

Торшин И.Ю.¹, Громова О.А.², Федотова Л.Э.², Громов А.Н.³

¹ГБОУ ВПО «Московский физико-технический институт», Долгопрудный, Россия;

²ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия;

³ФГБУ Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, Москва, Россия

¹141700, Московская область, Долгопрудный, Институтский пер., 9; ²153000, Иваново, Шереметевский пр., 8;

³119333, Москва, ул. Вавилова, 44/2

Эффекты этифоксина (хемореактомное моделирование)

Этифоксин модулирует ГАМК-ергическую трансмиссию и используется как анксиолитическое (противотревожное) лекарственное средство. Показаниями для назначения этифоксина являются тревожные состояния, страх, внутреннее напряжение.

Цель исследования – провести моделирование биологических свойств этифоксина. Такое моделирование проводится впервые.

Материал и методы. Для данной молекулы получены достоверные оценки более 2500 биологических активностей и проведено сравнение с контрольным препаратом лоразепамом (бензодиазепин).

Результаты и обсуждение. Полученные при хемореактомном моделировании данные позволяют предположить существенные отличия между фармакологическими эффектами этифоксина и бензодиазепина: 1) в селективности связывания рецепторов различных нейротрансмиттеров; 2) в противовоспалительном действии; 3) в действии на гемодинамику и состояние стенок сосудов; 4) в наличии побочного действия и 5) в фармакокинетических параметрах.

Заключение. Полученные результаты соответствуют имеющимся экспериментальным и клиническим данным и указывают на перспективные направления терапевтического применения этифоксина.

Ключевые слова: хемореактомное моделирование; биологические свойства; этифоксин.

Контакты: Ольга Алексеевна Громова; unesco.gromova@gmail.com

Для ссылки: Торшин ИЮ, Громова ОА, Федотова ЛЭ, Громов АН. Эффекты этифоксина (хемореактомное моделирование). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(2):44–49.

Effects of etifoxine: Chemoreactome simulation

Torshin I.Yu.¹, Gromova O.A.¹, Fedotova L.E.², Gromov A.N.³

¹Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudnyi, Russia; ²Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Ivanovo, Russia; ³Federal Research Center «Information Science and Management», Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

¹9, Institutskiy Lane, Dolgoprudnyi, Moscow Region 141700;

²8, Sheremetevsky Passage., Ivanovo 153000;

³44/2, Vavilov St., Moscow 119333

Etifoxine modulates GABAergic transmission and is used as an anxiolytic (anti-anxiety) medication. The indications for etifoxine use are anxiety, fear and inner tension.

Objective: to simulate the biological properties of etifoxine. This simulation has been carried out for the first time.

Material and methods. Reliable estimates of more than 2,500 biological activities were obtained for this molecule, which were compared with the reference drug lorazepam (benzodiazepine).

Results and discussion. The data obtained from chemoreactome simulation may suggest that there are significant differences between the pharmacological effects of etifoxine and benzodiazepine in: 1) the selectivity of binding to various neurotransmitter receptors; 2) anti-inflammatory activity; 3) the effect on hemodynamics and vascular walls; 4) negative side effects and 5) pharmacokinetic parameters.

Conclusion. The findings are consistent with the available experimental and clinical data and are indicative of promising clinical applications of etifoxine.

Keywords: chemoreactome simulation; biological properties; etifoxine.

Contact: Olga Alekseevna Gromova; unesco.gromova@gmail.com

For reference: Torshin IYu, Gromova OA, Fedotova LE, Gromov AN. Effects of etifoxine: Chemoreactome simulation. *Neurologiya, neiro-psikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;8(2):44–49.

