Оригинальная статья / Research article

УДК 615.2

https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-2-1993

Check for updates

CC BY 4.0

Оценка психотропного действия нового производного хромонсодержащих аллилморфолинов на мышах линии BALB/c

М. М. Пучик[1, 2], Д. Д. Шиц[1, 2], Ю. И. Сысоев[3]✉, Н. М. Чернов[1], И. А. Титович[1], С. В. Оковитый[1, 4]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России). 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, литера А

[2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» (СПбГУ). Институт трансляционной биомедицины. 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9

[3] Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии им. И. П. Павлова Российской академии наук (ИФ РАН). 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

[4] Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт мозга человека им. Н. П. Бехтеревой Российской академии наук (ИМЧ РАН). 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 9

✉ **Контактное лицо:** Сысоев Юрий Игоревич. **E-mail:** susoyev92@mail.ru

ORCID: М. М. Пучик – https://orcid.org/0000-0003-1281-4354;
Д. Д. Шиц – https://orcid.org/0009-0007-3804-0197;
Ю. И. Сысоев – https://orcid.org/0000-0003-4199-5318;
Н. М. Чернов – https://orcid.org/0000-0003-1278-8109;
И. А. Титович – https://orcid.org/0000-0002-1343-4663;
С. В. Оковитый – https://orcid.org/0000-0003-4294-5531.

Статья поступила: 04.12.2024 **Статья принята в печать:** 09.04.2025 **Статья опубликована:** 11.04.2025

Резюме

Введение. Поиск эффективных подходов к лечению тревожных расстройств, в частности разработка и изучение препаратов с анксиолитическим действием, в настоящее время является одной из наиболее актуальных задач нейробиологических исследований. Исследование изменения поведения рыб *Danio rerio* под действием новой группы веществ – хромонсодержащих аллилморфолинов – выявило их способность оказывать дозозависимую седацию, а одно из соединений ряда – (E)-4-[3-(6-хлор-4-оксо-4H-хромен-3-ил)-4-циклогексилаллил]морфолин-4-ия хлорид (33а), помимо седативного, оказывало также противотревожное действие в низких концентрациях. *Danio rerio* является эволюционно гораздо более древним видом, чем человек, и поэтому структурные и функциональные различия между рецепторами могут быть весьма существенны, что делает необходимым проведение оценки фармакологического профиля новых соединений на трансляционной модели, имеющей больше генетических сходств с человеком, а именно на грызунах.

Цель. В проведенном исследовании было изучено влияние 33а на тревожное поведение, когнитивные функции и силу хвата мышей линий BALB/c при остром и хроническом введении.

Материалы и методы. Оценку фармакологической активности проводили с помощью тестов «Открытое поле» (ОП), «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ), «Черно-белая камера» (ЧБК), «Т-образный лабиринт», «Закапывание шариков», «Подвешивание за хвост» и «Сила хвата» на мышах линии BALB/c (по 15 особей в каждой группе) при остром введении 33а в дозах 1, 10 и 50 мг/кг и двухнедельном введении доз 1 и 10 мг/кг.

Результаты и обсуждение. При остром введении вещество в дозе 50 мг/кг уменьшало число закопанных шариков, а в дозе 10 мг/кг при хроническом введении снижало латентное время первого перехода из темной камеры в белую в тесте ЧБК, что можно рассматривать как проявления анксиолитического действия. Однако в классическом тесте ПКЛ не было каких-либо статистически значимых эффектов, свидетельствующих об анксиолитическом действии 33а. В исследовании не было выявлено негативного влияния изучаемого вещества на пространственную память и силу хвата мышей, что может свидетельствовать об отсутствии у него нейротоксического действия.

Заключение. Полученные результаты подтвердили способность соединения 33а оказывать дозозависимое угнетение локомоторной активности, однако этот эффект был продемонстрирован не во всех тестах. Дальнейшее расширение спектра используемых поведенческих тестов, а также использование экспериментальных моделей может позволить выявить специфическую активность соединения 33а, а также других хромонсодержащих производных аллилморфолина.

© Пучик М. М., Шиц Д. Д., Сысоев Ю. И., Чернов Н. М., Титович И. А., Оковитый С. В., 2025
© Puchik M. M., Shitc D. D., Sysoev Yu. I., Chernov N. M., Titovich I. A., Okovityi S. V., 2025

Ключевые слова: хромонсодержащие соединения, аллилморфолины, мыши, BALB/c, поведение

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

Вклад авторов. Ю. И. Сысоев, С. В. Оковитый – идея и планирование эксперимента. М. М. Пучик, Д. Д. Шиц – проведение экспериментов и обработка данных. М. М. Пучик – подготовка иллюстраций. М. М. Пучик, И. А. Титович, Ю. И. Сысоев, С. В. Оковитый – подготовка и редактура рукописи. Н. М. Чернов – синтез исследуемого вещества.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 23-75-01051.

Для цитирования: Пучик М. М., Шиц Д. Д., Сысоев Ю. И., Чернов Н. М., Титович И. А., Оковитый С. В. Оценка психотропного действия нового производного хромосодержащих аллилморфолинов на мышах линии BALB/c. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2025;14(2):213–224. https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-2-1993

Evaluation of psychotropic effects of a novel chromone-containing allylmorpholine derivative in BALB/c mice

Maria M. Puchik[1, 2], Daria D. Shitc[1, 2], Yuriy I. Sysoev[3]✉, Nikita M. Chernov[1], Irina A. Titovich[1], Sergey V. Okovityi[1, 4]

[1] Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University. 14A, Prof. Popova str., Saint-Petersburg, 197022, Russia
[2] St Petersburg University, Saint Petersburg State University (SPbU). Institute of Translational Biomedicine. 7–9, Universitetskaya naberezhnaya, Saint-Petersburg, 199034, Russia
[3] Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences. 6, naberezhnaya Makarova, Saint-Petersburg, 199034, Russia
[4] N. P. Behtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences. 9, Akademika Pavlova str., Saint-Petersburg, 197022, Russia

✉ **Corresponding author:** Yuriy I. Sysoev. **E-mail:** susoyev92@mail.ru

ORCID: Maria M. Puchik – https://orcid.org/0000-0003-1281-4354;
Daria D. Shitc – https://orcid.org/0009-0007-3804-0197;
Yuriy I. Sysoev – https://orcid.org/0000-0003-4199-5318;
Nikita M. Chernov – https://orcid.org/0000-0003-1278-8109;
Irina A. Titovich – https://orcid.org/0000-0002-1343-4663;
Sergey V. Okovityi – https://orcid.org/0000-0003-4294-5531.

Received: 04.12.2024 **Accepted:** 09.04.2025 **Published:** 11.04.2025

Abstract

Introduction. The search for effective approaches to the treatment of anxiety disorders, in particular, the development and study of drugs with anxiolytic action, is currently one of the most urgent tasks of neurobiological research. The study of behavioral changes in *Danio rerio* after exposure to a new group of substances – chromone-containing allylmorpholines – revealed their ability to exert dose-dependent sedation, and one of the compounds of the series – (E)-4-[3-(6-chloro-4-oxo-4H-chromene-3-yl)-4-cyclohexylallyl]morpholin-4-ium chloride (33a), in addition to sedative, also exerted anxiolytic action at low concentrations. *Danio rerio* is an evolutionary species much older than humans, and therefore the structural and functional differences between the receptors may be quite significant, making it necessary to evaluate the pharmacological profile of the new compounds in a translational model with more genetic similarities to humans, for example, in rodents.

Aim. The present study investigated the effects of 33a on anxiety behavior, cognitive functions, and grip strength of BALB/c mice after acute and chronic administration.

Materials and methods. Pharmacological activity was assessed using Open Field, Elevated Plus Maze, Light/Dark Box, T-maze, Marble burying, Tail suspension and Grip strength tests in BALB/c mice after acute administration of 33a at doses 1, 10 and 50 mg/kg, and two-week administration at doses 1 and 10 mg/kg.

