

**ПРОИЗВОДНЫЕ МОРФОЛИНА В ПСИХОФАРМАКОЛОГИИ****В. И. Козловский<sup>1</sup>, М. И. Яколцевич<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь<sup>2</sup>Гродненская университетская клиника, Гродно, Беларусь

Производные морфолина – это азотсодержащие соединения, представляющие большой интерес для психофармакологии. В частности, среди них есть лекарственные средства, используемые в клинике для лечения психиатрических заболеваний и синдромов: анксиолитик фабомотизол (афобазол), антидепрессанты ребоксетин и моклобемид, также ребоксетин и виллоксазин применяются при синдроме дефицита внимания и гиперактивности. Кроме того, в настоящей статье приводится информация о ряде других производных морфолина, обладающих анксиолитической, ноотропной и антипсихотической активностью.

**Ключевые слова:** производные морфолина, анксиолитические, антидепрессантные, ноотропные, антипсихотические свойства.

**Для цитирования:** Козловский, В. И. Производные морфолина в психофармакологии / В. И. Козловский, М. И. Яколцевич // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2022. Т. 20, № 3. С. 249-254. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-3-249-254>.

**Введение**

Гетероциклические азотсодержащие соединения представляют большой интерес для психофармакологии, среди них, в частности, есть целый ряд веществ, применяемых в качестве антипсихотических средств и антидепрессантов. Особое место среди представителей данного класса занимают производные морфолина (рисунок).

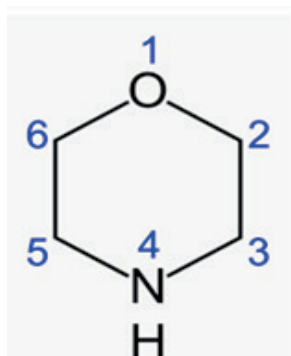


Рисунок – Химическая структура морфолина

Figure – Chemical structure of morpholine

**Анксиолитические свойства производных морфолина**

Наиболее известное производное морфолина, достаточно широко применяемое в клинической практике в России и других постсоветских странах, – анксиолитик афобазол (МНН – фабомотизол). Данное лекарственное средство разработано сотрудниками ГУ НИИ фармакологии имени В. В. Закусова РАМН и зарегистрировано в России в 2005 г. Результаты клинического исследования афобазола показали наличие у него анксиолитических свойств без существенного седативного и миорелаксантного эффекта, что признано важным преимуществом данного анксиолитика перед основным классом анксиолитиков, применяемых в настоящее время в клинической практике – производных бензодиазепаина

[1]. По данным многоцентрового рандомизированного исследования с участием 150 пациентов, страдающих тревожными расстройствами, показано преимущество афобазола перед диазепамом по уменьшению показателей тревожности; в то же время афобазол, в отличие от диазепама, не вызывал синдрома отмены [2].

Механизм действия афобазола до конца не изучен. Один из основных предполагаемых механизмов действия данного анксиолитика – взаимодействие с сигма-1 рецепторами [3]. Эти рецепторы определяются в основном на поверхности эндоплазматического ретикулума, участвуя в регуляции целого ряда сигнальных каскадов в клетках [4]. Отмечено также связывание афобазола с мелатониновыми MT1 и MT3 рецепторами, а также ингибирование MAO-A [5]. Анксиолитическое действие данного лекарственного средства может реализовываться также с участием мозгового нейротрофического фактора BDNF (brain derived neurotrophic factor), – одного из важнейших факторов, способствующих дифференцировке нейронов, а также защите их от разных повреждающих воздействий. Показано, что афобазол предупреждал снижение концентрации BDNF в мозге мышей, вызванное стрессом [6].

Выраженные анксиолитические свойства характерны также для производного морфолина с лабораторным шифром WIN-55212, которое является агонистом каннабиноидных CB1 рецепторов. Данное соединение уменьшало показатели стресса на ряде экспериментальных моделей, в частности на модели социального стресса у мышей [7] и стресса, обусловленного эссенциальным тремором у крыс [8].

Некоторые производные морфолина, уменьшающие проявления тревоги на экспериментальных моделях, служат лигандами серотониновых рецепторов. Так, антагонист серотониновых 5-HT1B рецепторов AZD378 уменьшал проявления стресса, вызванного разделением у детенышей морских свинок [9]. Антагонист серотониновых 5-HT4 рецепторов мозаприд, при-

меняемый в ряде стран при нарушениях моторики ЖКТ, показал анксиолитическую активность на моделях приподнятого крестообразного лабиринта и открытого поля у крыс [10].