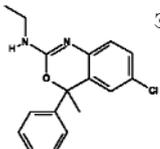
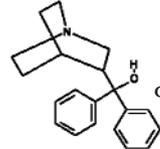
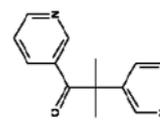
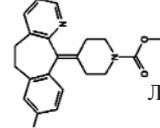
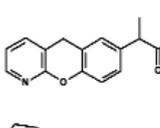
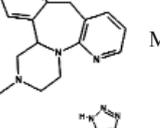
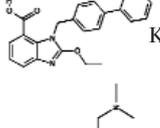
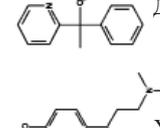
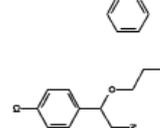
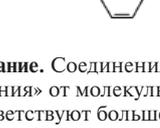
DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-2-44-49>

Этифоксин¹ превосходит большинство бензодиазепинов по выраженности ГАМК-ергического транквилизирующего эффекта, обладает антиконвульсантными свойствами [1]. В отличие от бензодиазепинов этифоксин связывается с аллостерическим сайтом в молекуле ГАМК-рецептора, что

¹Действующее начало препарата «Стрезам», ООО «БИОКОДЕКС».

приводит к усилению активности рецептора под воздействием эндогенного ГАМК. Кроме того, этифоксин осуществляет модуляцию ГАМК-ергической активности за счет активации синтеза нейростероидов, которые, как известно, повышают чувствительность ГАМК-А-рецепторов к ГАМК [2]. Описанные выше факты общеизвестны. Более детального сравнения фармакодинамических и фармакокинетических

Таблица 1. Соединения, структурно схожие с этифоксином и характеризующиеся известной фармакологической активностью

dx	Формула	Фармакологическая роль
0.00	 Этифоксин	Модулятор ГАМК-рецепторов
0.57	 Фенкарол	Фунгицид, ингибирует биосинтез стероидов грибковых организмов
0.59	 Метирапон	Блокирует синтез кортизола путем ингибирования стероид-11 β -гидроксилазы, используется в диагностике надпочечниковой недостаточности
0.60	 Лоратадин	Антигистаминное средство
0.63	 Пранпрофен	Нестероидный противовоспалительный препарат, применяемый в офтальмологии
0.64	 Миртазапин	Тетрациклический антидепрессант, анксиолитик, снотворное, антигистаминный препарат
0.65	 Кандесартан	Блокатор рецепторов ангиотензина II, вазодилатирующее действие
0.67	 Доксиламин	Антигистаминное и седативное средство
0.67	 Хлорфенирамин	Антигистаминный препарат для лечения сенной лихорадки, ринита, крапивницы
0.67	 Карбиноксамин	Антигистаминное и антихолинергическое средство

Примечание. Соединения упорядочены в соответствии со значением dx, «химического расстояния» от молекулы этифоксина (см. «Материал и методы»). Более низкие значения dx соответствуют большей структурной близости молекулы вещества к этифоксину.

ческих свойств этифоксина и бензодиазепинов не проводилось.

Оценка эффективности и безопасности лекарственных средств на основе их молекулярной структуры является важнейшей задачей постгеномной медицины.

Цель настоящей работы – провести сравнительный анализ свойств этифоксина и молекулы бензодиазепина с использованием хемореактомного моделирования, нового направления в постгеномной медицине.

В рамках постгеномной парадигмы множество всех генов организма данного вида (геном) предоставляет информацию для синтеза всех белков организма (протеом), активность которых приводит к образованию всех метаболитов организма (метаболом) через осуществление всей совокупности химических реакций, протекающих в организме (реактом) [3].

Молекула потенциального лекарственного средства «мимикрирует» под определенные метаболиты (вследствие наличия тех или иных сходств в химической структуре) и, связываясь с теми или иными белками протеома, производит соответствующие данному лекарству эффекты (как позитивные, так и негативные), что и позволяет выявить хемореактомный анализ. Таким образом, совокупность всей имеющейся для анализируемой молекулы информации о взаимодействии с белками протеома (профиль средства) позволяет сделать обоснованные выводы о потенциальных эффектах этой молекулы.

Анализ фармакологических «возможностей» химической структуры этифоксина на основе хемоинформационного подхода проведен с использованием методов [4, 5], которые разрабатываются в научной школе академика РАН Ю.И. Журавлева [4–9].

