

Калитин К.Ю.<sup>1,2,3</sup>, Муха О.Ю.<sup>1,2</sup>, Войнов В.Б.<sup>3</sup>

## Биопотенциал-опосредованный подход к анализу эффектов производного бензимидазола с 5-HT<sub>2A</sub> антагонистической активностью и оценка его антипсихотической активности на модели неонатальной деструкции гиппокампа у крыс

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, 400131, Волгоград, Россия, пл. Павших Борцов, д. 1;

<sup>2</sup>Научный центр инновационных лекарственных средств ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, 400087, Волгоград, Россия, ул. Новороссийская, д. 39;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», 344006, Ростов-на-Дону, Россия, ул. Большая Садовая, д. 105/42

**Введение.** В последние годы активно изучается роль серотонинергической системы в патогенезе шизофрении, уделяется особое внимание 5-HT<sub>2A</sub> рецепторам как потенциальным фармакологическим мишениям. Цель исследования – оценить антипсихотическую активность нового производного бензимидазола РУ-31 с 5-HT<sub>2A</sub> антагонистической активностью, используя методы анализа биоэлектрической активности мозга и поведенческие тесты на модели психоза, вызванного неонатальной деструкцией центрального гиппокампа у крыс.

**Методика.** Крысам (250–290 г) выполняли имплантацию электродов для регистрации биоэлектрической активности мозга, обработку данных осуществляли с помощью сверточного автоэнкодера и алгоритма UMAP, проводили расчет расстояний между кластерами сигналов в параметрическом пространстве. Изменения активности мозга после введения вещества РУ-31 сравнивали с выборкой референтных препаратов (хлорпромазин, галоперидол, клозапин, рисперидон, кветиапин, амитриптилин, флуоксетин, пароксетин, эсциталопрам, кетансерин, ципропентадин, гидроксизин, суматриптан, ондансетрон, атропин, супрастин). В следующей серии опытов, у крыс моделировали психоз путем двусторонней инъекции иботеновой кислоты (1,5 мкг) в центральный гиппокамп на 7-й день постнатального развития. Были выделены группы: контроль (физиологический раствор 10 мл/кг); РУ-31 (10 мг/кг); клозапин (7,5 мг/кг) и ложнооперированные животные, поведение которых затем оценивали в установке открытого поля, в teste на социальное взаимодействие и teste распознавания нового объекта.

**Результаты.** Анализ изменений биоэлектрической активности мозга показал высокое сходство вещества РУ-31 с клозапином (коэффициент сходства 0,764) и кетансерином (коэффициент сходства 0,756). В teste «Открытое поле» животные после инъекции иботеновой кислоты показали гиперлокомоцию (Me=98 пересечений, IQR=50,  $p<0,01$ ). Введение РУ-31 привело к ее снижению (Me=58, IQR=38,75,  $p<0,05$ ), аналогичное действие оказывал клозапин (Me=47, IQR=40,  $p<0,01$ ). В teste на социальное взаимодействие РУ-31 увеличивал время активного поведения до Me=227,6 с (IQR=59,5,  $p<0,05$ ), тогда как клозапин не оказал значимого эффекта (Me=152,8, IQR=91,4,  $p>0,05$ ). В teste распознавания нового объекта РУ-31 и клозапин увеличивали коэффициент дискриминации в фазе долговременного удержания (Me=0,73, IQR=0,34 и Me=0,68, IQR=0,32,  $p<0,05$  соответственно).

**Заключение.** Результаты исследования подтверждают антипсихотический потенциал РУ-31, особенно в коррекции негативной и когнитивной симптоматики, что делает его перспективным кандидатом для лечения резистентных психотических расстройств.

**Ключевые слова:** 5-HT<sub>2A</sub> рецепторы; атипичные антипсихотики; шизофрения; ЭЭГ; моделирование психоза

**Для цитирования:** Калитин К.Ю., Муха О.Ю., Войнов В.Б. Биопотенциал-опосредованный подход к анализу эффектов производного бензимидазола с 5-HT<sub>2A</sub> антагонистической активностью и оценка его антипсихотической активности на модели неонатальной деструкции гиппокампа у крыс. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2025; 69(3): 63–73.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.03.63-73

**Участие авторов:** концепция и дизайн исследования, написание и редактирование текста – Калитин К.Ю.; сбор и статистическая обработка данных, написание и редактирование текста – Муха О.Ю.; анализ литературных данных, написание и редактирование текста – Войнов В.Б. Утверждение окончательного варианта статьи – все соавторы.

**Для корреспонденции:** Муха Ольга Юрьевна, e-mail: olay.myha14@gmail.com

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

Поступила 28.06.2025

Принята к печати 25.08.2025

Опубликована 30.09.2025

Kalitin K.Yu.<sup>1,2,3</sup>, Mukha O.Yu.<sup>1,2</sup>, Voynov V.B.<sup>3</sup>**A biopotential-mediated approach to studying the effects of a benzimidazole derivative with 5-HT<sub>2A</sub> antagonist activity and evaluating its antipsychotic effects in the neonatal hippocampal lesion model in rats**<sup>1</sup> Volgograd State Medical University, 1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russian Federation;<sup>2</sup> Scientific Center for Innovative Drugs, 39 Novorossiyskaya St., Volgograd, 400087, Russian Federation;<sup>3</sup> Southern Federal University, 105/42 Bolshaya Sadovaya St., Rostov-on-Don, 344006, Russian Federation

**Introduction.** In recent years, the role of the serotonergic system in the pathogenesis of schizophrenia has been extensively studied with a particular focus on 5-HT<sub>2A</sub> receptors as pharmacological targets. The aim of the study was to evaluate the antipsychotic activity of the novel benzimidazole derivative, RU-31, with a 5-HT<sub>2A</sub> antagonist activity by analysis of brain bioelectrical activity and behavioral tests in a rat model of psychosis induced by neonatal ventral hippocampal lesions.

**Methods.** Rats (250-290 g) were implanted with electrodes to record the bioelectrical activity of the brain. Data were processed using a convolutional autoencoder and the UMAP algorithm, and then distances between signal clusters in the parametric space were calculated. Changes in the brain activity after the administration of RU-31 were compared with reference drugs (chlorpromazine, haloperidol, clozapine, risperidone, quetiapine, amitriptyline, fluoxetine, paroxetine, escitalopram, ketanserin, cyproheptadine, hydroxyzine, sumatriptan, ondansetron, atropine, suprastin). Psychosis was modeled in rats by bilateral injection of ibotenic acid (1.5 µg) into the ventral hippocampus on postnatal day 7. The following groups were formed: control (saline 10 ml/kg); RU-31 (10 mg/kg); clozapine (7.5 mg/kg), and sham-operated animals. The groups were then evaluated using the open field test, social interaction test, and novel object recognition test.