Results and discussion. With acute administration, 33a at a dose of 50 mg/kg reduced the number of buried marbles, and at a dose of 10 mg/kg with chronic administration, it reduced the latency time of the first transition from a dark chamber to a white one in the Light/Dark Box test, which can be considered as manifestations of anxiolytic action. However, in the classical Elevated Plus Maze test, there were no statistically significant effects indicating the anxiolytic effect of 33a. The study did not reveal any negative effect of the studied substance on spatial memory and grip strength of mice, which may indicate the absence of its neurotoxic effect.

Conclusion. The results obtained confirmed the ability of compound 33a to exert dose-dependent inhibition of locomotor activity, however, this effect was not demonstrated in all tests. Further expansion of the range of used behavioral tests, as well as the use of experimental models may allow to reveal the specific activity of compound 33a, as well as other chromone-containing derivatives of allylmorpholine.

Keywords: chromone derivatives, allylmorpholines, mice, BALB/c, behavior

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. Yuriy I. Sysoev, Sergey V. Okovityi – experimental design and planning. Maria M. Puchik, Daria D. Shitc – experiment conduction and data analysis. Maria M. Puchik – visualization. Maria M. Puchik, Irina A. Titovich, Yuriy I. Sysoev, Sergey V. Okovityi – preparation and editing of manuscripts. Nikita M. Chernov – synthesis of the investigated substance.

Funding. The work was supported by Russian Science Foundation grant 23-75-01051.

For citation: Puchik M. M., Shitc D. D., Sysoev Yu. I., Chernov N. M., Titovich I. A., Okovityi S. V. Evaluation of psychotropic effects of a novel chromone-containing allylmorpholine derivative in BALB/c mice. *Drug development & registration*. 2025;14(2):213–224. (In Russ.) https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-2-1993

ВВЕДЕНИЕ

Хромонсодержащие производные аллилморфолина (ПАМ) – новая группа биологически активных соединений с предполагаемой психотропной активностью. При анализе фармакологического действия молекул данного ряда соединений с помощью метода Эллмана была выявлена их способность к ингибированию ацетил- и бутирилхолинэстеразы, а также антагонистический эффект в отношении рецепторов N-метил-D-аспартата в исследовании «патч-кламп» [1].

В серии экспериментов на рыбах *Danio rerio* ПАМ продемонстрировали выраженный дозозависимый седативный эффект, а соединение 33а в малых дозах оказывало анксиолитическое действие в тестах «Новый аквариум» и «Черно-белая камера» [2], что значительно повысило интерес к изучению молекулы. В связи с этим возникла заинтересованность в дальнейшем изучении психотропной активности вещества на более высокоорганизованных тест-системах, эволюционно более близких к человеку [3], например грызунах.

Целью этой работы является изучение фармакологической активности молекулы 33а на мышах линии BALB/c при остром и хроническом введении в тестах «Открытое поле» (ОП), «Черно-белая камера» (ЧБК), «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ), «Т-образный лабиринт», «Подвешивание за хвост», «Сила хвата», «Закапывание шариков».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в соответствии с требованиями Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета ЕС от 22 сентября 2010 г., принципами Базельской декларации и требованиями Совета Евразийского экономического союза от 03.11.2016 г. № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств». Протокол эксперимента был утвержден биоэтической комиссией ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. Были предприняты все меры для уменьшения числа используемых животных и минимизации их страданий.

Эксперименты были выполнены на 105 мышах-самцах линии BALB/c массой 20–22 г, полученных из Филиала «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России (Россия) двумя партиями и прошедших карантин в течение 14 дней. Мыши получали корм «Полнорационный комбикорм для лабораторных животных» (ООО «Лабораторкорм», Россия) и воду, соответствующую требованиям ГОСТ 2874-82 «Вода питьевая». Доступ к корму и воде был обеспечен *ad libitum*.

Животным из острой экспериментальной серии исследуемое вещество вводили за 20 минут до начала тестирования, с рандомизацией методом случайных чисел на 4 группы по 15 особей: 1) контроль (0,1 мл физиологического раствора); 2) 33а (1 мг/кг); 3) 33а (10 мг/кг); 4) 33а (50 мг/кг). Животные из хронической серии были рандомизированы методом случайных чисел на 3 группы по 15 особей: 1) контроль (0,1 мл физиологического раствора); 2) 33а (1 мг/кг); 3) 33а (10 мг/кг). Все инъекции были сделаны в эквиобъемных количествах.

Исследуемое вещество – (E)-4-[3-(6-хлор-4-оксо-4H-хромен-3-ил)-4-циклогексилаллил]морфолин-4-ия хлорид (33а) – было синтезировано отделом синтеза СПХФУ по раннее опубликованной методике [1].

Оценку влияния изучаемого соединения на поведение животных проводили с использованием тестов «Открытое поле» (ОП), «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) «Черно-белая камера» (ЧБК), «Т-образный лабиринт» (ООО «НПК Открытая Наука», Россия), «Сила хвата», «Подвешивание за хвост» и «Закапывание шариков». Запись экспериментов ОП, ЧБК, ПКЛ, «Т-образный лабиринт», «Подвешивание за хвост» осуществляли на протяжении 5 минут; «Закапывание шариков» – 30 минут.

Все эксперименты были выполнены в интервале с 12:00 до 19:00. В тесте ОП оценивали пройденную дистанцию, число пересеченных сегментов, среднюю скорость, время в центре, общее время замираний, число замираний, стоек, грумингов и заглядываний в

норки. Видеозапись поведения животных осуществляли с использованием системы видеорегистрации VideoMot2 3.0.1 (TSE Systems GmbH, Германия).

В тесте ПКЛ оценивали время, проводимое животными в центре, в открытых рукавах (ОР) лабиринта, число посещений ОР и ЗР, число грумингов, стоек, свисаний с ОР и выглядываний из ЗР.

В тесте ЧБК анализировали время в светлой/темной камере, число переходов, число стоек, число грумингов, выглядываний и латентное время первого выхода в светлую камеру. Посадку животного осуществляли в светлую камеру, спиной к темной камере.

В тесте «Закапывание шариков» оценивали число закопанных шариков.

В тесте «Т-образный лабиринт» анализировали число переходов, стоек, грумингов и рассчитывали коэффициент спонтанных альтераций (KS) (количество последовательных чередований выбора разных рукавов / количество всех выборов).

Установка «Подвешивание за хвост» была использована для расчета количества эпизодов иммобильности, их продолжительности и оценки латентного времени до первого эпизода иммобильности. Мышей подвешивали за ¼ хвоста клейкой лентой.

В тесте «Сила хвата» анализировали силу хвата животных при хроническом введении 33а, для каждого животного проводили три измерения.

Помимо этого, для мышей из хронической экспериментальной серии проводили еженедельный мониторинг массы тела.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программного обеспечения GraphPad Prism 8.0.2 (GraphPad Soft-

