

[https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4\(1\)-1591](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4(1)-1591)  
УДК 615.262.2 + 615.454.1 + 547.589.4



Оригинальная статья / Research article

## Оценка влияния новых производных солей 2,4-диоксобутановых кислот на поведенческие реакции лабораторных животных

А. И. Краснова✉, В. Д. Полежаева, Н. А. Пулина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России). 614990, Россия, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2

✉ Контактное лицо: Краснова Анастасия Ивановна. E-mail: [krasnova\\_ai@mail.ru](mailto:krasnova_ai@mail.ru)

ORCID: А. И. Краснова – <https://orcid.org/0000-0002-5363-8783>; В. Д. Полежаева – <https://orcid.org/0009-0000-9117-3772>;  
Н. А. Пулина – <https://orcid.org/0000-0002-0435-0484>.

Статья поступила: 02.10.2023

Статья принята в печать: 19.12.2023

Статья опубликована: 27.12.2023

### Резюме

**Введение.** Коррекция патологической тревоги является на данный момент важной задачей современной фармакологии, поскольку тревожные расстройства являются одними из наиболее распространенных психических заболеваний. С учетом тенденции постоянного роста уровня заболеваемости тревожно-депрессивными расстройствами (ТДР) в мире, растет актуальность поиска различных инструментов изучения данной группы заболеваний и создания безопасных, высокоэффективных лекарственных препаратов для фармакотерапии ТДР.

**Цель.** Изучение новых производных солей 2,4-диоксобутановых кислот, содержащих фрагменты бензимидазольного и пиримидинового циклов, на поведенческие реакции животных.

**Материалы и методы.** В качестве объектов исследования использовались синтезированные нами соли 4-метоксифенил-4-оксобут-2-еновой кислоты с гетероциклическими аминами. Поведенческие реакции животных на введение исследуемых соединений были оценены при помощи ряда тестов: «открытое поле», «черно-белая камера», «экстраполяционное избавление», «принудительное плавание».

**Результаты и обсуждение.** Результаты экспериментов позволили выявить потенциально активное соединение 1b, у которого отмечалось улучшение ряда показателей двигательной активности животных и противотревожное действие. Кроме того, при введении вещества 1b наблюдается проявление антидепрессивной активности в условиях острой стресс-ситуации.

**Заключение.** Проведено исследование влияния впервые полученных соединений 1a, 1b на поведенческие реакции животных. Осуществлен анализ «структура-активность» с установлением приоритета дальнейшего целенаправленного синтеза солей производных 2,4-диоксобутановых кислот, содержащих фрагмент 2-аминопиримидина. Выявлено соединение с нейрорепрессивным профилем активности, рекомендуемое для дальнейшего углубленного изучения.

**Ключевые слова:** ароилпировиноградные кислоты, бензимидазол, пиримидин, «открытое поле», «черно-белая камера», «экстраполяционное избавление», «принудительное плавание»

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** А. И. Краснова провела фармакологическую часть исследований. В. Д. Полежаева выполнила синтез соединений и проанализировала их спектральные характеристики и физико-химические свойства. Н. А. Пулина являлась куратором исследования и рецензентом текста статьи. Все авторы участвовали в обсуждении результатов и написании статьи.

**Для цитирования:** Краснова А. И., Полежаева В. Д., Пулина Н. А. Оценка влияния новых производных солей 2,4-диоксобутановых кислот на поведенческие реакции лабораторных животных. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(4–1):139–145. [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4\(1\)-1591](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4(1)-1591)

## Evaluation of New Derivatives of 2,4-dioxobutanoic Acid Salts in Behavioral Studies of Laboratory Animals

Anastasia I. Krasnova✉, Valeria D. Polezhaeva, Natalya A. Pulina

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Perm State Pharmaceutical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2, Poleyaya str., Perm, 614990, Russia

✉ Corresponding author: Anastasia I. Krasnova. E-mail: [krasnova\\_ai@mail.ru](mailto:krasnova_ai@mail.ru)

ORCID: Anastasia I. Krasnova – <https://orcid.org/0000-0002-5363-8783>; Valeria D. Polezhaeva – <https://orcid.org/0009-0000-9117-3772>;  
Natalya A. Pulina – <https://orcid.org/0000-0002-0435-0484>.

Received: 02.10.2023

Revised: 19.12.2023

Published: 27.12.2023

### Abstract

**Introduction.** Correction of pathological anxiety is currently an important task of modern pharmacology, since anxiety disorders are among the most common mental illnesses. Taking into account the trend of a constant increase in the incidence of anxiety and depressive disorders (ADD) in the world, the urgency of searching for various tools for studying this group of diseases and creating safe, highly effective drugs for the pharmacotherapy of ADD is growing.

