



Влияние хромонсодержащего производного аллилморфолина на поведение и температуру мелких лабораторных животных в условиях стресса

Н. С. Курмазов^{1,2}, Ю. И. Сысоев³✉, Д. Д. Шиц⁴, М. М. Пучик⁴, Н. В. Петров¹,
И. А. Титович¹, С. В. Оковитый^{1,2}

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 учреждение науки Институт мозга человека им. Н. П. Бехтерева Российской академии наук (ИМЧ РАН). 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 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 образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» (ФГБОУ ВО СПбГУ). Институт трансляционной биомедицины. 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9, пом. 1050

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

ORCID: Н. С. Курмазов – <https://orcid.org/0000-0001-7212-6903>;

Ю. И. Сысоев – <https://orcid.org/0000-0003-4199-5318>;

Д. Д. Шиц – <https://orcid.org/0009-0007-3804-0197>;

М. М. Пучик – <https://orcid.org/0000-0003-1281-4354>;

Н. В. Петров – <https://orcid.org/0009-0005-8155-3719>;

И. А. Титович – <https://orcid.org/0000-0002-1343-4663>;

С. В. Оковитый – <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>.

Статья поступила: 18.03.2025

Статья принята в печать: 13.10.2025

Статья опубликована: 10.10.2025

Резюме

Введение. Хромонсодержащие производные аллилморфолина (ПАМ) – новая группа биологически активных соединений с предполагаемой психотропной активностью. В серии экспериментов на рыбах *Danio rerio* ПАМ продемонстрировали выраженный дозозависимый седативный эффект, а соединение 33a в малых дозах оказывало анксиолитическое действие в тесте «Новый аквариум». Проведенный методом фармакоэнцефалографии скрининг другой молекулы из ряда ПАМ, 33b, продемонстрировал сходство ее эффектов в отношении ЭЭГ с дофаминоблокатором сульпиридом и антигистаминным средством хлоропирамином. На основании результатов этого прогноза можно предположить у молекулы седативное и антипсихотическое действие.

Цель. Изучение фармакологической активности соединения 33b в тестах на эмоционально-тревожное поведение у мышей, а также в тесте «Стрессиндуцированная гипертермия» у крыс.

Материалы и методы. Оценку фармакологической активности 33b проводили в тестах «Открытое поле» (ОП), «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ), «Темно-светлая камера» (ТСК) на самцах и самках беспородных белых мышей, а также в тесте «Стрессиндуцированная гипертермия» на самцах крыс линии Wistar.

Результаты и обсуждение. В тестах ОП, ПКЛ и ТСК введение 33b в дозах 50 и 80 мг/кг приводило к стойкому снижению числа стоек и у самок, и у самцов. Снижение локомоторной активности в тесте ОП оставалось на уровне тенденции. Угнетение вертикальной активности у самцов происходило при введении меньших доз 33b, чем у самок. Данных об анксиолитическом действии молекулы в данных тестах получено не было. В тесте «Стрессиндуцируемая гипертермия» у крыс наблюдали выраженное снижение температуры тела при введении 33b в дозе 60 мг/кг.

Заключение. Полученные данные продемонстрировали умеренное седативное действие соединения 33b, при этом чувствительность самцов к действию молекулы была выше. В тесте на крысах для изучаемого ПАМ было показано гипотермическое действие в условиях стресса, что может быть подтверждением его дофаминоблокирующего действия. Это позволяет рассматривать вещество 33b из группы хромонсодержащих аллилморфолинов перспективным соединением для дальнейших исследований в качестве потенциального антипсихотического средства.

Ключевые слова: аллилморфолины, открытое поле, приподнятый крестообразный лабиринт, темно-светлая камера, стрессиндуцированная гипертермия, мыши, крысы

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

Вклад авторов. Н. С. Курмазов, Ю. И. Сысоев – идея и планирование эксперимента. Н. С. Курмазов, Д. Д. Шиц, М. М. Пучик, Н. В. Петров, И. А. Титович – проведение экспериментов и обработка данных. Н. С. Курмазов, Д. Д. Шиц – подготовка иллюстраций. Н. С. Курмазов, Ю. И. Сысоев, М. М. Пучик, И. А. Титович, С. В. Оковитый – подготовка и редакция рукописи.

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

Для цитирования: Курмазов Н. С., Сысоев Ю. И., Шиц Д. Д., Пучик М. М., Петров Н. В., Титович И. А., Оковитый С. В. Влияние хромонсодержащего производного аллилморфолина на поведение и температуру мелких лабораторных животных в условиях стресса. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2025;14(4). <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-4-2059>

Effect of the chromone-containing derivative allylmorpholine on behavior and temperature of small laboratory animals under stress conditions

Nikita S. Kurmazov^{1,2}, Yuri I. Sysoev³✉, Daria D. Shitc⁴, Maria M. Puchik⁴,
Nikita V. Petrov¹, Irina A. Titovich¹, Sergey V. Okovityi^{1,2}

¹ Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University. 14A, Professora Popova str., Saint-Petersburg, 197022, Russia

² N. P. Behtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences. 9, Akademika Pavlova str., Saint-Petersburg, 197022, Russia

³ Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences. 6, Makarova Embankment, Saint-Petersburg, 199034, Russia

⁴ St. Petersburg State University. Institute of Translational Biomedicine. 7–9, Universitetskaya Embankment, Saint-Petersburg, 199034, Russia

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

ORCID: Nikita S. Kurmazov – <https://orcid.org/0000-0001-7212-6903>;

Yuri I. Sysoev – <https://orcid.org/0000-0003-4199-5318>;

Daria D. Shitc – <https://orcid.org/0009-0007-3804-0197>;

Maria M. Puchik – <https://orcid.org/0000-0003-1281-4354>;

Nikita V. Petrov – <https://orcid.org/0009-0005-8155-3719>;

Irina A. Titovich – <https://orcid.org/0000-0002-1343-4663>;

Sergey V. Okovityi – <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>.

Received: 18.03.2025

Accepted: 13.10.2025

Published: 10.10.2025

Abstract

Introduction. Chromone-containing allylmorpholine derivatives (PAMs) are a new group of biologically active compounds with putative psychotropic activity. In a series of experiments on *Danio rerio*, PAMs demonstrated a pronounced dose-dependent sedative effect, and compound 33a at low doses exerted anxiolytic effects in the Novel tank test. Screening by pharmacoecephalography of another molecule from the PAM series, 33b, demonstrated similarity of its effects on EEG with the dopamine blocker sulpiride and the antihistamine agent chloropyramine. Based on the results of this prediction, the molecule can be hypothesized to have sedative and antipsychotic effects.

Aim. To study the pharmacological activity of compound 33b in tests for exploratory and anxiety behavior in mice, as well as in the test "Stress-induced hyperthermia" in rats.