Материал и методы. Проведен сравнительный хемореактомный анализ молекул этифоксина и бензодиазепина лоразепам с использованием нового математического метода, основанного на комбинаторной теории разрешимости хемографов [4–7]. Данная процедура позволяет найти такой кортеж-инвариант, который бы позволял отличать каждый хемограф (молекулу) во множестве прецедентов от всех остальных молекул. Тестирование критерия разре-

шимости [5] проводилось на случайных выборках по 50 000 парно различных структур молекул из базы данных PubChem [10]. Таким образом, на первом этапе хемоинформационного анализа с использованием расстояния d_x устанавливается список наиболее близких к этифоксину химических структур, на втором этапе для каждой молекулы из баз данных извлекается вся имеющаяся информация о биологических свойствах этой молекулы. Собственно хемореактомный анализ направлен на вычисление количественных оценок различных типов биологических активностей, прежде всего моделирование профиля средства исследуемой молекулярной структуры к различным белкам протеома человека.

Результаты и обсуждение. С использованием описанного выше метода хемоинформационного анализа были проведены сравнения химической структуры этифоксина с молекулами в базе данных метаболома человека и с молекулами в базах данных лекарственных средств. В качестве модели метаболома человека использовали базу данных HMDB (Human Metabolome Database, т. е. базу данных метаболома человека) [11], содержащую информацию более чем о 40 000 молекул. Данные молекулы определяются в плазме крови человека и, помимо физиологических эндо-метаболитов, также включают экзогенные метаболиты: лекарственные средства и продукты их биотрансформаций. В табл. 1 представлены наиболее интересные результаты анализа сходства молекулы этифоксина с известными фармакологически активными веществами.

Анализ схожих с этифоксином молекул (см. табл. 1) указывает на эффекты этифоксина: фунгицидный, модуляция биосинтеза стероидов, антигистаминный и противовоспалительный, модуляция холинергической нейротрансмиссии. Эти потенциальные эффекты этифоксина были подтверждены в результате проведения хемореактомного моделирования молекулы этифоксина, для которой были получены достоверные оценки более 2500 биологических активностей и проведено сравнение с контрольным препаратом – лоразепам (бензодиазепин).

Результаты хемореактомного моделирования показали возможность модуляции этифоксином рецепторов нейротрансмиттеров (гамма-аминомасляной кислоты – ГАМК, серотонина, ацетилхолина, катехоламинов и каннабиноидных рецепторов), противовоспалительное, противодиабетическое, противоопухолевое и противогрибковое действие, возможное воздействие на гемодинамику и стенку сосудов.

Модуляция рецепторов ГАМК является основным молекулярным механизмом фармакологического действия этифоксина. Оценка биологической активности этифоксина, полученная в результате хемореактомного анализа, подтвердила его ГАМК-ергическое действие. Хемореактомные оценки ГАМК-ергических свойств этифоксина указывают на его гораздо больший по сравнению с бензодиазепинами эффект в стимуляции ГАМК-рецепторов. При этом этифоксин проявляет и более высокое сродство к рецептору и отличается более высокой степенью активации рецепторов. Данное свойство молекулы обуславливает подтвержденные фармакологические эффекты этифоксина: связывание с субъединицами β_2 , β_3 комплекса рецептора ГАМК [12], усиление связывания ГАМК с ГАМК-рецепторами [13], что важно для лечения расстройств адаптации с тревогой [14] и аллодинии [15].

Более короткое «время восстановления после дезориентации» указывает на то, что этифоксин поддерживает так называемый восстанавливающий рефлекс вестибулярной системы, который корректирует ориентацию тела после моделирования дезориентации. Действительно, в эксперименте этифоксин влияет на восстанавливающий рефлекс в пентобарбиталовой модели потери ориентации [16]. Лоразепам может существенно увеличивать время восстановления после дезориентации (что, заметим, полностью соответствует понятию о лоразепаме как о сильнодействующем снотворном с атаксическим эффектом [17]). Таким образом, этифоксин более эффективно взаимодействует с рецепторами ГАМК и вызывает большую ГАМК-ергическую активность по сравнению с лоразепамом. ГАМК-ергическая активность этифоксина сопровождается меньшим (по сравнению с бензодиазепинами) снотворным эффектом.