© Краснова А. И., Полежаева В. Д., Пулина Н. А., 2023

© Krasnova A. I., Polezhaeva V. D., Pulina N. A., 2023

**Aim.** The study of new derivatives of salts of 2,4-dioxobutanoic acids containing fragments of benzimidazole and pyrimidine cycles on behavioral reactions of animals.

**Materials and methods.** The salts of 4-methoxyphenyl-4-oxobut-2-enoic acid with heterocyclic amines synthesized by us were used as objects of research. Behavioral reactions of animals to the introduction of the studied compounds were evaluated using a number of tests: "open field", light/dark box", "extrapolation escape task", "forced swim".

**Results and discussion.** The results of the experiments made it possible to identify a potentially active compound 1b, which showed an improvement in a number of indicators of motor activity of animals and an anti-anxiety effect. In addition, with the introduction of substance 1b, there is a manifestation of antidepressant activity in an acute stress situation.

**Conclusion.** The effect of compounds 1a, 1b obtained for the first time on the behavioral reactions of animals was studied. The "structure-activity" analysis was carried out with the establishment of the priority of further targeted synthesis of salts of 2,4-dioxobutane acid derivatives containing a fragment of 2-aminopyrimidine. A compound with a neuropsychotropic activity profile has been identified, which is recommended for further in-depth study.

**Keywords:** aroylpiruvic acids, benzimidazole, pyrimidine, "open field", light/dark box", "extrapolation escape task", "forced swim"

**Conflict of interest.** The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Contribution of the authors.** Anastasia I. Krasnova carried out the pharmacological part of the research. Valeria D. Polezhaeva performed the synthesis of compounds and analyzed their spectral characteristics and physicochemical properties. Natalya A. Pulina was the curator of the study and reviewer of the article. All authors participated in discussing the results and writing the article.

**For citation:** Krasnova A. I., Polezhaeva V. D., Pulina N. A. Evaluation of new derivatives of 2,4-dioxobutanoic acid salts in behavioral studies of laboratory animals. *Drug development & registration*. 2023;12(4-1):139-145. (In Russ.) [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4\(1\)-1591](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4(1)-1591)

## ВВЕДЕНИЕ

Коррекция патологической тревоги является на данный момент важной задачей современной фармакологии, поскольку тревожные расстройства являются одними из наиболее распространенных психических заболеваний [1, 2], а тревога как симптом широко распространена при всех психических заболеваниях. Тесная взаимосвязь тревожности и ее проявлений со стрессом – ситуацией, которая объективно или субъективно представляет угрозу для существования организма [3, 4], обуславливает, по-видимому, тенденцию постоянного роста уровня заболеваемости тревожно-депрессивными расстройствами (ТДР) в мире [5]. Учитывая вышесказанное, растет актуальность поиска различных инструментов изучения данной группы заболеваний и создания лекарственных препаратов для фармакотерапии ТДР с максимальным профилем безопасности и приемлемыми фармакокинетическими параметрами.

Перспективным направлением является поиск биологически активных соединений со структурой на основе производных  $\alpha$ -оксокарбоновых кислот, поскольку они являются удобными конструкционными блоками в комбинаторном синтезе, обладая при этом выраженным фармакологическим действием [6–9]. Высокая биологическая активность данных производных, возможно, обусловлена присутствием в структуре природного фрагмента пировиноградной кислоты, который обладает способностью включаться в нормальный обмен веществ [10]. Определенный ин-

терес могут представлять производные солей 2,4-дioxобутановых кислот, содержащие бензимидазольный или пиримидиновый фрагменты, поскольку объединение двух привилегированных подструктур – ароилпировиноградной кислоты и фармакофорного гетероцикла, которые обладают самостоятельным широким спектром фармакологических активностей, – позволяет ожидать потенцирование терапевтических эффектов и получение высокоактивных субстанций с низким риском развития неблагоприятных реакций. Представляло интерес осуществление синтеза солей на основе 4-фенил-2,4-диоксобутановых кислот, содержащих фрагменты бензимидазола, пиримидина и изучение их влияния на поведенческие реакции экспериментальных животных.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования являлись впервые синтезированные соли на основе 4-метоксифенил-4-оксобут-2-еновой кислоты, содержащие в качестве фармакофорных фрагментов 2-аминобензимидазол и 2-аминопиримидин – соединения 1a и 1b соответственно. Синтез проводился по известной методике [11]. Структура соединений была доказана с помощью данных ИК-, ЯМР  $^1\text{H}$ -спектроскопии. Синтезированные вещества представляли собой аморфные порошки белого цвета, растворимые в воде. Исследования проводили на 90 нелинейных половозрелых белых крысах обоих полов массой 180–220 г и 30 нелинейных половозрелых белых мышах обоих полов

