – диазепам 15 мг в сутки. Эффективность противотревожного действия оценивали по изменению общего балла по шкале HAM-A, шкале STAI и доле пациентов, ответивших на лечение (критерий положительного ответа на лечение – снижение общего балла HAM-A на 50% и более) или достигших ремиссии (критерий ремиссии – снижение общего балла HAM-A до 7 и меньше)	В группе Тенотена исходный суммарный балл по шкале HAM-A составил 27,1±0,5, в группе диазепама – 29,0±0,4 (p=0,2). Через 4 нед уровень тревоги значительно снизился в обеих группах: в группе Тенотена до 11,6±0,4, в группе сравнения – до 9,9±0,4 (p=0,1). Доля пациентов с положительным ответом на лечение (снижение суммарного балла HAM-A ≥50%) в группе Тенотена составила 72,6%, в группе сравнения – 65,8%. Ремиссия (снижение по HAM-A ≤7%) в группе Тенотена была зафиксирована у 12,8% пациентов, в группе сравнения – у 22,1%. В каждой из групп во все фиксированные дни обследования (7, 14, 28-й день) значения суммарной балльной оценки существенно отличались как от исходных показателей (p<0,001), так и от данных предыдущего обследования (p<0,001), что указывало на отчетливую противотревожную активность препаратов. Положительная динамика по STAI не различалась в двух группах. По завершении исследования пациенты обеих групп отмечали увеличение активности, улучшение настроения и нормализацию самочувствия (оценка по шкале САН – Самочувствие-Активность-Настроение). Профиль безопасности Тенотена был значительно благоприятнее диазепама: доля пациентов с НЯ в группе Тенотена составила 5,6% против 39,2% в группе сравнения. Было показано, что по выраженности анксиолитического эффекта Тенотен не уступает диазепаму при значительно меньшей частоте НЯ (p<0,01).

Примечание. HAM-A – Шкала тревоги Гамильтона; СДВНС – соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы; STAI (State-Trait Anxiety Inventory) – Шкала тревоги Спилберга. *Приведены данные ПТТ-анализа, в квадратных скобках приведены результаты РР-анализа эффективности.

няет развитие психических расстройств увеличением числа провоспалительных цитокинов, избыточное количество которых может непосредственно влиять на определенные области мозга, участвующие в регуляции эмоциональной реакции (миндалевидное тело, гиппокамп, гипоталамус и кора головного мозга) [21]. В клинических и экспериментальных исследованиях показано, что провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин 6 (ИЛ6), могут приводить к повреждению нейронов, что ведет к прогрессированию депрессии и ТР [22].

В контексте патологического звена для развития нейровоспаления, ведущего к появлению тревожных состояний и депрессии, и нейродегенеративных заболеваний, таких как болезни Паркинсона и Альцгеймера, рассматривается белок S100 [23]. По данным исследований, повышенный уровень белка S100 способен усиливать экспрессию NO-синтазы и провоспалительных цитокинов (ИЛ6, ИЛ1 β , ФНО α) в микроглии и макрофагах [24], что приводит к патологическим изменениям нейронов, их гибели и высвобождению гиперфосфорилированного тау-протеина, т. е. запускает процесс нейровоспаления [25]. Белок S100B также увеличивает экспрессию предшественника β -амилоидного пептида (APP), а тот, свою очередь, индуцирует выработку S100B, замыкая таким образом порочный круг нейротоксических эффектов S100B [26, 27].

Анксиолитики широко применяются во врачебной практике, но, несмотря на их разнообразие, далеко не все препараты обладают выраженным анксиолитическим эффектом в сочетании с высокой безопасностью, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями [28]. Среди анксиолитиков лидирующее положение занимают производные бензодиазепина, усиливающие ГАМК-ергическую передачу в ЦНС. Вместе с тем терапия бензодиазепинами подходит далеко не всем из-за обилия побочных эффектов (сонливость, снижение концентрации внимания, нарушение координации) и формирования лекарственной зависимости [17]. Высокая частота возникновения НЯ также ограничивает прием антидепрессантов, особенно при соматоформной дисфункции, при которой к тому же их эффективность достаточно низкая [29].