Materials and methods. The pharmacological activity of 33b was evaluated in the Open Field (OF), Elevated Plus Maze (EPM), Light-Dark Box test (LDB) tests in male and female mice, as well as in the Stress-Induced Hyperthermia test in male Wistar rats.

Results and discussion. In the OF, EPM and LDB tests, the studied compound 33b at doses of 50 and 80 mg/kg resulted in a persistent decrease in the number of stance in both females and males. The decrease in locomotor activity in the OF test remained at trend level without statistical significance. Suppression of vertical activity in males occurred when lower doses of 33b were administered than in females. No data on the anxiolytic action of the molecule in these tests were obtained. In the test "Stress-induced hyperthermia" a pronounced decrease in body temperature was observed in rats when 33b was administered at a dose of 60 mg/kg.

Conclusion. The data obtained demonstrated a moderate sedative effect of compound 33b, while the sensitivity of males to the action of the molecule was higher. In the test on rats for the studied PAM was shown hypothermic action under stress conditions, which may be a confirmation of its dopamine-blocking action. This allows us to consider substance 33b from the group of chromone-containing allylmorpholines as a promising compound for further studies as a potential antipsychotic agent.

Keywords: allylmorpholines, open field test, elevated plus maze, light-dark box, stress-induced hyperthermia, mice, rats

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. Nikita S. Kurmazov, Yuri I. Sysoev – the concept and planning of the study. Nikita S. Kurmazov, Daria D. Shitc, Maria M. Puchik, Nikita V. Petrov, Irina A. Titovich – conducting experiments and data processing. Nikita S. Kurmazov, Daria D. Shitc – illustration design. Nikita S. Kurmazov, Yuri I. Sysoev, Maria M. Puchik, Irina A. Titovich, Sergey V. Okovityi – drafting and editing of the manuscript.

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

For citation: Kurmazov N. S., Sysoev Yu. I., Shitc D. D., Puchik M. M., Petrov N. V., Titovich I. A., Okovityi S. V. Effect of the chromone-containing derivative allylmorpholine on behavior and temperature of small laboratory animals under stress conditions. *Drug development & registration*. 2025;14(4). (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-4-2059>

ВВЕДЕНИЕ

Хромонсодержащие производные аллилморфолина (ПАМ) – новая группа биологически активных соединений с предполагаемой психотропной активностью, синтезированных в Санкт-Петербургском государственном химико-фармацевтическом университете. При анализе фармакологического действия молекул данных соединений с помощью метода Элмана была выявлена их способность к ингибированию ацетил- и бутирилхолинэстеразы, а также антагонистическое действие 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 33a в малых дозах оказывало анксиолитическое действие в тесте «Новый аквариум» [2], что значительно повысило интерес к изучению этих молекул. Многие производные морфолина обладают активностью в отношении широкого ряда фармакологических мишеней (различные подтипы ацетилхолиновых, гистаминовых, каннабиноидных, глутаматных, дофаминовых, аденозиновых и σ_1 -рецепторов, а также ферменты ацетил- и бутирилхолинэстеразы). Это предполагает их способность оказывать влияние на течение ряда неврологических заболеваний, в особенности нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, рассеянный склероз и др. [3]. Проведенный методом фармакоэнцефалографии (фармако-ЭЭГ) скрининг двух молекул из ряда ПАМ, 33a и 33b, продемонстрировал сходство их эффектов в отношении ЭЭГ с антипсихотическим препаратом сульпиридом и антигистаминным средством хлоропирамин. На основании результатов этого прогноза может предполагаться наличие у этих молекул не только противо-

тревожного/седативного, но и антипсихотического действия [4].

Целью данной работы было изучение фармакологической активности молекулы 33b в тестах на эмоционально-тревожное поведение «Открытое поле» (ОП), «Темно-светлая камера» (ТСК), «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ), проводимых на самках и самцах мышей, а также в тесте «Стресс-индуцированная гипертермия», проводимом на самцах крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты с использованием лабораторных животных были выполнены в соответствии с требованиями Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европы от 22 сентября 2010 г., принципами Базельской декларации и рекомендацией Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14.11.2023 г. № 33 «О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований». Протокол эксперимента был утвержден биоэтической комиссией ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России. Были предприняты все меры для уменьшения числа используемых животных и минимизации их страданий.

Исследование было выполнено на 60 белых беспородных мышах-самцах и 60 мышах-самках возрастом 3 месяца и массой 20–22 г. Тест «Стресс-индуцированная гипертермия» был проведен на 33 крысах-самцах линии Wistar в возрасте 3 месяцев и массой 250–300 г. Животные были получены из ФГУП НИЦ «Курчатовский институт» – питомник «Рапполово» (Россия). Все животные получали стандартный пищевой рацион (сухой полнорационный гранулированный экструдированный комбикорм, рецепт ПК-120, ООО «Лабораторкорм», Россия) и име-

ли свободный доступ к пище и воде. Перед началом экспериментов мыши и крысы прошли карантин в течение 14 суток.

Исследуемое вещество – (Е)-4-[3-(8-бром-6-метил-4-оксо-4Н-хромен-3-ил)-1-циклогексилаллил]морфолин-4-ия хлорид (33b) (рисунок 1, А) – было синтезировано отделом синтеза СПХФУ по ранее опубликованной методике [1]. Для введения животным сухую навеску вещества растворяли в 20%-м растворе диметилсульфоксида в воде для инъекций. В тестах на мышах все инъекции осуществляли однократно внутривенно за 20 мин до тестирования в объеме

0,2 мл. Самкам соединение 33b вводили в дозах 20, 50 и 80 мг/кг; самцам – в дозах 5, 20 и 50 мг/кг. В дни последующих экспериментов мышей перераспределяли по группам во избежание накопительного эффекта 33b. Крысам соединение 33b вводили в дозах 30 и 60 мг/кг. Группа контрольных животных во всех тестах получала 20%-й раствор диметилсульфоксида в воде для инъекций.

