

## Коррекция тревожных нарушений: фокус на коморбидного пациента

О.А. ШАВЛОВСКАЯ, С.Л. КУЗНЕЦОВ

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

### Аннотация

Точная причина развития тревожных расстройств (ТР) в настоящее время до конца не установлена и является предметом дискуссий во многих странах. Интерес к изучению механизмов действия белков группы S100, в частности, нейроспецифического белка S100b, обусловлен его участием в процессах интегративной деятельности мозга/нейрона и развитием заболеваний нервной системы. Функции белков S100 обуславливают их влияние на синаптическую пластичность и участие в регуляции стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем, дисбаланс которых (в первую очередь, недостаточность ГАМК-ергической системы) является нейробиологической основой большинства тревожно-депрессивных патологий. Препараты, регулирующие активность белка S100, обладают отчетливым клиническим противотревожным эффектом и дополнительно способствуют восстановлению процессов нейрональной пластичности.

*Ключевые слова:* тревожные расстройства, белки группы S100, синаптическая пластичность, недостаточность ГАМК-ергической системы.

## Correction of anxiety disorders: focus on a comorbid patient

O.A. SHAVLOVSKAYA, S.L. KUZNETSOV

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

The exact cause of the development of anxiety disorders (AD) in present time has not been fully established and is a subject of debate in many countries. Interest in studying the mechanisms of action of proteins of S100 group, in particular, neurospecific protein S100b, is caused by its participation in processes of integrative activity of brain/neuron and development of diseases of nervous system. The functions of S100 proteins determine their influence on synaptic plasticity and participation in the regulation of stress-realizing and stress-limiting systems, the imbalance of which (primarily, the insufficiency of the GABA-ergic system) is the neurobiological basis of the majority of anxiety-depressive pathologies. Preparations regulating the activity of S100 protein have a distinct clinical anti-anxiety effect and additionally contribute to the restoration of neuronal plasticity processes.

*Keywords:* anxiety disorders, S100 proteins, synaptic plasticity, failure of the GABA-ergic system.

ААТ – антиаритмическая терапия  
АГ – артериальная гипертензия  
АД – артериальное давление  
ГАМК – гамма-аминомасляная кислота  
ГБ – гипертоническая болезнь  
ГБХ – «гипертензия белого халата»  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИИ – ишемический инсульт  
ИМ – инфаркт миокарда  
КТ – компьютерная томография  
МРТ – магнитно-резонансная томография

P-A AT S100 – релиз-активная форма антител к белку S100  
ССС – сердечно-сосудистая система  
ТР – тревожные расстройства  
ЦНС – центральная нервная система  
ЧСС – частота сердечных сокращений  
ЭКГ – электрокардиография  
BDNF – сывороточный мозговой нейротрофический фактор  
H-FABP – сердечный белок, связывающий жирные кислоты  
MBP – основной белок миелина  
NSE – нейрон-специфическая энзолаза

Широко распространенными психическими заболеваниями являются тревожные и депрессивные расстройства, которые представляют гетерогенную группу заболеваний, начиная от относительно легких форм, проходящих самостоятельно, и заканчивая тяжелыми, психотическими, инвалидирующими состояниями, способными привести к смерти.

Тревожное расстройство (ТР) у пациентов с коморбидным соматическим заболеванием проявляется различными симптомами. Терапевт в повседневной практике встречается с ТР, находящимися в различных причинно-следственных отношениях с основным заболеванием. Среди хронических форм ТР паническое расстройство и генерализованное ТР наиболее часто диагностируются врачами общей практики [1]. Любое из перечисленных ТР может протекать в субклинической форме. Часто субсиндромальное ТР является фактором риска развития тяжелой депрессии. Коморбидное ТР независимо от степени выраженности оказывает существенное негативное влияние на течение основного заболевания. Сочетание тревожных и депрессивных расстройств, коморбидность которых составляет до

60% случаев, затрудняет диагностику и подбор правильного лечения, что снижает эффективность терапии и увеличивает частоту рецидивов по сравнению с пациентами, страдающими только тревожными или только депрессивными расстройствами [2].

