

УДК 615.214.32

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-4-63-69



Поиск потенциальных анксиолитиков среди селективных ингибиторов карбоангидразы II типа

О.Э. Лазарянц^{1,2}, В.Н. Федоров^{1,2}, А.А. Шетнев^{2,3}, А.В. Сапегин⁴, С.Ш. Сулейманов⁵¹ Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия² Ярославский государственный педагогический университет, Ярославль, Россия³ Московский физико-технический институт, Московская область, Долгопрудный, Россия⁴ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия⁵ Российско-японский медицинский центр, Хабаровск, Россия

Цель: поиск новых анксиолитиков среди селективных ингибиторов карбоангидразы II типа. **Материалы и методы.** Материалами исследования являются 9 новых селективных ингибиторов карбоангидразы II типа (ИКА II) – производные сульфонамидов с лабораторными шифрами В1–3, В10–13, В18, В24. В данной работе использовали методики «Открытое поле», «Приподнятый крестообразный лабиринт» и «Подвешивание за хвост». Исследования проводили на двух видах животных: мыши и крысы. Статистическая обработка проводилась при помощи программы Microsoft Excel и «Биостатистика». **Результаты.** Соединение В24 в экспериментах и на крысах, и на мышах обладает анксиолитической и антидепрессивной активностью, а также повышает когнитивные функции животных. Потенциально анксиолитическим действием обладает соединение В10, В12 и В18, а антидепрессивной активностью – В13. **Заключение.** Результаты исследования показали, что новые препараты среди селективных ингибиторов карбоангидразы II типа обладают анксиолитической, антидепрессивной активностью и повышают когнитивные функции у животных.

Ключевые слова: ингибиторы карбоангидразы II типа, анксиолитики, транквилизаторы, поведенческие реакции

Поступила в редакцию: 13.11.2025. Получена после доработки: 10.12.2025. Принята к публикации: 18.12.2025

Для цитирования: Лазарянц О.Э., Федоров В.Н., Шетнев А.А., Сапегин А.В., Сулейманов С.Ш. Поиск потенциальных анксиолитиков среди селективных ингибиторов карбоангидразы II типа. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2025;4:63–69. doi: 10.34215/1609-1175-2025-4-63-69

Для корреспонденции: Сулейманов Салават Шейхович – д-р мед. наук, профессор, генеральный директор Российско-японского медицинского центра (680000, Хабаровск, ул. Комсомольская, 104); ORCID: 0000-0002-3176-2716; e-mail: suleymanov-sh@mail.ru

Research into novel anxiolytics among selective carbonic anhydrase II inhibitors

O.E. Lazariants^{1,2}, V.N. Fedorov^{1,2}, A.A. Shetnev^{2,3}, A.V. Sapegin⁴, S.Sh. Suleymanov⁵¹ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia² Yaroslavl State Pedagogical University, Yaroslavl, Russia³ Moscow Institute of Physics and Technology, Moscow, Russia⁴ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia⁵ Russian-Japanese Medical Center, Khabarovsk, Russia

Objective. To identify new anxiolytics among selective carbonic anhydrase II inhibitors. **Materials and methods.** The study involved nine new selective carbonic anhydrase II (CAII) inhibitors, which are sulfonamide derivatives with laboratory codes B1–3, B10–13, B18, and B24. The open field, elevated plus maze, and tail suspension tests were used. Two types of animals were examined: mice and rats. Statistical processing was performed using Microsoft Excel and Biostatistics software. **Results.** Both in experiments on rats and mice, compound B24 exhibits anxiolytic and antidepressant activity, while also enhancing the cognitive functions of animals. Compounds B10, B12, and B18 potentially possess anxiolytic effects, while B13 exhibits antidepressant activity. **Conclusion.** The study results indicate that new drugs from selective carbonic anhydrase II inhibitors possess anxiolytic and antidepressant activity while improving cognitive functions in animals.