Из других производных морфолина, проявивших анксиолитические свойства на экспериментальных моделях, следует отметить антагонист ГАМКВ рецепторов SCH50911 [11], антагонист нейрокининовых NK-1 рецепторов L-760735 [12], а также широко применяемый в медицине в качестве антиангинального средства донор оксида азота молсидомин [13].

### ***Антидепрессантные свойства производных морфолина***

Два производных морфолина применяются в клинической практике в качестве антидепрессантов: ребоксетин и моклобемид.

Доклиническое исследование антидепрессантной активности ребоксетина и механизма его действия было проведено Wong et al. Антидепрессантный эффект ребоксетина подтвержден на нескольких общепринятых экспериментальных моделях, в частности, в тестах подвешивания за хвост и вынужденного плавания у мышей. В экспериментах на изолированных клеточных культурах показано избирательное связывание данного соединения с транспортером норэпинефрина, а также низкое сродство к разным подтипам адренорецепторов, холинорецепторов, гистаминовых и серотониновых рецепторов [14]. По данным исследований *in vivo*, ребоксетин в 2 раза увеличивал содержание норэпинефрина в гиппокампе крыс, при этом существенно не влияя на содержание серотонина [15]. Было показано также, что длительное введение ребоксетина способствует уменьшению количества бета-1 адренорецепторов [16]. Таким образом, по данным доклинических исследований, ребоксетин можно отнести к селективным ингибиторам обратного захвата норэпинефрина.

По данным нескольких двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, ребоксетин превосходил плацебо по уменьшению симптомов депрессии в соответствии со шкалой Гамильтона как при кратковременном назначении (6 недель), так и при длительном применении (12 месяцев) [17]. Побочные эффекты в этих исследованиях в основном были незначительными и неопасными, преобладали головная боль, сухость во рту, нарушения сна. С другой стороны, по данным сетевого мета-анализа, включавшего данные рандомизированных контролируемых исследований 21 антидепрессанта, ребоксетин оказался среди антидепрессантов с наименьшей клинической эффективностью [18]. В связи с этим ребоксетин не получил широкого применения в мире, в частности, в США он не зарегистрирован в качестве антидепрессанта. С другой стороны, в последние годы ребоксетин начал применяться при синдроме дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ).

Моклобемид относится к особой группе антидепрессантов – обратимым ингибиторам

моноаминоксидазы (МАО). Он используется в Европе, начиная с 1989 г. Существенным недостатком применявшихся ранее необратимых ингибиторов МАО (транилципромин, фенелзин и другие) была способность вследствие ингибирования кишечной МАО значительно увеличивать всасывание тирамина, содержащегося в сыре и ряде других продуктов, что приводило к развитию опасных для жизни гипертонических кризов. В исследовании на здоровых добровольцах показано, что на фоне приема моклобемиды гипертензивная реакция на тирамин возникала только при приеме особо высоких доз последнего (240 мг), которые значительно превышают количества тирамина, содержащиеся в пищевых продуктах. В связи с этим сделан вывод, что при лечении моклобемидом нет необходимости в строгом соблюдении диеты как при приеме необратимых ингибиторов МАО [19].

Антидепрессантные свойства моклобемиды подтверждены рядом клинических исследований, причем по эффективности он не уступал представителям других групп антидепрессантов либо превосходил их. Так, Lapierre et al. показали в многоцентровом двойном слепом рандомизированном сравнительном исследовании с участием 128 пациентов с большим депрессивным расстройством, что моклобемид не уступал селективному ингибитору обратного захвата серотонина флуоксетину по устранению симптомов депрессии, при этом реже вызывал нежелательные реакции (в частности, головную боль и нарушения зрения) [20]. В другом сравнительном рандомизированном двойном слепом исследовании показано отсутствие различия между моклобемидом и флуоксетином по эффективности при депрессиях и переносимости, но в группе пациентов, получавших моклобемид, уменьшение симптомов депрессии отмечалось раньше, уже через 1 неделю, в то время как у пациентов, получавших флуоксетин, клинический эффект развивался только после 4 месяцев [21]. Показано также преимущество моклобемиды перед трициклическим антидепрессантом имипрамином в лечении хронического депрессивного состояния (дистимии) [22].

