

# Дипептидный аналог холецистокинина - 4 ослабляет тревожную реакцию у «высокоэмоциональных» мышей BALB/c и при моделировании алкогольной абстиненции у крыс: сравнение с феназепамом

Колик Л.Г., Надорова А.В., Гудашева Т.А., Мартьянов В.А., Середенин С.Б.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», г. Москва

**Резюме.** Изучены анксиолитические свойства ГБ-115, дипептидного аналога эндогенного тетрапептида холецистокинина у животных с повышенным уровнем эмоциональности при пероральном введении в диапазоне доз 0,25–2,0 мг/кг. В тесте ПКЛ анксиолитическое действие ГБ-115, сопоставимое с феназепамом, установлено у инбредных мышей BALB/c и у «старых» крыс, потреблявших 10% раствор этанола в течение 33 недель на фоне алкогольной депривации. ГБ-115 в дозах 0,5–2,0 мг/кг не вызывал седативного действия, в то время как феназепам статистически значимо угнетал спонтанную двигательную активность мышей BALB/c в актометре. Полученные результаты демонстрируют наличие у ГБ-115 (таблетка 0,001) выраженных анксиолитических свойств, лишённых побочных эффектов, характерных для производных бензодиазепаина, на экспериментальных моделях с повышенным уровнем тревожности

**Ключевые слова:** ГБ-115, анксиолитик, тревожность, алкогольная абстиненция, мыши BALB/c, крысы

## Dipeptide cholecystokinin - 4 analog attenuates anxiety in “high -emotional” mice BALB/c and in ethanol- withdrawn rats: comparison with phenazepam

Kolik L.G., Nadorova A.V., Gudasheva T.A., Martyanov V.A., Seredenin S.B.

Zakusov Research Institute of Pharmacology, Moscow

**Resume.** Anxiolytic effects of dipeptide endogenous cholecystokinin tetrapeptide analogue GB-115 at the dose range 0,25-2,0 mg/kg after oral administration were studied in rodents with high emotionality. In “elevated plus-maze” test GB-115 anxiolytic activity comparable with phenazepam was shown in inbred “anxious” BALB/c mice and “aged” rats with long-term 10% ethanol experience during ethanol withdrawal. GB-115 at the doses 0,5-2,0 mg/kg didn't induce sedation, in contrast phenazepam significantly suppressed spontaneous locomotor activity in BALB/c mice in Optovarimex. The data obtained show potent anxiolytic properties GB-115 (tablet 0,001) lacking benzodiazepine's side-effects in animal models with high emotionality.

**Keywords:** GB-115, anxiolytic, anxiety, alcohol withdrawal, mice BALB/c, rats

Автор, ответственный за переписку:

Колик Лариса Геннадьевна – д.б.н., профессор РАН, зав. лабораторией фармакологической регуляции состояний зависимости ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»; 125315, г. Москва, ул. Балтийская, 8; тел.: +7 (495) 601-22-38; e-mail: lgkolik@mail.ru

## Введение

Одним из современных направлений в области поиска и создания эффективных и безопасных психотропных средств для лечения нарушений в психоэмоциональной сфере рассматривается их разработка на основе эндогенных соединений регуляторных пептидов. Так, например, нейропептид окситоцин устраняет тревожную симптоматику, депрессию и психозы при шизофрении [1] и купирует проявления алкогольной абстиненции у больных наркологического профиля [2]. Анксиолитическая активность синтетического аналога тафтсина селанка оказалась сопоставимой с положительным действием медазепама при фармакотерапии больных с генерализованными тревожными расстройствами [3]. Согласно экспериментальным данным, фрагмент кортикотропина АКТГ4-10 семакс вызывает коррекцию негативных последствий неонатального стресса [4], нейропептид

У проявляет противотревожные свойства на модели пост-травматического стрессового расстройства [5]. Приведённые выше данные о психотропной активности пептидов и их аналогов описаны для интраназального способа введения, к недостаткам которого относят выраженные индивидуальные физиологические отличия, следствием которых является разная биодоступность препаратов, возможные осложнения, связанные с местным введением, ограниченность данных по оценке безопасности системно действующих лекарственных средств. Наличие специфических переносчик-опосредованных транспортных систем для коротких пептидов определяет их уникальную способность к всасыванию в кишечнике, что открывает перспективы создания пептидных препаратов для перорального применения [6].

