

ВЛИЯНИЕ КЛОЗАПИНА И 5-НТ_{2А}-АНТАГОНИСТА РУ-31 НА ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММУ И ДВИГАТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ КРЫС В МОДЕЛИ ШИЗОФРЕНИИ С НЕОНАТАЛЬНЫМ РАЗРУШЕНИЕМ ВЕНТРАЛЬНОГО ГИППОКАМПА

К.Ю. Калитин^{1,2}, Г.В. Придворов^{1,2,*}, А.А. Спасов^{1,2}, О.Ю. Муха¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
площадь Павших Борцов, д. 1, г. Волгоград, 400131, Россия

² Государственное бюджетное учреждение «Волгоградский медицинский научный центр»
площадь Павших Борцов, д. 1, г. Волгоград, 400131, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Шизофрения является социально значимым заболеванием, которое принимает многообразные формы. В зависимости от формы течения требуются антипсихотические препараты с различным спектром клинических эффектов. Для изучения фармакологической активности нейролептиков предлагается экспериментальная модель с использованием животных, которая позволяет частично воспроизводить некоторые аспекты шизофрении.

Цель исследования — оценить антипсихотическую активность 5-НТ_{2А}-антагониста РУ-31 и атипичного нейролептика клозапина в поведенческих тестах и электроэнцефалографическом исследовании мозга (ЭЭГ).

Методы. В работе использовалась дизонтогенетическая модель шизофрении, реализованная методом аспирационной деструкции вентрального гиппокампа крыс на 7-й день постнатального развития. Исследование проведено на белых беспородных самцах крыс, отобранных из приплода самок, представленных простой случайной выборкой, доставленных из федерального государственного унитарного предприятия «Питомник лабораторных животных «Рапполово»» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт». Введение исследуемых веществ начинали на 35-й день постнатального развития. Двигательную активность исследовали на 54-й день постнатального развития в установке «Открытое поле», на которой оценивалась вертикальная двигательная активность, измеряемая как количество актов вертикализации за 5 минут, и горизонтальная двигательная активность крыс, регистрируемая как количество пересеченных квадратов за 5 минут. На 55-й день постнатального развития также производилась регистрация ЭЭГ-сигналов, после чего вычисляли спектральную плотность мощности в дельта- (д) (0,4–4 Гц), тета- (и) (4,8–8 Гц), альфа- (б) (8–12 Гц) и бета- (в) (12–30 Гц) частотных диапазонах и оценивали влияние факторов «операция» и «вещество» на изменение спектральной плотности мощности в сравнении с контрольными группами. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы GraphPad Prism 9 (Insight Partners, США).

Результаты. Выполнена оценка антипсихотической активности 1-(2-диэтиламиноэтил)-2-(4-метоксифенил)-имидазо[1,2-а] бензимидазола — соединения РУ-31 с 5-НТ_{2А}-антагонистическим механизмом действия. Соединение РУ-31 (10 мг/кг, внутривенно (в/в)) статистически значимо снижало вертикальную и горизонтальную спонтанную локомоторную активность у крыс с психотическим расстройством на 18,8 и на 20,9%, в то же время атипичный нейролептик клозапин (2 мг/кг, в/б) значимо снижал данные показатели на 41,15 и на 27,67% соответственно.

Антагонист 5-HT_{2A}-рецепторов РУ-31 повышал мощность ЭЭГ-сигнала в дельта-диапазоне на 123,33% и снижал ее в альфа-диапазоне на 41,86% у оперированных животных ($p < 0,05$). Клозапин повышал мощность ЭЭГ-сигнала во всех исследуемых частотных диапазонах: в дельта- на 107,99%, в тета- на 97,16%, альфа- на 41,86% и в бета- на 49,16% у животных с неонатальной деструкцией вентрального гиппокампа ($p < 0,05$).

Заключение. Изучаемые вещества способствовали коррекции поведенческих нарушений, связанных с гиперподвижностью, а также электрофизиологических изменений, вызванных оперативной процедурой, при этом подобная активность не наблюдалась (или наблюдалась в меньшей степени) у здоровых животных.

Ключевые слова: шизофрения, антипсихотические препараты, нейролептики, ЭЭГ, бензимидазол, антагонист 5-HT_{2A}-рецепторов

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Калитин К.Ю., Придворов Г.В., Спасов А.А., Муха О.Ю. Влияние клозапина и 5-HT_{2A}-антагониста РУ-31 на электроэнцефалограмму и двигательную активность крыс в модели шизофрении с неонатальным разрушением вентрального гиппокампа. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(5): 108–122. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-5-108-122>

Получена: 24.01.2022

Получена после доработки: 01.07.2022

Принята к публикации: 15.08.2022

EFFECT OF CLOZAPINE AND 5-HT_{2A}-ANTAGONIST RU-31 ON ELECTROENCEPHALOGRAPHY AND MOTOR ACTIVITY OF RATS IN A MODEL OF SCHIZOPHRENIA WITH NEONATAL DESTRUCTION OF THE VENTRAL HIPPOCAMPUS

Konstantin Y. Kalitin^{1,2}, Gleb V. Pridvorov^{1,2,*}, Alexander A. Spasov^{1,2}, Olga Yu. Mukha¹

¹Volgograd State Medical University

pl. Pavshikh Bortsov, 1, Volgograd, 400131, Russia

²Volgograd Medical Research Center

pl. Pavshikh Bortsov, 1, Volgograd, 400131, Russia

ABSTRACT

Background. Schizophrenia is a socially significant disease that takes a variety of forms. The form of the course determines prescribing antipsychotic drugs with a different range of clinical effects. The study of the pharmacological activity of neuroleptics involves an experimental model using animals which makes it possible to reproduce some aspects of schizophrenia.

Objectives. The study is aimed at evaluating the antipsychotic activity of 5-HT_{2A} — RU-31 antagonist and atypical neuroleptic clozapine in behavioral tests and electroencephalography (EEG).

Methods. The research methodology involved a dysontogenetic model of schizophrenia, implemented via aspiration destruction of the ventral hippocampus of rats on day 7 of postnatal development. The study was carried out on white outbred male rats selected from the offspring of females, represented by a simple random sample, provided by Rappolovo animal breeding facility of the National Research Center "Kurchatov Institute". Injection of the studied substances was initiated on day 35 of postnatal development. Motor activity was assessed on day 54 of postnatal development in the Open Field unit and included assessing vertical motor activity, measured as the number of acts of verticalization in 5 minutes, and horizontal motor activity of

rats, recorded as the number of crossed squares in 5 minutes. EEG signals were recorded on day 55 of postnatal development; thereafter the spectral density was calculated in the delta- (δ) (0.4–4 Hz), theta- (θ) (4.8–8 Hz), alpha- (α) (8–12 Hz) and beta- (β) (12–30 Hz) frequency ranges and the effect of the “operation” and “substance” factors on spectral density was evaluated in comparison with control groups. Statistical data processing was performed using GraphPad Prism 9 (Insight Partners, USA).

Results. The antipsychotic activity of 1-(2-diethylaminoethyl)-2-(4-methoxyphenyl)-imidazo[1,2-a] benzimidazole — RU-31 compound with 5-HT_{2A}-antagonistic mechanism of action was evaluated. RU-31 compound (10 mg/kg, intraperitoneally (i.p.)) statistically significantly reduced vertical and horizontal spontaneous locomotor activity in rats with psychotic disorder by 18.8% and 20.9%, while the atypical neuroleptic clozapine (2 mg/kg, i.p.) significantly reduced these values by 41.15% and 27.67%, respectively.

