

Торшин И.Ю.¹, Громова О.А.^{2,4}, Семенов В.А.³, Лиманова О.А.^{2,4}, Гоголева И.В.^{2,4}

¹ФГБОУ ВО «Московский физико-технический институт», Долгопрудный, Россия; ²ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия; ³ФГБОУ ВО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России, Кемерово, Россия; ⁴Российский сотрудничающий центр «Нейробиология» Института микроэлементов под эгидой ЮНЕСКО при ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

¹141700, Московская область, Долгопрудный, Институтский переулок, 9; ²153000, Иваново, Шереметевский пр., 8; ³650056, Кемерово, ул. Ворошилова, 22А; ⁴117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Нейротрофические эффекты этифоксина

Повышенная тревожность приводит к снижению уровня различных нейротрофических факторов, энкефалинов, нарушению выработки провоспалительных цитокинов. Анксиолитик этифоксин используется для лечения тревожных состояний, нарушений адаптации. Этифоксин модулирует ГАМК¹-ергическую трансмиссию и метаболизм нейростероидов. Последнее обуславливает его уникальные нейротрофические и нейропротекторные свойства: повышение экспрессии нейротрофических факторов, регенерация нервных волокон, сохранение и восстановление миелиновых оболочек. Открыты и другие важные фармакологические эффекты молекулы этифоксина: облегчение аллодинии, связанной с 3 α -стероидами и ГАМК-рецепторами, эффективность при отеке мозга, экспериментальном аутоиммунном энцефалите, избыточной нервной возбудимости при алкогольной абстиненции. Кроме того, при хемореактомном моделировании молекулы этифоксина установило, что ослабление нежелательных побочных эффектов связано с меньшей по сравнению с бензодиазепинами степенью его взаимодействия с серотониновыми, ацетилхолиновыми, адренергическими и другими рецепторами нейромедиаторов. Выявлены также противовоспалительное (за счет антигистаминавого и антилейкотриенового эффекта), противоопухолевое действие этифоксина, а также способность влиять на гемодинамику и стенки сосудов.

В статье представлен систематический анализ результатов исследований нейротрофических свойств этифоксина. Рассмотрены стимуляция этифоксином экспрессии нейротрофических факторов, ускорение вызревания и регенерации нервных волокон, а также восстановление миелиновых оболочек.

Нейротрофические эффекты этифоксина наряду с его противотревожным действием ускоряют восстановление и повысят качество нейрореабилитации пациентов с самыми разными неврологическими заболеваниями.

Ключевые слова: тревожность; нарушения адаптации; этифоксин; нейротрофические и нейропротекторные эффекты.

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

Для ссылки: Громова ОА, Торшин ИЮ, Семенов ВА и др. Нейротрофические эффекты этифоксина. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(4):65–70.

Neurotrophic effects of etifoxine

Torshin I. Yu.¹, Gromova O.A.^{2,4}, Semenov V.A.³, Limanova O.A.^{2,4}, Gogoleva I.V.^{2,4}

¹Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudnyi, Russia; ²Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Ivanovo, Russia; ³Kemerovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia; ⁴Neurobiology Russian Satellite Center, Trace Element Institute for UNESCO, N.I. Pirogov Russian National Medical Research University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹9, Institutsky Lane, Dolgoprudnyi, Moscow Region 141700; ²8, Sheremetevsky Passage, Ivanovo 153000; ³22A, Voroshilov St., Kemerovo 650056; ⁴1, Ostrovityanov St., Moscow 117997

Higher anxiety results in the decreased levels of various neurotrophic factors and enkephalins and in impaired production of proinflammatory cytokines. The anxiolytic etifoxine is used to treat anxiety states and adjustment disorders. Etifoxine modulates the GABAergic transmission and metabolism of neurosteroids. The latter determines the unique neurotrophic and neuroprotective properties of the drug, such as increased expression of neurotrophic factors, regeneration of nerve fibers, and preservation and regeneration of myelin sheaths. Other important pharmacological effects of an etifoxine molecule have been also discovered; these are to relieve allodynia related to 3 α -steroids and GABA receptors and to effectively treat cerebral edema, experimental autoimmune encephalitis, and excessive nervous excitability in the presence of alcohol withdrawal. In addition, the chemoreactome simulation of the molecule of etifoxine has established that its attenuated side effects are due to its lower interaction with serotonin, acetylcholine, adrenergic and other neurotransmitter receptors than is shown by benzodiazepines. Etifoxine has been also found to have anti-inflammatory (due to antihistamine and antileukotriene effects) and antitumor activities and an ability to affect hemodynamics and vessel walls.