Опираясь на экспериментальные и клинические данные о вовлечённости эндогенной холецистокининовой (ХЦК) системы в формирование тревожных

состояний, в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» в отделе химии (рук. член-корр. РАН Т.А. Гудашева) сконструирован, синтезирован и фармакологически изучен дипептидный аналог тетрапептида холецистокинина (ХЦК) амид N-(6-фенилгексаноил) глицил-L-триптофана (соединение ГБ-115) [7]. ГБ-115 при парентеральном и пероральном введении обладает выраженными анксиолитическими свойствами у инбредных животных с генетически детерминированной «пассивной» реакцией на эмоциональный стресс [8], а также купирует тревожный компонент синдрома «отмены» у крыс со сформированной зависимостью от бензодиазепиновых транквилизаторов [8], не вызывая при этом толерантности и формирования синдрома «отмены» *per se* [9].

В ранее проведённых исследованиях методами фармакокинетики показана возможность перорального применения фармакологически активных дипептидов [10]. В опытно-технологическом отделе ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» (рук. проф. Б.М. Пятин) с учётом физико-химических свойств субстанции ГБ-115 был разработан и фармакологически изучен ряд фармацевтических композиций для изготовления твёрдой лекарственной формы ГБ-115 [11].

*Цель настоящей работы* – сравнительная оценка анксиолитических свойств дипептидного аналога ХЦК-4 и феназепама у животных с повышенным уровнем эмоциональности при введении в таблетированной форме.

## Материалы и методы

*Животные.* Эксперименты выполнены на инбредных мышцах-самцах линий BALB/c массой 18–20 г и беспородных крысах-самцах массой 450–530 г (филиал «Андреевка» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России). Мышей содержали по 10 особей в клетке (370 × 200 × 150 мм) в стандартных условиях вивария ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» при регулируемом световом режиме (12 ч – свет/12 ч – темнота) и постоянной температуре (21–230 °С) со свободным доступом к воде и брикетированному корму в течение 10 сут до начала тестирования в соответствии с приказом МЗ РФ № 199н от 23.08.2010 «Об учреждении Правил лабораторной практики».

*Препараты.* Соединение ГБ-115 в таблетках 1,0 мг (ОТФ ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»), феназепам в таблетках 1,0 мг (Валента Фармацевтика ОАО, Россия), спирт этиловый 96%, разбавленный водой дистиллированной до 10 об.% (ООО «Главспирт»).

Выбор эффективных доз ГБ-115 0,25–2,0 мг/кг основан на результатах ранее проведённых исследований [8]. Для человека суточная доза феназепама для лечения выраженной ажитации, страха и тревоги составляет 3,0 мг/сут, соответственно, расчёт дозы

феназепама для животных (ЛСЖ) проводили на основе терапевтической дозы для человека по формуле:

$$\text{доза ЛСЖ (мг/кг)} = (\text{Доза для человека (мг/кг)} \times \text{коэффициент человека}) / \text{коэффициент животного},$$

где: коэффициент человека – 37, коэффициент мыши – 3, коэффициент крысы – 6 [12].

Все вещества вводили из расчёта 0,1 мл/10 г массы тела (мыши) и 0,1 мл/100 г массы тела (крысы) животных.

*Методики.* Оценку тревожности в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) проводили в соответствии с методикой, описанной ранее для мышей [13] и для крыс [14]. Животных помещали на центральную площадку и в течение последующих 300 с фиксировали основные параметры, а именно время нахождения в открытых рукавах (в с), число заходов в открытые рукава, число заходов в закрытые рукава. Показатели «время в открытых рукавах» и «число заходов в открытые рукава» сравнивали в процентах, которые рассчитывали по формуле: время в открытых рукавах (в %) = (время в открытых рукавах в с / 300 с) × 100%; число заходов в открытые рукава в % = (число заходов в открытые рукава / общее число заходов в открытые и закрытые рукава) × 100%.