Хемореактомный анализ показал, что этифоксин может регулировать активность нейротрансмиттерных рецепторов: серотонина, ацетилхолина, катехоламинов и каннабиноидных рецепторов. При этом значения констант связывания этифоксина с исследованными рецепторами нейротрансмиттеров были заметно выше, т. е. сродство этифоксина к указанным рецепторам было существенно ниже по сравнению с контрольной молекулой бензодиазепина (лоразепам). В частности, этифоксин характеризуется меньшим сродством к серотониновым рецепторам 5-НТ₇ и 5-НТ₄, чем лоразепам. Рецепторы подтипа 5-НТ₇ вовлечены в регуляцию температуры тела, циркадного ритма, сна, настроения, процессов обучения и памяти. Серотониновые рецепторы 5-НТ₄ тоже играют роль в регуляции процессов памяти, настроения, а также аппетита, функции желудочно-кишечного тракта. Вместе с тем ингибирование всасывания циталопрама – препарата из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) – транспортером серотонина человека позволяет предположить наличие у этифоксина эффекта, схожего с действием препаратов из группы СИОЗС, которые также используются для лечения тревожных расстройств и депрессии.

Этифоксин характеризуется меньшим по сравнению с лоразепамом сродством к никотиновым и мускариновым ацетилхолиновым рецепторам (табл. 2). Никотиновый ацетилхолиновый рецептор – подвид ацетилхолиновых рецепторов, который обеспечивает передачу нервного импульса через синапсы и активируется непосредственно ацетилхолином, а также никотином. Этот рецептор входит в группу рецептор-ионных каналов, подобных ГАМК-рецепторам и глициновым рецепторам. В ЦНС мускариновые рецепторы оказывают влияние на регуляцию сна, внимания, обучения и памяти. Весьма высокое сродство лоразепама к ацетилхолиновым рецепторам (константы порядка K_i 32...91 нмоль/л) соответствует *слабому атропиноподобному действию* (K_i атропина – 0,9 нмоль/л). Блокада ацетилхолиновых рецепторов проявляется вялостью, дезориентацией, головокружением, атаксией, эпизодами амнезии, сухостью во рту и др. Такие эффекты действительно наблюдаются при приеме бензодиазепинов (в частности, лоразепама [17]) и ограничивают применение бензодиазепинов, например у водителей, у людей, работа которых требует быстрой реакции и повышенной концентрации внимания и т. п.

Поскольку этифоксин характеризуется меньшим, чем лоразепам, сродством к адренорецепторам (табл. 3), это мо-

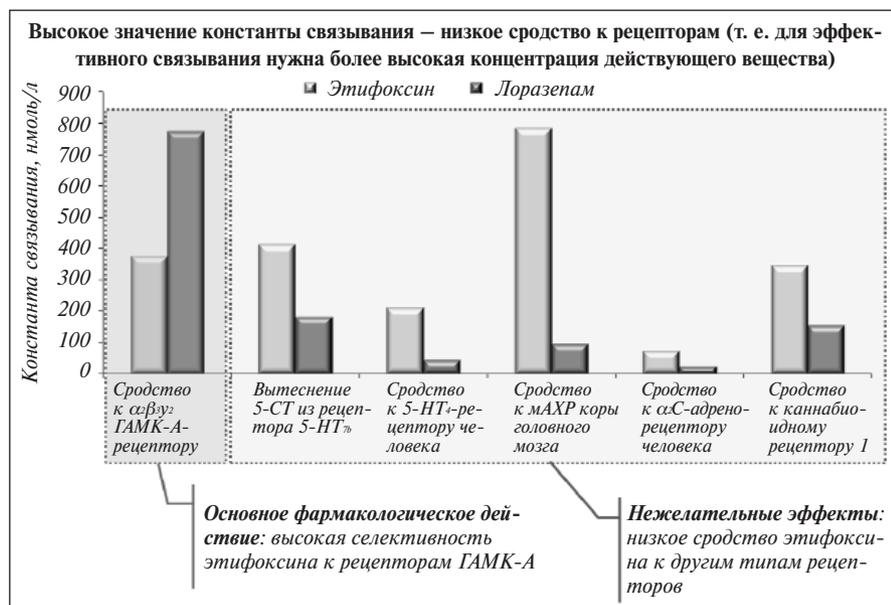
Таблица 2. *Ацетилхолинергические эффекты этифоксина по результатам хемореактного анализа (в нмоль/л)*