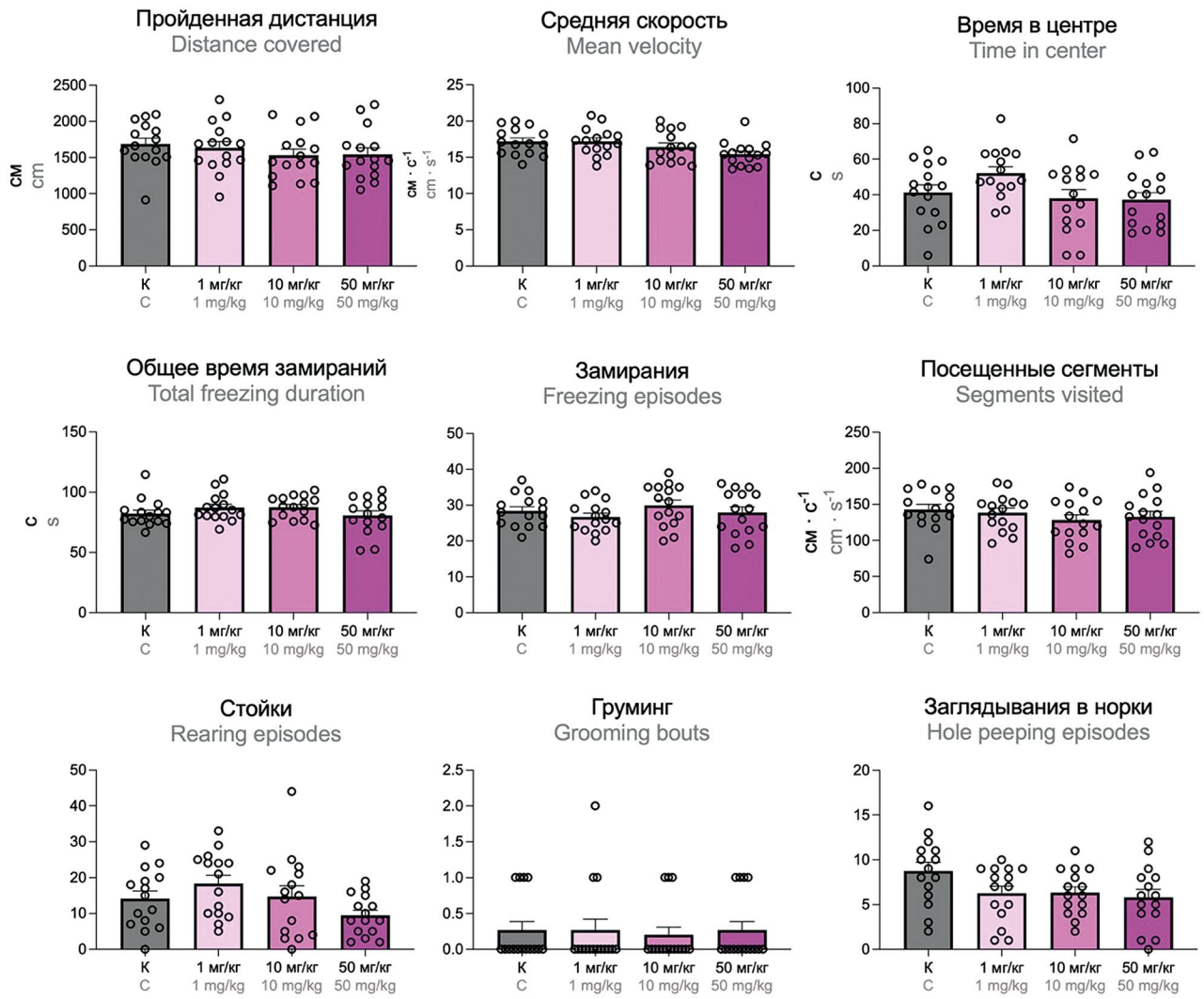

Рисунок 1. Результаты оценки поведения мышей в тесте «Открытое поле» в остром эксперименте.
К – контроль (физиологический раствор)

Figure 1. Mice behaviour as assessed in the Open Field test in acute administration.
C – control (0.9 % saline solution)

ware, США). Осуществляли проверку нормальности распределения количественных признаков с использованием W-критерия Шапиро – Уилка. При нормальном распределении количественных признаков значимость различий оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA с post-hoc-тестом по Даннетту; при ненормальном распределении – с помощью непараметрического критерия Краскела – Уоллиса с post-hoc-тестом по Данну. Числовые данные, приведенные на рисунках, представлены в виде: среднее арифметическое ± стандартная ошибка среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При введении указанного диапазона доз как в остром, так и в хроническом экспериментах отмечалась дозозависимая седация и прослеживалась тенденция к анксиолитическому действию при использовании низких доз.

Так, при остром введении вещества в указанных концентрациях в тесте ОП (рисунок 1) не было выявлено статистически значимых изменений в сравнении с контрольной группой, тогда как в хронической серии при дозе 1 мг/кг увеличивалось количество стоек ($p < 0,05$) (рисунок 2), а также отмечалась активация локомоторной активности, о чем свидетельствует увеличение пройденной дистанции, средней скорости и количества пересеченных квадратов (без статистической значимости).

В остром эксперименте в тесте ПКЛ исследуемый препарат в дозе 50 мг/кг (рисунок 3) значимо снижал число стоек и выглядываний из ЗР ($p < 0,01$), заходов в ЗР ($p < 0,05$). Помимо этого, введение аналогичной дозы сопровождалось угнетением локомоторной активности, о чем свидетельствовало уменьшение числа пересеченных квадратов ($p < 0,01$). Доза 1 мг/кг увеличивала количество актов груминга ($p < 0,05$). При хроническом введении 33а (рисунок 4) паттерны по-

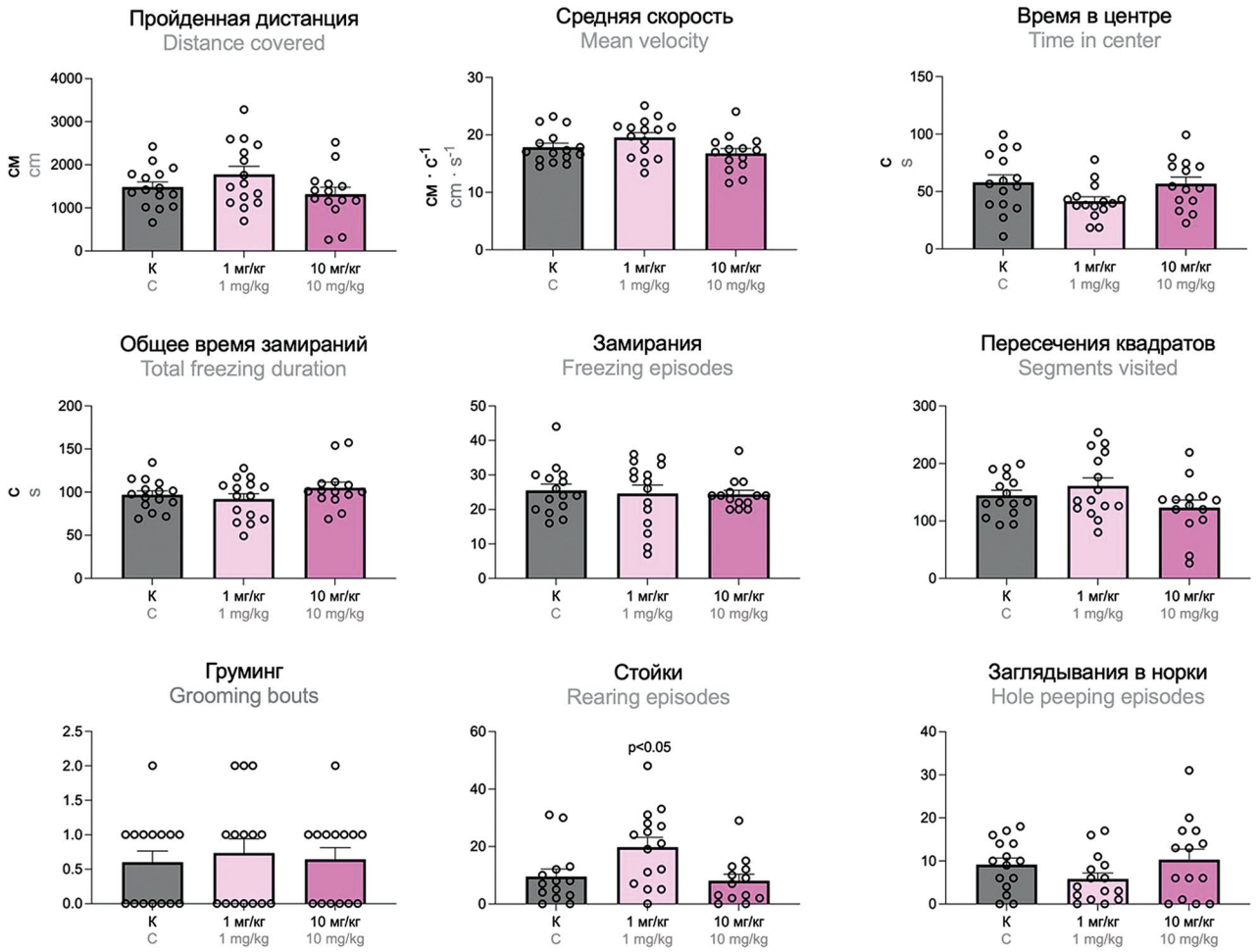

Рисунок 2. Результаты оценки поведения мышей в тесте «Открытое поле» в хроническом эксперименте. К – контроль (физиологический раствор)