Существенное достоинство моклобемиды заключается в отсутствии значительного влияния на половую функцию. Мета-анализ по исследованию частоты развития сексуальной дисфункции при приеме ряда антидепрессантов разных подгрупп показал, что частота данного побочного эффекта у пациентов, принимавших моклобемид, существенно не отличалась от аналогично показателя в группе с плацебо [23].

Известно, что антидепрессанты проявляют эффективность при некоторых болевых синдромах, относящихся к так называемой невропатической боли. В экспериментах на крысах показана способность моклобемиды и ребоксетина потенцировать анальгетический эффект морфина на модели невропатической боли, индуцированной стрептозоцином [24]. Это свидетельствует о потенциальной перспективе использования данных антидепрессантов при болевых синдромах.

### **Психостимулирующие и ноотропные свойства производных морфолина**

Наиболее известное производное морфолина, обладающее ноотропными свойствами – соединение СХ717, относящееся к ампакинам – аллостерическим активаторам глутаматных АМРА рецепторов. В экспериментах на обезьянах была показана способность данного соединения улучшать выполнение когнитивных задач на распознавание образов как в нормальных условиях, так и на модели когнитивного дефицита, вызванного депривацией сна. Эффект СХ717 сопровождался повышением электрической активности клеток гиппокампа и активацией высвобождения внутриклеточного  $Ca^{++}$  [25].

Еще одно производное морфолина, обладающее ноотропными свойствами, – антагонист гистаминовых Н3 рецепторов А-349821. В частности, показано улучшение когнитивных функций у крыс на моделях активного и пассивного избегания [26].

Выраженные прокогнитивные свойства выявлены у упомянутого выше антидепрессанта ребоксетина. Так, в экспериментах на крысах, подвергавшихся хроническому стрессу, выявлена способность данного соединения улучшать показатели внимания [27]. Доказана эффективность ребоксетина при СДВГ у детей. Так, в рандомизированном двойном слепом исследовании с участием 33 пациентов показано, что ребоксетин не уступает по эффективности широко применяемому в США при данном синдроме психостимулятору метилфенидату [28]. Мета-анализ эффективности и безопасности ряда лекарственных средств, применяемых при СДВГ, выявил наименьшую частоту побочных эффектов у ребоксетина [29].

Еще одно производное морфолина, которое ранее применялось в качестве антидепрессанта,

а теперь используется при СДВГ, – виллоксазин. Эффект его также доказан в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях, механизм действия связан с активацией серотониновых 5HT<sub>2C</sub> и блокированием 5HT<sub>2B</sub> рецепторов, а также умеренным ингибированием обратного нейронального захвата норэпинефрина [30].

### **Антипсихотические свойства производных морфолина**

Производное морфолина с лабораторным шифром PDM-042, которое является ингибитором фосфодиэстеразы 10А типа, проявило положительный эффект на моделях шизофрении у крыс; в частности, выявлено уменьшение гиперлокомоции, вызванной антагонистом глутаматных NMDA рецепторов МК-801 [31].

Другое новое производное морфолина JNJ28871063, являющееся ингибитором сигнальной сети ErbB, уменьшало эффекты блокатора глутаматных NMDA рецептора фенциклидина; это свидетельствует о потенциальной эффективности данного соединения при шизофрении [32].

### **Заключение**

Таким образом, среди производных морфолина имеется целый ряд соединений, обладающих психофармакологической активностью. Среди них – лекарственные средства, применяемые в клинике (афобазол, моклобемид, ребоксетин, виллоксазин), а также целый ряд других перспективных соединений, обладающих анксиолитическими, антидепрессантными, антипсихотическими, ноотропными свойствами. Производные морфолина имеют хорошие перспективы в отношении поиска новых потенциальных лекарственных средств для лечения психиатрических заболеваний и синдромов.