**Results.** Analysis of the brain bioelectrical activity showed that RU-31 had a high degree of similarity to both clozapine (similarity coefficient 0.764) and ketanserin (similarity coefficient 0.756). In the open field test, rats with ibotenic acid-induced lesions displayed hyperlocomotion (Me = 98 crossings, IQR = 50,  $p < 0.01$ ). Administration of RU-31 significantly reduced hyperlocomotion (Me = 58, IQR = 38.75,  $p < 0.05$ ), with a comparable effect observed for clozapine (Me = 47, IQR = 40,  $p < 0.01$ ). In the social interaction test, RU-31 significantly increased the active behavior duration (Me = 227.6 s, IQR = 59.5,  $p < 0.05$ ), whereas clozapine did not induce a statistically significant effect (Me = 152.8, IQR = 91.4,  $p > 0.05$ ). In the novel object recognition test, RU-31 and clozapine enhanced the discrimination index in the long-term retention phase (Me=0.73, IQR=0.34, and Me=0.68, IQR=0.32,  $p < 0.05$ , respectively).

**Conclusion.** The findings confirm the antipsychotic potential of RU-31, particularly in addressing negative and cognitive symptoms, suggesting its promise as a candidate for treating refractory psychotic disorders.

**Keywords:** 5-HT<sub>2A</sub> receptors; atypical antipsychotics; schizophrenia; EEG; psychosis modeling

**For citation:** Kalitin K.Yu., Mukha O.Yu., Voynov V.B. A biopotential-mediated approach to studying the effects of a benzimidazole derivative with 5-HT<sub>2A</sub> antagonist activity and evaluating its antipsychotic effects in the neonatal ventral hippocampal lesion model in rats. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2025; 69(3): 63–73. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.03.63-73

**Author's contribution:** concept and design of the study, writing, and text editing – Kalitin K.Yu.; data collection, statistical processing, writing, and text editing – Mukha O.Yu.; literature analysis, writing, and text editing – Voynov V.B. Approval of the final version of the article – all co-authors.

**For correspondence:** Olga Yu. Mukha, e-mail: olay.myha14@gmail.com

**Information about the authors:**Kalitin K.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-0079-853X>Mukha O.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-0429-905X>Voynov V.B., <https://orcid.org/0000-0002-0242-6270>

**Financing.** The work had no sponsorship.

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

Received 28.06.2025

Accepted 25.08.2025

Published 30.09.2025

**Введение**

Шизофрения является одним из наиболее серьезных инвалидизирующих психических расстройств, которое по-

ражает около 1% населения во всем мире [1]. Основные клинические проявления шизофрении включают позитивные (галлюцинации, бред, расстройства мышления), негативные (снижение эмоциональной реакции, отсутствие

мотивации и социальной активности) и когнитивные нарушения (ослабление памяти, внимания и исполнительных функций) [2]. Несмотря на значительный прогресс в понимании патофизиологических механизмов шизофрении, фармакотерапия данного заболевания остается одной из наиболее сложных задач в современной психиатрии. Современные антипсихотические препараты, в первую очередь воздействующие на дофаминергическую систему, обладают значительным терапевтическим потенциалом в отношении позитивных симптомов. Однако они зачастую оказываются неэффективными в отношении негативных симптомов и когнитивных нарушений, а также ассоциируются с выраженным побочными эффектами, что ограничивает их применение и требует поиска новых, более эффективных и безопасных подходов к лечению [3].

В последние годы все больше внимания уделяется роли серотонинергической системы в патогенезе шизофрении [4]. Исследования показывают, что у пациентов с шизофренией наблюдаются изменения в уровнях серотонина и его метаболитов, а также в экспрессии и функции серотониновых рецепторов. Особое значение придается 5-HT<sub>2A</sub> рецепторам, антагонисты которых, такие как клозапин и рисперидон, проявляют высокую эффективность в лечении шизофрении, воздействуя как на позитивные, так и на негативные симптомы [5].

Электрокортографические методы широко применяются в нейрофармакологических исследованиях [6]. Ранее нами была разработана технология оценки психотропного действия веществ на основе нейросетевой классификации сигналов биоэлектрической активности мозга [7]. Предложенный подход позволяет оценивать эффекты новых соединений в сравнении с референсной выборкой веществ. В настоящей работе проведен анализ сходства производного 1-(2-диэтиламиноэтил)-2-(4-метоксифенил)-имидазол[1,2-а]бензимидазола (соединение РУ-31), проявившего 5-HT<sub>2A</sub> антагонистическую активность *in vitro* [8], с лекарственными препаратами, механизм действия и эффекты которых связаны с патогенезом психотических состояний, в латентном пространстве признаков, извлеченных из электроэнцефалографических сигналов.

Для оценки антипсихотического действия химических соединений используются различные экспериментальные модели, которые воспроизводят отдельные аспекты психотических расстройств. Одной из наиболее хорошо изученных и высоковалидных является модель, основанная на введении иботеновой кислоты в центральный гиппокамп новорожденных крыс [9]. Иботеновая кислота является нейротоксином, который избирательно разрушает нейроны в области инъекции, вызывая структурные и функциональные изменения в гиппокампе и других областях мозга, аналогичные тем, что наблюдаются у пациентов с шизофренией.

Животные с индуцированным поражением гиппокампа демонстрируют ряд поведенческих нарушений, которые рассматриваются как аналоги позитивных, негативных и когнитивных симптомов шизофрении, включая гиперлокомоцию, снижение социального взаимодействия и нарушение распознавания нового объекта.

Цель исследования – изучение эффектов производного бензимидазола РУ-31 с 5-HT<sub>2A</sub> антагонистической активностью, используя биопотенциал-опосредованный подход с последующей верификацией антипсихотической активности на модели психотического расстройства, вызванного неонатальной деструкцией центрального гиппокампа.

## Методика

Для экспериментов использовали белых нелинейных крыс-самцов массой 250–290 г, выведенных в условиях вивария НЦИЛС ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. Животных содержали в стандартных условиях вивария при 12-часовом световом цикле, диапазон температур составлял 22±2°C, со свободным доступом к пище и воде. Исследования проводились в соответствии с Европейской Конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986), а также принципам надлежащей лабораторной практики (GLP) (ГОСТ 33044-2014, 2021). Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (Регистрационный номер IRB00005839 IORG0004900, справка №2024/221 от 03.04.2024).

**Электрофизиологические исследования.** Имплантация корковых электродов (фронтальная область: AP = 0,0 мм, ML = ±2,0 мм; теменная область: AP = -4,08 мм, ML = ±2,0 мм; окципитальная область: AP = -7,08 мм, ML = ±2,0 мм; референсный и заземляющий электроды располагали над обонятельной луковицей: AP = +6,6 мм, ML = ±2,0 мм), регистрация электрокортографических (ЭКоГ) сигналов и последующий анализ данных выполнялись по методике, описанной ранее [7]. Применялся перекрестный дизайн исследований, в котором каждое животное (n=46) в утренние часы получало одно вещество, выбранное случайным образом. Различные препараты вводились в разные дни, при этом между введением веществ соблюдалась перерыв, равный не менее 3 периодам полуыведения.

