

Нейростероиды: возможности терапии тревожных расстройств

В.Э. Медведев¹, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФНМО МИ РУДН имени Патриса Лумумбы;

О.В. Котова^{1,2}, кандидат медицинских наук, врач-невролог, психиатр, доцент кафедры психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии; вице-президент Международного общества «Стресс под контролем»;

А.А. Беляев³, невролог, младший научный сотрудник отделения неотложной сосудистой хирургии, НИИ СП им. Н.В. Склифосовского.

¹ Факультет непрерывного медицинского образования Медицинского института РУДН имени Патриса Лумумбы (117198, РФ, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 21);

² Международное общество «Стресс под контролем» (115573, РФ, Москва, ул. Мусы Джалиля, д. 40);

³ ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (129090, РФ, Москва, Большая Сухареvская площадь, д. 3).

Распространенность тревожных расстройств значительная. Эпидемиологические исследования показывают относительно высокое соотношение распространенности тревожных расстройств в течение 1 года к продолжительности жизни, что указывает на хронический, рецидивирующий характер расстройств. Тревога связана с повышенным риском последующих сердечно-сосудистых заболеваний (соотношение рисков 1 : 5), инсульта, диабета, артрита и заболеваний легких, а также часто коморбидна с депрессивным, биполярным, обсессивно-компульсивным, посттравматическим стрессовым расстройствами и злоупотреблением психоактивными веществами. Снижение бремени болезней, связанного с тревожными расстройствами, эффективнее всего достигается путем своевременного выявления заболевания и назначения адекватного лечения. Психотерапия и анксиолитические препараты эффективны не всегда. В связи с чем класс противотревожных препаратов постоянно пополняется новыми средствами, среди которых небензодиазепиновый анксиолитик с особым механизмом действия — этифоксин (Стрезам®), являющийся одновременно позитивным аллостерическим модулятором ГАМК-А рецепторов и мощным индуктором биосинтеза нейростероидов в головном мозге. Этифоксин эффективен не только при тревожных расстройствах, но и в составе комплексной терапии хронических болевых синдромов, алкоголизма и алкогольного абстинентного синдрома, расстройств адаптации, депрессивных состояний, особенно протекающих с явлениями коморбидной тревоги, эпилепсии, синдрома раздраженного кишечника. Этифоксин хорошо переносится и по сравнению с препаратами из группы бензодиазепинов, реже вызывает седацию, положительно влияет на когнитивные функции, не вызывает привыкания и синдром отмены.

Ключевые слова: тревожные расстройства, лечение тревожных расстройств, нейростероиды, этифоксин.

Neurosteroids: the possibilities of therapy for anxiety disorders

V.E. Medvedev¹, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Pathology of the Patrice Lumumba National Research Institute of Medical Sciences;

O.V. Kotova^{1,2}, Candidate of Medical Sciences, neurologist, psychiatrist, psychotherapist, Associate Professor of the Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Pathology; Vice-President of the International Society “Stress under Control”;

A.A. Belyaev³, Neurologist, Junior Researcher at the Department of Emergency Vascular Surgery.

¹ Faculty of Continuing Medical Education of the Patrice Lumumba RUDN Medical Institute (21 Miklukho-Maklaya str., Moscow, RF, 117198);

² The International Society “Stress under Control” (40 Musa Jalil str., Moscow, RF, 115573);

³ GBUZ “Research Institute of SP named after N.V. Sklifosovsky DZM” (3 Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow, RF, 129090).

The prevalence of anxiety disorders is significant. Epidemiological studies show a relatively high ratio of the prevalence of anxiety disorders within 1 year to life expectancy, which indicates a chronic, recurrent nature of the disorders. Anxiety is associated with an increased risk of subsequent cardiovascular diseases (risk ratio 1:5), stroke, diabetes, arthritis and lung diseases, and is often comorbid with depressive, bipolar, obsessive-compulsive, post-traumatic stress disorder and substance abuse. Reducing the burden of diseases associated with anxiety disorders is most effectively achieved by timely detection of the disease and the appointment of adequate treatment. Psychotherapy and anxiolytic drugs are not always effective. In this regard, the class of anti-anxiety drugs is constantly being updated with new drugs, including a non-benzodiazepine anxiolytic with a special mechanism of action - ethifoxin (Stresam®), which is both a positive allosteric modulator of GABA-A receptors and a powerful inducer of neurosteroid biosynthesis in the brain. Ethifoxin is effective not only for anxiety disorders, but also as part of the complex therapy of chronic pain syndromes, alcoholism and alcohol withdrawal syndrome, adaptation disorders, depressive states, especially those occurring with comorbid anxiety, epilepsy, irritable bowel syndrome. Ethifoxin is well tolerated and, compared with drugs from the benzodiazepine group, causes sedation less often, has a positive effect on cognitive functions, does not cause addiction and withdrawal syndrome.