Константа	Этифоксин	Лоразепам	Погрешность	Активность
Ki	179	32	28	Вытеснение эпibatидина из нАХР $\alpha_4\beta_2$ крысы
Ki	786	96	24	Сродство к мАХР коры головного мозга (по вытеснению [3H]QNB)
Ki	169	91	2	Сродство к мАХР коры головного мозга (по вытеснению ОХО-М)

Примечание. нАХР – никотиновый рецептор ацетилхолина; мАХР – мускариновый рецептор ацетилхолина.

Таблица 3. *Адренергические эффекты этифоксина по результатам хемореактного анализа (в нмоль/л)*

Константа	Этифоксин	Лоразепам	Погрешность	Активность
Ki	510	238	97	Сродство к α_2 -адренергическим рецепторам мозга крысы
Kd	1680	474	338	Блокада β_2 -адренергических рецепторов свиньи
Ki	74	23	2	Сродство к α_1 -адренорецепторам человека



Эффективность и селективность этифоксина (хемореактное моделирование)

жет приводить к заметно меньшему по сравнению с бензодиазепинами влиянию этифоксина на регуляцию артериального давления (АД).

Этифоксин имеет меньшее сродство и к другим типам рецепторов: каннабиоидным, дофаминовым, рецепторам вещества Р. Например, каннабиоидные рецепторы 1-го типа (СВ₁) потенцируют исследовательское поведение в новых ситуациях [18]. Меньшая степень воздействия этифоксина на СВ₁-рецепторы соответствует тому, что он не вызывает амнезию и седативный эффект, характерный для лоразепама и других бензодиазепинов [19].

Таким образом, этифоксин выгодно отличается большей эффективностью и селективностью действия. Хемореактное моделирование указало на сниженное по сравнению с контрольной молекулой бензодиазепина (лоразепам) сродство этифоксина к другим типам нейротрансмиттерных рецепторов на фоне высокого сродства к ГАМК-рецепторам и степени их активации. Более низкое сродство к рецепторам других типов соответствует меньшей степени проявления различных побочных психотропных эффектов, которые характерны для бензодиазепинов (см. рисунок).

Хемореактный анализ показал, что молекула этифоксина по сравнению с лоразепамом более эффективна как антагонист рецепторов гистамина H₁, рецепторов В₄ лейкотриена, рецепторов А₂ аденозина и может проявлять более выраженную противовоспалительную активность на моделях воспаления. Заметим, что селективные антагонисты рецепторов А₂ аденозина исследуются как потенциальные противовоспалительные средства [20]. Эти выводы, следующие из результатов хемореактного анализа, подтверждаются установленным противовоспалительным действием этифоксина при экспериментальном аутоиммунном энцефалите [21] и на модели отека мозга [22].

Хемореактный анализ показал, что этифоксин может быть гораздо более эффективен, чем лоразепам, в снижении толерантности к глюкозе. Этот антидиабетический эффект, вероятно, осуществляется за счет связывания и активации PPAR γ -рецептора – известного таргетного белка для воздействия антидиабетических средств (например, росиглитазона).

Белки-рецепторы типа PPAR (активированный рецептор пролифераторов пероксисом) необходимы для переработки избыточного холестерина и снижения уровня глюкозы в крови. Белки PPAR активируют процессы бета-окисления жирных кислот, агонисты PPAR- γ используются при гипергликемии и гиперлипидемии [23]. Этифоксин может связываться с PPAR- γ , являться частичным агонистом PPAR- γ и таким образом проявлять слабое антидиабетическое действие.