В исследовании проводилась оценка препаратов и экспериментальных соединений с антипсихотической активностью, включая серотонинергические вещества с иными эффектами (табл. 1). Учитывая фармакологическую гетерогенность выборки веществ, эквивалентные дозы подбирались исходя из максимальной дозы с коэффициентом пересчета с человека на крыс [10], либо использова-

лись максимальные дозы для экспериментальных веществ по литературным данным. Экспериментальное вещество РУ-31 вводилось в дозе, соответствующей ЭД80 (10 мг/кг). Итоговый датасет электрокортографических сигналов содержал записи, общей продолжительностью 20 мин для каждого вещества, полученные от различных животных.

Полученные сигналы мозговой активности обрабатывались с помощью автоэнкодера, построенного на базе сверточных нейронных сетей<sup>1</sup>. Извлеченные из сигналов признаки (являющиеся параметрами бутилочного горлышка автоэнкодера) для каждого класса веществ анализировали с помощью алгоритма UMAP [11]. На заключительном этапе сравнивали близость параметров сигналов, полученных после введения референсных и экспериментального веществ, в многомерном пространстве признаков, на основании чего делали вывод о сходствах и различиях в изменениях биоэлектрической активности мозга.

**Моделирование психоза.** На 7-й день постнатального развития крысы были распределены в группы оперированных и ложнооперированных (ЛО) животных и подвергнуты анестезии путем гипотермии (15 минут на влажном льду). Животных фиксировали в стереотаксическом аппарате. На область головы наносили лидокаин, после чего выполняли разрез для обнажения черепа. Билатерально в центральный гиппокамп (AP -3,0; ML ±3,5; DV -5,0 относительно брегмы) вводили 1,5 мкг иботеновой кислоты (Sigma, США) в объеме 0,3 мкл искусственной спинномозговой жидкости (ACSF) в группе оперированных животных со скоростью 0,15 мкл/мин. После операции животных согревали и возвращали обратно в клетку. Отлучение потомства от самки проводили на 25-й день постнатального развития.

С 35 дня животным начали вводить либо исследуемые соединения, либо физиологический раствор (контроль) на протяжении 21 дня. Животных распределили на подгруппы: 1 ( $n=9$ ) – иботеновая кислота (ИК) + физиологический раствор 10 мл/кг, внутрибрюшно (в/б); 2 ( $n=8$ ) – ИК + соединение РУ-31 10 мг/кг, в/б (ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», Россия); 3 ( $n=8$ ) – ИК + клозапин, в/б (Органика, Россия) 7,5 мг/кг; 4 ( $n=10$ ) – ЛО + физиологический раствор 10 мл/кг, в/б.

С 56 дня проводили поведенческое тестирование. Локомоторную активность оценивали в установке «Открытое поле» (квадратная аrena 97×97×40 см, освещение 50 лк), регистрируя в течение 10 минут количество пересеченных линий. Для оценки негативной симптоматики использовали тест социального взаимодействия: двух животных, ранее не контактировавших друг с другом, из одной экспериментальной группы помещали в новую для них камеру

и в течение 10 минут регистрировали элементы активного социального поведения (обнюхивание, социальный груминг, следование и наскакивание). Итоговые данные выражали как среднее время, проведенное в активном социальном поведении, для каждой пары. Когнитивные нарушения исследовали в тесте распознавания нового объекта. После фазы ознакомления с двумя идентичными объектами, через 2 и 24 часа один из них заменяли на новый. Память оценивали по коэффициенту дискриминации, который рассчитывался по формуле:  $KD = (Tn - Tz) / (Tn + Tz)$ , где  $Tn$  и  $Tz$  – время исследования нового и знакомого объекта соответственно.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы GraphPad Prism 10.1, применялась непараметрическая оценка с помощью критерия Краскела-Уоллиса и апостериорного теста Данна. Результаты исследования представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (IQR). Статистически значимыми считались различия между группами при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В ходе проведенного анализа с использованием алгоритма UMAP достигнуто успешное разделение данных на отдельные кластеры, что свидетельствует о наличии специфического влияния каждого из тестируемых психотропных веществ на электроэнцефалографические показатели (рис. 1). Полученные кластеры репрезентуют совокупности ЭКоГ сигналов, обладающие высокой степенью сходства параметров и зафиксированные с наибольшей вероятностью под воздействием одного и того же вещества.

Коэффициенты сходства, выделенные синим цветом, указывают на пары препаратов с наиболее схожими эффектами (рис. 2). Типичные антидепрессанты хлорпромазин и галоперидол продемонстрировали высокое сходство (0,837), что объясняется их антагонизмом к  $D_2$ -рецепторам. Атипичные антидепрессанты клозапин, рисперидон и кветиапин также показали высокую степень подобия (0,884–0,915), что согласуется с их полимодальным воздействием на дофаминергическую и серотонинергическую системы.

Несмотря на принадлежность к разным классам, амитриптилин и эсциталопрам проявили значительное сходство эффектов (0,731), что может быть обусловлено их влиянием на серотонинергическую передачу. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина флуоксетин и эсциталопрам продемонстрировали почти идентичные эффекты (0,964).

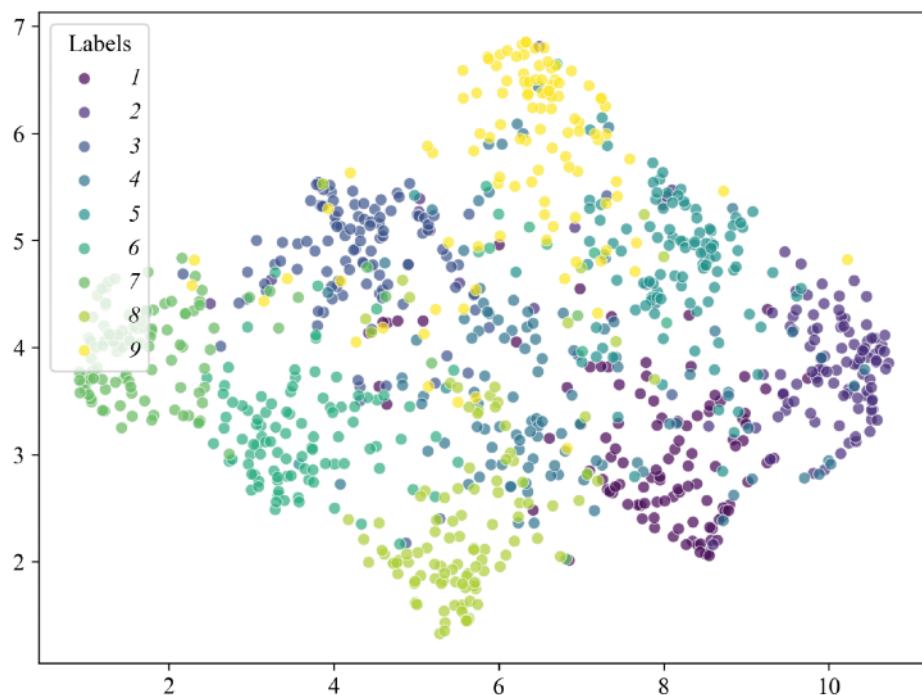
Антигистаминные препараты ципрогептадин и гидроксизин показали умеренное сходство с супрастином (0,663 и 0,745 соответственно), что объясняется их антагонизмом к  $H_1$ -рецепторам.

