

УДК 615.214

## ФАРМАКОДИНАМИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ АДАПТАЦИИ К ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ

© 2024 г. Ю. В. Вахитова\*

ФГБНУ "ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий", Москва, Россия

\*E-mail: juvv73@gmail.com

Поступила в редакцию 29.02.2024 г.

После доработки 11.03.2024 г.

Принята к публикации 12.04.2024 г.

Снижение физической и умственной работоспособности человека, возникающее при деятельности в осложненных условиях, при экстремальных воздействиях, определяет целесообразность использования в качестве средств фармакологического обеспечения процессов адаптации препаратов, направленных на патогенетически значимые для развития дистресса механизмы и мишени. Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова в течение многих лет накопил значительный опыт выполнения поисковых и прикладных разработок с целью совершенствования арсенала необходимых для адаптации лекарственных средств, превосходящих по эффективности существующие. В данном обзоре представлены разработки оригинального анксиолитика афобазола, ноотропного препарата ноопепт, антиастенического средства ладастен, средства экстренного повышения физической работоспособности локсидан. Приведены сведения о результатах новых поисковых фармакологических исследований для лечения тревожных расстройств, депрессии, посттравматических стрессовых расстройств, направленных на регуляцию центральных механизмов, обуславливающих развитие дистресса и возникающих патологий.

**Ключевые слова:** неблагоприятные факторы среды, анксиолитики, ноотропы, BDNF, ГАМК<sub>A</sub>-рецептор, миметики нейротрофинов, тирозингидроксилаза.

**DOI:** 10.31857/S0131164624040138 **EDN:** BSGULP

Из литературы известно, что адаптация здорового человека к экстремальным факторам среды требует повышения физической и умственной работоспособности, стимуляции и сохранения когнитивных функций, в определенных случаях актуальна профилактика развития посттравматических стрессовых расстройств, дисбактериоза, экстренного обезболивания. Физиологические исследования позволили определить направления фармакологической коррекции, способствующие адаптации человека к неблагоприятным условиям.

Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова (г. Москва) в течение многих лет накопил значительный опыт выполнения поисковых и прикладных разработок с целью совершенствования арсенала необходимых для адаптации лекарственных средств, превосходящих по эффективности существующие.

### Лиганд Sigma1R с анксиолитической активностью

В качестве анксиолитика предложен не-бензодиазепиновый препарат афобазол (Середенин

С.Б., Бледнов Ю.А., Савельев В.Л., Можаяева Т.Я., Рагимов Х.С., Яркова М.А. Производные 2-меркаптобензимидазола, обладающие селективной анксиолитической активностью. Патент RU 2061686 C1 от 10.06.1996 г.). В фармакогенетических исследованиях установлено, что анксиолитическое действие афобазола опосредовано предотвращением стресс-индуцированного падения связывающей способности бензодиазепинового участка ГАМК<sub>A</sub>-рецептора [1]. Феномен стресс-индуцированного падения бензодиазепиновой рецепции хорошо известен и отражает снижение трансмиссии ГАМК и, как следствие, транспорта ионов хлора, деполяризацию мембран и повышение их возбудимости, являющихся нейрорхимической основой формирования тревожных состояний, эпилептогенеза.

Прямого связывания афобазола с ГАМК<sub>A</sub>-рецепторами не было установлено, что определило поиск первичных мишеней. Анализ взаимодействий с широким кругом мембранных и внутриклеточных мишеней, выполненный в компании "Cerep" (Франция), показал, что афобазол обладает

аффинностью к белку Sigma1R, ферментам хинон-редуктазе 2 типа, моноаминоксидазе типа А и рецептору мелатонина 1 типа [2]. Взаимодействие с последней мишенью недостаточно для формирования фармакологического эффекта.

Sigma1R является шапероном эндоплазматического ретикулума, который при лигандной активации диссоциирует из комплекса с белком-шапероном BiP, транслоцируется в области плазматической, ядерной мембран и посредством белок-белковых взаимодействий регулирует конформационные изменения и функциональное состояние многих рецепторов, ферментов, ионных каналов, имеющих значение для патогенеза неврологических, психических, нейродегенеративных заболеваний [3]. Кроме того, диссоциированный BiP запускает ряд каскадов, направленных на устранение стресса эндоплазматического ретикулума и коррекции, либо элиминации неправильно свернутых белков [4].

Таким образом, можно предположить, что механизм нейротропного действия афобазола основан, прежде всего, на шаперонной активности Sigma1 рецептора, ведущей к нормализации конформации ГАМК<sub>A</sub>-рецептора, увеличению поступления ионов хлора в клетку и устранению проявлений тревоги.

В прямом эксперименте в тестах, моделирующих эмоционально-стрессовое воздействие, доказано, что анксиолитические свойства афобазола зависят от шаперона Sigma1R, поскольку его селективные антагонисты устраняли данный эффект препарата (рис. 1 [5]).

Вновь раскрытый механизм действия афобазола, опосредованный внутриклеточным шапероном Sigma1R, определяет спектральные

фармакотерапевтические характеристики препарата, в которых анксиолитический эффект соответствует бензодиазепинам, но не приводит к седации и миорелаксации [6, 7]. Эксперименты с участием здоровых добровольцев позволили сделать заключение о практической значимости афобазола для экстремальной медицины.