Оценку влияния изучаемого соединения на поведение мышей (рисунок 1, В) проводили в тестах «Открытое поле» (ОП), «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ), «Темно-светлая камера» (ТСК) с ис-

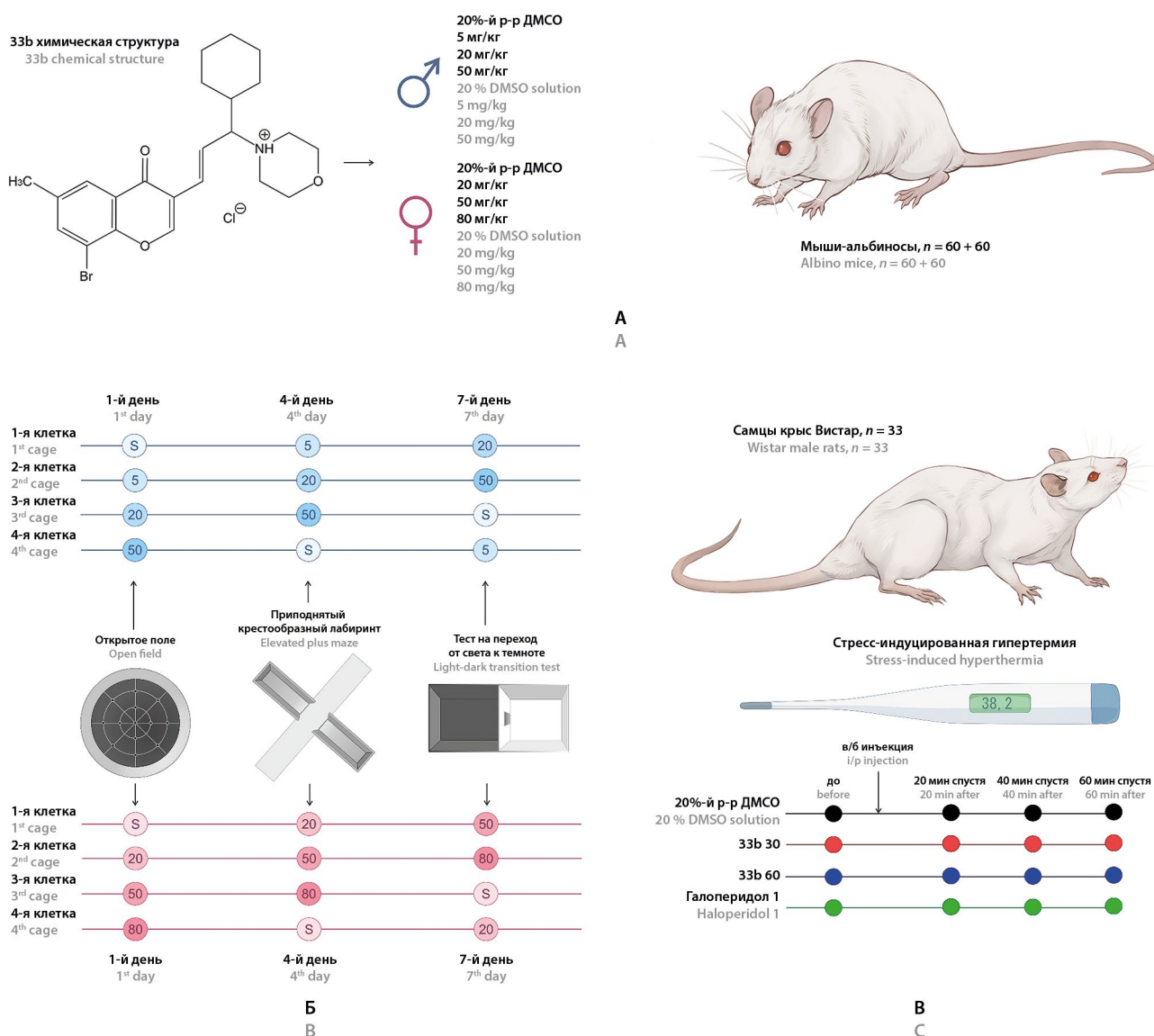


Рисунок 1. Дизайн эксперимента.

А – химическая структура и дозы изучаемого соединения 33b; Б – схема тестирования мышей в «Открытом поле», «Приподнятом крестообразном лабиринте» и «Темно-светлой камере»; В – схема тестирования крыс в тесте «Стрессиндуцируемая гипертермия»

Figure 1. Experimental design.

А – chemical structure and doses of compound 33b; Б – mice testing protocol in the «Open Field», «Elevated Plus Maze» and «Light/Dark Chamber» tests; С – rats testing protocol in the «Stress-Induced Hyperthermia» test

пользованием соответствующих экспериментальных установок производства ООО «НПК Открытая Наука» (Россия). Запись экспериментов ОП, ПКЛ, ТСК осуществляли на протяжении 3 мин. В перерывах между записями арену протирали салфетками «Лизаксин» (США) для удаления следов предыдущего животного. Перерыв между разными тестами составлял не менее 3 суток.

В тесте ОП оценивали пройденную дистанцию (см), число пересеченных сегментов, среднюю скорость (см/с), время в центре (с), общее время замираний (с), 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 открытых (ОР) и закрытых рукавах (ЗР) лабиринта (с), число посещений ОР и ЗР, число грумингов, стоек, свешиваний с ОР и выглядываний из ЗР. Дополнительно рассчитывали индекс тревожности (ИТ) по формуле:

$$\text{ИТ} = 1 - [(\text{время в ОР} / \text{общее время тестирования}) + (\text{число посещений ОР} / \text{общее число посещений}) / 2].$$

В тесте ТСК оценивали латентное время посещения темной (ТК) и светлой камеры (СК) (с), время, проведенное в ТК/СК (с), число переходов, стоек, грумингов и выглядываний из ТК. Анализ видеозаписей проводили в полуавтоматическом режиме с использованием программы RealTimer 1.30 (ООО «НПК Открытая Наука», Россия).

Измерение температуры тела крыс в тесте «Стресс-индуцированная гипертермия» проводили ректально с использованием электронного термометра (KRUUSE, Дания) с точностью 0,1 °C. Наконечник термометра смазывали вазелином (ОАО «Самарамедпром», Россия) и погружали на глубину 2,5 см. Измерения проводили непосредственно перед инъекцией, а также через 20, 40 и 60 мин после инъекции. Температура воздуха в помещении во время тестирования составляла $21,5 \pm 0,3$ °C. В качестве препарата сравнения крысам вводили препарат галоперидол в дозе 1,0 мг/кг (рисунок 1, С).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программного обеспечения GraphPad Prism 8.0.2 (GraphPad Software, 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 распределении, отличном от нормального, – с помощью непараметрического критерия Краскела – Уоллиса с post-hoc-тестом по Данну. Чис-

ловые данные, приведенные на рисунках, представлены в виде: среднее арифметическое $\pm$ стандартная ошибка среднего. Статистически значимым считали отличия при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В тесте ОП в группе самок исследуемый агент при концентрациях 50 и 80 мг/кг достоверно снижал количество стоек ($p < 0,01$) и актов груминга ($p < 0,05$). Помимо этого, доза 80 мг/кг способствовала снижению числа заглядываний в норки ($p < 0,01$) (рисунок 2).

В группе самцов введение раствора 33б в концентрации 80 мг/кг сопровождалось снижением числа стоек ($p < 0,01$). Так, полученные как для самок, так и для самцов результаты свидетельствуют об угнетении вертикальной активности (рисунок 3).

По результатам теста ПКЛ в экспериментальной группе самок 33б в дозе 80 мг/кг снижал количество стоек ($p < 0,01$) (рисунок 4). При остром введении дозы 50 мг/кг самцам также отмечается заметное угнетение вертикальной активности, о чем свидетельствует уменьшение числа стоек ($p < 0,05$), и, помимо этого, значительно снижается количество актов груминга ($p < 0,01$) (рисунки 5). Однократное введение 33б мышам не оказывало влияния на их уровень тревожности, выраженный индексом тревожности (рисунок 6).