Keywords: anxiety disorders, treatment of anxiety disorders, neurosteroids, ethifoxin.

В норме тревога и страх способствуют выживанию и часто являются адаптивными. Многие страхи и тревога представляют собой нормальные явления в детстве (например, тревога при встрече с незнакомыми людьми или ситуациями) или во взрослом возрасте (например, тревога во время стресса или в «переходные» периоды жизни) [1–3].

В то же время, страх и тревога могут привести пациента к врачу, когда они несоразмерны угрозе, серьезны, длятся долго или нарушают нормальное функционирование. Предполагаемые угрозы включают стимулы окружающей среды (например, социальную ситуацию или риск для здоровья), сигнализирующие человеку о том, что он может быть в опасности. Эта «сигнализация» также включает interoцептивные сомато-вегетативные стимулы (например, учащенное сердцебиение или одышку) [4].

Распространенность тревожных расстройств (ТР) в мире значительная. В позднем подростковом и раннем взрослом возрасте (в возрасте 15–25 лет) совокупная распространенность всех ТР вместе взятых колеблется от 20 % до 30 %, это предполагает, что у каждого третьего-пятого ребенка и подростка в какой-то момент детства наблюдается ТР, хотя и не всегда тяжелое или требующее медицинской помощи [5].

В крупномасштабных исследованиях психического здоровья, проведенных в 27 странах, наибольшая распространенность ТР отмечается в странах с высоким уровнем дохода [6–8]. При этом ТР в 1,3–2,4 раза чаще диагностируются у женщин, чем у мужчин, как и у людей, не состоящих в браке, с низким уровнем образования и дохода, а также безработных [7, 9].

Эпидемиологические исследования показывают относительно высокое соотношение распространенности ТР в течение 1 года к продолжительности жизни, что указывает на хронический и/или рецидивирующий характер их течения, что подтверждается результатами проспективных исследований [10–11]. Например, среди пациентов только с одним ТР частота 2-летней ремиссии составляет порядка 70 % при генерализованном ТР и паническом расстройстве без агорафобии, снижаясь до 50–55 % при социальном ТР и паническом расстройстве с агорафобией и 43 % — при множественных ТР [10].

Помимо неблагоприятных последствий для психического здоровья, ТР являются предикторами нестабильных межличностных отношений, ухудшения функционирования, частых пропусков работы, связаны с серьезными экономическими издержками и неблагоприятными последствиями для соматического здоровья [12–13].

Установлено, что риск смерти по естественным причинам у пациентов с ТР увеличивается в 1,4 раза и в 2,5 раза — по неестественным [14]. Тревога неизменно связана с повышенным риском

последующих сердечно-сосудистых заболеваний (соотношение рисков 1 : 5), инсульта, диабета, артрита, заболеваний легких [15–18] и COVID-19 [19–20]. Предполагаемые механизмы включают нездоровый образ жизни, низкую приверженность лечению и дисрегуляцию систем стресса [21–22].

Наконец, ТР приводят к значительным экономическим потерям, обходясь примерно в 74 млрд евро для 30 европейских стран, что составляет около 3,3 % глобального бремени расходов на все болезни [23].

Высокая распространенность, хроническое течение и сопутствующая патология при ТР обуславливают их отнесение ВОЗ к девятой по значимости причине инвалидности, связанной со здоровьем [24].

Границы между ТР и нормативной тревогой часто размыты. Для разграничения этих состояний требуется клиническая оценка тяжести, продолжительности, стойкости и, что важно, степени дистресса, хотя симптомы могут проявляться без дистресса и ухудшения состояния, включая случаи специфических фобий, при которых пациенты никогда не сталкиваются с объектами своего страха (например, змеями). В этом случае медицинская помощь, как правило, не требуется [25].

Симптомы, зачастую, не являются патогномичными для отдельных ТР, но коморбидность разных ТР существенна: у 48–68 % взрослых пациентов симптомы тревоги соответствуют критериям сразу нескольких ТР [26].

Кроме того, патологическая тревога может быть проявлением других психических и соматических заболеваний.

Наиболее распространенной сопутствующей ТР психиатрической патологией является депрессивное расстройство, которое встречается примерно у 1/2–2/3 взрослых пациентов с ТР [26–27]. Тревога и депрессия имеют общие, обусловленные генетической плейотропией, психологические, социальные и нейробиологические механизмы развития и клинические симптомы. Коморбидность тревоги и депрессии приводит к более тяжелому течению и хронификации расстройств по сравнению с отдельно существующей депрессией и ТР [11].