The paper presents a systematic analysis of the results of trials of the neurotrophic properties of etifoxine. It considers how the drug stimulates the expression of neurotrophic factors, accelerates the maturation and regeneration of nerve fibers, and regenerates myelin sheaths.

The neurotrophic effects of etifoxine along with its anxiolytic activity will accelerate the recovery of patients with different neurological diseases and enhance the quality of their neurorehabilitation.

¹ГАМК — гамма-аминомасляная кислота.

Keywords: anxiety; adjustment disorders; etifoxine; neurotrophic and neuroprotective effects.

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

For reference: Torshin IYu, Gromova OA, Semenov VA, et al. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016;8(4):65–70.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-4-65-70>

Основным клиническим применением этифоксина является лечение тревожных расстройств [1]. Систематический анализ фундаментальных и клинических исследований этифоксина показал, что его анксиолитическое действие обусловлено модулированием активности ГАМК-рецепторов [2] и метаболизма нейростероидов [3, 4].

Фундаментальные исследования позволили раскрыть и другие важные фармакологические эффекты молекулы этифоксина: облегчение аллодинии, связанной с 3α -стероидами и ГАМК-рецепторами [5], положительное влияние при отеке мозга [6], экспериментальном аутоиммунном энцефалите [7], избыточной нервной возбудимости на фоне алкогольной абстиненции [8]. Кроме того, хемореактивное моделирование молекулы этифоксина показало, что ослабление нежелательных побочных эффектов связано с меньшей по сравнению с бензодиазепинами степенью взаимодействия молекулы этифоксина с серотониновыми, ацетилхолиновыми, адренергическими и другими рецепторами нейромедиаторов. Установлено также, что этифоксин может обладать дополнительными фармакологическими эффектами: противовоспалительным (за счет антигистаминавого и антилейкотриенового дейст-

вия), противоопухолевым, а также оказывать влияние на гемодинамику и стенки сосудов [9].

Выявлены и нейротрофические эффекты молекулы этифоксина: стимулирование роста нейритов за счет увеличения экспрессии мРНК и белка фактора роста глии GDNF [10].

В настоящей статье представлен систематический анализ результатов исследований нейротрофических свойств этифоксина. Последовательно рассмотрены стимулирование этифоксином экспрессии нейротрофических факторов, ускорения вызревания и регенерации нервных волокон, а также восстановления миелиновых оболочек.

Стимулирование повышения уровня нейротрофических факторов

Фундаментальные исследования показали, что ЦНС способна синтезировать особые биологически активные формы стероидов — нейростероиды. Этифоксин потенцирует функционирование ГАМК-рецепторов не только за счет непосредственного взаимодействия с аллостерическими сайтами рецептора, но и косвенно, в результате модуляции биосинтеза нейростероидов посредством активации белка-транспортера холестерина TSPO митохондрий. TSPO облегчает транслокацию холестерина от наружной к внутренней митохондриальной мембране — процесс, представляющий собой наиболее медленную стадию биосинтеза нейростероидов, в том числе нейростероидов, активирующих рецептор ГАМК (рис. 1)².

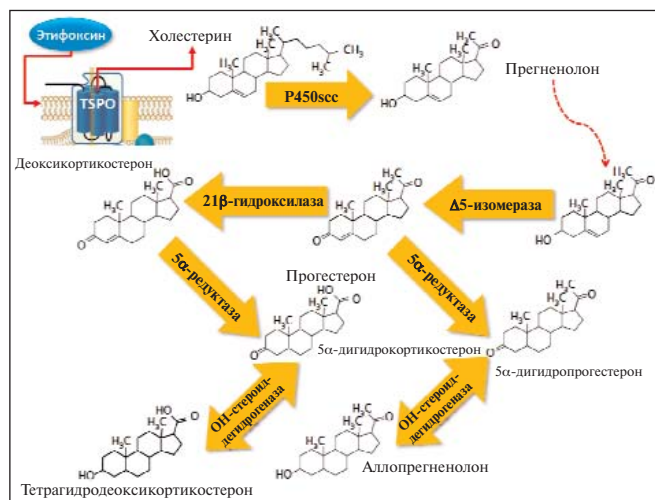


Рис. 1. Биосинтез нейростероидов и этифоксин. Этифоксин стимулирует транспорт холестерина внутрь митохондрий, активируя белок-транспортер TSPO. Цитохром P450, фермент P450scc (CYP11A1), на внутренней мембране митохондрий превращает холестерин в прегненолон. В цитоплазме прогестерон формируется из прегненолона микросомальной Δ^5 -изомеразой. Затем прогестерон метаболизируется до деоксикортикостерона ферментом 21β -гидроксилазой (CYP21B). Прогестерон и деоксикортикостерон восстанавливаются 5α -редуктазой с образованием 5α -дигидропрогестерона и 5α -дигидрокортикостерона. Посредством 3α -гидроксистероиддегидрогеназы (3α -HSD) синтезируются нейростероиды аллопрегненолон и тетрагидродеоксикортикостерон