В тесте ТСК отмечалось снижение числа стоек и переходов между камерами в группе самок в концентрации вещества 80 мг/кг ($p < 0,01$). Кроме того, введение дозы 50 мг/кг самкам сопровождалось снижением числа выглядываний из темной камеры ($p < 0,05$) и, напротив, увеличением актов груминга ($p < 0,05$). Концентрации 50 и 80 мг/кг способствовали снижению латентного времени до первого перехода из темной в светлую камеру (рисунок 7).

В группе самцов при концентрации вещества 20 и 50 мг/кг аналогичным образом наблюдалось снижение количества стоек ($p < 0,01$), а также числа переходов ($p < 0,01$) в дозе 50 мг/кг (рисунок 8).

Введение крысам 33б в дозе 60 мг/кг приводило к выраженному снижению температуры относительно контрольной группы в каждой из исследованных временных точек ($p < 0,01$, рисунок 8). Антипсихотический препарат галоперидол в дозе 1 мг/кг оказывал достоверный гипотермический эффект только через 40 мин после инъекции ($p < 0,05$) (рисунок 9).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании была выполнена оценка эмоционально-тревожного поведения самок и самцов мышей в классических тестах ОП, ПКЛ и ТСК при остром введении соединения 33б в трех дозах. Среди всех измеряемых показателей наиболее чувствительным оказался показатель количества стоек как у самцов, так и у самок. Изучаемое соединение дозо-

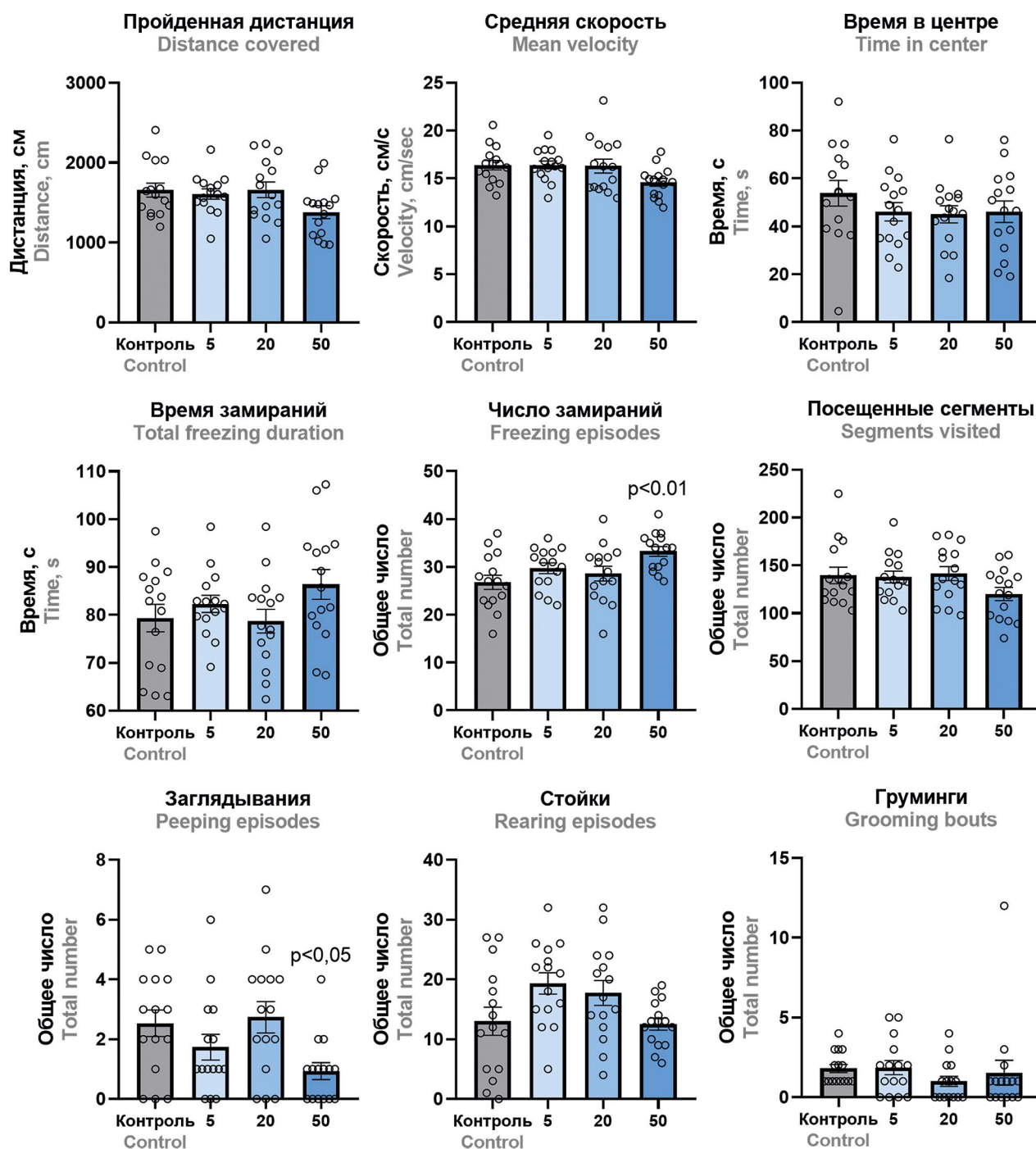


Рисунок 3. Результаты оценки поведения мышей-самцов в тесте «Открытое поле». Статистически значимая разница $p < 0,05$ или $p < 0,01$ указана по сравнению с контрольной группой (по критерию Данна или критерию Даннета для значимых различий по критерию Краскела – Уоллиса или ANOVA соответственно), $n = 15$

Figure 3. Behavioral assessment of male mice in the Open Field test. Doses are presented in mg/kg. Statistically significant difference $p < 0,05$ or $p < 0,01$ is presented compared to the control group (by Dunn's or Dunnett's post-hoc test for significant differences by Kruskal – Wallis test or ANOVA, respectively), $n = 15$