ТР также может быть коморбидно с биполярным аффективным расстройством, обсессивно-компульсивным, посттравматическим стрессовым расстройствами, злоупотреблением психоактивными веществами [28–29].

Пациенты с различными соматическими заболеваниями, включая сердечно-сосудистые, респираторные или заболевания опорно-двигательного аппарата, имеют повышенный риск развития ТР [18]. При этом пациенты с ТР часто сообщают о симптомах, прямо не указывающих на наличие тревоги. Например, пациенты с паническим расстройством могут поступать в медицин-

ские учреждения общей или неотложной помощи с предполагаемыми проблемами с сердцем или дыханием.

Важно отметить, что наличие ТР при заболеваниях сердца, раке, легочных заболеваниях негативно влияет на качество жизни, приверженность лечению, прогноз и стоимость лечения [30–32].

Несмотря на перечисленные факты и роль ТР для психического и соматического благополучия пациентов, эффективность лечения ТР во всем мире относительно невелика, что наиболее заметно в странах с низким уровнем дохода [33].

Психотерапия, а именно, когнитивно-поведенческая терапия и психоактивные препараты, в частности, серотонинергические антидепрессанты эффективны, но не всегда их эффекта достаточно для устойчивой стабилизации состояния больного [34]. В связи с чем класс противотревожных препаратов (анксиолитики, транквилизаторы или атарактики), постоянно пополняется новыми препаратами [35–38].

Согласно классификации Д.А. Харкевича (2022), по механизму действия анксиолитики сегодня включают следующие группы [39]:

- агонисты бензодиазепиновых рецепторов (диазепам, клоназепам, алпразолам и др.);
- агонисты серотониновых рецепторов (буспирон);
- вещества разного типа действия (этифоксин, бенактизин и др.).

Одним из направлений поиска эффективных анксиолитических средств является изучение свойств нейростероидов и средств их регуляции.

Нейростероиды, синтезирующиеся в головном мозге, отличаются от периферических стероидных гормонов (кортизол, эстроген и тестостерон), поскольку некоторые из них не имеют идентифицированного ядерного гормонального рецептора (например, аллопрегнанолон) и обычно действуют непосредственно на ионные каналы плазматической мембраны и на механизмы гомеостаза нейромедиаторов, непосредственно модулируя возбудимость нейронов [40–42].

Нейростероиды обладают антидепрессивными, седативными, анксиолитическими, обезболивающими и противосудорожными свойствами. В частности, прогестерон и аллопрегнанолон участвуют в адаптации к стрессу, иммуномодуляции, цитопротекции, прерывании эпилептогенеза, в модуляции нейровоспаления и в нейрогенезе головного мозга [43–45]. Нейростероидогенез происходит в таких областях мозга, как кора, гиппокамп и миндалевидное тело, с помощью ферментов, необходимых для синтеза прогестерона из холестерина *in situ*. Нейростероиды могут действовать несколькими путями, регулируя транскрипцию генов или оказывая прямое воздействие на рецепторы ионных каналов, зависимые от нейротрансмиттеров, и рецепторы, сопряженные с G-белком. Наиболее

важными мишенями являются γ -аминомасляные ГАМК-А и NMDA-рецепторы [46].

Роль нейростероидов в модулировании аффективных состояний показана на примере исследований, изучающих влияние дефицита нейростероидов на настроение. Так, уровень 5α -редуктазы, ключевого фермента, ограничивающего скорость нейростероидогенеза, снижен в префронтальной коре головного мозга у лиц с тяжелым депрессивным расстройством [47].

Недавние доклинические исследования демонстрируют, что факторы риска психических заболеваний, такие как хронический стресс, изменяют способность к синтезу эндогенных нейростероидов [45]. Например, социальная изоляция и хронический непредсказуемый стресс обуславливают снижение уровня эндогенного аллопрегнанолон и ключевых нейростероидогенных ферментов [48–49]. В свою очередь, нарушение синтеза эндогенных нейростероидов вовлечено в патофизиологию как депрессии, так и тревоги [44].

Исходя из описанного, представляется обоснованным мнение о том, что лечение экзогенным аллопрегнанолоном может потенциально оказывать антидепрессивный эффект за счет восполнения дефицита синтеза аллопрегнанолон.