Figure 2. Mice behaviour as assessed in the Open Field test in chronic administration. C – control (0.9 % saline solution)

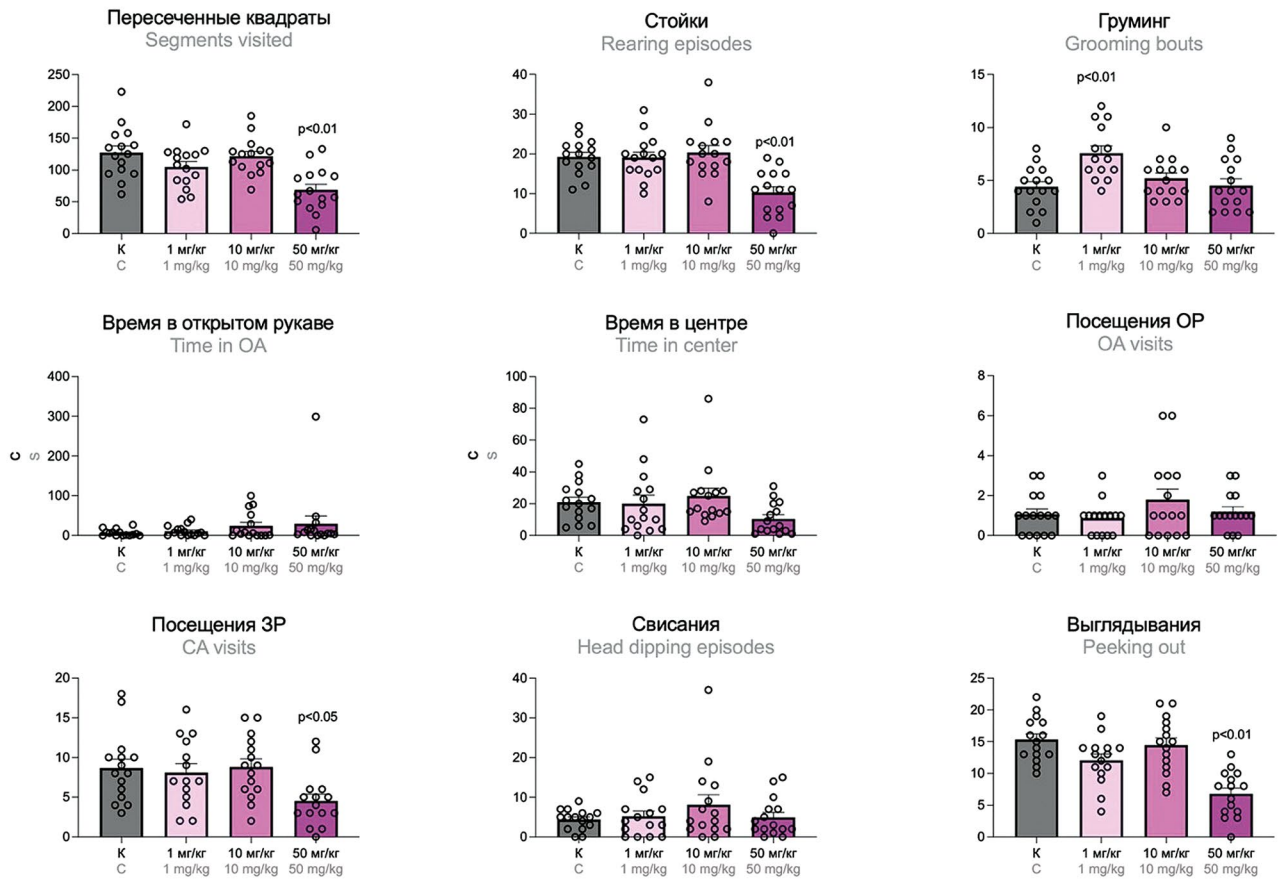

Рисунок 3. Результаты оценки поведения мышей в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» в остром эксперименте.

ЗР – закрытые рукава; ОР – открытые рукава; К – контроль (физиологический раствор)

Figure 3. Mice behaviour as assessed in the Elevated Plus Maze test in acute administration.

CA – closed arms; OA – open arms; C – control (0.9 % saline solution)

ведения в данном тесте не отличались от таковых у контрольной группы.

По результатам теста ЧБК (рисунок 5) было выявлено, что острое введение дозы 50 мг/кг сопровождалось уменьшением числа выглядываний ($p < 0,05$). При 2-недельном введении доз 1 и 10 мг/кг (рисунок 6) снижалось латентное время первого перехода из темной камеры в светлую ($p < 0,05$). Кроме того, как при хроническом, так и при остром введении 33а в дозе 1 мг/кг наблюдалось некоторое увеличение числа переходов и стоек, однако эти эффекты не имели статистической значимости.

Важно отметить, что как при остром, так и при хроническом введении в тесте «Т-образный лабиринт» (рисунок 7) не наблюдалось изменений кратковременной пространственной памяти. При остром введении во всех дозах 33а возрастало ($p < 0,01$) количество актов груминга по сравнению с контролем.

В тесте «Закапывание шариков», который является моделью ноофобии, обсессивно-компульсивных расстройств и тревожного поведения, число закопанных шариков снижалось при остром введении 33а (рисунок 8, А) в концентрации 50 мг/кг ($p < 0,05$). При хроническом введении (рисунок 8, Б) не было выявлено статистически значимых эффектов доз 1 и 10 мг/кг.

В тесте «Сила хвата» (рисунок 9) [4] после двухнедельного курса внутрибрюшинных инъекций вещества ни для одной из доз не было отмечено снижения мышечной силы, что может говорить об отсутствии нейротоксического действия у соединения 33а. Масса тела при хроническом введении доз 1 и 10 мг/кг была ниже в сравнении с контрольной группой на 4-й неделе введения ($p < 0,05$ для обеих дох), но не меньше первоначальных значений.

Вещество 33а не оказывало статистически значимого влияния на поведение животных в тесте «Подвешивание за хвост» ни при остром, ни при хроническом введении (рисунок 10) [5].