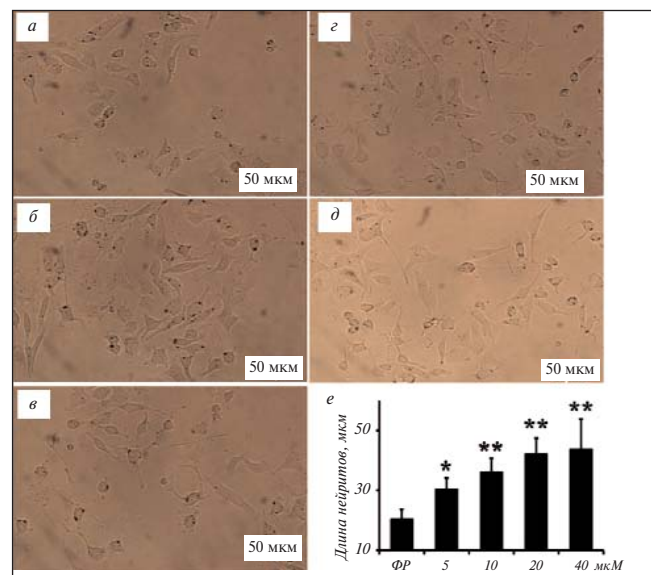


Рис. 2. Нейроны линии PC12 в физиологическом растворе (ФР, а) и в 5 мкМ (б), 10 мкМ (в), 20 мкМ (г) и 40 мкМ (д) этифоксина через 10 дней культивирования. Достоверное дозозависимое увеличение активности прорастания аксонов при использовании этифоксина (е).

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

²Цветные рисунки представлены на сайте журнала: nnp.ima-press.net

Оба эти механизма (воздействие на ГАМК-рецепторы и белок TSPO) важны для осуществления анксиолитических эффектов этифоксина. В то же время именно влияние этифоксина на метаболизм нейростероидов является основой его нейротрофического действия. В эксперименте внутрибрюшинное введение этифоксина приводило к повышению экспрессии белка-транслокаатора стероидов TSPO, что стимулирует синтез прегненолона [11] и значительно увеличивает концентрацию прегненолона, прогестерона, дигидро- и тетрагидропрогестерона [12]. Известно, что нейростероиды прегненолон и прогестерон, подобно этифоксину, способствуют восстановлению миелиновых оболочек после повреждения седалищного нерва [13].

Этифоксин стимулирует рост нейритов *in vitro* и *in vivo*. В нейронах клеточной линии PC12 этифоксин дозозависимо

