

УДК 615.214



Поиск веществ с атипичной антипсихотической активностью среди производных бензимидазола

К.Ю. Калитин^{1, 2, 3}, О.Ю. Муха^{1, 2}, В.Б. Войнов³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Россия, 400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

² Научный центр инновационных лекарственных средств федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования

«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Россия, 400087, г. Волгоград, ул. Новороссийская, д. 39

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Южный федеральный университет»

Россия, 344006, г. Ростов-на-Дону, ул. Большая Садовая, д. 105/42

E-mail: olay.myha14@gmail.com

Получена 06.11.2024

После рецензирования 20.05.2025

Принята к печати 06.07.2025

Разработка инновационных антипсихотических препаратов является одной из ключевых задач современной фармакологии. Производные бензимидазола, благодаря их уникальным химическим свойствам, демонстрируют широкий спектр нейрорепрогенеративных эффектов и представляют высокий потенциал в качестве антипсихотических агентов. Применение методов биоинформатики позволяет оптимизировать процесс идентификации соединений с высокой аффинностью к целевым рецепторам.

Цель. Провести поиск и оценку производных бензимидазола с атипичной антипсихотической активностью, используя методы QSAR-анализа и фармакофорного моделирования с последующей экспериментальной проверкой *in vivo* на доклинических моделях психотических расстройств.

Материалы и методы. Были построены QSAR-модели на основе данных о 2615 соединениях из базы данных ChEMBL. Фармакофорное моделирование проводилось на основе структуры 5-HT_{2A} рецептора (PDB ID: 6A94). Антипсихотическая активность наиболее перспективного соединения была оценена *in vivo* в тестах с апоморфином на крысах и мышах.

Результаты. В ходе исследования были разработаны и протестированы модели машинного обучения для предсказания антипсихотической активности производных бензимидазола. Наилучшие результаты показали нейронные сети (MAE=0,019) и метод случайного леса (MAE=0,020), которые показали высокую точность в прогнозировании активности. Фармакофорное моделирование взаимодействия с 5-HT_{2A} рецептором позволило выделить перспективное соединение для дальнейшего тестирования. Соединение РУ-31 продемонстрировало значительное ($p < 0,05$) снижение вертикализации у мышей (ЭД₅₀=10,16 мг/кг внутривенно), а также высокую эффективность при введении малых пресинаптических доз апоморфина (число зеваний снизилось на 49,3% по сравнению с контролем; $p < 0,05$).

Заключение. Соединение РУ-31 проявило активность в тестах вертикализации и при использовании малых пресинаптических доз апоморфина, что может указывать на его атипичное антипсихотическое действие. Производное бензимидазола РУ-31 является перспективным кандидатом для дальнейшего изучения в рамках разработки новых атипичных антипсихотиков.

Ключевые слова: QSAR; фармакофорное моделирование; производные бензимидазола; антипсихотическая активность

Список сокращений: MAE — средняя абсолютная ошибка; MLR — множественная линейная регрессия; NN — нейронные сети; PLSR — регрессия частичных наименьших квадратов; QSAR — количественное соотношение структура-свойство; SVR — метод опорных векторов; RF — случайный лес.

Для цитирования: К.Ю. Калитин, О.Ю. Муха, В.Б. Войнов. Поиск веществ с атипичной антипсихотической активностью среди производных бензимидазола. *Фармация и фармакология*. 2025;13(3):157-170. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-3-157-170

© К.Ю. Калитин, О.Ю. Муха, В.Б. Войнов, 2025

For citation: K.Yu. Kalitin, O.Yu. Mukha, V.B. Voynov. Screening benzimidazole derivatives for atypical antipsychotic activity. *Pharmacy & Pharmacology*. 2025;13(3):157-170. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-3-157-170

Screening benzimidazole derivatives for atypical antipsychotic activity

K.Yu. Kalitin^{1, 2, 3}, O.Yu. Mukha^{1, 2}, V.B. Voynov³

¹ Volgograd State Medical University,
1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russia, 400066

² Scientific Center for Innovative Drugs,
39 Novorossiyskaya Str., Volgograd, Russia, 400087

³ Southern Federal University,
105/42 Bolshaya Sadovaya Str., Rostov-on-Don, Russia, 344006

E-mail: olay.myha14@gmail.com

Received 06 Nov 2024

After peer review 20 May 2025

Accepted 06 July 2025

The development of innovative antipsychotic drugs is one of the key tasks of modern pharmacology. Due to their unique chemical properties, benzimidazole derivatives demonstrate diverse neuropsychotropic effects, highlighting their high potential as antipsychotic agents. Bioinformatics methods enable optimization of the process of identifying compounds with high affinity for target receptors.