### Дипептидное ноотропное средство

В качестве оригинального ноотропного средства Институтом разработан препарат дипептидной структуры – ноопепт. Идея поиска заключалась в дизайне дипептидного прообраза пирacetama, что оказалось удачной находкой, так как активность ноопепта по основному – ноотропному – эффекту оказалась в 1500 выше, чем у пирacetama (Seredenin S.B., Voronina T.A., Gudashcheva T.A., Ostrovskaya R.U., Rozantsev G.G., Skoldinov A.P., Trofimov S.S., Halikas J., Garibova T.L. Biologically active N-acylprolyldipeptides having antiamnesic, antihypoxic effects. Patent 5.439.930 USA. 1995) [8]. Выявленные механизмы действия ноопепта включают повышение содержания NGF и BDNF, холино-позитивные свойства на поведенческом и нейрональном уровне, снижение оксидативного стресса и усиление активности антиоксидантных систем, угнетение стресс-индуцированных киназ pSAPK/JNK и pERK1 и ряд других эффектов [9, 10]. Установлена способность ноопепта увеличивать ДНК-связывающую активность HIF-1 – фактора, индуцированного гипоксией, что, с учетом функциональной значимости генов, регулируемых данным транскрипционным фактором, следует отнести к первичному механизму, обуславливающему выявленные ранее нейробиологические и фармакологические эффекты. Механизм HIF-1

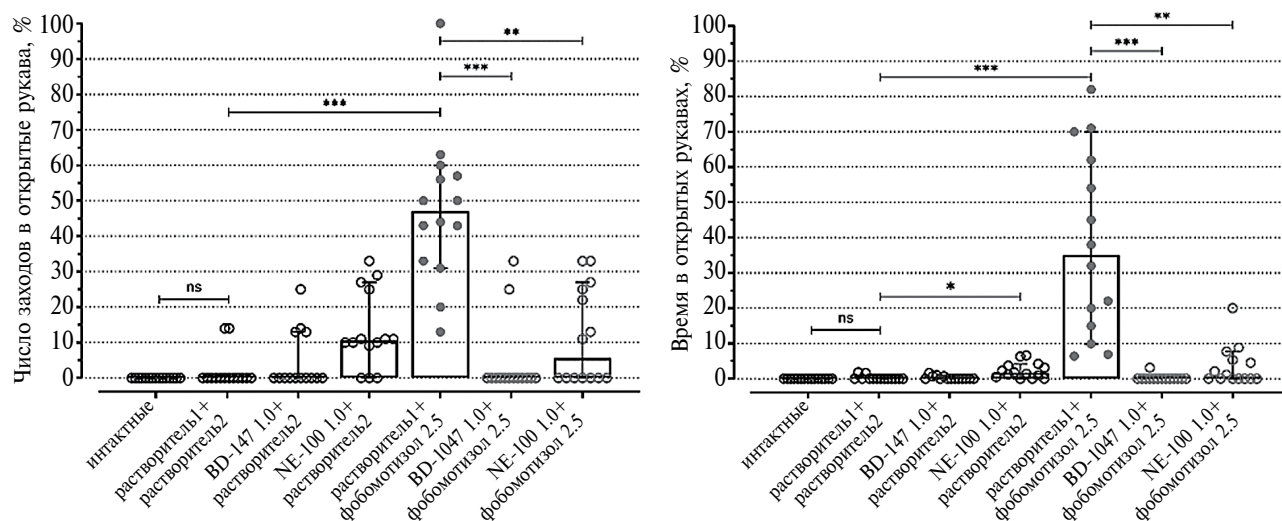


Рис. 1. Анксиолитический эффект афобазола зависит от шаперона Sigma1R (по [5]).