Keywords: carbonic anhydrase II inhibitors, anxiolytics, tranquilizers, behavioral responses

Received 13 November 2025; Revised 10 December 2025; Accepted 18 December 2025

For citation: Lazariants O.E., Fedorov V.N., Shetnev A.A., Sapegin A.V., Suleymanov S.Sh. Research into novel anxiolytics among selective carbonic anhydrase II inhibitors. *Pacific Medical Journal*. 2025;4:63–69. doi: 10.34215/1609-1175-2025-4-63-69

Corresponding author: Salavat S. Suleymanov, Dr. Sci. (Med.), Prof., General Director of Russian-Japanese Medical Center (104 Komsomolskaya str., Khabarovsk, 680000, Russia); ORCID: 0000-0002-3176-2716; e-mail: suleymanov-sh@mail.ru

Современный мир характеризуется высоким уровнем политических и военных конфликтов, дестабилизацией экономической обстановки и ухудшением уровня жизни людей, повышением экстремистской деятельности и преступности, наличием пандемии (например, COVID-19 в 2020 г.), повлекшей за собой карантинные мероприятия, – все это отражается на психологическом здоровье людей, вызывая резкое повышение психоэмоциональных расстройств в большинстве стран мира [1, 2]. Наиболее частыми психоэмоциональными расстройствами являются тревожные расстройства. Сама по себе тревога – это ответная реакция организма, возникающая на угрозы, поступающие из окружающей среды [3]. Однако тревога может проявляться чрезмерно, переходя из физиологической в патологическую, которая и лежит в основе развития тревожных расстройств. По данным ВОЗ, именно тревожные расстройства могут стать одной из причин инвалидности [4].

Эпидемиология тревожных расстройств (ТР) обширна: около 4% населения Земли (около 300 млн человек) страдают клинически выраженной тревогой. При этом только в России выявлено 4,9 млн человек, страдающих тревожными расстройствами, причем примерно треть из них страдает тревожно-депрессивным расстройством [5].

В настоящее время в мире и в нашей стране одним из распространенных тревожных расстройств является посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) [6].

Существуют два основных метода лечения ТР – психо- и фармакотерапия, причем второй метод является и наиболее простым в применении и наиболее экономически выгодным. Селективным методом лечения тревожных расстройств являются транквилизаторы, так как все они обладают клинически выраженным анксиолитическим эффектом. Основной терапевтической группой являются бензодиазепиновые транквилизаторы. Однако, несмотря на наличие выраженного анксиолитического и вегетостабилизирующего эффекта, прием бензодиазепиновых транквилизаторов

имеет многочисленные побочные эффекты [7, 8]. Это снижение когнитивных функций (внимания, памяти, интеллекта), появление миорелаксации и сонливости, половые дисфункции, наличие синдрома отмены и появление зависимости. Возможно проявление антеградной амнезии у людей пожилого возраста.

Поскольку механизм формирования основных групп побочных эффектов при использовании бензодиазепиновых транквилизаторов связан со сверхактивацией ГАМК-системы, то важен поиск анксиолитиков с иным механизмом анксиолитического действия [9].

Цель исследования: поиск новых анксиолитиков среди селективных ингибиторов карбоангидразы II типа.

Материалы и методы

Материалами исследования являются 9 новых селективных ингибиторов карбоангидразы II типа (ИКАИ) – производные сульфонамидов с лабораторными шифрами В1–3, В10–13, В18, В24. Сотрудниками отдела химической разработки ЦТФТ им. М.В. Дорогова нам были предоставлены данные об селективности исследуемых веществ относительно некоторых изоформ карбоангидразы (табл. 1).

Всего в экспериментах были использованы 181 мышь линии ICR (CD-1) массой 30–40 г и 119 крыс линии Wistar массой 210–350 г. (питомник ООО «СТЕ-ЗАР»). Животные были распределены на две группы: контроль и опыт, по 6 особей для крыс и по 10 особей для мышей. В качестве контроля во всех видах опытов использовался натрия хлорид – СОЛОФарм 0,9%. Животные содержались при температуре 22 ± 2 °С, влажности $55 \pm 5\%$ и 12/12-часовом световом цикле, со свободным доступом к пище и воде. Исследование на животных одобрено независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 69 от 13.09.2024 г. Поведенческие реакции (анксиолитическую, антидепрессивную, локомоторную,

