

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-133-141>
УДК 547.785.51:615.214-092.9

Антипсихотическая активность производного бензимидазола РУ-31 на моделях психоза у крыс

К.Ю. Калитин^{1, 2, 3}, О.Ю. Муха^{1, 2}

¹ Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России), 400131, Российская Федерация, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

² Научный центр инновационных лекарственных средств Волгоградского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации (НЦИЛС, ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России), 400087, Российская Федерация, Волгоград, ул. Новороссийская, 39

³ Южный федеральный университет (ЮФУ), 344006, Российская Федерация, Ростов-на-Дону, ул. Большая Садовая, 105/42

Аннотация

Шизофрения представляет собой сложное психическое расстройство, характеризующееся нарушениями когнитивных функций, эмоциональной регуляции и поведения. Особый интерес представляют селективные антагонисты 5-HT_{2A}-рецепторов как потенциальные антипсихотические средства, обладающие более благоприятным профилем безопасности по сравнению с традиционными нейролептиками.

Цель: исследование нейрофизиологических и поведенческих эффектов селективного антагониста 5-HT_{2A}-рецепторов РУ-31 в сравнении с клозапином на моделях шизофреноподобных нарушений, индуцированных кетамином и неонатальным повреждением вентрального гиппокампа (ГПК).

Материал и методы. В экспериментах использовались половозрелые белые крысы-самцы массой 250–290 г. Локальные полевые потенциалы (LFP) регистрировались в медиальной префронтальной коре (мПФК) и ГПК после введения кетамина (20 мг/кг) с последующим введением клозапина (7,5 мг/кг) или соединения РУ-31 (10 мг/кг). Выполнялся спектральный анализ сигналов. Для оценки функциональной связанности между мПФК и ГПК рассчитывался взвешенный индекс фазовой задержки (wPLI). Поведенческие нарушения оценивались в тестах апоморфин-индуцированной стереотипии, предпочтения сахарозы и отсроченного чередования в Т-образном лабиринте у крыс с неонатальным разрушением вентрального ГПК.

Результаты. Инъекция кетамина вызвала выраженные изменения нейрофизиологических параметров, включая гиперсинхронизацию в мПФК (увеличение мощности в дельта-, тета-, альфа- и гамма-частотных диапазонах, $p < 0,05$) и десинхронизацию в ГПК (снижение мощности альфа- и бета-частотных диапазонов, $p < 0,05$), а также функциональной связанности между этими областями ($p < 0,05$). В отличие от клозапина соединение РУ-31 проявляло нормализующее действие на спектральные характеристики сигналов и функциональную коннективность. Поведенческие тесты показали, что оба соединения уменьшали выраженность стереотипии, ангедонии и когнитивных нарушений.

Заключение. Селективный антагонист 5-HT_{2A}-рецепторов РУ-31 оказался эффективным в восстановлении нейрофизиологических и поведенческих изменений, связанных с шизофреноподобными состояниями. Его влияние на функциональную связанность и когнитивные параметры подчеркивает важность серотонинергической модуляции в патогенезе и терапии психотических расстройств.

Ключевые слова: шизофрения; кетамин; неонатальное повреждение вентрального гиппокампа; функциональная коннективность; LFP; 5-HT_{2A}-рецепторы; когнитивные нарушения.

Финансирование: работа выполнена без задействования грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций.

Соответствие принципам этики: исследование выполнено в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики и Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях, и одобрено локальным этическим комитетом Волгоградского государственного медицинского университета (регистрационный номер IRB00005839 IORG0004900, справка № 2024/221 от 03.04.2024 г.).

Для цитирования: Калитин К.Ю., Муха О.Ю. Антипсихотическая активность производного бензимидазола РУ-31 на моделях психоза у крыс. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2025;40(2):133–141. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-133-141>

Antipsychotic activity of benzimidazole derivative RU-31 in rat models of psychosis

Konstantin Yu. Kalitin^{1, 2, 3}, Olga Yu. Mukha^{1, 2}

¹ Volgograd State Medical University (VolgSMU), 1, Pavshikh Bortsov Squ., Volgograd, 400131, Russian Federation

² Scientific Center for Innovative Drugs of Volgograd State Medical University (SCID, VolgSMU), 39, Novorossiyskaya Str., Volgograd, 400087, Russian Federation

³ Southern Federal University (SFU), 105/42, Bolshaya Sadovaya Str., Rostov-on-Don, 344006, Russian Federation

Abstract

Schizophrenia is a complex mental disorder characterized by disturbances in cognitive functions, emotional regulation, and behavior. Selective 5-HT_{2A} receptor antagonists are of particular interest as potential antipsychotic agents due to their more favorable safety profile compared to traditional neuroleptics.

Aim: To compare the neurophysiological and behavioral effects of the selective 5-HT_{2A} receptor antagonist RU-31 and clozapine in ketamine and neonatal ventral hippocampal lesion (NVHL) models of schizophrenia.

Material and Methods. Adult male white rats weighing 250-290 g were used in the experiments. Local field potentials (LFP) were recorded in the medial prefrontal cortex (mPFC) and hippocampus (Hipp) following ketamine administration (20 mg/kg) and subsequent treatment with either clozapine (7,5 mg/kg) or RU-31 (10 mg/kg). Spectral analysis of the signals was performed. The weighted phase lag index (wPLI) was calculated to assess the functional connectivity between the mPFC and Hipp. Behavioral impairments were assessed using the apomorphine-induced stereotypy test, the sucrose preference test, and the delayed spatial alternation task in a T-maze in rats with ventral hippocampus lesions.

Results. Ketamine injection induced significant neurophysiological changes. These included hypersynchronization in the mPFC, evidenced by increased power in the delta, theta, alpha, and gamma frequency ranges ($p < 0.05$), and desynchronization in the Hipp, indicated by decreased power in the alpha and beta frequency ranges ($p < 0.05$). Additionally, there was a decrease in functional connectivity between these brain areas ($p < 0.05$). In contrast to clozapine, compound RU-31 exhibited a normalizing effect on the spectral characteristics of signals and functional connectivity. Behavioral tests showed that both compounds reduced the severity of stereotypy, anhedonia, and cognitive impairment.

Conclusion. The selective 5-HT_{2A} receptor antagonist RU-31 was effective in reversing neurophysiological and behavioral changes associated with schizophrenia-like conditions. Its effect on functional connectivity and cognitive parameters emphasizes the importance of serotonergic modulation in the pathogenesis and treatment of psychotic disorders.