Увеличение времени нахождения в открытых рукавах при отсутствии изменений двигательной активности (общее число заходов в открытые и закрытые рукава) рассматривали как проявление анксиолитического эффекта.

Спонтанную двигательную активность регистрировали в актометре Opto-Varimex-4 (США) в соответствии с ранее описанной методикой [15].

Для моделирования состояния алкогольной абстиненции беспородным крысам-самцам ( $n = 38$ ), содержащимся в индивидуальных клетках (370 × 200 × 150 мм) в условиях вивария ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» со свободным доступом к брикетированному корму с предоставлением 10% раствора этанола в качестве единственного источника жидкости. К концу 33-й недели потребление этанола составляло в среднем  $4,80 \pm 0,11$  г/кг. Анксиолитическое действие феназепама и ГБ-115 оценивали в ПКЛ через 48 ч после отмены этанола у животных со «средним» уровнем алкогольной мотивации, который определяли по показателю алкоголь-депривационного эффекта [15].

*Статистическая обработка.* Оценку достоверности полученных результатов проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с последующим использованием LSD теста, а также непараметрического U критерия Манна–Уитни для независимых групп.

Межгрупповые сравнения с использованием LSD теста осуществляли при условии, что значимый эффект был выявлен процедурой дисперсионного анализа. Данные представлены в виде  $M \pm SEM$ .

## Результаты

Исходя из гипотезы, согласно которой для реализации противотревожного действия антагонистов ХЦК-рецепторов необходимо наличие нейрхимического «субстрата», определяющего изначально высокий уровень тревоги и страха [16, 17], изучали фармакологическую активность ГБ-115, одной из первичных мишеней действия которого являются центральные ХЦК-рецепторы [18], с использованием релевантных экспериментальных моделей. Опыты выполнены на инбредных мышах линии BALB/c, характеризующихся повышенным уровнем эмоциональности в условиях новизны и смены окружающей обстановки, и беспородных крысах со сформированной алкогольной зависимостью в условиях индуцированного отменой этанола анксиогенеза.

### Сравнительная оценка влияния феназепама (таблетка 1,0 мг) и ГБ-115 (таблетка 1,0 мг) на поведение мышей BALB/c в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт»

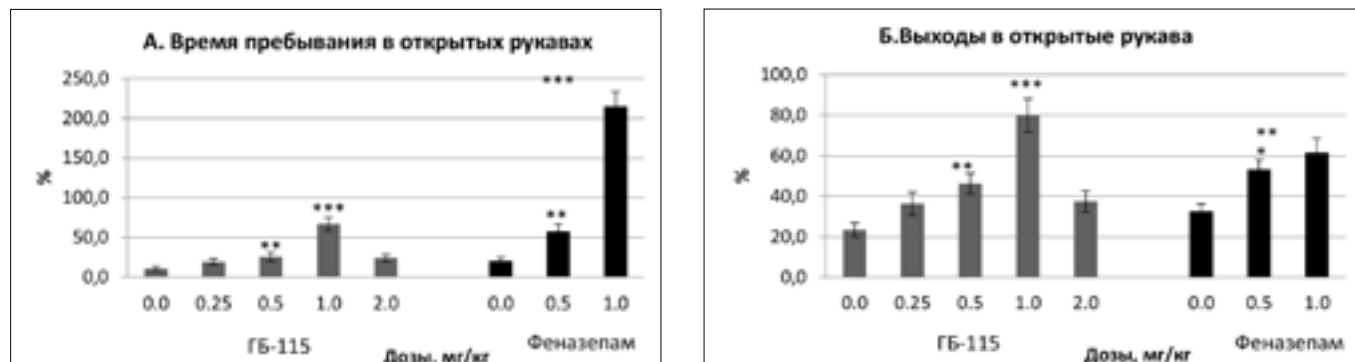
В первой серии экспериментов был проведён подбор анксиолитической дозы феназепама для последующего сопоставления эффектов дипептидного аналога ХЦК-4 ГБ-115 с классическим бензодиазепиновым транквилизатором. Показано, что феназепам при введении *per os* в дозах 0,5 и 1,0 мг/кг за 60 мин до тестирования дозозависимо препятствует формированию симптомов тревожной реакции у мышей BALB/c, статистически значимо увеличивая время пребывания животных в открытых рукавах лабиринта ( $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ , соответственно), количество выходов в открытые рукава лабиринта ( $p < 0,05$  и  $p < 0,01$ , соответственно), снижая в дозе 1,0 мг/кг двигательную активность, оцениваемую по количеству заходов в закрытые рукава ПКЛ ( $p < 0,05$ ) (рис.1).