<sup>1</sup><https://github.com/neuroeeg/ANN4EEG>

## Список референсных веществ, использованных в электрофизиологических исследованиях

## List of reference compounds used in electrophysiological studies

| Вещество<br>Substance           | Доза (мг/кг)<br>Dose (mg/kg) | Механизм действия<br>Mechanism of action   | Дополнительные мишени Additional targets  |
|---------------------------------|------------------------------|--|---|
| Хлорпромазин<br>Chlorpromazine  | 35,0                         | Анtagонист D <sub>2</sub> рецепторов<br>D <sub>2</sub> receptor antagonist   | Анtagонист D <sub>3</sub> и D <sub>5</sub> рецепторов<br>D <sub>3</sub> and D <sub>5</sub> receptor antagonist  |
| Галоперидол<br>Haloperidol      | 3,0                          | Анtagонист D <sub>2</sub> рецепторов<br>D <sub>2</sub> receptor antagonist   | Анtagонист H <sub>1</sub> и α1-адренергических рецепторов<br>H <sub>1</sub> and α1-adrenergic receptor antagonist   |
| Клоzapин<br>Clozapine           | 15,8                         | Анtagонист 5-HT <sub>2A</sub> и D <sub>2</sub> рецепторов<br>5-HT <sub>2A</sub> and D <sub>2</sub> receptor antagonist   | Анtagонист α1-адренергических и H <sub>1</sub> рецепторов<br>α1-adrenergic and H <sub>1</sub> receptor antagonist   |
| Рисперидон<br>Risperidone       | 1,35                         | Обратный агонист 5-HT <sub>2A</sub> , 5-HT <sub>2C</sub> рецепторов;<br>Анtagонист D <sub>2</sub> рецепторов<br>Inverse agonist of 5-HT <sub>2A</sub> , 5-HT <sub>2C</sub> receptors;<br>D <sub>2</sub> receptor antagonist  | Анtagонист α1 и α2-адренергических рецепторов;<br>Обратный агонист H <sub>1</sub> рецепторов<br>α1- and α2-adrenergic receptor antagonist;<br>H <sub>1</sub> receptor inverse agonist   |
| Кветиапин<br>Quetiapine         | 17,43                        | Частичный агонист 5-HT <sub>1A</sub> рецепторов; Анtagонист 5-HT <sub>2A</sub> , 5-HT <sub>2C</sub> рецепторов; Анtagонист D <sub>2</sub> рецепторов<br>Partial agonist of 5-HT <sub>1A</sub> receptors; Antagonist of 5-HT <sub>2A</sub> , 5-HT <sub>2C</sub> receptors; D <sub>2</sub> receptor antagonist | Анtagонист 5-HT <sub>6</sub> рецепторов; Анtagонист D <sub>4</sub> , D <sub>5</sub> рецепторов; Анtagонист α1-адренергических и H <sub>1</sub> рецепторов<br>5-HT <sub>6</sub> receptor antagonist; D <sub>4</sub> and D <sub>5</sub> receptor antagonist; α1-adrenergic and H <sub>1</sub> receptor antagonist                           |
| Амитриптилин<br>Amitriptyline   | 18,9                         | Блокирует нейрональный захват серотонина (SERT) и норадреналина (NET)<br>Inhibits serotonin (SERT) and norepinephrine (NET) reuptake   | Анtagонист 5-HT <sub>2A</sub> , 5-HT <sub>2C</sub> рецепторов;<br>Анtagонист H <sub>1</sub> рецептора<br>5-HT <sub>2A</sub> and 5-HT <sub>2C</sub> receptor antagonist; H1 receptor antagonist  |
| Флуоксетин<br>Fluoxetine        | 6,7                          | Блокирует нейрональный захват серотонина (SERT)<br>Inhibits serotonin (SERT) reuptake  | Конкурентный и обратимый анtagонист 5-HT <sub>2C</sub> рецептора<br>Competitive reversible 5-HT <sub>2C</sub> receptor antagonist   |
| Пароксетин<br>Paroxetine        | 4,2                          | Селективный ингибитор нейронального захвата серотонина (SERT)<br>Selective serotonin reuptake inhibitor (SERT)   | —   |
| Эсциталопрам<br>Escitalopram    | 2,36                         | Селективный ингибитор нейронального захвата серотонина (SERT)<br>Selective serotonin reuptake inhibitor (SERT)   | Слабый анtagонист 5-HT <sub>2A</sub> , 5-HT <sub>2C</sub> , 5-HT <sub>1A</sub> , D <sub>2</sub> , H <sub>1</sub> , α1 и α2 рецепторов (клинически незначимо)<br>Weak antagonist of 5-HT <sub>2A</sub> , 5-HT <sub>2C</sub> , 5-HT <sub>1A</sub> , D <sub>2</sub> , H <sub>1</sub> , α1 and α2 receptors (clinically insignificant)        |
| Кетансерин<br>Ketanserin        | 1,0                          | Специфический анtagонист 5-HT <sub>2</sub> рецепторов<br>Specific 5-HT <sub>2</sub> receptor antagonist  | Анtagонист H <sub>1</sub> рецептора<br>H <sub>1</sub> receptor antagonist   |
| Ципрохептадин<br>Cyproheptadine | 2,7                          | Обратный агонист H <sub>1</sub> рецепторов<br>H <sub>1</sub> receptor inverse agonist  | Анtagонист M <sub>1</sub> , M <sub>2</sub> , M <sub>3</sub> -холинорецепторов;<br>Анtagонист 5-HT <sub>2A</sub> , 5-HT <sub>2B</sub> , 5-HT <sub>2C</sub> рецепторов<br>M <sub>1</sub> , M <sub>2</sub> , M <sub>3</sub> muscarinic receptor antagonist; 5-HT <sub>2A</sub> , 5-HT <sub>2B</sub> , 5-HT <sub>2C</sub> receptor antagonist |
| Гидроксизин<br>Hydroxyzine      | 25,3                         | Селективный обратный агонист H <sub>1</sub> рецепторов<br>Selective H <sub>1</sub> receptor inverse agonist  | Анtagонист 5-HT <sub>2A</sub> , D <sub>2</sub> и α1-адренергических рецепторов<br>5-HT <sub>2A</sub> , D <sub>2</sub> and α1-adrenergic receptor antagonist   |
| Суматриптан<br>Sumatriptan      | 8,3                          | Агонист 5-HT <sub>1B/1D</sub> рецепторов<br>5-HT <sub>1B/1D</sub> receptor agonist   | Слабый агонист 5-HT <sub>1A</sub><br>Weak 5-HT <sub>1A</sub> receptor agonist   |
| Ондансетрон<br>Ondansetron      | 2,7                          | Блокатор 5-HT <sub>3</sub> рецепторов<br>5-HT <sub>3</sub> receptor blocker  | Снижает рилизинг дофамина<br>Reduces dopamine release   |
| Атропин<br>Atropine             | 0,25                         | Неселективный анtagонист M-холинорецепторов<br>Nonselective muscarinic receptor antagonist   | —   |
| Супрастин<br>Suprastin          | 16,9                         | Анtagонист H <sub>1</sub> рецепторов<br>H <sub>1</sub> receptor antagonist   | —   |