Таблица 1

Показатели активности синтезированных молекул ИКА

Вещество	Хемотип	K_i (nM)			
		CA I	CA II	CA IX	CA XII
V1	Оксазепинсульфаниламиды	2935,7	0,59	6,0	238,1
V2		643,9	0,71	3,3	260,3
V3		7963,2	28,3	4,2	27,2
V24		2935,7	0,59	6,0	238,1
V10	Бензолсульфонамиды	88,2	0,44	0,60	88,5
V11		72,3	0,23	0,32	50,6
V12		37,9	0,48	0,53	8,6
V13		88,2	0,44	0,60	8,5
V18		96,3	0,05	23,1	8,5

Примечание: K_i – константа ингибирования представляет собой среднее арифметическое трех различных значений путем применения нелинейных методов наименьших квадратов.

когнитивную активность и эмоциональную реактивность) исследовали на моделях при помощи методик «Открытое поле», «Приподнятый крестообразный лабиринт» и «Подвешивание за хвост». Установки для изучения поведенческих реакций были приобретены у ООО «НПК Открытая Наука». Соединения вводили внутривенно за 30 минут до эксперимента в дозе 10 мг/кг.

Методика «Открытое поле» позволяет выявить действие препарата на ориентировочную, двигательную, исследовательскую активность; используется и для выявления анксиолитического действия препаратов (проявляется в устранении страхов у грызунов, что увеличивает их двигательную активность). Наблюдение за животными проводилось 5 минут. Регистрировали следующие параметры: горизонтальную активность (количество секторов, пересеченных животным), вертикальную активность (количество подъемов на задние лапы с опорой на стенку или без нее), исследовательскую активность (количество заглядываний в «норки»), эмоционально-поведенческую активность – груминг (количество облизывания лап и чистка передней части морды и тела) и эмоциональную реактивность (количество экскрементов).

Методика «Приподнятый крестообразный лабиринт» основана на естественном избегании открытых и светлых участков, а также боязни падений с высоты у грызунов. Данный метод позволяет выявить анксиолитическое действие препарата, которое проявляется в виде увеличения числа заходов, свешиваний и времени нахождения в открытых рукавах лабиринта. Количество заходов в рукава используется как показатель общей моторной активности. В течение 5 минут регистрировались следующие параметры: время пребывания в рукавах, количество стоек в открытых и закрытых рукавах и количество свешиваний в открытых рукавах [10].

Методику «Подвешивание за хвост» используют для выявления действия антидепрессантов. В этом тесте фиксируют время иммобилизации и активности

у мышей, которые подвергаются кратковременному неизбежному стрессу. Общее время тестирования составляет 6 минут для каждой мыши. За период тестирования отмечают начало иммобилизации, ее продолжительность и время активности животного, которое делает попытки побега. Маятникообразные движения висящей мыши не засчитываются как время активности [11].

Полученные результаты подвергались статистической обработке при помощи программы БИОСТАТИСТИКА. Количество определений каждого показателя в различных опытах составляло 6–10. Для межгрупповых сравнений использовался критерий *t* Стьюдента (при наличии нормального распределения) и непараметрический критерий Уилкоксона (при его отсутствии), для множественных сравнений использовался критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони. Достоверность внутригрупповых различий определялась по парному критерию *t* Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Исследования «Открытое поле» и «Приподнятый крестообразный лабиринт» проходили на двух видах животных: мыши и крысы. Сопоставление результатов, полученных у мышей и крыс, позволяет более объективно оценить фармакологическую активность изучаемых препаратов.