Хемореактный анализ позволил установить, что этифоксин может способствовать улучшению гемодинамики за счет антиагрегантного действия (снижение активации рецепторов тромбоцитов), улучшения липидного профиля (усиление экспрессии рецептора липопротеинов низкой

плотности) и состояния сосудистой стенки (ингибирование матричных металлопротеаз 1, 2, 13, способствующих деградации соединительной ткани сосудов).

Отдельно следует отметить, что этифоксин, потенциально гораздо слабее влияет на регуляцию АД, чем лоразепам. Хорошо известно, что в дополнение к ГАМК-ергическому действию бензодиазепины могут вызывать гипотонию и другие нарушения регуляции парасимпатической нервной системы [24]. Как было отмечено выше, этифоксин значительно слабее взаимодействует с адренорецепторами. Кроме того, этифоксин в значительно меньшей степени, чем лоразепам, может вызывать ингибирование ренина и вытеснять аргининвазопрессин из AVP-рецептора. Соответственно, этифоксин не будет способствовать развитию гипотонии. Напротив, бензодиазепины имеют отчетливый гипотонический эффект и в сочетании с гипотензивными средствами могут критически снижать АД.

Как установлено при фармакокинетических исследованиях, этифоксин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, быстро метаболизируется в печени. Время достижения максимальной концентрации в крови — 2–3 ч, период полувыведения — около 6 ч [1]. Эти данные соответствуют результатам хемореактомного моделирования.

Например, при периоде полувыведения около 6 ч через 18 ч в организме будет оставаться не более 10–15% исходного вещества. Этому отчасти соответствует количество (10%) неметаболизированного соединения в моче через 18 ч после приема препарата. Быстрая метаболизация этифоксина в печени соответствует более высокому (по сравнению с лоразепамом) клиренсу и более короткому периоду полураспада молекулы в микросомах печени.

Моделирование других фармакодинамических свойств этифоксина (прежде всего, по степени связывания с различными «нежелательными» таргетными белками) показало, что он существенно слабее по сравнению с лоразепамом взаимодействует с белками, ассоциированными с нежелательными эффектами.

Этифоксин отличается также более низким связыванием с калиевым каналом KCNH2 и более слабым ингибированием активности KCNH2. Данный калиевый канал является важным «антитаргетным» белком, взаимодействия с которым следует избегать при разработке лекарственных средств [25]. Нарушение активности KCNH2 приводит к формированию смертельно опасного «синдрома длинного QT», повышающего риск внезапной остановки сердца

вследствие спонтанно развивающейся аритмии. Общеизвестно, что многие препараты имеют нежелательную тенденцию к ингибированию KCNH2, что существенно сужает спектр их клинического применения [26, 27].

Также в процессе хемореактомного анализа были установлены достаточно неожиданные потенциальные эффекты этифоксина. Например, по сравнению с лоразепамом молекула этифоксина может характеризоваться существенно более высокой противоопухолевой, антипролиферативной, противотуберкулезной и противогрибковой активностью. В частности, по сравнению с лоразепамом константа MIC противотуберкулезного действия у этифоксина более чем в 20 раз ниже и находится в субмикромольном диапазоне значений (461 нмоль/л). Иначе говоря, этифоксин может проявлять заметное противотуберкулезное действие.

К сожалению, в литературе не имеется данных об этих потенциальных эффектах молекулы этифоксина. Заметная степень сходства молекулы этифоксина с молекулой фунгицида фенкарола позволяет предположить, что этифоксин может ингибировать биосинтез стероидов грибковых организмов. Антипролиферативное действие также может быть обусловлено модуляцией гомеостаза эстрогенов — моделирование указало на существенно более высокое связывание с эстрогеновым рецептором для этифоксина, чем для лоразепама.