массой 18–22 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария при 12-часовом световом цикле, в пластиковых клетках на подстилке из древесных стружек мягких пород группами не более шести особей в одной клетке со свободным доступом к пище и воде. Содержание животных и все манипуляции с ними во время проведения исследований выполнялись с соблюдением всех правил лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ<sup>1</sup>, в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях, а также с учетом Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных. Поведенческие реакции животных изучались путем проведения ряда тестов<sup>2</sup>: «открытое поле», «черно-белая камера», «экстраполяционное избавление», «принудительное плавание» [12, 13].

Животные были разделены на группы ( $n = 6$ ) методом стратификации (на основании значения массы тела), с индивидуальным значением массы, не отклоняющимся от среднего значения более чем на  $\pm 10\%$ : 1–3 группы состояли из крыс, получавших соединение 1a с последующим тестированием в установках «открытое поле», «черно-белая камера», «экстраполяционное избавление» соответственно, 4–6 группы крыс получали соединение 1b с последующим проведением экспериментов в указанных тестах соответственно. Группы крыс 7–9 получали препарат сравнения флуоксетин (Флуоксетин Ланнахер, капсулы 20 мг, производства GL Pharma GmbH, Австрия, серия № G02666, срок годности до 12.2025); группы 10–12 – препарат сравнения гидроксизина гидрохлорид (Атаракс®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 25 мг, производства UCB Pharma S.A., Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Бельгия, серия №370597, срок годности до 10.2027) с последующим тестированием в установках «открытое поле», «черно-белая камера», «экстраполяционное избавление» соответственно; группы крыс 13–15 – получали эквивалентный объем 0,9%-м хлорида натрия (натрия хлорид Solopharm 0,9%-й раствор для инфузий, производства ООО «Гротекс», Россия, серия 5120922, срок годности до 08.2027) с последующим проведением указанных выше поведенческих тестов соответственно. Экспериментальные мыши были разделены на 5 групп ( $n = 6$ ) – 1–4 группы получали соединения 1a, 1b, препараты сравнения флуоксетин, гидроксизина гидрохлорид с последующим тестированием в тесте «принудительное плавание» соответственно; 5-я группа мы-

шей получала эквивалентный объем хлорида натрия с последующим проведением указанного теста. Во всех исследованиях изучаемые соединения и препараты сравнения флуоксетин, гидроксизина гидрохлорид вводили однократно внутрижелудочно за 60 минут до начала тестов в ранее апробированной для подобного ряда соединений скрининговой дозе 50 мг/кг [11]. За 2 дня до начала тестирования животных рассаживали в индивидуальные клетки того же размера, чтобы исключить влияние группового эффекта.

С помощью метода «Открытое поле», оценивали уровень эмоционально-поведенческой реактивности животных. Арена для «Открытого поля» представляет собой круг из белого пластика диаметром 63 см, высотой 32 см, расчерченный на центральный круг и два кольца периферических секторов (6 и 12 соответственно) с 13 отверстиями диаметром 1 см, освещаемый лампой мощностью 100 Вт, подвешенной на высоте 1,5 м от дна арены. Крыс помещали непосредственно в центральный круг (без подготовительного бокса), что создавало условия для регистрации реакции животного на эмоциогенный фактор «неожиданность» и далее в течение 3 минут регистрировали показатели горизонтальной (число пересеченных квадратов), вертикальной (число подъемов на задние лапы – стоек) и исследовательской (число исследованных отверстий) двигательной активности животных, а также показатели эмоциональной активности – груминг (число касаний морды лапами, умывание) и дефекация (число болюсов) [13]. Для изучения поведения в условиях переменной стрессогенности (при свободном выборе комфортных условий) животных помещали в «черно-белую камеру», с последующей регистрацией в течение 3 минут времени, прошедшего от момента посадки животного на светлую сторону до первого перехода в темный отсек установки [латентный период (ЛП)], общего времени пребывания в светлом отсеке [13]. Для изучения поведения крыс в условиях острой стресс-ситуации помещали в установку «Экстраполяционное избавление», представляющую собой цилиндрическую емкость (высота 40 см, диаметр 35 см), в которую до определенного уровня наливается прохладная вода ( $t = 18–19\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). В центре емкости вертикально закреплен цилиндр, нижняя часть которого опущена в воду на 2,5 см. Животное помещали хвостом вниз во внутренний цилиндр и в течение 3 минут регистрировали латентный период подныривания под край цилиндра и % животных, решивших экстраполяционную задачу. При осуществлении теста принудительного плавания экспериментальных мышей на 5 минут помещали в установку, представляющую собой прозрачный цилиндр, наполненный водой температурой  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ , с последующей оценкой латентного периода времени наступления момента иммобилизации в секундах [13].