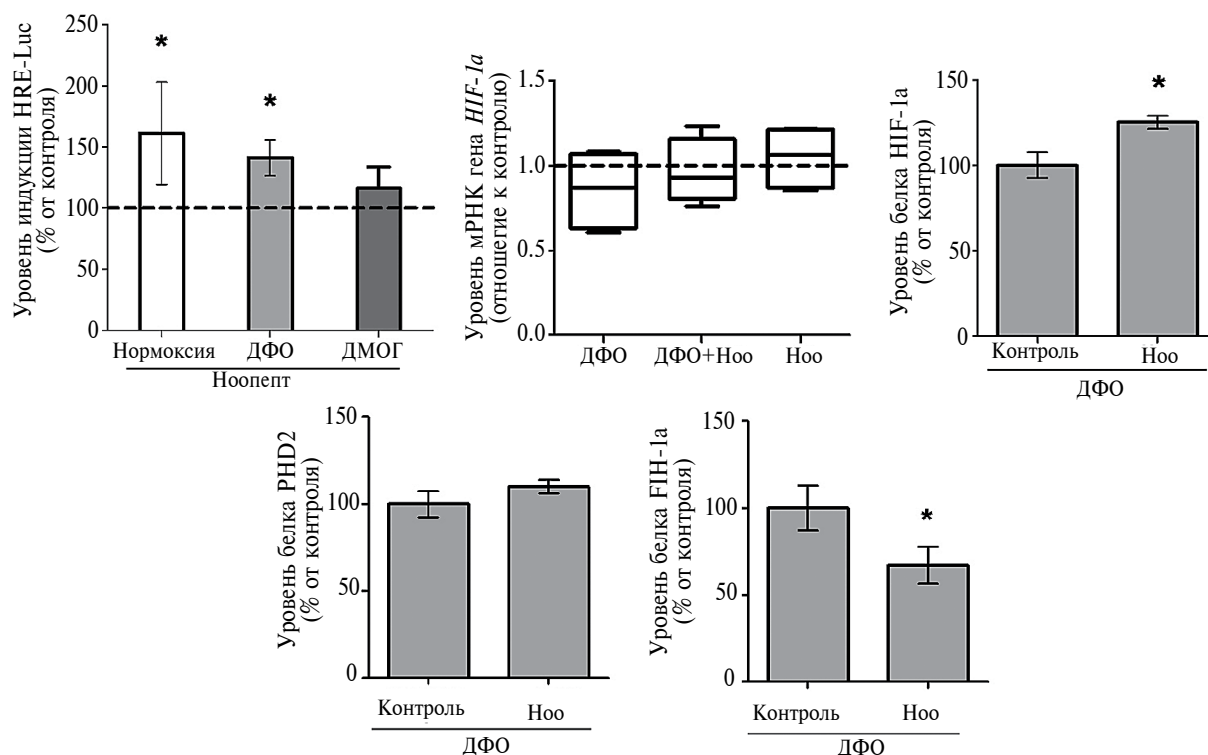


Рис. 2. Механизмы HIF-1 позитивного действия Ноопепта (по [11]).

позитивного действия связан со стабилизацией кислород-чувствительной субъединицы HIF-1α за счет ингибирования фермента пролилгидроксилазы и белка – FIH-1, обеспечивающего регуляцию транскрипционной активности данного фактора (рис. 2 [11]). В аспекте адаптации особенно важно позитивное влияние при гипоксии, являющейся этиологическим фактором деятельности в экстремальных условиях. В ряде исследований на здоровых добровольцах доказано, что ноопепт способствует оптимизации операторской деятельности.

#### Средства повышения физической и умственной работоспособности

Антиастеническое средство, производное аминоадамантана, ладастен первично разрабатывался в качестве психостимулятора, однако по выраженности психостимулирующего действия значительно уступал сиднокарбу (Вальдман А.В., Зайцева Н.М., Климова Н.В. и др. Авторское свидетельство СССР № 860446 "Замещенные N-адамантаны, проявляющие психостимулирующую активность" // Бюллетень изобретений. 1993, № 43-44; Морозов И.С., Арцимович Н.Г., Фадеева Т.А. и др. Патент СССР 1826906 "Иммуностимулирующее средство бромантан" // Бюллетень изобретений. 1993, № 25).

Новый спектр фармакологических свойств ладастена был раскрыт в фармакогенетических исследованиях, показавших, что ладастен стимулировал спонтанную двигательную активность мышей C57Bl/6 с активным типом поведения, не вызывая подобного эффекта у пассивных мышей линии Balb/C. В тоже время, в эмоционально-негативных условиях в тесте "открытое поле", приподнятом крестообразном лабиринте, психостимулирующий эффект ладастена сохранялся в отношении мышей линии C57Bl/6, тогда как у мышей Balb/C совокупность поведенческих данных демонстрировала анксиолитический эффект [12, 13] (Середенин С.Б., Яркова М.А., Бадыштов Б.А., Пятин Б.М., Авдюнина Н.И., Морозов И.С., Воронина Т.А., Незнамов Г.Г. Патент Российской Федерации № 2175229. Анксиолитическое средство // Бюллетень изобретений № 30 - 27.10.2001).

Нейрохимическими исследованиями показано, что психостимулирующее действие ладастена обусловлено активацией дофаминергической нейротрансдачи, однако механизм дофаминпозитивного эффекта оставался неясным [14, 15]. Оказалось, что ладастен обладает способностью индуцировать *de novo* синтез тирозингидроксилазы и дофамина в области вентральной покрышки, что подтверждается динамикой уровня дофамина L-ДОФА в прилежащем ядре и совпадает с максимумом проявления поведенческих эффектов ладастена. Такая

же динамика отмечена в гипоталамусе и стриатуме [16]. Таким образом, способность ладастена индуцировать *de novo* биосинтез катехоламинов, детектируемый по накоплению L-ДОФА, определяет, во-первых, длительность эффектов препарата, а, во-вторых, “неистощающий” тип действия ладастена, выгодно отличающий его от амфетамина.

Последующие фармакогеномные исследования выявили в качестве дополнительной мишени ладастена транспортер ГАМК (GAT3) [17], снижение экспрессии которого ведет к ингибированию обратного захвата нейромедиатора, увеличению ГАМК в синаптической щели, что согласуется с показанным ранее нормализующим эффектом ладастена на функциональную активность бензодиазепинового участка ГАМК<sub>A</sub>-рецептора и объясняет механизмы анксиолитического действия ладастена [18].

Доказательство увеличения *de novo* синтеза катехоламинов ладастеном позволило обосновать создание комбинированного препарата для экстренного повышения умственной и физической работоспособности в осложненных и экстремальных условиях, сопровождающихся психоэмоциональной нагрузкой. Таким препаратом стал психостимулятор локсидан — комбинация ладастена и мезокарба в низких дозах (Середенин С.Б., Бадыштов Б.А., Воронина Т.А., Незнамов Г.Г., Козловская М.М., Левина М.Н., Рыбина И.В., Яркова М.А., Пятин Б.М. Психостимулирующее средство / Патент на изобретение RU 2261709 С2, 10.10.2005) [19].

Более выраженное влияние локсидана на физическую работоспособность по сравнению с входящими в его состав действующими веществами, а также длительность эффекта и неистощающий тип действия определяются влиянием на различные этапы дофаминергической нейротрансмиссии. Так, мезокарб увеличивает содержание дофамина в мезолимбических областях мозга, формирующих систему награды, за счет угнетения обратного захвата дофамина, что приводит к истощению его везикулярных запасов в пресинаптических окончаниях (истощающий эффект, характерный для фенилалкиламиновых психостимуляторов, эффект сиднокарба длится, в среднем, 3–4 ч и сопровождается при нагрузках истощением и снижением физической и умственной работоспособности). Ладастен за счет влияния на тирозингидроксилазу способствует *de novo* синтезу нейромедиатора и восполнению депо катехоламинов, опустошенных в результате действия мезокарба, что определяет пролонгацию психостимулирующего действия без выраженного эффекта истощения.