Заключение. Таким образом, впервые проведены хемореактомный анализ биологических свойств этифоксина (стрезам) и сравнение с контрольной молекулой бензодиазепина (лоразепам). Результаты хемореактомного моделирования обнаружили существенные отличия между этифоксином и бензодиазепинами в связывании рецепторов нейротрансмиттеров (катехоламиновых, серотониновых, ацетилхолиновых, каннабионидных), а также в антипролиферативном, противовоспалительном действии, влиянии на гемодинамику и стенки сосудов. Установлены выгодные отличия молекулы этифоксина по фармакодинамическим и фармакокинетическим параметрам, указывающие на более слабые нежелательные психотропные эффекты. Полученные результаты позволяют предположить возможное противовоспалительное, противодиабетическое, противоопухолевое, противогрибковое действие этифоксина. По сравнению с лоразепамом молекула этифоксина характеризуется значительно более слабым потенциалом нежелательных эффектов, ассоциированных с частичной блокадой ацетилхолиновых рецепторов (вялость, дезориентация, головокружение, атаксия, эпизоды амнезии, сухость во рту).

ЛИТЕРАТУРА

1. Kruse HJ, Kuch H. Etifoxine: evaluation of its anticonvulsant profile in mice in comparison with sodium valproate, phenytoin and clobazam. *Arzneimittelforschung*. 1985;35(1):133-5.
2. Вельтишев ДЮ. Диагностика и фармакотерапия тревожного варианта расстройства адаптации: анксиолитик этифоксин (Стрезам) в клинических и экспериментальных исследованиях. Социальная и клиническая психиатрия. 2010;(1):86-90. [Vel'tishchev DYU. Diagnosis and pharmacotherapy alarming adaptation disorders: anxiolytic etifoxine (Stresam) in clinical and experimental studies. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhatriya*. 2010;(1):86-90. (In Russ.)].
3. Torshin IYu. Bioinformatics in the post-genomic era: sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. New York: Nova Biomedical Books; 2009.
4. Torshin IYu, Rudakov KV. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. Part 1: fundamentals of modern chemical bonding theory and the concept of the chemograph. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2014;24(1):11-23.
5. Torshin IYu, Rudakov KV. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. Part 2: Local completeness of invariants of chemographs in view of the combinatorial theory of solvability. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2014;24(2):196-208.
6. Журавлев ЮИ, Рудаков КВ, Торшин ИЮ. Алгебраические критерии локальной разрешимости и регулярности как инструмент исследования морфологии аминокислотных последовательностей. Труды МФТИ.