Потенциальной мишенью фармакотерапии тревожных и депрессивных расстройств является белок S100B(b). Между развитием тревожных, депрессивных и других невротических расстройств и мозгоспецифическим белком S100B существует тесная связь. Биологическая активность белка S100B на молекулярном уровне рассматривается с позиции непосредственного участия в регуляции развития и апоптоза нервных и глиальных клеток [3]. Интерес к изучению механизмов действия белков группы S100, в частности, нейроспецифического белка S100B, обусловлен его участием в процессах интегративной деятельности мозга/нейрона и развитием заболеваний нервной системы. Белок S100B был открыт в 1965 г. как фракция глиальных белков мозга, которые продуцируются главным образом астроцитами. Благодаря способности к регуляции активности целого ряда белков, S100B вовлечен в трансдукцию

сигналов, контролирующей активность ферментов энергетического обмена в клетках мозга, кальциевый гомеостаз, клеточный цикл, функции цитоскелета, транскрипцию, пролиферацию и дифференцировку клеток, их подвижность, секреторные процессы, структурную организацию биомембран [4]. Наиболее необычной характеристикой некоторых членов семейства S100 является их способность секретироваться внеклеточно. S100-белки во внеклеточном секторе проявляют свойства цитокинов и взаимодействуют с рецепторами продуктов неферментативного гликозилирования (RAGE-рецепторами), которые экспрессируются в нервной системе нейронами, микроглией, астроцитами, клетками сосудистой стенки [5].

В экспериментальной работе на основании исследования биохимических маркеров апоптоза (активность каспазы-3, межнуклеосомальной фрагментации ДНК) в структурах мозга «интактных» половозрелых крыс в условиях аппликации на червь мозжечка белка S100B в дозе, вызывающей нарушение долговременной памяти и активацию апоптоза в нервной ткани *in vitro*, подтверждено участие белка S100B в механизмах интегративной деятельности зрелого мозга [6].

Белок S100B играет важную роль в реализации функций нейронных систем головного мозга, таких как генерация и проведение нервного импульса, регуляция синаптических и метаболических процессов, пролиферация и дифференцировка нейронов и глии. Механизмы реализации эффектов нейроспецифического белка S100B обеспечиваются несколькими путями. Тот факт, что нейроспецифический белок S100B является  $Ca^{2+}$ -связывающим, объясняет механизм действия антител в релиз-активной форме к S100 (P-A AT S100) в рамках электрогенного трансмембранного переноса ионов [7]. Влияние P-A AT S100 обусловлено более стабильным связыванием белка S100B с ионами  $Ca^{2+}$ , что запускает ток  $Na^+$  внутрь клетки, а  $Ca^{2+}$  – вовне. Изменение трансмембранного потенциала генерирует потенциал действия, в результате чего нервный импульс распространяется к соседним нейронам. В этом заключается модулирующее влияние P-A AT S100 на синаптическую передачу различных рецепторов (ГАМК, серотониновых,  $\sigma 1$ -, NMDA) и участие в регуляции стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем, дисбаланс которых (в первую очередь недостаточность ГАМК-ергической системы) является нейробиологической основой большинства тревожно-депрессивных патологий. Оказывая ГАМК-миметическое действие, посредством взаимодействия с ГАМК-А-бензодиазепиновым рецепторным комплексом, реализуется анксиолитическое действие. В механизме противотревожного действия P-A AT S100 принимают участие и ГАМК-В-метаболические рецепторы, эффект которых осуществляется через каскадную систему G-белков. Действие ГАМК-В-рецепторов опосредовано через G-белки ( $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединицы), что ведет к активации внутриклеточных посредников (цАМФ) с широким спектром эффектов – противотревожного, антидепрессивного [7, 8].

Исследования последних лет показывают, что изменение уровня сывороточного белка S100B диагностически ценно в оценке воздействия на головной мозг ряда факторов (инсульт, интоксикация, травма) [9–12]. Изучение уровня S100B в крови и ликворе у пациентов с посттравматическим повреждением мозга демонстрирует увеличение concentra-

ции белка в острой стадии заболевания (сразу после травмы и в первые 1–2 дня после нее), которое коррелирует с тяжестью повреждения мозга (по данным КТ и МРТ) и может быть предиктором неблагоприятного исхода [10].

С целью дифференциальной диагностики инсульта исследовали уровни биохимических маркеров: белок S100B, нейрон-специфическая энлаза (NSE), основной белок миелина (MBP), сердечный белок, связывающий жирные кислоты (H-FABP) [11]. В исследование вошли 44 пациента, перенесших инсульт, из них 25 больных имели ишемический инсульт (ИИ), 19 – геморрагический (по данным МРТ). В течение первых 72 ч с момента наступления инсульта в плазме крови определяли уровень S100B, NSE, MBP, H-FABP. По мере увеличения концентрации маркеров (S100B, MBP) чувствительность и специфичность метода возрастает до 77,8 и 84,6%, соответственно. Авторы заключили [11], что образцы крови, полученные в течение первых 24 часов от момента инсульта, должны быть использованы в проведении дифференциальной диагностики ишемического и геморрагического инсульта.