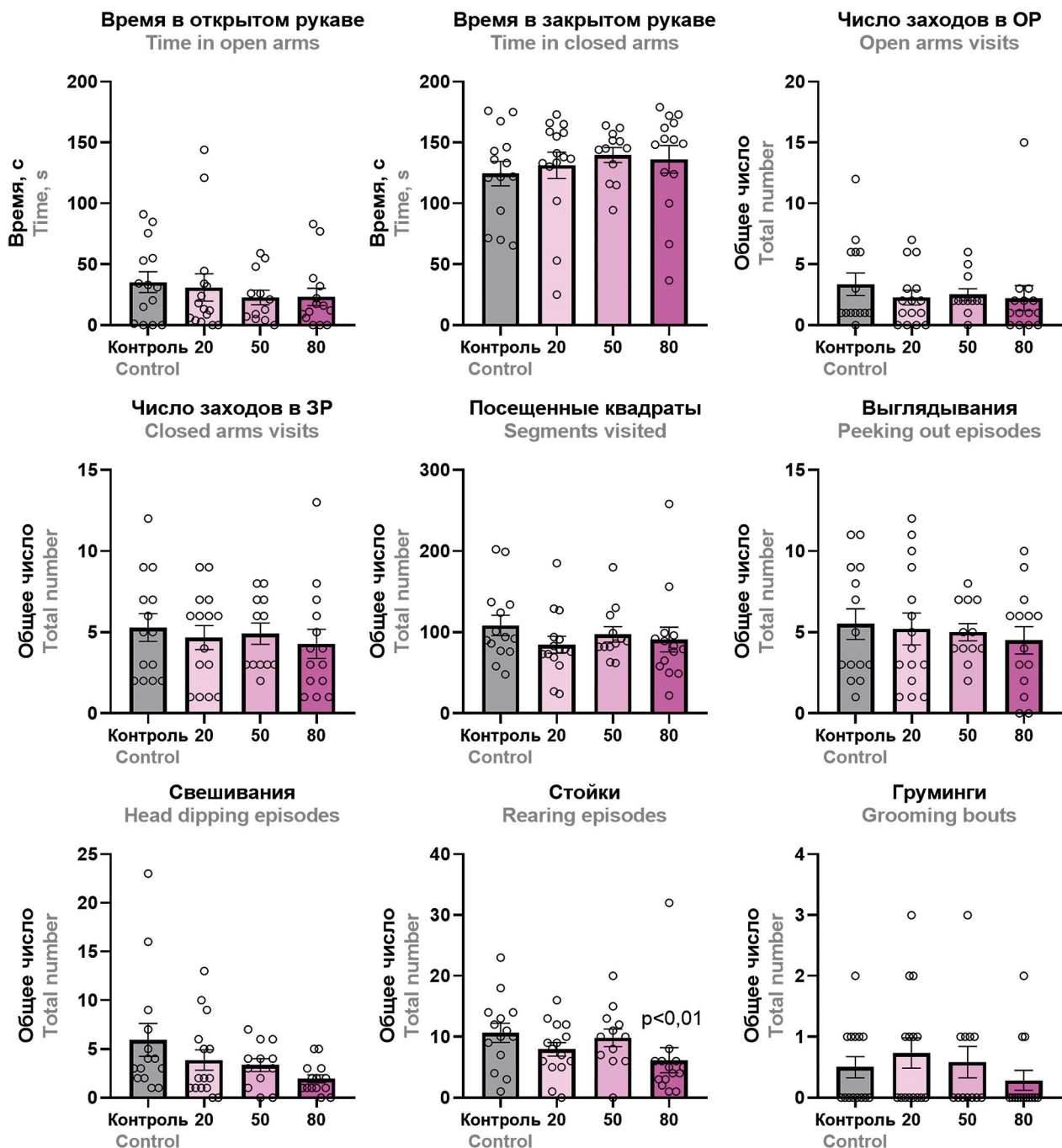


Рисунок 4. Результаты оценки поведения мышей-самок в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт». Статистически значимая разница $p < 0,05$ или $p < 0,01$ указана по сравнению с контрольной группой (по критерию Данна или критерию Даннета для значимых различий по критерию Краскела – Уоллиса или ANOVA соответственно), $n = 12-15$

Figure 4. Behavioral assessment of female mice in the Elevated Plus Maze test. Doses are presented in mg/kg. Statistically significant difference $p < 0.05$ or $p < 0.01$ is presented compared to the control group (by Dunn's or Dunnett's post-hoc test for significant differences by Kruskal – Wallis test or ANOVA, respectively), $n = 12-15$

