


ФІЗІОЛОГІЯ, ПАТОЛОГІЧНА ФІЗІОЛОГІЯ І МОРФОЛОГІЯ

УДК 636.09:615.214.2

Використання нейролептиків, анестетиків та седативних препаратів як засобів анксиолітичної терапії у тварин

Лук'яненко К.Є. , Порошинська О.А. , Шаганенко Р.В. , Козій Н.В. ,Шмаюн С.С. , Шаганенко В.С. , Кошелєв О.В. , Поліщук А.М. , Козій В.І. *Білоцерківський національний аграрний університет* E-mail: vkoziy3@gmail.com

Лук'яненко К.Є., Порошинська О.А., Шаганенко Р.В., Козій Н.В., Шмаюн С.С., Шаганенко В.С., Кошелєв О.В., Поліщук А.М., Козій В.І. Використання нейролептиків, анестетиків та седативних препаратів як засобів анксиолітичної терапії у тварин. Науковий вісник ветеринарної медицини, 2024. № 1. С. 79–87.

Lukyanenko K., Poroshynska O., Shaganenko R., Kozii N., Shmayun S., Shaganenko V., Koshelev O., Polishchuk A., Koziy V. The use of neuroleptics, sedatives and anesthetics for anxiolytic therapy in animals. *Nauk. visn. vet. med.*, 2024. № 1. PP. 79–87.

Рукопис отримано: 11.03.2024 р.

Прийнято: 24.03.2024 р.

Затверджено до друку: 24.05.2024 р.

Doi: 10.33245/2310-4902-2024-188-1-79-87

Важливим напрямом вдосконалення антидепресантної терапії є розширення показань до використання нейролептиків, анестетиків та седативних препаратів. Всі ці засоби мають виражений нейротропний вплив.

Метою роботи було вивчити стан використання нейролептиків, анестетиків та седативних препаратів як засобів анксиолітичної терапії у тварин.

Проведено пошук публікацій згідно з темою дослідження відповідно до методики систематичних оглядів літератури. Для пошуку наукових статей застосовували наукометричну базу PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>).

Дані літератури вказують на те, що кетамін застосовують для лікування рецидивуючих тривожних станів, як у людей так і тварин. Він забезпечує швидке і стійке полегшення симптомів тривоги за різних форм клінічного перебігу хвороби. Анксиолітичний вплив проявляється впродовж перших 12 годин після введення препарату і залишається ефективним впродовж 1–2 тижнів. Анксиолітична дія кетаміну, принаймні частково, опосередкована впливом на активність нейротрофічного фактору головного мозку у гіпокампі.

Діазепам здатний значно зменшувати тривожно-депресивні симптоми та нейрозапалення у мишей з черепно-мозковими травмами. Він викликає дозозалежне збільшення рухової активності. У комбінації з метформіном діазепам є кращим терапевтичним варіантом за лікування діабету другого типу у тварин із супутнім стресовим станом.

Перспективним з погляду забезпечення анксиолітичного впливу у тварин є ацепромазин. Застосування поєднаного протоколу з використанням ацепромазину сприяло значному зменшенню ознак стресу, страху та агресії під час візитів до ветеринарного шпиталю та забезпечувало анксиолітичний вплив у собак. Ацепромазин зменшує негативні наслідки транспортного стресу у диких парнокопитих тварин.

Дексметомедин використовують з метою седації як у гуманній так і ветеринарній медицині. Цей препарат є перспективним для експериментального лікування патологій пов'язаних зі стресом, таких як тривожні розлади чи посттравматичний стресовий стан.

Вважаємо, що перспективою подальшої наукової роботи в цьому напрямку є проведення досліджень з метою визначення оптимальних доз і тривалості використання потенційних анксиолітичних препаратів з урахуванням виду, віку, статі, фізіологічного стану та інших важливих клінічних параметрів хворих тварин. Використання анестетиків, нейролептиків та седативних препаратів, які зараз широко застосовують для седації чи загальної анестезії, відкриває нові можливості для лікування розладів поведінки та профілактики тривожних станів у тварин.

Ключові слова: тривога, ветеринарія, нейролептики, седативні препарати, кетамін, ацепромазин, діазепам, медетомедин.

Постановка проблеми та аналіз останніх досліджень. Патолофізіологічні механізми розвитку тривожних станів є досить складними і включають зміни гормонального стану тварини, порушення в роботі нейросигнальних шляхів або надмірне вироблення вільних радикалів з порушенням оксидантних процесів в центральній нервовій системі та інших тканинах [1–6]. Різноманітність клінічного прояву тривоги, складні патогенетичні механізми її розвитку та висока ймовірність побічних ефектів за використання наявних методів лікування спонукають до пошуку нових методів терапії цих станів [7–9].

На сьогодні, під час лікування психологічних розладів у тварин використовують два основні класи препаратів: селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) та бензодіазепіни. Бензодіазепіни зазвичай використовують для лікування тривожних станів, а СІЗЗС – для лікування як обсессивно-компульсивних розладів, так і тривоги. Розвиток нових терапевтичних опцій за поведінкових та психологічних розладів полягає у вивченні можливості використання протизапальних засобів, препаратів вітамінного та мінерального походження, гормонів та нейромедіаторів, жирних кислот, ефірних олій, екстрактів лікарських рослин тощо [10–16].

Незважаючи на значну кількість наявних фармакологічних і нефармакологічних опцій, залишається високим відсоток неефективного лікування та віддалених рецидивів. Також лікування багатьох психоневрологічних патологій передбачає використання бензодіазепінів. Ці препарати мають значні побічні ефекти, такі як розвиток залежності чи седативний вплив. У зв'язку з цим, відкриття і апробація нових чи розширення показань до використання уже відомих нейротропних препаратів є важливим завданням сьогодення.

Одним із важливих напрямів стратегії фармакологічного доповнення та вдосконалення антидепресантної терапії є розширення показань до використання нейролептиків, анестетиків та седативних препаратів. Всі ці засоби мають виражений нейротропний вплив.

