

**ВЛИЯНИЕ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ
НА ПОВЕДЕНЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ *Danio rerio***

© 2023 г. А. В. Жданов^{1, 3, *}, М. В. Комелькова¹, М. А. Горбунова³, С. Л. Хацко^{2, 3},
А. П. Сарапульцев¹, А. В. Калуев^{3, 4, 5, 6, 7}

¹Южно-Уральский государственный университет, Челябинск, Россия

²Уральский федеральный аграрный научно-исследовательский центр Уральского отделения
Российской академии наук, Екатеринбург, Россия

³Уральский федеральный университет им. первого президента России Б.Н. Ельцина,
Екатеринбург, Россия

⁴Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

⁵Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова МЗ РФ,
Санкт-Петербург, Россия

⁶Российский научный центр радиологии и хирургической технологии им. акад. А.М. Гранова МЗ РФ,
Санкт-Петербург, Россия

⁷Научно-технологический университет Сириус, Сочи, Россия

*E-mail: sanya.zhdanov.1996@mail.ru

Поступила в редакцию 02.08.2023 г.

После доработки 17.10.2023 г.

Принята к публикации 19.10.2023 г.

Гистаминовые рецепторы играют важную физиологическую роль в организме — от участия в аллергических реакциях до регуляции памяти и сна, что делает их важной мишенью для создания новых средств терапии. Поскольку антигистаминные препараты первого поколения обладают мощными антихолинергическими и антисеротониновыми побочными эффектами, в клинике им на смену пришли более узконаправленные препараты второго поколения, лишённые многих побочных эффектов. Несмотря на успешное применение на грызунах и людях, тестирование этих препаратов на более широком круге модельных организмов может улучшить понимание их физиологической активности и скорректировать разработку новых препаратов, действующих на этот тип рецепторов. Одним из удобных объектов исследования являются рыбы зебранию (*zebrafish*, *Danio rerio*) благодаря своей доступности и высокому физиологическому и генетическому сходству с человеком. В работе оценивали влияние хлоропирамина (антигистаминного препарата первого поколения) и препаратов второго поколения (лоратадина и цетиризина) в концентрациях 1, 5 и 10 мг/л на поведение зебранию в тесте нового аквариума. В целом хлоропирамин и лоратадин оказали седативное влияние, характерное для антигистаминных препаратов, в то время как цетеризин снижал только двигательную активность, но не нарушал другие паттерны поведения рыб. Таким образом, цетиризин показал наименьшее побочное влияние на ЦНС, что делает его наиболее оптимальным и безопасным выбором среди рассматриваемых антигистаминных препаратов.

Ключевые слова: нейротропное действие, антигистаминные препараты, зебранию, скрининг

DOI: 10.31857/S0869813923120154, EDN: CEVVEE

ВВЕДЕНИЕ

Гистамин и гистаминовые рецепторы опосредуют различные важные функции в организме, включая участие в аллергических реакциях, контроль за эмоциями и регуляцию памяти и сна [1–6]. Поэтому различные гистаминовые рецепторы давно являются мишенью для лекарств и играют важную роль в здоровье человека, например, в иммунной регуляции и контроле анафилактического воспаления [7–9]. В различных тканях известно как минимум четыре рецептора к гистамину, однако большинство проявлений гиперчувствительности немедленного типа и аллергических реакций происходит при участии рецептора H1 [10, 11]. С момента успешной разработки первого препарата в 1937 г. антигистаминные средства претерпели усовершенствования в виде препаратов первого и второго поколения [12].