В большей мере требованиям безопасности для фармакологической терапии тревоги отвечают дневные анксиолитики – группа препаратов, у которых седативное и снотворное действие сведено к минимуму и отсутствует угнетение когнитивных функций, благодаря чему такие препараты можно назначать амбулаторно в дневное время и принимать в течение рабочего дня [30, 31].

Одним из перспективных подходов для разработки дневных анксиолитиков является воздействие на мозгопецифический белок S100 (S100B), который модулирует функциональное состояние ГАМК-ергической и ряда других связанных с ней нейротрансмиттерных систем ЦНС. Этот белок является одним из регуляторов интегративной деятельности мозга и активно участвует в синаптических процессах [32]. Также влияние на белок S100B позволяет регулировать течение нейровоспалительных процессов в ЦНС.

Белок S100B взаимодействует с ГАМК-бензодиазепиновым хлор-ионофорным рецепторным комплексом, пре-

имущественно с хлорным каналом, стимулируя вход хлора в клетку [33, 34]. Современным способом использования белка S100B в качестве мишени для производства анксиолитических препаратов является применение антител к нему. Было обнаружено, что при определенной технологической обработке (приготовление высоких разведений по запатентованной технологии) антитела к белку S100B проявляют противотревожный эффект без сопутствующих НЯ со стороны психики [33, 34].

Нейропротекторный эффект ТО АТ к белку S100B может быть связан с подавлением нейровоспалительного процесса, ингибированием процессов перекисного окисления липидов, снижением образования активных форм кислорода, оказывающих повреждающее действие на нейроны [35, 36]. ТО АТ к белку S100B, модифицируя функциональную активность белка S100, оказывают нейропротекторное действие в условиях интоксикации, гипоксии и при состояниях после острого нарушения мозгового кровообращения [36].

Внедрению Тенотена в клиническую практику предшествовало всестороннее изучение ТО АТ к белку S100B в доклинических исследованиях, где было показано их стресс-протекторное, анксиолитическое, антидепрессивное, антиамнестическое и нейропротекторное действие [37]. Безопасность Тенотена, отсутствие привыкания и взаимодействия с другими лекарственными средствами, продемонстрированные в программе ТЕАТР [16] и предыдущих клинических и экспериментальных исследованиях, позволяют использовать препарат при эмоциональных нарушениях у пациентов с соматической патологией с минимальной вероятностью развития НЯ. Оптимальное соотношение безопасности и эффективности позволяет предложить использование Тенотена в качестве препарата выбора для лечения ТДР у пациентов с АГ.

Тенотен детский широко применяется для уменьшения тревожности у детей, в том числе с соматическими проявлениями и при нарушениях формирования школьных навыков [14, 38].

Безопасность препаратов подтверждается отсутствием НЯ, отсутствием влияния на течение основного заболевания, способностью не вызывать привыкание и сонливость, а также стабильностью лабораторных показателей на фоне лечения.

Механизм противотревожного действия Тенотена и Тенотена детского объясняется его влиянием на ГАМК-ергическую систему [36]. В то же время ТО АТ к белку S100 оказывают эффект при ситуационной тревоге, при соматовегетативном синдроме, а также в случаях сочетаний ТР с хроническими сопутствующими заболеваниями [16, 39].

Вероятно, в этих ситуациях Тенотен оказывает свой эффект посредством модификации белка S100, контролируя процессы нейровоспаления и уменьшая повреждение нервной ткани.

В последние 10 лет признано, что воспаление может представлять собой общий механизм патогенеза не только соматических заболеваний, но и нервно-психических расстройств. В ЦНС это может проявляться эксайтотоксичностью и нарушением функции глии. Показано, что гиперпродукция провоспалительного белка S100B (микромоль-

ные уровни) может обладать нейротоксическим действием и возникать при поражениях головного мозга в результате инсульта и ишемии [40], сопутствовать таким тяжелым заболеваниям ЦНС, как шизофрения, биполярное расстройство, депрессия, болезнь Альцгеймера, синдром Дауна [41–44].

Уровни S100B в сыворотке крови сильно коррелируют с концентрациями в ликворе, куда он в основном поступает из астроцитов и олигодендроцитов [45]. S100B участвует в регуляции поступления глутамата и кальция, пластичности нейронов, энергетического метаболизма и в различных процессах нейроонтогенеза, особенно в тех, которые связаны с нейротрофической ролью серотонина – нейромедиатора, который взаимодействует с дофамином для регулирования импульсивности и чувствительности к эмоциям [46].