Анализ полученных данных у мышей (табл. 2) показал, что препараты В1, В2 и В3 достоверно снижали локомоторную активность животных. Вещество В1 снижало локомоторную активность на 55,6%, В2 – на 66,1% и В3 – на 44,8%. Вертикальная активность снижалась более существенно: В1 – на 94,8%, В2 – на 99,2% и В3 – на 76,2%. Также при введении В2 снижалась исследовательская активность почти в 2 раза, а использование В3 повышало эмоциональную реактивность в 3,4 раза. Также следует отметить достоверное повышение исследовательской активности на 63,3 и 55,0% при

Таблица 2

Влияние исследуемых веществ на показатели «Открытое поле» у мышей ($M \pm m$)

Вещество	Горизонтальная активность	Вертикальная активность	Короткий груминг	Длительный груминг	Исследовательская	Дефекация
Контроль	104,2 ± 15,4	25,2 ± 7,1	1,9 ± 0,6	0,9 ± 0,3	6,0 ± 1,0	0,5 ± 0,2
В1	46,3 ± 7,2*	1,3 ± 0,6*	2,2 ± 0,6	1,2 ± 0,4	5,8 ± 1,1	1,0 ± 0,5
В2	35,3 ± 7,0*	0,2 ± 0,2*	0,8 ± 0,3	1,3 ± 0,6	3,3 ± 0,9*	0,7 ± 0,3
В3	57,5 ± 13,3*	6,0 ± 1,7*	1,2 ± 0,5	1,0 ± 0,3	5,3 ± 1,1	1,7 ± 0,3*
В10	114,2 ± 12,4	22,0 ± 5,0	1,2 ± 0,6	1,3 ± 0,5	9,3 ± 0,9*	0,3 ± 0,2
В11	118,0 ± 8,0	31,2 ± 5,1	1,6 ± 0,4	0,6 ± 0,3	8,0 ± 2,3	0,6 ± 0,4
В12	138,3 ± 18,8	27,7 ± 7,1	2,5 ± 0,5	0,8 ± 0,2	6,0 ± 1,2	0,7 ± 0,3
В13	136,1 ± 12,0	25,4 ± 5,6	1,9 ± 0,4	0,5 ± 0,2	6,6 ± 1,1	1,0 ± 0,4
В18	141,5 ± 13,9	33,2 ± 6,1	3,2 ± 0,6	0,3 ± 0,2	9,8 ± 1,5*	1,2 ± 0,3
В24	107,7 ± 11,1	13,5 ± 2,9	2,2 ± 0,8	1,8 ± 0,4	8,5 ± 1,2	1,7 ± 0,4*

Примечание: * – достоверная разница с интактными животными (контроль).

введении В 18 и В10 соответственно. Также при использовании В24 имело место повышение эмоциональной реактивности. Тенденцией к увеличению горизонтальной активности обладали В12 и В13, а при введении В18 наблюдалась тенденция к увеличению и вертикальной и горизонтальной активности. В11 и В24 имели тенденцию к увеличению исследовательской активности.

У крыс при использовании теста «Открытое поле» (табл. 3) имело место достоверное повышение локомоторной активности на фоне введения В12 и В24 (увеличение горизонтальной активности в 2 и 1,8 раза), причем В24 способствовал повышению и горизонтальной активности в 2,5 раза. Короткий груминг (антистрессорное поведение) при использовании В3 и В24 возрастал в 1,9 и в 2,5 раза; исследовательскую активность (когнитивные функции) повышали В1 (+79,1%) и В24 (+109,3%).

Следующей методикой определения анксиолитической активности исследуемых препаратов у животных был «Крестообразный лабиринт», наиболее важными параметрами которой являются время пребывания

в открытых рукавах лабиринта и количество стоек там же, а также количество свешиваний.

Анализ таблицы 4 показал, что введение В24 мышам достоверно в 3 раза повышало продолжительность пребывания мышей в открытых рукавах и в 9,5 раз достоверно увеличивало количество свешиваний по отношению к контролю; количество стоек в открытых рукавах лабиринта также увеличивалось в 7,5 раза, но имело характер тенденции. Время пребывания в открытых рукавах достоверно в 1,4 раза повышало соединение В10. В остальных случаях наблюдалась лишь тенденция к положительным результатам: В2 – продолжительность пребывания в открытых рукавах и количеством свешиваний; В3 и В10 – количество свешиваний.