Таким образом, рассмотренная в настоящем обзоре группа препаратов продемонстрировала ряд

преимуществ по сравнению с препаратами амфетаминового, бензодиазепинового ряда.

### Низкомолекулярный лиганд TrkB рецепторов с нейропротективной и антидепрессивной активностью

Новый этап в решении задач Института по созданию оригинальных препаратов с анксиолитической, антидепрессивной, нейропротекторной активностью связан с разработкой низкомолекулярных пептидных миметиков нейротрофинов, в частности — мозгового нейротрофического фактора (BDNF). Дизайн этих молекул основан на аминокислотной последовательности наиболее экспонированных петель нейротрофинов, являющихся природными фармакофорами и опосредующими взаимодействие с соответствующими тирозинкиназными рецепторами [20].

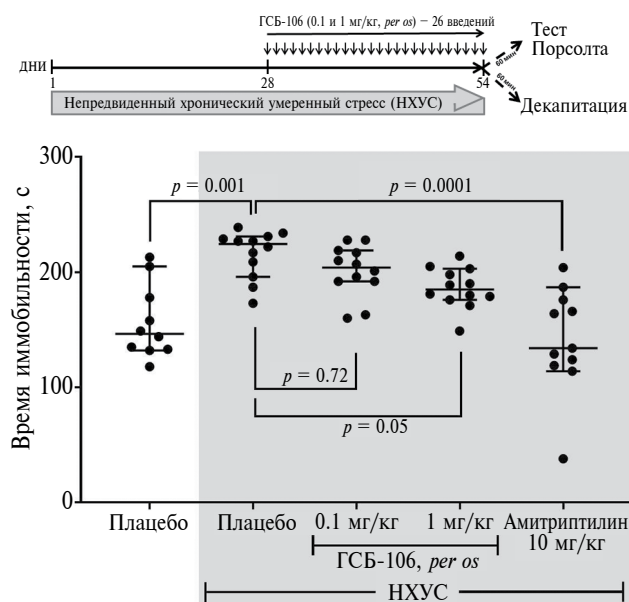
В Отделе химии лекарственных средств Института фармакологии им. В.В. Закусова сконструированы и синтезированы соединения — низкомолекулярные лиганды TrkB, среди которых наиболее активным с точки зрения активации TrkB рецепторов и оптимальности фармакокинетических характеристик оказался миметик 4-й петли BDNF с лабораторным шифром ГСБ-106 (Середенин С.Б., Гудашева Т.А. Дипептидные миметики нейротрофинов NGF И BDNF / Патент на изобретение RU 2410392 С2, 27.01.2011), спектр фармакологических свойств которого подробно изучен сотрудниками Института [21].

Для малых миметиков эндогенных веществ, разрабатываемых в качестве лекарственных средств, необходимо доказать, что эти соединения способны имитировать клеточные эффекты полноразмерной молекулы и то, что эти эффекты реализуются посредством специфических для данных соединений путей передачи сигнала.

Показано, что в клеточных моделях с дефицитом экзогенной трофической поддержки ГСБ-106 поддерживает выживаемость клеток; активирует TrkB рецептор и ключевые протеинкиназы сигнальных путей, сопряженных с TrkB-рецептором [22].

Важным с точки зрения доказательства имитации клеточных эффектов BDNF ГСБ-106 является то, что соединение инактивирует проапоптотический белок BAD и каспазы 3/7, являющийся ключевым в опосредовании цитопротекторного действия природных нейротрофинов [23], причем данный эффект зависит от активации TrkB рецептора и киназы Akt, непосредственно регулирующей белок BAD [24].

Известно, что патогенез стресс-индуцированных тревожно-депрессивных, когнитивных расстройств, посттравматических стрессовых



**Рис. 3.** ГСБ-106 ослабляет депрессивно-подобное поведение в тесте Порсолта на модели непредвиденного хронического умеренного стресса на мышах BALB/C (по [30]).

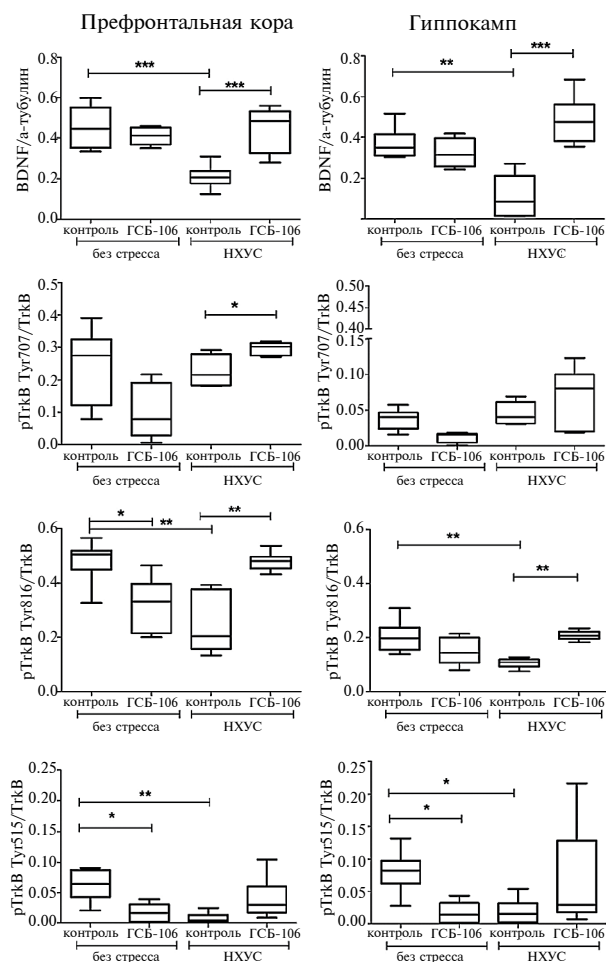
расстройств, некоторых нейродегенеративных заболеваний сопряжен с нарушением процессов нейропластичности, ключевым для реализации которых является дефицит нейротрофинов, в частности BDNF сопряженных с TrkB-рецептором путей передачи сигнала [25].