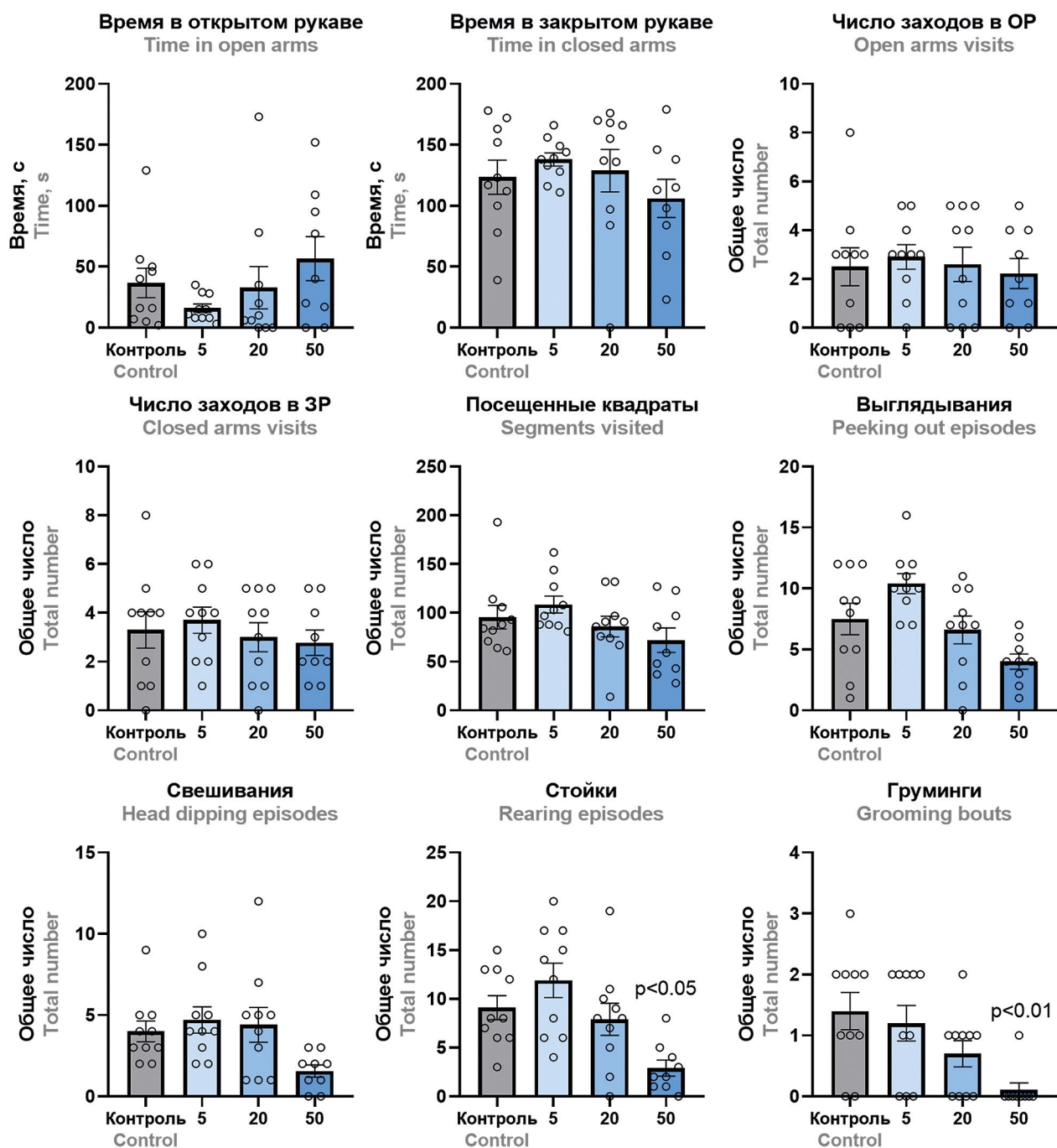


Рисунок 5. Результаты оценки поведения мышей-самцов в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт». Статистически значимая разница $p < 0,05$ или $p < 0,01$ указана по сравнению с контрольной группой (по критерию Данна или критерию Даннета для значимых различий по критерию Краскела – Уоллиса или ANOVA соответственно), $n = 9-10$

Figure 5. Behavioral assessment of male mice in the Elevated Plus Maze test. Doses are presented in mg/kg. Statistically significant difference $p < 0.05$ or $p < 0.01$ is presented compared to the control group (by Dunn's or Dunnett's post-hoc test for significant differences by Kruskal – Wallis test or ANOVA, respectively), $n = 9-10$

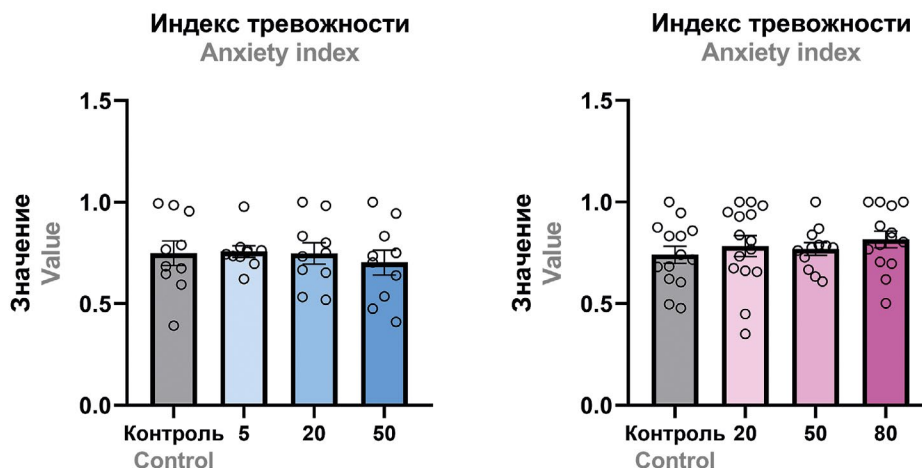


Рисунок 6. Индекс тревожности самцов (слева) и самок (справа) мышей, рассчитанный по результатам теста «Приподнятый крестообразный лабиринт». Статистически значимая разница $p < 0,05$ или $p < 0,01$ указана по сравнению с контрольной группой (по критерию Данна или критерию Даннета для значимых различий по критерию Краскела – Уоллиса или ANOVA соответственно)

Figure 6. Anxiety index of male (left) and female (right) mice computed based on the Elevated Plus Maze test. Doses are presented in mg/kg. Statistically significant difference $p < 0.05$ or $p < 0.01$ is presented compared to the control group (by Dunn's or Dunnett's post-hoc test for significant differences by Kruskal – Wallis test or ANOVA respectively)

Ни при тестировании самок, ни при тестировании самцов у 33b не было выявлено каких-либо поведенческих эффектов, которые могли бы свидетельствовать о наличии анксиолитического действия. Это может быть, с одной стороны, связано с отсутствием данной активности у вещества, но также и с несоответствием диапазона эффективных доз, использованных при тестировании. Кроме того, на результат мог повлиять выбор линии тестируемых животных [6, 7] и, наконец, недостаточность чувствительности используемых тестов. Так, было показано, что не все препараты с анксиолитическим действием проявляют свой эффект в тесте ПКЛ [8].

Известно, что чувствительность к психотропным препаратам может быть различна у самок и самцов [9]. В целом в моделях на мышах у самок тревожное поведение проявляется в меньшей степени, чем у самцов, что может быть связано с модуляцией ГАМК- и серотонинергических связей головного мозга под действием женских половых гормонов [10]. В настоящей работе мы сравнили чувствительность самок и самцов к действию соединения 33b. При использовании дозы 20 мг/кг у самок не наблюдалось отличий от контроля ни в одном из тестов, в то время как у самцов при данной дозе снижалось число стоек в тесте ТСК (рисунок 8). Доза 50 мг/кг в немного большей степени оказала влияние на поведение мышей-самцов, чем самок. Исходя из этого, можно заключить, что чувствительность самцов к эффектам соединения 33b несколько выше, следовательно, при дальнейших исследованиях данной молекулы и разработке препарата на его основе следует учитывать эти различия.

На основании проведенного ранее фармако-ЭЭГ-скрининга двух молекул из ряда хромонсодержащих аллилморфолинов, 33a и 33b, мы предположили для них наличие дофаминоблокирующего действия. Тест «Стрессиндуцируемая гипертермия» был предназначен для подтверждения этого прогноза для молекулы 33b. Известно, что многие антипсихотические препараты оказывают гипотермическое действие в этом тесте [11]. При введении 33b крысам в дозе 60 мг/кг мы наблюдали выраженный эффект в виде снижения ректальной температуры (рисунок 8), что прямо согласуется с данными ранее проведенного фармако-ЭЭГ-прогноза. Вероятная активность молекулы в отношении дофаминовых рецепторов может быть обусловлена структурными свойствами хромона. Так, для некоторых хромонсодержащих соединений, в частности 3-(4-пиперазинобутил)хромон, было показано взаимодействие с D3-дофаминовыми рецепторами [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, соединение 33b демонстрирует умеренный седативный эффект в дозах 50 и 80 мг/кг, подавляя вертикальную активность у мышей обоих полов в тестах ОП, ПКЛ и ТСК. Установлено, что чувствительность к действию молекулы выше у мышей-самцов. Потенциальное дофаминоблокирующее действие, продемонстрированное в тесте «Стрессиндуцированная гипертермия» у крыс, может свидетельствовать об антипсихотических свойствах и поэтому заслуживает отдельного внимания и исследования в специальных поведенческих тестах, таких как «Вертикализация, вызванная апоморфином» и «Зевание, вызванное апоморфином».