### **Литература**

1. Результаты клинического изучения селективного анксиолитика афобазола / Г. Г. Незнамов [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2001. – Т. 64, № 2. – С. 15-19. – edn: МРНХНР.
2. Сюняков, Т. С. Оценка терапевтической эффективности и безопасности селективного анксиолитика афобазола при генерализованном тревожном расстройстве и расстройствах адаптации: результаты многоцентрового рандомизированного сравнительного с диазепамом исследования / Т. С. Сюняков, Г. Г. Незнамов // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 8. – С. 73-86. – doi: 10.17116/terarkh20168873-86. – edn: WKGCFJ.
3. Абрамова, Е. В. Анализ связывающей способности сигма-1 рецепторов при эмоционально-стрессовом воздействии и введении анксиолитика афобазола / Е. В. Абрамова, М. В. Воронин, С. Б. Серединин // Химико-фармацевтический журнал. – 2019. – Т. 53, № 8. – С. 3-7. – doi: 10.30906/0023-1134-2019-53-8-3-7. – edn: GNPHQQ.
4. Targeting ligand-operated chaperone sigma-1 receptors in the treatment of neuropsychiatric disorders / T. Hayashi [et al.] // Expert Opin Ther Targets. – 2011. – Vol. 15, № 5. – P. 557-577. – doi: 10.1517/14728222.2011.560837.
5. Серединин, С. Б. Нейрорецепторные механизмы действия афобазола // С. Б. Серединин, М. В. Воронин // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – Т. 72, № 1. – С. 3-11. – edn: TNKDHN.
6. Влияние афобазола на содержание BDNF в структурах мозга инбредных мышей с различным фенотипом эмоционально-стрессовой реакции / С. Б. Серединин [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2006. – Т. 69, № 3. – С. 3-6. – edn: SZXCFB.
7. Repeated social defeat-induced neuroinflammation, anxiety-like behavior and resistance to fear extinction were attenuated by the cannabinoid receptor agonist WIN55,212-2 / S. F. Lisboa [et al.] // Neuropsychopharmacology. – 2018. – Vol. 43, № 9. – P. 1924-1933. – doi: 10.1038/s41386-018-0064-2.
8. Cannabinoid receptor agonism suppresses tremor, cognition disturbances and anxiety-like behaviors in a rat model of essential tremor / Abbassian H [et al.] // Physiol Behav. – 2016. – Vol. 164, pt A. – P. 314-20. – doi: 10.1016/j.physbeh.2016.06.013.
9. Preclinical pharmacology and pharmacokinetics of AZD3783, a selective 5-hydroxytryptamine 1B receptor antagonist / Zhang M. [et al.] // J Pharmacol Exp Ther. – 2011. – Vol. 339, № 2. – P. 567-78. – doi: 10.1124/jpet.110.174433.
10. Evaluation of the antianxiety and antidepressant activities of mosapride in Wistar albino rats / V. Krishna [et al.] //