Первые классические антагонисты H1-рецепторов представляют собой антигистаминные препараты первого поколения [13]. Они легко проникают через гематоэнцефалический барьер и связываются с гистаминовыми рецепторами в центральной нервной системе (ЦНС), вызывая галлюцинации, сонливость, беспокойство, бессонницу и другие побочные реакции [14]. H1-антигистаминные препараты второго поколения, по сравнению с первым поколением, редко проникают через гематоэнцефалический барьер и избирательно связываются с периферическими H1-рецепторами, вызывая слабые (либо не вызывая) побочные эффекты на ЦНС [15]. Тем не менее данные препараты могут стимулировать повышенный аппетит и приводить к увеличению веса, а также имеют некоторую степень кардиотоксичности [16]. В целом антигистаминные препараты обычно используются при состояниях, не угрожающих жизни, что создало необходимость тщательной проверки безопасности и постоянному совершенствованию данной категории препаратов. Тестирование антигистаминных препаратов в трансляционных исследованиях с использованием экспериментальных животных [17, 18] позволяет подтвердить эффективность уже существующих препаратов и улучшить разработку новых средств, действующих на H1-рецепторы. Одним из удобных модельных организмов для таких исследований могут стать рыбы зебраданио (*zebrafish*, *Danio rerio*), широко используемые в нейробиологических и физиологических исследованиях.

Благодаря легко дифференцируемым поведенческим паттернам и возможности проведения экспериментов с большим количеством животных, зебраданио стали удобной платформой для исследований нейротропных лекарственных средств и препаратов-кандидатов [19]. Система гистаминергических нейронов в мозге зебраданио организована так же, как и у большинства других позвоночных животных, и сосредоточена в каудальном отделе гипоталамуса с проекциями почти во все отделы мозга. На сегодняшний момент у зебраданио идентифицировано три из четырех рецептора к гистамину (HRH1, HRH2 и HRH3), которые помимо головного мозга также экспрессируются в кишечнике, печени, селезенке, жабрах, сердце и глазах [20]. Цель настоящего исследования – оценить воздействие антигистаминных препаратов хлоропирамина, лоратадина и цетиризина в концентрациях 1, 5 и 10 мг/л на поведение рыб зебраданио.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполняли на 82 взрослых (возраст 3–5 мес.) короткоплавниковых рыбах данио дикого типа (соотношение самцов и самок ~50 : 50), которые были получены от коммерческого дистрибьютора (ООО “Комета”, Пермь, Россия) и содержались в помещении для водных животных в Уральском федеральном университете. Перед экспериментом животные адаптировались не менее 14 дней к лабораторным условиям и содержались в одном 40-литровом пластиковом аквариуме

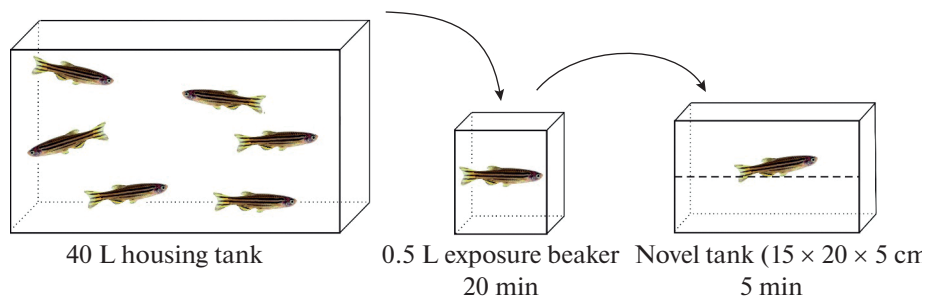


Рис. 1. Схема дизайна эксперимента и модель нового аквариума для тестирования на зебрании.

(высота 45 × 40 длина × 30 ширина, см). Аквариум был заполнен отфильтрованной системной водой с температурой 25°C, pH 6.8–7.2, уровнем аммиака <0.9 мг/л и уровнем нитратов <200 мг/л. Освещение (1000–1100 люкс) обеспечивалось потолочными люминесцентными лампами с 14/10-часовым циклом свет–темнота (включение 8:00) в соответствии с принятыми стандартами содержания и тестирования рыб данио [21]. Все животные, использованные в этом эксперименте, были экспериментально наивными и получали еду (Tetra GMBH, Оснабрюк, Германия) два раза в день.