**Рис. 1.** UMAP-карта распределения параметров ЭЭГ сигналов, полученных на фоне действия 9 различных психотропных веществ и спроектированных в двумерное пространство с настройками:  $n_{neighbors}=15$ ;  $min\_dist=0.1$ ;  $n_{components}=2$ ;  $metric=euclidean$ . Обозначения: 1 – клозапин; 2 – галоперидол; 3 – суматриптан; 4 – ципрохептадин; 5 – кетансерин; 6 – амитриптилин; 7 – флуоксетин; 8 – гидроксизин; 9 – ондансетрон.

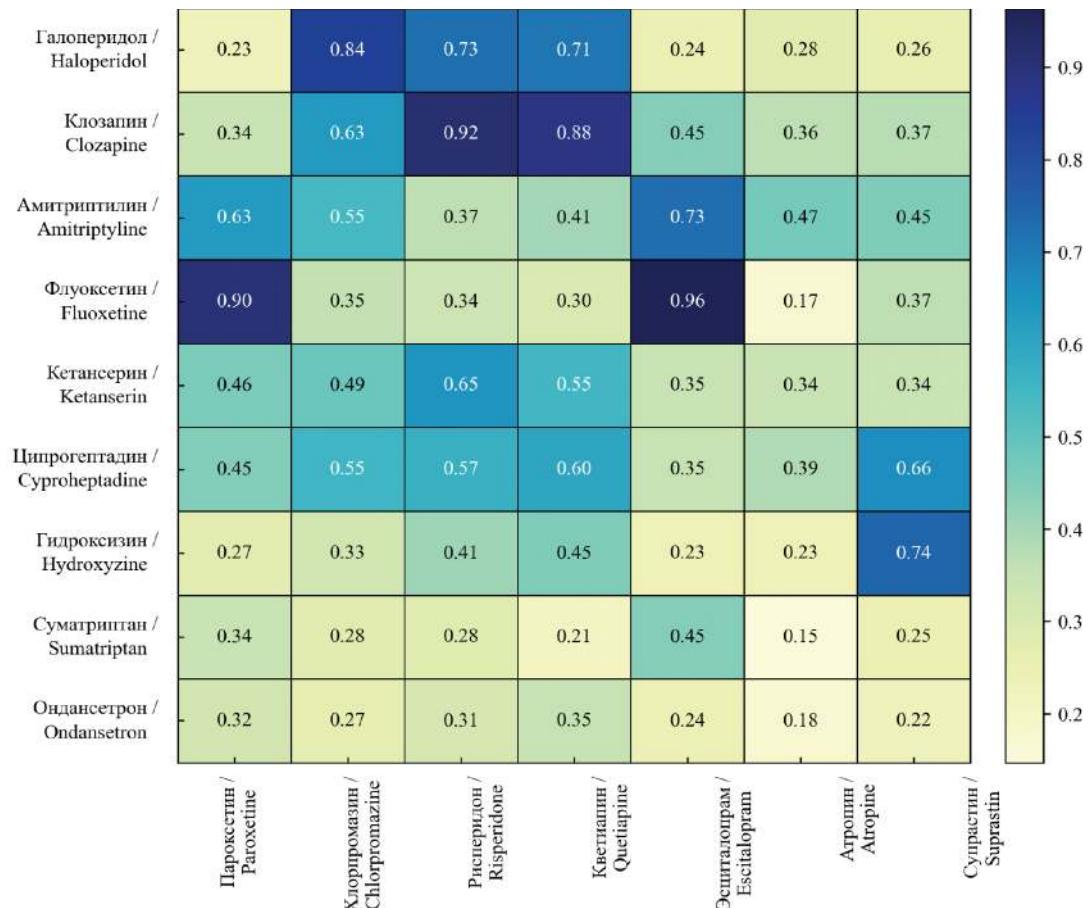
**Fig. 1.** UMAP visualization of EEG signal parameters obtained under the influence of 9 different psychotropic substances and projected into two-dimensional space with the following settings:  $n_{neighbors}=15$ ;  $min\_dist=0.1$ ;  $n_{components}=2$ ;  $metric=euclidean$ . Key: 1 – Clozapine; 2 – Haloperidol; 3 – Sumatriptan; 4 – Cyproheptadine; 5 – Ketanserin; 6 – Amitriptyline; 7 – Fluoxetine; 8 – Hydroxyzine; 9 – Ondansetron.

Производное бензимидазола РУ-31 проявило наибольшее сходство с атипичным антипсихотиком клозапином и антагонистами 5-HT<sub>2A</sub> рецепторов кетансерином и ципрохептадином, что указывает на его потенциальную нейролептическую активность (табл. 2).

Статистический анализ локомоторной активности в teste «Открытое поле» с помощью критерия Краскела-Уоллиса показал наличие значимых различий между экспериментальными группами ( $H=18,66$ ,  $p=0,0003$ ). У животных группы контроля заболевания наблюдалось значимое увеличение двигательной активности по сравнению с ложнооперированной группой ( $Me=98$ ,  $IQR=50$ ;  $p<0,01$ ) (рис. 3, а/а). Соединение РУ-31 приводило к снижению данного показателя ( $Me=58$ ,  $IQR=38,75$ ;  $p<0,05$ ), равно как и применение препарата сравнения клозапина ( $Me=47$ ,  $IQR=40$ ;  $p<0,01$ ), по сравнению с животными, не получавшими лечение (рис. 3, а/а). Наблюдаемое снижение локомоторной активности под действием как РУ-31, так и клозапина может свидетельствовать об их потенциальной антипсихотической активности в данной экспериментальной модели.

В teste на социальное взаимодействие также были выявлены статистически значимые межгрупповые различия (критерий Краскела-Уоллиса,  $H=19,26$ ,  $p=0,0002$ ). В частности, у животных с моделью психоза наблюдалось статистически значимое снижение времени, проведенного в активном социальном поведении, по сравнению с группой негативного контроля ( $Me=153,8$ ,  $IQR=62,6$ ;  $p<0,001$ ) (рис. 3, б/б). Соединение РУ-31 у оперированных животных приводило к статистически значимому увеличению времени социального взаимодействия ( $Me=227,6$ ,  $IQR=59,5$ ;  $p<0,05$ ), в то время как клозапин не оказал статистически значимого влияния на данный показатель ( $Me=152,8$ ,  $IQR=91,4$ ;  $p>0,05$ ) по сравнению с животными, не получавшими лечение (рис. 3, б/б). Полученные результаты указывают на способность соединения РУ-31 ослаблять негативную симптоматику в данной экспериментальной модели психоза, что проявляется в улучшении социального взаимодействия животных.