Keywords:	schizophrenia; ketamine; neonatal ventral hippocampal lesion; functional connectivity; LFP; 5-HT _{2A} receptors; cognitive impairment.
Funding:	the work was carried out without the use of grants or financial support from public, non-profit and commercial organizations.
Compliance with ethical standards:	the study was conducted in accordance with the principles of Good Laboratory Practice and the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes and was approved by the Local Ethics Committee of Volgograd State Medical University (registration number IRB00005839 IORG0004900, Minutes No. 2024/221 dated April 3, 2024).
For citation:	Kalitin K.Yu., Mukha O.Yu. Antipsychotic activity of benzimidazole derivative RU-31 in rat models of psychosis. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(2):133–141. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-2-133-141

Введение

Шизофрения и другие психотические расстройства сопровождаются выраженными изменениями нейрональной активности [1], которые проявляются в нарушении функциональной связанности между медиальной префронтальной корой (мПФК), гиппокампом (ГПК) и другими структурами лимбической системы [2, 3]. Указанные области мозга играют ключевую роль в регуляции высших когнитивных функций и эмоций [4]. Несмотря на значительные достижения в области психофармакологии, разработка новых терапевтических стратегий, направ-

ленных на коррекцию психических нарушений, остается актуальной задачей.

Современные представления о патогенезе психотических расстройств основываются на гипотезе нарушения баланса между возбуждающей и тормозной нейротрансмиссией. Глутаматергическая гипотеза шизофрении предполагает, что гипофункция рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA) приводит к дисбалансу в работе нейрональных сетей и нарушению нейропластичности [5]. В этой связи антагонисты NMDA-рецепторов, такие как кетамин, широко используются для моделиро-

вания психоза у экспериментальных животных. Применение таких моделей позволяет не только исследовать патофизиологические механизмы, но и тестировать потенциал новых фармакологических соединений для лечения психотических расстройств. В качестве альтернативной модели выполнялась неонатальная деструкция вентрального гиппокампа, которая приводила к нарушениям поведения, аналогичным тем, что наблюдаются при шизофрении. Это подтверждается данными о вовлеченности ГПК в патогенез заболевания [6].

Важным аспектом современных исследований является разработка соединений с высокой избирательностью к отдельным нейротрансмиттерным системам. В частности, антагонисты 5-HT_{2A}-рецепторов, такие как РУ-31, представляют интерес как перспективные агенты для коррекции психотических нарушений. Препарат клозапин, относящийся к группе атипичных антипсихотиков, уже доказал свою эффективность в устранении ряда симптомов шизофрении, однако его клиническое применение связано с высоким риском побочных эффектов [7]. В этой связи поиск новых соединений, оказывающих сравнимые с клозапином механизмы нейролептического действия, но обладающих более благоприятным профилем побочных эффектов, остается важным направлением.

Электрофизиологические методы исследования важны для понимания нейробиологических механизмов шизофрении и действия антипсихотических препаратов [8]. Основными подходами являются регистрация вызванных потенциалов (ERP), электроэнцефалография (ЭЭГ) и магнитоэнцефалография (МЭГ) [9]. Исследования показывают, что при шизофрении наблюдаются характерные изменения в компонентах P50, N100 и P300-вызванных потенциалов, что отражает нарушения в обработке сенсорной информации и когнитивных процессах [10]. Особое внимание уделяется негативности рассогласования (MMN); этот параметр значительно снижен у пациентов с шизофренией и может служить потенциальным биомаркером заболевания [11]. Регистрация локальных полевых потенциалов (LFP) в различных областях мозга позволяет детально исследовать нарушения осцилляционной активности при шизофрении. Важными маркерами заболевания являются изменения в гамма- (30–80 Гц) и тета- (4–8 Гц) ритмах, которые также связаны с когнитивными нарушениями [12]. Анализ функциональной связности между различными областями мозга позволяет отслеживать нарушения в синхронизации нейронных сетей.

В данной работе проводили регистрацию LFP и анализ функциональной связности на основе взвешенного индекса фазовой синхронизации (wPLI). С помощью данных методов выполняли оценку влияния исследуемых соединений на нейрональные процессы в мПФК и ГПК, играющих критическую роль в реализации когнитивных функций.

Дополнительную оценку эффектов осуществляли с помощью комплекса поведенческих тестов, включающих исследование апоморфин-индуцированной стереотипии, предпочтения сахарозы и отсроченного чередования. Выбор данных поведенческих тестов обусловлен необходимостью комплексной оценки влияния исследуемого соединения РУ-31 на различные аспекты психопатологии, релевантные шизофрении. Апоморфин-индуцированная стереотипия моделирует позитивную симптоматику, а именно двигательные нарушения, позволяя оценить

антипсихотический потенциал соединения. Предпочтение сахарозы используется для оценки ангедонии, ключевого негативного симптома, связанного со снижением мотивации и удовольствия. Отсроченное чередование, в свою очередь, характеризует когнитивные функции, в частности рабочую память, которая часто нарушена при шизофрении. Интеграция электрофизиологических и поведенческих методов исследования позволяет не только подтвердить терапевтический потенциал соединения РУ-31, но также уточнить специфические механизмы его действия, что создает основу для разработки инновационных терапевтических стратегий в области психофармакологии.

Цель исследования: изучение влияния соединения РУ-31 и клозапина на нейрофизиологические, поведенческие и когнитивные нарушения, индуцированные кетамином и путем неонатального повреждения вентрального ГПК (NLVH).

Материал и методы

Электрофизиологические эксперименты, включающие регистрацию LFP, проводили на половозрелых белых крысах-самцах ($n = 20$) в возрасте 4–5 мес. с массой тела 250–290 г. Моделирование психоза осуществляли на крысах-самцах ($n = 35$), отобранных на 7-е сутки постнатального развития. Животных содержали в стандартных условиях вивария с 12-часовым световым циклом и температурным режимом 22 ± 2 °C, обеспечивая свободный доступ к полнорационному гранулированному корму (ГОСТ Р 50258-92) и воде. Все эксперименты выполняли в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для научных целей, а также с принципами надлежащей лабораторной практики (GLP) (ГОСТ 33044-2014, 2021).

Имплантиацию электродов из нержавеющей стали ($\varnothing 0,1$ мм) проводили под хлоралгидратным наркозом (400 мг/кг, в/б). После исчезновения роговичного рефлекса крыс фиксировали в стереотаксическом аппарате, стоматологическим буром в черепе продельвались отверстия ($\varnothing 1$ мм), электроды размещали в соответствии со стереотаксическим атласом в правое полушарие мозга: мПФК – AP = +3,2 мм, ML = +0,6 мм, DV = 3,0 мм; ГПК – AP = –4,9 мм, ML = +4,8 мм, DV = 6,0 мм. Электроды фиксировали к черепу самоотвердевающей пластмассой (Белакрил-Э ХО, Россия) и двумя винтами из нержавеющей стали.