The aim. To identify and evaluate benzimidazole derivatives with atypical antipsychotic activity using QSAR analysis and pharmacophore modeling, followed by *in vivo* experimental testing in preclinical models of psychotic disorders.

Materials and methods. QSAR models were constructed based on data from 2615 compounds from the ChEMBL database. Pharmacophore modeling was performed based on the structure of the 5-HT_{2A} receptor (PDB ID: 6A94). The antipsychotic activity of the most promising compound was assessed *in vivo* using tests with apomorphine in rats and mice.

Results. Machine learning models were developed and tested to predict the antipsychotic activity of benzimidazole derivatives. The Neural Networks (MAE=0.019) and Random Forest (MAE=0.020) algorithms demonstrated the highest prediction performance. Pharmacophore modeling of interaction with the 5-HT_{2A} receptor identified a promising compound for further testing. Compound RU-31 demonstrated significant reduction ($p < 0.05$) in climbing behavior in mice (ED_{50} = 10.16 mg/kg intraperitoneally) and high efficacy when administered with low presynaptic doses of apomorphine (yawning frequency decreased by 49,3% compared to control, $p < 0.05$).

Conclusions. Compound RU-31 showed activity in the climbing test and in the test with low presynaptic doses of apomorphine, suggesting potential atypical antipsychotic effects. Benzimidazole derivative RU-31 is a promising candidate for further investigation in the development of novel atypical antipsychotics.

Keywords: QSAR; pharmacophore modeling; benzimidazole derivatives; antipsychotic activity

Abbreviations: MAE — mean absolute error; MLR — multiple linear regression; NN — neural networks; PLSR — partial least squares regression; QSAR — quantitative structure-activity relationship; SVR — support vector regression; RF — random forest.

ВВЕДЕНИЕ

Поиск новых веществ с антипсихотической активностью является одной из приоритетных задач современной фармакологии, особенно в контексте разработки препаратов для лечения шизофрении и других психотических расстройств [1]. Традиционные антипсихотические препараты, несмотря на их широкое применение, часто связаны с серьёзными побочными эффектами, включая экстрапирамидные расстройства, метаболические нарушения и нейролептический синдром [1]. Эти ограничения стимулируют поиск альтернативных молекул с улучшенным профилем безопасности и эффективности. Особый интерес представляет исследование производных бензимидазола, которые, благодаря своей структуре, обладают широким спектром биологической активности и могут выступать перспективными кандидатами для создания новых антипсихотиков [2].

Производные бензимидазола известны своими разнообразными фармакологическими

свойствами, включая противосудорожные [3–5], антидепрессантные [6], анксиолитические [7] и другие нейрорепрессивные эффекты [8, 9]. Однако их потенциал в области лечения психоневрологических заболеваний, в частности антипсихотических эффектов, остаётся недостаточно изученным. В последние годы исследования в этом направлении приобрели новый импульс благодаря развитию методов молекулярного моделирования и машинного обучения, что позволяет значительно ускорить процесс поиска и оценки перспективных соединений. Применение современных инструментов, таких как QSAR-анализ и фармакофорное моделирование, открывает новые возможности для предсказания активности веществ на ранней доклинической стадии разработки [10]. Эти методы позволяют не только сократить время поиска новых соединений с высокой аффинностью к целевым рецепторам, но и значительно снизить затраты на проведение дорогостоящих биологических тестов.

Применение машинного обучения в области QSAR-анализа позволяет прогнозировать биологическую активность новых химических соединений на основе данных о структуре и активности уже известных веществ. Одним из важнейших факторов успеха в данном направлении является выбор наиболее адекватных методов, способных выявлять ключевые структурные особенности соединений, ответственные за активность. В работе планируется использовать серию алгоритмов машинного обучения, включающую как линейные (множественная линейная регрессия [MLR], регрессия частичных наименьших квадратов [PLSR]), так и нелинейные методы (метод опорных векторов [SVR], случайный лес [RF], нейронные сети [NN]). Такой подход позволит провести сравнительный анализ эффективности различных алгоритмов и выявить наиболее подходящие для данной работы [11].