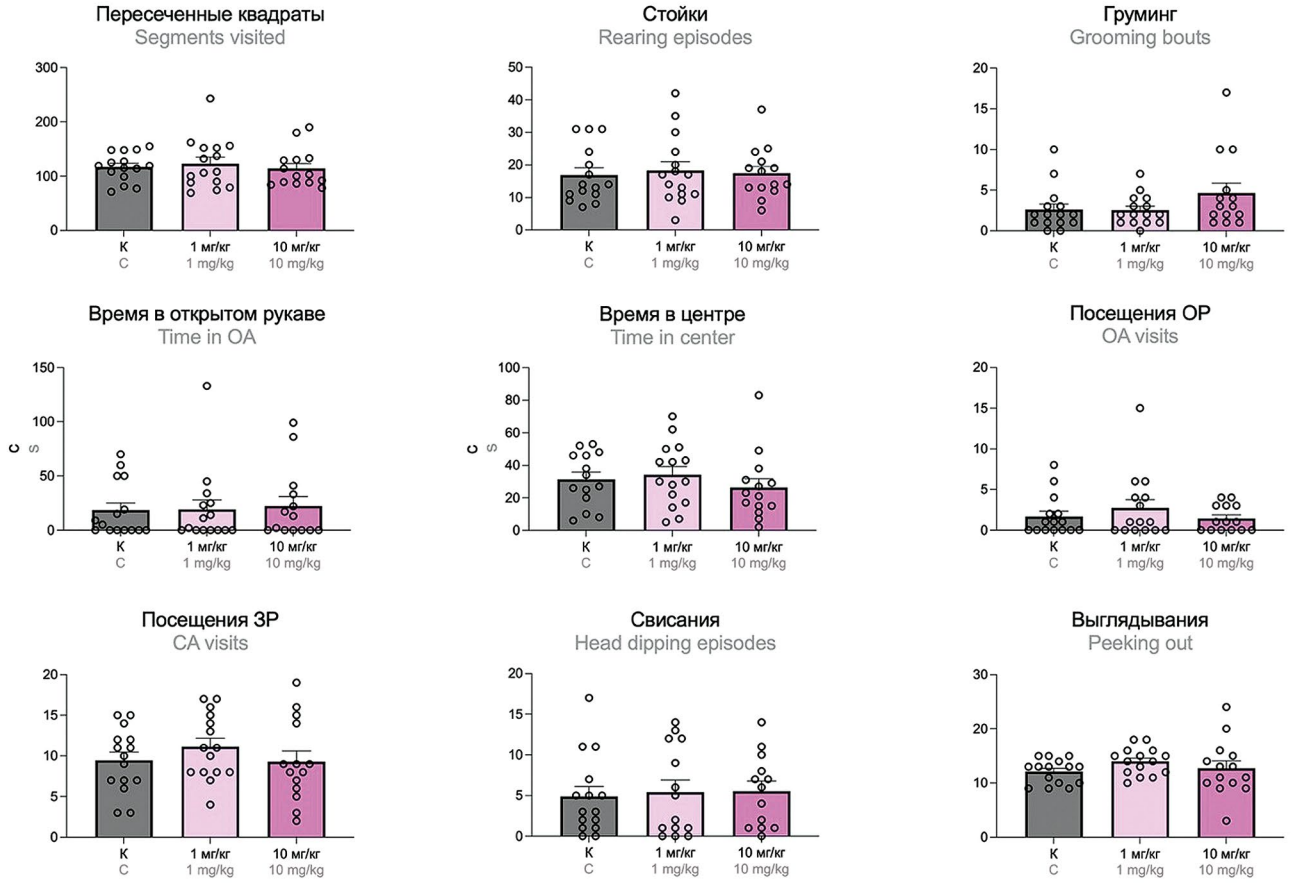

Рисунок 4. Результаты оценки поведения мышей в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» в хроническом эксперименте.

ЗР – закрытые рукава; ОР – открытые рукава; К – контроль (физиологический раствор)

Figure 4. Mice behaviour as assessed in the Elevated Plus Maze test in chronic administration.

CA – closed arms; OA – open arms; C – control (0.9 % saline solution)

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенными экспериментами выявлено, что ПАМ 33а угнетает активность животных в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» в дозе 50 мг/кг при остром введении. В работе не получено четких доказательств анксиолитического действия 33а, тем не менее было выявлено, что хроническое введение малых доз (1 мг/кг) в ЧБК – классическом поведенческом тесте, предназначенном для оценки транквилизирующей активности, – способствовало снижению латентного времени до перехода из темной в светлую камеру и увеличению числа переходов, что может косвенно свидетельствовать о противотревожном действии. В тесте «Закапывание шариков» дозозависимо снижалось число закопанных шариков (при дозе 50 мг/кг, $p < 0{,}05$), что, с одной стороны, может быть обусловлено седативным действием, но также может свидетельствовать об анксиолитическом эффекте.

В другом классическом тесте – ПКЛ – изучаемое соединение не вызывало каких-либо значимых эффектов, за исключением снижения числа пересеченных квадратов при остром введении дозы 50 мг/кг. Интересно, что результаты этого теста не всегда раскрывают противотревожные свойства веществ даже с доказанной транквилизирующей активностью. Так, при исследовании двух агонистов 5-HT1A – 8-OH-DPAT и буспирона и агониста бензодиазепиновых рецепторов – хлордиазепоксида в ПКЛ классическая картина анксиолитического действия была получена лишь для последнего [6]. Важно, что противотревожные эффекты у грызунов могут быть вызваны не только введением антидепрессантов или бензодиазепиновых анксиолитиков через аллостерическую модуляцию ГАМК-a-R и усиления тормозного действия ГАМК на ЦНС. Так, атипичные нейролептики рисперидон и оланзапин, имеющие высокую степень сродства к 5-HT2A- и D2-дофаминовым рецепторам, также способны оказывать анксиолитическое действие при низких концентрациях и седацию при повышении дозы, хотя этот эффект и не является главным для данной фармакотерапевтической группы [7]. В

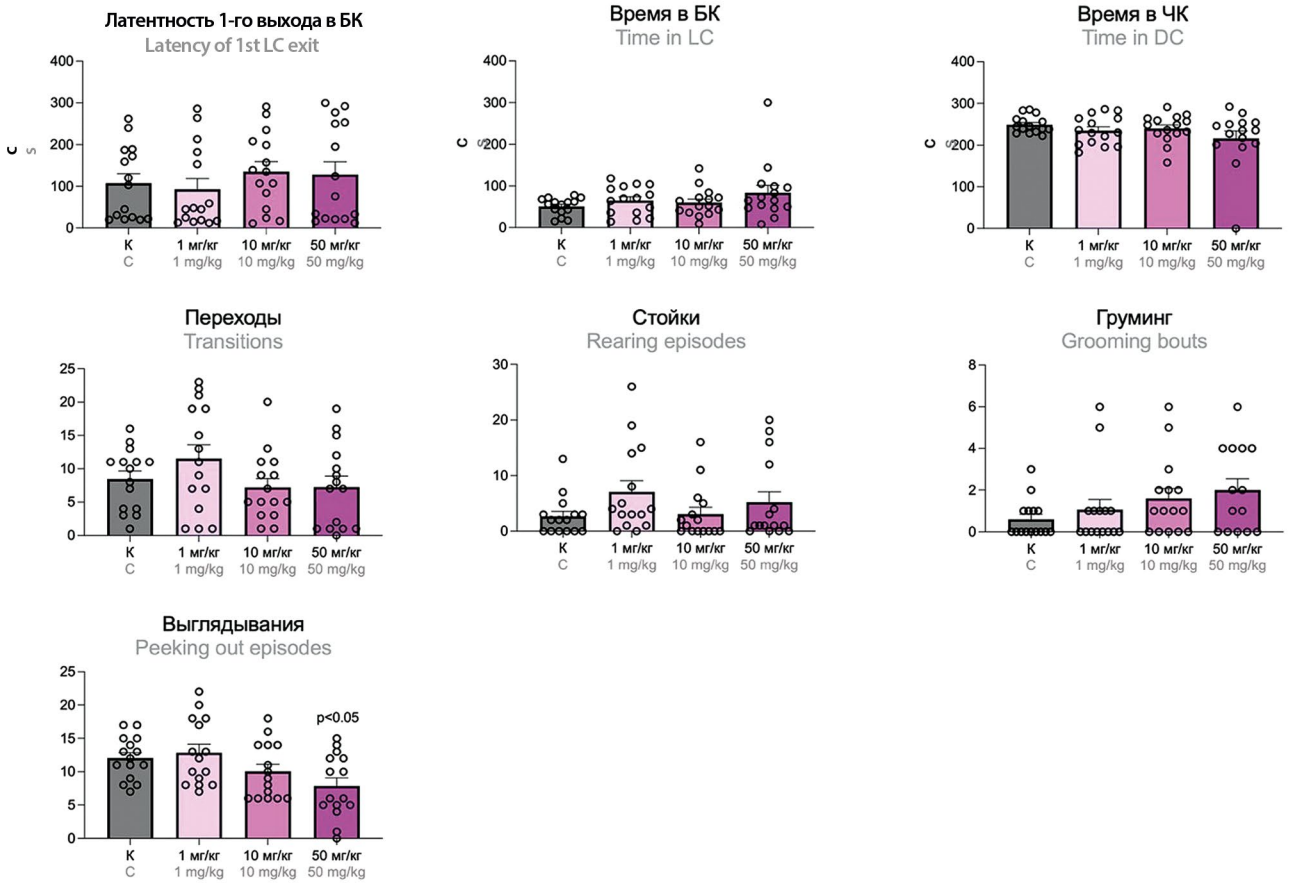

Рисунок 5. Результаты оценки поведения мышей в тесте «Черно-белая камера» в остром эксперименте. ЧК – черная камера; БК – белая камера; К – контроль (физиологический раствор)

Figure 5. Mice behaviour as assessed in the Light/Dark Box test in acute administration. DC – dark chamber; LC – light chamber; C – control (0.9 % saline solution)

связи с этим расширение арсенала скрининговых моделей, в частности, для оценки потенциального антипсихотического действия 33а может принести интересные результаты.