В данном исследовании были изучены особенности влияния клозапина ($n = 10$) и соединения РУ-31 ($n = 10$) на кетамин-индуцированные нейрофизиологические нарушения (рис. 1).

Перед введением фармакологических агентов регистрировали фоновую электрокортикографическую активность на протяжении 10 мин. Затем внутрибрюшинно вводили кетамин (20 мг/кг; ФГУП «Московский эндокринный завод», Россия) и через 20 мин регистрировали мозговую активность (10 мин). После этого вводили внутрибрюшинно клозапин (7,5 мг/кг; Органика, Россия) или соединение РУ-31 (10 мг/кг; НИИ физической и органической химии, ЮФУ, Россия) и через 20 мин фиксировали биоэлектрическую активность на протяжении 10 мин. Запись сигналов осуществляли с использованием лабораторного электроэнцефалографа NVX-36 (МКС, Россия) монополярным монтажом, импеданс электродов < 5 кОм.

Обработку сигналов и расчет спектральных характе-

Таймлайн эксперимента

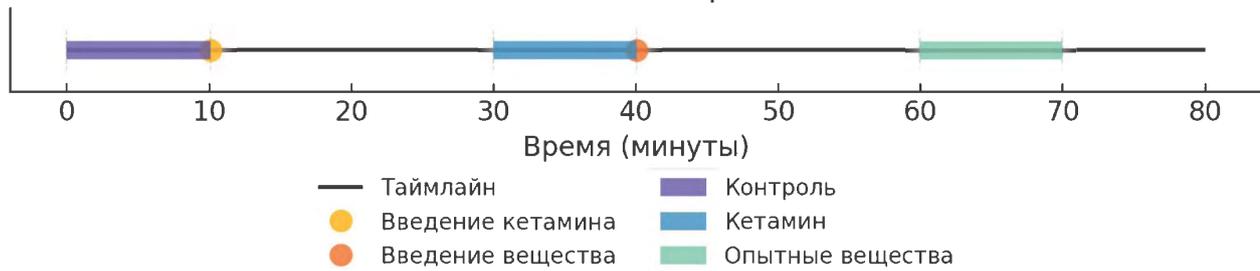


Рисунок 1. Схема электрофизиологических исследований. Точками показано время введения веществ, цветными линиями отмечены периоды регистрации биоэлектрической активности мозга крыс

Figure 1. Timeline of electrophysiological experiments. Dots indicate substance administration times; colored lines represent periods of brain activity recording in rats

ристик, а также взвешенного индекса фазовой задержки (wPLI) проводили с использованием Python (v.3.11.3) и пакета MNE Python (v.1.6.1). Для фильтрации сигнала применяли FIR-фильтр с полосой пропускания от 0,5 до 50 Гц, а для удаления артефактов – метод независимых компонент. Спектральный анализ осуществляли методом прямого дискретного преобразования Фурье для частотных диапазонов: дельта (0,5–4 Гц), тета (4–8 Гц), альфа (8–12 Гц), бета (12–30 Гц), гамма (30–50 Гц). Для анализа wPLI использовали те же диапазоны частот.

Чтобы оценить функциональную связанность между сигналами с мПФК и ГПК использовали взвешенный индекс фазовой задержки (wPLI). Расчет wPLI между электродами проводили с использованием пакета программного обеспечения MNE Python v.1.6.1 (BSD-3-Clause license) для следующих частотных диапазонов: дельта (0,5–4 Гц), тета (4–8 Гц), альфа (8–12 Гц), бета (12–30 Гц) и гамма (30–50 Гц).

При моделировании психоза методом неонатальной деструкции вентрального ГПК (NLVH) на 7-е сутки постнатального развития крыс распределяли на опытные группы и группу ложного оперативного вмешательства (ЛО). Животных подвергали гипотермии на влажном льду в течение 15 мин, после чего нанесли лидокаин и выполнили разрез для обнажения черепа. В рамках модели NLVH в вентральный ГПК вводили 1,5 мкг иботеновой кислоты (ИК) (Sigma, США) в 0,3 мкл искусственной спинномозговой жидкости (ACSF) со скоростью 0,15 мкл/мин. После процедуры животных согревали и возвращали в клетки, а на 25-й день проводили отлучение от самки.

С 35-го дня на протяжении 21 дня крысы получали исследуемые соединения или физиологический раствор. В зависимости от этого животные были разделены на следующие группы: 1-я группа ($n = 10$) – крысы получали ИК + физиологический раствор (10 мл/кг, в/б); 2-я группа ($n = 9$) – ИК + РУ-31 (10 мг/кг, в/б); 3-я группа ($n = 8$) – ИК + клозапин (7,5 мг/кг, в/б); 4-я группа ($n = 8$) – ЛО + физиологический раствор (10 мл/кг, в/б). С 56-го дня поведенческие реакции оценивали в тестах апоморфиновой стереотипии, предпочтения сахарозы и отсроченного чередования в Т-образном лабиринте. Предпочтение сахарозы рассчитывали как процентное отношение объема потребленного раствора сахарозы к общему объему потребленной жидкости. Стереотипные реакции (принюхивание, грызение, лизание) определяли по 3-балльной шкале: 1 балл – слабая, 2 балла – умеренная, 3 балла – интенсивная стереотипия. Точность выполнения задачи

в Т-образном лабиринте оценивали в процентах по формуле:

количество правильных выборов / среднее количество правильных выборов в контрольной группе $\times 100$.

Анализ спектральных характеристик и показателя взвешенного индекса фазовой задержки (wPLI) проводили с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) для повторных измерений. Рассматривали зависимые выборки, включающие три состояния: фоновую активность, активность после введения кетамина и активность после введения исследуемого препарата. Анализ осуществляли отдельно для двух групп: животных, получавших клозапин, и животных, получавших соединение РУ-31. В качестве показателей рассматривали спектральные характеристики (мощность в диапазонах дельта, тета, альфа, бета и гамма) и wPLI. Данные представлены как $mean \pm SEM$.

Поведенческие данные, полученные в модели психоза, анализировали с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с апостериорным тестом Даннетта для параметрических данных и критерия Краскела – Уоллиса с последующим апостериорным тестом Данна – для непараметрических данных. Данные представлены как $mean \pm SEM$ для параметрических и Me (IQR) – для непараметрических данных.