В качестве модели для фармакофорного анализа был выбран 5-HT_{2A} рецептор, кристаллическая структура которого доступна в базе данных RCSB PDB¹. 5-HT_{2A} рецепторы играют ключевую роль в механизмах действия атипичных антипсихотиков, что делает их одной из приоритетных мишеней при разработке новых препаратов для лечения психотических расстройств [12]. Эти рецепторы, расположенные преимущественно в коре головного мозга, участвуют в регуляции дофаминергической и глутаматергической передачи [13], что имеет прямое отношение к развитию симптомов шизофрении и других психозов [14, 15]. Антагонисты 5-HT_{2A} рецепторов демонстрируют способность снижать как позитивные, так и негативные симптомы психических расстройств, при этом минимизируя экстрапирамидные побочные эффекты, что отличает их от классических нейролептиков [16].

Для оценки антипсихотической активности были использованы несколько моделей с апоморфином, включая гиперактивность, стереотипию и агрессивное поведение у крыс, а также вертикализацию у мышей². Эти модели широко применяются в фармакологических исследованиях для оценки как типичных, так и атипичных нейролептиков [17]. Применение таких моделей позволяет не только оценить эффективность новых соединений, но и выявить их возможные побочные эффекты, что является важным этапом в процессе разработки новых антипсихотиков.

ЦЕЛЮ настоящего исследования является разработка и внедрение комплексного подхода к поиску и оценке производных бензимидазола с атипичной антипсихотической активностью, с использованием методов молекулярного моделирования и машинного обучения. В рамках этой цели предусматривается проведение QSAR-анализа для выявления структурных особенностей, определяющих антипсихотическую активность, построение фармакофорной модели на основе взаимодействия с 5-HT_{2A} рецептором, а также экспериментальная оценка выявленных соединений *in vivo* с использованием доклинических моделей психотических расстройств.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Дизайн исследования включал несколько последовательных этапов. На первом этапе были построены QSAR модели для оценки ряда производных бензимидазола, с целью выявления соединений с высокой аффинностью к 5-HT_{2A} рецептору, опираясь при этом на данные о соединениях с установленной активностью.

Далее был проведен фармакофорный анализ на основе комплекса 5-HT_{2A} рецептора с зотепином. Этот анализ позволил идентифицировать соединения, наилучшим образом соответствующие фармакофорной модели, и отобрать кандидаты для дальнейшего тестирования.

На финальном этапе для выделенного лидирующего соединения была проведена экспериментальная проверка антипсихотической активности в ряде тестов с апоморфином.

QSAR-анализ

Для исследования был подготовлен набор данных, включающий 2615 соединений с известной биологической активностью (IC₅₀), полученных из базы данных ChEMBL и различных литературных источников. Валидационный датасет был сформирован из соединений, полученных из базы данных Производные бензимидазола с нейротропным и психотропным действием³. Были удалены дубликаты и отфильтрованы соединения с отсутствующими данными об активности. Все данные о биологической активности были приведены к микромолярным единицам измерения IC₅₀.

Химические структуры соединений были

¹ RCSB Protein Data Bank (RCSB PDB) – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.rcsb.org/>

² Методические рекомендации по изучению нейролептической активности лекарственных средств / Р.У. Островская, К.С. Раевский, Т.А. Воронина, Т.Л. Гарибова, Г.И. Ковалев, В.С. Кудрин, В.Б. Наркевич, П.М. Клодт // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России. Том Часть 1. – Москва: Гриф и К, 2012. – С. 252–255.

³ Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023624590 Российская Федерация. Производные бензимидазола с нейротропным и психотропным действием: № 2023623995: заявл. 18.11.2023: опубл. 12.12.2023 / К.Ю. Калигин, О.Ю. Муха, А.А. Спасов [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

преобразованы в машиночитаемый формат (SMILES) с использованием пакета RDKit. Для расчёта молекулярных дескрипторов (физико-химические свойства, топологические индексы, геометрические свойства, электронные характеристики и др.) использовали программное обеспечение PaDEL-Descriptor (1875 дескрипторов для каждого вещества, включая 1444 1D, 2D дескриптора и 431 3D дескриптора). Обработка данных включала удаление дескрипторов с нулевой дисперсией и высокой корреляцией.