В рандомизированном контролируемом исследовании [12] оценивали концентрацию сывороточного мозгового нейротрофического фактора (BDNF), NSE и S100B у больных с делирием (под контролем седации дексмететомидином) и у больных из группы контроля с политравмой. Цель исследования – оценка взаимосвязи между уровнем BDNF, NSE и S100B в сыворотке и возникновением делирия у больных с политравмой, которые были под воздействием дексмететомидина. Забор образцов сыворотки осуществлялся на 3-й и 5-й дни после постановки диагноза «делирий». Авторы [12] пришли к выводу, что седация больных с политравмой может уменьшить концентрацию сывороточного BDNF, S100B и NSE, что связано с возникновением делирия в группе дексмететомидина и является важным диагностическим признаком.

Фармакологическая регуляция активности белка S100B имеет отчетливые клинические противотревожные, успокаивающие и вегетостабилизирующие эффекты, дополнительно способствует восстановлению процессов нейрональной пластичности. Препарат Тенотен (ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг»), в состав которого входят P-A AT S100 [13], обладает обозначенными фармакологическими свойствами, препятствует развитию невротических и неврозоподобных состояний. Отсутствие угнетающего и миорелаксирующего действия, «поведенческой токсичности», парадоксальных реакций, зависимости и синдрома «отмены», а также сочетаемость с препаратами других групп обуславливают перспективность применения Тенотена у социально активных групп населения для купирования невротических симптомов, сопровождающих различные соматические заболевания.

## Коррекция тревожных состояний в кардиологической практике

В настоящее время гипертоническую болезнь (ГБ) следует рассматривать как типичный пример психосоматического заболевания, при котором эмоциональные и психосоциальные факторы играют существенную роль, предшествуя и способствуя формированию фона для повышения

Сведения об авторах:

Кузнецов Сергей Львович – д.м.н., проф., член-корр. РАН, зав. каф. гистологии, цитологии и эмбриологии

Контактная информация:

Шавловская Ольга Александровна – д.м.н., в.н.с. лаб. патологии вегетативной нервной системы НИО неврологии Научно-исследовательского центра; e-mail: shavlovskaya@1msmu.ru

артериального давления (АД). Комплексная терапия пациентов с болезнями сердечно-сосудистой системы (ССС) должна не только быть этиотропной и патогенетической, но и основываться на устранении тревожных проявлений и вегетативных расстройств. Достичь длительной ремиссии и стабилизации АД у больных с ГБ возможно при проведении коррекции тревожного состояния больного.

Проведено пилотное рандомизированное проспективное несравнительное исследование по оценке эффективности и переносимости Тенотена у больных артериальной гипертензией (АГ). В исследование вошли 60 больных с ГБ II–III степени (средний возраст – 61,41±6,91 года), средняя продолжительность заболевания АГ – 10,61±4,1 года [14]. Больные разделены на две группы: основная ( $n=30$ ), получавшая Тенотен на фоне базовой терапии; и контрольная ( $n=30$ ), принимавшая только базовые препараты. В основной группе АГ II наблюдалась в 60%, АГ III – в 40% случаев; в группе сравнения АГ II – 66,6%, АГ III – 33,4%. Тенотен назначался в течение 1 мес по схеме: 6 таблеток в сутки первые 2 нед, затем по 1 таблетке 3 раза в день на протяжении еще 2 нед. Наблюдение в динамике проводилось через 2 и 4 нед терапии с оценкой уровня тревоги (личностная шкала проявления тревоги Дж. Тейлор в адаптации Т.А. Немчинова) и показателей АД. Исходно высокий уровень тревоги (20–40 баллов) выявлен в 40% случаев в основной группе и 43% – в группе сравнения; средний уровень тревоги с тенденцией к высокому (15–20 баллов) выявлен в 60% случаев в основной группе и в 56,6% – в группе сравнения. К концу исследования в основной группе отмечено значимое снижение уровня тревоги на 39,39% (фон – 23,76±2,81 балла, через 2 нед – 18,83±2,75 балла, через 4 нед – 14,40,76±2,77 балла), в группе сравнения – на 3,6% (фон – 23,96±2,26 балла, через 2 нед – 23,80±2,41 балла, через 4 нед – 23,10±0,29 балла). К концу 4-й недели отмечено достоверное снижение уровня диастолического давления в основной группе (с 102,33±4,30 до 85,00±5,72 мм рт. ст.) и в группе сравнения (с 101,66±3,79 до 95,66±6,91 мм рт. ст.;  $p<0,05$ ). Снижение диастолического давления в основной группе произошло на 17,7%, в группе сравнения – на 5,9%. Включение Тенотена в комплексную терапию пациентов с ТР и АГ повышает эффективность проводимого лечения, оказывает анксиолитический и вегетостабилизирующий эффекты и способствует более быстрому наступлению гипотензивного действия [14].