The 5-HT_{2A}-receptor antagonist RU-31 increased EEG signal power in the delta range by 123.33% and decreased it in the alpha range by 41.86% in surgically operated animals ($p < 0.05$). Clozapine increased the EEG signal power in all studied frequency ranges: in delta — by 107.99%, theta — by 97.16%, alpha — by 41.86% and in beta — by 49.16% in animals with neonatal destruction of the ventral hippocampus ($p < 0.05$).

Conclusion. The studied substances contributed to the correction of behavioural disturbances associated with hypermobility as well as electrophysiological changes induced by a surgical operation, while similar activity was not observed (or was observed to a lesser extent) in healthy animals.

Keywords: schizophrenia, antipsychotic drugs, neuroleptics, EEG, benzimidazole, 5-HT_{2A}-receptor antagonist

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

For citation: Kalitin K.Y., Pridvorov G.V., Spasov A.A., Mukha O.Y. Effect of Clozapine and 5-HT_{2A}-Antagonist RU-31 on electroencephalography and Motor Activity of Rats in a Model of Schizophrenia with Neonatal Destruction of the Ventral Hippocampus. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2022; 29(5): 108–122 (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-5-108-122>

Received: 24.01.2022

Received after revision: 01.07.2022

Accepted: 15.08.2022

ВВЕДЕНИЕ

В основе медикаментозного лечения шизофрении лежит применение двух групп антипсихотических лекарственных препаратов: типичных и атипичных нейролептиков. Механизм действия типичных нейролептиков связан с блокадой дофаминовых D₂-рецепторов, что устраняет позитивные симптомы заболевания [1–3]. Тем не менее с этим связано развитие ряда нежелательных лекарственных реакций: экстрапиримидных расстройств, седации, гиперпролактинемии, метаболических нарушений и т. д. [4] Также существуют сообщения об обострении когнитивных и негативных симптомов на фоне применения данной группы препаратов [4].

Эффект атипичных нейролептиков достигается за счет избирательного воздействия на дофаминергические рецепторы и дополнительных механизмов, связанных в том числе с действием на серотониновые 5-HT_{2A}- и 5-HT_{1A}-рецепторы. Суммарно это приводит к уменьшению

степени выраженности психотической симптоматики и антидепрессивному эффекту [5]. Однако использование данной группы лекарственных средств повышает риск развития ожирения, дислипидемии, поражения печени, сахарного диабета 2-го типа [6] и заболеваний сердечно-сосудистой системы [7].

Ранее в ряде публикаций [8–10] сообщалось о наличии у нового производного бензимидазола РУ-31 (1-(2-диэтиламиноэтил)-2-(4-метоксифенил)-имидазо[1,2-а]бензимидазол) 5-HT_{2A}-антагонистической активности, что, принимая во внимание серотонинергическую теорию развития шизофрении, позволяет рассматривать его в качестве потенциального антипсихотического средства. Было показано, что 5-HT_{2A}-рецепторы модулируют высвобождение дофамина, норадреналина, гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и ацетилхолина в коре, лимбической системе и стриатуме [11]. Ингибиторы 5-HT_{2A}-рецепторов проявляют антагонистическое действие

по отношению к психотомиметическим эффектам блокаторов глутаматных рецепторов. После однократного введения терапевтических доз клозапина (1–10 мг/кг) у грызунов наблюдается снижение спонтанной локомоторной активности, а также подавление амфетамин-индуцированной гиперподвижности. Отмечается, что степень занятости 5-НТ_{2A}-рецепторов прямо пропорционально коррелирует с эффективностью некоторых антипсихотических препаратов в отношении позитивной симптоматики.

Изучение фармакологических свойств веществ с антипсихотической активностью на доклиническом этапе главным образом сосредоточено на дофаминергической системе [12]. При этом в Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств методические подходы к оценке вклада других нейромедиаторных систем в антипсихотическое действие описаны недостаточно. На основании литературных данных в качестве релевантной модели шизофрении, отражающей фармакологическую активность как типичных, так и атипичных нейролептиков, была выбрана методика неонатального разрушения вентрального гиппокампа [13], поскольку лимбическая система обеспечивает нормальное развитие мезокортикальной системы, осуществляющей контроль возбуждающей и тормозной нейротрансмиссии, что имеет решающее значение для формирования высших психических функций мозга. Раннее разрушение вентрального гиппокампа может приводить к нарушению развития и дисфункции префронтальной коры, хвостатого тела, миндалина и полосатого тела, что выражается сложным синдромом, включающим в себя позитивные, негативные и когнитивные симптомы [13, 14].

В данной работе оценивалась активность атипичного нейролептика клозапина, антипсихотическое действие которого связывают с влиянием на дофаминовые и серотониновые рецепторы, а также 1-(2-диэтиламиноэтил)-2-(4-метоксифенил)-имидазо[1,2-а] бензимидазола (соединения РУ-31) с 5-НТ_{2A}-антагонистическим механизмом действия. Поскольку клозапин взаимодействует с широким рядом рецепторов в различных областях центральной нервной системы, в основе поведенческих изменений, связанных с его применением, лежат множественные механизмы и нейромедиаторные системы. Тем не менее клозапин в дозе 2 мг/кг, используемой в рамках настоящего исследования, оказывает эффекты в первую очередь, связанные с действием на 5-НТ₂-рецепторы. При этом отмечается, что воздействие клозапина на локомоторную активность реализуется преимущественно за счет

блокирования 5-НТ_{2A}-рецепторов [15]. Производное бензимидазола РУ-31 использовалось в среднеэффективной дозе 10 мг/кг, рассчитанной и обоснованной в ранее проведенных экспериментах *in vivo* на модели серотонин-индуцированного изменения скорости мозгового кровотока [16].

Цель исследования — оценить влияние производного бензимидазола РУ-31 и атипичного нейролептика клозапина на поведение и биоэлектрическую активность мозга крыс с расстройством шизофренического спектра.

МЕТОДЫ

Экспериментальные животные

Исследование проведено на белых беспородных самцах крыс, отобранных из приплода самок, представленных простой случайной выборкой, доставленных из федерального государственного унитарного предприятия «Питомник лабораторных животных «Рапполово»» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (НИЦ «Курчатовский институт» — ПЛЖ «Рапполово»).

Размещение и содержание

Животных содержали в стандартных условиях вивария при 12-часовом режиме со свободным доступом к пище и воде (ГОСТ 33215-2014) в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики».

Дизайн исследования

Рандомизированное исследование выполнено на 60 крысах-самцах. Экспериментальные процедуры осуществлялись на базе Научного центра инновационных лекарственных средств федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (НЦИЛС ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России). Исследование проводилось в течение 56 дней, на 7-й день проводилась операция по аспирационному разрушению гиппокампа, с 21-го дня начиналось введение исследуемых веществ, на 35-й день имплантировали внутричерепные электроды, исследование спонтанной локомоторной активности и регистрация ЭЭГ осуществлялась на 56-й день постнатального развития. Блок-схема дизайна исследования представлена на рисунке.