Данные разделили на обучающий и тестовый наборы в пропорции 80/20. Для данных было применено стратифицированное разделение, чтобы сохранить распределение активности по наборам. Для задач регрессии были выбраны и протестированы несколько алгоритмов машинного обучения, включая множественную линейную регрессию (MLR), регрессию частичных наименьших квадратов (PLSR), метод опорных векторов (SVR), случайный лес (RF) и нейронные сети (NN). Модели были обучены на обучающем наборе данных. Для оптимизации параметров модели и предотвращения переобучения использовалась перекрестная проверка с 5-кратным разделением.

Производительность моделей оценивали на валидационной выборке с расчётом таких показателей, как коэффициент детерминации (R^2) и средняя абсолютная ошибка (MAE) для пяти фолдов. Статистическая оценка производительности выполнялась путём сравнения параметров построенных моделей с показателями случайного классификатора.

На заключительном этапе получали прогнозные оценки активности (IC_{50}) для наиболее перспективных веществ тестовой выборки.

Фармакофорный анализ

Моделирование фармакофоров на основе структуры белок-лигандного комплекса широко используется в процессе разработки лекарственных препаратов. Созданная модель фармакофора помогает понять критические структурные особенности активного сайта целевого белка с лигандом, необходимые для фармакологической активности. В настоящей работе был создан энергетически оптимизированный фармакофор (e-pharmacophore) с использованием инструмента Schrodinger Phase, на основе лиганд-белкового комплекса. Для создания фармакофорной модели была выбрана кристаллическая структура 5-HT_{2A} рецептора (PDB ID: 6A94) из банка данных белковых структур (RCSB PDB), сокристаллизованная с зотепином. Для предварительной обработки белка использовался инструмент Protein Preparation Wizard, который позволяет назначать порядок связей, проводить удаление воды, достраивать недостающие

боковые цепи, а также проводить минимизацию структуры белка. Гипотеза фармакофора, полученная с использованием модуля Phase, включает несколько характеристик, а именно: донор водородной связи (D), ароматическое кольцо (R), гидрофобная группа (H), отрицательный ион (N). Лиганды из базы данных производных бензимидазола с нейротропной активностью были протестированы на соответствие полученной модели и оценены с использованием показателей «fitness score», «align score», «vector score», «volume score» и «number of matched features».

Исследование антипсихотической активности *in vivo*

Исследуемые соединения

В экспериментах на животных использовали производное 1-(2-диэтиламиноэтил)-2-(4-метоксифенил)-имидазо[1,2-а]бензимидазола — соединение РУ-31 (НИИ физической и органической химии Южного федерального университета, Россия), клозапин (Органика, Россия), галоперидол (Гедеон Рихтер, Венгрия) и апоморфин (Sigma, США).

Этическая экспертиза

Эксперименты на животных проводились в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях, Принципам надлежащей лабораторной практики (GLP) (ГОСТ 33044-2014, 2021), а также руководящих принципов ARRIVE (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments). Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Регистрационный № IRB00005839 IORG0004900, справка № 2024/221 от 03.04.2024 г.).

Животные

Эксперименты выполнены на белых беспородных крысах-самцах весом 260–280 г и белых беспородных мышках-самцах весом 18–25 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария при 12-часовом световом цикле, диапазон температур составлял 22±2°C, со свободным доступом к пище и воде.

Вертикализация, вызванная апоморфином

Мыши были распределены на 4 группы по 8 особей. Экспериментальные группы получали внутрибрюшинные инъекции галоперидола, клозапина, соединения РУ-31 в возрастающих дозах или физиологический раствор (10 мл/кг, контроль). Вещества вводили за 20 мин до подкожной инъекции апоморфина (5 мг/кг). Через 10 мин после введения

апоморфина животных помещали в цилиндрические камеры (высота — 14 см, диаметр — 12 см, изготовленные из проволочного прутка толщиной 2 мм, расстояние между прутьями — 1 см) для наблюдения за стереотипным поведением. Оценивали интенсивность вертикализации по 4-балльной системе: 0 баллов — ни одна лапа животного не находится на сетке; 1 балл — одна лапа животного находится на сетке; 2 балла — две лапы животного находятся на сетке; 3 балла — три лапы животного находятся на сетке; 4 балла — четыре лапы животного находятся на сетке. Оценку проводили каждые 2 мин на протяжении 10 с в течение 1 ч. По окончании эксперимента для каждого животного подсчитывали суммарный балл.