В другом исследовании [15] дана оценка эффективности и переносимости комбинированной терапии антиаритмическими препаратами и препаратом Тенотен у больных с тревожно-депрессивными нарушениями и ишемической болезнью сердца (ИБС) с экстрасистолией и пароксизмальными наджелудочковыми тахикардиями. В исследование вошли 60 больных кардиологического профиля в возрасте от 42 до 79 лет, которых разделили на 2 группы: основная ( $n=30$ ; 64,4±8,6 года) группа больных принимала Тенотен (2 таблетки 3 раза в день, с последующим уменьшением до 3 таблеток в сутки) на фоне базовой терапии, контрольная ( $n=30$ ; 63,1±8,5 года) – только антиаритмическую терапию (ААТ). Динамика состояния оценивалась через 4 и 8 нед (изменялось АД, ЭКГ, холтеровское мониторирование, уровень тревоги). На фоне выраженного противотревожного эффекта Тенотена в 80% случаев отмечена положительная динамика пароксизмальных состояний (исчезновение пароксизмальных предсердных тахикардий, уменьшение суточного количества экстрасистол не менее чем на 75%); в 60% случаев отмечена положительная динамика функционального класса стенокардии в клинической картине ИБС в виде уменьшения числа и продолжительно-

сти эпизодов ишемии миокарда. Таким образом, назначение Тенотена в комбинированной терапии больных с заболеваниями ССС оказывает выраженное противотревожное действие, улучшая при этом течение основного заболевания (снижение выраженности стенокардии, нормализация сердечного ритма).

Особое значение имеет выявление у пациентов молодого и среднего возраста вегетативных нарушений, проявляющихся транзиторным повышением АД, в связи с их распространенностью и риском перехода в ГБ. К вегетативным нарушениям с транзиторным повышением АД относят «гипертензию белого халата» (ГБХ). Пациентам с ГБХ ввиду большой значимости невротической составляющей и сопутствующих вегетативных нарушений в провоцировании эпизодов АГ для адекватного реагирования на стресс показано назначение противотревожных и вегетотропных препаратов. Проведено открытое сравнительное рандомизированное клиническое исследование, целью которого была оценка эффективности и безопасности Тенотена в терапии пациентов молодого возраста с АГ, обусловленной вегетативной дисфункцией [16]. В исследование вошли 76 пациентов (21–40 лет) с диагнозом ГБХ, с признаками вегетативных нарушений и повышенным уровнем тревоги и депрессии. В основной группе ( $n=39$ ) больные принимали Тенотен (2 таблетки 3 раза в день, курсом 3 мес) на фоне базовой терапии, в группе контроля ( $n=37$ ) – базовую терапию. Динамику состояния оценивали по показателям АД и ЧСС, данным ЭКГ, результатам психологического и вегетативного тестирования. На фоне терапии Тенотеном выявлено достоверное уменьшение симптомов депрессии и тревоги, вегетативных изменений, нормализация показателей АД в сравнении с группой контроля. Таким образом, курсовое лечение Тенотеном способствует не только улучшению эмоционального фона, но и стабилизации вегетативного тонуса и нормализации показателей гемодинамики [16].

### Коррекция тревожных нарушений у больных неврологического профиля

У пациентов с персистирующим болевым синдромом наблюдается достоверное повышение уровня тревоги и депрессии, что отрицательно влияет как на течение основного заболевания, так и на качество жизни самого больного. Проведено рандомизированное исследование по оценке влияния Тенотена на выраженность ТР у больных неврологического профиля, страдающих болевыми синдромами (люмбоишалгия, радикулопатия) [17]. В одной группе ( $n=40$ ) назначали Тенотен (2 таблетки сублингвально 3 раза в день, курсом 2 мес) на фоне стандартной терапии, в другой ( $n=25$ ) – только стандартную терапию. Динамику состояния оценивали по шкале краткой оценки боли ВРП-20, по шкале качества жизни SF-36, по шкале тревоги Гамильтона, по шкале депрессии Бека. Достоверные различия между группами по уровню тревоги, по показателям качества жизни и по уровню выраженности боли отмечены на 30-й и 60-й день. Снижение уровня тревоги у пациентов, принимавших Тенотен, коррелировало со снижением уровня депрессии. Включение Тенотена в комплексную терапию затяннувшегося болевого синдрома на фоне остеохондроза позвоночника позволяет корректировать тревожно-депрессивные нарушения, что способствует снижению интенсивности болевого синдрома [17].