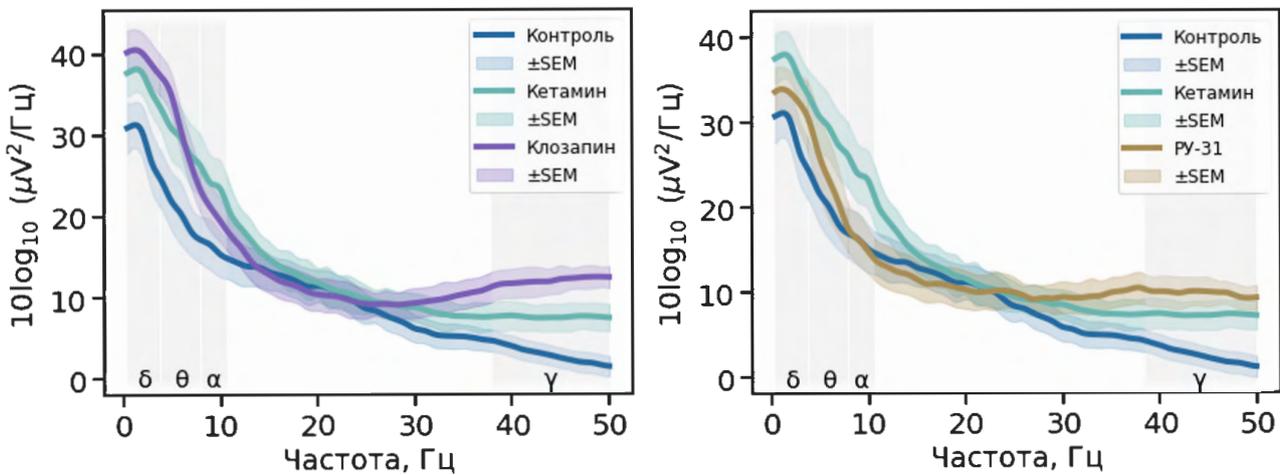
Статистический анализ данных проводили в программе GraphPad Prism (v.10.3.0). Нормальность распределения данных проверяли с использованием критерия Шапиро – Уилка. Уровень статистической значимости во всех тестах был установлен как $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Введение кетамина (рис. 2) приводило к значительным изменениям нейрональной активности в мПФК и ГПК. Это проявлялось увеличением мощности в частотных диапазонах дельта, тета, альфа и гамма в мПФК, а также к снижению мощности альфа- и бета-частот в ГПК ($p < 0,05$).

Эффекты атипичного антипсихотического препарата клозапина и антагониста 5-HT_{2A} рецепторов РУ-31 были исследованы для понимания их роли в модуляции изменений, вызванных кетамином. Показано, что клозапин незначительно повышал мощность в диапазонах дельта и тета, а также статистически значимо увеличивал мощность гамма-частот, зарегистрированных в префронтальной коре. В ГПК клозапин снижал мощность альфа-

мПФК



ГПК

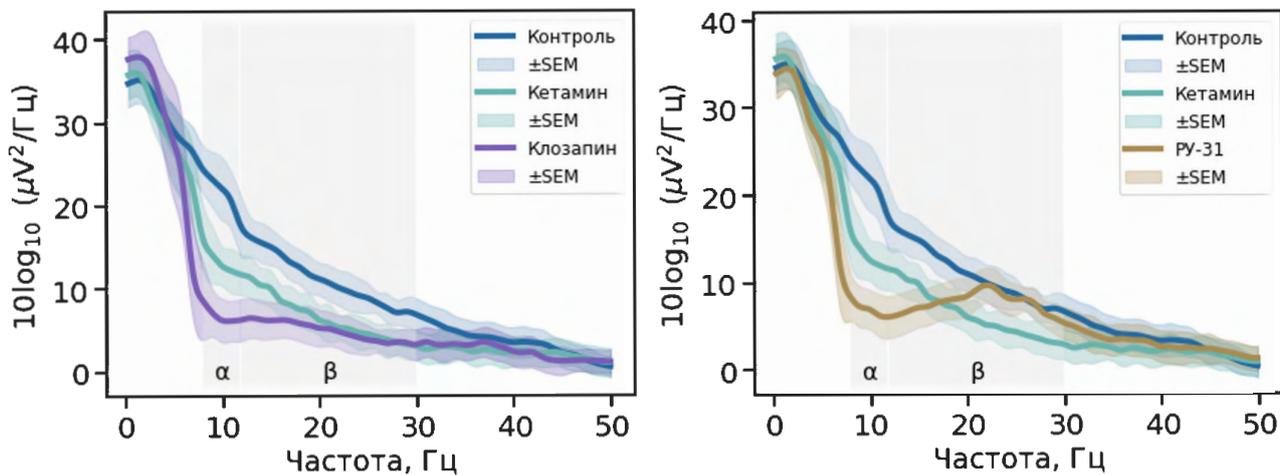


Рисунок 2. Спектральная плотность мощности LFP-сигналов в медиальной префронтальной коре и гиппокампе. Фоновая активность (первые 10 мин. записи) показана линией синего цвета. Спектральная плотность мощности сигналов под действием кетамина (20 мг/кг) отмечена зеленой линией. Фиолетовым и желто-коричневым цветами показана спектральная плотность мощности сигнала после введения атипичного нейролептика клозапина (7,5 мг/кг, в/б) и соединения РУ-31 (10 мг/кг, в/б). Серым цветом отмечены частотные диапазоны, в которых кетамин вызывал статистически значимые изменения ($p < 0,05$)

Figure 2. Power spectral density of LFP signals in the medial prefrontal cortex (mPFC) and hippocampus (Hipp). Baseline activity (first 10 min of recording) is depicted by the blue line. Power spectral density of signals following ketamine administration (20 mg/kg) is shown by the green line. Power spectral density of the signals after administration of the atypical neuroleptic clozapine (7.5 mg/kg, i.p.) and compound RU-31 (10 mg/kg, i.p.) is shown in purple and yellow-brown colors. Frequency ranges in which ketamine caused statistically significant changes ($p < 0.05$) are highlighted in grey

($p < 0,05$) и бета-частотного ($p > 0,05$) диапазонов по сравнению с сигналами, полученными после введения кетамина.

Селективный антагонист 5-HT_{2A} рецепторов РУ-31 незначительно снижал вызванное кетамином увеличение мощности в мПФК в нескольких частотных диапазонах (дельта, $p > 0,05$; тета, $p > 0,05$; альфа, $p < 0,05$) и подобно клозапину повышал мощность гамма-частот ($p < 0,05$). В ГПК соединение РУ-31 вызывало дополнительное снижение мощности альфа-частот ($p < 0,05$) и значимое повышение мощности в бета-диапазоне ($p < 0,05$).

При изучении коннективности (рис. 3) в контрольной группе наблюдали наиболее выраженный пик wPLI на частоте около 10 Гц с последующим монотонным снижением показателя по мере увеличения частоты до пика меньшей величины на 32 Гц. Под действием кетамина

происходило уменьшение wPLI по сравнению с контролем, особенно заметное на частотах выше 10 Гц. Введение клозапина и соединения РУ-31 вызывало дополнительное снижение wPLI в диапазоне 8–15 Гц. При этом соединение РУ-31 приводило к частичному восстановлению коннективности на частотах выше 30 Гц. В целом, данные указывают на значительное влияние кетамина и экспериментальных соединений на фазовую задержку между префронтальной корой и ГПК, что может иметь важное значение для понимания их нейрофизиологических эффектов.

Стереотипное поведение, индуцированное введением апоморфина, оценивали у крыс с неонатальным повреждением вентрального ГПК и ЛО в течение 120 мин тестирования. В группе, где животные получали ИК, отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) усиление стерео-

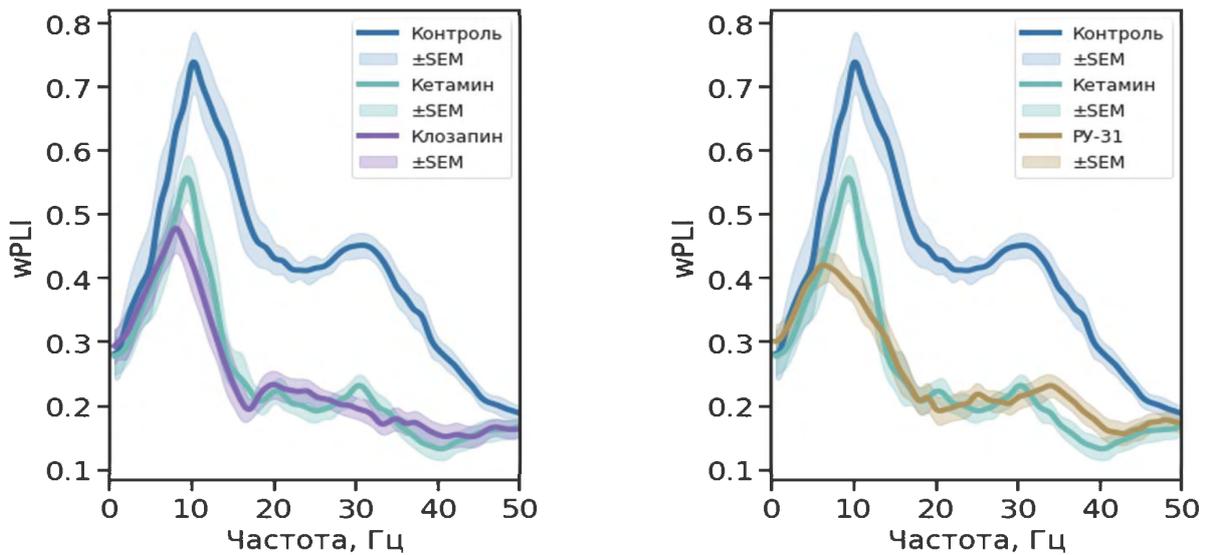
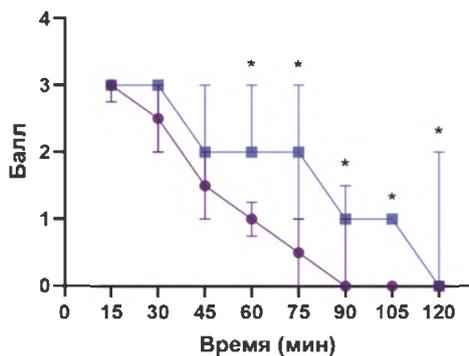


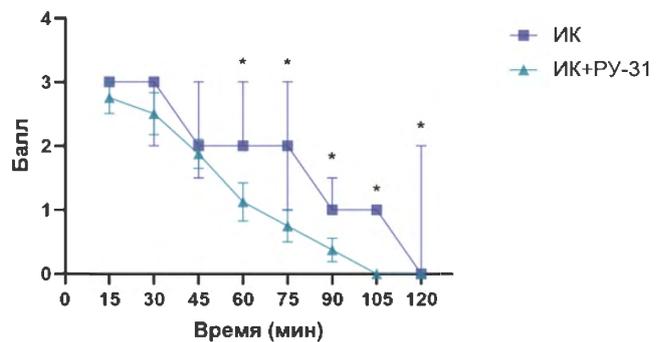
Рисунок 3. Нормализованные спектры (z-оценки) с изменениями взвешенного индекса фазовой задержки между LFP-сигналами медиальной префронтальной коры и гиппокампа под действием кетамина 20 мг/кг (зеленый), после введения клозапина 7,5 мг/кг (фиолетовый) и соединения РУ-31 10 мг/кг (желто-коричневый)

Figure 3. Normalized spectra (z-scores) with changes in the weighted phase lag index between LFP signals of the medial prefrontal cortex and hippocampus under the influence of ketamine 20 mg/kg (green), after administration of clozapine 7.5 mg/kg (purple) and compound RU-31 10 mg/kg (yellow-brown)

А(А)



Б(В)



В(С)

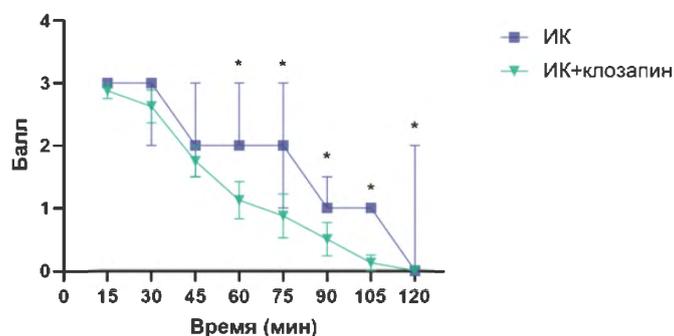
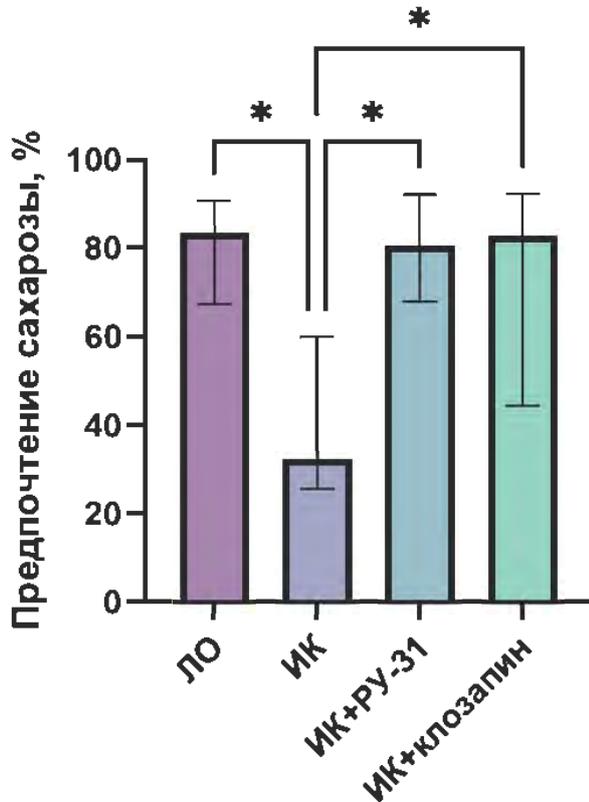


Рисунок 4. Влияние исследуемых соединений на апоморфин-индуцированное стереотипное поведение у крыс с неонатальным разрушением вентрального гиппокампа: А – динамика стереотипного поведения у ложнооперированных животных и крыс с повреждением вентрального гиппокампа; Б – влияние соединения РУ-31 (10 мг/кг) на стереотипное поведение у крыс с повреждением вентрального гиппокампа; В – влияние клозапина (7,5 мг/кг) на стереотипное поведение у крыс с повреждением вентрального гиппокампа. Данные представлены как Me (IQR), * – статистически значимые различия по сравнению с группой, получавшей иботеновую кислоту, $p < 0,05$.

Figure 4. Effect of the studied compounds on apomorphine-induced stereotyped behavior in rats with neonatal lesion of the ventral hippocampus: A – dynamics of stereotyped behavior in sham-operated animals and rats with NVHL; B – effect of compound RU-31 (10 mg/kg) on stereotyped behavior in rats with NVHL; C – effect of clozapine (7.5 mg/kg) on stereotyped behavior in rats with NVHL. Data are presented as Me (IQR), * – statistically significant differences compared to the ibotenic acid group, $p < 0.05$.

А(А)



Б(В)

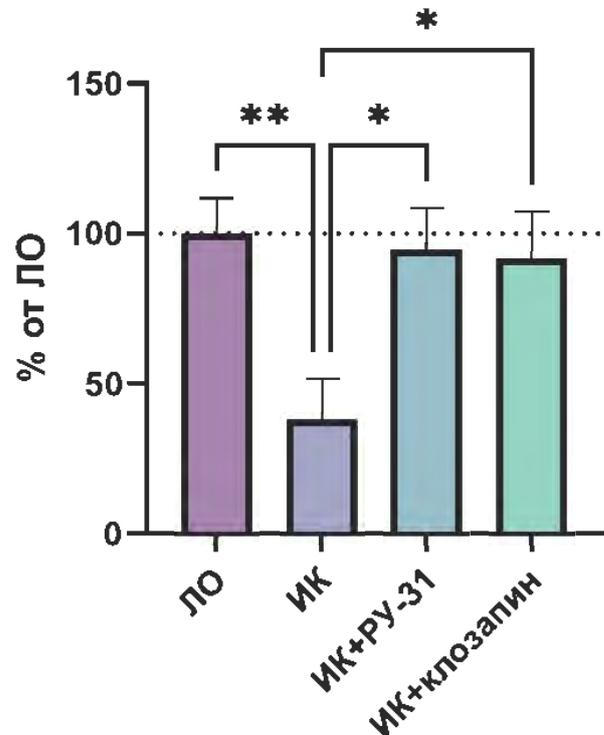


Рисунок 5. Влияние соединения РУ-31 (10 мг/кг) и клозапина (7,5 мг/кг) на поведение у крыс с неонатальным разрушением вентрального гиппокампа в тестах: А – предпочтение сахарозы, *Me* (IQR); Б – отсроченное чередование в Т-образном лабиринте, *M* ± *SEM*. * – статистически значимые различия по сравнению с группой, получавшей иботеновую кислоту, $p < 0,05$; ** – статистически значимые различия по сравнению с группой, получавшей иботеновую кислоту, $p < 0,01$

Figure 5. Effect of RU-31 (10 mg/kg) and clozapine (7.5 mg/kg) on behavior of rats with neonatal ventral hippocampus lesions in the following tests: A – sucrose preference, *Me* (IQR); B – delayed alternation in the T-maze, *M* ± *SEM*. * – statistically significant differences compared to the ibotenic acid group, $p < 0.05$; ** – statistically significant differences compared to the ibotenic acid group, $p < 0.01$.

типного поведения по сравнению с группой ЛО, начиная с 60-й мин тестирования (рис. 4А). Введение соединения РУ-31 (рис. 4Б) и клозапина (рис. 4В) животным, получавшим ИК, привело к статистически значимому снижению выраженности стереотипного поведения, начиная с 60-й мин тестирования ($p < 0,05$), что свидетельствует об эффективности этих соединений в коррекции поведенческих нарушений, вызванных апоморфином.

На рисунке 5А представлены результаты теста на предпочтение сахарозы у животных с неонатальным разрушением вентрального ГПК. Анализ с использованием критерия Краскела – Уоллиса показал наличие статистически значимых различий между группами ($H = 10,61$; $p = 0,014$). У животных с неонатальным повреждением вентрального ГПК показатель предпочтения сахарозы был статистически значимо ниже по сравнению с ЛО группой ($Me = 32,2$; IQR = 34,39; $p < 0,05$), что указывает на развитие ангедонического состояния. Введение соединения РУ-31 восстанавливало показатель предпочтения сахарозы до уровня, близкого к ЛО ($Me = 80,4$; IQR = 24,36; $p < 0,05$). Аналогичный эффект наблюдался при введении клозапина ($Me = 82,7$; IQR = 47,96; $p < 0,05$).

Показатели каждой группы в тесте на отсроченное чередование в Т-образном лабиринте были выражены

в процентах относительно среднего значения ЛО группы и проанализированы для выявления межгрупповых различий. Дисперсионный анализ (ANOVA) продемонстрировал наличие статистически значимых различий между группами ($F(3,31) = 4,598$, $p = 0,0089$) (рис. 5Б). У животных с неонатальным повреждением вентрального ГПК, получавших физиологический раствор, количество правильных чередований было существенно ниже по сравнению с ЛО группой ($p < 0,01$). Введение соединения РУ-31 приводило к значительному улучшению показателей чередования ($p < 0,05$), при этом введение препарата сравнения клозапина также увеличивало количество правильных чередований ($p < 0,05$).

