



Изучение анксиолитической активности и возможных побочных эффектов дипептидного лиганда транслокаторного белка TSPO — соединения ГД-102 в широком диапазоне доз в экспериментах на крысах и мышах

Котельникова С. О., Деева О. А., Крайнева В. А., Гудашева Т. А., Воронина Т. А., Дорофеев В. Л.

ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»,
Москва, Российская Федерация

Аннотация

Обоснование. В ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий был сконструирован и синтезирован дипептидный лиганд TSPO — соединение амид N-фенилпропионил-L-триптофанил-L-лейцина (ГД-102), у которого ранее была установлена анксиолитическая и антидепрессантоподобная активности в опытах на мышах.

Цель работы — исследование анксиолитической активности и возможных побочных эффектов ГД-102 в широком диапазоне доз от 0,01 до 5,0 мг/кг в экспериментах на крысах и мышах.

Материалы и методы. Фармакологические эффекты ГД-102 изучали при его однократном внутривенном введении. Анксиолитическую активность ГД-102 изучали на крысах в тесте приподнятого крестообразного лабиринта. Для регистрации ориентировочно-исследовательского поведения применяли тест «залезания на сетку», изучение миорелаксантных свойств проводили в тестах «вращающийся стержень» и «горизонтальная перекладина».

Результаты. Установлено, что ГД-102 при однократном введении в дозах 1,0 и 0,1 мг/кг оказывает выраженное анксиолитическое действие в тесте приподнятого крестообразного лабиринта, достоверно увеличивая время пребывания крыс в открытых рукавах лабиринта и количества заходов в открытые рукава лабиринта. Изучение седативного/активирующего эффектов на различных моделях поведения свидетельствует об отсутствии у соединения ГД-102 в широком диапазоне доз (от 0,01 до 5,0 мг/кг) способности изменять ориентировочно-исследовательское поведение. В диапазоне доз от 0,01 до 5,0 мг/кг соединение ГД-102 не нарушает координацию движений в тесте вращающегося стержня и рефлекс подтягивания на горизонтальной перекладине, что свидетельствует об отсутствии у соединения ГД-102 побочного миорелаксантного действия.

Заключение. Полученные результаты позволяют заключить, что дипептидный лиганд транслокаторного белка TSPO — соединение ГД-102 — обладает выраженным анксиолитическим действием и не оказывает в широком диапазоне доз седативного и миорелаксантного действия, что обуславливает целесообразность его дальнейшего расширенного преclinical изучения.

Ключевые слова: лиганды TSPO; ГД-102; анксиолитическая активность; двигательная активность; миорелаксантные свойства; мыши; крысы

Для цитирования:

Котельникова С. О., Деева О. А., Крайнева В. А., Гудашева Т. А., Воронина Т. А., Дорофеев В. Л. Изучение анксиолитической активности и возможных побочных эффектов дипептидного лиганда транслокаторного белка TSPO — соединения ГД-102 в широком диапазоне доз в экспериментах на крысах и мышах. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2025;(1):27–34. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-1-27-34>. EDN: JTDAIY

Поступила: 21.01.2025. В доработанном виде: 22.02.2025. Принята к печати: 17.03.2025. Опубликовано: 31.03.2025.

Study of anxiolytic activity and possible side effects of the dipeptide ligand of the translocator protein TSPO — compound GD-102 in a wide range of doses in behavioral experiments using rats and mice

Svetlana O. Kotelnikova, Olga A. Deeva, Valentina A. Kraineva, Tatiana A. Voronina, Tatiana A. Gudasheva, Vladimir L. Dorofeev
Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

Abstract

Background. The dipeptide TSPO ligand, the compound amide N-phenylpropionyl-L-tryptophanyl-L-leucine (GD-102) was designed and synthesized in the Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies. It was shown that GD-102 possessed anxiolytic and antidepressant-like activity in behavioral experiments using mice.

The aim of this work was studying the anxiolytic activity and possible side effects of GD-102 in a wide range of doses from 0.01 to 5.0 mg/kg in experiments using rats and mice.

Materials and methods. The pharmacological effects of GD-102 were studied with single intraperitoneal administration. The anxiolytic activity of GD-102 was studied in rats in the elevated plus maze test. The "climbing on the net" test was used to record orientation-exploratory behavior; the muscle relaxant properties were studied in the "rotating rod" and "horizontal bar" tests.