Что касается СДВГ, накапливаются данные, которые подтверждают роль в его патогенезе нейровоспаления, повреждения глии с нарушениями ее функций и последующих изменений дофаминергической нейротрансмиссии; при этом немногочисленные исследования белка S100B при СДВГ как маркера глиальной дисфункции показали противоречивые результаты, хотя и опубликованы данные о повышении его периферических уровней [47].

Эффективность Тенотена детского в условиях ранних повреждений мозга и нарушений нейроонтогенеза, вероятно, обусловлена влиянием на нейропластичность, приводящим к восстановлению нарушенных функций ЦНС у детей [48].

Тенотен детский применялся у детей с тревогой, у которых тревожное расстройство протекало с развитием соматической «маски тревоги», т. е. при соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы, когда невротические расстройства становятся причиной функциональных расстройств со стороны дыхательной, пищеварительной, сердечно-сосудистой, эндокринной и других систем организма [38, 49]. Применение Тенотена детского показано в тех случаях, когда соматические симптомы обусловлены тревожным состоянием ребенка [38, 49].

Высокая эффективность Тенотена детского наряду с его безопасностью и хорошей переносимостью позволяют применять его в комплексе с другими препаратами при СДВНС с тревожными и фобическими проявлениями [48].

В части исследований оценивали скорость наступления эффекта препарата Тенотен. Согласно полученным ре-

зультатам, время наступления максимального анксиолитического эффекта препарата колебалось от 2 до 12 нед. В то же время есть данные о наступлении эффекта в течение 20–30 мин после приема при использовании в качестве анксиолитического препарата для купирования ситуативной тревоги в ходе стоматологического приема как у детей, так и у взрослых [39].

Заключение

Тенотен зарекомендовал себя как «дневной анксиолитик», не вызывающий сонливости и заторможенности, с минимальной вероятностью развития НЯ [37, 50]. Препарат Тенотен обладает широким спектром психотропной и нейротропной фармакологической активности, в том числе анксиолитической, антидепрессивной и нейропротекторной, позволяет сохранять работоспособность и концентрацию внимания в течение дня [36]. Он хорошо сочетается с препаратами других групп и активно применяется у социально активных групп населения в качестве дневного анксиолитика [51]. Его эффективность при лечении тревожных расстройств была сопоставима с эффективностью препаратов бензодиазепинового ряда.

Полученные данные расширяют представление о механизме действия ТО АТ к белку S100 и возможностях их применения.

Лечебная эффективность и безопасность препаратов Тенотен и Тенотен детский была подтверждена в ходе клинических исследований, в которых приняли участие 8935 пациентов.

Согласно данным фармаконадзора компании – держателя регистрационного удостоверения за 2020–2022 г., более 1,3 млн пациентов принимали Тенотен и более 1 млн – Тенотен детский. На данный момент Тенотен и Тенотен детский зарегистрированы в 16 странах мира; отказов в регистрации препарата, приостановления действия регистрационных удостоверений по причинам, связанным с безопасностью, случаев отзыва препарата с рынка не было. За указанный отчетный период было зафиксировано 17 сообщений о 24 НЯ и других проблемах безопасности (случайная или намеренная передозировка), все они не являлись серьезными и не нанесли вреда здоровью. Полученные за отчетный период данные, по мнению компании, не формируют сигналов безопасности, не требуют пересмотра соотношения польза–риск препаратов Тенотен и Тенотен детский.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Акарачкова ЕС, Климов ЛВ, Котова ОВ. 21 век: от пандемии COVID-19 к новым психосоциальным стрессам: Клиническое руководство. Москва: Издательство «Перо»; 2022. [Akarachkova ES, Klimov LV, Kotova OV. 21 vek: ot pandemii COVID-19 k novym psikhosotsial'nym stressam: Klinicheskoye rukovodstvo [21st century: from COVID-19 pandemic to new psychosocial stress: Clinical guidelines]. Moscow: "Pero"; 2022 (In Russ.).]
- Федин АИ. Тревожные и депрессивные расстройства в общей врачебной практике. *Пульмонология*. 2022;32(2):35–41. doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-2S-35-41 [Fedin AI. Anxiety and depressive disorders in general practice. *Pulmonologiya*. 2022;32(2):35–41. doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-2S-35-41 (In Russ.).]
- Доступно по ссылке: <https://www.forbes.ru/forbeslife/459195-70-rossian-ispytyvaut-trevogu-iz-za-slozivsejsa-social-no-ekonomiceskoj-situacii>
- Доступно по ссылке: <https://www.kommersant.ru/doc/5260512>
- COVID-19 Mental Disorders Collaborators. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2021 Nov 6;398(10312):1700–12. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02143-7. Epub 2021 Oct 8.