При изучении влияния ГБ-115 в диапазоне доз 0,25–2,0 мг/кг при введении *per os* за 60 мин до тестирования на тревожное поведение мышей BALB/c

в тесте ПКЛ установлена дозо-зависимая анксиолитическая активность с максимально выраженным эффектом в дозе 1,0 мг/кг (рис. 1). Установлено, что дипептидный анксиолитик статистически значимо увеличивал время пребывания в открытых рукавах ( $F(4, 49) = 18,944$ ,  $p = 0,00000$ ) и число выходов в открытые рукава ( $F(4, 49) = 15,975$ ,  $p = 0,00000$ ), не влияя на общую двигательную активность животных. При сопоставлении анксиолитических свойств дипептида ГБ-115 и феназепама очевидно, что ГБ-115 в эффективной дозе 1,0 мг/кг не уступает референтному препарату в дозе 0,5 мг/кг в тесте ПКЛ (рис. 1). Дипептид увеличивает время нахождения в открытых рукавах лабиринта в 6,2 раза, в то время как феназепам в дозе 0,5 мг/кг – в 2,8 раза. Далее, ГБ-115 значительно увеличивает число выходов в открытые рукава по сравнению с феназепамом (в 3,4 раза,  $p < 0,001$  и в 1,6 раз,  $p < 0,05$ , соответственно) и не влияет на общую двигательную активность, что свидетельствует о выраженных анксиолитических свойствах дипептидного анксиолитика при отсутствии побочного седативного эффекта. По скорости наступления эффекта ГБ-115 при пероральном введении не уступает феназепаму и может быть использован для быстрого купирования приступов тревоги и страха. Поскольку в ранее проведённых исследованиях ГБ-115 при различных способах введения не оказывал влияния на двигательную активность животных, для сравнительной оценки его действия был выбран феназепам в дозе 0,5 мг/кг.

### Сравнительная оценка влияния ГБ-115 и феназепама на тревожное поведение крыс при отмене этанола в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт»

Опыты выполнены на беспородных крысах-самцах со сформированной алкогольной мотивацией. При моделировании синдрома отмены этанола, прежде всего, необходимо было доказать, что при данном режиме потребления алкоголя у крыс развивается тревожная реакция в ответ на лишение доступа к ал-



**Рис. 1.** Сравнительная оценка эффективности ГБ-115 (таблетка, 1,0 мг) и феназепама (таблетка, 1,0 мг) у мышей BALB/c в тесте ПКЛ.

**Примечание:** Данные представлены как  $M \pm SEM$ ; \*\*, \*\*\* –  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$  статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой, ANOVA, LSD-тест.