Анализ данных таблицы 5 показал, что у крыс значимой анксиолитической активности обладает В24, которое в 3,5 раза повышает продолжительность нахождения в открытых рукавах и в 6,5 раза – количество свешиваний; имеет место тенденция (2,4 раза) к повышению стоек в открытых рукавах. Значимой анксиолитической активностью обладает также В1, который почти в 4 раза повышает время нахождения

Таблица 3

Влияние исследуемых веществ на показатели «Открытое поле» у крыс ($M \pm m$)

Вещество	Горизонтальная активность	Вертикальная активность	Короткий груминг	Длительный груминг	Исследовательская	Дефекация
Контроль	31,6 ± 2,6	10,1 ± 1,2	1,7 ± 0,3	0,6 ± 0,2	4,3 ± 0,9	1,1 ± 0,3
В1	32,3 ± 3,7	8,5 ± 1,5	0,7 ± 0,4	0,5 ± 0,2	7,7 ± 0,7*	0,5 ± 0,3
В2	39,7 ± 7,5	12,2 ± 1,6	1,5 ± 0,6	1,2 ± 0,6	6,8 ± 1,7	0,7 ± 0,3
В3	29,2 ± 2,0	12,2 ± 3,1	3,2 ± 0,6*	1,0 ± 0,4	2,5 ± 0,6	0,7 ± 0,2
В10	35,8 ± 7,4	12,0 ± 4,1	2,5 ± 0,9	0,3 ± 0,2	2,0 ± 1,0	0,8 ± 0,5
В11	33,8 ± 9,0	9,3 ± 2,3	1,7 ± 0,6	0,5 ± 0,2	4,3 ± 1,2	0,8 ± 0,4
В12	63,2 ± 13,0*	15,0 ± 3,0	1,0 ± 0,6	0,4 ± 0,3	6,0 ± 2,3	1,2 ± 0,6
В13	40,0 ± 9,4	11,0 ± 3,6	1,2 ± 0,4	0,0*	3,5 ± 0,8	1,3 ± 0,3
В18	36,0 ± 8,2	9,0 ± 3,1	1,8 ± 0,7	0,4 ± 0,3	3,8 ± 2,2	0,6 ± 0,4
В24	58,2 ± 3,3*	24,8 ± 4,9*	5,3 ± 1,5*	1,0 ± 0,5	9,0 ± 2,1*	1,0 ± 0,5

Примечание: * – достоверная разница с интактными животными (контроль).

Таблица 4

Влияние исследуемых веществ на показатели «Приподнятый крестообразный лабиринт» у мышей ($M \pm m$)

Вещество	Время пребывания в открытых	Время пребывания в закрытых	Стойки в открытых	Стойки в закрытых	Кол-во свешиваний
Контроль	16,0 ± 5,8	284,0 ± 5,8	0,2 ± 0,2	5,4 ± 2,1	0,6 ± 0,4
В1	10,3 ± 9,0	289,7 ± 9,0	0,0	9,0 ± 1,5	0,2 ± 0,2
В2	80,7 ± 31,6	219,8 ± 31,6	0,0	5,3 ± 1,5	2,3 ± 1,0
В3	23,8 ± 12,5	276,2 ± 16,5	0,3 ± 0,2	5,7 ± 1,5	2,5 ± 1,2
В10	38,6 ± 8,6*	291,4 ± 8,6*	0,4 ± 0,3	6,4 ± 1,9	1,9 ± 0,8
В11	8,6 ± 7,6	261,4 ± 7,6	0,4 ± 0,3	4,4 ± 0,9	1,0 ± 1,0
В12	16,7 ± 5,5	283,3 ± 5,5	0,5 ± 0,3	6,8 ± 2,5	0,5 ± 0,3
В13	21,3 ± 6,6	278,7 ± 6,6	0,3 ± 0,3	6,3 ± 1,7	0,8 ± 0,4
В18	14,6 ± 8,1	285,4 ± 8,1	0,4 ± 0,3	5,5 ± 0,9	1,0 ± 1,0
В24	48,3 ± 13,2*	251,7 ± 13,2*	1,5 ± 0,7	16,5 ± 2,1*	5,7 ± 1,5*

Примечание: * – достоверная разница с интактными животными (контроль).