- 2011;3(4):67-76. [Zhuravlev YuI, Rudakov KV, Torshin IYu. Algebraic criteria for local solvability and regularity as a tool to investigate the morphology of amino acid sequences. *Trudy MFTI*. 2011;3(4):67-76. (In Russ.)].
7. Рудаков КВ, Торшин ИЮ. Об отборе информативных значений признаков на базе критериев разрешимости в задаче распознавания вторичной структуры белка. ДАН. 2011;441(1):1-5. [Rudakov KV, Torshin IYu. About the selection of informative characteristic values on the basis of criteria of solvability in the problem of protein secondary structure recognition. *DAN*. 2011;441(1):1-5. (In Russ.)].
8. Torshin IYu. On solvability, regularity, and locality of the problem of genome annotation. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2010;20(3):386-95.
9. Журавлев ЮИ. Теоретико-множественные методы в алгебре логики. Проблемы кибернетики. 1962;8(1):25-45. [Zhuravlev YuI. Set-theoretic methods in the algebra of logic. *Problemy kibernetiki*. 1962;8(1):25-45. (In Russ.)].
10. Bolton EE, Chen J, Kim S, et al. PubChem3D: a new resource for scientists. *J Cheminform*. 2011 Sep 20;3(1):32. doi: 10.1186/1758-2946-3-32.
11. Wishart DS, Knox C, Guo AC, et al. HMDB: a knowledgebase for the human metabolome. *Nucleic Acids Res*. 2009 Jan;37(Database issue):D603-10. doi: 10.1093/nar/gkn810. Epub 2008 Oct 25.
12. Choi YM, Kim KH. Etifoxine for pain patients with anxiety. *Korean J Pain*. 2015 Jan;28(1):4-10. doi: 10.3344/kjp.2015.28.1.4. Epub 2015 Jan 2.
13. Bouillot C, Bonnefoi F, Liger F, Zimmer L. A microPET comparison of the effects of etifoxine and diazepam on [¹¹C]flumazenil uptake in rat brains. *Neurosci Lett*. 2016 Jan 26;612:74-9. doi: 10.1016/j.neulet.2015.11.042. Epub 2015 Nov 28.
14. Stein DJ. Etifoxine versus alprazolam for the treatment of adjustment disorder with anxiety: a randomized controlled trial. *Adv Ther*. 2015 Jan;32(1):57-68. doi: 10.1007/s12325-015-0176-6. Epub 2015 Jan 27.
15. Zeidler A, Kamoun N, Goyon S, et al. Favoring inhibitory synaptic drive mediated by GABA receptors in the basolateral nucleus of the amygdala efficiently reduces pain symptoms in neuropathic mice. *Eur J Neurosci*. 2016 Apr;43(8):1082-8. doi: 10.1111/ejn.13217. Epub 2016 Mar 17.
16. Verleye M, Heulard I, Nuss P, Gillardin JM. Effects of stress and etifoxine on pentobarbital-induced loss of righting reflex in Balb/cByJ and C57BL/6J mice. *Neurosci Lett*. 2003 Dec 19;353(2):127-30.
17. Ozawa M, Nakada Y, Sugimachi K. Interaction of the hypnotic lormetazepam with central benzodiazepine receptor subtypes omega 1, omega 2 and omega 3. *Nihon Yakurigaku Zasshi*. 1991 Nov;98(5):399-408.
18. Haring M, Kaiser N, Monory K, Lutz B. Circuit specific functions of cannabinoid CB1 receptor in the balance of investigatory drive and exploration. *PLoS One*. 2011;6(11):e26617. doi: 10.1371/journal.pone.0026617. Epub 2011 Nov 1.
19. Micallef J, Soubrouillard C, Guet F, et al. A double blind parallel group placebo controlled comparison of sedative and mnesic effects of etifoxine and lorazepam in healthy subjects [corrected]. *Fundam Clin Pharmacol*. 2001 Jun;15(3):209-16.
20. Miwatashi S, Arikawa Y, Matsumoto T, et al. Synthesis and biological activities of 4-phenyl-5-pyridyl-1,3-thiazole derivatives as selective adenosine A3 antagonists. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2008 Aug;56(8):1126-37.
21. Ravikumar B, Crawford D, Dellovade T, et al. Differential efficacy of the TSPO ligands etifoxine and XBD-173 in two rodent models of Multiple Sclerosis. *Neuropharmacology*. 2016 Mar 30. pii: S0028-3908(16)30125-3. doi: 10.1016/j.neuropharm.2016.03.053. [Epub ahead of print].
22. Girard P, Pansart Y, Gillardin JM. Preventive and curative effects of etifoxine in a rat model of brain oedema. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2009 Jul;36(7):655-61. doi: 10.1111/j.1440-1681.2008.05127.x. Epub 2009 Nov 28.
23. Gaikwad AB, Viswanad B, Ramarao P. PPAR gamma agonists partially restores hyperglycemia induced aggravation of vascular dysfunction to angiotensin II in thoracic aorta isolated from rats with insulin resistance. *Pharmacol Res*. 2007 May;55(5):400-7. Epub 2007 Feb 2.
24. Lechin F, van der Dijs B, Benaïm M. Benzodiazepines: tolerability in elderly patients. *Psychother Psychosom*. 1996;65(4):171-82.
25. Braga RC, Alves VM, Silva MF, et al. Tuning HERG out: antitarget QSAR models for drug development. *Curr Top Med Chem*. 2014;14(11):1399-415.
26. Sanguinetti MC, Tristani-Firouzi M. hERG potassium channels and cardiac arrhythmia. *Nature*. 2006 Mar 23;440(7083):463-9.
27. Торшин ИЮ, Громова ОА. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. Москва: МЦНМО; 2012. 768 с. [Torshin IYu, Gromova OA. *Ekspertnyi analiz dannykh v molekulyarnoi farmakologii* [Expert data analysis in molecular pharmacology]. Moscow: MTsNMO; 2012. 768 p.]

Исследование не имело спонсорской поддержки. 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.