При анализе коэффициента дискриминации в teste на распознавание нового объекта не было обнаружено значимых различий между группами в фазе кратковремен-



**Рис. 2.** Относительная близость кластеров ЭЭГ-сигналов в параметрическом пространстве. Коэффициенты сходства безразмерны, относительны и вычисляются как расстояния между кластерами в 80-мерном пространстве бутылочного горлышка автоэнкодера. По вертикали отмечены лекарственные препараты обучающей выборки, по горизонтали – валидационные препараты.

**Fig. 2.** Relative proximity of EEG signal clusters in parametric space. Similarity coefficients are dimensionless, relative and are calculated as distances between clusters in the 80-dimensional bottleneck space of the autoencoder. Training sample drugs are marked vertically, validation samples are marked horizontally.

Таблица 2/Table 2

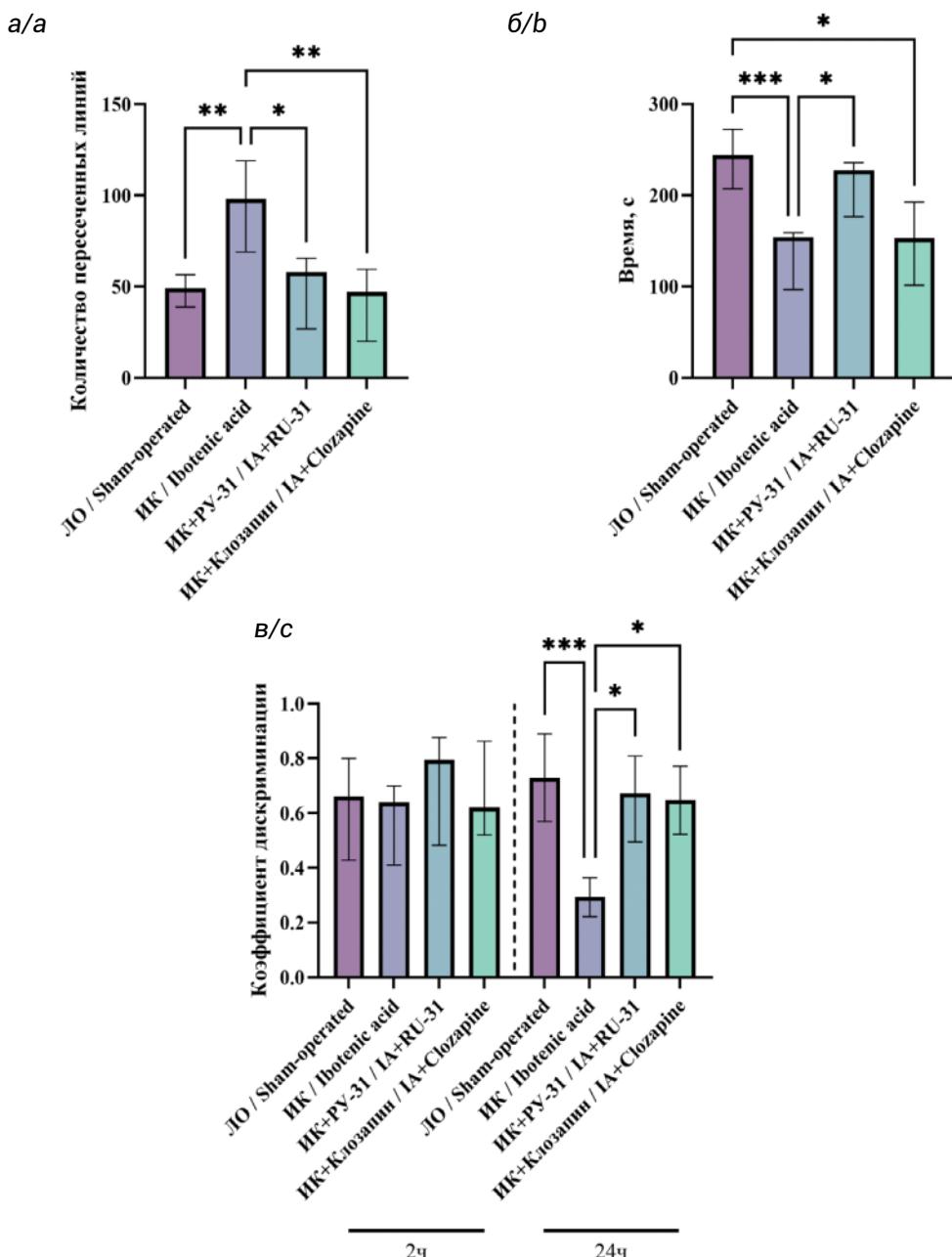
**Сходство изменений биоэлектрической активности мозга (коэффициент от 0 до 1) на фоне действия соединения РУ-31 и различных психотропных средств**

**Similarity of changes in brain bioelectrical activity (coefficient from 0 to 1) induced by RU-31 and various psychotropic drugs**

| Соединение<br>Compound | Галоперидол<br>Haloperidol | Клозапин<br>Clozapine | Амитриптилин<br>Amitriptyline | Флуоксетин<br>Fluoxetine | Кетансерин<br>Ketanserin | Ципрофентадин<br>Cypromertadine | Гидроксизин<br>Hydroxyzine | Суматриптан<br>Sumatriptan | Ондансетрон<br>Ondansetron |
|------------------------|----------------------------|-----------------------|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| РУ-31<br>RU-31         | 0,585                      | 0,764                 | 0,572                         | 0,452                    | 0,756                    | 0,674                           | 0,567                      | 0,241                      | 0,269                      |

ного удержания (критерий Краскела-Уоллиса,  $H=2,139$ ,  $p=0,54$ ). Однако в фазе долговременного удержания была выявлена статистически значимая межгрупповая раз-

ница ( $H=16,64$ ,  $p=0,0008$ ). У животных с моделью психоза наблюдалось статистически значимое снижение КД по сравнению с ложнооперированной группой ( $Me=0,29$ ,



**Рис. 3.** Влияние соединения РУ-31 (10 мг/кг, в/б) и клозапина (7,5 мг/кг, в/б) на локомоторную активность (а), социальное взаимодействие (б) и память (в) крыс на модели неонатального разрушения вентрального гиппокампа.

**Fig. 3.** Effect of the compound RU-31 (10 mg/kg, i.p.) and clozapine (7,5 mg/kg, i.p.) on locomotor activity (a), social interaction (b), and memory (c) in rats in the neonatal ventral hippocampal lesion model.