<sup>1</sup> Приказ Минздрава России от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики». Зарегистрировано в Минюсте России 15.08.2016, № 43232.

<sup>2</sup> Миронов А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К; 2012. 944 с.

Полученные экспериментальные данные статистически обрабатывали с использованием программного обеспечения STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc., США для операционной системы Windows) и расширенного пакет-анализа Microsoft Excel 2018, с вычислением среднего значения, стандартного отклонения ( $M \pm m$ ) и стандартной ошибки. Нормальность распределения полученных результатов проверяли с использованием критерия Шапиро – Уилка. Для оценки средних значений двух независимых групп данных в случае нормального распределения применялся непарный t-критерий Стьюдента, при ненормальном распределении – непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Гипотезу о существовании различий между выборками принимали при уровне статистической значимости  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенных исследований показали, что в тесте «открытое поле» введение крысам соединения 1b с 2-аминопиримидиновым фрагментом сопровождалось достоверным превышением ( $p < 0,05$ ) показателей локомоторной и ориентировочно-исследовательской активности по сравнению с контрольной группой животных, а также препаратами сравнения (рисунок 1).

При этом введение вещества 1a не вызывало существенных изменений поведения экспериментальных животных в «открытом поле» по сравнению с контролем. Следует отметить, что введение флуоксетина вызывало достоверное снижение вер-

тикальных вставаний животных по сравнению с контрольной группой и гидроксизина гидрохлоридом, а также наблюдалась тенденция к уменьшению числа пересеченных квадратов (внешних), что свидетельствует в целом о некотором негативном влиянии препарата на показатели двигательной активности животных. Полученные в «открытом поле» результаты могут свидетельствовать об отсутствии у соединения 1b негативного влияния на двигательную активность животных и возможном анксиолитическом профиле его действия, значительно отличающемся от препаратов сравнения.

Тестирование поведения экспериментальных животных в «черно-белой камере» также позволяет оценить уровень тревожности с выявлением анксиолитического или анксиогенного профиля активности. Согласно полученным данным, при введении вещества 1b наблюдалось достоверное увеличение ( $p < 0,05$ ) общего времени, проведенного крысами в светлом отсеке, по сравнению с контрольной группой и флуоксетином, что согласуется с результатами теста «открытое поле» и может быть расценено как проявление противотревожного действия (рисунок 2).

Полученные данные у соединения 1a были сопоставимы с результатами контрольной группы. Важно, что введение флуоксетина и гидроксизина гидрохлорида также не сопровождалось существенными изменениями в поведении животных, что по-видимому связано с особенностями фармакокинетики препаратов и спектра их психотропной активности.

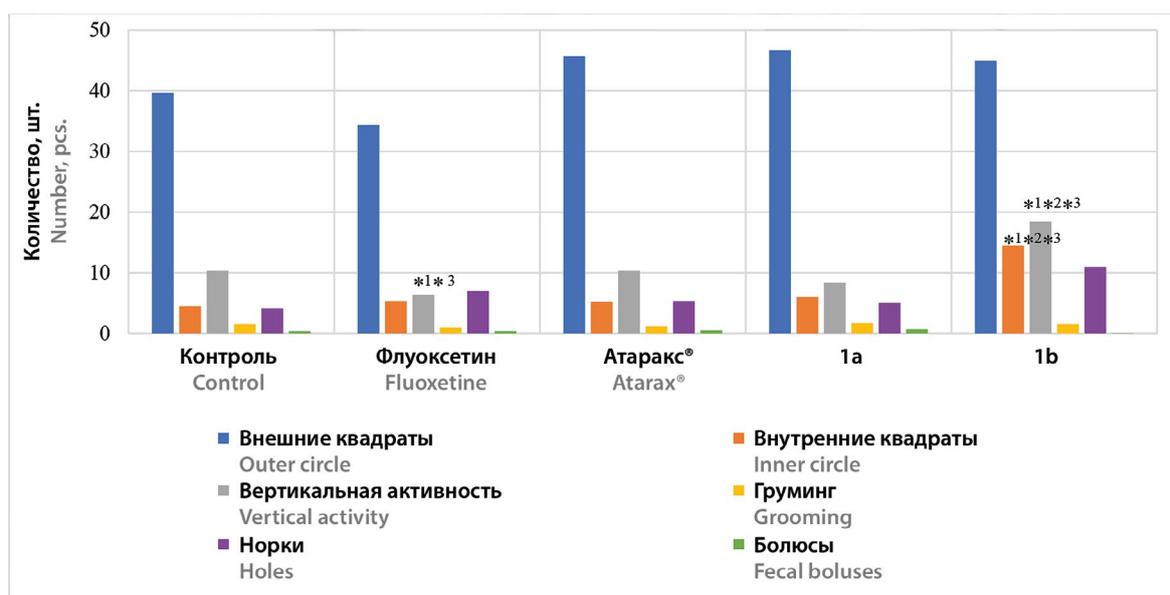
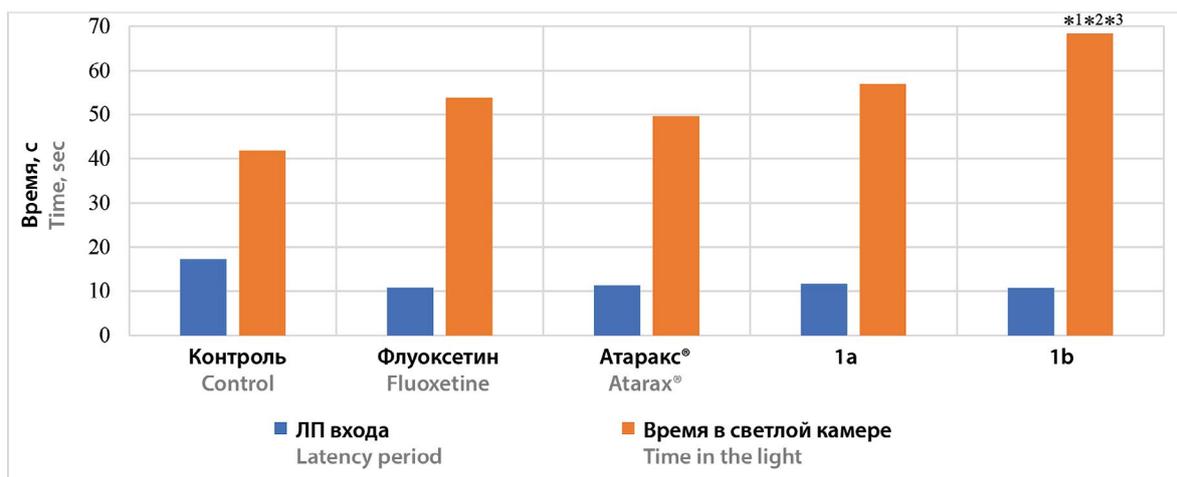


Рисунок 1. Влияние исследуемых веществ на поведенческие реакции в тесте «открытое поле».

Примечание. \*  $p < 0,05$ ; 1 – по сравнению с контрольной группой; 2 – по сравнению с флуоксетином; 3 – по сравнению Атаракс®

Figure 1. Effects of compounds on animal behavior in «open field» test.

Note. \*  $p < 0,05$ ; 1 – compared to control group; 2 – compared to fluoxetine; 3 – compared to Atarax®



**Рисунок 2.** Влияние соединений на тревожные реакции животных в тесте «черно-белая камера».

Примечание. \*  $p < 0,05$ ; 1 – по сравнению с контрольной группой; 2 – по сравнению с флуоксетином; 3 – по сравнению Атаракс®

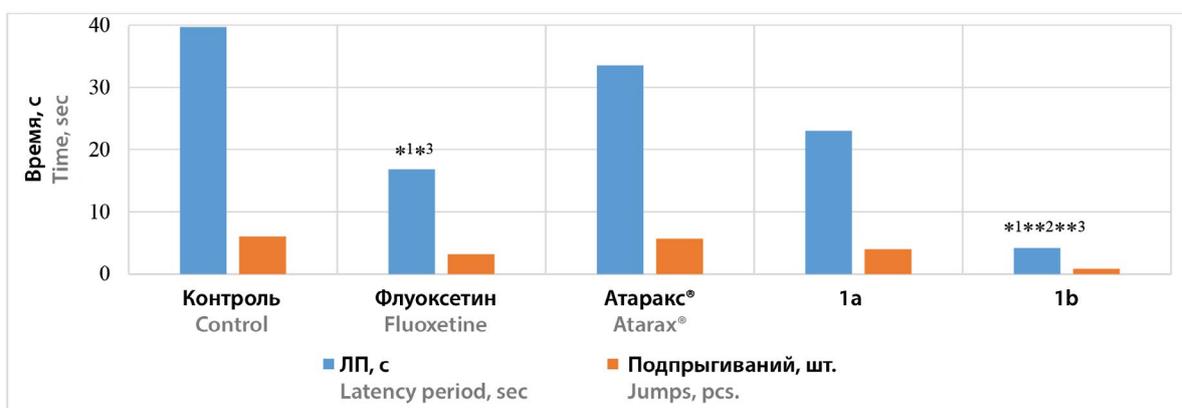
**Figure 2.** Effects of compounds on the anxiety reactions of animals in the light/dark box test.

Note. \*  $p < 0,05$ ; 1 – compared to control group; 2 – compared to fluoxetine; 3 – compared to Atarax®

В тесте «экстраполяционное избавление» все животные, получавшие исследуемые соединения успешно выполнили задачу избавления от аверсивной среды. При этом животные, получавшие вещество 1b, быстрее решали данную задачу по сравнению как с контрольной группой ( $p < 0,05$ ), так и с препаратами сравнения ( $p < 0,01$ ), что может характеризоваться как положительное влияние на когнитивный потенциал животных в условиях острой стресс-ситуации и возможное проявление антидепрессивного действия (рисунок 3).

Для подтверждения наличия возможной антидепрессивной активности соединения 1b нами был проведен тест «принудительное плавание» на мышах (тест Порсолта), который позволяет судить о состоянии животного по наступлению момента его полно-

го отчаяния – прекращения активной деятельности и появлении характерной неподвижности (иммобилизации), при которой оно двигается только для того, чтобы держать голову над водой [14]. Как видно из приведенных в таблице данных, достоверных различий в латентном периоде первого эпизода иммобилизации при введении исследуемых веществ по сравнению с контролем выявлено не было, однако в случае введения соли 1b, наблюдается статистически незначимая тенденция к увеличению данного показателя, что свидетельствует о возможном уменьшении поведенческого отчаяния у экспериментальных животных. Препараты сравнения также не оказали существенного воздействия на продолжительность иммобилизации мышей в указанном тесте (таблица 1).



**Рисунок 3.** Влияние соединений на поведение животных в острой стресс-ситуации в тесте «экстраполяционное избавление».

Примечание. \*  $p < 0,05$ ; 1 – по сравнению с контрольной группой; 2 – по сравнению с флуоксетином; 3 – по сравнению Атаракс®

**Figure 3.** Effects of compounds on animal behavior in an acute stress situation in the "extrapolation escape task".

Note. \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ ; 1 – compared to control group; 2 – compared to fluoxetine; 3 – compared to Atarax®

**Таблица 1.** Влияние соединений на поведение животных в тесте принудительное плавание

**Table 1.** Effects of compounds on animal behavior in the "forced swim" test

Соединение Compound	Латентное время наступления иммобилизации, с Latency period of immobilization, sec
1a	254,2 ± 29,6
1b	296,6 ± 3,4
Атаракс® Atarax®	245,2 ± 18,9
Флуоксетин Fluoxetine	289,3 ± 6,7
Контроль Control group	235,3 ± 14,7

Проведенный анализ показал, что введение исследуемого соединения 1a не оказывает существенного влияния на поведенческие реакции животных (таблица 2).

**Таблица 2.** Сравнительная характеристика влияния изучаемых соединений на поведение животных

**Table 2.** Comparative characteristics of the effect of the studied compounds on animal behavior

Соединение Compound	Тесты Tests			
	«Открытое поле» "Open field"	«Черно-белая камера» "Light/dark box"	«Экстраполяционное избавление» "Extrapolation escape task"	«Принудительное плавание» "Forced swim"
1a	0	0	0	0
1b	+	+	+	±
Атаракс® Atarax®	0	0	0	0
Флуоксетин Fluoxetine	-	0	+	±

**Примечания.** «+» – Наличие позитивного влияния на поведение ( $p < 0,05$ ). «±» – Статистически незначимая тенденция к наличию позитивного влияния на поведение ( $p > 0,05$ ). «0» – Отсутствие влияния на поведение. «-» – Наличие негативного влияния на поведение ( $p < 0,05$ ).

**Note.** "+" – The positive effects on behavior ( $p < 0.05$ ). "±" – A statistically insignificant tendency towards the presence of the positive effects on behavior ( $p > 0.05$ ). "0" – No effects on behavior. "-" – The negative effects on behavior ( $p < 0.05$ ).

В свою очередь у соединения 1b выявлено проявление некоторых анксиолитических и антидепрессивных свойств, что возможно обусловлено наличием в качестве гетероциклического фрагмента 2-аминопиримидина.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами было проведено исследование влияния впервые полученных соединений на основе 4-метоксифенил-4-оксобут-2-еновой кислоты на поведенче-

ские реакции животных. Осуществлен анализ «структура-активность» с установлением приоритета дальнейшего целенаправленного синтеза производных 2,4-диоксобутановых кислот, содержащих фрагмент 2-аминопиримидина. Выявлено соединение-лидер, с некоторым нейрорепрессивным профилем активности, рекомендуемое для дальнейшего углубленного изучения.

## ЛИТЕРАТУРА

- Stein D. J., Scott K. M., de Jonge P., Kessler R. C. Epidemiology of anxiety disorders: from surveys to nosology and back. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2017;19(2):127–136. DOI: 10.31887/DCNS.2017.19.2/dstein.
- Pinheiro Barcessat A. R., Nollí Bittencourt M., Góes Gonçalves R., Gonçalves de Oliveira Cruz A. V., Coelho Pereira J. A., Bechelli F. A., Rinaldi A. REAC Neuromodulation treatments in depression, anxiety and stress. A comparative retrospective study. *Psychol. Res. Behav. Manag.* 2020;13:1247–1256. DOI: 10.2147/PRBM.S287143.
- Carsten H. P., Härpfer K., Nelson B. D., Kathmann N., Riesel A. Don't worry, it won't be fine. Contributions of worry and anxious arousal to startle responses and event-related potentials in threat anticipation. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* 2023;23(4):1141–1159. DOI: 10.3758/s13415-023-01094-4.
- Price R. B., Duman R. Neuroplasticity in cognitive and psychological mechanisms of depression: an integrative model. *Mol. Psychiatry.* 2020;25(3):530–543. DOI: 10.1038/s41380-019-0615-x.
- De Kloet E. R., Joels M., Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 2005;6(6):463–475. DOI: 10.1038/nrn1683.
- Пулина Н. А., Кузнецов А. С., Краснова А. И., Новикова В. В. Синтез, антимикробная активность и влияние на поведенческие реакции N-замещенных гидразидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот и их комплексных производных. *Химико-фармацевтический журнал.* 2019;53(3): 30–34.
- Собин Ф. В., Пулина Н. А., Липатников К. В., Старкова А. В., Юшкова Т. А., Наугольных Е. А. Синтез, гемостатическая, противовоспалительная и антигельминтная активность производных 2-гидрокси-4-оксо-4-(тиен-2-ил)бут-2-еновой кислоты. *Химико-фармацевтический журнал.* 2020;54(10):21–25. DOI: 10.30906/0023-1134-2020-54-10-21-25.
- Собин Ф. В., Пулина Н. А., Новикова В. В. Изучение противогрибковой активности экспериментальных мягких лекарственных форм на основе гидразинопроизводного гетероцикламида 4-фенил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновой кислоты. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2022;11(54):43–47. DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-4(1)-43-47.
- Пулина Н. А., Собин Ф. В., Краснова А. И. Поиск отечественных фармацевтических субстанций в ряду металлокомплексов на основе (гет)ариламидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот. *Координационная химия.* 2023;49(10):644–650. DOI: 10.31857/S0132344X23600182.
- Zangari J., Petrelli F., Maillot B., Martinou J. C. The multifaceted pyruvate metabolism: role of the mitochondrial pyruvate carrier. *Biomolecules.* 2020;10(7):1068. DOI: 10.3390/biom10071068.
- Сырочков Б. Я., Юшков В. В., Одегова Т. Ф., Залесов В. В., Мокин П. А., Пулина Н. А., Яценко К. В., Собин Ф. В. Синтез и биологическая активность солей гетероциклических аминов и гетероциклических аминов на основе 4-арил-2,4-диоксобутановых кислот. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* 2008;2:37–40.
- Petković A., Chaudhury D. Encore: Behavioural animal models of stress, depression and mood disorders. *Front. Behav. Neurosci.* 2022;16:931964. DOI: 10.3389/fnbeh.2022.931964.
- Самотреева М. А., Теплый Д. Л., Тюренков И. Н. Экспериментальные модели поведения. *Естествознания.* 2009;(2):140–152.
- Kraeuter A. K., Guest P. C., Samyay Z. The forced swim test for depression-like behavior in rodents. In: Guest, P. (eds) *Pre-Clinical Models. Methods in Molecular Biology.* 2019;1916:75–80. DOI: 10.1007/978-1-4939-8994-2\_5.