Объем выборки

Для проведения эксперимента было отобрано 96 самцов крыс без внешних признаков

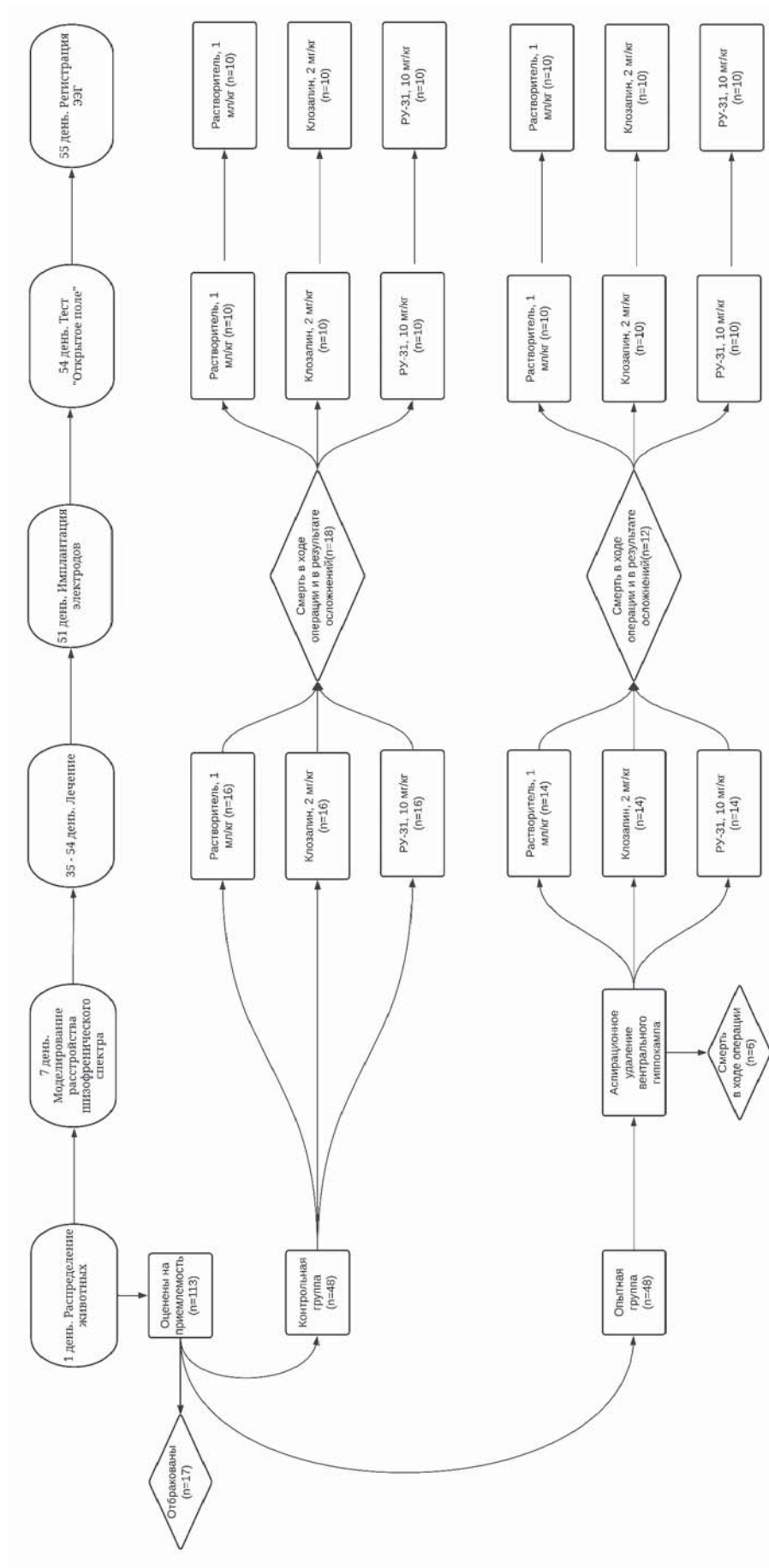


Рис. Схема проведения исследования.
Fig. Schematic diagram of the research design.

заболеваний и анатомических нарушений, рожденных от самок, прошедших карантин в виварном блоке НЦИЛС ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. На момент отбора все животные были сопоставимы по возрасту и полу. На первом этапе исследования животные случайным образом были разделены на оперированных ($n = 48$) и неоперированных ($n = 48$). На 7-й день постнатального развития опытной группе было проведено моделирование расстройства шизофренического спектра путем аспирационного удаления вентрального гиппокампа. В ходе операции погибло 6 особей, выжившие были распределены по 3 подгруппам.

На 35-й день постнатального развития все животные были разделены на подгруппы: 1 — неоперированные животные + растворитель (физиологический раствор) 1 мл/кг, $n = 16$; 2 — неоперированные животные + соединение РУ-31 10 мг/кг (ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», Россия), $n = 16$; 3 — неоперированные животные + клозапин («Органика», Россия) 2 мг/кг, $n = 16$; 4 — оперированные животные + растворитель (физиологический раствор) 1 мл/кг, $n = 12$; 5 — оперированные животные + соединение РУ-31 10 мг/кг, $n = 12$; 6 — оперированные животные + клозапин 2 мг/кг, $n = 12$. На момент отбора все животные были сопоставимы по возрасту и полу.

На 51-й день постнатального развития осуществлялась имплантация платино-иридиевых электродов (операция подробно описана в разделе «Экспериментальные процедуры»). В ходе операции и в результате осложнений в контрольной группе погибло 18 особей, в опытной группе — 12 особей. Таким образом, на этапах теста «Открытое поле» и регистрации ЭЭГ особи были распределены на перечисленные ранее подгруппы по 10 животных в каждой.

Критерии соответствия

Критерии включения

В исследование включались самцы аутбредных крыс без внешних признаков заболеваний и анатомических нарушений.

Критерии невключения

В исследование не включались самки, животные с внешними признаками заболевания и имеющие анатомические пороки развития.

Критерии исключения

Если в ходе исследования у крысы развивались гнойно-воспалительные процессы в обла-

сти имплантации электродов, происходило нарушение целостности электродного комплекса.

Рандомизация

Для проведения эксперимента формирование групп исследования осуществлялось методом «конвертов».

Обеспечение анонимности данных

Анонимность данных среди участников исследования не обеспечивалась.

Итоговые показатели (исходы исследования)

Регистрируемые параметры: вертикальная и горизонтальная локомоторная активность, биоэлектрическая активность мозга, отводимая внутричерепными электродами, на фоне действия изучаемых веществ (РУ-31, клозапин) и при его отсутствии.

Экспериментальные процедуры

Расстройство шизофренического спектра моделировали методом неонатального разрушения вентрального гиппокампа [13]. Аспирационное разрушение вентрального гиппокампа проводилось на 7-й день постнатального развития. Крыс переводили в гипотермический сон (помещали в лед на 18–20 минут) до полной иммобилизации, затем фиксировали на платформе стереотаксиса. Скальпелем выполняли продольный разрез кожи длиной 0,5 см по средней линии головы в росто-каудальном направлении. Аспирация выполнялась с помощью иглы для подкожных инъекций, подключенной к шприцу по следующим координатам: переднезадняя (AP) = -3,0 мм; медиолатеральная (ML) = $\pm 3,5$ мм и дорсовентральная (DV) = 5,0 мм относительно брегмы¹. Перемещая иглу в ростральном и каудальном направлениях, удаляли гиппокамп. Аналогично аспирация гиппокампа проводилась на противоположной стороне. После выхода из наркоза крыс помещали обратно в клетку. На 21-й день постнатального развития крыс отлучали от матери и помещали отдельно.

С 35-го дня постнатального развития исследуемые вещества вводили в 11:00 утра внутривентально в течение 21 дня.

Тест «Открытое поле» проводился для изучения спонтанной локомоторной активности в день последней инъекции препаратов. Крыс помещали по центру экспериментальной установки (60×60×60 см), пол которой был разделен

¹ Khazipov R., Zaynutdinova D., Ogievetsky E., Valeeva G., Mitrukhnina O., Manent J.B., Represa A. *Atlas of the Postnatal Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. Atlas of the developing rat brain in stereotaxic coordinates P7. IAM «Developmental Neurobiology»*. 2015. Available: <https://www.ial-developmental-neurobiology.com/images/atlas/atlas-p7.pdf>

на 9 квадратов (20×20 см). В течение пяти минут фиксировали изучаемые параметры (горизонтальная двигательная активность, вертикальная двигательная активность).