Результаты настоящего исследования подтверждают значительное влияние кетамина на нейрофизиологические и поведенческие параметры, что согласуется с ранее описанными данными о его способности индуцировать шизофреноподобные состояния у животных. Наблюдаемые изменения спектральной мощности сигналов и снижение функциональной коннективности между мПФК и ГПК могут отражать ключевые механизмы патогенеза психотических состояний.

Необходимо отметить, что клозапин и соединение РУ-31 оказывали различное влияние на нейрофизиоло-

гические параметры. Клозапин, являясь представителем атипичных антипсихотиков, фактически не проявил способности восстанавливать спектральные характеристики, однако частично нормализовал коннективность в кортико-гиппокампальной сети. Это согласуется с исследованиями, показавшими, что значительная часть пациентов, получающих клозапин, демонстрируют изменения в ЭЭГ [13]. Сообщается, что у 50–65% пациентов наблюдаются такие отклонения, как развитие эпилептиформной активности. Исследования продемонстрировали, что клозапин может модулировать колебательную активность в различных областях мозга [14]. Например, в исследованиях с участием грызунов было установлено выраженное влияние клозапина на высокочастотные колебания (HFO) в таких областях, как префронтальная кора и прилежащее ядро [14].

Селективный антагонист 5-HT_{2A} рецепторов РУ-31 проявил более избирательное воздействие на спектральные параметры. В нашем исследовании вещество РУ-31 показало способность восстанавливать функциональную коннективность в диапазоне высоких частот. Наблюдаемая нормализация осцилляционной активности согласуется с данными о критической роли 5-HT_{2A} рецепторов в модуляции кортикальных ритмов [15, 16]. Более того, было установлено, что нарушение сигнализации через 5-HT_{2A} рецепторы приводит к дезорганизации крупномасштабных нейронных сетей, что может быть одним из механизмов когнитивной дисфункции при шизофрении [17].

Важно отметить, что наблюдаемые эффекты РУ-31 на функциональную коннективность могут иметь и более долгосрочные последствия в аспекте нейропластичности. Исследования подтверждают, что модуляция 5-HT_{2A} рецепторов влияет на экспрессию нейротрофических факторов и синаптическую пластичность [18]. В условиях гиперсеротонинергической активации, характерной для шизофрении, возможны вторичные нарушения нейротрансмиссии, поскольку активация 5-HT_{2A} рецепторов в префронтальной коре головного мозга приводит к длительной синаптической депрессии (LTD) в глутаматергических пирамидальных нейронах слоя V. Это открывает перспективы использования селективных антагонистов 5-HT_{2A} рецепторов не только для симптоматического лечения, но и для потенциальной модификации течения заболевания.

Результаты поведенческих исследований демонстрируют способность вещества РУ-31 и клозапина уменьшать выраженность ангедонии и когнитивных нарушений. Это коррелирует с данными о том, что селективная блокада 5-HT_{2A} рецепторов улучшает социальное поведение и когнитивные функции, представляя особую значимость при шизофрении [19]. Важно отметить, что улучшение показателей предпочтения сахарозы под действием РУ-31 соответствует данным о ключевой роли серотонинергической системы в регуляции системы вознаграждения и эмоционального поведения [20].

Интересным аспектом, требующим дальнейшего изучения, является потенциальное влияние РУ-31 на глутаматергическую систему. Учитывая тесную взаимосвязь между серотониновой и глутаматной нейротрансмиссией в префронтальной коре, можно предположить, что наблюдаемые эффекты, возможно, опосредованы модуляцией NMDA-рецепторов. Это особенно актуально в контексте кетаминовой модели шизофрении, где первичное нару-

шение глутаматергической передачи приводит к каскаду нейрохимических изменений. Дальнейшие исследования с использованием специфических маркеров глутаматергической активности могли бы прояснить этот механизм действия.

Отдельного внимания заслуживает временная динамика наблюдаемых эффектов. В настоящем исследовании мы фокусировались на относительно краткосрочных изменениях, однако остается открытым вопрос о долгосрочных последствиях блокады 5-HT_{2A} рецепторов. Существует вероятность, что продолжительное применение селективных антагонистов может быть сопряжено с дополнительными фармако-терапевтическими свойствами.

В целом, наши данные, подкрепленные результатами предыдущих исследований, свидетельствуют о перспективности дальнейшей разработки селективных антагонистов 5-HT_{2A} рецепторов как потенциальных антипсихотических средств. Особенно важным представляется их возможное преимущество в отношении когнитивных нарушений и негативной симптоматики – аспектов заболевания, которые остаются недостаточно скорректированными существующей терапией.

Заключение

В ходе проведенного исследования показана способность селективного антагониста 5-HT_{2A}-рецепторов – соединения РУ-31 модифицировать нейрофизиологические и поведенческие изменения, вызванные кетамином и неонатальным повреждением вентрального ГПК. Производное бензимидазола РУ-31 оказалось эффективным в нормализации спектральных характеристик биоэлектрической активности мозга, восстановлении функциональной коннективности между мПФК и ГПК, а также в улучшении когнитивных функций и снижении выраженности негативной симптоматики. Полученные результаты расширяют представления о терапевтическом действии антагонистов 5-HT_{2A}-рецепторов и укрепляют методическую основу для разработки инновационных фармакологических средств лечения расстройств психотического спектра.

Литература / References

1. Jing H., Zhang C., Yan H., Li X., Liang J., Liang W. et al. Deviant spontaneous neural activity as a potential early-response predictor for therapeutic interventions in patients with schizophrenia. *Front. Neurosci.* 2023;17:1243168. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1243168>
2. Böhner F., Meyer-Lindenberg A. Hippocampal-prefrontal connectivity as a translational phenotype for schizophrenia. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2017;27(2):93–106. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.12.007>
3. Kandilarova S., Stoyanov D.S., Paunova R., Todeva-Radneva A., Aryutova K., Maes M. Effective connectivity between major nodes of the limbic system, salience and frontoparietal networks differentiates schizophrenia and mood disorders from healthy controls. *J. Pers. Med.* 2021;11(11):1110. <https://doi.org/10.3390/jpm11111110>
4. Jin J., Maren S. Prefrontal-hippocampal interactions in memory and emotion. *Front. Syst. Neurosci.* 2015;9:170. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2015.00170>
5. Goff D.C., Coyle J.T. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry.* 2001;158(9):1367–1377. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.158.9.1367>
6. Lieberman J.A., Girgis R.R., Brucato G., Moore H., Provenzano F., Kegeles L. et al. Hippocampal dysfunction in the pathophysiology of schizophrenia: a selective review and hypothesis for early detection and intervention. *Mol. Psychiatry.* 2018;23(8):1764–1772. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.249>
7. Iqbal E., Govind R., Romero A., Dzahini O., Broadbent M., Stewart R. et al. The side effect profile of Clozapine in real world data of three large