Проведено исследование по изучению эффективности и безопасности Тенотена в профилактическом лечении 60 больных (18–65 лет) с частой эпизодической головной болью напряжения (ЧЭГБН) [18]. В основной группе боль-

ные ( $n=30$ ) принимали Тенотен (2 таблетки 3 раза в день, курсом 3 мес) наряду с традиционными средствами купирования отдельных эпизодов головной боли, в группе сравнения ( $n=30$ ) – традиционные средства купирования отдельных эпизодов ГБН. Динамика состояния оценивалась во время, а также через 1 и 3 мес после окончания терапии. Для оценки эффективности терапии использовали визуальную аналоговую шкалу боли и напряжения перикраниальных мышц, оценку средней частоты и длительности эпизодов головной боли, шкалы тревоги Спилберга и депрессии Бека, качества жизни и качества сна, оценивали симптомы заболевания по вегетативной анкете А.М. Вейна, фиксировали частоту нежелательных явлений, общее клиническое впечатление врачей и пациентов. Применение Тенотена в качестве профилактического средства позволило снизить частоту приступов головной боли, уменьшить интенсивность головной боли во время приступов, что способствовало сокращению количества принимаемых анальгетиков.

### Опыт применения Тенотена у больных стоматологического профиля

Проведено исследование по оценке повышения эффективности лечения больных стомалгией в сочетании с коррекцией психоэмоционального состояния препаратом Тенотен [19]. Под наблюдением находилось 40 больных стомалгией в возрасте  $57,4 \pm 2,12$  года (37–78 лет). Пациенты первой группы ( $n=20$ ) получали Тенотен (первые 2 нед – 1 таблетку 3 раза в день; далее 2 нед – 1 таблетку 2 раза в день; последние 2 нед – 1 таблетку 1 раз в день) на фоне местной терапии; во второй группе ( $n=20$ ) назначали настойку валерианы и местное лечение. Динамику состояния оценивали исходно и через 1,5 мес терапии, используя шкалы личностной тревожности и описательной оценки боли. На фоне приема Тенотена уровень тревоги снизился на 40,7%, во второй группе – на 23,6%; выявлено достоверное снижение выраженности боли (с  $7,8 \pm 1,2$  до  $2,1 \pm 1,3$  балла), в сравнении с контрольной группой (с  $7,6 \pm 1,3$  до  $4,1 \pm 1,2$  балла). Использование Тенотена в комплексной терапии стомалгии способствует оптимизации лечения и улучшению качества жизни больных.

### Сравнительная оценка эффективности Тенотена

Проведено сравнительное исследование [20] у больных с АГ по оценке эффективности и переносимости терапии гипотензивными препаратами в сочетании с Тенотеном и клоназепамом. В исследование вошли 60 пациентов кардиологических стационаров с различными заболеваниями ССС, страдающих ТР. В одной группе ( $n=30$ ;  $54,1 \pm 5,2$  года) пациенты получали Тенотен (2 таблетки 3 раза в день, курсом 28 дней), в другой группе ( $n=20$ ;  $59,2 \pm 5,1$  года) – клоназепам ( $0,5$ – $1$  мг в сутки, 28 дней), в группе контроля ( $n=10$ ;  $57,9 \pm 4,8$  года) – соматотропную терапию. Динамику состояния с оценкой уровня тревоги, депрессии и функциональных нарушений оценивали на 14-й и 28-й дни терапии. Эффективность терапии Тенотеном сопоставима с таковой при назначении клоназепама. Синдром отмены после проведенного курса терапии Тенотеном не наблюдался. Психофармакологическая ценность Тенотена возрастает за счет отсутствия побочных эффектов и возможной вероятности формирования зависимости от препарата, что крайне важно для пациентов кардиологического профиля.

В рандомизированном исследовании дана сравнительная оценка эффективности и безопасности Тенотена и

тофизопама в лечении ТР у больных с заболеваниями ССС [21]. В одной группе ( $n=31$ ) пациенты получали Тенотен (1 таблетка 3 раза в день, курсом 4 нед), в другой группе ( $n=20$ ) – тофизопам (50 мг 2 раза в день, 4 нед). Динамика состояния оценивалась через 1, 2, 4 нед лечения и через 4 нед после отмены препаратов с определением уровня тревоги, общего клинического впечатления, соматического статуса. На фоне терапии Тенотеном получена более выраженная редукция симптомов тревоги и соматических симптомов (динамика АД), чем в другой группе, также дана положительная оценка общего клинического впечатления. Спектр воздействия на симптомы тревоги при заболеваниях ССС на фоне терапии Тенотеном оказался более равномерным по сравнению с тофизопамом, устойчивость клинического эффекта также была более выражена [21].