Для электрофизиологического исследования на 51-й день постнатального развития осуществлялась имплантация платино-иридиевых электродов (80/20%). Имплантацию электродов проводили под хлоралгидратным наркозом (400 мг/кг, в/б). После исчезновения роговичного рефлекса крыс фиксировали в стереотаксическом аппарате, стоматологическим буром в черепе проделывались отверстия (1 мм в диаметре) в соответствии со стереотаксическими координатами, электроды размещали на твердой мозговой оболочке в области проекции вентрального гиппокампа симметрично с обеих сторон (AP = -4,4 мм; ML = ±5,0 мм), референс располагали над обонятельной луковицей (AP = -6,6 мм; ML = ±2,0 мм)². Электроды фиксировались к черепу самоотвердевающей пластмассой («Протакрил-М», Украина). С целью уменьшения боли до имплантации электродов животным проводилась премедикация буторфанолом 2 мг/кг внутривенно и кетопрофеном 5 мг/кг подкожно. Внутречерпную электроэнцефалографию выполняли после 5-дневного периода восстановления.

Регистрация ЭЭГ проводилась с использованием лабораторного электроэнцефалографа NVX-36 (МКС, Россия). ЭЭГ активность регистрировалась монополярным монтажом, импеданс электродов < 5 кОм. После адаптации к окружающим условиям спонтанную ЭЭГ активность регистрировали у всех крыс в течение 1 ч (10:00–11:00).

Анализ ЭЭГ проводился с разрешением 16 бит при частоте дискретизации 500 Гц, с фильтром низких частот 0,4 Гц и фильтром высоких частот 30 Гц, быстрое преобразование Фурье использовалось для вычисления мощности в дельта- (0,4–4 Гц), тета- (4,8–8 Гц), альфа- (8–12 Гц) и бета- (12–30 Гц) диапазонах как средние значения для активных электродов.

Уход за животными и мониторинг

В последующие сроки наблюдения животные находились в условиях вивария со свободным доступом к пище и воде. После хирургической операции за животными осуществлялось постоянное наблюдение, проводилась антибактериальная (гентамицин 30 мг/кг, в/б) и противовоспалительная терапия (кетопрофен 5 мг/кг, п/к), препараты вводились каждые 12 часов в течение первых 2 дней после операции.

Ожидаемыми нежелательными явлениями в ходе эксперимента являлись послеоперационные осложнения в виде внутречерпного кровотечения и бактериальной инфекции.

Статистические методы

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы GraphPad Prism 9 (Insight Partners, США). После верификации нормальности распределения по тесту Шапиро — Уилка использовали двухфакторный дисперсионный анализ ANOVA для определения значимости факторов «операция» и «вещество» с последующим апостериорным тестом Тьюки.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования спонтанной локомоторной активности в тесте «Открытое поле»

В тесте «Открытое поле», где исследовалась вертикальная двигательная активность, было выявлено достоверное влияние на изучаемый показатель факторов «операция» ($F_{1,54} = 4,200$, $p = 0,0453$) и «вещество» ($F_{2,54} = 24,14$, $p < 0,0001$), при этом не наблюдалось их значимого взаимодействия ($F_{2,54} = 3,919$, $p = 0,0710$). Было показано, что при сравнении групп контроля, получавших растворитель, происходило значительное повышение вертикальной активности у оперированных животных ($p = 0,0049$). Препарат сравнения клозапин статистически значимо ($p = 0,007$) снижал вертикальную двигательную активность у неоперированных крыс. Вещество РУ-31 не оказывало значимого влияния на двигательную активность у неоперированных животных. У оперированных животных вещество РУ-31 ($p = 0,0145$) и препарат сравнения клозапин ($p < 0,0001$) значительно снижали вертикальную двигательную активность (табл. 1).

При оценке горизонтальной двигательной активности в тесте «Открытое поле» выявлено статистически значимое влияние факторов «операция» ($F_{1,54} = 6,508$, $p = 0,0222$) и «вещество» ($F_{2,54} = 19,95$, $p < 0,0001$), взаимодействия факторов не было установлено ($F_{2,54} = 1,834$, $p = 0,1695$). Горизонтальная активность крыс, получавших растворитель, значительно повысилась в группе оперированных животных ($p = 0,0188$). Клозапин в группе неоперированных животных статистически значимо ($p = 0,0454$) снижал горизонтальную двигательную активность, при этом эффекта соединения РУ-31 на данный показатель, так же как и при оценке вертикальной активности, не наблюдалось. Вещество РУ-31 ($p = 0,0309$) и препарат сравнения клозапин ($p =$

² Paxinos G., Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. United States, Elsevier Science; 2013.

Таблица 1. Вертикальная двигательная активность крыс (измеряемая как количество актов вертикализации за 5 минут ± ошибка среднего) после введения клозапина, соединения РУ-31 или растворителя

Table 1. Vertical locomotor activity in rats (measured as the number of vertical rearing episodes in 5 minutes ± SEM) after administration of clozapine, RU-31 compound, or vehicle

Вещества	Неоперированные	Оперированные
Растворитель (1 мл/кг)	22,6 ± 3,5	27,7 ± 2,1*
РУ-31 (10 мг/кг)	21,4 ± 5,4	22,5 ± 2,6#
Клозапин (2 мг/кг)	18,1 ± 2,3*	16,3 ± 1,4#

Примечание: * — статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля без оперативного вмешательства. # — статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению с группой оперированных животных, получавших растворитель.

Note: * — statistically significant difference ($p < 0.05$) compared with non-operated+vehicle rats. # — statistically significant difference ($p < 0.05$) compared with operated+vehicle rats.

Таблица 2. Горизонтальная двигательная активность крыс (регистрируемая как количество пересеченных квадратов за 5 минут ± ошибка среднего) после хронического введения клозапина, соединения РУ-31 или растворителя

Table 2. Horizontal locomotor activity in rats (measured as the number of crossed squares in 5 minutes ± SEM) after chronic administration of clozapine, RU-31 compound, or vehicle.

Вещества	Неоперированные	Оперированные
Растворитель (1 мл/кг)	46,85 ± 2,20	59,70 ± 2,64*
РУ-31 (10 мг/кг)	45,10 ± 3,50	47,23 ± 2,40#
Клозапин (2 мг/кг)	34,97 ± 2,80*	43,18 ± 3,10#

Примечание: * — статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля без оперативного вмешательства. # — статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению с группой оперированных животных, получавших растворитель.

Note: * — statistically significant difference ($p < 0.05$) compared with non-operated+vehicle rats. # — statistically significant difference ($p < 0.05$) compared with operated+vehicle rats.

0,0015) снижали горизонтальную активность у оперированных животных (табл. 2).

Результаты электроэнцефалографического исследования

В ходе исследования биоэлектрической активности мозга было установлено достоверное влияние на частотные характеристики сигнала факторов «операция» ($F_{1,54} = 28,56$, $p < 0,0001$) и «вещество» ($F_{2,54} = 14,98$, $p < 0,0001$) в дельта-диапазоне, однако статистически значимого взаимодействия этих факторов выявлено не было ($F_{2,54} = 0,2485$, $p = 0,7809$). Для тета-диапазона установлена значимость фактора «вещество» ($F_{2,54} = 14,77$, $p < 0,0001$), а фактор «операция» ($F_{1,54} = 0,032$, $p = 0,8569$) и взаимодействие факторов ($F_{2,54} = 0,860$, $p = 0,4288$) влияния на изучаемые показатели не оказывали. Не было обнаружено статистически значимого взаимодействия факторов ($F_{2,54} = 1,295$, $p = 0,2823$), однако фактор «операция» ($F_{1,54} = 27,35$, $p < 0,0001$) и фактор «вещество» ($F_{2,54} = 25,00$, $p < 0,0001$) оказывали статистически значимое на изменение мощности в альфа-диапазоне. В бета-диапазоне при статистическом анализе выявлена значимость фактора «операция» ($F_{1,54} = 74,04$, $p < 0,0001$), фактора

«вещество» ($F_{2,54} = 82,94$, $p < 0,0001$), их взаимодействие не влияло статистически значимо на исследуемые показатели ($F_{2,54} = 0,225$, $p = 0,7986$).