Исследуемые антигистаминные препараты хлоропирамин (“Супрастин”, ЗАО “Фармацевтический завод ЭГИС”, Будапешт, Венгрия), лоратадин (“Лоратадин-Вертекс”, АО “ВЕРТЕКС”, Санкт-Петербург, Россия) и цетиризин (“Цетрин”, Д-р Редди’с Лабораторис Лтд., Индия), являясь безрецептурными препаратами, были получены из аптеки “Живика” в городе Екатеринбурге. В день эксперимента рыбы случайным образом были разделены на 10 групп: контроль ($n = 8$) и опытные группы с воздействием хлоропирамином, лоратадином и цетиризином в концентрациях 1, 5 и 10 мг/л ($n = 8–10$). Выбор концентраций веществ в эксперименте основан на рекомендациях по применению препаратов и их терапевтической дозе для человека. Каждая навеска исследуемых препаратов диспергировалась в 1 мл ДМСО и затем вводилась в экспозиционный аквариум емкостью 1 л, в который поочередно подсаживались особи зебрании. Рыбы из контрольной группы также подсаживались в экспозиционный аквариум, куда добавлялся 1 мл ДМСО. По истечении 20 мин, которых согласно инструкции достаточно для всасывания и развития антигистаминного эффекта препарата, рыбы далее помещались в тестовые аквариумы и снимались на видеокамеру в течение 5 мин (рис. 1). После каждой съемки в тестовых аквариумах проводилась замены воды. Вода из экспозиционного аквариума с растворенным в ней препаратом также заменялась через каждые 4 рыбы [22].

Тест нового аквариума

Тест нового аквариума является широко известной методикой оценки поведения рыб, активно применяющийся в скрининге различных физиологически активных веществ [23, 24]. Аппарат представляет собой стеклянный аквариум (высота 20 × длина 15 × ширина 5, см), заполненный водой и разделенный горизонтальной маркерной линией снаружи на две равные зоны (рис. 1). Методика аналогична тесту “открытого поля” для грызунов, где животных помещают в новые, ранее незнакомые для них условия. Идея данного теста строится на тенденции зебрании

Таблица 1. Статистические данные по эффектам антигистаминных препаратов на поведение взрослых зебр аданио в тесте новый аквариум (см. рис. 2)

Поведенческий паттерн	Данные статистического критерия	Уровень значимости
Число выходов в верхнюю часть аквариума	F = 6.56	$p < 0.001$
Длительность нахождения в верхней части аквариума	F = 8.81	$p < 0.001$
Время первого выхода в верхнюю часть аквариума	F = 6.17	$p < 0.001$
Число беспорядочных движений	F = 4.04	$p < 0.001$
Частота актов замираний	F = 2.27	$p < 0.03$
Длительность актов замираний	F = 32.00	$p < 0.001$
Пройденное расстояние	F = 14.97	$p < 0.001$
Средняя скорость	F = 14.90	$p < 0.001$
Максимальное ускорение	F = 1.93	$p = 0.06$
Частота актов атаксии	F = 11.17	$p < 0.001$
Длительность актов атаксии	F = 5.91	$p < 0.001$

в первую минуту тестирования тратить 70–85% времени в нижней трети аквариума. Данное поведение чувствительно к широкому спектру препаратов (флуоксетин, диазепам, буспирон, циталопрам, этанол и др.), воздействующие на опиоидные, дофаминовые, серотониновые, холинергические и адренергические рецепторы и процессы ЦНС [25].

Данные видео-трекинга обрабатывались вручную с помощью программного обеспечения RealTimer (ООО “Открытая наука”, Красногорск, Россия), где оценивали частоту, общую продолжительность (с) и латентный период (с) выхода в верхнюю и нижнюю части аквариума, замирание (неподвижность >2 с), атаксию (потеря положения тела и/или координации движений – лежание на боку, плавание на боку, плавание штопором) и число эрратических (беспорядочных) движений в соответствии с описанием в поведенческом каталоге по зебр аданио [26]. Видео также анализировалось с помощью программного обеспечения Etho-VisionXT17 (Noldus IT, Вагенинген, Нидерланды), где оценивалась двигательная активность рыб по общему пройденному расстоянию (м), средней скорости движения (м/с) и максимальному ускорению (м/с²).