Метою дослідження було вивчити стан використання нейролептиків, анестетиків та седативних препаратів як засобів анксиолітичної терапії у тварин.

Матеріал та методи дослідження. Проведено пошук, відбір та аналіз публікацій згідно з темою дослідження впродовж 2000–2023 рр. відповідно до методики кращих академічних практик систематичних оглядів літератури [17]. Для пошуку наукових статей застосо-

ували наукометричну базу PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>). Під час проведення пошуку використовували наступні ключові слова: тварини (animals), тривога (anxiety), анксиолітичні препарати (anxiolytic drugs), кетамін (Ketamine), діазепам (Diazepam), ацепромазин (Acepromazine), ксилазин (Xylazine), медетомідин (Medetomidine).

За використання електронної бази даних медичних і біологічних публікацій PubMed, ключові слова – тривога, седативні, нейролептики, анестетики, тварини (anxiety and sedative, neuroleptics, anesthetics and animals) з 1961 року було знайдено 9509 наукових статей, з них 2212 або 23,3 % – за останні десять років. Аналогічні дослідження використання за психологічних розладів у тварин окремих препаратів з названих груп свідчать про те, що впродовж останніх десяти років відбулося 204 (68 %), 553 (17,9 %), 6 (18,8 %), 4 (30,8 %) та 2 (6,7 %) публікацій щодо використання кетаміну, діазепаму, ксилазину, ацепромазину та медетомідину відповідно. Для написання статті були відібрані результати наукових досліджень, в яких висвітлювали питання анксиолітичного (зняття тривожних станів) впливу нейролептиків та седативних препаратів на різні види ссавців. Наведені дані свідчать про те, що актуальність використання цих препаратів залишається високою впродовж останнього десятиліття.

Результати дослідження та обговорення. У роботі розглядали наукові публікації, які розкривають питання використання кетаміну, діазепаму, ксилазину, ацепромазину та медетомідину, як компонентів анксиолітичної терапії у тварин різних видів.

Кетамін є неконкурентним антагоністом N-метил-D-аспартатних рецепторів. Цей препарат є представником нового покоління антидепресантів. Зазвичай його вплив виявляється впродовж декількох годин і триває декілька діб [18, 19]. Кетамін, здебільшого, добре переноситься і має обмежений профіль побічних ефектів; однак наслідки його тривалого застосування невідомі. З'являється все більше досліджень і накопичується клінічний досвід, які свідчать про те, що кетамін може мати клінічне застосування в лікуванні рефрактерних тривожних розладів, як у людей так і тварин [20, 21].

У систематичному огляді J.L. Tully та співавт. [22] вказується, що кетамін здатний значно зменшувати рефрактерну тривогу, і обговорюється, що це певною мірою може бути опосередковано антагонізмом з NMDA-рецепторами та іншими структурами. Анксиолітичний вплив кетаміну був досліджений на тваринах

у стані депресії [23]. Встановлено, що однаразові дози зменшують депресію на термін до одного тижня.

Систематичний огляд і мета-аналіз проведених Н. Hartland та співавт. [24] були присвячені дослідженню анксиолітичного впливу кетаміну за різних клінічних станів тварин і схем використання препарату. Авторами зроблено висновок про те, що кетамін забезпечує швидке і стійке полегшення симптомів тривоги, причому анксиолітичні ефекти проявляються впродовж перших 12 годин після прийому і тривають 1–2 тижні.

Набуває поширення клінічне використання кетаміну, як анксиолітика, як в гуманній так і ветеринарній медицині [25–29]. Встановлено, що ефекти кетаміну, пов'язані з тривогою/страхом, можуть залежати від природи тривоги, графіка прийому кетаміну та виду досліджуваних тварин [30–32]. Іншими авторами [33–36] було встановлено, що за щоденного лікування кетаміном, у моделі помірного хронічного стресу, спостерігаються стійкі довготривалі антидепресивні, анксиолітичні та прокогнітивні ефекти.

Отже, кетамін здатний виявляти ефективність за рецидивних тривожних розладів у випадках, коли традиційні анксиолітики є неефективними. Препарат забезпечує швидке полегшення симптомів тривоги за різного клінічного перебігу хвороби (гострий, підгострий, хронічний). Анксиолітичні ефекти проявляються впродовж перших 12 годин після прийому і можуть тривати 1–2 тижні. Терапевтична анксиолітична дія кетаміну, принаймні частково, опосередкована впливом на активність нейротрофічного фактору головного мозку у гіпокампі.

Одним із широко використовуваних препаратів, як стандарт анксиолітичного впливу [37], є діазепам. Однак, М. Rádua-Reis та співавт. [38], на противагу цьому загальному припущенню встановили, що діазепам в досліджуваних дозах не виявляв анксиолітичного ефекту, а в найвищій дозі погіршував локомоторну активність.

Водночас, результати досліджень проведених М. Kosari-Nasab та співавт. [39] свідчать про те, що тривале застосування діазепаму приводить до зниження тривожності та депресивної поведінки у мишей, індукованих черепно-мозковою травмою.

Анксиолітичну активність діазепаму вивчали D. Onofre-Campos та співавт. [40]. Вплив препарату оцінювали за поведінковою реакцією мишей у тестах "відкрите поле", "дошка з отворами" та "лабіринт з плюсом". Встановлено,

що тривожна поведінка значно зменшилася у мишей, які отримували діазепам у дозі 1 мг/кг живої ваги.

S.E. File та співавт. [41] досліджували вплив діазепаму (0,1; 0,3 і 1 мг/кг) на час, проведений парами самців піщанок у соціальній взаємодії. У тестовому манежі, освітленому яскравим світлом, діазепам (0,1 мг/кг) збільшував соціальну взаємодію, не змінюючи локомоторну активність. На думку авторів, показники соціальної взаємодії у піщанок можна використовувати для скринінгу анксиолітичної дії нових сполук.