Таблица 5

Влияние исследуемых веществ на показатели «Приподнятый крестообразный лабиринт» у крыс ($M \pm m$)

Вещество	Время пребывания в открытых	Время пребывания в закрытых	Стойки в открытых	Стойки в закрытых	Кол-во свешиваний
Контроль	13,8 ± 6,4	286,2 ± 6,4	0,5 ± 0,3	14,1 ± 1,7	0,8 ± 0,3
V1	53,7 ± 14,6*	246,3 ± 14,6*	0,7 ± 0,7	12,8 ± 2,0	6,0 ± 1,9*
V2	41,2 ± 14,9	258,8 ± 14,9	0,7 ± 0,7	12,8 ± 1,7	3,2 ± 1,9
V3	15,8 ± 12,4	284,2 ± 12,4	0,8 ± 0,7	13,8 ± 2,1	2,2 ± 1,4
V10	32,0 ± 16,8	264,7 ± 16,8	0,5 ± 0,3	16,8 ± 3,4	2,8 ± 1,4
V11	8,0 ± 8,0	292,0 ± 8,0	0,0	14,5 ± 1,4	0,8 ± 0,8
V12	22,4 ± 22,4	277,6 ± 22,4	0,2 ± 0,2	20,4 ± 2,9	1,8 ± 1,0
V13	29,5 ± 20,8	270,5 ± 20,8	0,3 ± 0,3	12,2 ± 1,5	2,5 ± 1,5
V18	11,2 ± 7,8	288,8 ± 7,8	0,2 ± 0,2	13,6 ± 2,6	0,6 ± 0,4
V24	48,8 ± 11,6*	251,2 ± 11,6*	1,2 ± 0,4	14,5 ± 1,5	5,2 ± 1,6*

Примечание: * – достоверная разница с интактными животными (контроль).

в открытых рукавах и в 7,5 – количество свешиваний. При введении V2 и V10 имеет место тенденция к продолжительности нахождения в открытых рукавах и количеству свешиваний.

Тест «Подвешивание за хвост» позволяет предположить у изучаемых веществ антидепрессивное действие. Из таблицы 6 видно, что латентный период иммобилизации достоверно повышает в 2,1 раза соединение V13. У соединений V12, V11 и V24 имеет место тенденция на 60–80% к увеличению данного показателя. Общее время иммобилизации достоверно снижает только V24 (на 56,4%), а соединение V18, наоборот, удлиняет продолжительность иммобилизации на 82,8%. Аналогично предыдущему показателю, только V24 повышает общее время активности на 20,5%. В то же время V18 его снижает на 30,3%.

Обсуждение полученных данных

Как известно, карбоангидраза прежде всего катализирует синтез и распад угольной кислоты, являясь

важным фактором регуляции кислотно-щелочного равновесия в организме. Всего у человека описано 15 изоформ фермента, из которых карбоангидраза II типа (КА II) наиболее широко распространена в головном мозге. У человека она экспрессируется в олигодендроцитах, миелинизированных трактах, астроцитах и миелиновых оболочках мозга [12]. Имеются литературные данные, что в экспериментах на животных ингибиторы КА II обладают клинически значимым анксиолитическим эффектом, способствуя нормализации у них поведенческих реакций при тяжелом эмоциональном стрессе. Таким образом, эти данные указывают, что селективные ингибиторы КА II могут быть перспективными соединениями для разработки нового класса транквилизаторов, имеющих иной механизм действия и более благоприятный профиль безопасности, чем бензодиазепиновые транквилизаторы.

Поскольку у крыс и мышей существует межвидовая разница в однотипных поведенческих реакциях, то для более объективной оценки полученных данных

Таблица 6

Влияние исследуемых веществ на показатели «Подвешивание за хвост» у мышей ($M \pm m$)

Вещество	Начало иммобилизации	Общее время иммобилизации	Общее время активности
Контроль	27,0 ± 4,4	96,3 ± 8,4	263,8 ± 8,4
V1	34,5 ± 7,1	104,3 ± 14,1	268,3 ± 10,7
V2	22,0 ± 3,7	95,0 ± 19,7	265,0 ± 19,7
V3	29,5 ± 6,9	118,8 ± 13,6	241,3 ± 13,6
V10	39,0 ± 7,1	84,3 ± 17,7	275,8 ± 17,7
V11	49,2 ± 13,1	81,8 ± 19,0	278,17 ± 19,0
V12	45,5 ± 15,3	90,0 ± 29,0	270,0 ± 29,0
V13	57,8 ± 7,1*	85,8 ± 18,0	274,3 ± 18,0
V18	25,0 ± 9,9	176,0 ± 12,6*	184,0 ± 12,6*
V24	45,0 ± 7,8	42,0 ± 7,9*	318,0 ± 7,9*

Примечание: * – достоверная разница с интактными животными (контроль).

эксперименты проводились на обоих видах лабораторных животных.

Методика «Открытое поле» – одна из наиболее распространенных при изучении поведения у животных. В наших экспериментах, прежде всего, она показала, что имели место существенные различия в полученных результатах у мышей и крыс. Так, у крыс, в отличие от мышей, не наблюдалось угнетающего действия (выраженное снижение локомоторной активности и исследовательского поведения) при введении веществ В1, В2 и В3. Более того, у веществ В12 и В24 (в отличие от мышей) достоверно повышалась локомоторная активность. Снижение локомоторной активности можно трактовать как повышение уровня тревожности у животных [13]. В то же время ее активация является проявлением адаптивного поведения животных в условиях незнакомой обстановки (аналог анксиолитического действия). Повышение короткого груминга крыс на фоне применения В3 и у В24 является выражением антистрессового поведения. И если у мышей повышение исследовательской активности при введении В24 имело вид тенденции, то у крыс были получены достоверные результаты.

На основании полученных результатов на обоих видах животных можно сделать заключение, что в методике «Открытое поле» В24 обладает наибольшей анксиолитической активностью среди изученных препаратов и одновременно способно повышать когнитивные функции. За ним следует соединение В12 (достоверное повышение локомоторной активности и тенденция к повешению исследовательской активности у крыс) и В18 (тенденция локомоторной активности и достоверное повышение исследовательской активности у мышей). Соединения В1, В2 и В3 на мышцах обладали анксиогенной активностью, причем на фоне введения В2 достоверно снижалась исследовательская активность и имела место тенденция к снижению короткого груминга.

Крестообразный лабиринт является основной методикой выявления анксиолитического действия. Сопоставляя данные, полученные у мышей и крыс, можно отметить, что выраженной анксиолитической активностью и в том, и в другом случае обладает только В24 [14]. Далее по убывающей активности следует В10, который достоверно увеличивает время пребывания в открытых рукавах у мышей и в виде тенденции – у крыс. Также данное соединение и у крыс, и у мышей в виде тенденции повышает количество свешиваний. В1 только у крыс достоверно повышает время пребывания в открытой части лабиринта и количество свешиваний. В2 в виде тенденции и у крыс, и у мышей повышает время пребывания в открытых рукавах и количество свешиваний.

Исследование антидепрессивной активности у селективных ингибиторов КА показало, что ее наличие можно предположить только у соединения В24 и нельзя исключить его наличия у соединения В13. В то же

время соединение В18 усугубляет депрессивное состояние у животных.

Обобщая полученные данные, то можно составить следующий ряд анксиолитической активности у исследуемых веществ: В24 (+антидепрессивный эффект) >> В10 ≥ В12 > В18 (вероятность усиления депрессии).

Заключение

В данных экспериментах выявлено, что соединение В24 и на крысах, и на мышцах обладает анксиолитической и антидепрессивной активностью, а также повышает когнитивные функции животных. Также потенциально анксиолитическим действием обладает соединение В10, В12 и В18, а антидепрессивной активностью – В13.

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

Источник финансирования: научное исследование выполнено за счет гранта в форме субсидий (соглашение № 25НП/2024).