6. Рубрикатор клинических рекомендаций. Доступно по ссылке: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/455_2#doc_b2020;120\(7\):121-7](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/455_2#doc_b2020;120(7):121-7).
7. Сиволап ЮП. Систематика и лечение тревожных расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(7):121-7. doi: 10.17116/jnevro2020120071121 [Sivolap YuP. Systematics and treatment of anxiety disorders. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(7):121-7. doi: 10.17116/jnevro2020120071121 (In Russ.)].
8. Левин ОС. Тревожные расстройства в общеклинической практике. *Медицинский совет*. 2017;(10):36-40. doi: 10.21518/2079-701X-2017-10-36-40 [Levin OS. Anxiety disorders in clinical practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(10):36-40. doi: 10.21518/2079-701X-2017-10-36-40 (In Russ.)].
9. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, et al; Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011 Oct 18;343:d5928. doi: 10.1136/bmj.d5928
10. Реброва ОЮ, Федяева ВК, Хачатрян ГР. Адаптация и валидизация вопросника для оценки риска систематических ошибок в рандомизированных контролируемых испытаниях. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2015;1(19):9-17. [Rebrova OYu, Fedayayeva VK, Khachatryan GR. Adaptation and validation of a questionnaire to assess the risk of bias in randomized controlled trials. *Meditsinskiye tekhnologii. Otsenka i vybor*. 2015;1(19):9-17 (In Russ.)].
11. Положение PRISMA 2020. Доступно по ссылке: <http://www.prisma-statement.org/> (дата обращения 30.06.2021). [PRISMA Statement 2020. Available from: <http://www.prisma-statement.org/> (accessed 30.06.2021)].
12. Заваденко НН, Симашкова НВ, Вакула ИН и др. Современные возможности фармакотерапии тревожных расстройств у детей и подростков. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(11):33-9. doi: 10.17116/jnevro201511511133-39 [Zavadenko NN, Simashkova NV, Vakula IN, et al. Current possibilities in pharmacotherapy of anxiety disorders in children and adolescents. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;115(11):33-9. doi: 10.17116/jnevro201511511133-39 (In Russ.)].
13. Кешишян ЕС, Быкова ОВ, Борисова МН и др. Терапия последствий перинатального поражения центральной нервной системы: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования жидкой лекарственной формы препарата Тенотен детский. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(7-2):33-9. doi: 10.17116/jnevro201911907233 [Keshishyan ES, Bykova OV, Borisova MN, et al. Therapy of perinatal brain injury outcomes: results of a multicenter double-blind placebo-controlled randomized study of tenoten for children (liquid dosage form). *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(7-2):33-9. doi: 10.17116/jnevro201911907233 (In Russ.)].
14. Заваденко НН, Скрипченко НВ, Гайнетдинова ДД и др. Нарушения развития учебных навыков у детей: эффективность и безопасность Тенотена детского по данным многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(9):28-36. doi: 10.17116/jnevro202012009128 [Zavadenko NN, Skripchenko NV, Gaynetdinova DD, et al. Developmental disorders of academic skills in children: the efficacy and safety of Tenoten for children in the multicenter double-blind placebo-controlled randomized study. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(9):28-36. doi: 10.17116/jnevro202012009128 (In Russ.)].
15. Заваденко НН, Суворинова НЮ. Лечение синдрома дефицита внимания с гиперактивностью Тенотеном детским: результаты двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования. *Эффективная фармакотерапия*. 2010;19:42-7. [Zavadenko NN, Suvorinova NYu. Treatment of attention deficit hyperactivity disorder with Tenoten for children: results of a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2010;19:42-7 (In Russ.)].