- mental health hospitals. *PLoS One*. 2020;15(12):e0243437. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243437>
8. Sysoev Y.I., Shits D.D., Puchik M.M., Knyazeva I.S., Korelov M.S., Prikhodko V.A. et al. Pharmacoecephalographic assessment of antipsychotic agents' effect dose-dependency in rats. *J. Evol. Biochem. Phys.* 2023;59(6):2153–2167. <https://doi.org/10.1134/S0022093023060200>
 9. Galderisi S. CS01-01 – Electrophysiology of schizophrenia. *European Psychiatry*. 2010;25(S1):E147. [https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(10\)70147-4](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(10)70147-4)
 10. Simons C.J., Sambeth A., Krabbendam L., Pfeifer S., van Os J., Riedel W.J. Auditory P300 and N100 components as intermediate phenotypes for psychotic disorder: familial liability and reliability. *Clin. Neurophysiol.* 2011;122(10):1984–1990. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.02.033>
 11. Kim J.S., Kwon Y.J., Lee H.Y., Lee H.S., Kim S., Shim S.H. Mismatch negativity indices as a prognostic factor for remission in schizophrenia. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 2020;18(1):127–135. <https://doi.org/10.9758/cpn.2020.18.1.127>
 12. Başar E., Güntekin B. Review of delta, theta, alpha, beta, and gamma response oscillations in neuropsychiatric disorders. *Suppl. Clin. Neurophysiol.* 2013;62:303–341. <https://doi.org/10.1016/b978-0-7020-5307-8.00019-3>
 13. Varma S., Bishara D., Be sag F.M., Taylor D. Clozapine-related EEG changes and seizures: dose and plasma-level relationships. *Ther. Adv. Psychopharmacol.* 2011;1(2):47–66. <https://doi.org/10.1177/204512531140556>
 14. Bowman C., Richter U., Jones C.R., Agerskov C., Herrik K.F. Activity-state dependent reversal of ketamine-induced resting state EEG effects by clozapine and naltrexone in the freely moving rat. *Front. Psychiatry*. 2022;13:737295. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.737295>
 15. Celada P., Puig M.V., Artigas F. Serotonin modulation of cortical neurons and networks. *Front. Integr. Neurosci.* 2013;7:25. <https://doi.org/10.3389/fnint.2013.00025>
 16. Gener T., Tauste Campo A., Alemany-González M., Nebot P., Delgado-Sallent C., Chanovas J. et al. Serotonin 5-HT1A, 5-HT2A and dopamine D2 receptors strongly influence prefronto-hippocampal neural networks in alert mice: Contribution to the actions of risperidone. *Neuropharmacology*. 2019;158:107743. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107743>
 17. Burt J.B., Preller K.H., Demirtas M., Ji J.L., Krystal J.H., Vollenweider F.X., et al. Transcriptomics-informed large-scale cortical model captures topography of pharmacological neuroimaging effects of LSD. *Elife*. 2021;10:e69320. <https://doi.org/10.7554/eLife.69320>
 18. Berthoux C., Barre A., Bockaert J., Marin P., Bécamel C. Sustained activation of postsynaptic 5-HT2A receptors gates plasticity at prefrontal cortex synapses. *Cereb. Cortex*. 2019;29(4):1659–1669. <https://doi.org/10.7554/elife.69320>
 19. Gaitonde S.A., Avet C., de la Fuente Revenga M., Blondel-Tepaz E., Shahraki A., Pastor A.M. et al. Pharmacological fingerprint of antipsychotic drugs at the serotonin 5-HT2A receptor. *Mol. Psychiatry*. 2024;29(9):2753–2764. <https://doi.org/10.1038/s41380-024-02531-7>
 20. Salvan P., Fonseca M., Winkler A.M., Beauchamp A., Lerch J.P., Johansen-Berg H. Serotonin regulation of behavior via large-scale neuromodulation of serotonin receptor networks. *Nat. Neurosci.* 2023;26(1):53–63. <https://doi.org/10.1038/s41593-022-01213-3>

Информация о вкладе авторов

Калитин К.Ю. – концепция и дизайн исследования, анализ научной и методической литературы, обработка данных, написание и редактирование текста.

Муха О.Ю. – сбор данных, обработка данных, написание, редактирование и оформление текста рукописи.

Авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Калитин Константин Юрьевич, канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии и биоинформатики, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; старший научный сотрудник, лаборатория метаболитных лекарственных средств, НЦИЛС ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград; старший научный сотрудник, лаборатория «Синаптическая биология» (Приоритет-2030) ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», Ростов-на-Дону, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-0079-853X>.

E-mail: kkonst8@ya.ru.

Муха Ольга Юрьевна, ассистент кафедры фармакологии и биоинформатики, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; младший научный сотрудник, лаборатория метаболитных лекарственных средств, НЦИЛС ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-0429-905X>.

E-mail: olay.myha14@gmail.com.

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

Information on author contributions

Kalitin K.Y. – study concept and design, analysis of scientific and methodological literature, data processing, text writing and editing.

Mukha O.Y. – data collection, data processing, writing, editing and formatting of the manuscript.

All authors have given their final consent to submit the manuscript and have agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and flawlessness.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Information about the authors

Konstantin Yu. Kalitin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University; Senior Research Scientist, Laboratory of Metabotropic Drugs, SCID, VolgSMU; Senior Research Scientist, Laboratory of Synaptic Biology (Priority 2030), SFU, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-0079-853X>.

E-mail: kkonst8@ya.ru.

Olga Yu. Mukha, Assistant, Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University; Junior Research Scientist, Laboratory of Metabotropic Drugs, Scientific Center for Innovative Drugs; Research Scientist, Laboratory of Metabotropic Drugs, SCID, VolgSMU, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-0429-905X>.

E-mail: olay.myha14@gmail.com.

 **Olga Y. Mukha**, e-mail: olay.myha14@gmail.com.

Received 09.12.2024;
review received 16.01.2025;
accepted for publication 24.04.2025.

Поступила 09.12.2024;
рецензия получена 16.01.2025;
принята к публикации 24.04.2025.