Дополнительное преимущество нейростероидов — быстрота действия, так как они легко преодолевают гематоэнцефалический барьер, оказывая прямое и немедленное влияние на передачу сигналов. Благодаря сайтам прямого связывания с гетеропентамерными ГАМК-А рецепторами, нейростероиды немедленно влияют на передачу сигналов, без задержки для передачи сигналов второго мессенджера, транскрипции и других медленных процессов. Несмотря на стероидную структуру, аллопрегнанолон и родственные ему нейростероиды, по-видимому, практически не влияют на классические внутриклеточные стероидные рецепторы [50]. По сравнению с бензодиазепинами, нейростероиды могут воздействовать на рецепторы с различными комбинациями субъединиц, тем самым воздействуя на другие классы клеток и другие сети, чем бензодиазепины.

Различные исследования показали, что нейростероиды являются модуляторами нейропластичности, регулирующими нейрогенез, структурную и функциональную пластичность [51].

Нейростероиды могут оказывать нейропротекторное действие как на центральную (ЦНС), так и на периферическую нервную систему (ПНС), они ослабляют эксайтотоксичность, отек мозга, воспалительные процессы, окислительный стресс и дегенерацию нервной системы. Кроме того, нейростероиды ускоряют и улучшают регенерацию и миелинизацию. Многообещающие результаты доклинических исследований привлекли внимание ученых к возможной пользе лечения нейростероидами широкого спектра заболеваний, особенно

травм головного и спинного мозга, инсульта, болезни Паркинсона и Альцгеймера или эпилепсии [52].

Однако, несмотря на то, что имеется понимание первичных механизмов действия нейростероидов, не до конца ясно, как эти механизмы проявляются в антидепрессивном и анксиолитическом эффектах у человека [53]. Тем не менее, нейростероиды одобрены с 2019 года для лечения послеродовой депрессии [54].

Среди небензодиазепиновых анксиолитиков с различными механизмами действия особое место занимает этифоксин (Стрезам®). Именно этифоксин является одновременно и позитивным аллостерическим модулятором ГАМК-А рецепторов (при этом связывается он не с бензодиазепиновым, не с барбитуровым, и не с нейростероидным сайтом ГАМК-А рецептора), и мощным индуктором биосинтеза в головном мозге нейростероидов, повышающих захват и утилизацию тканью мозга холестерина и предшественников нейростероидов, за счёт чего происходит биосинтез таких нейростероидов, как аллопрегнанолон, прогестерон, дегидроэпиандростерон [55]. Воздействие этифоксина на нейростероидный метаболизм осуществляется через белок транспортер TSP0, переносящий молекулы холестерина в митохондрии [56].

Этифоксин — единственный клинически апробированный модулятор активности TSP0, повышает экспрессию этого белка, что способствует еще большей стимуляции биосинтеза прегненолона. Доказано, что этифоксин вызывает быструю, независимую от рецепторов стимуляцию биосинтеза нейростероидов [57].

Другим важным преимуществом этифоксина, по сравнению с препаратами из группы бензодиазепинов, является меньшая выраженность нежелательных явлений (НЯ) за счёт меньшей седации, которая может проявляться только в первые дни приема, отсутствия нарушения когнитивных функций, отсутствия зависимости и синдрома отмены. При этом аллостерическое воздействие этифоксина на активацию нейротрансмиттерной системы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК-ергической системы) не уступает эффектам бензодиазепинов: взаимодействуя с субъединицами $\beta 2$, $\beta 3$ ГАМК-А рецептора, этифоксин усиливает связывание молекулы ГАМК [58].

Спектр терапевтической эффективности этифоксина не ограничивается и не исчерпывается ТР. Имеются доказательства эффективности этифоксина в составе комплексной терапии хронических болевых синдромов, прежде всего нейропатического генеза, алкоголизма и алкогольного абстинентного синдрома, расстройств адаптации, депрессивных состояний, особенно протекающих с явлениями коморбидной тревоги, синдрома раздражённого кишечника [59].

Так, этифоксин, благодаря нейростероидному механизму действия, способствует регенерации нервных волокон, восстанавливает их функционирование, что повышает моторную координацию и сенсорные функции нервной системы [60]. Этифоксин обладает значимыми регенеративными и противовоспалительными свойствами, способствует ускорению регенерации аксонов ниже участка поражения, стимулирует рост нейронов в культуре PC12 клеток, а также приводит к заметному снижению числа макрофагов в пораженных нервных окончаниях. Эти данные подтверждаются при проведении функциональных тестов [61].

При нейропатической и воспалительной боли этифоксин, действуя через нейростероидные и ГАМК-А рецепторы, усиливает нисходящую тормозную, антиноцицептивную импульсацию из базолатерального ядра амигдалы [62], угнетает ноцицептивную импульсацию в задних рогах спинного мозга [63].