- J Basic Clin Physiol Pharmacol. – 2019. – Vol. 30, № 4. – P. 20180089. – doi: 10.1515/jbcpp-2018-0089.
11. Frankowska, M. Effects of GABAB receptor ligands in animal tests of depression and anxiety / M. Frankowska, M. Filip, E. Przegaliński // Pharmacol Rep. – 2007. – Vol. 59, № 6. – P. 645-655.
  12. Anxiolytic actions of the substance P (NK1) receptor antagonist L-760735 and the 5-HT1A agonist 8-OH-DPAT in the social interaction test in gerbils / S. Cheeta [et al.] // Brain Res. – 2001. – Vol. 915, № 2. – P. 170-175. – doi: 10.1016/s0006-8993(01)02846-3.
  13. Kalouda, T. The nitric oxide donor molsidomine induces anxiolytic-like behaviour in two different rat models of anxiety / T. Kalouda, N. Pitsikas // Pharmacol Biochem Behav. – 2015. – Vol. 138. – P. 111-116.
  14. Reboxetine: a pharmacologically potent, selective, and specific norepinephrine reuptake inhibitor / E. H. Wong [et al.] // Biol Psychiatry. – 2000. – Vol. 47, № 9. – P. 818-829. – doi: 10.1016/s0006-3223(99)00291-7.
  15. Norepinephrine but not serotonin reuptake inhibitors enhance theta and gamma activity of the septo-hippocampal system / M. Hajós [et al.] // Neuropsychopharmacology. – 2003. – Vol. 28, № 5. – P. 857-864. – doi: 10.1038/sj.npp.1300116.
  16. Frazer, A. Delayed pharmacological effects of antidepressants / A. Frazer, S. Benmansour // Mol Psychiatry. – 2002. – Vol. 7, suppl. 1. – S. 23-28. – doi: 10.1038/sj.mp.4001015.
  17. Burrows, G. D. Antidepressant efficacy and tolerability of the selective norepinephrine reuptake inhibitor reboxetine: a review / G. D. Burrows, K. P. Maguire, T. R. Norman // J Clin Psychiatry. – 1998. – Vol. 59, suppl. 14. – P. 4-7.
  18. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis / A. Cipriani [et al.] // Lancet. – 2018. – Vol. 391, № 10128. – P. 1357-1366. – doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7.
  19. Simpson, G. M. Comparison of the pressor effect of tyramine after treatment with phenelzine and moclobemide in healthy male volunteers / G. M. Simpson, S. S. Gratz // Clin Pharmacol Ther. – 1992. – Vol. 52, № 3. – P. 286-291. – doi: 10.1038/clpt.1992.143.
  20. Moclobemide versus fluoxetine in the treatment of major depressive disorder in adults / Y. D. Lapiere [et al.] // J Psychiatry Neurosci. – 1997. – Vol. 22, № 2. – P. 118-126.
  21. Moclobemide versus fluoxetine in the treatment of inpatients with major depression / W. F. Gattaz [et al.] // J Clin Psychopharmacol. – 1995. – Vol. 15, № 4 (suppl. 2). – P. 35S-40S. – doi: 10.1097/00004714-199508001-00007.
  22. Versiani, M. Moclobemide and imipramine in chronic depression (dysthymia): an international double-blind, placebo-controlled trial. International Collaborative Study Group / M. Versiani, R. Amrein, M. Stabl // Int Clin Psychopharmacol. – 1997. – Vol. 12, № 4. – P. 183-193. – doi: 10.1097/00004850-199707000-00001.
  23. Serretti, A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis / A. Serretti, A. Chiesa // J Clin Psychopharmacol. – 2009. – Vol. 29, № 3. – P. 259-266. – doi: 10.1097/JCP.0b013e3181a5233f.
  24. Enhancement of antinociceptive effect of morphine by antidepressants in diabetic neuropathic pain model / K. Cegielska-Perun [et al.] // Pharmacol Rep. – 2014. – Vol. 66, № 2. – P. 228-234. – doi: 10.1016/j.pharep.2013.09.003.
  25. Mechanisms underlying cognitive enhancement and reversal of cognitive deficits in nonhuman primates by the ampakine CX717 / R. E. Hampson [et al.] // Psychopharmacology (Berl). – 2009. – Vol. 202, № 1-3. – P. 355-369. – doi: 10.1007/s00213-008-1360-z.
  26. Esbenshade, T. A. Pharmacological and behavioral properties of A-349821, a selective and potent human histamine H3 receptor antagonist / T. A. Esbenshade // Biochem Pharmacol. – 2004. – Vol. 68, № 5. – P. 933-945. – doi: 10.1016/j.bcp.2004.05.048.
  27. 27. Reboxetine Improves Auditory Attention and Increases Norepinephrine Levels in the Auditory Cortex of Chronically Stressed Rats / C. Pérez-Valenzuela [et al.] // Front. Neural Circuits. – 2016. – Vol. 10. – P. 108. – doi: 10.3389/fncir.2016.00108.
  28. Arabgol, F. Reboxetine versus methylphenidate in treatment of children and adolescents with attention deficit-hyperactivity disorder / F. Arabgol, L. Panaghi, P. Hebrani // Eur Child Adolesc Psychiatry. – 2009. – Vol. 18, № 1. – P. 53-59. – doi: 10.1007/s00787-008-0705-9.
  29. Efficacy and safety of drugs for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a network meta-analysis / S. C. O. S. Padilha [et al.] // Eur Child Adolesc Psychiatry. – 2018. – Vol. 27, № 10. – P. 1335-1345. – doi: 10.1007/s00787-018-1125-0.
  30. Viloxazine in the Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder / A. N. Edinoff [et al.] // Front Psychiatry. – 2021. – Vol. 12. – Art ID 789982. – doi: 10.3389/fpsy.2021.789982.
  31. Pharmacological characterization of a novel potent, selective, and orally active phosphodiesterase 10A inhibitor, PDM-042 [(E)-4-(2-(2-(5,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)vinyl)-6-(pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl) morpholine] in rats: potential for the treatment of schizophrenia / K. Arakawa [et al.] // Pharmacol. Res. Perspect. – 2016. – Vol. 4, № 4. – e00241. – doi: 10.1002/prp.2.241.
  32. ErbB signaling antagonist ameliorates behavioral deficit induced by phencyclidine (PCP) in mice, without affecting metabolic syndrome markers / H. Tadmor [et al.] // Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. – 2018. – Vol. 82. – P. 322-331. – doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.08.010.

### References

1. Neznamov GG, Siuniakov SA, Chumakov DV, Bochkarev VK, Seredenin SB. Rezultaty klinicheskogo izucheniia selektivnogo anksiolitika afobazola [Clinical study of the selective anxiolytic agent afobazole]. *Eksperimentalnaja i klinicheskaja farmakologija* [Eksp Klin Farmakol]. 2001;64(2):15-19. edn: MPHXHP. (Russian).
2. Syunyakov TS, Neznamov GG. Ocenka terapevтиcheskoj effektivnosti i bezopasnosti selektivnogo anksiolitika afobazola pri generalizovannom trevozhnom rasstrojstve i rasstrojstvah adaptacii: rezultaty mnogocentrovogo randomizirovannogo sravnitel'nogo s diazepamom issledovanija [Evaluation of the therapeutic efficacy and safety of the selective anxiolytic afobazole in generalized anxiety disorder and adjustment disorders: results of a multicenter randomized comparative study of diazepam] *Terapevтиcheskii arkhiv* [Therapeutic archive]. 2016;88(8):73-86. doi: 10.17116/terarkh201688873-86. edn: WKGCFJ. (Russian).
3. Abramova EV, Voronin MV, Seredenin SB. Analiz svjazyvajushchej sposobnosti Sigma-1 receptorov pri emocionalno-stressovom vozdejstvii i vvedenii anksiolitika afobazola [Analysis of Sigma-1 receptor binding ability under emotional stress and upon administration of the anxiolytic afobazole]. *Khimiko-farmatsevтиcheskii zhurnal* [Pharmaceutical Chemistry Journal]. 2019;53(8):3-7.

- doi: 10.30906/0023-1134-2019-53-8-3-7. edn: GNPHQQ. (Russian).
4. Hayashi T, Tsai SY, Mori T, Fujimoto M, Su TP. Targeting ligand-operated chaperone sigma-1 receptors in the treatment of neuropsychiatric disorders. *Expert Opin Ther Targets*. 2011;15(5):557-77. doi: 10.1517/14728222.2011.560837.
  5. Seredenin SB, Voronin MV. Neireceptornye mehanizmy dejstvija afobazola [Neuroreceptor mechanisms involved in the action of afobazole]. *Éksperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya* [Experimental and Clinical Pharmacology]. 2009;72(1):3-11. edn: TNKDHH. (Russian).
  6. Seredenin AB, Melkumyan DS, Valdman EA, Yarkova MA, Seredenina TS, Voronin MV, Lapitskaya AS. Vlijaniye afobazola na sodержaniye BDNF v strukturalno mozga inbrednyh myshej s razlichnym fenotipom emocionalno-stressovoj reakcii [Effects of afobazole on the BDNF content in brain structures of inbred mice with different phenotypes of emotional stress reaction]. *Éksperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya* [Experimental and Clinical Pharmacology]. 2006;69(3):3-6. edn: SZXCFB. (Russian).
  7. Lisboa SF, Niraula A, Resstel LB, Guimaraes FS, Godbout JP, Sheridan JF. Repeated social defeat-induced neuroinflammation, anxiety-like behavior and resistance to fear extinction were attenuated by the cannabinoid receptor agonist WIN55,212-2. *Neuropsychopharmacology*. 2018;43(9):1924-1933. doi: 10.1038/s41386-018-0064-2.
  8. Abbassian H, Esmacili P, Tahamtan M, Aghaei I, Vaziri Z, Sheibani V, Whalley BJ, Shabani M. Cannabinoid receptor agonism suppresses tremor, cognition disturbances and anxiety-like behaviors in a rat model of essential tremor. *Physiol Behav*. 2016;164(Pt A):314-20. doi: 10.1016/j.physbeh.2016.06.013.
  9. Zhang M, Zhou D, Wang Y, Maier DL, Widzowski DV, Sobotka-Briner CD, Brockel BJ, Potts WM, Shenvi AB, Bernstein PR, Pierson ME. Preclinical pharmacology and pharmacokinetics of AZD3783, a selective 5-hydroxytryptamine 1B receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011;339(2):567-78. doi: 10.1124/jpet.110.174433.
  10. Krishna V, Bairy KL, Patil N, Sunny SV. Evaluation of the antianxiety and antidepressant activities of mosapride in Wistar albino rats. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2019;30(4):20180089. doi: 10.1515/jbcpp-2018-0089.
  11. Frankowska M, Filip M, Przegaliński E. Effects of GABAB receptor ligands in animal tests of depression and anxiety. *Pharmacol Rep*. 2007;59(6):645-55.
  12. Cheeta S, Tucci S, Sandhu J, Williams AR, Rupniak NM, File SE. Anxiolytic actions of the substance P (NK1) receptor antagonist L-760735 and the 5-HT1A agonist 8-OH-DPAT in the social interaction test in gerbils. *Brain Res*. 2001;915(2):170-175. doi: 10.1016/s0006-8993(01)02846-3.
  13. Kalouda T, Pitsikas N. The nitric oxide donor molsidomine induces anxiolytic-like behaviour in two different rat models of anxiety. *Pharmacol Biochem Behav*. 2015;138:111-116. doi: 10.1016/j.pbb.2015.09.004.
  14. Wong EH, Sonders MS, Amara SG, Tinholt PM, Piercey MF, Hoffmann WP, Hyslop DK, Franklin S, Porsolt RD, Bonsignori A, Carfagna N, McArthur RA. Reboxetine: a pharmacologically potent, selective, and specific norepinephrine reuptake inhibitor. *Biol Psychiatry*. 2000;47(9):818-29. doi: 10.1016/s0006-3223(99)00291-7.
  15. Hajós M, Hoffmann WE, Robinson DD, Yu JH, Hajós-Korcok E. Norepinephrine but not serotonin reuptake inhibitors enhance theta and gamma activity of the septo-hippocampal system. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28(5):857-864. doi: 10.1038/sj.npp.1300116.
  16. Frazer A, Benmansour S. Delayed pharmacological effects of antidepressants. *Mol Psychiatry*. 2002;7 Suppl 1:S23-8. doi: 10.1038/sj.mp.4001015.
  17. Burrows GD, Maguire KP, Norman TR. Antidepressant efficacy and tolerability of the selective norepinephrine reuptake inhibitor reboxetine: a review. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 14:4-7.
  18. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, Leucht S, Ruhe HG, Turner EH, Higgins JPT, Egger M, Takeshima N, Hayasaka Y, Imai H, Shinohara K, Tajika A, Ioannidis JPA, Geddes JR. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018;391(10128):1357-1366. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7.
  19. Simpson GM, Gratz SS. Comparison of the pressor effect of tyramine after treatment with phenelzine and moclobemide in healthy male volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 1992;52(3):286-91. doi: 10.1038/clpt.1992.143.
  20. Lapierre YD, Joffe R, McKenna K, Bland R, Kennedy S, Ingram P, Reesal R, Rickhi BG, Beauclair L, Chouinard G, Annable L. Moclobemide versus fluoxetine in the treatment of major depressive disorder in adults. *J Psychiatry Neurosci*. 1997;22(2):118-26.
  21. Gattaz WF, Vogel P, Kick H, Kohlen R. Moclobemide versus fluoxetine in the treatment of inpatients with major depression. *J Clin Psychopharmacol*. 1995;15(4 Suppl 2):35S-40S. doi: 10.1097/00004714-199508001-00007.
  22. Versiani M, Amrein R, Stabl M. Moclobemide and imipramine in chronic depression (dysthymia): an international double-blind, placebo-controlled trial. International Collaborative Study Group. *Int Clin Psychopharmacol*. 1997;12(4):183-93. doi: 10.1097/00004850-199707000-00001.
  23. Serretti A, Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol*. 2009;29(3):259-66. doi: 10.1097/JCP.0b013e3181a5233f.
  24. Cegielska-Perun K, Bujalska-Zadrozny M, Gąsińska E, Makulska-Nowak HE. Enhancement of antinociceptive effect of morphine by antidepressants in diabetic neuropathic pain model. *Pharmacol Rep*. 2014;66(2):228-34. doi: 10.1016/j.pharep.2013.09.003.
  25. Hampson RE, España RA, Rogers GA, Porrino LJ, Deadwyler SA. Mechanisms underlying cognitive enhancement and reversal of cognitive deficits in nonhuman primates by the ampakine CX717. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009;202(1-3):355-69. doi: 10.1007/s00213-008-1360-z.
  26. Esbenshade TA, Fox GB, Krueger KM, Baranowski JL, Miller TR, Kang CH, Denny LI, Witte DG, Yao BB, Pan JB, Faghieh R, Bennani YL, Williams M, Hancock AA. Pharmacological and behavioral properties of A-349821, a selective and potent human histamine H3 receptor antagonist. *Biochem Pharmacol*. 2004;68(5):933-45. doi: 10.1016/j.bcp.2004.05.048.
  27. Pérez-Valenzuela C, Gárate-Pérez MF, Sotomayor-Zárate R, Delano PH, Dagnino-Subiabre A. Reboxetine Improves Auditory Attention and Increases Norepinephrine Levels in the Auditory Cortex of Chronically Stressed Rats. *Front Neural Circuits*. 2016;10:108. doi: 10.3389/fn-cir.2016.00108.
  28. Arabgol F, Panaghi L, Hebrani P. Reboxetine versus meth-