Таблица 1

Влияние ГБ-115 и феназепама на поведение беспородных крыс в условиях алкогольной депривации в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт»

Параметры поведения в ПКЛ	Интактные <i>n</i> = 11	Отмена этанола <i>n</i> = 10	Отмена этанола + феназепам 0,25 мг/кг <i>n</i> = 8	Отмена этанола + ГБ-115 0,7 мг/кг <i>n</i> = 9	Отмена этанола + ГБ-115 0,9 мг/кг <i>n</i> = 9
Время в открытых рукавах, с	85,5±30,4	5,3±2,5 ***	36,2±16,8 ##	41,1±23,3	137,0±45,5 #
Время в открытых рукавах, %	28,2±10,1	1,8±0,8 ***	12,1±5,6 ##	13,7±7,8	45,7±15,2 #
Заходы в открытые рукава	1,7±0,3	0,5±0,2 **	1,5±0,3 #	1,8±0,8	1,1±0,3
Заходы в открытые рукава, %	44,6±7,4	19,2±6,8 *	50,1±4,1 ##	32,1±8,8	48,1±11,8
Время в центре	11,4±3,3	7,4±3,2	14,6±11,1	10,8±5,5	4,2±2,7
Заходы в закрытые рукава	3,2±0,8	1,6±0,3	1,5±0,4	2,2±0,7	1,3±0,4
Общее число заходов в рукава лабиринта	4,9±1,0	2,1±0,3 *	3,0±0,6	4,0±1,3	2,4±0,7

**Примечание:** Данные представлены как M±SEM; \*, \*\*, \*\*\* –  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$  статистически значимые различия по сравнению с группой «интактные»; #, ## –  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  статистически значимые различия по сравнению с группой «отмена этанола». Согласно непараметрическому критерию Манна–Уитни; *n* – число животных в группе.

коголю. На фоне 48-часовой алкогольной депривации у животных выявлен выраженный анксиогенез в тесте ПКЛ (табл. 1), который проявлялся в сокращении времени пребывания в открытых рукавах ( $p < 0,001$ ) и числа выходов в открытые рукава лабиринта ( $p < 0,01$ ) при снижении общей двигательной активности ( $p < 0,05$ ) по сравнению с интактными крысами того же возраста, что позволяет сделать вывод об адекватности выбранной модели «алкоголизации».

Стандартный препарат для купирования симптомов алкогольной абстиненции феназепам (таблетки 1,0 мг) при пероральном введении за 45 мин до тестирования в дозе 0,25 мг/кг проявлял анксиолитическую активность у крыс через 48 ч после отмены этанола в тесте ПКЛ, увеличивая время пребывания и число заходов в открытые рукава ПКЛ ( $p < 0,01$  и

$p < 0,05$ , соответственно) (см. табл. 1). ГБ-115 в дозах 0,7 и 0,9 мг/кг при однократном введении за 45 мин до тестирования также существенно влиял на основные параметры тревожного поведения, статистически значимо увеличивая время пребывания в открытых рукавах ПКЛ в дозе 0,9 мг/кг ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой «отмена этанола» и на 60% повышая данный показатель по сравнению с интактными животными, что указывает на выраженное противотревожное действие дипептидного аналога ХЦК-4.

Выраженность фармакологических эффектов ГБ-115 имела дозозависимость. В условиях данного эксперимента феназепам и ГБ-115 не влияли на общую двигательную активность животных, оцениваемую по общему числу заходов в рукава ПКЛ (см. табл. 1).

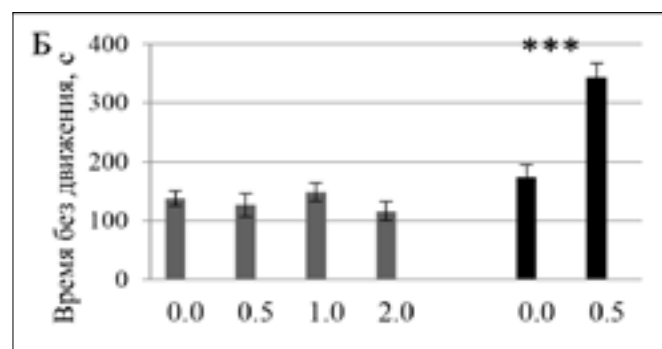
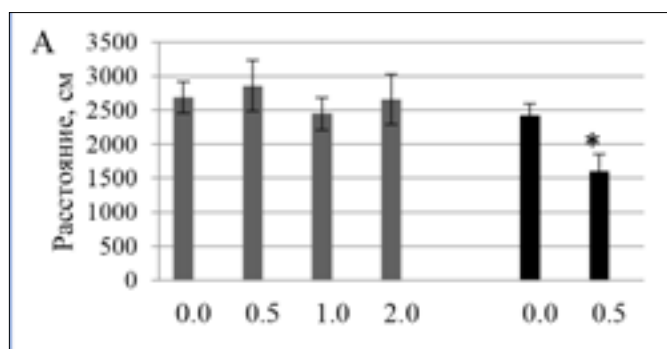