Окремі роботи присвячені вивченню поєднаного використання діазепаму з іншими препаратами за різних патологій, що супроводжуються стресом чи тривожними станами [42–44]. Більшість дослідників наголошують на синергічній взаємодії лікарських засобів.

Ряд результатів досліджень вказують на статеву специфічність впливу окремих анксиолітичних препаратів, зокрема діазепаму. R. Genario та співавт. [45] досліджували вплив на локомоторну активність та поведінку окунів даніо двох поширених анксиолітичних препаратів – діазепаму та мелатоніну. На думку авторів, статеві специфічності фармакологічного впливу цих препаратів підкреслює важливість врахування статевих відмінностей під час вивчення поведінкових реакцій у тварин. Наведені дані підтверджуються результатами наукових досліджень А. Fernández-Guasti та співавт. [46] проведених на щурах. Вони встановили, що діазепам справляв виражене зниження експериментально зумовленого стану тривоги лише у самців та неонатально-андрогенізованих самок.

В. Açıkmese та співавт. [47] оцінювали вплив переривчастого прийому на розвиток залежності від діазепаму за довготривалого використання препарату. На відміну від безперервного прийому, переривчастий прийом діазепаму не виявляв анксиолітичної активності впродовж 10 діб його використання, натомість він запобігав розвитку тривожного стану через 30 діб після початку лікування. На думку авторів, отримані результати свідчать про те, що переривчастий прийом діазепаму, не зважаючи на затримку клінічного прояву його впливу, може бути корисним для запобігання розвитку фізичної залежності за тривалого використання препарату.

J. Zhang та співавт. [48] досліджували вплив діазепаму на згасання активного уникнення у щурів. Встановлено, що тварини, які отримували діазепам, значно зменшували активність уникнення порівняно зі щурами, які отримували

вали фізіологічний розчин. Наведені зміни, на думку авторів, можуть визначати особливості патогенетичного впливу діазепаму на поведінкові реакції у тварин.

V. Walia та співавт. [49] визначали анксиолітичну дію діазепаму (1 і 2 мг/кг, в/в) за допомогою тестів "лабіринт плюс" та "світлий/темний ящик" у дослідних мишей. Отримані результати свідчать про те, що діазепам (2 мг/кг, в/в) виявляв виражений анксиолітичний вплив.

Отже, діазепам здатний значно зменшувати тривожно-депресивні симптоми та нейрозапалення у мишей з черепно-мозковими травмами. У дозі 0,1 мг/кг діазепам збільшує соціальну взаємодію, не змінюючи локомоторну активність. У дозі 0,3 та 1 мг/кг діазепам викликає дозозалежне збільшення рухової активності. Діазепам у комбінації з метформіном є кращим терапевтичним варіантом за лікування діабету другого типу у тварин із супутнім стресовим станом. Переривчастий прийом діазепаму може бути корисним для запобігання розвитку фізичної залежності за тривалого використання препарату.

Перспективним з погляду забезпечення анксиолітичного впливу у тварин є ацепромазин. Це препарат похідний фенотіазину, який використовують у тварин як заспокійливий та протиблювотний засіб. Стандартну фармацевтичну форму, ацепромазину малеат, використовують у ветеринарній медицині і як седативний засіб для підготовки тварин до наркозу.

R.S. Costa та співавт. [50] оцінювали седативні та поведінкові ефекти поєднаного використання ацепромазину, габапентину і мелатоніну у собак. Тварин, у яких в анамнезі спостерігали тривожність, страх та/або агресію під час візитів до лікарні, оцінювали та записували на відео до та після застосування протоколу. Автори спостерігали значну кореляцію між збільшенням віку тварини та нижчими показниками стресу після використання цих препаратів.

Вплив ацепромазину на фізіологічні та поведінкові реакції собак під час авіаперельотів вивчали R. Bergeron та співавт. [51]. Дослідним тваринам вводили 0,5 мг/кг маси тіла ацепромазину малеату. Частоту серцевих скорочень контролювали впродовж усього експерименту, а поведінку відстежували за допомогою відеозапису під час повітряного транспортування. Процедури навантаження і розвантаження викликали найбільше збільшення частоти серцевих скорочень. В середньому, собаки проводили більше 50 % часу лежачи, і вони залишалися неактивними приблизно 75 % часу, за винятком часу зльоту. На думку авторів отримані

результати свідчать про те, що транспортування є стресом для собак і що седація ацепромазином, за дотримання дозування і часу, не впливає на фізіологічні та поведінкові реакції собак на стрес від перельотів.

Значна кількість досліджень присвячена використанню анксиолітичного впливу ацепромазину у диких тварин. Зокрема, дослідження J.R. López-Olvera та співавт. [52] було проведено з метою оцінки впливу ацепромазину на стресову реакцію сарни південної (*Rupicapra pyrenaica*) під час відлову та утримання. Нижчі показники варіабельності серцевого ритму, температури, кількості еритроцитів, концентрації гемоглобіну, об'єму формених елементів крові та активності креатинкінази в сироватці крові у тварин, які отримували ацепромазин, вказують на те, що цей препарат зменшував негативний вплив стресу.

В іншому дослідженні [53] 21 південну сарну відловили, фізично утримували, а потім транспортували. Дослідним тваринам внутрішньом'язово вводили ацепромазин або фізіологічний розчин. Ацепромазин зменшував негативні наслідки транспортного стресу, про що свідчили показники частоти серцевих скорочень, температури тіла, кортизолу, креатиніну, м'язових ферментів, сечовини, натрію і калію.

Подібні реакції на ацепромазин описані під час дослідження поведінкових і метаболічних реакцій у косуль та піренейських козлів [54–57]. Водночас окремі автори [86] пояснюють позитивний вплив ацепромазину не лише його анксиолітичною дією, а також здатністю викликати периферичну вазодилатацію.