Results. It was found that GD-102 at doses of 1.0 and 0.1 mg/kg (once administration), has a pronounced anxiolytic effect in the elevated plus maze test, significantly increasing the time the rats spent in the open arms of the maze and the number of entries into the open arms of the maze. The study of the

sedative/activating effects on various behavior models indicated that GD-102 in a wide range of doses (from 0.01 to 5.0 mg/kg) did not affect orientation-exploratory behavior. In the dose range from 0.01 to 5.0 mg/kg, compound GD-102 does not impair the coordination of movements in the rotating rod test and the pull-up reflex on a horizontal bar, which indicates that compound GD-102 have not side effect on muscle relaxantion.

Conclusion. The obtained results allow us to conclude that the dipeptide ligand of the TSPO translocator protein, compound GD-102, has a pronounced anxiolytic effect and does not have a sedative or muscle relaxant effect in a wide range of doses, which determines the feasibility of its further expanded preclinical study.

Keywords: TSPO ligands; GD-102; anxiolytic activity; locomotor activity; myorelaxant effect; mice; rats

For citations:

Kotel'nikova SO, Deeva OA, Kraineva VA, Gudasheva TA, Voronina TA, Dorofeev VL. Study of anxiolytic activity and possible side effects of the dipeptide ligand of the translocator protein TSPO — compound GD-102 in a wide range of doses in behavioral experiments using rats and mice. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2025;(1):27–34. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-1-27-34>. EDN: JTDAIY

Received: 21.01.2025. **Revision received:** 22.02.2025. **Accepted:** 17.03.2025. **Published:** 31.03.2025.

Введение / Introduction

Среди психических заболеваний тревожные расстройства являются одними из наиболее распространённых нарушений [1–7] и являются шестой по значимости причиной инвалидности во всём мире [8]. Тревожные расстройства включают: генерализованное тревожное расстройство, посттравматическое, стрессовое расстройство, паническое расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, социальные фобии, тревожно-депрессивное расстройство и другие. Классическими высокоэффективными анксиолитическими средствами являются препараты бензодиазепинового ряда (диазепам, феназепам, лоразепам, алпразолам и др.), однако они обладают, особенно при повышении дозы и длительном применении, существенными побочными эффектами, среди которых наиболее значимыми являются способность вызывать психическую и физическую зависимость и нежелательную миорелаксацию и седацию, что ограничивает их применение [3]. Анксиолитики следующего поколения не всегда эффективны и также имеют побочные эффекты.

В связи с этим перспективным представляется поиск соединений нового поколения, обладающих противотревожным действием, но лишённых побочных эффектов известных анксиолитиков, в рядах веществ, реализующих действие через новые мишени. К таким соединениям можно отнести лиганды транслокаторного белка TSPO [9].

В ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий в лаборатории пептидных биорегуляторов был сконструирован и синтезирован дипептидный лиганд транслокаторного белка (18 kDa, TSPO) — соединение амид N-фенилпропионил-L-триптофанил-L-лейцина (ГД-102) [10, 11]. Для дипептида ГД-102 была выявлена анксиолитическая активность в опытах на мышах в двух поведенческих тестах: тесте «открытое поле» со световой вспышкой на мышах линии Balb/c в дозах 0,01–0,1 мг/кг и «приподнятый крестообразный лабиринт» на мышах CD1 в дозах 0,1–1,0 мг/кг, а также антидепрессантоподобная активность на мышах Balb/c в дозах 0,01–0,05 мг/кг [12, 13].

Целью исследования явилось изучение анксиолитической активности дипептидного лиганда транслокаторного белка TSPO (ГД-102) в широком диапазоне доз (0,01–5,0 мг/кг) в экспериментах на крысах и исследование его возможных побочных эффектов на мышах (миорелаксантного и седативного).

Задачи исследования:

1. Исследовать анксиолитическую активность ГД-102 в тесте приподнятого крестообразного лабиринта в широком диапазоне доз (0,01–5,0 мг/кг) в опытах на крысах.
2. Изучить влияние ГД-102 на ориентировочно-исследовательское поведение в тесте «залезания на сетку».
3. Изучить миорелаксантные свойства ГД-102 в тестах «вращающийся стержень» и «горизонтальная перекладина».

Материалы и методы / Materials and Methods

Животные. Эксперименты проводили на беспородных крысах-самцах массой 220–240 г и беспородных мышах — самцах массой 22–24 г, полученных из Филиала «Андреевка» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства».

Условия содержания. Животные содержались в стандартных условиях вивария при температурном режиме 20–22 °С, при световом цикле — 12 ч светлый и 12 ч тёмный периоды, в пластмассовых клетках с верхней крышкой из нержавеющей стали с обеспыленной подстилкой из деревянной стружки, по 10 животных в каждой клетке, со свободным доступом к корму и воде при использовании полного рациона, экструдированного брикетированного корма и питьевой воды.