16. Верткин АЛ, Ромасенко ЛВ, Исаев МР и др. Терапия тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с артериальной гипертензией: результаты Всероссийского открытого проспективного наблюдательного клинического исследования ТЕАТР. *Терапия*. 2021;7,1(43):47-57. doi: 10.18565/therapy.2021.1.47-57 [Vertkin AL, Romasenko LV, Isayev MR, et al. The therapy of anxiety and depressive disorders in patients with arterial hypertension: the results of All-Russian open prospective observational clinical study TEATR. *Terapiya*. 2021;7,1(43):47-57. doi: 10.18565/therapy.2021.1.47-57 (In Russ.)].
17. Дробижев МЮ, Овчинников АА. Патогенетическая психофармакотерапия тревожных расстройств. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2010;20(4):112-6. [Drobizhev MYu, Ovchinnikov AA. Pathogenetic psychopharmacotherapy of anxiety disorders. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. 2010;20(4):112-6 (In Russ.)].
18. Bauer ME, Teixeira AL. Neuroinflammation in Mood Disorders: Role of Regulatory Immune Cells. *Neuroimmunomodulation*. 2021;28(3):99-107. doi: 10.1159/000515594. Epub 2021 May 5.
19. Фатеева ВВ, Воробьева ОВ, Глазунов АВ. Эндотелиальная дисфункция – фармакологическая мишень в терапии аффективных расстройств у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Consilium Medicum*. 2017;19(2.1):84-8. [Fateyeva VV, Vorob'yeva OV, Glazunov AV. Endothelial dysfunction is a pharmacological target for therapy of affective disorders in patients with cardiovascular diseases. *Consilium Medicum*. 2017;19(2.1):84-8 (In Russ.)].
20. Salim S, Chugh G, Asghar M. Inflammation in anxiety. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2012;88:1-25. doi: 10.1016/B978-0-12-398314-5.00001-5
21. Zheng ZH, Tu JL, Li XH, et al. Neuroinflammation induces anxiety- and depressive-like behavior by modulating neuronal plasticity in the basolateral amygdala. *Brain Behav Immun*. 2021 Jan;91:505-18. doi: 10.1016/j.bbi.2020.11.007. Epub 2020 Nov 6.
22. Haroon E, Daguanno AW, Woolwine BJ, et al. Antidepressant treatment resistance is associated with increased inflammatory markers in patients with major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2018 Sep;95:43-9. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.05.026. Epub 2018 May 19.
23. Есин РГ, Сафина ДР, Хакимова АР, Есин ОР. Нейровоспаление и невропатология. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(4):107-12. doi: 10.17116/jnevro2021121041107 [Esin RG, Safina DR, Khakimova AR, Esin OR. Neuroinflammation and neuropathology. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(4):107-12. doi: 10.17116/jnevro2021121041107 (In Russ.)].
24. Esposito G, De Filippis D, Cirillo C, et al. The astroglial-derived S100beta protein stimulates the expression of nitric oxide synthase in rodent macrophages through p38 MAP kinase activation. *Life Sci*. 2006;78(23):2707-15. doi: 10.1016/j.lfs.2005.10.023
25. Li Y, Liu L, Barger SW, Griffin WS. Interleukin-1 mediates pathological effects of microglia on tau phosphorylation and on synaptophysin synthesis in cortical neurons through a p38-MAPK pathway. *J Neurosci*. 2003 Mar 1;23(5):1605-11. doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-05-01605.2003
26. Barger SW, Basile AS. Activation of microglia by secreted amyloid precursor protein evokes release of glutamate by cystine exchange and attenuates synaptic function. *J Neurochem*. 2001 Feb;76(3):846-54. doi: 10.1046/j.1471-4159.2001.00075.x