Важно отметить, что проведение экспериментальной серии на инбредной линии мышей BALB/c, демонстрирующих адаптивную тревожность, не несло случайный характер. Имея высокую степень восприимчивости к стрессу [6], эта линия является эффективной для изучения стресса, тревожных расстройств и депрессивноподобных состояний. В сравнении с инбредной C57BL/6 и гибридной CB6F1/6J линиями линия BALB/c на основании показателей локомоции и дефекации в ОП, тестах с предъявлением нового объекта и ПКЛ оказалась наиболее тревожной [8]. Без учета характера эмоционально-стрессовой реакции лабораторных животных в разных тестах анксиолитический эффект может не выявиться.

Возможно, анксиолитическое действие, которое мы ожидали обнаружить в проведенных экспериментах, не является главным для исследованного вещества, и потому стоит направить фокус внимания на поиски других видов активности, сопровождающихся противотревожным эффектом. Например, такое действие может быть антипсихотическим или антидепрессивным. Тест «Подвешивание за хвост» не выявил антидепрессивных свойств вещества, но несмотря на то, что этот метод нашел довольно активное применение в нейрофармакологии, он далеко не всегда дает достоверные результаты. Так, например, в исследовании Тцучими [9] мыши линий BALB/c и C57BL/6J подвергались хроническому стрессу ограничения (CSD) по 6 часов в течение 21 дня, в результате чего уровень кортикостерона – гормона стресса – значительно повышался в обеих группах (в особенности у первой линии). Помимо этого, линия BALB/c, но не C57BL/6J, показывала поведение, подобное ангедонии, в тесте предпочтения глюкозы. Однако в тесте «Подвешивание за хвост» ни одна из линий не демонстрировала депрессивного поведения, что еще раз подтверждает тот факт, что оценка профиля активности не может быть подтверждена лишь результатами этого поведенческого теста.

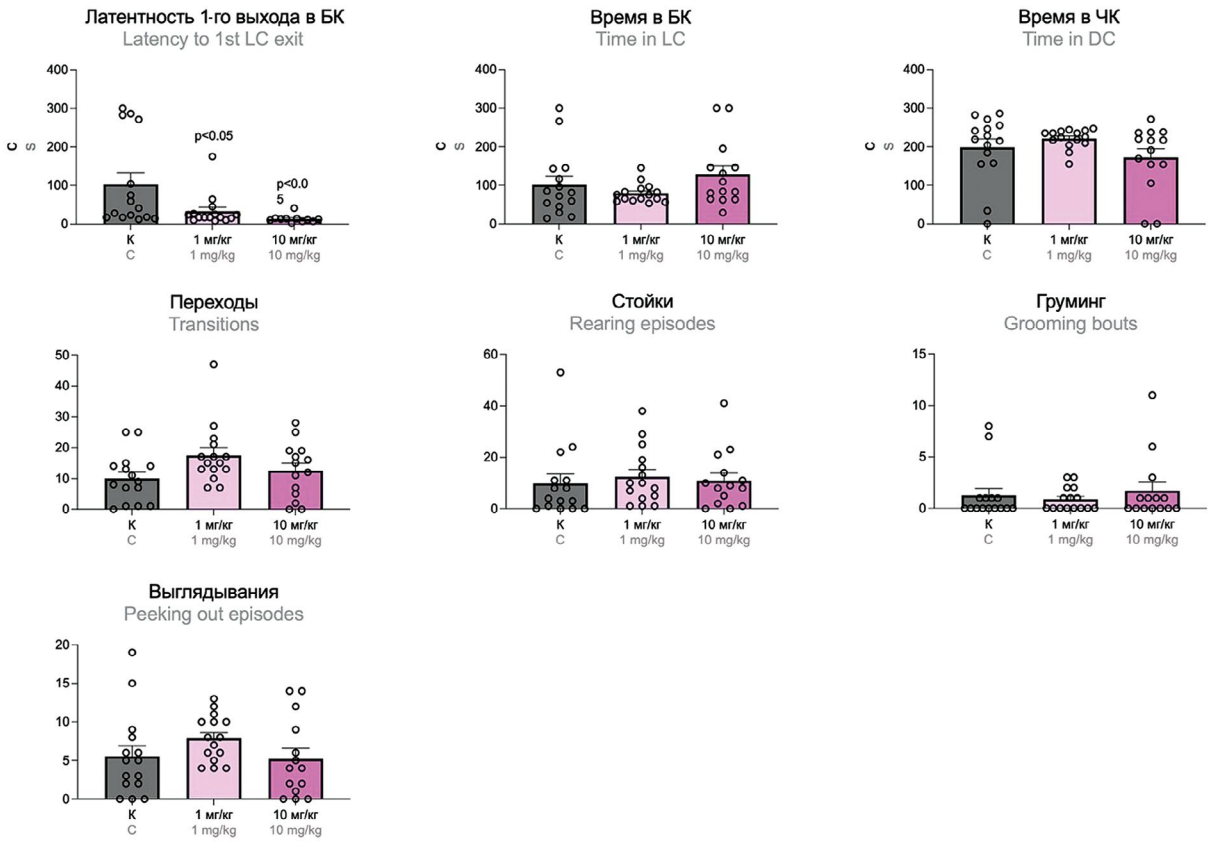

Рисунок 6. **Результаты оценки поведения мышей в тесте «Черно-белая камера» в хроническом эксперименте. ЧК – черная камера; БК – белая камера; К – контроль (физиологический раствор)**

Figure 6. **Mice behaviour as assessed in the Light/Dark Box test in chronic administration. DC – dark chamber; LC – light chamber; C – control (0.9 % saline solution)**

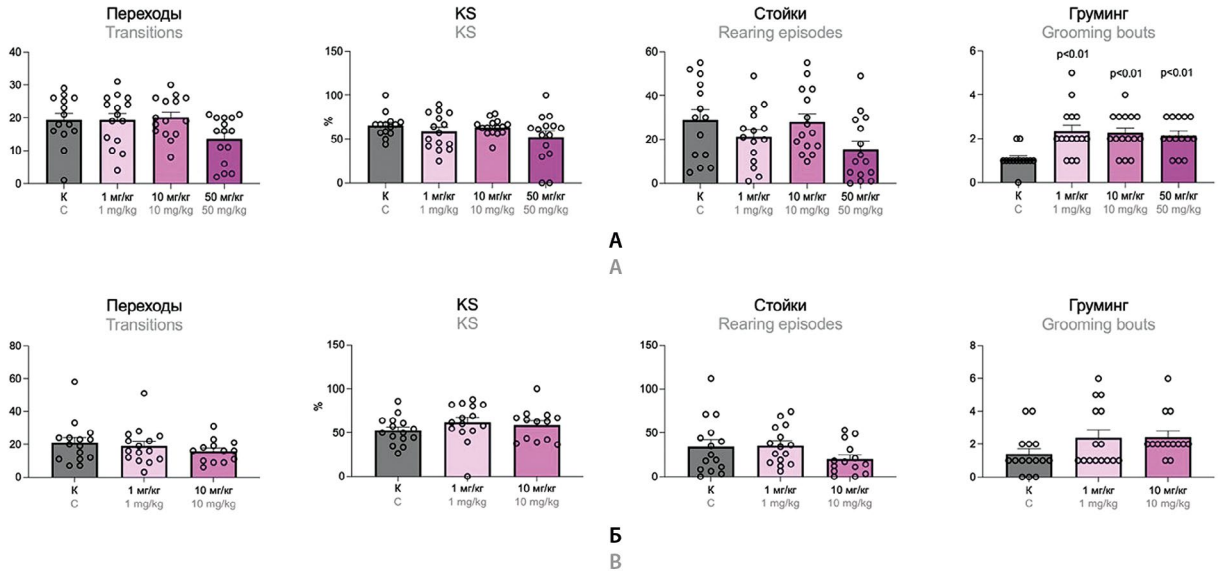

Рисунок 7. **Результаты оценки поведения мышей в тесте «Т-образный лабиринт»: А – при остром; Б – при хроническом введении. KS – число спонтанных альтераций; К – контроль (физиологический раствор)**