В открытом сравнительном рандомизированном клиническом исследовании в параллельных группах у пациентов травматологического профиля дана оценка клинической эффективности и безопасности Тенотена и феназепама в купировании реактивных тревожно-депрессивных состояний и профилактике развития посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) [22]. В исследование вошли 30 пациентов в возрасте 18–65 лет с травмами в результате дорожно-транспортных происшествий. В одной группе ( $n=15$ ) пациенты получали Тенотен (2 таблетки сублингвально 5 раз в день, курсом 4 нед), в другой группе ( $n=15$ ) – феназепам ( $0,25$  мг 3 раза в день, курсом 4 нед). Динамика состояния оценивалась по шкалам тревоги и депрессии, шкалам последствий травмирующего случая и глобальной клинической оценки, уровню показателей ЧСС и АД. В группе больных, принимавших Тенотен, через 4 нед отмечено достоверное снижение уровня тревоги, получена положительная динамика показателя «индекс эффективности». Проведенное исследование позволяет рекомендовать Тенотен для комплексной терапии больных травматологического профиля с выраженной тревожно-депрессивной симптоматикой с целью снижения риска развития ПТСР и профилактики невротических осложнений [22].

Важно отметить, что во всех проведенных клинических исследованиях одновременно с эффективностью оценивали и безопасность применения препарата Тенотен. Ни в одном из исследований частота нежелательных явлений в группе активного препарата не превышала таковую в группе сравнения и не повлекла за собой отмены лечения. Формирования зависимости к препарату не наблюдалось. Клинически значимых негативных изменений лабораторных показателей (клинического и биохимического анализов крови, клинического анализа мочи) на фоне приема Тенотена не выявлено.