У неоперированных животных, получавших соединение РУ-31, происходило повышение мощности в диапазоне дельта-частот на 52,71% ($p = 0,0335$). В группе, получавшей клозапин, наблюдалось увеличение мощности в диапазонах дельта- на 62,09% ($p = 0,0071$), тета- на 161,38% ($p = 0,0007$), альфа- на 92,36% ($p = 0,0237$) и бета-частот на 145,57% ($p < 0,0001$).

В группе контроля у оперированных животных отмечалось статистически значимое повышение мощности в альфа-диапазоне на 107,43% ($p = 0,007$) и бета-диапазоне на 120,15% ($p = 0,0004$), а также снижение мощности в дельта-диапазоне на 51,45% ($p = 0,0407$) в сравнении с группой контроля, где аспирация вентрального гиппокампа не проводилась. Исследуемое вещество РУ-31 в группе оперированных животных способствовало повышению показателей в дельта-частотном диапазоне ($p = 0,0104$) на 123,33% и снижению в альфа-диапазоне ($p = 0,0395$) на 41,86% относительно оперированных животных, которым вводился растворитель. Препарат

Таблица 3. Изменения мощности электроэнцефалографических сигналов крыс после введения веществ с антипсихотической активностью (мВ²/Гц ± ошибка среднего)

Table 3. Power changes of electroencephalographic signals in rats associated with antipsychotic substances administration (мВ²/Hz ± mean error)

Вещества	Неоперированные	Оперированные
Растворитель (1 мл/кг)	δ: 25,25 ± 1,10 θ: 11,34 ± 2,40 α: 9,42 ± 0,58 β: 14,44 ± 3,50	δ: 12,26 ± 2,50 [#] θ: 12,67 ± 1,30 α: 19,54 ± 1,70 [#] β: 31,79 ± 2,40 [#]
РУ-31 (10 мг/кг)	δ: 38,56 ± 3,17* θ: 18,50 ± 3,31 α: 7,32 ± 2,40 β: 11,57 ± 2,12	δ: 27,38 ± 2,83* θ: 20,58 ± 2,30 α: 11,36 ± 2,10* β: 18,12 ± 3,40
Клозапин (2 мг/кг)	δ: 40,93 ± 2,87* θ: 29,64 ± 4,40* α: 18,12 ± 1,40* β: 35,46 ± 2,34*	δ: 25,50 ± 4,60* θ: 24,98 ± 2,13* α: 27,72 ± 2,50* β: 56,37 ± 2,70*

Примечание: * — статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля, получавшей растворитель. # — статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группами оперированных и неоперированных животных.

Note: * — statistically significant difference ($p < 0.05$) compared with non-operated+vehicle rats. # — statistically significant ($p < 0.05$) between non-operated and operated rats.

сравнения клозапин в группе оперированных животных повышал мощность сигнала в диапазонах дельта- на 107,99% ($p = 0,0350$), тета- на 97,16% ($p = 0,0353$), альфа- на 41,86% ($p = 0,007$) и бета- на 49,16% ($p < 0,0001$) (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Интерпретация / научная значимость

Изученное производное бензимидазола РУ-31 (10 мг/кг, внутривентриально) и атипичный нейролептик клозапин (2 мг/кг, внутривентриально) подавляли спонтанную локомоторную активность у крыс с психотическим расстройством, при этом в группе контрольных животных без оперативного вмешательства снижение моторной активности происходило только в группе животных, получавших клозапин.

В ходе электрофизиологических исследований было установлено, что антагонист 5-HT_{2A}-рецепторов РУ-31 повышал мощность ЭЭГ-сигнала в дельта-диапазоне и снижал ее в альфа-диапазоне у оперированных животных. Препарат сравнения клозапин повышал мощность ЭЭГ во всех исследуемых частотных диапазонах у животных с неонатальной деструкцией вентрального гиппокампа.

Известно, что серотонинергический компонент действия у типичных нейролептиков вносит важный вклад в антипсихотическую активность, направленную на устранение негативных симптомов шизофрении [8]. Однако связь серотонинергического механизма с позитивной симптоматикой до настоящего времени недостаточно хорошо изучена.

Модель неонатальной деструкции вентрального гиппокампа у крыс репрезентует позитивную симптоматику, которая проявляется психомоторным возбуждением [17]. Первоначальные попытки оценить в данной модели эффект хронического введения клозапина и галоперидола показали, что нейролептики могут подавлять гиперактивность, вызванную разрушением гиппокампа, но этот эффект достигался лишь в таких дозах, которые приводили к снижению двигательной активности и у контрольных животных без операции. В настоящем исследовании было показано, что производное бензимидазола РУ-31 проявило более избирательную активность, поскольку статистически значимое снижение вертикальной и горизонтальной локомоторной активности имело место только в группах оперированных животных.

Ранее было изучено взаимодействие соединения РУ-31 с галоперидолом. Галоперидол при внутривентриальном введении в дозе 3 мг/кг в контрольной группе приводил к возникновению каталепсии, при этом соединение РУ-31 (в дозе 10 мг/кг) не оказывало влияния на каталептогенный эффект галоперидола в изучаемой дозе. Кроме того, соединение РУ-31 в дозе 10 мг/кг после введения апоморфина (0,1 мг/кг, подкожно) не вызывало значимых изменений в выраженности апоморфинового ответа в виде развития стереотипного поведения у экспериментальных животных [18]. Таким образом, влияния соединения РУ-31 на дофаминергические структуры мозга не было выявлено [18].

Есть основания полагать, что атипичные антипсихотические препараты, в том числе

изучаемое соединение РУ-31, могут потенцировать глутаматергическую передачу опосредованно через серотонинергическую систему, и этот механизм может объяснять, по крайней мере частично, способность атипичных нейролептиков облегчать некоторые симптомы при шизофрении, улучшать когнитивные и исполнительные функции [19, 20].

Нормальная биоэлектрическая активность мозга взрослых крыс характеризуется преобладанием ритмов с частотой 5–10 Гц и амплитудой ниже 700 мкВ. Поскольку индивидуальные различия биоэлектрической активности мозга существенны внутри популяции, более информативными признаками изменения функционального состояния мозга являются относительные сдвиги частотных компонентов ЭЭГ-сигнала.

В ходе количественного анализа ЭЭГ было установлено, что у оперированных животных снижена мощность в дельта-диапазоне, а также выявляется незначительный подъем мощности в альфа- и бета-диапазонах. Вариативность изменений электрокортикографического сигнала после неонатальной деструкции вентрального гиппокампа крайне высока. В ранее проведенных исследованиях было показано, что атипичные нейролептики повышают спектральную плотность мощности альфа- и бета-частот ЭЭГ, при этом для клозапина характерно усиление также тета-активности [21]. При изучении селективных антагонистов 5-HT_{2A}-рецепторов установлено их специфическое влияние на биоэлектрическую активность мозга в виде повышения мощности низких частот в диапазоне 1–7 Гц, а также уменьшения префронтальной и корково-гиппокампальной гиперсинхронизации [22]. Связывают данный эффект с тем, что серотонин стимулирует спонтанные возбуждающие постсинаптические потенциалы, индуцированные глутаматом в пирамидных клетках V слоя префронтальной коры. При этом чрезмерная стимуляция этих клеток глутаматом является одной из причин галлюцинаций, вызванных 1-2,5, диметокси-4-йодофенил-2-аминопропаном (DOI), и является фактором развития бреда. Предполагается, что локальные эффекты активации пирамидных клеток V слоя отражаются на ЭЭГ префронтальной коры и, таким образом, могут объяснить наблюдаемые изменения спектральной плотности мощности. Кроме того, полученные результаты согласуются с особенностями течения шизофрении у людей.