Все данные представлены как среднее \pm стандартная ошибка среднего и проанализированы однофакторным дисперсионным анализом с предварительной проверкой выборки на нормальность распределения (критерий Шапиро–Уилка) и попарным сравнением апостериорным тестом Даннетта (табл. 1). Во всех анализах значимость была установлена на уровне $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для частоты выхода наверх в тесте нового аквариума отмечен значимый эффект препарата (табл. 1), отмечается его уменьшение в группах с хлоропирамином в концентрации 5 и 10 мг/л и группах с лоратадином во всех концентрациях при сравнении с контролем (рис. 1). В группе с лоратадином также отмечается значимое уменьшение суммарной длительности выхода наверх в концентрации 10 мг/л и

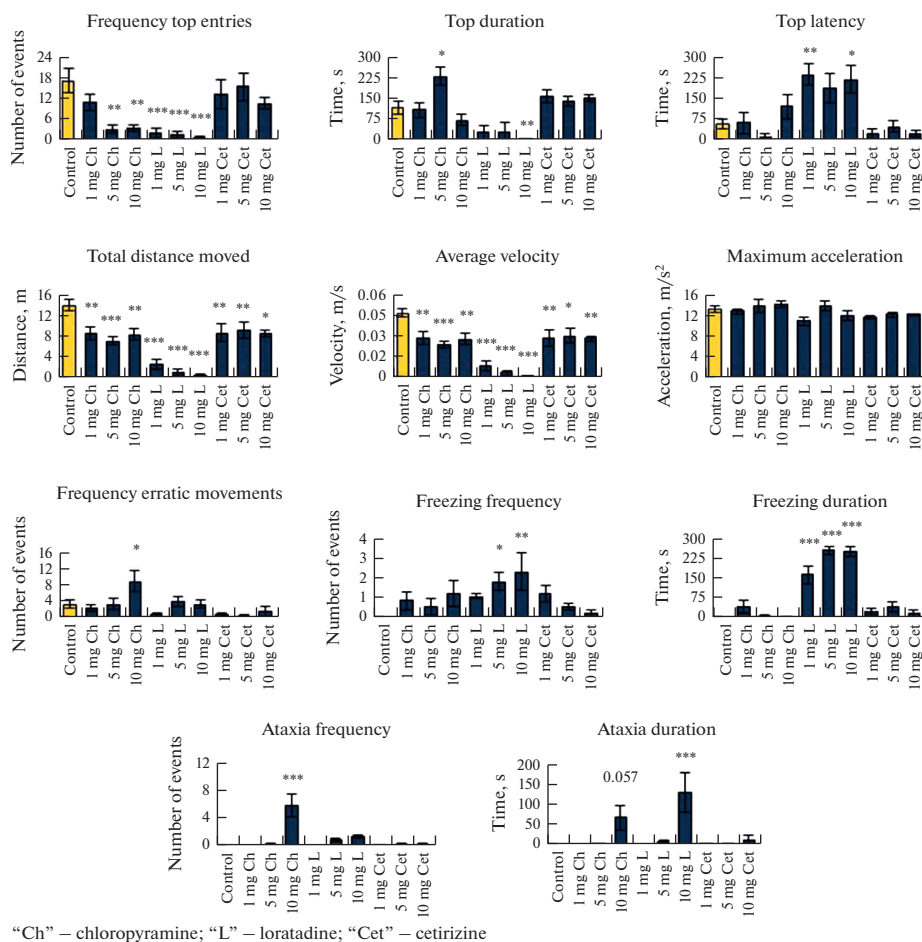


Рис. 2. Поведенческие эффекты антигистаминных препаратов на взрослых зебраданию в тесте новый аквариум (см. Детали статистики в табл. 1).

увеличение времени латентного периода выхода наверх в концентрации 1 и 10 мг/л при сравнении с контролем. Дополнительно в группе хлоропирамина в концентрации 5 мг/л наблюдается значимое увеличение суммарной длительности выхода наверх по сравнению с контролем. Таким образом, препараты хлоропирамин в концентрации 5 и 10 мг/л и лоратадин во всех трех концентрациях уменьшают показатель выхода наверх, а также повышают его латентный период первого выхода наверх, т.е. вызывают седацию и уменьшают их общую активность. При этом седация в группе с лоратадином стойко проявляется с первой концентрации в отличие от группы с хлоропирамином, где эффект проявляется только при высоких дозах препарата (рис. 1).