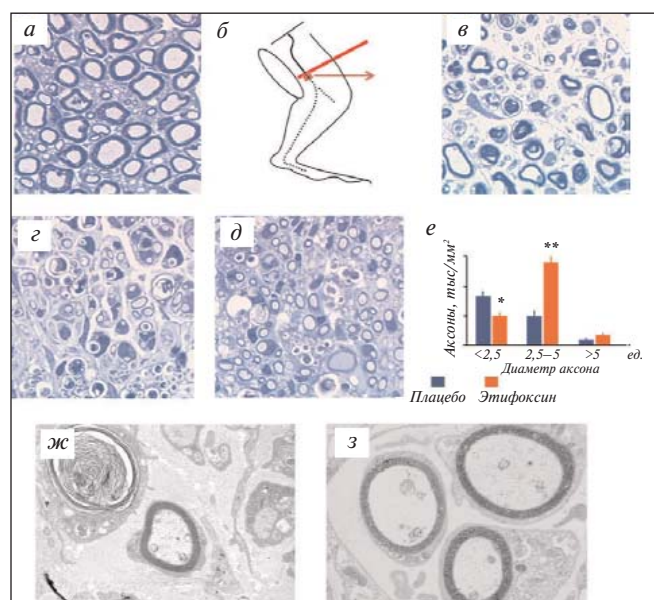


Рис. 3. Ускорение регенерации седалищного нерва крысы после криповреждений при использовании этифоксина. Поперечные срезы окрашивали тиониновым синим для световой микроскопии (а, в–д); ультратонкие срезы — уранилацетатом и цитратом свинца для электронной микроскопии (ж, з). а — морфология нервных волокон седалищного нерва интактных крыс; б — криповреждение седалищного нерва 15 мм над уровнем разделения малоберцовой и большеберцовой ветвей. Пунктирные линии показывают, что нерв подвергается дегенерации Валлера. Стрелкой указано место приложения крио, красная линия отделяет область повреждения нерва от неповрежденной области. В этой модели сохранение непрерывности соединительной ткани поврежденного нерва способствует спонтанной регенерации нейрона; в — разрушение миелинизированных аксонов через 3 сут после травмы. Миелиновые оболочки окружают пустые пространства, оставленные дегенерировавшими аксонами; г — регенерация нервного волокна через 15 сут после травмы в группе плацебо; д — воздействие этифоксина на регенерацию нервов; е — число регенерировавших аксонов через 15 сут после травмы, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$. ж — наиболее выраженные эффекты наблюдали для аксонов среднего размера (2,5–5 ед.); з — регенерация нервных волокон, электронная микроскопия в группе этифоксина

мо увеличивал рост аксонов. При этом экспрессия глиального нейротрофического фактора (GDNF) достигала максимума при концентрации этифоксина 20 мкМ и двукратно увеличивалась по сравнению с плацебо ($p = 0,005$) [10]. Через 10 дней терапии этифоксина поддерживался индуцированный посредством GDNF рост нейритов и существенно увеличивалась их длина (рис. 2).

Воздействие синтезируемых под воздействием этифоксина нейростероидов на экспрессию глиального нейротрофического фактора GDNF, по-видимому, является одним из основных молекулярных механизмов осуществления его нейротрофических эффектов. Применение этифоксина дозозависимо повышало уровень экспрессии мРНК GDNF. Например, при использовании концентрации этифоксина 5 мкМ уровень мРНК GDNF увеличился в 1,5 раза ($p = 0,035$) по сравнению с плацебо (обработка физиологическим раствором) [10].

В культуре нейронов этифоксин способствовал росту GDNF-регулируемых нейритов: средняя длина аксона увеличилась с 22 ± 6 до 50 ± 9 мкм; достоверно повысился и уровень мРНК GDNF (в 1,6 раза) и белка GDNF (в 1,4 раза) [14]. При этом ингибирование GDNF-зависимых внутриклеточных сигнальных каскадов приводило к потере эффекта этифоксина. Так, использование специфических блока-

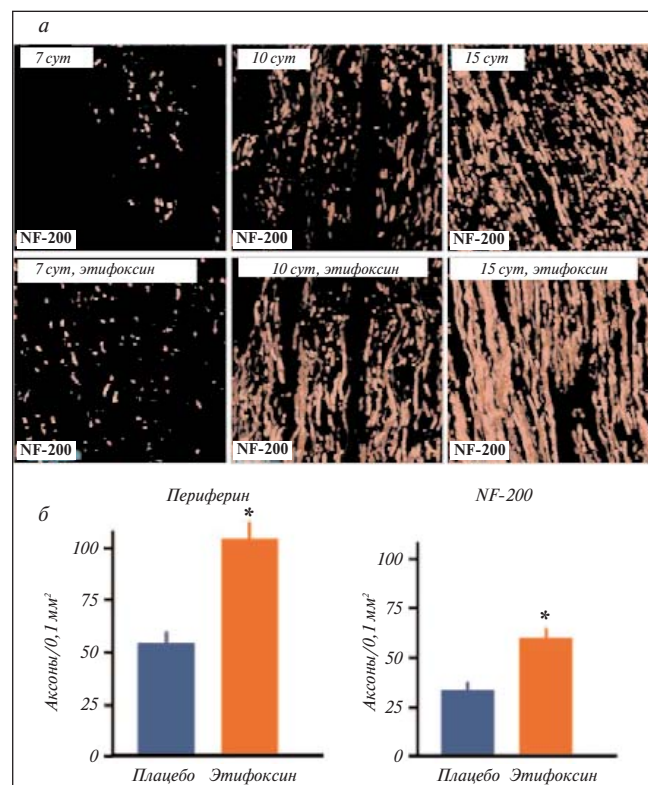


Рис. 4. Стимуляция роста аксонов в участках повреждения нервного волокна под влиянием этифоксина. а — иммуногистохимическое окрашивание на NF-200: 7-е, 10-е и 15-е сутки после травмы в области седалищного нерва. NF-200 и линейные структуры увеличены под воздействием этифоксина через 10 и 15 дней; б — количественная оценка числа аксонов различного размера. Периферин экспрессируется в малых и средних нейронах, а белок NF-200 — в миелинизированных аксонах большого диаметра. * $p < 0,001$