27. Liu L, Li Y, Van Eldik LJ, et al. S100B-induced microglial and neuronal IL-1 expression is mediated by cell type-specific transcription factors. *J Neurochem*. 2005 Feb;92(3):546-53. doi: 10.1111/j.1471-4159.2004.02909.x
28. Griebel G, Holmes A. 50 years of hurdles and hope in anxiolytic drug discovery. *Nat Rev Drug Discov*. 2013 Sep;12(9):667-87. doi: 10.1038/nrd4075
29. Kleinstäuber M, Witthöft M, Steffanowski A, et al. Pharmacological interventions for somatoform disorders in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Nov 7;(11):CD010628. doi: 10.1002/14651858.CD010628.pub2
30. Соловьева ИК. Анксиолитики: вчера, сегодня, завтра. *РМЖ*. 2006;(5):385. [Solov'yeva IK. Anxiolytics: yesterday, today, tomorrow. *RMJ*. 2006;(5):385 (In Russ.)].
31. Жусупова АС, Таутанова РС, Калининченко ЗК, Смагул НБ. Опыт применения дневных анксиолитиков в терапевтической практике тревожных состояний у пациентов с неврологическими расстройствами. *Медицина (Алматы)*. 2019;5(203):32-9. [Zhusupova AS, Tautanova RS, Kalinichenko ZK, Smagul NB. Experience of daytime anxiolytics administration in the therapeutic practice of anxiety in patients with neurological disorders. *Meditsina (Almaty)*. 2019;5(203):32-9 (In Russ.)].
32. Heizmann CW, Fritz G, Schäfer BW. S100 proteins: structure, functions and pathology. *Front Biosci*. 2002 May 1;7:d1356-68. doi: 10.2741/A846
33. Cupello A, Rapallino MV, Hyden H. Stimulation of 36Cl⁻ influx into rabbit cerebral cortex microsacs by the endogenous antigen S-100. *Int J Neurosci*. 1990 Oct;54(3-4):253-8. doi: 10.3109/00207459008986641
34. Fermin CD, Martin DS. Expression of S100 beta in sensory and secretory cells of the vertebrate inner ear. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 1995 Mar;41(2):213-25.
35. Ганина КК, Дугина ЮЛ, Жавберт КС и др. Релиз-активные антитела к белку S100 способны корректировать течение экспериментального аллергического энцефаломиелимита. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(6):78-82. doi: 10.17116/jnevro20151156178-82 [Ganina KK, Dugina YuL, Zhavbert ES, et al. Release-active antibodies to S100 protein are able to improve the experimental allergic encephalomyelitis. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;115(6):78-82. doi: 10.17116/jnevro20151156178-82 (In Russ.)].
36. Инструкция по применению медицинского препарата Тенотен. Доступно по ссылке: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=759d6fcc-930c-40f3-9b32-d6e8cca6ad01 [Instructions for use of the drug Tenoten. Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=759d6fcc-930c-40f3-9b32-d6e8cca6ad01 (In Russ.)].
37. Gorbunov EA, Ertuzun IA, Kachaeva EV, et al. *In vitro* screening of major neurotransmitter systems possibly involved in the mechanism of action of antibodies to S100 protein in released-active form. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015 Nov 3;11:2837-46. doi: 10.2147/NDT.S92456
38. Беляева ЛМ, Король СМ, Микучик НВ, Нестерчук ОН. Применение препарата «Тенотен» в педиатрии. *Здравоохранение*. 2011;(12):56-9. [Belyaeva LM, Korol' SM, Mikul'chik NV, Nesterchuk ON. The use of the drug "Tenoten" in pediatrics. *Zdravookhraneniye*. 2011;(12):56-9 (In Russ.)].
39. Ларенцова ЛИ, Сосуньникова ЕА. Надежная и безопасная премедикация в практике врача-стоматолога на детском амбулаторном приеме. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2010;9(1):26-9. [Larentsova LI, Sosul'nikova EA. Reliable and safe premedication in pediatric dentistry. *Stomatologiya detstva i profilaktika = Pediatric Dentistry and Dental Prophylaxis*. 2010;9(1):26-9 (In Russ.)].
40. Tanaka Y, Marumo T, Omura T, Yoshida S. Relationship between cerebrospinal and peripheral S100B levels after focal cerebral ischemia in rats. *Neurosci Lett*. 2008 May 2;436(1):40-3. doi: 10.1016/j.neulet.2008.02.056. Epub 2008 Mar 4.
41. Steiner J, Bernstein HG, Biellau H, et al. S100B-immunopositive glia is elevated in paranoid as compared to residual schizophrenia: a morphometric study. *J Psychiatr Res*. 2008 Aug;42(10):868-76. doi: 10.1016/j.jpsychires.2007.10.001. Epub 2007 Nov 14.