Таким образом, использованная в исследовании модель дает ограниченное представление о механизмах нарушения биоэлектрической активности мозга при психотических расстройствах шизофренического спектра. Тем не менее дан-

ная модель шизофрении позволяет оценивать антипсихотическое действие веществ, а также в некоторой степени отражает специфику их терапевтического профиля.

Ограничения исследования

Ограничения исследования не установлены.

Обобщаемость/экстраполяция

Экстраполяция данных, полученных в ходе изучения влияния экспериментального соединения на данные ЭЭГ, возможна как путем классического анализа человеком-экспертом, так и с применением компьютерных методов анализа, причем с высокой степенью достоверности и вне зависимости от видовых особенностей задействованного животного [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Модель нарушения неонатального развития, вызванного разрушением вентрального гиппокампа, позволяет воспроизвести широкий спектр нейробиологических и поведенческих изменений, наблюдаемых при шизофрении. Эти изменения обусловлены дисфункциями в различных областях мозга, которые тесно связаны с гиппокампом и несут в себе потенциальные мишени для действия антипсихотических средств.

После деструкции вентрального гиппокампа у крыс наблюдается повышение вертикальной и горизонтальной двигательной активности, которая предотвращается при хроническом введении атипичного нейролептика клозапина или антагониста 5-HT_{2A}-рецепторов РУ-31. Соединение РУ-31 (10 мг/кг, в/б) статистически значимо снижало вертикальную локомоторную активность на 18,8% и горизонтальную активность на 20,9%, препарат сравнения клозапин (2 мг/кг, в/б) значимо снижал данные показатели на 41,15 и 27,67% соответственно.

Специфичность действия изучаемого вещества подтверждается отсутствием значимого эффекта на двигательную активность у животных, не подвергавшихся оперативной процедуре разрушения гиппокампа, в отличие от препарата сравнения клозапина.

Была показана возможность применения электрофизиологических методов изучения активности мозга при нарушениях шизофренического спектра. У животных с разрушением вентрального гиппокампа наблюдалось повышение мощности в альфа- и бета-диапазонах частот и снижение в дельта-диапазоне. Клозапин и соединение РУ-31 вызывали характерные изменения спектрального состава ЭЭГ-сигналов. В частности, РУ-31 повышал спектральную плотность мощ-

ности в дельта-диапазоне на 123,33% и снижал в альфа-диапазоне на 41,86%, в то время как клозапин повышал активность в дельта-диапазоне на 107,99%, в тета- — на 97,16%, альфа- — на 41,86% и в бета- — на 49,16%.

Регистрация протокола

План исследования был подготовлен до начала исследования и одобрен этическим комитетом при ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

Доступ к данным

Данные о проведенных исследованиях относятся к свободно доступным для машиничитаемого использования и дальнейшей публикации без ограничений.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Протокол исследования одобрен Региональным исследовательским этическим комитетом государственного бюджетного учреждения «Волгоградский медицинский научный центр» (пл. Павших Борцов, д. 1, г. Волгоград, Россия) регистрационный номер IRB0005839 IORG0004900, протокол № 2032-2017 от 26 июня 2017 года. Условия содержания животных и работы с ними соответствовали принципам Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным, директиве Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/EC от 22 сентя-

бря 2010 г. о защите животных, используемых для научных целей, ГОСТу 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», утвержденному Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии № 1700-СТ от 20 ноября 2014 г.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The Research Protocol has been approved by the Regional Research Ethics Committee of Volgograd Medical Research Center (1 pl. Pavshikh Bortsov, Volgograd, Russia), Registration No. IRB0005839 IORG0004900, Minutes No. 2032-2017 of June 26, 2017. The laboratory animal care has been organized in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki on the Animal Welfare, Directive 2010/63/EU “On the Protection of Animals Used for Scientific Purposes” of 22 September 2010, GOST 33044-2014 “Principles of Good Laboratory Practice”, approved by the Federal Agency on Technical Regulation and Metrology (order No. 1700-St, November 20, 2014).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no sponsorship was received for this study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Marder S.R., Cannon T.D. Schizophrenia. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381(18): 1753–1761. DOI: 10.1056/NEJMr1808803
- McCutcheon R.A., Reis Marques T., Howes O.D. Schizophrenia-An Overview. *JAMA Psychiatry.* 2020; 77(2): 201–210. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2019.3360
- Amato D., Vernon A.C., Papaleo F. Dopamine, the antipsychotic molecule: A perspective on mechanisms underlying antipsychotic response variability. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2018; 85: 146–159. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.09.027
- Solmi M., Murru A., Pacchiarotti I., Undurraga J., Veronese N., Fornaro M., Stubbs B., Monaco F., Vieta E., Seeman M.V., Correll C.U., Carvalho A.F. Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review. *Ther. Clin. Risk. Manag.* 2017; 13: 757–777. DOI: 10.2147/TCRM.S117321
- Grinchii D., Dremencov E. Mechanism of Action of Atypical Antipsychotic Drugs in Mood Disorders. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(24): 9532. DOI: 10.3390/ijms21249532
- Xu H., Zhuang X. Atypical antipsychotics-induced metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease: a critical review. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2019; 15: 2087–2099. DOI: 10.2147/NDT.S208061
- Grajales D., Ferreira V., Valverde B.M. Second-Generation Antipsychotics and Dysregulation of Glucose Metabolism: Beyond Weight Gain. *Cells.* 2019; 8(11): 1336. DOI: 10.3390/cells8111336
- Калитин К.Ю., Спасов А.А., Муха О.Ю., Придворов Г.В., Липатов В.А. Фармакологические мишени и механизм действия антипсихотических средств в рамках нейрхимической теории патогенеза шизофрении. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2021; 107(8): 927–954. DOI: 10.31857/S0869813921080070
- Султанова К.Т., Яковлев Д.С., Мальцев Д.В., Мирошников М.В., Морковина Я.В., Анисимова В.А., Морковник А.С. Анксиолитические свойства соединения РУ-31. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* 2018; 3(67): 28–32. DOI: 10.19163/1994-9480-2018-3(67)-28-32
- Яковлев Д.С., Науменко Л.В., Султанова К.Т., Спасов А.А. Гемореологические свойства 5-HT_{2A}-антагониста производного 2-метоксифенил-имидазобензимидазола соединения РУ-31 и ципрогептадина в сравнении с пентоксифилли-