### Заключение

Благодаря широкому спектру фармакологической активности Тенотен рекомендован при невротических и невротоподобных расстройствах с повышенной нервной напряженностью, раздражительностью, тревогой и вегетативными реакциями; психосоматических заболеваниях; при умеренно выраженных органических поражениях ЦНС, в том числе травматического происхождения, сопровождающихся неустойчивостью эмоционального фона, раздражительностью, вегетативными нарушениями. При этом отсутствие у препарата седативного и миорелаксантного эффектов позволяет назначать Тенотен лицам, чья деятельность требует повышенного внимания и быстрой психической и двигательной реакции.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Воробьева О.В., Русая В.В. Тревожные расстройства в неврологической практике. *Лечащий врач*. 2017;(5):12-6. Доступно по ссылке: <https://www.lvrach.ru/2017/05/15436718/> (Ссылка активна на 25.01.2018) [Vorob'eva OV, Rusaya VV. Anxiety disorders in neurological practice. *Lechashchii Vrach*. 2017;(5):12-6 (In Russ.). Available at: <https://www.lvrach.ru/2017/05/15436718/>].
2. Эртузун И.А. Механизмы анксиолитического и антидепрессантного действия Тенотена (экспериментальное исследование). Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Томск; 2012. Доступно по ссылке: <https://dlib.rsl.ru/viewer/01005042776#?page=1> (Ссылка активна на 25.01.2018) [Ertuzun IA. The mechanisms of anxiolytic and antidepressant actions Tenoten (experimental study) [abstract dissertation]. (In Russ.). Available at: <https://dlib.rsl.ru/viewer/01005042776#?page=1>].
3. Хакимова Г.Р., Воронина Т.А., Дугина Ю.Л., Эртузун И.А., Эпштейн О.И. Спектр фармакологических эффектов антител к белку S100 в релиз-активной форме и механизмы их реализации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(4):100-13 [Khakimova GR, Voronina TA, Dugina YuL, Ertuzun IA, Epshtein OI. Pharmacological effects of anti-S100 in release-active form and mechanisms of their realization. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(4):100-13 (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro201611641100-113
4. Трайлин А.В., Левада О.А. Белок S100B: нейробиология, значение в неврологической и психиатрической патологии. *Международный неврологический журнал*. 2009;3(1):166-72. Доступно по ссылке: <http://www.mif-ua.com/archive/issue-8053/> (Ссылка активна на 25.01.2018) [Trailin AV, Levada OA. Protein S100B: neuroscience, the importance in neurological and psychiatric disease. *Mezhdunarodnyi Nevrologicheskii Zhurnal = International Neurological Journal*. 2009;3(1):166-72 (In Russ.). Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/issue-8053/>].
5. Lasić E, Galland F, Vardjan N, Šriber J, Križaj I, Leite MC, Zorec R, Stenovec M. Time-dependent uptake and trafficking of vesicles capturing extracellular S100B in cultured rat astrocytes. *J Neurochem*. 2016 Oct;139(2):309-23. doi: 10.1111/jnc.13754
6. Шерстнев В.В., Юрасов В.В., Грудень М.А., Яковлева Н.Е., Сторожева З.И., Прошин А.Т., Пузырев А.В. Биохимические маркеры апоптоза в мозге «интактных» крыс и при центральном действии белка S100B. *Нейрохимия*. 2004;21(2):110-14. Доступно по ссылке: <http://naukarus.com/> (Ссылка активна на 25.01.2018) [Sherstnev VV, Yurasov VV, Storozheva ZI, Gruden MA, et al. The relationship between neurogligenesis and apoptosis in the brain of adult rats. *Neirokimiya = Neurochemistry*. 2004;21(2):110-14 (In Russ.). Available at: <http://naukarus.com/>].
7. Воробьева О.В., Фатеева В.В. Диваза в терапии цереброваскулярной болезни: механизм действия и показания к назначению препарата. *Психиатрия*. 2015;2:45-54. Доступно по ссылке: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23907133> (Ссылка активна на 25.01.2018) [Vorob'eva OV, Fateeva VV. Divaza in the treatment of cerebrovascular disease: the mechanism of drug action and indications to its administration. *Psikhiatriya = Psychiatry*. 2015;2:45-54 (In Russ.). Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23907133>].
8. Шавловская О.А. Применение препарата Тенотен в клинической практике. *Эффективная фармакотерапия*. 2011;20:26-32. Доступно по ссылке: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21651374> (Ссылка активна на 25.01.2018) [Shavlovskaya OA. The use of the drug Tenoten in clinical practice. *Effektivnaya Farmakoterapiya*. 2011;20:26-32 (In Russ.). Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21651374>].
9. Sandweiss AJ, Azim A, Ibraheem K, Largent-Milnes TM, Rhee P, Vanderah TW, Joseph B. Remote ischemic conditioning preserves cognition and motor coordination in a mouse model of traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg*. 2017 Jun 13. doi: 10.1097/TA.0000000000001626
10. Welch RD, Ellis M, Lewis LM, Ayaz SI, Mika VH, Millis S, Papa L. Modeling the kinetics of serum glial fibrillary acidic protein, ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase-L1, and S100b concentrations in patients with traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2017 Jun 1;34(11):1957-71. doi: 10.1089/neu.2016.4772
11. Liswati E, Wijaya A, Ranakusuma TAS. Biochemical markers for differential diagnosis of stroke: a biochemical markers study of S100b protein, neuron specific enolase (NSE), myelin basic protein (MBP), and heart-type fatty acid binding protein (H-FABP). *Indones Biomed J*. 2009;1(1):68. doi: 10.18585/inabj.v1i1.85