- ylphenidate in treatment of children and adolescents with attention deficit-hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2009;18(1):53-9. doi: 10.1007/s00787-008-0705-9.
29. Padilha SCOS, Virtuoso S, Tonin FS, Borba HHL, Pontarolo R. Efficacy and safety of drugs for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2018;27(10):1335-1345. doi: 10.1007/s00787-018-1125-0.
30. Edinoff AN, Akuly HA, Wagner JH, Boudreaux MA, Kaplan LA, Yusuf S, Neuchat EE, Cornett EM, Boyer AG, Kaye AM, Kaye AD. Viloxazine in the Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Front Psychiatry*. 2021;12:789982. doi: 10.3389/fpsy.2021.789982.
31. Arakawa K, Machara S, Yuge N, Ishikawa M, Miyazaki Y, Naba H, Kato Y, Nakao K. Pharmacological characterization of a novel potent, selective, and orally active phosphodiesterase 10A inhibitor, PDM-042 [(E)-4-(2-(2-(5,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)vinyl)-6-(pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)morpholine] in rats: potential for the treatment of schizophrenia. *Pharmacol Res Perspect*. 2016;4(4):e00241. doi: 10.1002/prp2.241.
32. Tadmor H, Golani I, Doron R, Kremer I, Shamir A. ErbB signaling antagonist ameliorates behavioral deficit induced by phencyclidine (PCP) in mice, without affecting metabolic syndrome markers. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018;82:322-331. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.08.010.

## MORPHOLINE DERIVATIVES IN PSYCHOPHARMACOLOGY

V. I. Kozlovski<sup>1</sup>, M. I. Yakoltsevich<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

<sup>2</sup>Grodno University Clinic, Grodno, Belarus

*Morpholine derivatives are nitrogen-containing compounds which are of great interest for psychopharmacology. In particular, among them there are medicines used in clinical practice for the treatment of psychiatric diseases and syndromes: the anxiolytic fabomotizol (afobazole), the antidepressants reboxetine and moclobemide; reboxetine and viloxazine are also used for attention deficit hyperactivity disorder. In addition, this article provides information on a number of other morpholine derivatives with anxiolytic, nootropic and antipsychotic activity.*

**Keywords:** morpholine derivatives, anxiolytic properties, antidepressant properties, nootropic properties, antipsychotic properties.

**For citation:** Kozlovski VI, Yakolcevich MI. Morpholine derivatives in psychopharmacology. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2022;20(3):249-254. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-3-249-254>.

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

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Об авторах / About the authors**

\*Козловский Валерий Иванович / Kozlovski Valery, e-mail: vkz45@yahoo.com, ORCID: 0000-0002-8153-7963

Яколцевич Марк Иванович / Yakolcevich Mark

\* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 25.02.2022

Принята к публикации / Accepted for publication: 24.05.2022