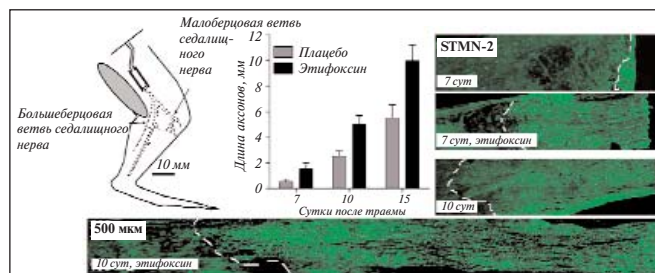


Рис. 5. Удлинение аксонов после травмы седалищного нерва при использовании этифоксина. Пунктирная линия — дегенерация Валлера нервной ткани. STMN-2-иммунореактивные аксоны (зеленое окрашивание) указывают на увеличение скорости удлинения аксона более чем в 2 раза (7-й и 10-й дни после травмы)

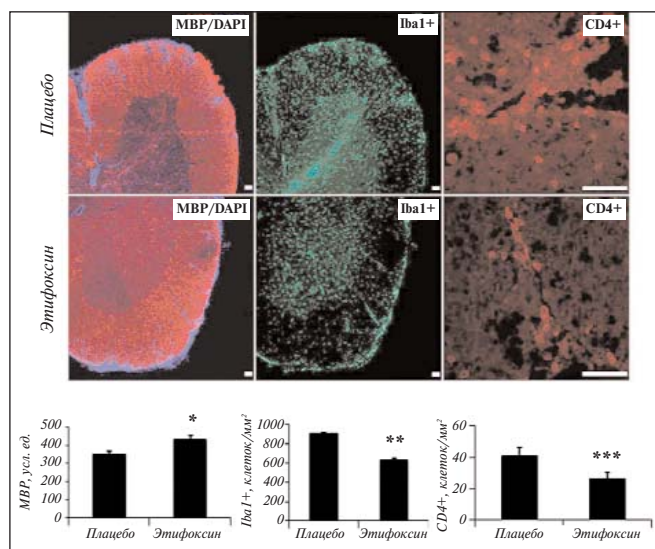


Рис. 7. Иммуногистохимические анализы мышей, получавших профилактику ЭАЭ этифоксином. На пике клинических симптомов ЭАЭ в группе этифоксина отмечены более высокий уровень MBP, $*p < 0,02$, а также меньшая плотность клеток с провоспалительными маркерами Iba1+, $**p < 0,004$ и CD4+, $***p < 0,03$. DAPI (4',6-диамидино-2-фенилиндол) — гистохимический краситель ДНК

торов рецепторов GDNF, фосфоинозитидной фосфолипазы C PI-PLC (блокирует сигнал с помощью GFR α 1) и ингибитора PRI-1 (блокирует рецептор RET-тирозинкиназу) подтвердило влияние этифоксина через GDNF-рецепторы GFR α 1 и RET [14].

Ускорение регенерации нервов

Воздействуя на нейростероиды и экспрессию GDNF, этифоксин существенно ускоряет регенерацию нервов после травмы. Скорость регенерации аксонов и снижение провоспалительного ответа являются основными параметрами функционального восстановления нервов после травматического или нейродегенеративного повреждения.

В эксперименте ежедневное лечение этифоксином криповреждений седалищного нерва активировало белок-транслокатор TSPO, что приводило к двукратному ускорению регенерации аксонов, увеличению скорости и улучше-

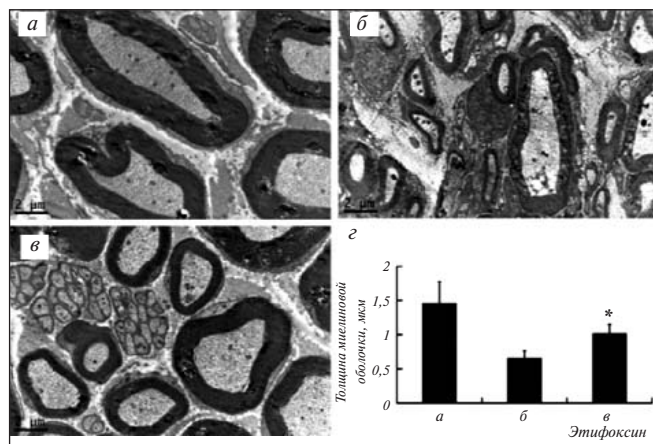


Рис. 6. Ускорение регенерации миелиновой оболочки под влиянием этифоксина, электронная микроскопия. а — ауто-трансплантат; б — безклеточные аллотрансплантаты; в — безклеточные аллотрансплантаты с этифоксином; г — толщина миелиновой оболочки. $*p = 0,03$

нию качества функционального восстановления (рис. 3). Кроме того, применение этифоксина сокращало число активированных макрофагов и уменьшало синтез и секрецию провоспалительных цитокинов ФНО α и ИЛ1 β [15].

Белки-маркеры периферин и NF-200 являются промежуточными нейрофиламентами, повышенная экспрессия которых указывает на растущие аксоны малого диаметра (периферин) и зрелые аксоны большого диаметра (NF-200). Число аксонов NF-200 заметно увеличивалось под воздействием этифоксина по сравнению с плацебо (рис. 4). Через 10 сут после травмы экспрессия периферина стала уменьшаться, тогда как экспрессия NF-200 продолжала увеличиваться. Таким образом, уменьшение числа аксонов малого диаметра наряду с увеличением числа зрелых и крупных аксонов указывает на ускоренное созревание аксонов под воздействием этифоксина [15].

Этифоксин улучшает регенерацию периферических нервов и функциональное восстановление на модели экспериментальной периферической полиневропатии. Гистологические исследования показали, что терапия этифоксином способствует регенерации аксонов после повреждения. По данным функциональных тестов, в ответ на лечение этифоксином ускоряется восстановление двигательных функций, улучшаются координация движений и сенсорные показатели [16]. В частности, этифоксин усиливал рост аксонов вдоль силиконовой направляющей трубки (место травмы нервного волокна; рис. 5).

Противовоспалительное и нейротрофическое действие этифоксина сочетается с противоотечным и нейропротекторным. Профилактический и лечебный эффект этифоксина показан на модели отека мозга: этифоксин тормозил снижение массы тела, уменьшал неврологический дефицит, опорно-двигательную дисфункцию и смертность от отека мозга [6].

Восстановление миелиновых оболочек нервов

В эксперименте этифоксин усиливал регенерацию периферических нервов на протяжении 10 мм. Эксперимент осуществлялся посредством применения бесклеточ-

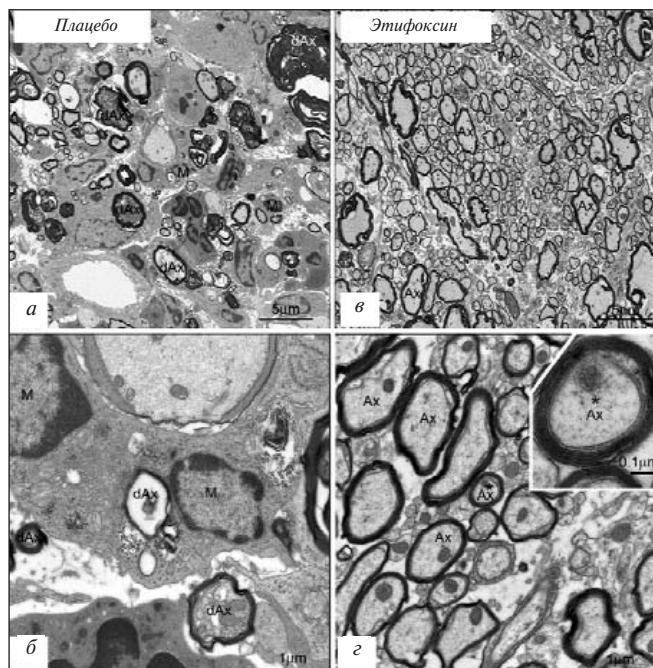


Рис. 8. Электронная микроскопия поясничного отдела спинного мозга мышей с ЭАЭ после воздействия этифоксина. а — в группе плацебо отмечено большее количество дегенерирующих миелинизированных аксонов (dAx) и микроглии/макрофагов (М). Дегенерирующие аксоны проявляли различные морфологические признаки, в том числе наблюдались дезорганизованные миелиновые оболочки и набухание аксоплазмы. Масштабная планка — 5 мкм; б — фрагмент слайда (а) при более высоком увеличении, демонстрирующий клетки микроглии, окружающие дегенерирующий аксон. Миелиновая оболочка почти полностью разрушена, аксоплазма прозрачна, так как в ней практически отсутствуют клеточные органеллы. Масштабная планка — 1 мкм; в — образцы спинного мозга после воздействия этифоксина. Большая часть аксонов (Ax) миелинизированы и содержат органеллы (прежде всего, митохондрии). Клетки микроглии или макрофаги не ассоциированы с аксонами. Масштабная планка — 5 мкм; г — при большом увеличении видны миелинизированные аксоны, митохондрии и сохранение нейрофиламентов в аксоплазме. Масштабная планка — 1 мкм. На врезке представлен увеличенный фрагмент этого слайда, отмеченный звездочкой (масштабная планка — 0,1 мкм): видны нормально сформированные слои миелиновой оболочки

ных нервных аллотрансплантатов — метода для восстановления повреждений нервов протяженностью 1–5 см. Бесклеточные нервные аллотрансплантаты, полученные из нативных периферических нервов, сохраняют структуру и компоненты внеклеточного матрикса исходного нерва и практически не стимулируют иммунного ответа организма-хозяина [10].

Важным результатом экспериментов являлось то, что этифоксин способствовал регенерации миелиновой оболочки нейронов. Просвечивающая электронная микроскопия подтвердила регенерацию миелинизированных волокон в средней части имплантата через 4 нед после имплантации. Эти миелиновые волокна были более компактными и равномерными при использовании этифоксина по сравнению с пла-

цебо. Средняя толщина миелиновой оболочки в группе этифоксина была несколько выше, чем в группе плацебо ($p=0,03$; рис. 6) [10]. Этифоксин улучшал регенерацию нервных волокон за счет увеличения экспрессии нейротрофинов (в частности, GDNF) [17].

Этифоксин *ослабляет тяжесть течения экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита* (ЭАЭ, модель рассеянного склероза) при профилактическом введении (до развития клинических признаков ЭАЭ) [18]. Неврологический дефицит при ЭАЭ оценивали по 5-балльной шкале в течение 40 сут эксперимента. При профилактическом введении этифоксина у животных наблюдалось уменьшение симптоматики, как в первый, так и в последующие дни заболевания. Кроме того, отмечено отсроченное появление первых клинических симптомов в ранней фазе заболевания.

Уменьшение тяжести течения ЭАЭ связано, в частности, с сохранением миелиновых оболочек. Иммуногистохимический анализ подтвердил, что в группе получавших этифоксин наблюдалось более выраженное сохранение уровня основного белка миелина (MBP), чем в контрольной группе (плацебо; рис. 7). Также на фоне применения этифоксина отмечены меньшая степень активации микроглии (число клеток с маркером Iba1+) и меньшая инфильтрация лимфоцитов (число клеток с маркером CD4+). Уменьшение активации микроглии также коррелировало с сохранением уровня основного белка миелина [18].

Этифоксин *способствует нейрорегенерации после частичной демиелинизации нервов, возникающей при ЭАЭ*. В частности, в группе животных, получавших профилактику этифоксином, показано увеличение числа нервных клеток-предшественников (т. е. клеток, несущих маркер NG2, нейронный/глиальный антиген 2). Рост числа клеток-предшественников нейронов был отмечен преимущественно вокруг поврежденных нервов, вызванных ЭАЭ. Установлено, что NG2-клетки мигрировали из спинного центрального канала по направлению к местам повреждения нервов [18]. Увеличение миелинизации нервов при применении этифоксина продемонстрировано также посредством электронной микроскопии (рис. 8).

Заключение

Известно, что пациента с тревожной депрессией трудно. Тревожное расстройство осложняет послеоперационную реабилитацию, восстановление после травм, существенно затрудняет терапию сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. В частности, повышенная тревожность приводит к снижению уровня различных нейротрофических факторов, энкефалинов, разбалансировке выработки провоспалительных цитокинов [19].

Этифоксин используется для лечения тревожных состояний, нарушений адаптации. Однако один из основных механизмов его действия — модуляция метаболизма нейростероидов — также обуславливает и уникальные нейротрофические свойства препарата, заключающиеся в повышении экспрессии нейротрофических факторов, регенерации нервных волокон, сохранении и восстановлении миелиновых оболочек. Очевидно, что нейротрофический и противотревожный эффект этифоксина (стрезам), позволит ускорить восстановление и повысить качество нейрореабилитации пациентов с самыми разными неврологическими заболеваниями.

1. Stein D. 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.
2. Bouilliot C, Bonnefoi F, Liger F, Zimmer L. A microPET comparison of the effects of etifoxine and diazepam on [(11)C]flumazenil uptake in rat brains. *Neurosci Lett.* 2016 Jan 26;612:74-9. doi: 10.1016/j.neulet.2015.11.042. Epub 2015 Nov 28.
3. do Rego J, Vaudry D, Vaudry H. The non-benzodiazepine anxiolytic drug etifoxine causes a rapid, receptor-independent stimulation of neurosteroid biosynthesis. *PLoS One.* 2015 Mar 18;10(3):e0120473. doi: 10.1371/journal.pone.0120473. eCollection 2015.
4. Торшин ИЮ, Громова ОА, Федотова ЛЭ, Громов АН. Систематический анализ фундаментальных и клинических исследований этифоксина. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(3):106-12. [Torshin IYu, Gromova OA, Fedotova LE, Gromov AN. Systematic analysis of basic and clinical studies of etifoxine. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2016;8(3):106-12. (In Russ.)]. DOI:10.14412/2074-2711-2016-3-106-112
5. Zeitler A, Kamoun N, Goyon S, et al. Favours inhibitory synaptic drive mediated by GABAA 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.
6. 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.
7. 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 Sep;108:229-37. doi: 10.1016/j.neuropharm.2016.03.053. Epub 2016 Mar 30.
8. Verleye M, Heulard I, Gillardin J. The anxiolytic etifoxine protects against convulsant and anxiogenic aspects of the alcohol withdrawal syndrome in mice. *Alcohol.* 2009 May;43(3):197-206. doi: 10.1016/j.alcohol.2009.02.003.
9. Торшин ИЮ, Громова ОА, Фетотова ЛЭ, Громов АН. Эффекты этифоксина (хемореактомное моделирование). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(2):44-49. [Torshin IYu, Gromova OA, Fedotova LE, Gromov AN. Effects of etifoxine: Chemoreactome simulation. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2016;8(2):44-49. (In Russ.)]. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-2-44-49
10. Dai T, Zhou X, Li Y, et al. Etifoxine promotes glia-derived neurite outgrowth in vitro and in vivo. *J Reconstr Microsurg.* 2014 Jul;30(6):381-8. doi: 10.1055/s-0034-1381751. Epub 2014 Jun 23.
11. Wolf L, Bauer A, Melchner D, et al. Enhancing neurosteroid synthesis – relationship to the pharmacology of translocator protein (18 kDa) (TSPO) ligands and benzodiazepines. *Pharmacopsychiatry.* 2015 Mar;48(2):72-7. doi: 10.1055/s-0034-1398507. Epub 2015 Feb 5.
12. Verleye M, Akwa Y, Liere P, et al. The anxiolytic etifoxine activates the peripheral benzodiazepine receptor and increases the neurosteroid levels in rat brain. *Pharmacol Biochem Behav.* 2005 Dec;82(4):712-20. Epub 2006 Jan 4.
13. Schumacher M, Guennoun R, Mercier G, et al. Progesterone synthesis and myelin formation in peripheral nerves. *Brain Res Brain Res Rev.* 2001 Nov;37(1-3):343-59.
14. Zhou X, He X, He B, et al. Etifoxine promotes glial-derived neurotrophic factor-induced neurite outgrowth in PC12 cells. *Mol Med Rep.* 2013 Jul;8(1):75-80. doi: 10.3892/mmr.2013.1474. Epub 2013 May 13.
15. Girard C, Liu S, Adams D, et al. Axonal regeneration and neuroinflammation: roles for the translocator protein 18 kDa. *J Neuroendocrinol.* 2012 Jan;24(1):71-81. doi: 10.1111/j.1365-2826.2011.02215.x.
16. Girard C, Liu S, Cadepond F, et al. Etifoxine improves peripheral nerve regeneration and functional recovery. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008 Dec 23;105(51):20505-10. doi: 10.1073/pnas.0811201106. Epub 2008 Dec 15.
17. Zhou X, He B, Zhu Z, et al. Etifoxine provides benefits in nerve repair with acellular nerve grafts. *Muscle Nerve.* 2014 Aug;50(2):235-43. doi: 10.1002/mus.24131. Epub 2014 May 15.
18. Daugherty D, Selvaraj V, Chechneva O, et al. A TSPO ligand is protective in a mouse model of multiple sclerosis. *EMBO Mol Med.* 2013 Jun;5(6):891-903. doi: 10.1002/emmm.201202124. Epub 2013 May 17.
19. Крыжановский ГН, Магаева СВ, Макаров СВ, Сепиашвили РИ; Черешнев ВА, редактор. Нейроиммунопатология: руководство. Москва: Издательство НИИ общей патологии и патофизиологии; 2005. 438 с. [Kryzhanovskii GN, Magaeva SV, Makarov SV, Sepiashvili RI; Chereshev VA, editor. *Neuroimmunopatologiya: rukovodstvo* [Neuroimmunopathology: guide]. Moscow: Izdatel'stvo NII obshchei patologii i patofiziologii; 2005. 438 p.].

Поступила 5.09.2016

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Статья опубликована при поддержке ООО «БИОКОДЕКС». Мнение автора может не совпадать с точкой зрения ООО «БИОКОДЕКС».

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.