ГСБ-106 обладает выраженными антидепрессивными свойствами, установленными в батарее поведенческих стрессов и моделей [26–29]. В трансляционной модели непредвиденного хронического умеренного стресса установлено антидепрессивное действие ГСБ-106, сопоставимое с эффектом амитриптилина, но в дозах, в 10 раз меньших, чем препарат сравнения (рис. 3 [30]).

В условиях этой модели показано, что антидепрессивные свойства ГСБ-106 сопряжены с повышением уровня BDNF в префронтальной коре и гиппокампе, сниженного вследствие продолжительного стрессирования животных (рис. 4 [30]). В условиях этой модели ГСБ-106 вызывал активацию TrkB рецептора, усиливая фосфорилирование рецептора по остаткам тирозина, специфичным для эффектов известных антидепрессантов независимо от механизмов их действия, — фосфорилирование по тирозину в положении 706/707 — расположенного в каталитическом домене и отражающего лигандную активацию рецептора и по положению тирозина 816, сопряженного с фосфолипазой C и активацией соответствующего сигнального каскада [30]. Так же как и для большинства известных антидепрессантов не установлено изменений

фосфорилирования тирозина по положению 515, связанного с белком Shc и активацией митоген-активируемого и IP3-регулируемого пути передачи сигнала [31, 32].

На данный момент сформированы представления о фармакодинамике как классических (преимущественно, моноаминергических), так и быстроедействующих антидепрессантов (кетамин), которые независимо от первичной мишени их действия вызывают либо зависимое от активности высвобождение BDNF, либо рецепторно-регулируемый *de novo* синтез BDNF. Высвободившийся/вновь синтезированный BDNF активирует TrkB рецептор и сопряженные MAPK/ERK-, IP3/AKT, PLCγ-пути передачи сигнала. Регулируемая AKT-киназой активация mTOR пути вызывает *de novo* синтез BDNF, последующую активацию рецептора и способствует длительному поддержанию синтеза BDNF и запускаемых BDNF процессов нейропластичности. В частности, посредством TrkB/AKT/



**Рис. 4.** Антидепрессивное действие ГСБ-106 опосредовано сайт-специфичным фосфорилированием и активацией TrkB рецептора (по [30]).

mTOR сигналинга запускается синтез белков, участвующих в формировании дендритных шипиков, синапсов, арборизации дендритного и аксонального дерева [33].

ГСБ-106, как было показано в клеточных моделях, в поведенческих моделях депрессивно-подобного состояния, непосредственно активирует TrkB рецептор и запускает синтез белков, необходимых для поддержания процессов нейропластичности, подтверждая гипотезу о возможности малых миметиков нейротрофинов имитировать эффекты нативного нейротрофина и являться основой для разработки лекарств для широкого круга заболеваний, патогенез которых связан с дефицитом нейротрофинов или нарушениями связанных сигнальных путей.

Следует отметить, что разработки Института по миметикам нейротрофинов запатентованы в РФ, США, КНР, Индии и Евросоюзе.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленные в обзоре, разработанные в Институте лекарственные средства, вследствие воздействия на различные, патогенетически значимые для развития дистресса механизмы и мишени, могут быть использованы для поддержания адаптивных реакций организма, купирования и профилактики стресс-индуцированных состояний и заболеваний, в которых стрессовые реакции являются этиопатогенетическим фактором.

**Финансирование работы.** Данная работа выполнена в рамках темы государственного задания № FGFG-2022-0001 (ФГБНУ "ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий", г. Москва).