Figure 7. **Mice behaviour as assessed in the "T-shaped maze" test: A – in acute; B – in chronic administration. KS – number of spontaneous alterations; C – control (0.9 % saline solution)**

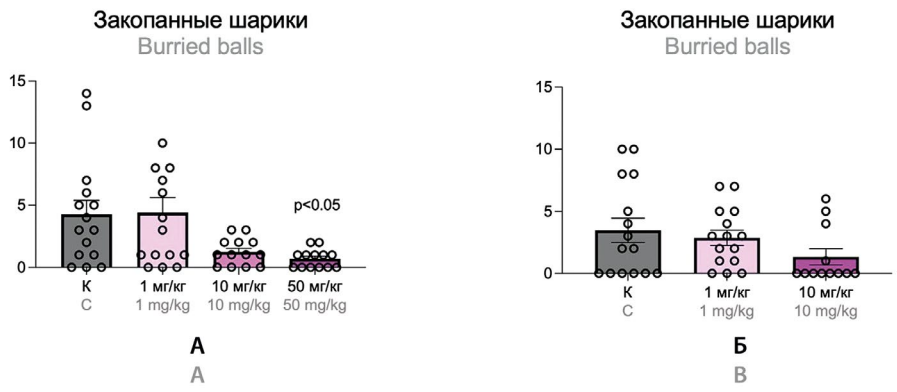

Рисунок 8. **Результаты оценки поведения мышей в тесте «Закапывание шариков»:**
А – при остром; Б – при хроническом введении. К – контроль

Figure 8. **Mice behaviour as assessed in the "Marble burying" test:**
A – in acute; B – in chronic administration. C – control (0.9 % saline solution)

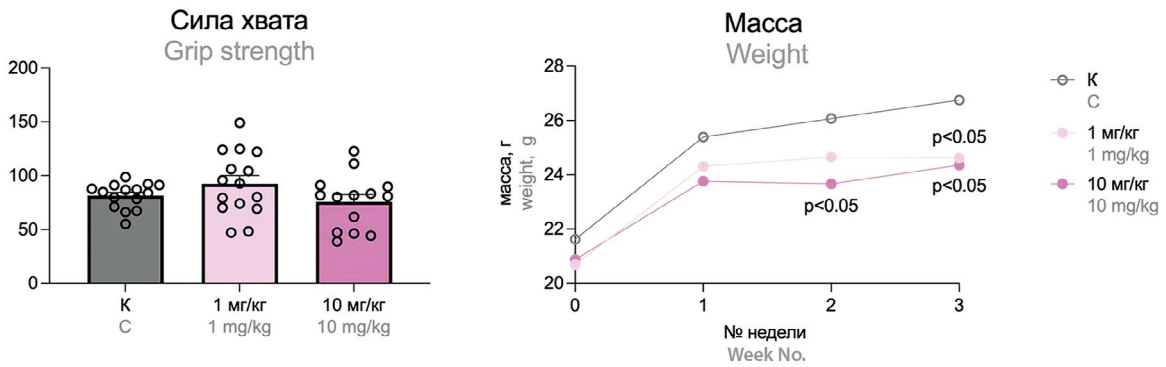

Рисунок 9. **Результаты оценки поведения мышей в тесте «Сила хвата» и измерения массы тела при хроническом введении.**
К – контроль

Figure 9. **Mice behaviour as assessed in the "Grip strength" test and body weight measurement in chronic administration.**
C – control (0.9 % saline solution)

Безусловно, исследование антидепрессантов может и должно проводиться с применением поведенческих тестов, однако требует постановки моделей депрессивных состояний [10] или задействования нокаутных линий животных [11], в противном случае оценка эффективности препарата будет являться необъективной. Кроме того, в случае с СИОЗС повышение синаптического уровня серотонина активирует пресинаптические 5-HT1A-рецепторы, действующие по механизму обратной связи, ингибируя высвобождение серотонина. На инактивацию и десенсибилизацию активности 5-HT1A, как правило, требуется несколько недель, потому оценка эффективности препаратов с антидепрессивным механизмом действия в трансляционных исследованиях предполагает иные временные рамки исследования – от нескольких недель до месяцев [12–13]. В будущих исследованиях можно было бы проверить антидепрессивные свойства 33а на мышах линии BALB/c, но уже с моделированием депрессивноподобных состояний, например хронического непредсказуемого стресса, хронического стресса ограничения [14], с проведением дальнейшей оценки изменения поведения в таких тестах, как «Социальное взаимодействие», «Новый объект», «Предпочтение глюкозы», «Открытое поле», «Условная реакция активного избегания» [15–17].

В заключение следует отметить, что исследуемое вещество не оказывало негативного влияния на когнитивные функции в тесте спонтанного чередования, что позволяет выдвинуть предположение об отсутствии амнестического эффекта, характерного, например, для анксиолитиков бензодиазепинового ряда [18], таких как лоразепам [19] и диазепам [20], а

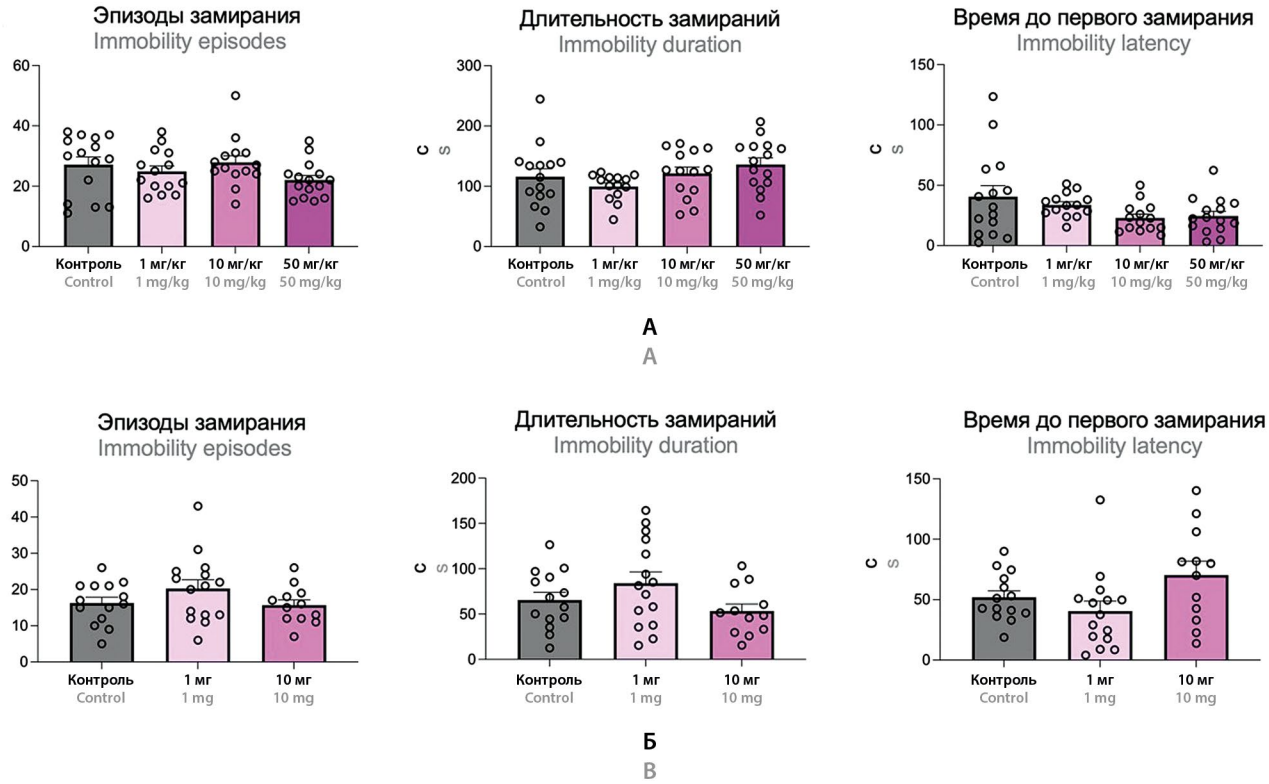

Рисунок 10. Результаты оценки поведения мышей в тесте «Подвешивание за хвост»:
А – при остром; Б – при хроническом введении. К – контроль (физиологический раствор)