- ном. *Фармация и фармакология*. 2020; 8(5): 345–353. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-5-345-353
11. Burstein E.S. Relevance of 5-HT_{2A} Receptor Modulation of Pyramidal Cell Excitability for Dementia-Related Psychosis: Implications for Pharmacotherapy. *CNS Drugs*. 2021; 35(7): 727–741. DOI: 10.1007/s40263-021-00836-7
 12. Brisch R., Saniotis A., Wolf R., Bielau H., Bernstein H.G., Steiner J., Bogerts B., Braun K., Jankowski Z., Kumaratilake J., Henneberg M., Gos T. The role of dopamine in schizophrenia from a neurobiological and evolutionary perspective: old fashioned, but still in vogue. *Front. Psychiatry*. 2014; 5: 47. DOI: 10.3389/fpsyt.2014.00047
 13. Becker A. *Modeling schizophrenia: focus on developmental models*. In *Vivo Neuropharmacology and Neurophysiology*. 2016; 369–388. DOI: 10.1007/978-1-4939-6490-1_16
 14. Amiri S., Dizaji R., Momeny M., Gauvin E., Hosseini M.J. Clozapine attenuates mitochondrial dysfunction, inflammatory gene expression, and behavioral abnormalities in an animal model of schizophrenia. *Neuropharmacology*. 2021; 187: 108503. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2021.108503
 15. Ilg A.K., Enkel T., Bartsch D., Wdhner F. Behavioral Effects of Acute Systemic Low-Dose Clozapine in Wild-Type Rats: Implications for the Use of DREADDs in Behavioral Neuroscience. *Front. Behav. Neurosci*. 2018; 12: 173. DOI: 10.3389/fnbeh.2018.00173
 16. Агацарская Я.В., Яковлев Д.С., Мальцев Д.С., Семенова Ю.В., Салихов Д.А., Султанова К.Т., Анисимова В.А. Нейрорецепторные эффекты антимигренозного агента 9-диэтиламиноэтил-2-(4-метоксифенил) имидазо [1, 2-а] бензимидазола. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2019; 1(69): 120–124. DOI: 10.19163/1994-9480-2019-1(69)-120-124
 17. Mitazaki S., Nakagawasai O., Onogi H., Watanabe K., Takahashi K., Tan-No K., Quirion R., Srivastava L.K., Tadano T. Role of prefrontal cortical 5-HT_{2A} receptors and serotonin transporter in the behavioral deficits in post-pubertal rats following neonatal lesion of the ventral hippocampus. *Behav. Brain. Res*. 2020; 377: 112226. DOI: 10.1016/j.bbr.2019.112226
 18. Митракова Д.О., Черников М.В., Спасов А.А., Морковник А.С., Ремезова И.П., Бунятян Н.Д., Морозов А.В., Диваева Л.Н., Жуковская О.Н. Синтез, анализ и острая токсичность динитрата 9-(2-диэтиламиноэтил)-2-фенилимидазо[1,2-б] бензимидазола. *Химико-фармацевтический журнал*. 2021; 55(6): 16–22. DOI: 10.30906/0023-1134-2021-55-6-16-22
 19. Meltzer H.Y., Gadaleta E. Contrasting Typical and Atypical Antipsychotic Drugs. *Focus (Am. Psychiatr. Publ)*. 2021; 19(1): 3–13. DOI: 10.1176/appi.focus.20200051
 20. Maleninska K., Jandourkova P., Brozka H., Stuchlik A., Nekovarova T. Selective impairment of timing in a NMDA hypofunction animal model of psychosis. *Behav. Brain. Res*. 2022; 419: 113671. DOI: 10.1016/j.bbr.2021.113671
 21. Яковлев О.А., Вахвияйнен М.С., Юдин М.А. Фармако-ЭЭГ как способ определения пороговой дозы нейротропных веществ. *Биомедицина*. 2020; 16(3): 39–42. DOI: 10.33647/2074-5982-16-3-39-42
 22. Delgado-Sallent C., Nebot P., Gener T., Fath A.B., Timplalexi M., Puig M.V. Atypical, but Not Typical, Antipsychotic Drugs Reduce Hypersynchronized Prefrontal-Hippocampal Circuits during Psychosis-Like States in Mice: Contribution of 5-HT_{2A} and 5-HT_{1A} Receptors. *Cereb. Cortex*. 2022; 32(16): 3472–3487. DOI: 10.1093/cercor/bhab427
 23. Miladinovic D., Muheim C., Bauer S., Spinnler A., Noain D., Bandarabadi M., Gallusser B., Krummenacher G., Baumann C., Adamantidis A., Brown S.A., Buhmann J.M. SPINDLE: End-to-end learning from EEG/EMG to extrapolate animal sleep scoring across experimental settings, labs and species. *PLoS Comput. Biol*. 2019; 15(4): e1006968. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1006968

REFERENCES

1. Marder S.R., Cannon T.D. Schizophrenia. *N. Engl. J. Med*. 2019; 381(18): 1753–1761. DOI: 10.1056/NEJMra1808803
2. McCutcheon R.A., Reis Marques T., Howes O.D. Schizophrenia-An Overview. *JAMA Psychiatry*. 2020; 77(2): 201–210. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2019.3360
3. Amato D., Vernon A.C., Papaleo F. Dopamine, the antipsychotic molecule: A perspective on mechanisms underlying antipsychotic response variability. *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2018; 85: 146–159. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.09.027
4. Solmi M., Murru A., Pacchiarotti I., Undurraga J., Veronese N., Fornaro M., Stubbs B., Monaco F., Vieta E., Seeman M.V., Correll C.U., Carvalho A.F. Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review. *Ther. Clin. Risk. Manag*. 2017; 13: 757–777. DOI: 10.2147/TCRM.S117321
5. Grinchii D., Dremencov E. Mechanism of Action of Atypical Antipsychotic Drugs in Mood Disorders. *Int. J. Mol. Sci*. 2020; 21(24): 9532. DOI: 10.3390/ijms21249532
6. Xu H., Zhuang X. Atypical antipsychotics-induced metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease: a critical review. *Neuropsychiatr. Dis. Treat*. 2019; 15: 2087–2099. DOI: 10.2147/NDT.S208061
7. Grajales D., Ferreira V., Valverde B.M. Second-Generation Antipsychotics and Dysregulation of Glucose Metabolism: Beyond Weight Gain. *Cells*. 2019; 8(11): 1336. DOI: 10.3390/cells8111336