Рис. 2. Влияние ГБ-115 и феназепама на общее расстояние (А) и время нахождения без движений (Б) у мышей BALB/c при оценке спонтанной двигательной активности.

**Примечание:** Данные представлены как M±SEM; \*, \*\*\* –  $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$  статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой, ANOVA, LSD-тест; число животных в группе – 8–10.

### Сравнительная оценка влияния ГБ-115 и феназепама в анксиолитических дозах на спонтанную двигательную активность

С целью исключения возможных седативных или психостимулирующих свойств, изучено влияние ГБ-115 (таблетки 1,0 мг) в диапазоне доз 0,5–2,0 мг/кг на спонтанную двигательную активность «высоко-тревожных» мышей BALB/c. ГБ-115 в изученных дозах при однократном введении за 60 мин до тестирования не оказывал влияния на спонтанную двигательную активность мышей BALB/c в течение 10 мин наблюдения (рис. 2).

Феназепам (таблетки 1,0 мг) в дозе 0,5 мг/кг через 60 мин после однократного введения значительно изменял поведенческий профиль мышей BALB/c, статистически значимо сокращая общее пройденное расстояние ( $p < 0,05$ ) и увеличивая продолжительность пребывания животных без движения ( $p < 0,001$ ) (рис. 2). Согласно данным, представленным в табл. 2, в отличие от ГБ-115 феназепам в эффективной анксиолитической дозе значительно снижал общую и исследовательскую активность, увеличивая при этом время нахождения мышей BALB/c без движения, что свидетельствует о выраженном седативном действии и соответствует клиническим наблюдениям [19].

### Обсуждение

Показанная анксиолитическая активность пептида ГБ-115 при пероральном введении в твёрдой лекар-

ственной форме согласуется с результатами ранее выполненных фармакокинетических исследований. Рассчитанные параметры полувыведения 63,86 мин, среднее время удержания пептида в неизменном состоянии 95,75 мин, достижение максимальной концентрации через 15 мин после введения фармацевтической композиции свидетельствуют об устойчивости дипептида к действию протеолитических ферментов по сравнению с природными нейропептидами [11]. Высокая биодоступность устойчивых к энзиматической деградации ди- и трипептидов определяется их взаимодействием с транспортёрами пептидов, которые представляют собой белки, обеспечивающие их перемещение через биологические мембраны посредством направленного внутрь протонного градиента и отрицательного мембранного потенциала. В опытах на изолированных фрагментах кишечника для дипептида глицилсаркозина (Gly-Sar) установлена предельная проницаемость и специфичность для протон-сопряжённого олигопептидного транспортёра PepT1 [20]. Наряду с этим, активно обсуждается в научной литературе подход для повышения биодоступности биологически активных соединений, в частности увеличения абсорбции в кишечнике, основанный на создании «про-лекарств» путём присоединения дипептидов в качестве субстратов для транспортёра hPepT1, обеспечивающего перенос коротких пептидов и пептидомиметиков [21].