Отже, ацепромазин використовують у ветеринарній медицині і як седативний засіб для підготовки тварин до наркозу. Застосування поєднаного протоколу з використанням ацепромазину, сприяло значному зменшенню ознак стресу, страху та агресії під час візитів до ветеринарного шпиталю та забезпечувало анксиолітичний вплив у собак. Використання ацепромазину під час транспортування у собак не впливає на фізіологічні та поведінкові реакції тварин на стрес. Ацепромазин зменшує негативні наслідки транспортного стресу у диких парнокопитих тварин.

Дексмететомідин переважно використовують з метою седації як у гуманній так і ветеринарній медицині. Він чинить швидко та сильну седативну, знеболювальну, модулюючу сон та протизапальну дію. Крім того, препарат запобігає післяопераційному збудженню. Дексмететомідин є перспективним засобом для експериментального лікування патологій пов'язаних

зі стресом, поширених за нервово-психічних розладів, таких як депресія, тривожні розлади та посттравматичний стресовий розлад [58].

М. Väisänen та співавт. [59] порівнювали реакцію на періопераційний стрес у собак, яким вводили медетомідин або ацепромазин у складі передопераційної анестезії. Концентрації адреналіну, норадреналіну та кортизолу були значно нижчими у собак, яким вводили медетомідин. На думку авторів наведені результати вказують на те, що медетомідин може мати певні переваги над ацепромазином у передопераційній анестезії щодо здатності знижувати періопераційні концентрації гормонів, пов'язаних зі стресом.

Медетомідин та ксилазин були ефективними за підвищення рівня вагітності кіз-реципієнтів, які отримували клоновані ембріони [60], введення медетомідину привело до зниження концентрації кортизолу і підвищення концентрації глюкози в сироватці крові та покращення показників поведінки під час відновлення після анестезії порівняно з традиційним використанням ксилазину [61].

Отже, α_2 -агоністи адренергічних рецепторів (медетомідин, ксилазин) в більшості використовують з метою реалізації їх седативного впливу. Дексмедетомідин є перспективним препаратом для лікування патологій пов'язаних зі стресом, таких як тривожні розлади та посттравматичний стресовий синдром.

Розширення показань до використання уже відомих нейротропних препаратів є важливим завданням ветеринарної медичної науки. Це особливо важливо на сьогодні, коли акцент роботи лікаря ветеринарної медицини зміщується в сторону превентивної ветеринарної медицини, як у сфері продуктивного тваринництва так і забезпечення здоров'я домашніх тварин. Профілактика неврологічних та соматичних зрушень передбачає концентрацію уваги на діагностиці і відповідній корекції стресових та тривожних станів.

Вибір протистресових та анксиолітичних препаратів є порівняно невеликим. Їх дефіцит відчувається особливо гостро у ветеринарній медицині за великої кількості видів тварин, необхідності врахування віку, статі, фізіологічного стану та інших параметрів клінічного використання лікарських засобів.

Наразі для лікування психологічних розладів у тварин використовують два основні класи препаратів: селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та бензодіазепіни. Бензодіазепіни часто використовують для лікування тривоги, тимчасом селективні інгібітори призначають для лікування як обсессивно-

компульсивних розладів, так і тривожних станів. Нові можливості лікування поведінкових і психологічних розладів у тварин відкриваються за використанням нейролептиків та седативних препаратів, які сьогодні широко застосовують для забезпечення чи проведення седації та загальної анестезії.

Окремі автори також вказують на перспективу використання ферментів, гормонів та інших гуморальних факторів організму тварин [62].

Загалом, аналіз наведених результатів наукових досліджень дозволяє стверджувати, що тривожні стани є одними з поширених патологій, які діагностують у тварин. Фундаментальні дослідження, які здебільшого проводять на тваринах, забезпечують критично важливе розуміння механізму стресів та тривожних станів [63–67]. Однак, незважаючи на певний прогрес, на думку J.W. Murrrough та співавт. [68], за більш ніж два десятиліття на ринку не з'явилося жодного принципово нового засобу для лікування тривожних станів. Автори вважають, що за умови дедалі глибшого розуміння поведінки, пов'язаної зі страхом, цей напрям має перспективу щодо розробки та втілення нових методів лікування. На їх думку перешкоди будуть подолані завдяки тісній співпраці між фундаментальними та клінічними дослідниками з використанням моделей тварин.

Використання анестетиків, нейролептиків та седативних препаратів, які зараз широко застосовують для седації чи загальної анестезії, відкриває нові можливості для лікування поведінкових та тривожних розладів у тварин.

Висновки. Актуальність використання анксиолітичних препаратів зростає впродовж останніх десяти років. Кетамін забезпечує швидке і тривале полегшення симптомів тривоги за різних клінічних станів. Анксиолітичний ефект кетаміну настає через 12 годин після його прийому і триває впродовж 1–2 тижнів. Діазепам значно зменшує симптоми тривоги та депресії, а також нейрозапалення у мишей із травмою мозку. Ацепромазин використовують у ветеринарії як седативний засіб. Використання комбінованого протоколу з ацепромазином у собак приводить до значного зниження ознак стресу, тривоги та агресії під час відвідування ветеринарної клініки. Застосування ацепромазину під час транспортування собак не впливає на фізіологічні та поведінкові реакції тварин на стрес. Ацепромазин знижує негативні наслідки транспортного стресу у диких копитних тварин. Агоністи α_2 -адренорецепторів (медетомідин, ксилазин) широко використовують завдяки здатності викликати седацію. Дексме-

детомідин – перспективний препарат для лікування захворювань, пов'язаних зі стресом, таких як тривожні розлади і посттравматичний стресовий синдром. Використання анестетиків, нейролептиків або седативних препаратів, які наразі широко застосовують для седації та загальної анестезії, відкриває нові можливості для лікування поведінкових і психологічних розладів у тварин.

У цій статті розглянуто наукові публікації, в яких кетамін, діазепам, ксилазин, ацепромазин і медетомідин використовують як компоненти анксиолітичної терапії у тварин різних видів. Вважаємо, що перспективою подальшої наукової роботи в цьому напрямку є проведення контрольованих порівняльних досліджень з метою визначення оптимальних доз і тривалості використання потенційних анксиолітичних препаратів з урахуванням виду, віку, статі, фізіологічного стану та інших важливих клінічних параметрів хворих тварин.