Животные содержались в контролируемых условиях окружающей среды (20–22 °С и 30–70 % относительная влажность в соответствии с ГОСТ 33216-2014).

Адаптация к условиям содержания до включения в эксперимент составляла 14 дней. Все эксперименты проводились в часовом интервале 10:00–16:00 ч. В экспериментальную комнату животных приносили в домашних клетках и возвращали в них после извлечения из установок.

Проведение экспериментов одобрено Комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» (протокол от 16 мая 2024 г.).

Препараты и схема введения / Drugs and administration regimen

В исследовании был использован дипептидный лиганд транслокаторного белка (18 kDa, TSPO) — соединение амид N-фенилпропионил-L-триптофанил-L-лейцина (ГД-102) (табл. 1), синтезированный в ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий в лаборатории пептидных биорегуляторов как описано ранее в [11] (т. пл. 197–198 °C, $[\alpha]_D^{26} - 27^\circ \text{ с} = 1 \text{ ДМФА}$), в диапазоне доз от 0,01 до 5,0 мг/кг. В качестве препарата сравнения использовали афобазол для мышей в дозе 1 мг/кг, для крыс в дозе 5 мг/кг.

Дипептид ГД-102 растворяли в воде с добавлением 1 % Tween 80, афобазол растворяли в воде. Вещества вводили однократно внутривентриально за 30 минут до тестирования. Контрольные животные получали физиологический раствор, содержащий 1 % Tween 80 в эквивалентном объёме. Растворы готовились в день проведения эксперимента и хранились при $22 \pm 3^\circ \text{ C}$ не более часа.

Количество животных в группах: $n = 10$.

Методы / Methods

Приподнятый крестообразный лабиринт (ПКЛ).

В опытах на крысах был использован ПКЛ в модификации *Pellow Su соавт.* [14, 15]. Методика ПКЛ основана на врождённом страхе открытого пространства и высоты у грызунов. Сущность метода заключается в анализе соотношения реакции страха животных в незнакомом пространстве и высоты, с одной стороны, и поисковой активности в новой обстановке — с другой. В соответствии с характеристиками для лабораторных животных реакция страха характеризуется стремлением животных находиться в закрытых рукавах лабиринта, снижением двигательной активности.

Лабиринт представляет собой перекрещённые

плоскости размером $50 \times 10 \text{ см}$. Два противоположных отсека имеют вертикальные стенки высотой 40 см. Лабиринт приподнят от пола на 50 см. В месте перекреста плоскостей находится центральная платформа размером $10 \times 10 \text{ см}$. Крыс помещали на центральную площадку хвостом к светлому рукаву. Регистрировалось время, проведённое животными в открытых рукавах, время нахождения в закрытых рукавах, число заходов в светлый и тёмный рукава. Результаты представлены также в виде отношения времени пребывания крыс в открытых рукавах к суммарному времени пребывания (в %) животных в открытых и закрытых рукавах лабиринта в процентах. Также оценивали отношение числа заходов (в %) в открытые рукава к суммарному числу заходов в открытые и закрытые рукава. Общее время наблюдения для каждого животного составляло 5 минут. В качестве основных критериев анксиолитического действия использовали показатель времени, проведённого в открытых рукавах установки, и число заходов в открытые рукава лабиринта. В эксперименте использовались беспородные крысы-самцы массой 220–240 г.

Тест залезания на сетку [15, 16]. Для регистрации ориентировочно-исследовательского поведения применяли тест «залезания на сетку» в опытах на мышах. Регистрировали число животных, поднявшихся в течение 5 минут по проволоочной сетке, натянутой под углом 60° в верхний затемнённый отсек камеры. В опыте были использованы беспородные мыши-самцы массой 22–24 г.

Тест «вращающийся стержень» [15, 16]. На горизонтальный стержень диаметром 4 см, вращающийся со скоростью 3 об/мин, помещали мышей. Неспособность животных под влиянием вещества удерживать равновесие на стержне в течение 2 минут рассматривали как проявление нарушения координации движений и наличие миорелаксации. В опыте были использованы беспородные мыши-самцы массой 22–24 г.