## REFERENCES

1. Stein D.J., Scott K.M., de Jonge P., Kessler R.C. Epidemiology of anxiety disorders: from surveys to nosology and back. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2017;19(2):127–136. DOI: 10.31887/DCNS.2017.19.2/dstein.
2. Pinheiro Barcessat A.R., Nolli Bittencourt M., Góes Gonçalves R., Goncalves de Oliveira Cruz A.V., Coelho Pereira J.A., Bechelli F.A., Rinaldi A. REAC Neuromodulation treatments in depression, anxiety and stress. A comparative retrospective study. *Psychol. Res. Behav. Manag.* 2020;13:1247–1256. DOI: 10.2147/PRBM.S287143.
3. Carsten H.P., Härpfer K., Nelson B.D., Kathmann N., Riesel A. Don't worry, it won't be fine. Contributions of worry and anxious arousal to startle responses and event-related potentials in threat anticipation. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* 2023;23(4):1141–1159. DOI: 10.3758/s13415-023-01094-4.
4. Price R.B., Duman R. Neuroplasticity in cognitive and psychological mechanisms of depression: an integrative model. *Mol. Psychiatry.* 2020;25(3):530–543. DOI: 10.1038/s41380-019-0615-x.
5. De Kloet E.R., Joels M., Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 2005;6(6):463–475. DOI: 10.1038/nrn1683.
6. Pulina N.A., Kuznetsov A.S., Krasnova A.I., Novikova V.V. Synthesis, antimicrobial activity, and behavioral response effects of N-substituted 4-aryl-2-hydroxy-4-oxobut-2-enoic acid hydrazides and their metal complexes. *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2019;53(3):220–224. (In Russ.)
7. Sobin F.V., Pulina N.A., Lipatnikov K.V., Starkova A.V., Yushkova T.A., Naugol'nykh E.A. Synthesis and hemostatic, anti-inflammatory, and anthelmintic activity of 2-hydroxy-4-oxo-4-(thien-2-yl)but-2-enoic acid derivatives. *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2021;54(10):1003–1007. (In Russ.)
8. Sobin F.V., Pulina N.A., Novikova V.V. Study of antifungal activity of experimental soft dosage form based on the hydrazone derivative of getarylamine 4-phenyl-2-hydroxy-4-oxo-2-butenic acid. *Drug Development and Registration.* 2022;11(S4):43–47. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-4(1)-43-47.
9. Pulina N.A., Sobin F.V., Krasnova A.I. The search for domestic pharmaceutical substances among metal complexes based on (hetero)arylamides of 4-aryl-2-hydroxy-4-oxo-2-butenic acids. *Russ. J. Coord. Chem.* 2023;49:672–679. (In Russ.) DOI: 10.1134/S1070328423600584
10. Zangari J., Petrelli F., Maillot B., Martinou J.C. The multifaceted pyruvate metabolism: role of the mitochondrial pyruvate carrier. *Biomolecules.* 2020;10(7):1068. DOI: 10.3390/biom10071068.
11. Syropyatov B.Ya., Yushkov V.V., Odegova T.F., Zalesov V.V., Mokin P.A., Pulina N.A., Yatsenko K.V., Sobin F.V. Synthesis and biological activity of salts of heterocyclic amines and heterylamides based on 4-aryl-2,4-dioxobutane acids *Quest. of biol., medical and pharm. chemistry.* 2008;2:37–40. (In Russ.)
12. Petković A., Chaudhury D. Encore: Behavioural animal models of stress, depression and mood disorders. *Front. Behav. Neurosci.* 2022;16:931964. DOI: 10.3389/fnbeh.2022.931964.
13. Samotrueva M.A., Teplyy D.L., Tyurenkov I.N. Experimental models of behavior. *Natural Sciences.* 2009;2:140–152. (In Russ.)
14. Kraeuter A.K., Guest P.C., Sarnyai Z. The forced swim test for depression-like behavior in rodents. In: Guest, P. (eds) *Pre-Clinical Models. Methods in Molecular Biology.* 2019;1916:75–80. DOI: 10.1007/978-1-4939-8994-2\_5.