**Конфликт интересов.** Автор данной работы заявляет, что у нее нет конфликта интересов.

**Благодарности.** Автор выражает благодарность к.б.н. Л.Ф. Зайнуллиной за помощь в подготовке иллюстративного материала.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Середенин С.Б., Воронина Т.А., Незнамов Г.Г. и др. Фармакогенетическая концепция анксиоселективного эффекта // Вестн. Росс. Акад. Мед. наук. 1998. № 11. С. 3.
2. Середенин С.Б., Воронин М.В. Нейрорецепторные механизмы действия афобазола // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2009. Т. 72. № 1. С. 3.
3. Su T.P., Su T.C., Nakamura Y., Tsai S.Y. The Sigma-1 receptor as a pluripotent modulator in living systems // Trends Pharmacol. Sci. 2016. V. 37. № 4. P. 262.
4. Pobre K.F.R., Poet G.J., Hendershot L.M. The endoplasmic reticulum (ER) chaperone BiP is a master regulator of ER functions: Getting by with a little help from ERdj friends // J. Biol. Chem. 2019. V. 294. № 6. P. 2098.
5. Voronin M.V., Vakhitova Y.V., Tsypysheva I.P. et al. Involvement of chaperone Sigma1R in the anxiolytic effect of fabomotizole // Int. J. Mol. Sci. 2021. V. 22. № 11. P. 5455.
6. Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Чумаков Д.В. и др. Результаты клинического изучения селективного анксиолитика афобазол // Эксп. и клин. фармакол. 2001. Т. 64. № 2. С. 15.
7. Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Чумаков Д.В., Маметова Л.Э. Новый селективный анксиолитик афобазол // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005. Т. 105. № 4. С. 35.
8. Гудашева Т.А. Теоретические основы и технологии создания дипептидных лекарств // Изв. АН. Сер. хим. 2015. № 9. С. 2012.
9. Островская Р.У., Гудашева Т.А., Воронина Т.А., Середенин С.Б. Оригинальный ноотропный и нейропротективный препарат ноопепт // Эксп. и клин. фармакол. 2002. Т. 65. № 5. С. 66.
10. Островская Р.У., Гудашева Т.А. Дипептидный препарат Ноопепт: дизайн, фармакологические свойства и механизм действия // Эксп. и клин. фармакол. 2021. Т. 84. № 2. С. 41.
11. Зайнуллина Л.Ф., Иванова Т.В., Садовников С.В. и др. Ноотропное средство ноопепт активирует транскрипционный фактор HIF-1 // Доклады Российской академии наук. 2020. Т. 494. № 1. С. 527.
12. Середенин С.Б., Мирамедова А.Г. Анализ спектра фармакологических свойств бромантана // Бюл. эксп. биол. мед. 1999. № 11. С. 529.
13. Середенин С.Б., Мирамедова А.Г., Козловская М.М. Влияние бромантана на поведение инбредных линий мышей с различными фенотипами эмоционально-стрессовой реакции // Эксп. и клин. фармакол. 1999. Т. 62. № 3. С. 3.
14. Мирошниченко И.И., Кудрин В.С., Сергеева С.А. и др. Влияние бромантана на дофамин- и серотонинергическую систему головного мозга крыс // Эксп. и клин. фармакол. 1995. Т. 58. № 4. С. 8.
15. Грехова Т.В., Гайнетдинов Р.Р., Сотникова Т.Д. и др. Эффект нового иммуностимулятора с психостимулирующим действием бромантана на высвобождение и метаболизм дофамина в дорсальном стриатуме свободноподвижных крыс: микродиагностическое исследование // Бюл. эксп. биол. мед. 1995. № 3. С. 302.
16. Вахитова Ю.В., Ямиданов Р.С., Середенин С.Б. Ладастен индуцирует экспрессию генов, регулирующих биосинтез дофамина в различных структурах

- мозга крыс // Эксп. и клин. фармакол. 2004. Т. 67. № 4. С. 7.
17. Вахитова Ю.В., Ямиданов Р.С., Вахитов В.А., Середенин С.Б. Анализ изменений экспрессии генов в головном мозге крыс после однократного воздействия производного 2-аминоадамонтана с использованием кДНК макрочипов // Молекуляр. Биология. 2005. Т. 39. № 2. С. 276.
  18. Яркова М.А., Воронин М.В., Середенин С.Б. Изучение механизма действия ладастена // Эксп. и клин. фармакол. 2005. Т. 68. № 3. С. 3.
  19. Ченур С.В., Фатеев И.В., Шустов Е.Б. и др. Локсидан – психостимулятор нового поколения // Эксп. и клин. фармакол. 2021. Т. 84. № 2. С. 84.
  20. Гудашева Т.А., Тарасюк А.В., Помогайбо С.В. и др. Дизайн и синтез дипептидных миметиков мозгового нейротрофического фактора // Биоорганическая химия. 2012. Т. 38. № 3. С. 280.
  21. Gudasheva T.A., Povarnina P.Y., Tarasiuk A.V., Seredenin S.B. Low-molecular mimetics of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor: design and pharmacological properties // Med. Res. Rev. 2020. V. 41. № 5. P. 2746.
  22. Зайнуллина Л.Ф., Гудашева Т.А., Вахитова Ю.В., Середенин С.Б. Низкомолекулярное соединение ГСБ-106 имитирует клеточные эффекты BDNF в условиях сывороточной депривации // Доклады Академии наук. 2019. Т. 489. № 5. С. 82.
  23. Brunet A., Datta S.R., Greenberg M.E. Transcription-dependent and -independent control of neuronal survival by the PI3K-Akt signaling pathway // Curr. Opin. Neurobiol. 2001. V. 11. № 3. P. 297.
  24. Zainullina L.F., Vakhitova Y.V., Lusta A.Y. et al. Dimeric mimetic of BDNF loop 4 promotes survival of serum-deprived cell through TrkB-dependent apoptosis suppression // Sci. Rep. 2021. V. 11. № 1. P. 7781.
  25. Duman R.S., Monteggia L.M. A neurotrophic model for stress-related mood disorders // Biol. Psychiatry. 2006. V. 59. № 12. P. 1116.
  26. Середенин С.Б., Воронина Т.А., Гудашева Т.А. и др. Антидепрессивный эффект оригинального низкомолекулярного миметика BDNF, димерного дипептида ГСБ-106 // Acta Naturae. 2013. Т. 5. № 4. С. 116.
  27. Поварнина П.Ю., Гарибова Т.Л., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Дипептидный миметик мозгового нейротрофического фактора обладает свойствами антидепрессанта при пероральном введении // Acta Naturae. 2018. Т. 10. № 3. С. 88.
  28. Gudasheva T.A., Tallero A.V., Mezhlumyan A.G. et al. Low-molecular weight BDNF mimetic, dimeric dipeptide GSB-106, reverses depressive symptoms in mouse chronic social defeat stress // Biomolecules. 2021. V. 11. № 2. P. 252.
  29. Tallero A.V., Mezhlumyan A.G., Yarkova M.A. и др. Эффекты оригинальных соединений ГСБ-106, ГМЛ-3 и ГЗК-111 на экспериментальной модели ангедонии, индуцированной липополисахаридом // Хим. Фарм. Журн. 2021. Т. 55. № 2. С. 3.
  30. Vakhitova Y.V., Kalinina T.S., Zainullina L.F. et al. Analysis of antidepressant-like effects and action mechanisms of GSB-106, a small molecule, affecting the TrkB signaling // Int. J. Mol. Sci. 2021. V. 22. № 24. P. 13381.
  31. Saarelainen T., Hendolin P., Lucas G. et al. Activation of the trkb neurotrophin receptor is induced by antidepressant drugs and is required for antidepressant-induced behavioral effects // J. Neurosci. 2003. V. 23. № 1. P. 349.
  32. Rantamäki T., Hendolin P., Kankaanpää A. et al. Pharmacologically diverse antidepressants rapidly activate brain-derived neurotrophic factor receptor TrkB and induce phospholipase-cgamma signaling pathways in mouse brain // Neuropsychopharmacology. 2007. V. 32. № 10. P. 2152.
  33. Castrén E., Monteggia L.M. Brain-derived neurotrophic factor signaling in depression and antidepressant action // Biol. Psychiatry. 2021. V. 90. № 2. P. 128.