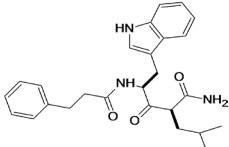
Тест подтягивания на «горизонтальной перекладине» [15, 16]. Тест является одним из методов оценки мышечного тонуса. Мышей подвешивали передними лапами на проволоку, натянутую на высоте 40 см от

Таблица 1

Структурная и химическая формулы исследуемого лиганда TSPO — соединения ГД-102

Table 1

Structural and chemical formulas of the studied compound TSPO ligand — compound GD-102

Формула	Сокращённая формула	Химическое название	Шифр	Растворимость в воде
	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{-L-Trp-L-LeuNH}_2$	Амид N-фенилпропионил-L-триптофанил-L-лейцина	ГД-102	Практически нерастворим

поверхности стола. Животные с ненарушенным мышечным тонусом быстро подтягиваются и удерживаются на перекладине всеми четырьмя лапами. Невыполнение этого рефлекса животными свидетельствует о нарушении мышечного тонуса и неврологическом дефиците. В опыте были использованы беспородные мыши-самцы массой 22–24 г.

Статистический анализ / Statistical analysis

Обработку результатов экспериментов проводили с помощью программы статистического анализа “GraphPad Prism 9.5.1”. Результаты обрабатывались с использованием непараметрического критерия Краскела–Уоллиса в случае отклонения от нормального распределения в данных, с последующим применением критерия множественных сравнений по Данну. Данные представлены в виде медианы и квартилей. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты / Results

Исследование анксиолитической активности ГД-102 в тесте приподнятого крестообразного лабиринта в опытах на крысах

Установлено, что в тесте ПКЛ соединение ГД-102 в дозах 1,0 и 0,1 мг/кг при однократном внутривенном введении статистически значимо увеличивало время пребывания крыс в открытых рукавах лабиринта (рис. 1), количество заходов в открытые рукава лабиринта (рис. 2), время (в %) пребывания в открытых рукавах по отношению к суммарному времени в открытых и закрытых рукавах ($T_{\text{откр}}/T_{\text{общ}}$) и число (в %) заходов в открытые рукава по отношению к суммарному числу заходов в открытые и закрытые рукава лабиринта ($N_{\text{откр}}/N_{\text{общ}}$) (табл. 2) по сравнению с контрольной группой.

По основным показателям оценки анксиолитического эффекта — времени пребывания крыс в от-

Таблица 2

Влияние соединения ГД-102 на отношение времени (%) пребывания в открытых рукавах к суммарному времени в открытых и закрытых рукавах ($T_{\text{откр}}/T_{\text{общ}}$), на отношение числа (%) заходов в открытые рукава к суммарному числу заходов в открытые и закрытые рукава ($N_{\text{откр}}/N_{\text{общ}}$) в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт»

Table 2

Effect of compound GD-102 on the ratio of time (%) spent in open arms to the total time in open and closed arms ($T_{\text{open}}/T_{\text{total}}$), on the ratio of number (%) of entries into open arms to the total number of entries into open arms and closed arms ($N_{\text{open}}/N_{\text{total}}$) in the test elevated plus maze

Соединение	Доза, мг/кг	$T_{\text{откр}}/T_{\text{откр}} + T_{\text{закр}}, \%$	$N_{\text{откр}}/N_{\text{откр}} + N_{\text{закр}}, \%$
Контроль	физ. р-р	3,9 (1,6; 8,5)	17,5 (8,3; 34,4)
ГД-102	5,0	16,2 (4,5; 26) $p = 0,13$	33,3 (32,1; 42,4) $p = 0,09$
	0,5	13,0 (2,6; 26,2) $p = 0,27$	26,7 (13,2; 54,2) $p = 0,68$
Афобазол	5,0	18,8 (7,5; 29,9) * $p = 0,05$	32,3 (27,5; 39,7) * $p = 0,05$
Контроль	физ. р-р	0,7 (0; 6,9)	8,4 (0; 33,3)
ГД-102	1,0	18,9 (8,8; 29,8) ** $p = 0,008$	39,2 (24,5; 47,4) * $p = 0,03$
	0,1	26,0 (8,0; 31,8) ** $p = 0,003$	33,9 (21,7; 43,4) $p = 0,12$
Афобазол	5,0	17,6 (10,2; 25,3) * $p = 0,011$	24,1 (22,0; 43,3) $p = 0,31$
Контроль	физ. р-р	5,2 (4,2; 11,7)	19,5 (15,7; 34,1)
ГД-102	0,05	17,1 (4,2; 32) $p = 0,50$	37,7 (30,0; 50) $p = 0,10$
	0,01	14,4 (5,5; 31,9) $p = 0,41$	36,7 (20,0; 45,4) $p = 0,22$
Афобазол	5,0	28,5 (22,0; 41,4) ** $p = 0,006$	38,8 (34,3; 46,6) * $p = 0,024$

Примечания: данные представлены в виде: Ме (q25; q75), где Ме — медиана, q25 — нижний квартиль, q75 — верхний квартиль (критерий Краскела–Уоллиса с последующим множественным сравнением по критерию Данна). $T_{\text{откр}}$ и $T_{\text{закр}}$ — время пребывания в открытых и закрытых рукавах; $N_{\text{откр}}$ и $N_{\text{закр}}$ — число заходов в открытые и закрытые рукава лабиринта. * — достоверность отличий от контроля при $p < 0,05$; ** — достоверность отличий от контроля при $p < 0,01$; $n = 10$.