Відомості про дотримання біоетичних норм. Для написання цієї статті користувалися результатами наукових досліджень, які були схвалені відповідними етичними комітетами з питань поводження з тваринами, що використовуються в наукових експериментах.

Відомості про конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

- Dewey, C.W., Davies, E.S., Xie, H. (2019). Canine cognitive dysfunction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* Vol. 49, no. 3, pp. 477–499. DOI:10.1016/j.cvs.2019.01.013.
- Rana, T., Behl, T., Sehgal, A. (2022). Exploring the role of neuropeptides in depression and anxiety. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* Vol. 114, 110478 p. DOI:10.1016/j.pnpbp.2021.110478.
- Schiele, M.A., Domschke, K. (2018). Epigenetics at the crossroads between genes, environment and resilience in anxiety disorders. *Genes Brain Behav.* Vol. 17, no. 3, e12423. DOI:10.1111/gbb.12423.
- Robinson, O.J., Pike, A.C., Cornwell, B. (2019). The translational neural circuitry of anxiety. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry.* Vol. 90, no. 12, pp. 1353–1360. DOI:10.1136/jnnp-2019-321400.
- Jacobs, D.S., Moghaddam, B. (2021). Medial prefrontal cortex encoding of stress and anxiety. *Int Rev Neurobiol.* Vol. 158, pp. 29–55. DOI:10.1016/bs.irn.2020.11.014.
- Hu, P., Lu, Y., Pan, B.X. (2022). New insights into the pivotal role of the amygdala in inflammation-related depression and anxiety disorder. *Int J Mol Sci.* Vol. 23, no. 19, 11076 p. DOI:10.3390/ijms231911076.
- Zhang, N., Yao, L. (2019). Anxiolytic Effect of essential oils and their constituents: A review. *J Agric Food Chem.* Vol. 67, no. 50, pp. 13790–13808. DOI: 10.1021/acs.jafc.9b00433.
- Wang, C., Yang, S., Deng, J. (2023). The research progress on the anxiolytic effect of plant-derived flavonoids by regulating neurotransmitters. *Drug Dev Res.* Vol. 84, no. 3, pp. 458–469. DOI:10.1002/ddr.22038.
- Flores-Bazán, T., Betanzos-Cabrera, G., Guerrero-Solano, J.A. (2023). Pomegranate (*Punica granatum* L.) and its phytochemicals as anxiolytic; an under-reported effect with therapeutic potential: A systematic review. *Brain Res.* Vol. 1820, 148554 p. DOI:10.1016/j.brainres.2023.148554.
- Andrade, J.C., Monteiro, Á.B., Andrade, H.H.N. (2021). Involvement of GABA_A receptors in the anxiolytic-like effect of hydroxycitronellal. *Biomed Res Int.* 9929805 p. DOI:10.1155/2021/9929805.
- Hocayen, P.A.S., Wendler, E., Vecchia, D.D. (2019). The nitrenergic neurotransmission contributes to the anxiolytic-like effect of *Citrus sinensis* essential oil in animal models. *Phytother Res.* Vol. 33, no. 4, pp. 901–909. DOI:10.1002/ptr.6281.
- Macías-Carballo, M., Rosas-Navarro, S., López-Meraz, M.L. (2021). Anxiolytic effect of chronic intake of supplemental magnesium chloride in rat. *Behav Brain Res.* Vol. 413, 113460 p. DOI:10.1016/j.bbr.2021.113460.
- Silveira, V., Santos Rubio, K.T., Poleti Martucci, M.E. (2022). Anxiolytic effect of *Anthemis nobilis* L. (roman chamomile) and *Citrus reticulata* Blanco (tangerine) essential oils using the light-dark test in zebrafish (*Danio rerio*). *J Ethnopharmacol.* Vol. 298, 115580 p. DOI:10.1016/j.jep.2022.115580.
- Orhan, I.E. (2021). A Review focused on molecular mechanisms of anxiolytic effect of valeriana officinalis L. in connection with its phytochemistry through in vitro/in vivo studies. *Curr Pharm Des.* Vol. 27, no. 28, pp. 3084–3090. DOI: 10.2174/1381612827666210119105254.
- Nguyen, L.T.H., Nguyen, N.P.K., Tran, K.N. (2022). Anxiolytic-like effect of inhaled cinnamon essential oil and its main component cinnamaldehyde in animal models. *Molecules.* Vol. 27, no. 22, 7997 p. DOI:10.3390/molecules27227997.
- Fraga, D.B., Olescowicz, G., Moretti M. (2018). Anxiolytic effects of ascorbic acid and ketamine in mice. *J Psychiatr Res.* Vol. 100, pp. 16–23. DOI:10.1016/j.jpsychires.2018.02.006.
- Gupta, S., Rajiah, P., Middlebrooks, E.H. (2018). Systematic review of the literature: best practices. *Academic Radiology.* Vol. 25, no. 11, pp. 1481–1490. DOI:10.1016/j.acra.2018.04.025.
- Papp, M., Gruca, P., Lason-Tyburkiewicz, M. (2017). Antidepressant, anxiolytic and procognitive effects of subacute and chronic ketamine in the chronic mild stress model of depression. *Behav Pharmacol.* Vol. 28, no. 1, pp. 1–8. DOI: 10.1097/FBP.0000000000000259.
- De Campos, E.G., Bruni, A.T., De Martinis, B.S. (2015). Ketamine induces anxiolytic effects in adult zebrafish: A multivariate statistics approach. *Behav Brain Res.* Vol. 292, pp. 537–546. DOI:10.1016/j.bbr.2015.07.017.

20. Banov, M.D., Young, J.R., Dunn, T. (2020). Efficacy and safety of ketamine in the management of anxiety and anxiety spectrum disorders: a review of the literature. *CNS Spectr.* Vol. 25, no. 3, pp. 331–342. DOI:10.1017/S1092852919001238.
21. Refsgaard, L.K., Pickering, D.S., Andreassen, J.T. (2017). Investigation of antidepressant-like and anxiolytic-like actions and cognitive and motor side effects of four N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in mice. *Behav Pharmacol.* Vol. 28, no. 1, pp. 37–47. DOI:10.1097/FBP.0000000000000266.
22. Tully, J.L., Dahlén, A.D., Haggarty, C.J. (2022). Ketamine treatment for refractory anxiety: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* Vol. 88, no. 10, pp. 4412–4426. DOI:10.1111/bcp.15374.
23. Young, S.N. (2013). Single treatments that have lasting effects: some thoughts on the antidepressant effects of ketamine and botulinum toxin and the anxiolytic effect of psilocybin. *J Psychiatry Neurosci.* Vol. 38, no. 2, pp. 78–83. DOI: 10.1503/jpn.120128.
24. Hartland, H., Mahdavi, K., Jelen, L.A. (2023). A transdiagnostic systematic review and meta-analysis of ketamine's anxiolytic effects. *J Psychopharmacol.* Vol. 37, no. 8, pp. 764–774. DOI:10.1177/02698811231161627.
25. Dwyer, J.B., Landeros-Weisenberger, A., Johnson, J.A. (2021). Efficacy of intravenous ketamine in adolescent treatment-resistant depression: A Randomized Midazolam-Controlled Trial. *Am J Psychiatry.* Vol. 178, no. 4, pp. 352–362. DOI: 10.1176/appi.ajp.2020.20010018.
26. Truppmann Lattie, D., Nehoff, H., Neehoff, S. (2021). Anxiolytic effects of acute and maintenance ketamine, as assessed by the Fear Questionnaire subscales and the Spielberger State Anxiety Rating Scale. *J Psychopharmacol.* Vol. 35, no. 2, pp. 137–141. DOI:10.1177/0269881120953991.
27. Holubova, K., Kleteckova, L., Skurlova, M. (2016). Rapamycin blocks the antidepressant effect of ketamine in task-dependent manner. *Psychopharmacology (Berl)*, Vol. 233, no. 11, pp. 2077–2097. DOI:10.1007/s00213-016-4256-3.
28. Engin, E., Treit, D., Dickson, C.T. (2009). Anxiolytic- and antidepressant-like properties of ketamine in behavioral and neurophysiological animal models. *Neuroscience*, Vol. 161, no. 2, pp. 359–369. DOI:10.1016/j.neuroscience.2009.03.038.
29. Zhang, L.M., Zhou, W.W., Ji, Y.J. (2015). Anxiolytic effects of ketamine in animal models of posttraumatic stress disorder. *Psychopharmacology (Berl)*, Vol. 232, no. 4, pp. 663–672. DOI:10.1007/s00213-014-3697-9.
30. Silote, G.P., de Oliveira, S.F.S., Ribeiro, D.E. (2020). Ketamine effects on anxiety and fear-related behaviors: Current literature evidence and new findings. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, Vol. 100, 109878 p. DOI:10.1016/j.pnpbp.2020.109878.
31. Wojtas, A., Bysiek, A., Wawrzczak-Bargieła, A. (2022). Effect of psilocybin and ketamine on brain neurotransmitters, glutamate receptors, dna and rat behavior. *Int J Mol Sci.* Vol. 23, no. 12, 6713 p. DOI:10.3390/ijms23126713.
32. Caldiroli, A., Capuzzi, E., Tagliabue, I. (2021). Augmentative Pharmacological Strategies in Treatment-Resistant Major Depression: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci.* Vol. 22, no. 23, 13070 p. DOI:10.3390/ijms222313070.
33. Iñiguez, S.D., Flores-Ramirez, F.J., Riggs, L.M. (2018). Vicarious social defeat stress induces depression-related outcomes in female mice. *Biol Psychiatry*, Vol. 83, no. 1, pp. 9–17. DOI:10.1016/j.biopsych.2017.07.014.
34. Alqahtani, F., Assiri, M.A., Mohany, M. (2020). Coadministration of ketamine and perampanel improves behavioral function and reduces inflammation in acute traumatic brain injury mouse model. *Biomed Res Int.* 3193725 p. DOI:10.1155/2020/3193725.
35. Lupták, M., Fišar, Z., Hroudová, J. (2022). Agomelatine, ketamine and vortioxetine attenuate energy cell metabolism-in vitro study. *Int J Mol Sci.* Vol. 23, no. 22, 13824 p. DOI:10.3390/ijms232213824.
36. Nguyen, L., Lucke-Wold, B.P., Logsdon, A.F. (2016). Behavioral and biochemical effects of ketamine and dextromethorphan relative to its antidepressant-like effects in Swiss Webster mice. *Neuroreport*, Vol. 27, no. 14, pp. 1004–1011. DOI: 10.1097/WNR.0000000000000646.
37. Rodrigues Garcia, T., Freire, P.T.C., da Silva, A.W. (2023). Anxiolytic and anticonvulsant effect of Ibuprofen derivative through GABAergic neuromodulation in adult Zebrafish. *J Biomol Struct Dyn.* Vol. 41, no. 21, pp. 12055–12062. DOI:10.1080/07391102.2023.2170915.
38. Pádua-Reis, M., Nôga, D.A., Tort, A.B.L. (2021). Diazepam causes sedative rather than anxiolytic effects in C57BL/6J mice. *Sci Rep.*, Vol. 11, no. 1, 9335 p. DOI: 10.1038/s41598-021-88599-5.
39. Kosari-Nasab, M., Shokouhi, G., Ghorbanhaghjo, A. (2018). Anxiolytic- and antidepressant-like effects of Silymarin compared to diazepam and fluoxetine in a mouse model of mild traumatic brain injury. *Toxicol Appl Pharmacol.* Vol. 338, pp. 159–173. DOI:10.1016/j.taap.2017.11.012.
40. Onofre-Campos, D., González-Trujano, M.E., Moreno-Pérez, G.F. (2023). Anxiolytic-like effects and quantitative eeg profile of palmitone induces responses like buspirone rather than diazepam as clinical drugs. *Molecules*, Vol. 28, no. 9, 3680 p. DOI:10.3390/molecules28093680.
41. File, S.E., Cheeta, S., Akanezi, C. (2001). Diazepam and nicotine increase social interaction in gerbils: a test for anxiolytic action. *Brain Res.* Vol. 888, no. 2, pp. 311–313. DOI:10.1016/s0006-8993(00)03102-4.
42. Fernández-Guasti, A., Ferreira, A., Picazo, O. (2001). Diazepam, but not buspirone, induces similar anxiolytic-like actions in lactating and ovariectomized Wistar rats. *Pharmacol Biochem Behav.* Vol. 70, no. 1, pp. 85–93. DOI:10.1016/s0091-3057(01)00586-x.
43. Taukulis, H.K., Fillmore, M.T., Ruggles, J.L. (1992). Neuroleptic-induced changes in the anxiolytic and myorelaxant properties of diazepam in the rat. *Pharmacol Biochem Behav.* Vol. 70, no. 1, pp. 13–21. DOI:10.1016/0091-3057(92)90052-h.

44. Garabadu, D., Krishnamurthy, S. (2014). Diazepam potentiates the antidiabetic, antistress and anxiolytic activities of metformin in type-2 diabetes mellitus with cooccurring stress in experimental animals. *Biomed Res Int.*, 693074 p. DOI:10.1155/2014/693074.
45. Genario, R., Giacomini, A.C.V.V., de Abreu, M.S. (2020). Sex differences in adult zebrafish anxiolytic-like responses to diazepam and melatonin. *Neurosci Lett.*, Vol. 714, 134548 p. DOI:10.1016/j.neulet.2019.134548.
46. Fernández-Guasti, A., Picazo, O. (1997). Anxiolytic actions of diazepam, but not of buspirone, are influenced by gender and the endocrine stage. *Behav Brain Res.*, Vol. 88, no. 2, pp. 213–218. DOI:10.1016/S0166-4328(97)00047-8.
47. Açıkmeşe, B., Haznedar, S., Hatipoğlu, I. (2012). Evaluation of anxiolytic effect and withdrawal anxiety in chronic intermittent diazepam treatment in rats. *Behav Pharmacol.*, Vol. 23, no. 2, pp. 215–219. DOI:10.1097/FBP.0b013e3283512c6d.
48. Zhang, J., Li, W., Liao, T. (2023). Diazepam promotes active avoidance extinction associating with increased dorsal CA3 and amygdala activity. *Brain Res.*, Vol. 1817, 148481 p. DOI:10.1016/j.brainres.2023.148481.
49. Walia, V., Garg, C., Garg, M. (2019). Lithium potentiated, pyridoxine abolished and fluoxetine attenuated the anxiolytic effect of diazepam in mice. *Brain Res Bull.*, Vol. 150, pp. 343–353. DOI:10.1016/j.brainresbull.2019.06.008.
50. Costa, R.S., Jones, T., Robbins, S. (2023). Gabapentin, melatonin, and acepromazine combination prior to hospital visits decreased stress scores in aggressive and anxious dogs in a prospective clinical trial. *J Am Vet Med Assoc.*, pp. 1–6. DOI: 10.2460/javma.23.02.0067.
51. Bergeron, R., Scott, S.L., Emond, J.P. (2002). Physiology and behavior of dogs during air transport. *Can J Vet Res.*, Vol. 66, no. 3, pp. 211–216.
52. López-Olvera, J.R., Marco, I., Montané, J. (2007). Effects of acepromazine on the stress response in Southern chamois (*Rupicapra pyrenaica*) captured by means of drive-nets. *Can J Vet Res.*, Vol. 71, no. 1, pp. 41–51.
53. López-Olvera, J.R., Marco, I., Montané, J. (2006). Transport stress in Southern chamois (*Rupicapra pyrenaica*) and its modulation by acepromazine. *Vet J.*, Vol. 172, no. 2, pp. 347–355. DOI:10.1016/j.tvjl.2005.06.007.
54. Montané, J., Marco, I., López-Olvera, J.R. (2007). Effect of acepromazine on the signs of capture stress in captive and free-ranging roe deer (*Capreolus capreolus*). *Vet Rec.*, Vol. 160, no. 21, pp. 730–738. DOI:10.1136/vr.160.21.730.
55. A: Casas-Díaz, E., Marco, I., López-Olvera, J.R. (2012). Effect of acepromazine and haloperidol in male Iberian Ibex (*Capra pyrenaica*) captured by box-trap. *J Wildl Dis.*, Vol. 48, no. 3, pp. 763–767. DOI:10.7589/0090-3558-48.3.763.
56. Montané, J., Marco, I., López-Olvera, J. (2003). Effects of acepromazine on capture stress in roe deer (*Capreolus capreolus*). *J Wildl Dis.*, Vol. 39, no. 2, pp. 375–386. DOI:10.7589/0090-3558-39.2.375.
57. Casas-Díaz, E., Marco, I., López-Olvera, J.R. (2010). Use of acepromazine for stress control in Spanish ibex (*Capra pyrenaica*) captured by drive-net. *Vet J.*, Vol. 183, no. 3, pp. 332–336. DOI:10.1016/j.tvjl.2008.11.003.
58. Bosch, O.G., Dornbierer, D.A., Bavato, F. (2023). Dexmedetomidine in psychiatry: repurposing of its fast-acting anxiolytic, analgesic and sleep modulating properties. *Pharmacopsychiatry*, Vol. 56, no. 2, pp. 44–50. DOI:10.1055/a-1970-3453.
59. Väisänen, M., Raekallio, M., Kuusela, E. (2002). Evaluation of the perioperative stress response in dogs administered medetomidine or acepromazine as part of the preanesthetic medication. *Am J Vet Res.*, Vol. 63, no. 7, pp. 969–975. DOI: 10.2460/ajvr.2002.63.969.
60. Aghamiri, S.M., Samimi, A.S., Hajian, M. (2022). Effect of xylazine, detomidine, medetomidine and dexmedetomidine during laparoscopic SCNT embryo transfer on pregnancy rate and some physiological variables in goats. *BMC Vet Res.*, Vol. 18, no. 1, 98 p. DOI:10.1186/s12917-022-03194-8.
61. Creighton, C.M., Lemke, K.A., Lamont, L.A. (2012). Comparison of the effects of xylazine bolus versus medetomidine constant rate infusion on the stress response, urine production, and anesthetic recovery characteristics in horses anesthetized with isoflurane. *J Am Vet Med Assoc.*, Vol. 240, no. 8, pp. 998–1002. DOI:10.2460/javma.240.8.998.
62. Repova, K., Baka, T., Krajcirovicova, K. (2022). Melatonin as a potential approach to anxiety treatment. *Int J Mol Sci.*, Vol. 23, no. 24, 16187 p. DOI:10.3390/ijms232416187.
63. Olivier, J.D.A., Olivier, B. (2020). Translational Studies in the Complex Role of Neurotransmitter Systems in Anxiety and Anxiety Disorders. *Adv Exp Med Biol.*, Vol. 1191, pp. 121–140. DOI:10.1007/978-981-32-9705-0_8.
64. Ganella, D.E., Kim, J.H. (2014). Developmental rodent models of fear and anxiety: from neurobiology to pharmacology. *Br J Pharmacol.*, Vol. 171, no. 20, pp. 4556–4574. DOI:10.1111/bph.12643.
65. Dias, B.G., Banerjee, S.B., Goodman, J.V. (2013). Towards new approaches to disorders of fear and anxiety. *Curr Opin Neurobiol.*, Vol. 23, no. 3, pp. 346–352. DOI:10.1016/j.conb.2013.01.013.
66. Kormos, V., Gaszner, B. (2013). Role of neuropeptides in anxiety, stress, and depression: from animals to humans. *Neuropeptides*, Vol. 47, no. 6, pp. 401–419. DOI:10.1016/j.npep.2013.10.014.
67. Wang, Y.C., Yu, Y.H., Tsai, M.L. (2018). Motor function in an animal model with ouabain-induced bipolar disorder and comorbid anxiety behavior. *Psychiatry Res.*, Vol. 268, pp. 508–513. DOI:10.1016/j.psychres.2018.07.031.
68. Murrrough, J.W., Yaqubi, S., Sayed, S. (2015). Emerging drugs for the treatment of anxiety. *Expert Opin Emerg Drugs*, Vol. 20, no. 3, P. 393–406. DOI: 10.1517/14728214.2015.1049996.