Кроме того, в экспериментальных исследованиях этифоксин, аллостерически модулируя ГАМК-А рецепторы, оказывает противосудорожное действие при судорогах из-за резкой отмены алкоголя [64].

Благодаря двойному комплементарному механизму действия, этифоксин обладает противосудорожным эффектом [65]. Профиль противосудорожного действия этифоксина подобен таковому у вальпроатов: препарат зарекомендовал себя при профилактике и купировании больших судорожных припадков [66]. При этом этифоксин превосходит вальпроат натрия по способности потенцировать противосудорожное действие атипичного бензодиазепинового препарата клобазама [67], а также повышает связывание с ГАМК-рецепторами таких противосудорожных лигандов, как прегабалин и габапентин [68].

Наконец, этифоксин эффективно снижает вероятность развития и выраженность судорог, вызванных токсическими веществами (бутилциклофосфотионат, пентаметилентетразол (коразол) изониазид, никотин, пикротоксин, стрихнин, биккуллин, пилокарпин) или электросудорожным воздействием [69].

Очевидно, что можно рекомендовать этифоксин и больным эпилепсией, страдающим тревожными и депрессивными расстройствами, при этом может быть получен не только противотревожный и антидепрессивный эффект, но и уменьшение частоты судорожных припадков, улучшение эффекта противосудорожной терапии.

Заключение

Обобщая имеющуюся информацию о нейростероидах и их роли в формировании и терапии ТР, можно констатировать следующее:

- Нейростероиды вырабатываются *de novo* в тканях ПНС и ЦНС.

- Нейростероиды, в отличие от стероидных гормонов надпочечников, вырабатываемых периферически, непосредственно воздействуют на неклоточные рецепторы, а не опосредуют свое действие через классические внутриклеточные ядерные рецепторы стероидных гормонов.

- Нейростероиды регулируют развитие, рост и сигнальные функции ЦНС и ПНС.

- Нейростероиды участвуют в контроле нейрогенеза и возбудимости нейронов в коре, гиппокампе и миндалинах.

- Нейростероиды играют важную роль в развитии ТР и неврологических заболеваний и обладают потенциалом терапевтического применения.

- Нейростероиды оказывают влияние на нейрогенез и тем самым стимулируют нейропластичность, что способствует функциональному восстановлению.

- Эффекты нейростероидов начинают реализовываться быстро — в течение нескольких минут.

- Стимуляция синтеза нейростероидов обуславливает, помимо анксиолизиса, дополнительные эффекты: нейропротекцию, нейропластичность, нейротрофику, анальгезию, противовоспалительное действие.

Нейростероиды представляют собой новый класс быстродействующих антидепрессантов / противотревожных препаратов, с механизмом действия, отличным от всех ранее известных препаратов. Механизмы, посредством которых нейростероиды оказывают свои многочисленные эффекты, до конца не изучены, но появляющиеся данные свидетельствуют о способности этих соединений изменять сетевые состояния, которые, например, участвуют в обработке эмоций, что требует дальнейшего изучения [70].

Современный анксиолитический препарат этифоксин (Стрезам®) является одновременно и позитивным аллостерическим модулятором ГАМК-А рецепторов и мощным индуктором биосинтеза в головном мозге нейростероидов [55]. Воздействие этифоксина на нейростероидный метаболизм во многом определяет его противотревожный, а также нейропротективный, нейротрофический, нейропластический, противовоспалительный и противосудорожный эффекты, что является дополнительным преимуществом Стрезама® при лечении тревоги у коморбидных пациентов, особенно неврологического профиля.

Литература

1. Акарачкова Е.С., Блинов Д.В., Климов Л.В., Котова О.В., Царева Е.В. Стресс и стресс-связанные расстройства у детей. Медицинский Совет. 2023;(12):210-220. <https://doi.org/10.21518/ms2022-016>.
2. Акарачкова Е.С., Климов Л.В., Котова О.В. 21 век: от пандемии COVID-19 к новым психосоциальным стрессам: Клиническое руководство. Москва: Издательство «Перо»; 2022.