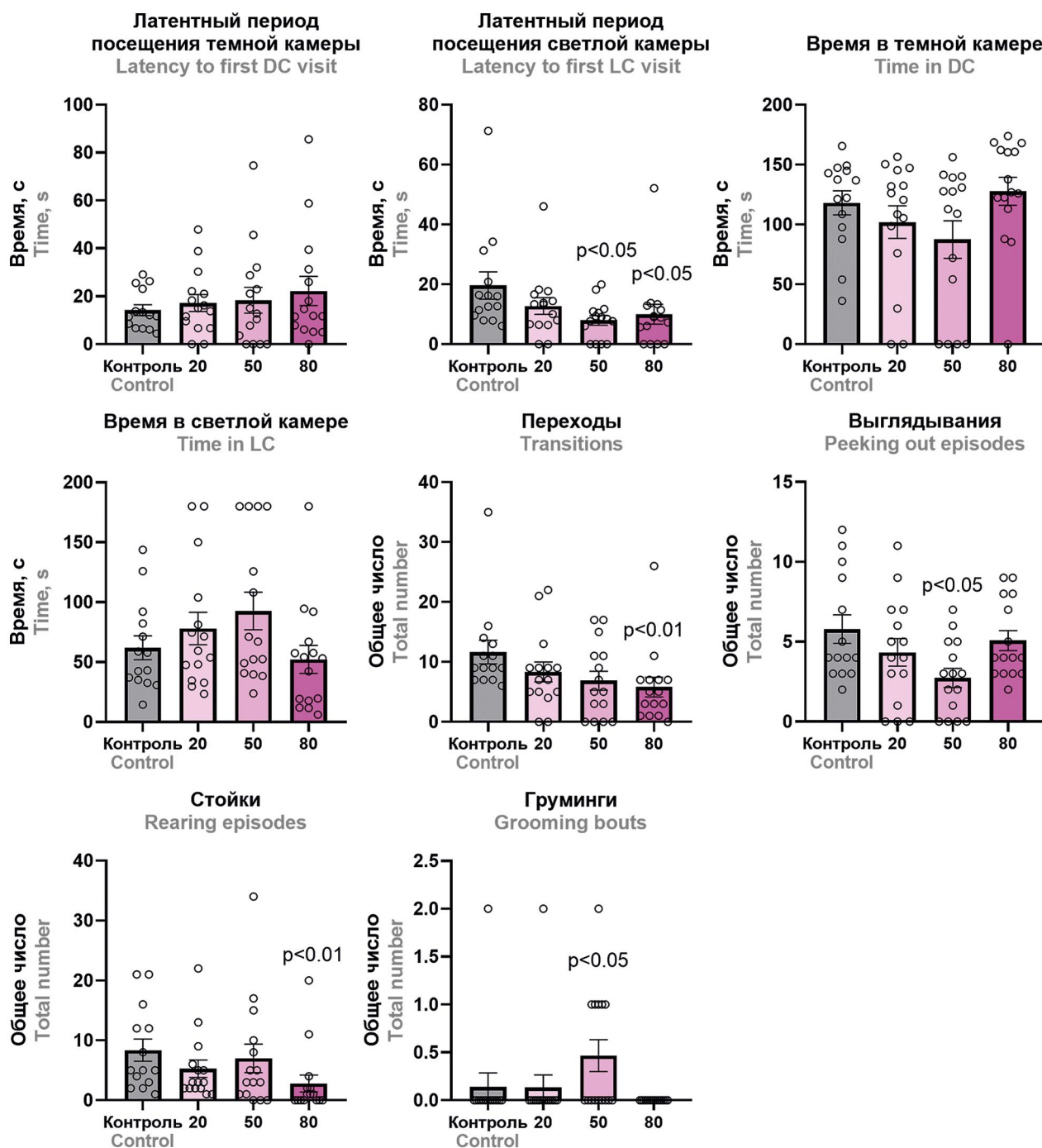


Рисунок 7. Результаты оценки поведения мышей-самок в тесте «Темно-светлая камера». Статистически значимая разница $p < 0,05$ или $p < 0,01$ указана по сравнению с контрольной группой (по критерию Данна или критерию Даннета для значимых различий по критерию Краскела – Уоллиса или ANOVA соответственно), $n = 14-15$

Figure 7. Behavioral assessment of female mice in the Light-Dark Box test. LC – light chamber, DC – dark chamber. Doses are presented in mg/kg. Statistically significant difference $p < 0.05$ or $p < 0.01$ is presented compared to the control group (by Dunn's or Dunnett's post-hoc test for significant differences by Kruskal – Wallis test or ANOVA, respectively), $n = 14-15$

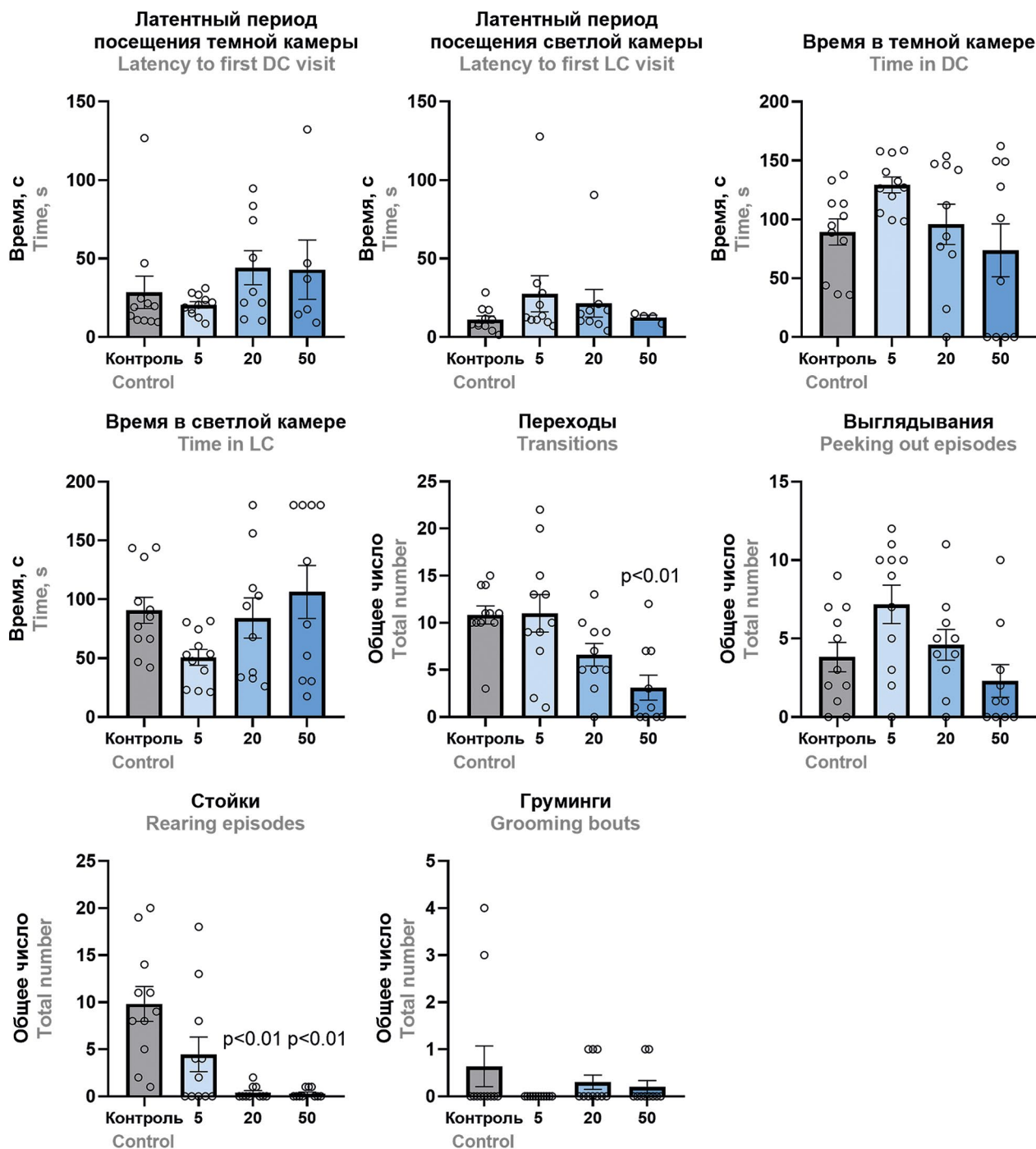


Рисунок 8. Результаты оценки поведения мышей-самцов в тесте «Темно-светлая камера». Статистически значимая разница $p < 0,05$ или $p < 0,01$ указана по сравнению с контрольной группой (по критерию Данна или критерию Даннета для значимых различий по критерию Краскела – Уоллиса или ANOVA соответственно), $n = 10-11$

Figure 8. Behavioral assessment of male mice in the Light-Dark Box test. LC – light chamber, DC – dark chamber. Doses are presented in mg/kg. Statistically significant difference $p < 0.05$ or $p < 0.01$ is presented compared to the control group (by Dunn's or Dunnett's post-hoc test for significant differences by Kruskal – Wallis test or ANOVA, respectively), $n = 10-11$

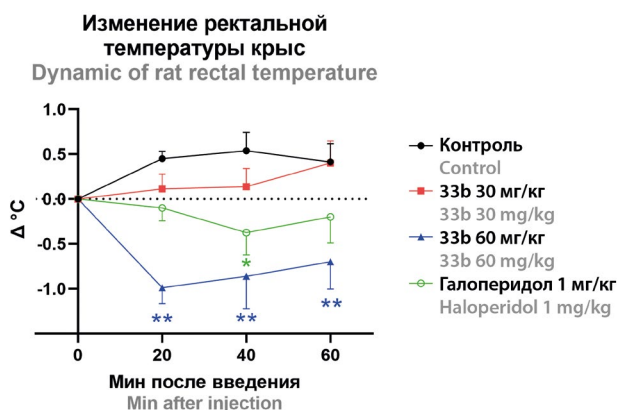


Рисунок 9. Результаты оценки ректальной температуры крыс после введения исследуемого вещества. Статистически значимая разница $p < 0,05$ или $p < 0,01$ указана по сравнению с контрольной группой (по критерию Даннета для значимых различий по критерию ANOVA), $n = 8-9$

Figure 9. Rectal temperature assessment of rats after substance administration. Statistically significant difference $p < 0.05$ or $p < 0.01$ is presented compared to the control group (by Dunnett's post-hoc test for significant differences by ANOVA), $n = 8-9$

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 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.
- Prikhodko V.A., Sysoev Y.I., Gerasimova E.V., Okovityi S.V. Novel Chromone-Containing Allylmorpholines Induce Anxiolytic-like and Sedative Effects in Adult Zebrafish. *Biomedicine*. 2022;10(11):2783. DOI: 10.3390/biomedicine10112783.
- Приходько В.А., Сысоев Ю.И., Оковитый С.В. Возможность применения производных морфолина в качестве средств коррекции неврологических нарушений при заболеваниях нервной системы. *Формулы Фармации*. 2020;2(1):16–35. DOI: 10.17816/phf21381. [Prikhodko V.A., Sysoev Y.I., Okovityi S.V. Morpholine derivatives as potential agents for neurological manifestations of nervous system diseases. *Pharmacy Formulas*. 2020;2(1):16–35. (In Russ.) DOI: 10.17816/phf21381.]
- Курмазов Н.С., Фёдорова Е.В., Матюзок Т.М., Пучик М.М., Шиц Д.Д., Сысоев Ю.И., Оковитый С.В. Фармакоэнцефалографическое исследование активности нового производного аллилморфолина. В сб.: *Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье*. 20 апреля 2024. Санкт-Петербург: Издательский дом «Сциентиа»; 2024. 712–713 с. [Kurmazov N.S., Fedorova E.V., Matuzok T.M., Puchik M.M., Shits D.D., Sysoev Yu.I., Okovity S.V. Pharmacoenkephalographic study of the activity of a new allylmorpholine derivative. In: *Fundamental sciences and clinical medicine – man and his health*. April 20, 2024. St. Petersburg: Publishing house "Scientia"; 2024. 712–713 p. (In Russ.)]
- Garg M. The effects of some central nervous system stimulant and depressant drugs on rearing activity in rats. *Psychopharmacologia*. 1969;14(2):150–156. DOI: 10.1007/bf00403688.
- Belzung C. The genetic basis of the pharmacological effects of anxiolytics: a review based on rodent models. *Behavioural Pharmacology*. 2001;12(6):451–460. DOI: 10.1097/00008877-200111000-00005.
- Cryan J.F., Sweeney F.F. The age of anxiety: role of animal models of anxiolytic action in drug discovery. *British Journal of Pharmacology*. 2011;164(4):1129–1161. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01362.x.
- 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.
- Kokras N., Dalla C. Sex differences in animal models of psychiatric disorders. *British Journal of Pharmacology*. 2014;171(20):4595–4619. DOI: 10.1111/bph.12710.
- Donner N.C., Lowry C.A. Sex differences in anxiety and emotional behavior. *Pflügers Archiv – European Journal of Physiology*. 2013;465(5):601–626. DOI: 10.1007/s00424-013-1271-7.
- Boschi G., Launay N., Rips R. Neuroleptic-induced hypothermia in mice: lack of evidence for a central mechanism. *British Journal of Pharmacology*. 1987;90(4):745. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1987.tb11228.x.
- Sokoloff P., Imbert T., Leriche L., Patoiseau J.-F., Rieu J.-P. Chromone derivatives, a process for their preparation and their therapeutic applications. United States patent US No. EP2470520B1. July 17, 2013. Available at: <https://patents.google.com/patent/EP2470520B1/en?inventor=Pierre+Sokoloff>. Accessed: 18.03.2025.