12. Li Y, Yu ZX, Ji MS, Yan J, Cai Y, Liu J, Yang HF, Jin ZC. A pilot study of the use of dexmedetomidine for the control of delirium by reducing the serum concentrations of brain-derived neurotrophic factor, neuron-specific enolase, and S100b in polytrauma patients. *J Intensive Care Med*. 2017 Jan 1;885066617710643. doi: 10.1177/0885066617710643
13. Инструкция по медицинскому применению препарата Тенотен. Доступно по ссылке: [http://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_33140.htm](http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_33140.htm) (Ссылка активна на 25.01.2018) [Instructions for medical use of the drug Tenoten. Available at: [http://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_33140.htm](http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_33140.htm) (In Russ.)].
14. Никольская И.Н., Гусева И.А., Близнавская Е.В., Третьякова Т.В. Роль тревожных расстройств при гипертонической болезни и возможности их коррекции. *Лечащий врач*. 2007;3:89-90. Доступно по ссылке: <https://www.lvrach.ru/2007/03/4534907/> (Ссылка активна на 25.01.2018) [Nikol'skaya IN, Guseva IA, Bliznevskaya EV, Tret'yakova TV. The role of anxiety disorders in hypertensive disease and the ways of its correction. *Lechashchii Vrach*. 2007;3:89-90 (In Russ.). Available at: <https://www.lvrach.ru/2007/03/4534907/>].
15. Матюшин Г.В., Юрин В.В., Головенкин С.Е., Савченко Е.А., Кукаев А.П. Опыт применения анксиолитического средства в терапии больных с экстрасистолией и пароксизмальными наджелудочковыми тахикардиями. *Лечащий врач*. 2009;2:76-8. Доступно по ссылке: <https://www.lvrach.ru/2009/02/7166574/> (Ссылка активна на 25.01.2018) [Matyushin GV, Yurin VV, Golovenkin SE, Savchenko EA, Kuskaev AP. The experience of using anxiolytic drugs in the treatment of patients with premature beats and paroxysmal supraventricular tachyarrhythmias. *Lechashchii Vrach*. 2009;2:76-8 (In Russ.). Available at: <https://www.lvrach.ru/2009/02/7166574/>].
16. Доронина О.Б., Цой С.В., Доронина К.С. Противотревожная терапия пациентов с «гипертонией белого халата». *Русский медицинский журнал*. 2017;25(9):596-601. Доступно по ссылке: <https://www.rmj.ru/archive/nevrologiya-9-2017/> (Ссылка активна на 25.01.2018) [Doronina OB, Tsoi SV, Doronina KS. Antianxiety therapy of patients with «white coat hypertension». *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2017; 25(9):596-601 (In Russ.). Available at: <https://www.rmj.ru/archive/nevrologiya-9-2017/>].
17. Логинов В.Г., Цурко К.И., Федулов А.С. Влияние препарата Тенотен на уровень тревоги и депрессии у пациентов с хроническим болевым синдромом при неврологических проявлениях остеохондроза позвоночника. *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа*. 2015;1(25):132-8. Доступно по ссылке: <http://neuro.cardio.recipe.by/ru/?editions=n1-25-2015> (Ссылка активна на 25.01.2018) [Loginov VG, Tsurko KI, Fedulov AS. The effect of Tenoten on levels of anxiety and depression in patients with chronic pain syndrome with neurological manifestations of osteochondrosis. *Nevrologiya i Neurokhirurgiya Vostochnaya Evropa = Neurology and Neurosurgery. The Eastern Europe*. 2015;1(25):132-8 (In Russ.). Available at: <http://neuro.cardio.recipe.by/ru/?editions=n1-25-2015>].
18. Табеева Г.Р., Фокина Н.М. Возможности превентивной терапии частой эпизодической головной боли напряжения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(1):34-9 [Tabeeva GR, Fokina NM. Possibilities of preventive therapy in frequent episodic tension-type headache. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(1):34-9 (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro20161161134-39
19. Жулев Е.Н., Тиунова Н.В., Лукиных Л.М. Коррекция психоэмоционального состояния больных стомалгией. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2015;3(152):55-7. Доступно по ссылке: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23942235> (Ссылка активна на 25.01.2018) [Zhulev EN, Tiunova NV, Lukinykh LM. Correction of psychoemotional status of patients with stomalgia. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2015;3(152):55-7 (In Russ.). Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23942235>].
20. Ромасенко Л.В., Недоступ А.В., Артюхова М.Г., Пархоменко И.М. Применение препарата Тенотен при лечении невротических расстройств у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. *Российский психиатрический журнал*. 2007;(2):81-4 [Romashenko LV, Nedostup AV, Artyukhova MG, Parkhomenko IM. Drug use Tenoten in the treatment of neurotic disorders in patients with cardiovascular diseases. *Rossiiskii Psikhicheskii Zhurnal*. 2007;(2): 81-4 (In Russ.)].
21. Ванчакова Н.П., Попов А.П. Тревожные расстройства у пациентов с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца и опыт их коррекции Тенотеном. *Поликлиника*. 2007;(2):74-8 [Vanchakova NP, Popov AP. Anxiety disorders in patients with hypertension and coronary heart disease and experience their Tenoten correction. *Poliklinika*. 2007;(2):74-8 (In Russ.)].
22. Ярыгин Н.В., Карамышева Е.И., Лукутина А.И. Использование препарата Тенотен в комплексном лечении пациентов с множественной и сочетанной травмой опорно-двигательного аппарата. *Эффективная фармакотерапия*. 2011;37:80-4. Доступно по ссылке: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21674899> (Ссылка активна на 25.01.2018) [Yarygin NV, Karamysheva EI, Lukutina AI. The use of the drug Tenoten in the complex treatment of patients with multiple and combined trauma of musculoskeletal system. *Effektivnaya Farmakoterapiya*. 2011;37:80-4 (In Russ.). Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21674899>].