3. Акарачкова Е.С., Блинов Д.В., Котова О.В., Кадырова Л.Р., Лебедева Д.И., Мельникова И.М. и др. Стресс у детей: как активировать адаптационные резервы у ребенка. РМЖ. 2018;6(9):45–51.
4. Котова О.В., Замерград М.В. Головокружение и тревожные расстройства у лиц пожилого возраста. Терапевтический архив. 2016; 88(9): 131-134. doi: 10.17116/terarkh2016889131-134
5. Ormel J., Raven D., van Oort F. et al. Mental health in Dutch adolescents: a TRAILS report on prevalence, severity, age of onset, continuity and co-morbidity of DSM disorders. Psychol Med. 2015; 45: 345–360.
6. de Jonge P., Roest A.M., Lim C.C. et al. Cross-national epidemiology of panic disorder and panic attacks in the world mental health surveys. Depress Anxiety. 2016; 33: 1155–1177.
7. Wardenaar K.J., Lim C.C.W., Al-Hamzawi A.O. et al. The cross-national epidemiology of specific phobia in the World Mental Health Surveys. Psychol Med. 2017; 47: 1744–1760.
8. Ruscio A.M., Hallion L.S., Lim C.C.W. et al. Cross-sectional comparison of the epidemiology of DSM-5 generalized anxiety disorder across the globe. JAMA Psychiatry. 2017; 74: 465–475.
9. Silove D.M., Tay A.K., Tol W.A. et al. Patterns of separation anxiety symptoms amongst pregnant women in conflict-affected Timor-Leste: associations with traumatic loss, family conflict, and intimate partner violence. J Affect Disord. 2016; 205: 292–300.
10. Hendriks S.M., Spijker J., Licht C.M.M., Beekman A.T.F., Penninx B.W.J.H. Two-year course of anxiety disorders: different across disorders or dimensions? Acta Psychiatr Scand. 2013; 128: 212–221.
11. Penninx B.W.J.H., Nolen W.A., Lamers F. et al. Two-year course of depressive and anxiety disorders: results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). J Affect Disord. 2011; 133: 76–85.
12. Iancu S.C., Batelaan N.M., Zweekhorst M.B.M. et al. Trajectories of functioning after remission from anxiety disorders: 2-year course and outcome predictors. Psychol Med. 2014; 44: 593–605.
13. Котова О.В. Тревожные расстройства и нарушения сна. Consilium Medicum. Неврология (Прил.). 2012; 1: 29-33.
14. Meier S.M., Mattheisen M., Mors O., Mortensen P.B., Laursen T.M., Penninx B.W. Increased mortality among people with anxiety disorders: total population study. Br J Psychiatry. 2016; 209: 216–221.
15. Batelaan N.M., Seldenrijk A., Bot M., van Balkom A.J.L.M., Penninx B.W.J.H. Anxiety and new onset of cardiovascular disease: critical review and meta-analysis. Br J Psychiatry. 2016; 208: 223–231.
16. Momen N., Plana-Ripoll O., Agerbo E. et al. Association between mental disorders and subsequent medical conditions. N Engl J Med. 2020; 382: 1721–1731.
17. Акарачкова Е.С., Байдаулетова А.И., Беляев А.А., Блинов Д.В., Громова О.А., Дулаева М.С. и др. Стресс: причины и последствия, лечение и профилактика: клинические рекомендации. СПб.: Скифия-п ринт; М.: Профмедпресс; 2020. 138 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/kkawjo>.
18. Гуров В.А., Медведев В.Э. Тревожные расстройства в общей медицине (аспекты клиники и те-