При рассмотрении двигательной активности рыб отмечается значимое уменьшение показателя пройденного пути и средней скорости во всех опытных группах по сравнению с контролем, что также подтверждает наличие седации (табл. 1). На рис. 1 приведены частоты беспорядочных движений рыб, наблюдается их значимое

увеличение в группе с хлоропирамином в концентрации 10 мг/л по сравнению с контролем, что свидетельствует о нарушениях обычных паттернов поведения у опытных зебр аданио.

Анализ распределения замираний (рис. 1) показывает увеличение их частоты в группах с лоратадином в концентрациях 5 и 10 мг/л по сравнению с контролем, а также значимое увеличение суммарной длительности замираний в группе с лоратадином, но уже во всех трех концентрациях по сравнению с контрольной группой. Таким образом, лоратадин во всех трех концентрациях значительно увеличивает показатель замираний, что согласуется с эффектом седации.

Из-за наличия седации у тестируемых препаратов в работе также был произведен подсчет актов атаксии, который показал значимое увеличение частоты и суммарной длительности в группах с хлоропирамином и лоратадином в концентрации 10 мг/л по сравнению с контролем (рис. 1). Наличие атаксии в высоких дозах хлоропирамина и лоратадина может говорить о нарушении координации движений и острой неспецифической токсичности у зебр аданио.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В ходе исследования было выявлено, что хлоропирамин в концентрации 10 мг/л оказывает седативный эффект на поведение зебр аданио в тесте нового аквариума и значимо снижает показатель выхода наверх, двигательную и исследовательскую активность рыб. В той же концентрации хлоропирамин вызывает нарушение координации движений, что характерно для всех антигистаминных препаратов первого поколения и сопоставляется с результатами на грызунах и клиническими испытаниями на человеке [14, 27, 28]. При этом антигистаминный препарат второго поколения лоратадин также оказал седативный эффект на поведение зебр аданио, но помимо уменьшения показателя выхода наверх и двигательной активности, препарат еще увеличивал частоту и длительность замираний. Более того, седативный эффект лоратадина проявляется уже с первой рассматриваемой концентрации в 1 мг/л, а в концентрации 10 мг/л, как и хлоропирамин, вызывает атаксию. Согласно данным литературы, лоратадин не оказывает серьезного влияния на ЦНС, тем не менее допускается появление сонливости и седации у некоторых пациентов и детей уже в терапевтических дозах препарата, что мы и можем наблюдать у рыб зебр аданио [15].

Наконец, антигистаминный препарат цетиризин не оказал значимого влияния на поведение рыб кроме снижения двигательной активности, что согласуется с результатами клинических испытаний [15, 29] и делает его наиболее оптимальным и безопасным антигистаминным препаратом в нашем исследовании.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на высокую степень безопасности и многочисленные клинические испытания антигистаминных препаратов, их дальнейшее изучение и тестирование на новых модельных организмах может дать новые представления об эффективности и побочных реакциях на ЦНС. Рассматриваемые антигистаминные препараты, за исключением цетиризина, вызвали у зебр аданио выраженный нейротропный побочный эффект, что согласуется с клиническими результатами испытаний на человеке и результатами испытаний на других животных моделях (в частности, рекомендованными терапевтическими дозировками для взрослых у хлоропирамина является 25 мг, лоратадина и цетиризина 10 мг). Таким образом, зебр аданио ввиду своей более высокой фармакологической чувствительности выявили возможное наличие неблагоприятных эффектов у лоратадина уже в низкой, не терапевтиче-

ской дозировке, что ранее не наблюдалось в других экспериментах. Данное исследование подтверждает необходимость введения многосторонних трансляционных доклинических испытаний со множеством видов животных, а также создает предпосылки для изучения более безопасных антигистаминных препаратов как находящихся сегодня на рынке, так и новых препаратов на их основе.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены.

Все процедуры, выполненные в исследованиях с участием животных, соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, принципам Базельской декларации и рекомендациям Комитета по биоэтике Института естественных наук и математики УрФУ, № 2, 3 апреля 2023 г.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа была выполнена при поддержке НИУ ЮУрГУ в рамках госзадания (FENU-2023-0014).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ВКЛАД АВТОРОВ

Идея работы и планирование эксперимента (А.В.Ж. и С.Л.Х.), сбор данных (А.В.Ж. и С.Л.Х.), обработка данных (А.В.Ж. и М.А.Г.), написание и редактирование манускрипта (А.В.Ж., С.Л.Х., М.В.К., А.П.С., А.В.К.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Brown RE, Stevens DR, Haas HL* (2001) The physiology of brain histamine. *Progress Neurobiol* 63: 637–672.
[https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(00\)00039-3](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(00)00039-3)
2. *Haas H, Panula P* (2003) The role of histamine and the tuberomammillary nucleus in the nervous system. *Nature Rev Neurosci* 4: 121–130.
<https://doi.org/10.1038/nrn1034>
3. *Panula P* (2021) Histamine receptors, agonists, and antagonists in health and disease. *Handbook Clin Neurol* 180: 377–387.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820107-7.00023-9>
4. *Schwartz JC* (1991) Histaminergic transmission in the mammalian brain. *Physiol Rev* 71: 1–51.
<https://doi.org/10.1152/physrev.1991.71.1.1>
5. *Siegel GJ, Albers RW* (1994) *Basic neurochemistry: molecular, cellular, and medical aspects*. Raven Press.
6. *Thurmond RL, Gelfand EW, Dunford PJ* (2008) The role of histamine H1 and H4 receptors in allergic inflammation: the search for new antihistamines. *Nature Rev Drug Discov* 7: 41–53.
<https://doi.org/10.1038/nrd2465>
7. *Akdis CA, Blaser K* (2003) Histamine in the immune regulation of allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 112: 15–22.
<https://doi.org/10.1067/mai.2003.1585>
8. *Leurs R* (2011) En route to new blockbuster anti-histamines: surveying the offspring of the expanding histamine receptor family. *Trends Pharmacol Sci* 32: 250–257.
<https://doi.org/10.1016/j.tips.2011.02.004>
9. *Tiligada E* (2009) Histamine H3 and H4 receptors as novel drug targets. *Expert Opin Invest Drugs* 18: 1519–1531.
<https://doi.org/10.1517/14728220903188438>

10. *Golightly LK, Greos LS* (2005) Second-generation antihistamines: actions and efficacy in the management of allergic disorders. *Drugs* 65: 341–384.
<https://doi.org/10.2165/00003495-200565030-00004>
11. *Liu C* (2001) Cloning and pharmacological characterization of a fourth histamine receptor (H4) expressed in bone marrow. *Mol Pharmacol* 59: 420–426.
<https://doi.org/10.1124/mol.59.3.420>
12. *Emanuel M* (1999) Histamine and the antiallergic antihistamines: a history of their discoveries. *Clin Exp Allergy* 29: 1–11.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.1999.00004.x-i1>
13. *Simons FER, Simons KJ* (2011) Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol* 128: 1139–1150.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.09.005>
14. *Okamura N* (2000) Functional neuroimaging of cognition impaired by a classical antihistamine, d-chlorpheniramine. *Br J Pharmacol* 129: 115.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0702994>
15. *Yanai K* (2017) The clinical pharmacology of non-sedating antihistamines. *Pharmacol Therap* 178: 148–156.
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.04.004>
16. *Tagliatalata M, Timmerman H, Annunziato L* (2000) Cardiotoxic potential and CNS effects of first-generation antihistamines. *Trends Pharmacol Sci* 21: 52–56.
[https://doi.org/10.1016/s0165-6147\(99\)01437-6](https://doi.org/10.1016/s0165-6147(99)01437-6)
17. *Peitsaro N* (2003) Modulation of the histaminergic system and behaviour by α -fluoromethylhistidine in zebrafish. *J Neurochem* 86: 432–441.
<https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2003.01850.x>
18. *Leung LC* (2019) Neural signatures of sleep in zebrafish. *Nature* 571: 198–204.
<https://doi.org/10.1038/s41586-019-1336-7>
19. *Rosa JGS, Lima C, Lopes-Ferreira M* (2022) Zebrafish larvae behavior models as a tool for drug screenings and pre-clinical trials: a review. *Int J Mol Sci* 23: 6647.
<https://doi.org/10.3390/ijms23126647>
20. *Peitsaro N* (2007) Identification of zebrafish histamine H1, H2 and H3 receptors and effects of histaminergic ligands on behavior. *Biochem Pharmacol* 73: 1205–1214.
<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2007.01.014>
21. *Sanders GE* (2012) Zebrafish housing, husbandry, health, and care: IACUC considerations. *ILAR J* 53: 205–207.
<https://doi.org/10.1093/ilar.53.2.205>
22. *Maximino C* (2010) Measuring anxiety in zebrafish: a critical review. *Behav Brain Res* 214: 157–171.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.05.031>
23. *Egan RJ* (2009) Understanding behavioral and physiological phenotypes of stress and anxiety in zebrafish. *Behav Brain Res* 205: 38–44.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.06.022>
24. *Robinson KS* (2013) Psychopharmacological effects of acute exposure to kynurenic acid (KYNA) in zebrafish. *Pharmacol Biochem Behav* 108: 54–60.
<https://doi.org/10.1016/j.pbb.2013.04.002>
25. *Cachat JM* (2011) Modeling Stress and Anxiety in Zebrafish. In: Kalueff A, Cachat J Zebrafish Models in Neurobehavioral Research. *Neuromethods* 52 Humana Press. Totowa, NJ.
https://doi.org/10.1007/978-1-60761-922-2_3
26. *Kalueff AV* (2013) Towards a comprehensive catalog of zebrafish behavior 1.0 and beyond. *Zebrafish* 10: 70–86.
<https://doi.org/10.1089/zeb.2012.0861>
27. *Church M* (2010) Risk of first-generation H1-antihistamines: a GA2LEN position paper. *Allergy* 65: 459–466.
<https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02325.x>
28. *Gray SL* (2015) Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Int Med* 175: 401–407.
<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.7663>
29. *Timmerman H* (2000) Factors involved in the absence of sedative effects by the second-generation antihistamines. *Allergy Suppl* 60: 5–10.
<https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2000.055supp60005.x>

Effects of Antihistamines in Adult Zebrafish in Novel Tank Test**A. V. Zhdanov^{a, c, *}, M. V. Komelkova^a, M. A. Gorbunova^c, S. L. Khatsko^{b, c},
A. P. Sarapultsev^a, and A. V. Kalueff^{c, d, e, f, g}**^aSouth Ural State University, Chelyabinsk, Russia^bUral Federal Agrarian Research Center UBRAS, Ekaterinburg, Russia^cUral Federal University, Ekaterinburg, Russia^dSt. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia^eAlmazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia^fGranov Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technology, St. Petersburg, Russia^gSirius University of Science and Technology, Sochi, Russia

*e-mail: sanya.zhdanov.1996@mail.ru

Histamine receptors play pivotal roles in various physiological functions, ranging from allergic responses to memory and sleep regulation, making them important drug targets. While second-generation antihistamines have been successfully used in rodents and humans, investigating their effects in non-traditional animal models enhances our understanding and aids the development of novel drug candidates. In this study, we examined the impact of the first-generation drug chloropyramine and the second-generation drugs loratadine and cetirizine, at concentrations of 1, 5, and 10 mg/L, on adult zebrafish behavior using the novel tank test. All three drugs significantly altered fish locomotor activity, decreasing distance traveled and average velocity while increasing low acceleration frequency. Chloropyramine at 5 and 10 mg/L and loratadine at 1, 5, and 10 mg/L significantly reduced top entries compared to the control. Additionally, 5 mg/L chloropyramine increased the total duration of top entries, whereas loratadine at 10 mg/L reduced this behavior compared to controls. Overall, chloropyramine and loratadine exhibited a sedative effect typical of antihistamines, while cetirizine solely reduced locomotor activity without affecting other patterns of fish behavior. Thus, cetirizine demonstrated the least impact on the central nervous system among the studied drugs, making it the optimal and safest choice among antihistamines.

Keywords: neurotropic action, antihistamines, danio, screening