Figure 10. Mice behaviour as assessed in the "Tail suspension" test:
A – in acute; B – in chronic administration. C – control (0.9 % saline solution)

также некоторых антихолинергических средств (скополамин) [21–22]. Соединение 33а не снижало силу хвата, что говорит о безопасности данного соединения при хроническом введении. С другой стороны, меньшая масса тела у групп 1 и 10 мг/кг по сравнению с контролем может говорить о снижении аппетита у животных, поскольку масса снижалась именно по сравнению с контролем, но не с исходными значениями до начала введения.

В дальнейших исследованиях соединения 33а наиболее рациональным представляется применение комплексного анализа, опирающегося как на поведенческие тестирования, в том числе на модели депрессивных и тревожных расстройств, введение агонистов-антагонистов, так и на электрофизиологические, молекулярно-генетические и биохимические методы исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования была подтверждена способность вещества к дозозависимой седации. При остром введении высоких доз в некоторых тестах достоверно отмечалось угнетение двигательной активности, а при хроническом введении малой дозы (1 мг/кг) отмечалась тенденция к анксиолитическому действию. Полученные результаты в некоторой степени свидетельствуют о низком токсическом профиле исследуемого вещества, что также обусловливает целесообразность и перспективы дальнейшего изучения соединения 33а.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chernov N. M., Shutov R. V., Barygin O. I., Dron M. Y., Starova G. L., Kuz'mich N. N., Yakovlev I. P. Synthesis of Chromone-Containing Allylmorpholines through a Morita–Baylis–Hillman-Type Reaction. *European Journal of Organic Chemistry*. 2018;45(2018):6304–6313. DOI: 10.1002/ejoc.201801159.
2. Prikhodko V. A., Sysoev Yu. I., Gerasimova E. V., Okovityi S. V. Novel Chromone-Containing Allylmorpholines Induce Anxiolytic-like and Sedative Effects in Adult Zebrafish. *Biomedicines*. 2022;10(11):2783. DOI: 10.3390/biomedicines10112783.
3. Breschi A., Gingeras T. R., Guigó R. Comparative transcriptomics in human and mouse. *Nature Reviews Genetics*. 2017;18(7):425–440. DOI: 10.1038/nrg.2017.19.
4. Munier J. J., Pank J. T., Severino A., Wang H., Zhang P., Vergnes L., Reue K. Simultaneous monitoring of mouse grip strength, force profile, and cumulative force pro-

file distinguishes muscle physiology following surgical, pharmacologic and diet interventions. *Scientific Reports*. 2022;12(1):16428. DOI: 10.1038/s41598-022-20665-y.
5. Porsolt R. D., Bertin A., Jalfre M. Behavioral despair in mice: A primary screening test for antidepressants. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*. 1977;229(2):327–336.
6. Lalonde R., Strazielle C. Relations between open-field, elevated plus-maze, and emergence tests in C57BL/6J and BALB/c mice injected with GABA- and 5HT-anxiolytic agents. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2010;24(3):365–376. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2009.00772.x.
7. Rogóż Z., Skuza G. Anxiolytic-like effects of olanzapine, risperidone and fluoxetine in the elevated plus-maze test in rats. *Pharmacological Reports*. 2011;63(6):1547–1552. DOI: 10.1016/s1734-1140(11)70719-8.
8. Tang X., Orchard S. M., Sanford L. D. Home cage activity and behavioral performance in inbred and hybrid mice. *Behavioural Brain Research*. 2002;136(2):555–569. DOI: 10.1016/s0166-4328(02)00228-0.
9. Tsuchimine S., Matsuno H., O'Hashi K., Chiba S., Yoshimura A., Kunugi H., Sohya K. Comparison of physiological and behavioral responses to chronic restraint stress between C57BL/6J and BALB/c mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2020;525(1):33–38. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.02.073.
10. Gururajan A., Reif A., Cryan J. F., Slattery D. A. The future of rodent models in depression research. *Nature Reviews Neuroscience*. 2019;20(11):686–701. DOI: 10.1038/s41583-019-0221-6.
11. Wang Q., Timberlake M. A., Prall K., Dwivedi Y. The recent progress in animal models of depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2017;77:99–109. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2017.04.008.
12. Sánchez C., Meier E. Behavioral profiles of SSRIs in animal models of depression, anxiety and aggression. Are they all alike? *Psychopharmacology*. 1997;129(3):197–205. DOI: 10.1007/s002130050181.
13. Silva S., Fonseca C., Bicker J., Falcão A., Fortuna A. Intranasal administration of sertraline ensures sustained brain delivery and antidepressant effect in a mouse model of depression. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2024;194:118–130. DOI: 10.1016/j.ejpb.2023.12.002.
14. Krishnan V., Nestler E. J. Animal models of depression: molecular perspectives. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*. 2011;7:121–147. DOI: 10.1007/7854_2010_108.
15. Belovicova K., Bogi E., Csatlosova K., Dubovicky M. Animal tests for anxiety-like and depression-like behavior in rats. *Interdisciplinary Toxicology*. 2017;10(1):40–43. DOI: 10.1515/intox-2017-0006.
16. Lezak K. R., Missig G., Carlezon Jr W. A. Behavioral methods to study anxiety in rodents. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2017;19(2):181–191. DOI: 10.31887/DCNS.2017.19.2/wcarlezon.
17. Wadenberg M.-L. G., Hicks P. B. The conditioned avoidance response test re-evaluated: is it a sensitive test for the detection of potentially atypical antipsychotics? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 1999;23(6):851–862. DOI: 10.1016/s0149-7634(99)00037-8.
18. Gamzu E. R. Animal Model Studies of Benzodiazepine-Induced Amnesia. In: Hindmarch I., Ott H., editors. Benzodiazepine Receptor Ligands, Memory and Information Processing. Berlin: Springer-Verlag; 1988. P. 218–229. DOI: 10.1007/978-3-642-73288-1_16.
19. Kaplan K., Hunsberger H. C. Benzodiazepine-induced anterograde amnesia: detrimental side effect to novel study tool. *Frontiers in Pharmacology*. 2023;14:1257030. DOI: 10.3389/fphar.2023.1257030.
20. Asth L., Lobão-Soares B., André E., de Paula Soares V., Gavioli E. C. The elevated T-maze task as an animal model to simultaneously investigate the effects of drugs on long-term memory and anxiety in mice. *Brain Research Bulletin*. 2012;87(6):526–533. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2012.02.008.
21. De-Mello N., Carobrez A. P. Elevated T-maze as an animal model of memory: effects of scopolamine. *Behavioural Pharmacology*. 2002;13(2):139–148. DOI: 10.1097/00008877-200203000-00005.
22. Yadang F. S. A., Nguezeye Y., Kom C. W., Betote P. H. D., Mamat A., Tchokouaha L. R. Y., Taiwé G. S., Agbor G. A., Bum E. N. Scopolamine-Induced Memory Impairment in Mice: Neuroprotective Effects of *Carissa edulis* (Forssk.) Valh (Apocynaceae) Aqueous Extract. *International Journal of Alzheimer's Disease*. 2020; 2020:6372059. DOI: 10.1155/2020/6372059.