8. Kalitin K.Y., Spasov A.A., Mukha O.Y., Pridvorov G.V., Lipatov V.A. Pharmacological targets and the mechanism of action of antipsychotic agents in the framework of the neurochemical theory of the pathogenesis of schizophrenia. *Russian Journal of Physiology*. 2021; 107(8): 927–954 (In Russ., English abstract). DOI: 10.31857/S0869813921080070
9. Sultanova K.T., Yakovlev D.S., Maltsev D.V., Miroshnikov M.V., Morkovina Y.V., Anisimova V.A., Morkovnik A.S. Anxiolytic properties of compound RU-31. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2018; 3(67): 28–32 (In Russ., English abstract). DOI: 10.19163/1994-9480-2018-3(67)-28-32
10. Yakovlev D.S., Naumenko L.V., Sultanova K.T., Spasov A.A. Hemorheological properties of the 5-HT_{2A}-antagonist of the 2-methoxyphenyl-imidazobenzimidazole derivative of the RU-31 compound and cyproheptadine, in comparison with pentoxifylline. *Pharmacy & Pharmacology*. 2020; 8(5): 345–353 (In Russ., English abstract). DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-5-345-353
11. Burstein E.S. Relevance of 5-HT_{2A} Receptor Modulation of Pyramidal Cell Excitability for Dementia-Related Psychosis: Implications for Pharmacotherapy. *CNS Drugs*. 2021; 35(7): 727–741. DOI: 10.1007/s40263-021-00836-7
12. Brisch R., Saniotis A., Wolf R., Bielau H., Bernstein H.G., Steiner J., Bogerts B., Braun K., Jankowski Z., Kumaratilake J., Henneberg M., Gos T. The role of dopamine in schizophrenia from a neurobiological and evolutionary perspective: old fashioned, but still in vogue. *Front. Psychiatry*. 2014; 5: 47. DOI: 10.3389/fpsy.2014.00047
13. Becker A. Modeling schizophrenia: focus on developmental models. In *Vivo Neuropharmacology and Neurophysiology*. 2016; 369–388. DOI: 10.1007/978-1-4939-6490-1_16
14. Amiri S., Dizaji R., Momeny M., Gauvin E., Hosseini M.J. Clozapine attenuates mitochondrial dysfunction, inflammatory gene expression, and behavioral abnormalities in an animal model of schizophrenia. *Neuropharmacology*. 2021; 187: 108503. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2021.108503
15. Ilg A.K., Enkel T., Bartsch D., Böhner F. Behavioral Effects of Acute Systemic Low-Dose Clozapine in Wild-Type Rats: Implications for the Use of DREADDs in Behavioral Neuroscience. *Front. Behav. Neurosci.* 2018; 12: 173. DOI: 10.3389/fnbeh.2018.00173
16. Agatsarskaya Ya.V., Yakovlev D.S., Maltsev D.V., Semenova Yu. V., Salikhov D.A., Sultanova K.T., Anisimova V.A. Neuroreceptorological effects of antimigraine agent 9-diethyl-2- (4-methoxyphenyl)imidazo[1,2-a] benzimidazol. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2019; 1(69): 120–124 (In Russ., English abstract). DOI: 10.19163/1994-9480-2019-1 (69)-120-124
17. Mitazaki S., Nakagawasai O., Onogi H., Watanabe K., Takahashi K., Tan-No K., Quirion R., Srivastava L.K., Tadano T. Role of prefrontal cortical 5-HT_{2A} receptors and serotonin transporter in the behavioral deficits in post-pubertal rats following neonatal lesion of the ventral hippocampus. *Behav. Brain. Res.* 2020; 377: 112226. DOI: 10.1016/j.bbr.2019.112226
18. Mitrakova D.O., Chernikov M.V., Spasov A.A., Morkovnik A.S., Remezova I.P., Bunyatyan N.D., Morozov A.V., Divaeva L.N., Zhukovskaya O.N. Preparation, analysis and study of the acute toxicity of 9-(2-diethylaminoethyl)-2-phenylimidazo[1,2-b]benzimidazole dinitrate. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*. 2021; 55(6): 16–22. DOI: 10.30906/0023-1134-2021-55-6-16-22
19. Meltzer H.Y., Gadaleta E. Contrasting Typical and Atypical Antipsychotic Drugs. *Focus (Am. Psychiatr. Publ.)*. 2021; 19(1): 3–13. DOI: 10.1176/appi.focus.20200051
20. Maleninska K., Jandourkova P., Brozka H., Stuchlik A., Nekovarova T. Selective impairment of timing in a NMDA hypofunction animal model of psychosis. *Behav. Brain. Res.* 2022; 419: 113671. DOI: 10.1016/j.bbr.2021.113671
21. Yakovlev O.A., Vakhviyaynen M.S., Yudin M.A. Pharmacology-EEG as a Method for Determining the Threshold Dose of Neurotropic Substances. *Journal Biomed.* 2020; 16(3): 39–42 (In Russ., English abstract). DOI: 10.33647/2074-5982-16-3-39-42
22. Delgado-Sallent C., Nebot P., Gener T., Fath A.B., Timplalexi M., Puig M.V. Atypical, but Not Typical, Antipsychotic Drugs Reduce Hypersynchronized Prefrontal-Hippocampal Circuits during Psychosis-Like States in Mice: Contribution of 5-HT_{2A} and 5-HT_{1A} Receptors. *Cereb. Cortex*. 2022; 32(16): 3472–3487. DOI: 10.1093/cercor/bhab427
23. Miladinovic D., Muheim C., Bauer S., Spinnler A., Noain D., Bandarabadi M., Gallusser B., Krummenacher G., Baumann C., Adamantidis A., Brown S.A., Buhmann J.M. SPINDLE: End-to-end learning from EEG/EMG to extrapolate animal sleep scoring across experimental settings, labs and species. *PLoS Comput. Biol.* 2019; 15(4): e1006968. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1006968

ВКЛАД АВТОРОВ

Калитин К.Ю.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение экспериментов, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи; участие в научном дизайне; подготовка, создание опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Визуализация — подготовка, создание опубликованной работы в части визуализации и отображении данных.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных или других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

Придворов Г.В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение экспериментов и сбор данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Спасов А.А.

Разработка концепции — формирование идеи.

Проведение исследования — контроль на всех этапах проведения исследования.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление материалов, животных, измерительных приборов и иных инструментов для анализа.

Муха О.Ю.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение экспериментов, сбор и анализ данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи; участие в научном дизайне; подготовка, создание опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Визуализация — подготовка, создание опубликованной работы в части визуализации и отображении данных.

AUTHOR CONTRIBUTION

Kalitin K.Y.

Conceptualization — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — experimental work; data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript; contribution to the scientific layout; preparation and creation of final work.

Approval of the final version of the paper — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the paper and its final version.

Visualization — preparation and creation of published work with data visualization and display.

Statistical analysis — application of statistical, mathematical, computing or other formal methods for data analysis and synthesis.

Pridvorov G.V.

Conceptualization — development of key goals and objectives.

Conducting research — experimental work; data collection.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript; contribution to the scientific layout.

Approval of the final version of the paper — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the paper and its final version.

Spasov A.A.

Conceptualization — concept statement.

Conducting research — control at all stages of the study.

Text preparation and editing — critical revision with valuable introduction of valuable intellectual content.

Approval of the final version of the paper — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the paper and its final version.

Research resourcing — providing materials, animals, measuring equipment and other analysis tools.

Mukha O.Y.

Conceptualization — development of key goals and objectives.

Conducting research — experimental work; data collection; data analysis.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript; contribution to the scientific layout; preparation and creation of final work.

Approval of the final version of the article — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the paper and its final version.

Visualization — preparation and creation of published work with data visualization and display.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Калитин Константин Юрьевич — кандидат медицинских наук, доцент; доцент кафедры фармакологии и биоинформатики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; научный сотрудник лаборатории экспериментальной фармакологии государственного бюджетного учреждения «Волгоградский медицинский научный центр».

<https://orcid.org/0000-0002-0079-853X>

Придворов Глеб Васильевич* — аспирант кафедры фармакологии и биоинформатики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной фармакологии государственного бюджетного учреждения «Волгоградский медицинский научный центр».

<https://orcid.org/0000-0002-8070-693X>

Контактная информация: e-mail: gleb.pridvorov@gmail.com; тел.: +7 (8442) 38-50-05;

пл. Павших Борцов, д. 1, г. Волгоград, 400131, Россия

Спасов Александр Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН; заведующий кафедрой фармакологии и биоинформатики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий лабораторией экспериментальной фармакологии государственного бюджетного учреждения «Волгоградский медицинский научный центр».

<https://orcid.org/0000-0002-7185-4826>

Муха Ольга Юрьевна — студент федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-0429-905X>

Konstantin Y. Kalitin — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University; Researcher, Laboratory of Experimental Pharmacology, Volgograd Medical Research Center.

<https://orcid.org/0000-0002-0079-853X>

Gleb V. Pridvorov* — PhD student, Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University; Junior Researcher, Laboratory of Experimental Pharmacology, Volgograd Medical Research Center.

<https://orcid.org/0000-0002-8070-693X>

Contact information: e-mail: gleb.pridvorov@gmail.com; tel.: +7 (8442) 38-50-05;

pl. Pavshikh Bortsov, 1, Volgograd, Russia, 400131

Alexander A. Spasov — Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Academician; Head of Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University; Head of Laboratory of Experimental Pharmacology, Volgograd Medical Research Center.

<https://orcid.org/0000-0002-7185-4826>

Olga Y. Mukha — Student, Volgograd State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-0429-905X>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author