Полученные в настоящей работе результаты подтверждают современные исследования, обосновываю-

Таблица 2

Влияние ГБ-115 и феназепама в эффективных дозах на параметры спонтанной двигательной активности «высоко-тревожных» мышей BALB/c

Параметры поведения	Контроль $n = 8$	Феназепам 0,5 мг/кг $n = 6$	ГБ-115 1,0 мг/кг $n = 10$
Общее расстояние, см	2421,2±170,5	1599,8±253,0 *	2447,0±238,0 #
Время без движения, с	173,7±21,5	343,2±24,1 ***	148,1±15,7 ###
Время стереотипии, с	125,2±9,7	76,2±6,9 **	129,5±8,5 ###
Количество эпизодов стереотипии	88,0±5,4	57,7±4,6 ***	96,1±4,4 ###
Горизонтальные перемещения	1939,5±162,8	1181,8±159,7 *	1890,9±195,8 #
Вращения по часовой стрелке	19,6±1,9	12,8±1,1 *	22,6±1,9 ##
Вращения против часовой стрелки	20,6±1,6	10,8±1,2	20,5±1,6 ###
Вертикальная активность	2421,2±170,5	86,2±29,1 **	327,3±71,7 #

**Примечание:** Данные представлены как  $M \pm SEM$ ; \*, \*\*, \*\*\* –  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$  статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой; #, ##, ### –  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$  статистически значимые различия по сравнению с группой «феназепам», ANOVA, LSD-тест;  $n$  – число животных в группе.

щие целесообразность и перспективу использования коротких пептидов с целью купирования тревожных состояний.

Так, дипептид Tyr-Leu в диапазоне доз 0,3–3,0 мг/кг при введении *per os* проявлял анксиолитические свойства в ПКЛ в опытах на мышах посредством активации серотониновых 5-HT(1A), дофаминовых D(1) и ГАМК(A)-рецепторов [22]. Дипептид Met-His (wheylin-1), синтезированный низкомолекулярный фрагмент бета-лактоглобулина(145-146), демонстрировал противотревожную активность, обусловленную активацией ГАМК(A)-рецепторов, сопоставимую с диазепамом при пероральном введении, при этом замена аминокислотной последовательности на His-Met приводила к утрате биологической активности у ретро-пептида [23].

Помимо самостоятельного терапевтического потенциала короткие пептиды с анксиолитической ак-

тивностью могут использоваться в качестве адьювантов при назначении классических транквилизаторов с целью снижения выраженности и/или минимизации таких побочных эффектов производных бензодиазепинов, как седация, нарушение памяти, расстройство сна и т. д.), на что указывает положительный опыт совместного применения селанка и феназепама в клинической практике [19].

На основании проведенных исследований при использовании животных с генетически детерминированной «пассивной» реакцией на эмоциональный стресс и в условиях индуцированного анксиогенеза установлено, что дипептидный аналог эндогенного холецистокинина-4 соединение ГБ-115 в таблетках по 1,0 мг обладает выраженным анксиолитическим действием, сопоставимым с феназепамом, при отсутствии седативной реакции, характерной для производных 1,4-бензодиазепинов.

## Литература

- Hofmann S.G., Fang A., Brager D.N. Effect of intranasal oxytocin administration on psychiatric symptoms: A meta-analysis of placebo-controlled studies. *Psychiatry Res.* 2015; 228: 3: 708–714.
- Pedersen C.A., Smedley K.L., Leserman J. et al. Intranasal oxytocin blocks alcohol withdrawal in human subjects. *Alcohol Clin Exp Res.* 2013; 37: 3: 484–489.
- Зозуля А.А., Незнамов Г.Г., Сюняков Т.С. и соавт. Эффективность и возможные механизмы действия нового пептидного анксиолитика селанка при терапии генерализованного тревожного расстройства и неврастении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2008; 108: 4: 38–48.
- Volodina M.A., Sebentsova E.A., Glazova N.Y. et al. Correction of long-lasting negative effects of neonatal isolation in white rats using semax. *Acta Naturae.* 2012; 4: 1: 86–92.
- Serova L., Laukova M., Alaluf L. et al. Intranasal neuropeptide Y reverses anxiety and depressive-like behavior impaired by single prolonged stress PTSD model, *European Neuropsychopharmacology.* 2014; 24: 142–147.
- Liu Z., Wang C., Liu Q. et al. Uptake, transport and regulation of JBP485 by PEPT1 in vitro and in vivo. *Peptides.* 2011; 32: 4: 747–754.
- Гудашева Т.А., Лезина В.П., Кирьянова Е.П. и соавт. Синтез, конформационный анализ и анксиолитическая активность ретропептидных аналогов холецистокинина-4. *Химико-фармацевтический журнал.* 2006; 40: 7: 21–26.
- Коллик Л.Г. Разработка оригинального анксиолитика с антиалкогольной активностью на основе фармакологического изучения новых производных холецистокинина [Диссертация]. М.: НИИ фармакологии имени В.В. Закусова, 2012.
- Коллик Л.Г., Гарибова Т.Л., Литвинова С.А. и соавт. Отсутствие толерантности и синдрома отмены у нового L-триптофансодержащего дипептидного анксиолитика ГБ-115. *Вестник РАМН.* 2011; 7: 37–42.
- Гудашева Т.А. Стратегия создания дипептидных лекарств. *Вестник РАМН.* 2011; 7: 8–16.
- Жердев В.П., Бойко С.С., Константинопольский М.А. и соавт. Фармакокинетика и фармакодинамика фармацевтических композиций дипептидного анксиолитика ГБ-115. *Химико-фармацевтический журнал.* 2016; 50: 5: 42–46.
- Reagan-Shaw S., Nihal M., Ahmad N. Dose translation from animal to human studies revisited. *FASEB J.* 2008; 22: 3: 659–661.
- Lister R.G. The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse. *Psychopharmacology.* 1987; 92: 180–185.
- Pellow S. and S. File S. Validation of open: closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *J. Neurosci. Methods.* 1985; 14: 149–167.
- Коллик Л.Г., Надорова А.В., Козловская М.М. Эффективность пептидного анксиолитика селанка при моделировании синдрома отмены у крыс с устойчивой алкогольной мотивацией. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2014; 157: 1: 61–65.
- Wang H., Wong P.T., Spiess J., Zhu Y.Z. Cholecystokinin-2 (CCK2) receptor-mediated anxiety-like behaviors in rats. *Neurosci Biobehav Rev.* 2005; 29: 8: 1361–73.
- Яркова М.А., Середенин С.Б. Временные характеристики стрессиндуцированного падения бензодиазепиновой рецепции у мышей линий C57BL/6 и BALB/c. *Бюллетень Экспериментальной Биологии и Медицины.* 2014; 157: 6: 733–735.
- Kolik L.G., Gudasheva T.A., Seredenin S.B. Dipeptide anxiolytic GB-115: new receptor targets. *European Neuropsychopharmacology.* 2011; 21: S2: S146.
- Медведев В.Э., Терещенко О.Н., Кост Н.В. и соавт. Оптимизация терапии тревожных расстройств пептидным препаратом селанк. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015; 115: 6–1: 33–40.
- Jappar D., Wu S.P., Hu Y., Smith D.E. Significance and regional dependency of peptide transporter (PEPT) 1 in the intestinal permeability of glycylsarcosine: in situ single-pass perfusion studies in wild-type and Pept1 knockout mice. *Drug Metab Dispos.* 2010; 38: 10: 1740–1746.
- Bueno A.B., Collado I., de Dios A. et al. Dipeptides as effective prodrugs of the unnatural amino acid (+)-2-aminobicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic acid (LY354740), a selective group II metabotropic glutamate receptor agonist. *J Med Chem.* 2005; 48: 16: 5305–5320.
- Kanegawa N., Suzuki C., Ohinata K. Dipeptide Tyr-Leu (YL) exhibits anxiolytic-like activity after oral administration via activating serotonin 5-HT1A, dopamine D1 and GABAA receptors in mice. *FEBS Lett.* 2010; 584: 3: 599–604.
- Yamada A., Mizushige T., Kanamoto R., Ohinata K. Identification of novel  $\beta$ -lactoglobulin-derived peptides, wheylin-1 and -2, having anxiolytic-like activity in mice. *Mol. Nutr. Food Res.* 2014; 58: 2: 353–358.