42. Andreazza AC, Cassini C, Rosa AR, et al. Serum S100B and antioxidant enzymes in bipolar patients. *J Psychiatr Res*. 2007 Sep;41(6):523-9. doi: 10.1016/j.jpsychires.2006.07.013. Epub 2006 Sep 7.
43. Arolt V, Peters M, Erfurth A, et al. S100B and response to treatment in major depression: a pilot study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2003 Aug;13(4):235-9. doi: 10.1016/s0924-977x(03)00016-6
44. Netto CB, Portela LV, Ferreira CT, et al. Ontogenetic changes in serum S100B in Down syndrome patients. *Clin Biochem*. 2005 May;38(5):433-5. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2004.12.014
45. Tanaka Y, Marumo T, Omura T, Yoshida S. Early increases in serum S100B are associated with cerebral hemorrhage in a rat model of focal cerebral ischemia. *Brain Res*. 2008 Aug 28;1227:248-54. doi: 10.1016/j.brainres.2008.06.076. Epub 2008 Jun 28.
46. Azmitia EC. Modern views on an ancient chemical: serotonin effects on cell proliferation, maturation, and apoptosis. *Brain Res Bull*. 2001 Nov 15;56(5):413-24. doi: 10.1016/s0361-9230(01)00614-1
47. Ouadih-Moran M, Munoz-Hoyos A, D'Marco L, et al. Is S100B Involved in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)? Comparisons with Controls and Changes Following a Triple Therapy Containing Methylphenidate, Melatonin and ω-3 PUFAs. *Nutrients*. 2023 Jan 31;15(3):712. doi: 10.3390/nu15030712
48. Заваденко НН, Суворинова НЮ, Заваденко АН, Фатеева ВВ. Расстройство нервно-психического развития у детей и возможности их фармакотерапевтической коррекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(11-2):38-45. doi: 10.17116/jnevro2021121111238 [Zavadenko NN, Suvorinova NYu, Zavadenko AN, Fateeva VV. Neurodevelopmental disorders in children and the possibilities of their pharmacotherapy. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(11-2):38-45. doi: 10.17116/jnevro2021121111238 (In Russ.)].
49. Остроухова ИП, Зубов ЕВ. Эффективность препарата Тенотен детский в терапии лабильной артериальной гипертензии у детей. *Эффективная фармакотерапия*. 2014;16:12-20. [Ostroukhova IP, Zubov EV. The effectiveness of Tenoten for children in the treatment of labile arterial hypertension in children. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2014;16:12-20 (In Russ.)].
50. Дьяконова ЕН, Макурова ВВ, Воробьева НВ. Новые подходы к лечению и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и микроциркуляторных нарушений у пациентов с тревожными и вегетативными расстройствами. *Лечащий врач*. 2020;(7):7-13. doi: 10.26295/OS.2020.77.44.017 [Dyakonova EN, Makerova VV, Vorob'eva NV. New approaches to the treatment and prevention of cardiovascular diseases and microcirculatory disorders in patients with anxiety and autonomic disorders. *Lechaschi vrach*. 2020;(7):7-13. doi: 10.26295/OS.2020.77.44.017 (In Russ.)].
51. Воробьева ОВ, Русая ВВ. Тревожные расстройства в неврологической практике. *Лечащий врач*. 2017;(5):12-6. [Vorob'yeva OV, Rusaya VV. Anxiety disorders in neurological practice. *Lechaschiy vrach*. 2017;(5):12-6 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
02.03.2023/26.05.2023/28.05.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг». Клинические исследования, описанные в публикациях [12, 14, 15, 48], финансировались за счет гранта ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг». Заваденко Н.Н. участвовал в качестве исследователя в данных клинических исследованиях и получил грант от ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Materia Medica Holding. The clinical studies described in the publications [12, 14, 15, 48] were funded by a grant from LLC NPF Materia Medica Holding. Zavadenko N.N. participated as a researcher in these clinical trials and received a grant from NPF Materia Medica Holding LLC. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Perez M. <https://orcid.org/0000-0002-7588-458X>
Заваденко Н.Н. <https://orcid.org/0000-0003-0103-7422>
Скипетрова Л.А. <https://orcid.org/0000000260194981>
Смирнов И.И. <https://orcid.org/000000020149487X>
Нестеровский Ю.Е. <https://orcid.org/0000-0002-4276-8400>