IQR=0,14;  $p<0,001$ ) (рис. 3, в/с). В свою очередь, РУ-31 и клозапин в фазе долговременного удержания значимо увеличивали КД у животных по сравнению с животными, не получавшими лечения (Ме=0,73, IQR=0,34 для РУ-31; Ме=0,68, IQR=0,32 для клозапина;  $p<0,05$ ) (рис. 3, в/с).

Полученные данные свидетельствуют, что повреждение вентрального гиппокампа иботеновой кислотой избирательно нарушает процессы удержания информации при длительной (24 ч) задержке, не затрагивая их при короткой (2 ч) задержке. РУ-31 и клозапин

продемонстрировали способность корректировать эти нарушения, улучшая показатели долговременного удержания информации у животных с моделированным психозом.

## Обсуждение

В ходе проведенного исследования была изучена антипсихотическая активность нового производного бензимидазола РУ-31 с 5-HT<sub>2A</sub> антагонистической активностью с использованием комплексного подхода, включающего анализ изменений биоэлектрической активности мозга и поведенческое тестирование на модели психотического расстройства, вызванного неонатальной деструкцией вентрального гиппокампа.

Анализ изменений биоэлектрической активности мозга с использованием алгоритма UMAP позволил успешно разделить данные на отдельные кластеры, соответствующие различным психотропным веществам. Пространственное расположение кластеров относительно друг друга может служить индикатором сходства или различия физиологических и психотропных эффектов, оказываемых различными веществами. Близкое расположение кластеров на графике (рис. 1) указывает на наличие общих фармакологических эффектов и механизмов воздействия соответствующих веществ на центральную нервную систему, в то время как изолированное положение кластера свидетельствует об уникальности или значительном отличии эффектов данного вещества на головной мозг по сравнению с другими исследуемыми соединениями. Анализ внутренней структуры кластеров, а именно равномерность распределения и плотность точек внутри каждого из них, позволяет оценить стабильность и воспроизводимость воздействия каждого вещества на ЭЭГ показатели. Большая плотность и равномерность распределения точек внутри кластера указывают на устойчивость и повторяемость реакций головного мозга на введение данного вещества, в то время как рассредоточенность точек свидетельствует о значительной вариабельности ответов между различными субъектами или экспериментальными сессиями.

Сравнительный анализ показал высокую степень сходства эффектов РУ-31 с клозапином, а также с кетансерином [12] и ципрогептадином [13], известными антагонистами 5-HT<sub>2A</sub> рецепторов. Этот результат указывает на ключевую роль серотонинергической системы в механизме действия РУ-31. Примечательно, что сходство с клозапином, обладающим полимодальным механизмом действия [14], может говорить о более сложном фармакологическом профиле РУ-31. Нельзя исключать возможность взаимодействия соединения РУ-31 с дополнительными фармакологическими мишенями, участвующими в патогенезе психоза.

В поведенческих экспериментах на модели психоза, вызванного неонатальным разрушением вентрального гиппокампа, РУ-31 продемонстрировал выраженную антипсихотическую активность. В тесте «Открытое поле» соединение РУ-31 значительно снижало гиперлокомоцию у животных с психозом на уровне, сопоставимом с клозапином. Гиперлокомоция у грызунов рассматривается как аналог позитивной симптоматики психоза у человека, поэтому нормализация локомоторной активности под действием РУ-31 указывает на его способность купировать психотические проявления [15, 16].

Важным аспектом антипсихотической активности является влияние на негативную симптоматику, которая часто резистентна к терапии традиционными нейролептиками [17]. В тесте на социальное взаимодействие РУ-31 продемонстрировал способность улучшать социальное поведение у животных с моделированным психозом. Этот результат является особенно важным, поскольку нарушения социального взаимодействия представляют собой одну из ключевых характеристик негативной симптоматики. Примечательно, что клозапин в данном исследовании не оказывал статистически значимого влияния на социальное взаимодействие, что согласуется с ранее полученными данными [18, 19] и может свидетельствовать о преимуществах РУ-31 в коррекции негативных симптомов. Однако, необходимы дальнейшие исследования с использованием более широкого спектра поведенческих тестов для подтверждения этого предположения.

В тесте распознавания нового объекта было показано, что неонатальное разрушение вентрального гиппокампа приводит к нарушениям долговременного удержания информации [20]. Этот результат подтверждает важную роль вентрального гиппокампа в процессах консолидации памяти. Как соединение РУ-31, так и клозапин эффективно восстанавливали показатели памяти в фазе долговременного удержания у животных с моделированным психозом. Аналогичный эффект был показан для рисперидона в ранее проведенных исследованиях [21]. Улучшение когнитивных функций под действием антипсихотических препаратов является важным клиническим аспектом, поскольку когнитивные нарушения значительно снижают качество жизни пациентов с шизофренией. Таким образом, способность РУ-31 корректировать когнитивный дефицит является дополнительным аргументом в пользу его потенциальной эффективности в лечении психотических расстройств.

## Заключение

Использование комплексного подхода, включавшего анализ изменений биоэлектрической активности мозга и поведенческое тестирование у крыс с психотическим расстройством, вызванным неонатальной деструкцией

цией вентрального гиппокампа, позволило подтвердить антипсихотический потенциал производного бензимидазола РУ-31 с антагонистической активностью в отношении 5-HT<sub>2A</sub>-рецепторов. Соединение РУ-31 проявило сходство с антагонистами 5-HT<sub>2A</sub>-рецепторов клозапином и кетансерином, что свидетельствует о значительной роли серотонинергической системы в его действии. Поведенческие тесты продемонстрировали высокую эффективность соединения РУ-31 в коррекции как позитивных, так и негативных симптомов, а также когнитивных нарушений, характерных для шизофрении, что указывает на его перспективность в качестве средства для лечения психотических расстройств, в том числе резистентных к традиционной терапии.