Участие авторов:

Проведение эксперимента, первичный анализ полученных данных – ЛОЭ

Разработка концепции и дизайна исследования – ФВН
Анализ литературы и оформление списка литературы, написание введения – ШАА

Синтез исследуемых соединений – САВ

Работа с рукописью и проверка критически важного интеллектуального содержания – ССШ

Литература / References

- Zhao H, Zhou M, Liu Y, Jiang J, Wang Y. Recent advances in anxiety disorders: Focus on animal models and pathological mechanisms. *Animal Model Exp Med*. 2023;6(6):559–72. doi: 10.1002/ame2.12360
- COVID-19 Mental Disorders Collaborators. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2021;398(10312):1700–12. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02143-7
- Penninx BW, Pine DS, Holmes EA, Reif A. Anxiety disorders. *Lancet*. 2021;397(10277):914–27. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00359-7
- Ly C, Greb AC, Cameron LP, Cameron LP, Wong JM, Barragan EV, Wilson PC, Burbach KF, Soltanzadeh Zarandi S, Sood A, Paddy MR, Duim WC, Dennis MY, McAllister AK, Ori-McKenney KM, Gray JA, Olson DE. Psychedelics promote structural and functional neural plasticity. *Cell Rep*. 2018;23(11):3170–82. doi: 10.1016/j.celrep.2018.05.022
- Javaid SF, Hashim IJ, Hashim MJ, Stip E, Samad MA, Ahbab AA. Epidemiology of anxiety disorders: Global burden and sociodemographic associations. *Middle East Current Psychiatry*. 2023;30(1):44. doi: 10.1186/s43045-023-00315-3
- Léonard C, Charriau-Perret A, Debaty G, Belle L, Ricard C, Sanchez C, Dupré PM, Panoff G, Bougerol T, Viglino D, Blancher M; Northern French-Alps Emergency Network (“RENAU”). Survivors of avalanche accidents: posttraumatic stress disorder symptoms and quality of life: A multicentre study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2021;29(1):96. doi:10.1186/s13049-021-00912-3
- Ren L, Fan Y, Wu W, Qian Y, He M, Li X, Wang Y, Yang Y, Wen X, Zhang R, Li C, Chen X, Hu J. Anxiety disorders:

- Treatments, models, and circuitry mechanisms. *Eur J Pharmacol.* 2024;983:176994. doi: 10.1016/j.ejphar.2024.176994
8. Capiou A, Huys L, van Poelgeest E, van der Velde N, Petrovic M, Somers A; EuGMS Task, Finish Group on FRIDs. Therapeutic dilemmas with benzodiazepines and Z-drugs: Insomnia and anxiety disorders versus increased fall risk: A clinical review. *Eur Geriatr Med.* 2023;14(4):697–708. doi: 10.1007/s41999-022-00731-4
 9. Goldschen-Ohm MP. Benzodiazepine modulation of GABAA receptors: A mechanistic perspective. *Biomolecules.* 2022;12(12):1784. doi: 10.3390/biom12121784A
 10. Knight P, Chellian R, Wilson R, Behnood-Rod A, Panunzio S, Bruijnzeel AW. Sex differences in the elevated plus-maze test and large open field test in adult Wistar rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2021;204:173168. doi: 10.1016/j.pbb.2021.173168
 11. Can A, Dao DT, Terrillion CE, Piantadosi SC, Bhat S, Gould TD. The tail suspension test. *J Vis Exp.* 2012;(59):e3769. doi: 10.3791/3769
 12. Supuran CT. Coumarin carbonic anhydrase inhibitors from natural sources. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2020;35(1):1462–70. doi: 10.1080/14756366.2020.1788009
 13. Mehrhoff EA, Booher WC, Hutchinson J, Schumacher G, Borski C, Lowry CA, Hoeffler CA, Ehringer MA. Diazepam effects on anxiety-related defensive behavior of male and female high and low open-field activity inbred mouse strains. *Physiol Behav.* 2023;271:114343. doi: 10.1016/j.physbeh.2023.114343
 14. Pentkowski NS, Rogge-Obando KK, Donaldson TN, Bouquin SJ, Clark BJ. Anxiety and Alzheimer's disease: Behavioral analysis and neural basis in rodent models of Alzheimer's-related neuropathology. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021;127:647–58. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.05.005