The use of neuroleptics, sedatives and anesthetics for anxiolytic therapy in animals

Lukyanenko K., Poroshynska O., Shaganenko R., Kozii N., Shmayun S., Shaganenko V., Koshelev O., Polishchuk A., Kozii V.

An important area for improving antidepressant treatment is the expansion of the indications for neuroleptics, anesthetics and sedatives. All these drugs have pronounced neurotropic effects.

The aim of our work is to study the published scientific evidence on the potential of neuroleptics, anesthetics and sedatives for anxiolytic therapy.

A systematic literature review was used to search for publications on the topic of the study. The PubMed database (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) was used to search for scientific articles.

The literature data indicates that ketamine is used to treat recurrent anxiety in both humans and animals. It provides rapid and sustained relief of anxiety symptoms in a variety of its clinical presentations. The anxiolytic effect occurs within the first 12 hours after administration and remains effective for 1 to 2 weeks. The anxiolytic effect of ketamine is due to its effect on hippocampal neurotropic factor activity.

Diazepam can significantly reduce anxiety and depressive symptoms as well as neuroinflammation in brain-injured mice. It causes a dose-dependent increase in motor activity. In combination with metformin, diazepam is the preferred treatment for type 2 diabetes mellitus in stressed animals. Intermittent use of diazepam is useful to avoid the development of physical dependence when the drug is used for a long period of time.

Acepromazine is promising to be used for anxiolytic effect in animals. A combined protocol with acepromazine significantly reduced signs of stress, anxiety and aggression during veterinary visits and had an anxiolytic effect in dogs. Acepromazine reduces the negative effects of transport stress in wild ungulates.

Dexmedetomidine is used for sedation in both human and veterinary medicine. This drug is a promising candidate for the experimental treatment of stress-related diseases such as anxiety disorders or post-traumatic stress disorder.

We believe that further research in this area should be conducted in controlled comparative studies to determine the optimal doses and duration of administration of potential anxiolytics, considering the species, age, sex, physiological state and other relevant clinical parameters of the animals studied. Therefore, systematic and detailed studies will help us not only to understand the effectiveness, but also to provide safe and individualized treatment. This research can improve our understanding of the use of anxiolytics in veterinary practice, which is of key importance for improving the quality of animal welfare.

In our opinion, the use of anesthetics, neuroleptics and sedatives, which are now widely used for sedation or general anesthesia, opens new possibilities for the treatment of behavioral and anxiety disorders in animals.

Key words: anxiety, veterinary medicine, neuroleptics, sedatives, ketamine, acepromazine, diazepam, medetomidine.



Copyright: Лук'яненко К.Є. та ін. © This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.



ORCID iD:

Лук'яненко К.Є.	https://orcid.org/0009-0003-9869-6375
Порошинська О.А.	https://orcid.org/0000-0001-9882-1963
Шаганенко Р.В.	https://orcid.org/0000-0002-5848-1367
Козій Н.В.	https://orcid.org/0000-0002-0141-4390
Шмаюн С.С.	https://orcid.org/0000-0001-6458-6336
Шаганенко В.С.	https://orcid.org/0000-0003-3484-2962
Кошелев О.В.	https://orcid.org/0009-0001-6686-5985
Поліщук А.М.	https://orcid.org/0009-0000-0691-352X
Козій В.І.	https://orcid.org/0000-0002-8221-6678