### Литература (п.п. 1-6; 11-21 см. References)

7. Калитин К.Ю., Невзоров А.А., Спасов А.А., Муха О.Ю. Распознавание эффектов и механизма действия препаратов на основе анализа внутрчерепной ЭЭГ с помощью методов глубокого обучения. *Компьютерные исследования и моделирование*. 2024; 16(3): 755-72. <https://doi.org/10.20537/2076-7633-2024-16-3-755-772>
8. Агацарская Я.В., Яковлев Д.С., Мальцев Д.С., Семенова Ю.В., Салихов Д.А., Султанова К.Т. и др. Нейрорецепторные эффекты антимигренозного агента 9-диэтиламиноэтил-2-(4-метоксифенил) имидазол[1,2-а] бензимидазола. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2019; 16(1): 120-24. [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2019-1\(69\)-120-124](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2019-1(69)-120-124)
9. Калитин К.Ю., Спасов А.А., Муха О.Ю. Дизонтогенетические и травматические модели шизофрении на грызунах. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2024; 20(4): 28-36. <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-4-28-36>
10. Гуськова Т.А. Доклиническое токсикологическое изучение лекарственных средств как гарантия безопасности проведения их клинических исследований. *Токсикологический вестник*. 2010; 5: 2-5.
6. Sysoev Y.I., Okovityi S.V. Prospects of Electrocorticography in Neuropharmacological Studies in Small Laboratory Animals. *Brain Sci.* 2024; 14(8): 772. <https://doi.org/10.3390/brainsci14080772>
7. Kalitin K.Y., Nevzorov A.A., Spasov A.A., Mukha O.Y. Deep learning analysis of intracranial EEG for recognizing drug effects and mechanisms of action. *Komp'yuternye issledovaniya i modelirovaniye*. 2024; 16(3): 755-72. <https://doi.org/10.20537/2076-7633-2024-16-3-755-772> (In Russian)
8. Agatsarskaya Ya.V., Yakovlev D.S., Maltsev D.S., Semenova Y.V., Salikhov D.A., Sultanova K.T. Neuroreceptorological effects of antimigraine agent 9-diethyl-2-(4-methoxyphenyl)imidazo[1,2-a] benzimidazol. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2019; 16(1): 120-24. [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2019-1\(69\)-120-124](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2019-1(69)-120-124) (In Russian)
9. Kalitin K.Y., Spasov A.A., Mukha O.Y. Developmental and lesion models of schizophrenia in rodents. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2024; 20(4): 28-36. <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-4-28-36> (In Russian)
10. Guskova T.A. Preclinical toxicological study of drugs as a guarantee of their safe clinical investigations, *Toksikologicheskii vestnik*. 2010; 5: 2-5. (In Russian)
11. McInnes L., Healy J., Melville J. UMAP: Uniform Manifold Approximation and Projection. *Journal of Open Source Software*. 2018; 3(29): 861. <https://doi.org/10.21105/joss.00861>
12. Holze F., Madsen M.K., Svarer C., Gillings N., Stenbaek D.S., Rudin D. Ketanserin exhibits dose- and concentration-proportional serotonin 2A receptor occupancy in healthy individuals: Relevance for psychedelic research. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2024; 88: 43-8. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2024.07.003>
13. Jacobs E.T., Akers K.G., Vohra V., King A.M. Cyproheptadine for Serotonin Toxicity: an Updated Systematic Review and Grading of Evidence. *Curr Emerg Hosp Med Rep*. 2020; 8: 151-59. <https://doi.org/10.1007/s40138-020-00222-5>
14. de Bartolomeis A., Vellucci L., Barone A., Manchia M., De Luca V., Iassevoli F. Clozapine's multiple cellular mechanisms: What do we know after more than fifty years? A systematic review and critical assessment of translational mechanisms relevant for innovative strategies in treatment-resistant schizophrenia. *Pharmacol Ther*. 2022; 236: 108236. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2022.108236>
15. Ouhaz Z., Ba-M'hamed S., Bennis M. Haloperidol treatment at pre-exposure phase reduces the disturbance of latent inhibition in rats with neonatal ventral hippocampus lesions. *C R Biol*. 2014; 337(10): 561-70. <https://doi.org/10.1016/j.crvi.2014.07.005>
16. Feifel D., Shilling P.D. Modeling Schizophrenia in Animals. In *Animal Models for the Study of Human Disease*. 2<sup>nd</sup>. [s.l.] Ed by Conn P.M. Elsevier; 2017. 587-617 pp. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809468-6.00023-1>
17. Căpățină O.O., Micluța I.V., Fadgyas-Stănculete M. Current perspectives in treating negative symptoms of schizophrenia: A narrative review (Review). *Exp Ther Med*. 2021; 21(3): 276. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.9707>
18. Becker A., Grecksch G. Haloperidol and clozapine affect social behaviour in rats postnatally lesioned in the ventral hippocampus. *Pharmacol Biochem Behav*. 2003; 76(1): 1-8. [https://doi.org/10.1016/s0091-3057\(03\)00139-4](https://doi.org/10.1016/s0091-3057(03)00139-4)
19. Rueter L.E., Ballard M.E., Gallagher K.B., Basso A.M., Curzon P., Kohlhaas K.L. Chronic low dose risperidone and clozapine alleviate positive but not negative symptoms in the rat neonatal ventral hippocampal lesion model of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004; 176(3-4): 312-19. <https://doi.org/10.1007/s00213-004-1897-4>

### References

1. McCutcheon R.A., Reis Marques T., Howes O.D. Schizophrenia-An Overview. *JAMA Psychiatry*. 2020; 77(2): 201-10. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.3360>
2. Mosolov S.N., Yaltonskaya P.A. Primary and Secondary Negative Symptoms in Schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2022; 12: 766692. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.766692>
3. Correll C.U., Schoeler N.R. Negative Symptoms in Schizophrenia: A Review and Clinical Guide for Recognition, Assessment, and Treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020; 16: 519-34. <https://doi.org/10.2147/ndt.s225643>
4. Quednow B.B., Geyer M.A., Halberstadt A.L. Serotonin and schizophrenia. In Müller C.P., Jacobs B.L. (Eds.). *Handbook of the behavioral and neurobiology of serotonin*. Elsevier Academic Press. 2010; 585-620. [https://doi.org/10.1016/S1569-7339\(10\)70102-8](https://doi.org/10.1016/S1569-7339(10)70102-8)
5. Kantrowitz J.T. Targeting Serotonin 5-HT<sub>2A</sub> Receptors to Better Treat Schizophrenia: Rationale and Current Approaches. *CNS Drugs*. 2020; 34(9): 947-59. <https://doi.org/10.1007/s40263-020-00752-2>

20. Apam-Castillejos D.J., Tendilla-Beltrán H., Vázquez-Roque R.A., Vázquez-Hernández A.J., Fuentes-Medel E., García-Dolores F., et al. Second-generation antipsychotic olanzapine attenuates behavioral and prefrontal cortex synaptic plasticity deficits in a neurodevelopmental schizophrenia-related rat model. *J Chem Neuroanat.* 2022; 125: 102166. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2022.102166>

21. Tendilla-Beltrán H., Garcés-Ramírez L., Martínez-Vásquez E., Nakakawa A., Gómez-Villalobos M.J., Flores G. Differential Effects of Neonatal Ventral Hippocampus Lesion on Behavior and Corticolimbic Plasticity in Wistar-Kyoto and Spontaneously Hypertensive Rats. *Neurochem Res.* 2024; 49(4): 959-79. <https://doi.org/10.1007/s11064-023-04074-9>

**Сведения об авторах:**

**Калитин Константин Юрьевич**, канд. мед. наук, доцент каф. фармакологии и биоинформатики ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; ст. науч. сотр. лаб. метаботропных лекарственных средств НЦИЛС ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; ст. науч. сотр. лаб. «Синаптическая биология» (Приоритет-2030) ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет»;

**Муха Ольга Юрьевна**, ассистент каф. фармакологии и биоинформатики ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; мл. науч. сотр. лаб. метаботропных лекарственных средств НЦИЛС ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России;

**Войнов Виктор Борисович**, доктор биол. наук, глав. науч. сотр. лаб. «Синаптическая биология» (Приоритет-2030) ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет».