

УДК 615.22-092.4

DOI 10.31684/25418475\_2021\_3\_83

## АНКСИОЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО АЛЛИМОРФОЛИНА У РЫБ *DANIO RERIO* В ТЕСТЕ «НОВЫЙ АКВАРИУМ»

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, г. Санкт-Петербург<sup>2</sup>Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН, г. Санкт-Петербург<sup>3</sup>Институт трансляционной биомедицины, Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург<sup>4</sup>Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, г. Санкт-ПетербургПриходько В.А.<sup>1,2</sup>, Кан А.В.<sup>1</sup>, Сысоев Ю.И.<sup>1,2,3,4</sup>, Оковитый С.В.<sup>1,2</sup>

Проведена оценка влияния низких (0,5-5 мг/л) концентраций хромонсодержащего производного аллилморфолина (*E*)-4-[3-(6-хлор-4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)-4-циклогексилаллил]морфолин-4-ия хлорида (33a) на поведение рыб *Danio rerio* в скрининговом тесте «Новый аквариум». Установлено наличие анксиолитической активности у исследуемого соединения в указанном диапазоне концентраций.

**Ключевые слова:** аллилморфолины, анксиолитики, *Danio rerio*, «Новый аквариум»

## ANXIOLYTIC ACTIVITY OF NEW ALLYLMORPHOLINIUM DERIVATIVE IN ZEBRAFISH *DANIO RERIO*: 'NEW AQUARIUM' TEST

<sup>1</sup>Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, St. Petersburg<sup>2</sup>N.P. Bekhtereva Institute of the Human Brain, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg<sup>3</sup>Institute for Translational Biomedicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg<sup>4</sup>Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St. PetersburgV.A. Prikhodko<sup>1,2</sup>, A.V. Kan<sup>1</sup>, Yu.I. Sysoev<sup>1,2,3,4</sup>, S.V. Okovity<sup>1,2</sup>

We evaluated the effects of low (0.5-5 mg·L<sup>-1</sup>) concentrations of a new chromone-containing allylmorpholinium derivative, (*E*)-4-[3-(6-chloro-4-oxo-4*H*-chromen-3-yl)-4-cyclohexylallyl]morpholin-4-ium chloride (33a), on zebrafish behavior in the Novel tank test. We registered that compound 33a had anxiolytic activity in this concentration range.

**Keywords:** allylmorpholines, ataractics, *Danio rerio*, New Aquarium test

Хромонсодержащие производные аллилморфолина (ПАМ) — новая группа соединений, *in vitro* обладающих способностью к ингибированию ацетил- и бутирилхолинэстеразы, а также проявляющих антагонизм в отношении рецепторов N-метил-D-аспартата [1]. Благодаря этому ПАМ представляют интерес в качестве потенциальных нейропротекторных средств, однако особенности их нейротропного действия требуют изучения *in vivo*. Ранее для производного аллилморфолина (*E*)-4-[3-(6-хлор-4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)-4-циклогексилаллил]морфолин-4-ия хлорида (33a) было установлено наличие седативной активности у рыб *Danio rerio* в концентрации 100 мг/л [2]. Целью настоящего исследования было изучение влияния низких (0,5-5 мг/л) концентраций соединения 33a на поведение *Danio rerio* в скрининговом тесте «Новый аквариум».

### Материалы и методы

Эксперимент выполнен на 64 взрослых (5-7 месяцев) рыбах *Danio rerio* (соотношение полов 1:1), рандомизированных на 4 группы по 16 осо-

бей. Оценка активности соединения проводили при помощи теста «Новый аквариум» (НА) [3]. Непосредственно перед тестированием каждую рыбу на 20 мин помещали в пластиковый контейнер, заполненный до объема 0,5 л аквариумной водой (контрольная группа) либо раствором соединения 33a с концентрацией 0,5, 1 или 5 мг/л (опытные группы 1, 2 и 3 соответственно). Запись движения рыб в НА (ООО «НПК Открытая наука», РФ) вели в течение 5 мин при помощи видеокамеры (Canyon, ASBIS, Кипр). Анализ видеозаписей проводили с использованием программы EthoVision XT 11.5 (Noldus IT, Нидерланды). Для каждой рыбы оценивали проплываемую дистанцию (см), среднюю скорость (см/с), время, проведенное в неподвижном состоянии (с), время, проведенное в верхней части аквариума (с), число переходов из нижней части аквариума в верхнюю и латентность первого такого перехода [4]. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы Prism 9.0 (GraphPad Software Inc., США). Числовые данные на гистограммах приведены как

среднее арифметическое  $\pm$  стандартная ошибка среднего.

### Результаты и обсуждение

В концентрациях 0,5-1 мг/л соединение 33а (Рис. 1) статистически значимо увеличивало проплывную рыбами дистанцию, а также среднюю скорость движения ( $p < 0,01$  для 0,5 и 1 мг/л,  $p < 0,05$  для 5 мг/л), при этом максимальный эффект в обоих случаях был достигнут при использовании концентрации 1 мг/л.

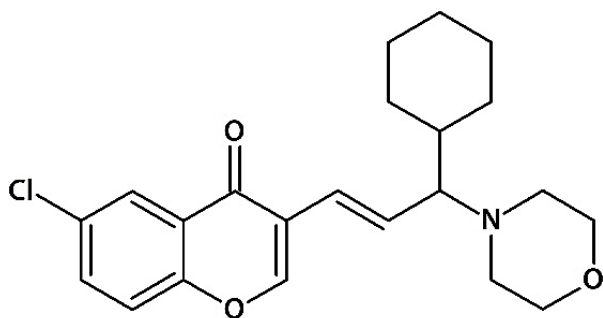


Рисунок 1 - Структурная формула (E)-4-[3-(6-хлор-4-оксо-4H-хромен-3-ил)-4-циклогексилаллил]морфолин-4-ия хлорида (33а)

В группах, подвергнутых воздействию 0,5 и 1 мг/л 33а, наблюдалось увеличение числа заплывов в верхнюю часть аквариума ( $p < 0,01$ ) и уменьшение времени, проводимого в неподвижном состоянии ( $p < 0,01$ ), в то время как результаты группы 5 мг/л достоверно не отличались от соответствующих контрольных значений. Кроме этого, рыбы, получавшие соединение 33а в концентрации 1 мг/л, проводили значительно больше времени в верхней части аквариума по сравнению с контрольными особями. При оценке латентности первого всплытия в верхнюю половину аквариума заданный уровень статистической значимости не был достигнут, однако наблюдалась отчетливая тенденция к снижению данного показателя при использовании концентраций 1 и 5 мг/л (Рис. 2).

### Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о наличии у производного аллилморфолина (E)-4-[3-(6-хлоро-4-оксо-4H-хромен-3-ил)-4-циклогексилаллил]морфолин-4-ия хлорида (33а) выраженной анксиолитической активности у рыб *Danio rerio* в диапазоне концентраций 0,5-5 мг/л.

**Источники финансирования.** Работа выполнена в рамках проекта Санкт-Петербургского государственного университета № 73025408 (Ю.С.).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Список литературы:

1. Chernov N.M., Shutov R.V., Barygin O.I. et al. Synthesis of chromone-containing allylmorpholines through a Morita-Baylis-Hillman-type reaction. *Eur J Org Chem.* 2018; 2018(45): 6304-6313. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201801159>
2. Приходько В.А., Сысоев Ю.И., Оковитый С.В. Влияние нового производного аллилморфолина на поведение рыб *Danio rerio* в тесте «Новый аквариум». Материалы международной научно-практической конференции «Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы». Ташкент, Узбекистан; 2020: 392-394.
3. Egan R.J., Bergner C.L., Hart P.C. et al. Understanding behavioral and physiological phenotypes of stress and anxiety in zebrafish. *Behav Brain Res.* 2009; 205(1): 38-44. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.06.022>
4. Demin K.A., Kolesnikova T.O., Khatsko S.L. et al. Acute effects of amitriptyline on adult zebrafish: Potential relevance to antidepressant drug screening and modeling human toxidromes. *Neurotoxicol Teratol.* 2017; 62: 27-33. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2017.04.002>
5. Nicolai L., Leunig A., Brambs S., Kaiser R., Weinberger T., Weigand M., Muenchhoff M., Hellmuth J.C., Ledderose S., Schulz H., Scherer C., Rudelius M., Zoller M., Höchter D., Keppler O., Teupser D., Zwißler B., von Bergwelt-Baildon M., Käab S., Massberg S., Pekayvaz K., Stark K. Immunothrombotic dysregulation in COVID-19 pneumonia is associated with respiratory failure and coagulopathy. *Circulation.* 2020 Sep 22;142(12):1176-1189. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048488.

### References

1. Chernov N.M., Shutov R.V., Barygin O.I. et al. Synthesis of chromone-containing allylmorpholines through a Morita-Baylis-Hillman-type reaction. *Eur J Org Chem.* 2018;2018(45):6304-6313. doi: 10.1002/ejoc.201801159
2. Prikhodko V.A., Sysoev Y.I., Okovityi S.V. Effects of a new allylmorpholine derivative on zebrafish behaviour in New Aquarium test. *Proceed. Int. Sc. Conf. "Modern pharmaceuticals: Actual problems and prospects"*. Tashkent, Uzbekistan; 2020: 392-394.
3. Egan R.J., Bergner C.L., Hart P.C. et al. Understanding behavioral and physiological phenotypes of stress and anxiety in zebrafish. *Behav Brain Res.* 2009; 205(1): 38-44. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.06.022>
4. Demin K.A., Kolesnikova T.O., Khatsko S.L. et al. Acute effects of amitriptyline on adult zebrafish: Potential relevance to antidepressant drug screening and modeling human toxidromes. *Neurotoxicol Teratol.* 2017; 62: 27-33. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2017.04.002>

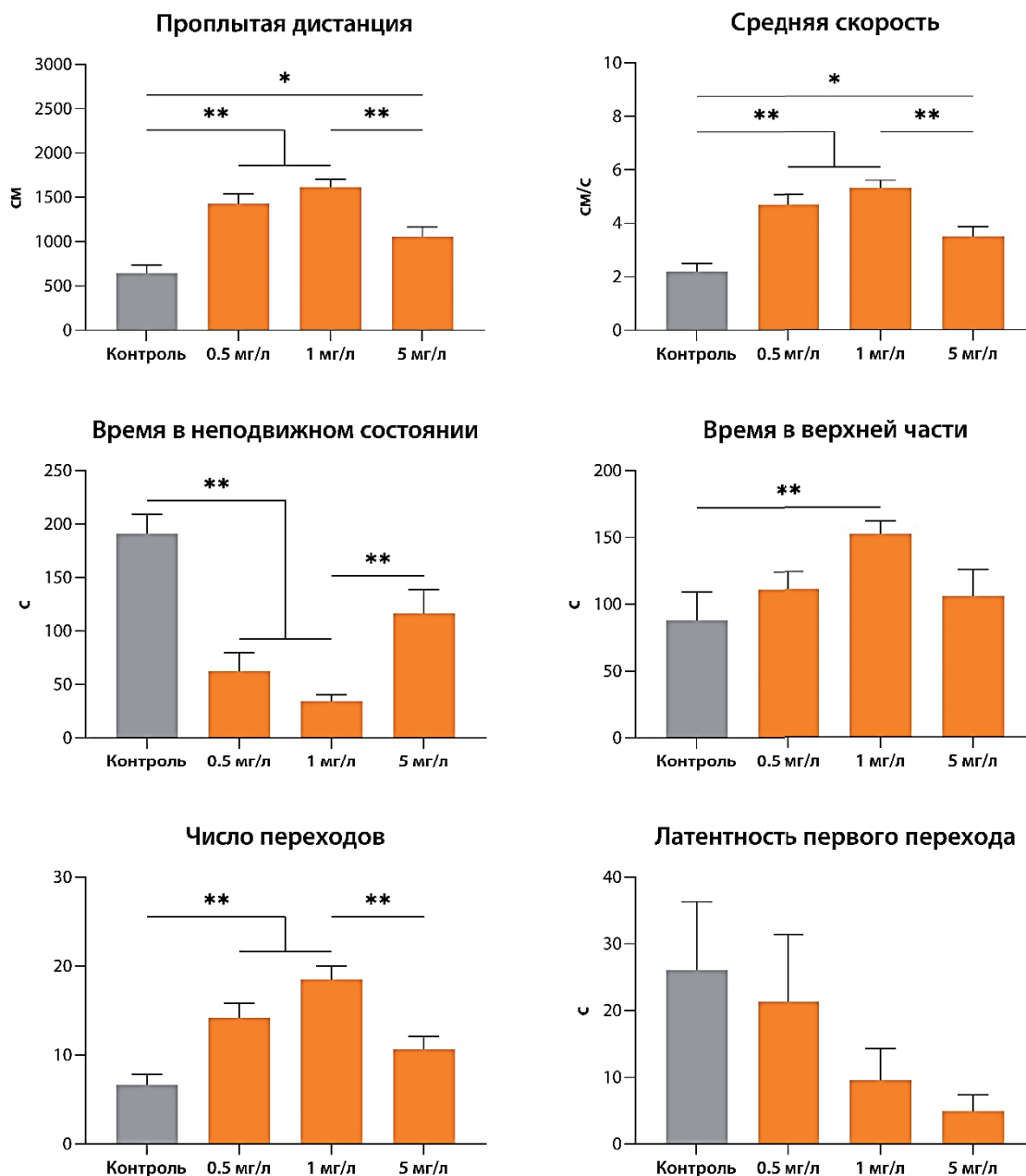


Рисунок 2 - Влияние (E)-4-[3-(6-хлор-4-оксо-4H-хромен-3-ил)-4-циклогексилаллил]морфолин-4-ия хлорида (33a) на на поведение рыб *Danio rerio* в тесте «Новый аквариум».

5 Nicolai L., Leunig A., Brambs S., Kaiser R., Weinberger T., Weigand M., Muenchhoff M., Hellmuth J.C., Ledderose S., Schulz H., Scherer C., Rudelius M., Zoller M., Höchter D., Keppler O., Teupser D., Zwißler B., von Bergwelt-Baildon M., Käab S., Massberg S., Pekayvaz K., Stark K. Immunothrombotic dysregulation in COVID-19 pneumonia is associated with respiratory failure and coagulopathy. *Circulation*. 2020 Sep 22;142(12):1176-1189. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048488.

#### Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Приходько Вероника Александровна, ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета. 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А  
Тел.: +7 (812) 499-39-00, доб. 3060, +7 (999) 249-65-20  
E-mail: veronika.prihodko@pharminnotech.com

### Информация об авторах

Кан Александра Вениаминовна, аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, г. Санкт-Петербург  
197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

Сысоев Юрий Игоревич, канд. биол. наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета; научный сотрудник лаборатории направленной внутримозговой доставки препаратов Института мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН; научный сотрудник лаборатории нейропротезов Института трансляционной биомедицины, Санкт-Петербургский государственный университет; старший научный сотрудник лаборатории нейромодуляции двигательных и висцеральных функций Института физиологии им. И.П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург  
197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

Оковитый Сергей Владимирович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета; заведующий лабораторией направленной внутримозговой доставки препаратов Института мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН, г. Санкт-Петербург  
197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

*Поступила в редакцию 29.08.2021*

*Принята к публикации 11.09.2021*

**Для цитирования:** Приходько В.А., Кан А.В., Сысоев Ю.И., Оковитый С.В. Анксиолитическая активность нового производного аллилморфолина у рыб *Danio rerio* в тесте «Новый аквариум». Бюллетень медицинской науки. 2021;3(23): 83–86.

**Citation:** Prikhodko V.A., Kan A.V., Sysoev Yu.I., Okovity S.V. Anxiolytic activity of new allylmorpholinium derivative in zebrafish *Danio rerio*: 'New Aquarium' test. *Bulletin of Medical Science*. 2021;3(23): 83–86. (In Russ.)