Notes: The data are presented as: Me (q25; q75), where Me is the median, q25 — is the lower quartile, q75 — is the upper quartile (Kruskal–Wallis test followed by multiple comparison using Dunn’s test). T_{open} and T_{closed} are the time spent in open and closed arms; N_{open} and N_{closed} are the number of entries into open and closed arms of the labyrinth. * — reliability of differences from control at $p < 0,05$; ** — reliability of differences from control at $p < 0,01$; $n = 10$.

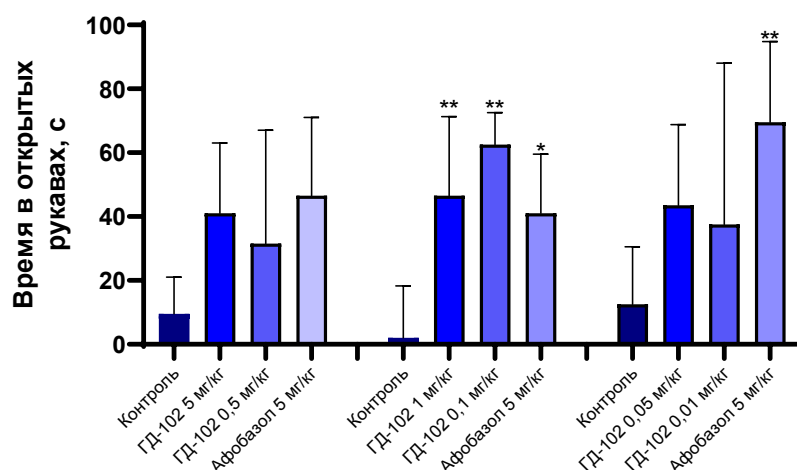


Рис. 1. Влияние соединения ГД-102 на время пребывания крыс в открытых рукавах приподнятого крестообразного лабиринта

Fig. 1. Effect of compound GD-102 for the duration of the rats' stay in the open arms of the elevated plus maze

Примечания: Данные представлены в виде: Me (q25; q75), где Me — медиана, q25 — нижний квартиль, q75 — верхний квартиль (критерий Краскела–Уоллиса с последующим множественным сравнением по критерию Данна). * — достоверность отличий от контроля при $p < 0,05$; ** — достоверность отличий от контроля при $p < 0,01$; $n = 10$

Notes: The data are presented as: Me (q25; q75), where Me is the median, q25 — is the lower quartile, q75 — is the upper quartile (Kruskal-Wallis test followed by multiple comparison using Dunn's test). * — reliability of differences from control at $p < 0,05$; ** — reliability of differences from control at $p < 0,01$; $n = 10$

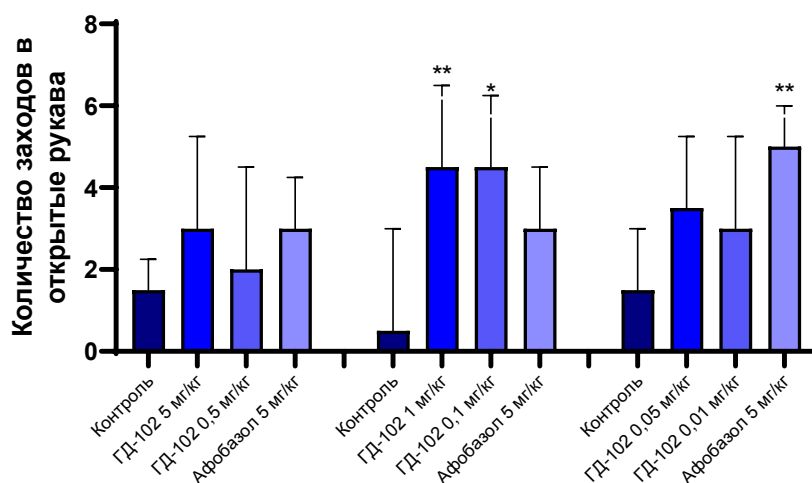


Рис. 2. Влияние соединения ГД-102 на количество заходов в открытые рукава приподнятого крестообразного лабиринта

Fig. 2. Effect of compound GD-102 on the number of entries into the open arms of the elevated plus maze

Примечания: Данные представлены в виде: Me (q25; q75), где Me — медиана, q25 — нижний квартиль, q75 — верхний квартиль (критерий Краскела–Уоллиса с последующим множественным сравнением по критерию Данна). * — достоверность отличий от контроля при $p < 0,05$; ** — достоверность отличий от контроля при $p < 0,01$; $n = 10$

Notes: The data are presented as: Me (q25; q75), where Me is the median, q25 — is the lower quartile, q75 — is the upper quartile (Kruskal-Wallis test followed by multiple comparison using Dunn's test). * — reliability of differences from control at $p < 0,05$; ** — reliability of differences from control at $p < 0,01$; $n = 10$

крытых рукавах и по числу заходов в открытые рукава лабиринта, — ГД-102 в дозах 0,1 и 1,0 мг/кг превосходит по активности препарат сравнения афобазол в дозе 5,0 мг/кг (рис. 1, рис. 2).

Полученные данные свидетельствуют о наличии у соединения ГД-102 выраженной анксиолитической активности.

Изучение миорелаксантных свойств ГД-102 в тестах «вращающийся стержень» и «горизонтальная перекладина»

Установлено, что в тесте «вращающегося стержня» животные контрольной группы в течение 2-минутного интервала времени наблюдения удерживались на вращающемся стержне, а соединение ГД-102 в диапазоне доз от 0,01 до 5,0 мг/кг не нарушало координацию движений — мыши опытной группы, так же как и контрольные животные, удерживались на стержне в течение 2 минут регистрации.

Соединение ГД-102 в диапазоне доз от 0,01 до 5,0 мг/кг не нарушает также рефлекс подтягивания на горизонтальной перекладине.

Изучение седативных свойств соединения ГД-102 в тесте «залезания на сетку»

В тесте «залезания на сетку» показано, что ГД-102 в диапазоне доз от 0,01 до 5,0 мг/кг, так же как препарат сравнения афобазол, не оказывает влияния на ориентировочно-исследовательское поведение животных: мыши как контрольных, так и опытных групп активно в течение 5 минут поднимались по сетке в верхнюю затемнённую часть установки (рис. 3).

Заключение/ Conclusion

Установлено, что соединение ГД-102 в эксперименте на крысах при однократном ведении в дозах 1,0 и 0,1 мг/кг (внутрибрюшинно) оказывает выраженное анксиолитическое действие в базисном тесте приподнятого крестообразного лабиринта, что характеризуется статистически достоверным увеличением времени пребывания крыс в открытых рукавах лабиринта и увеличением количества заходов в открытые рукава лабиринта. По выраженности анксиолитического эффекта соединение ГД-102 в дозах 1,0 и 0,1 мг/кг не уступает афобазолу в дозе 5,0 мг/кг. Полученные результаты согласуются с ранее установленными в исследовании на мышах данными [11–13] о наличии у соединения ГД-102 анксиолитической активности.

Изучение седативного действия ГД-102 в тесте залезания на сетку свидетельствует об отсутствии у соединения ГД-102 в широком диапазоне доз (от 0,01 до 5,0 мг/кг) способности изменять ориентировочно-исследовательское поведение.

Установлено, что в диапазоне доз от 0,01 до 5,0 мг/кг соединение ГД-102 не нарушает координацию движений в тесте вращающегося стержня и не нарушает рефлекс подтягивания на горизонтальной перекладине, что свидетельствует об отсутствии у соединения ГД-102 побочного миорелаксантного действия.

Таким образом, дипептид ГД-102 можно рассматривать как соединение перспективное для разработки в качестве анксиолитика.

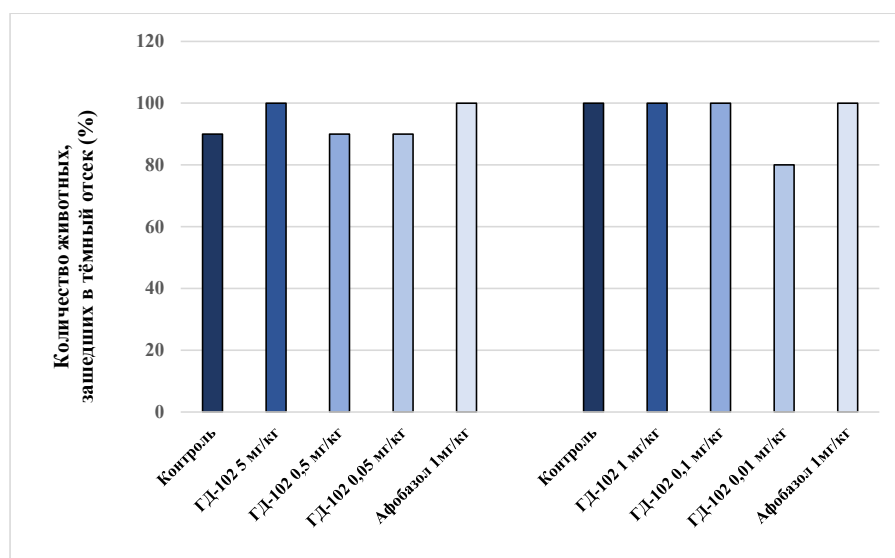


Рис. 3. Изучение влияния ГД-102 на ориентировочно-исследовательское поведение мышей в тесте «залезания на сетку»

Fig. 3. Effect of compound GD-102 on the orienting-exploratory behavior of mice in the “climbing on the grid” test

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Соблюдение этических норм

Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей в качестве объектов.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

Compliance with ethical standards

This article does not describe any studies involving human subjects.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Котельникова Светлана Олеговна — к. б. н., с. н. с. лаборатории фармакологии психических заболеваний ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

e-mail: kotelnikova_so@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7083-5298>

Деева Ольга Алексеевна — н. с. лаборатории пептидных биорегуляторов отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

e-mail: deeva_oa@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9842-1545>

РИНЦ SPIN-код: 8877-9489

Крайнева Валентина Александровна — в. н. с. лаборатории фармакологии психических заболеваний ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: krayneva_va@academpharm.ru

РИНЦ SPIN-код: 7121-2357

Гудашева Татьяна Александровна — д. б. н., профессор, член-корреспондент РАН, руководитель отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

e-mail: gudasheva_ta@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5185-4474>

РИНЦ SPIN-код: 4970-0006

Svetlana O. Kotel'nikova — PhD, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher at the Laboratory of Pharmacology of Mental Diseases Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

e-mail: kotelnikova_so@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7083-5298>

Olga A. Deeva — Researcher at the Laboratory of Peptide Bioregulators of the Department of Drug Chemistry Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

e-mail: deeva_oa@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9842-1545>

RSCI SPIN code: 8877-9489

Valentina A. Kraineva — Leading Researcher at the Laboratory of Pharmacology of Mental Diseases Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: krayneva_va@academpharm.ru

RSCI SPIN code: 7121-2357

Tatiana A. Gudasheva — PhD, Dr. Sci. (Med.), professor, Head of laboratory pharmacokinetics Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2710-7134>

RSCI SPIN code: 2213-9592

Воронина Татьяна Александровна — д. м. н., профессор, г. н. с., руководитель отдела нейropsychофармакологии, заведующий лабораторией фармакологии психических заболеваний ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: voronina_ta@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7065-469X>
РИНЦ SPIN-код: 5766-3452

Tatiana A. Voronina — PhD, Dr. Sci. (Med.), professor, Chief Scientific Officer, Head of the Department of Neuropsychopharmacology, Head of the Laboratory of Pharmacology of Mental Diseases, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: voronina_ta@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7065-469X>
RSCI SPIN code: 5766-3452

Дорофеев Владимир Львович — д. фарм. н., профессор, и/о генерального директора ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-3584-3742>

Vladimir L. Dorofeev — PhD, Dr. Sci. (Pharm), Professor, Acting General Director of Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-3584-3742>

Список литературы / References

1. Александровский Ю.А. Предболезненные состояния и пограничные психические расстройства (этиология, патогенез, специфические и неспецифические симптомы, терапия). М.: Литтерра, 2010. 272 с. [Aleksandrovsky YuA. Pre-morbid conditions and borderline mental disorders (etiology, pathogenesis, specific and nonspecific symptoms, therapy). Moscow: Litterra; 2010. (In Russ.)]. ISBN 978-5-904090-28-9.
2. Незнанов Н.Г., Мартынихин И.А., Мосолов С.Н. Диагностика и терапия тревожных расстройств в Российской Федерации: результаты опроса врачей-психиатров. *Современная терапия психических расстройств*. 2017;(2):2-13. [Neznanov NG, Martynikhin IA, Mosolov SN. Diagnosis and treatment of Anxiety Disorders in Russia: The Results of a Web-based Survey of Psychiatrists. *Current Therapy of Mental Disorders*. 2017;2:2-13. (In Russ.)]. doi: 10.21265/PSYPH.2017.41.6437.
3. Григорова О.В., Ахапкин Р.В., Александровский Ю.А. Современные представления о патогенетической терапии тревожных расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(10):111-120. [Grigорова OV, Akhapkin RV, Aleksandrovskii IuA. Modern concepts of pathogenetic therapy of anxiety disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(10):111-120. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro201911910111.
4. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011 Sep;21(9):655-79. doi: 10.1016/j.euroneuro.2011.07.018.
5. Sansone RA, Sansone LA. Psychiatric disorders: a global look at facts and figures. *Psychiatry (Edgmont)*. 2010 Dec;7(12):16-9.
6. Bahi A, Al Mansouri S, Al Memari E, et al. β -Caryophyllene, a CB2 receptor agonist produces multiple behavioral changes relevant to anxiety and depression in mice. *Physiol Behav*. 2014 Aug;135:119-24. doi: 10.1016/j.physbeh.2014.06.003.
7. Kandola A, Lewis G, Osborn DPJ, et al. Depressive symptoms and objectively measured physical activity and sedentary behaviour throughout adolescence: a prospective cohort study. *Lancet Psychiatry*. 2020 Mar;7(3):262-271. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30034-1.
8. Baxter AJ, Scott KM, Ferrari AJ, et al. Challenging the myth of an "epidemic" of common mental disorders: trends in the global prevalence of anxiety and depression between 1990 and 2010. *Depress Anxiety*. 2014 Jun;31(6):506-16. doi: 10.1002/da.22230.
9. Мокров Г.В., Деева О.А., Яркова М.А., и др. Транслокационный белок TSPO 18 кДа и его лиганды: перспективный подход к созданию новых нейropsychотропных средств. *Фармакокинетика и фармакоди-*

10. намика. 2018;(4):3-27. [Mokrov GV, Deeva OA, Yarkova MA, et al. Translocator protein TSPO 18 kDa and its ligands: a promising approach to the creation of new neuropsychotropic drugs. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2018;(4):3-27. (In Russ.)]. doi: 10.24411/2588-0519-2018-10026.
10. Deeva OA, Pantileev AS, Rybina IV, et al. A Novel Dipeptide Ligand of TSPO. *Dokl Biochem Biophys*. 2019 May;484(1):17-20. doi: 10.1134/S1607672919010046.
11. Gudasheva TA, Deeva OA, Pantileev AS, et al. The New Dipeptide TSPO Ligands: Design, Synthesis and Structure-Anxiolytic Activity Relationship. *Molecules*. 2020 Nov 4;25(21):5132. doi: 10.3390/molecules25215132.
12. Середенин С.Б., Деева О.А., Гудашева Т.А., и др. Патент РФ № 2756772 06.12.2018. «Дипептидные лиганды TSPO, обладающие нейropsychотропной активностью». [Patent RU. № 2756772 06.12.2018. Dipeptide TSPO ligands with neuropsychotropic activity. (In Russ.)]. Доступно по: https://rusneb.ru/catalog/000224_000128_2018143150_20200608_A+_RU/?ysclid=m7uwe8foje535944644. Ссылка активна на 20.01.2025
13. Деева О.А., Яркова М.А., Мокров Г.В., и др. Дипептидные лиганды TSPO. *Химико-фармацевтический журнал*. 2022;56(9):14-23. [Deeva OA, Yarkova MA, Mokrov GV, et al. Dipeptide ligands of TSPO. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2022;56(9):1169-1178. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0023-1134-2022-56-9-14-23.
14. Pellow S, Chopin P, File SE, Briley M. Validation of open/closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *J Neurosci Methods*. 1985 Aug;14(3):149-67. doi: 10.1016/0165-0270(85)90031-7.
15. Воронина Т.А., Середенин С.Б., Яркова М.А., Воронин М.В. Методические рекомендации по доклиническому изучению транквилизирующего (анксиолитического) действия лекарственных средств. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К, 2012. С. 264-275. [Voronina TA, Seredenin SB, Yarkova MA, Voronin MV. Methodological recommendations for the preclinical study of the tranquilizing (anxiolytic) effect of drugs. Guidelines for conducting preclinical studies of medicines. Part one. Moscow: Grif i K; 2012;264-275. (In Russ.)].
16. Воронина Т.А., Островская Р.У., Гарибова Т.Л. Методические рекомендации по доклиническому изучению лекарственных средств с ноотропным типом действия. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К, 2012. С. 276-296. [Voronina TA, Ostrovskaya RU, Garibova TL. Methodological recommendations for the preclinical study of drugs with a nootropic type of action. Guidelines for conducting preclinical studies of medicines. Part one. Moscow: Grif i K; 2012;276-296. (In Russ.)].