- рапии). Архивъ внутренней медицины. 2011; 2:15-
19. Медведев В.Э., Доготарь О.А. COVID-19 и психическое здоровье: вызовы и первые выводы. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(6):4-10. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-6-4-10>
 20. Медведев В.Э. Расстройства тревожно-депрессивного спектра на фоне COVID-19: возможности терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(2):111-116. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-111-116
 21. Акарачкова Е.С., Котова О.В., Вершинина С.В. Алгоритм диагностики, лечения и профилактики стресса (для врачей общей практики). Терапевтический архив. 2015;87(6):102-107. <https://doi.org/10.17116/terarkh2015876102-107>.
 22. Стресс как психосоматический фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов молодого и среднего возраста. Интервью с Е.С. Акарачковой и О.В. Котовой. РМЖ. 2017;(21):1574-1580.
 23. Gustavsson A., Svensson M., Jacobi F. et al. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. Eur Neuropsychopharmacol. 2011; 21: 718-779.
 24. Vos T., Abajobir A.A., Abbafati C. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet. 2017; 390: 1211-1259.
 25. Batelaan N.M., Rhebergen D., de Graaf R., Spijker J., Beekman A.T.F., Penninx B.W.J.H. Panic attacks as a dimension of psychopathology. J Clin Psychiatry. 2012; 73: 1195-1202.
 26. Lamers F., van Oppen P., Comijs H.C. et al. Comorbidity patterns of anxiety and depressive disorders in a large cohort study: the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). J Clin Psychiatry. 2011; 72: 341-348.
 27. Meier S.M., Petersen L., Mattheisen M., Mors O., Mortensen P.B., Laursen T.M. Secondary depression in severe anxiety disorders: a population-based cohort study in Denmark. Lancet Psychiatry. 2015; 2: 515-523.
 28. Медведев В.Э. Расширение диагноза биполярного аффективного расстройства: преимущества и риски. Психиатрия и психофармакотерапия. 2012;2:67-72.
 29. Медведев В.Э. Флувоксамин (Феварин) в терапии расстройств обсессивно-компульсивного спектра. Психиатрия и психофармакотерапия. 2015; 1:44-49.
 30. Smaardijk V.R., Maas A.H.E.M., Lodder P., Kop W.J., Mommersteeg P.M.C. Sex and gender-stratified risks of psychological factors for adverse clinical outcomes in patients with ischemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol. 2020; 302: 21-29.
 31. Pitman A., Suleman S., Hyde N., Hodgkiss A. Depression and anxiety in patients with cancer. BMJ. 2018; 361: k1415.
 32. Eisner M.D., Blanc P.D., Yelin E.H. et al. Influence of anxiety on health outcomes in COPD. Thorax. 2010; 65: 229-234.
 33. Alonso J., Liu Z., Evans-Lacko S. et al. Treatment gap for anxiety disorders is global: results of the World Mental Health Surveys in 21 countries. Depress Anxiety. 2018; 35: 195-208.
 34. Penninx B.W., Pine D.S., Holmes E.A., Reif A. Anxiety disorders. Lancet. 2021 Mar 6;397(10277):914-927. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00359-7.
 35. Терещенко О.Н., Кост Н.В., Медведев В.Э. Современные тенденции патогенетической терапии тревоги. Обзор литературы. Часть 2. Психиатрия. 2018; 2: 106-115.
 36. Медведев В.Э., Фофанова Ю.С. Эффективность и переносимость терапии тревожных расстройств у пациентов с колебаниями артериального давления. Лечащий врач. 2016;4:92-96.
 37. Медведев В.Э. Терапия тревожно-депрессивных расстройств у больных терапевтического профиля. Психиатрия и психофармакотерапия. 2015; 1:21-30.
 38. Медведев В.Э., Барсегян Т.В., Дробышев А.В. Терапия депрессивных и тревожных расстройств у пациентов, обращающихся за хирургической коррекцией внешности. Психическое здоровье. 2012; 5(72):40-45.
 39. Основы фармакологии: учебник. - 13-е изд., испр. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 752 с.
 40. Tsutsui K. Kobayashi award: Discovery of cerebellar and pineal neurosteroids and their biological actions on the growth and survival of Purkinje cells during development (review). Gen. Comp. Endocrinol. 2019; 284: 113051. doi: 10.1016/j.ygcen.2018.10.014
 41. Baulieu E., Schumacher M. Progesterone as a neuroactive neurosteroid, with special reference to the effect of progesterone on myelination. Steroids. 2000; 65: 605-612. doi: 10.1016/S0039-128X(00)00173-2
 42. Schverer M., Lanfumey L., Baulieu E.E., Froger N. and Villey I. Neurosteroids: non-genomic pathways in neuroplasticity and involvement in neurological diseases. Pharmacol. Ther. 2018; 191: 190-206. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.06.011
 43. Zorumski C.F., Paul S.M., Covey D.F., Mennerick S. Neurosteroids as novel antidepressants and anxiolytics: GABA-A receptors and beyond. Neurobiol Stress. 2019;11:100196.
 44. Schüle C., Nothdurfter C., Rupprecht R. The role of allopregnanolone in depression and anxiety. Prog Neurobiol. 2014;113:79-87.
 45. Chen S., Gao L., Li X., Ye Y. Allopregnanolone in mood disorders: mechanism and therapeutic development. Pharm Res. 2021;169:105682.
 46. Raciti, L.; Formica, C.; Raciti, G.; Quartarone, A.; Calabrò, R.S. Gender and Neurosteroids: Implications for Brain Function, Neuroplasticity and Rehabilitation. Int. J. Mol. Sci. 2023, 24, 4758. <https://doi.org/10.3390/ijms24054758>
 47. Agis-Balboa R.C., Guidotti A., Pinna G. 5 α -reductase type 1 expression is downregulated in the prefrontal cortex/Brodman's area 9 (BA9) of depressed patients. Psychopharmacology. 2014;231:3569-3580.
 48. Meltzer-Brody S., Kanen S.J. Allopregnanolone in postpartum depression: role in pathophysiology and treatment. Neurobiol Stress. 2020;12:100212.
 49. Agis-Balboa R.C., Pinna G., Pibiri F., Kadriu B., Costa E., Guidotti A. Down-regulation of neurosteroid