## REFERENCES

1. Seredenin S.B., Voronina T.A., Neznamov G.G. et al. Pharmacogenetic concept of anxiolytic effect // Ann. Russ. Acad. Med. Sci. 1998. № 11. P. 3.
2. Seredenin S.B., Voronin M.V. [Neuroreceptor mechanisms of the afobazole effect] // Eksp. Klin. Farmakol. 2009. V. 72. № 1. P. 3.
3. Su T.P., Su T.C., Nakamura Y., Tsai S.Y. The Sigma-1 receptor as a pluripotent modulator in living systems // Trends Pharmacol. Sci. 2016. V. 37. № 4. P. 262.
4. Pobre K.F.R., Poet G.J., Hendershot L.M. The endoplasmic reticulum (ER) chaperone BiP is a master regulator of ER functions: Getting by with a little help from ERdj friends // J. Biol. Chem. 2019. V. 294. № 6. P. 2098.
5. Voronin M.V., Vakhitova Y.V., Tsypysheva I.P. et al. Involvement of chaperone Sigma1R in the anxiolytic effect of fabomotizole // Int. J. Mol. Sci. 2021. V. 22. № 11. P. 5455.
6. Neznamov G.G., Sinyukov S.A., Chumakov D.V. et al. [The results of the clinical trial of the selective anxiolytic drug afobazole] // Eksp. Klin. Farmakol. 2001. V. 64. № 2. P. 15.
7. Neznamov G.G., Syunyakov S.A., Chumakov D.V., Mametova L.E. [Aphobazol - new selective anxiolytic drug] // Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S.S. Korsakova. 2005. V. 105. № 4. P. 35.

8. *Gudasheva T.A.* Theoretical grounds and technologies for dipeptide drug development // *Russ. Chem. Bull.* 2015. V. 64. № 9. P. 2012.
9. *Ostrovskaya R.U., Gudasheva T.A., Voronina T.A., Seredenin S.B.* [The original novel nootropic and neuroprotective agent noopept] // *Eksp. Klin. Farmakol.* 2002. V. 65. № 5. P. 66.
10. *Ostrovskaya R.U., Gudasheva T.A.* [Dipeptide drug noopept: design, pharmacological properties and mechanism of action] // *Eksp. Klin. Farmakol.* 2021. V. 84. № 2. P. 41.
11. *Zainullina L.F., Ivanova T.V., Sadovnikov S.V. et al.* Cognitive enhancer noopept activates transcription factor HIF-1 // *Dokl. Biochem. Biophys.* 2020. V. 494. № 1. P. 256.
12. *Seredenin S.B., Miramedova A.G.* Analysis of bromantane pharmacological spectrum // *Bull. Exp. Biol. Med.* 1999. V. 128. № 5. P. 1116.
13. *Seredenin S.B., Miramedova A.G., Kozlovskaya M.M.* [The influence of bromantane on the behavior of inbred strains of mice with different phenotypes of emotional stress response] // *Eksp. Klin. Farmakol.* 1999. V. 62. № 3. P. 3.
14. *Miroshnichenko I.I., Kudrin V.S., Sergeeva S.A. et al.* [The effect of bromantane on the dopamine and serotonergic system of the brain of rats] // *Eksp. Klin. Farmakol.* 1995. V. 58. № 4. P. 8.
15. *Grekhova T.V., Gainetdinov R.R., Sotnikova T.D. et al.* Effect of bromantane, a new immunostimulating agent with psychostimulating activity, on the release and metabolism of dopamine in the striatum of freely moving rats. a microdialysis study // *Bull. Exp. Biol. Med.* 1995. V. 119. № 3. P. 294.
16. *Vakhitova Iu.V., Iamidanov R.S., Seredenin S.B.* [Ladasten induces the expression of genes regulating dopamine biosynthesis in various structures of rat brain] // *Eksp. Klin. Farmakol.* 2004. V. 67. № 4. P. 7.
17. *Vakhitova Yu.V., Yamidanov R.S., Vakhitov V.A., Seredenin S.B.* cDNA macroarray analysis of gene expression changes in rat brain after a single administration of a 2-aminoadamantane derivative // *Mol. Biol.* 2005. V. 39. № 2. P. 244.
18. *Iarkova M.A., Voronin M.V., Seredenin S.B.* [Studying the mechanisms of ladasten action] // *Eksp. Klin. Farmakol.* 2005. V. 68. № 3. P. 3.
19. *Chepur S.V., Fateev I.V., Shustov E.B. et al.* [Loxidan: psychostimulant of new generation] // *Eksp. Klin. Farmakol.* 2021. V. 84. № 2. P. 84.
20. *Gudasheva T.A., Tarasiuk A.V., Pomogaibo S.V. et al.* Design and synthesis of dipeptide mimetics of brain-derived neurotrophic factor // *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2012. V. 38. № 3. P. 280.
21. *Gudasheva T.A., Povarnina P.Y., Tarasiuk A.V., Seredenin S.B.* Low-molecular mimetics of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor: design and pharmacological properties // *Med. Res. Rev.* 2020. V. 41. № 5. P. 2746.
22. *Zainullina L.F., Gudasheva T.A., Vakhitova Y.V., Seredenin S.B.* Low-molecular-weight compound GSB-106 mimics the cellular effects of BDNF after serum deprivation // *Dokl. Biochem. Biophys.* 2019. V. 489. № 1. P. 396.
23. *Brunet A., Datta S.R., Greenberg M.E.* Transcription-dependent and -independent control of neuronal survival by the PI3K-Akt signaling pathway // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2001. V. 11. № 3. P. 297.
24. *Zainullina L.F., Vakhitova Y.V., Lusta A.Y. et al.* Dimeric mimetic of BDNF loop 4 promotes survival of serum-deprived cell through TrkB-dependent apoptosis suppression // *Sci. Rep.* 2021. V. 11. № 1. P. 7781.
25. *Duman R.S., Monteggia L.M.* A neurotrophic model for stress-related mood disorders // *Biol. Psychiatry.* 2006. V. 59. № 12. P. 1116.
26. *Seredenin S.B., Voronina T.A., Gudasheva T.A. et al.* Antidepressant effect of dimeric dipeptide GSB-106, an original low-molecular weight mimetic of BDNF // *Acta Naturae.* 2013. V. 5. № 4. P. 105.
27. *Povarnina P.Yu., Garibova T.L., Gudasheva T.A., Seredenin S.B.* Antidepressant effect of an orally administered dipeptide mimetic of the brain-derived neurotrophic factor // *Acta Naturae.* 2018. V. 10. № 3. P. 81.
28. *Gudasheva T.A., Tallerova A.V., Mezhlumyan A.G. et al.* Low-molecular weight BDNF mimetic, dimeric dipeptide GSB-106, reverses depressive symptoms in mouse chronic social defeat stress // *Biomolecules.* 2021. V. 11. № 2. P. 252.
29. *Tallerova A.V., Mezhlumyan A.G., Yarkova M.A. et al.* Effects of original compounds GSB-106, GML-3, and GZK-111 in an experimental lipopolysaccharide-induced anhedonia model // *Pharm. Chem. J.* 2021. V. 55. № 2. P. 101.
30. *Vakhitova Y.V., Kalinina T.S., Zainullina L.F. et al.* Analysis of antidepressant-like effects and action mechanisms of GSB-106, a small molecule, affecting the TrkB signaling // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. № 24. P. 13381.
31. *Saarelainen T., Hendolin P., Lucas G. et al.* Activation of the trkb neurotrophin receptor is induced by antidepressant drugs and is required for antidepressant-induced behavioral effects // *J. Neurosci.* 2003. V. 23. № 1. P. 349.
32. *Rantamäki T., Hendolin P., Kankaanpää A. et al.* Pharmacologically diverse antidepressants rapidly activate brain-derived neurotrophic factor receptor TrkB and induce phospholipase-cgamma signaling pathways in mouse brain // *Neuropsychopharmacology.* 2007. V. 32. № 10. P. 2152.

33. *Castrén E., Monteggia L.M.* Brain-derived neurotrophic factor signaling in depression and antidepressant action // *Biol. Psychiatry*. 2021. V. 90. № 2. P. 128.

## **Pharmacodynamics of Drugs Adaptation to Activity in Extreme Conditions**

**Yu. V. Vakhitova\***

*Federal Research Center for Innovative and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russia*

*\*E-mail: juvv73@gmail.com*

A decrease in a person's physical and mental performance, which occurs during activity in complicated conditions, under extreme influences, determines the advisability of using drugs aimed at pathogenetically significant mechanisms and targets for the development of distress as means of pharmacological support for adaptation processes. V.V. Zakusov Research Institute of pharmacology, over the course of many years, has accumulated significant experience in performing research and applied developments in order to improve the arsenal of medicines necessary for adaptation that are superior in effectiveness to existing ones. The review presents the developments of the original anxiolytic Afobazole, the nootropic drug Noopept, the antiasthenic drug Ladasten, and the drug Loxidan, an emergency means of increasing physical performance. Information is provided on the results of new exploratory pharmacological studies for the treatment of anxiety disorders, depression, post-traumatic stress disorders, aimed at regulating the central mechanisms that determine the development of distress and emerging pathologies.

*Keywords:* adverse environmental factors, anxiolytics, nootropics, BDNF, GABAA receptor, neurotrophin mimetics, tyrosine hydroxylase.