- biosynthesis in corticolimbic circuits mediates social isolation-induced behavior in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104:18736–18741.
50. Rupprecht R., Holsboer F. Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological perspectives. *Trends Neurosci*. 1999;22: 410–416.
 51. Robichaud M., Debonnel G. Modulation of the activity of excitation of serotonergic neurons of the female dorsal nucleus of rafe by neuroactive steroids. *J. Endocrinol*. 2004; 182:11–21. DOI: 10.1677/joe.0.1820011
 52. King K. Borowicz, Barbara Piskorska, Monika Banach, Stanislaw J. Czuczwar. Neuroprotective effect of neurosteroids *Front. Endocrinol.*, October 11, 2011 | <https://doi.org/10.3389/fendo.2011.00050>.
 53. Pinna G. Allopregnanolone, the neuromodulator turned therapeutic agent: thank you, next? *Front Endocrinol*. 2020;11:236.
 54. Walton N., Maguire J. Allopregnanolone-based treatments for postpartum depression: why/how do they work? *Neurobiol Stress*. 2019;11:100198.
 55. Nuss P., Ferreri F., Bourin M. An update on the anxiolytic and neuroprotective properties of etifoxine: from brain GABA modulation to a whole-body mode of action *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2019;15 1781–1795 <https://doi.org/10.2147/NDT.S200568>
 56. Papadopoulos V., Amri H., Li H. et al. Structure, function and regulation of the mitochondrial peripheral-type benzodiazepine receptor. *Therapie*. 2001;56(5):549-556.
 57. Do Rego JL, Vaudry D, Vaudry H. The non-benzodiazepine anxiolytic drug etifoxine causes a rapid, receptor-independent stimulation of neurosteroid biosynthesis. *PLoS One*. 2015;10(3): e0120473. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120473>
 58. Choi Y., Kim K. Etifoxine for pain patients with anxiety. *Korean J Pain*. 2015;28(1):4-10. <https://doi.org/10.3344/kjp.2015.28.1.4>
 59. Быков Ю.В., Беккер Р.А. Этифоксин: расширенные показания к применению (обзор литературы). *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2016; 18 (4): 32–37.
 60. Girard C., Liu S., Cadepond F., Adams A., Lacroix C., Verleye M., Gillardin J.M., Baulieu E., Schumacher M., Schweizer-Groyer G. Etifoxine improves peripheral nerve regeneration and functional recovery. *PNAS*, vol.105 (51), 20505–20510. <https://doi.org/10.1073/pnas.0811201106>
 61. Girard C., Liu S., Adams D., et al. Axonal regeneration and neuroinflammation: roles for the translocator protein 18 kDa. *J Neuroendocrinol*. 2011; 24:71–81.
 62. Zeitler A., Kamoun N., Goyon S. et al. Favouing 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;43(8):1082—1088.
 63. Juif P.E., Melchior M., Poisbeau P. Characterization of the fast GABAergic inhibitory action of etifoxine during spinal nociceptive processing in male rats. *Neuropharmacology*. 2015;91:117—122.
 64. Verleye M., Heulard I., Gillardin J. M. The anxiolytic etifoxine protects against convulsant and anxiogenic aspects of the alcohol withdrawal syndrome in mice. *Alcohol*. 2009;43(3):197—206.
 65. Verleye M., Heulard I., Gillardin J. M. Investigation of the anticonvulsive effect of acute immobilization stress in anxious Balb/cByJ mice using GABA A—related mechanistic probes. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008;197(4):523—534.
 66. Kruse H. J., Kuch H. Etifoxine: evaluation of its anti-convulsant profile in mice in comparison with sodium valproate, phenytoin and clobazam. *Arzneimittelforschung*. 1985;35(1):133—135.
 67. Kruse H. J., Kuch H. Potentiation of clobazam's anticonvulsant activity by etifoxine, a non—benzodiazepine tranquilizer, in mice. Comparison studies with sodium valproate. *Arzneimittelforschung*. 1986;36(9):1320—1322.
 68. Verleye M., Pansart Y., Gillardin J. Effects of etifoxine on ligand binding to GABA(A) receptors in rodents. *Neurosci Res*. 2002;44(2):167—172.
 69. Verleye M., Dumas S., Heulard I. et al. Differential effects of etifoxine on anxiety—like behaviour and convulsions in BALB/cByJ and C57BL/6J mice: any relation to overexpression of central GABAA receptor beta2 subunits? *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011;21(6):457—470.
 70. Maguire, J.L., Mennerick, S. Neurosteroids: mechanistic considerations and clinical prospects. *Neuropsychopharmacol*. 2024; 49: 73–82. <https://doi.org/10.1038/s41386-023-01626-z>