Построены кривые «доза-эффект», на основе которых интерполировались значения ED_{80} для каждого соединения. Анализ проводили методом нелинейной регрессии с использованием модели переменного наклона Хилла и расчётом коэффициентов детерминации (R^2). Полученные ED_{80} использовались в дальнейших экспериментах.

Апоморфиновая гиперактивность в установке «Открытое поле»

Крысы были распределены на 4 группы по 8 особей. За 30 мин до введения апоморфина внутрибрюшинно вводили: физиологический раствор (10 мл/кг, контроль), галоперидол (1 мг/кг), клозапин (7,5 мг/кг), или соединение РУ-31 (10 мг/кг). Апоморфин вводили подкожно (5 мг/кг) за 3 мин до тестирования. Горизонтальную двигательную активность регистрировали в установке «Открытое поле» в течение 5 мин после введения апоморфина.

Влияние на стереотипное поведение, вызванное введением апоморфина

Крысы были разделены на 4 группы по 8 животных. За 30 мин до инъекции апоморфина внутрибрюшинно вводили: физиологический раствор (10 мл/кг, контроль), галоперидол (1 мг/кг), клозапин (7,5 мг/кг), или соединение РУ-31 (10 мг/кг). Апоморфин вводили подкожно (1 мг/кг). Стереотипное поведение оценивали каждые 15 мин в течение 2 ч по 3-балльной шкале: 1 — слабая, 2 — умеренная, 3 — интенсивная стереотипия.

Влияние на эффекты малых (пресинаптических) доз апоморфина

Животные были распределены на 4 группы по 10 особей. За 30 мин до введения апоморфина, крысам внутрибрюшинно вводили: физиологический раствор (10 мл/кг, контроль), галоперидол (1 мг/кг), клозапин (7,5 мг/кг), или соединение РУ-31 (10 мг/кг). Апоморфин вводили подкожно (0,1 мг/кг). В течение 60 мин регистрировали количество зевательных движений у каждого животного.

Влияние веществ на агрессивное поведение

В течение всего исследования использовались одни и те же пары животных, при этом пары животных всегда выбирались из соседних клеток и подвергались одному и тому же лечению.

Для индукции агрессивного поведения крысам вводили апоморфин (1 мг/кг, подкожно) ежедневно в течение 15 сут. Оценку агрессивного поведения проводили на 1, 3, 6, 9 и 12 сут эксперимента. Наблюдали за (1) временем латентного периода (время до первой атаки или первой агрессивной позы) и (2) интенсивностью агрессивного поведения с использованием 4-балльной шкалы: 0 — отсутствие агрессии; 1 — слабая агрессия без вокализации; 2 — интенсивная агрессия с вокализацией, но без укусов; 3 — непрерывные атаки или попытки укубить. Тест прекращался при достижении максимального уровня агрессии во избежание травм. Животные, не проявлявшие агрессивное поведение к 15 дню, исключались из дальнейшего исследования.

На 15 сут начиналось исследование влияния тестируемых соединений на апоморфин-индуцированную агрессию. Галоперидол (1 мг/кг, $n=8$), клозапин (7,5 мг/кг, $n=8$), соединение РУ-31 (10 мг/кг, $n=8$) или физиологический раствор (10 мл/кг, $n=8$) вводили внутрибрюшинно за 30 мин до инъекции апоморфина (1 мг/кг, подкожно). Сразу после введения апоморфина пары крыс помещались в клетку для тестирования и регистрировали агрессивное поведение в течение 15 мин.

Статистическая обработка данных

Для обработки результатов использовали программу Graphpad Prism 10.1 с academic license (Dotmatics, США). После проверки нормальности распределения с помощью теста Шапиро-Уилка, проводили сравнение групп с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с апостериорным тестом Даннетта для данных с нормальным распределением и критерия Краскела-Уоллиса с апостериорным тестом Данна для данных с ненормальным распределением. Статистически значимыми считались различия между группами при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

QSAR-анализ

В таблице 1 представлены результаты оценки производительности различных моделей машинного обучения на тестовом и валидационном наборе данных. Для каждой модели рассчитаны значения средней абсолютной ошибки (MAE), коэффициента детерминации (R^2) и p -значения, отражающего статистическую значимость показателей по сравнению со случайным классификатором. Все рассмотренные модели показали статистически значимые результаты ($p < 0,05$), что подтверждает их применимость к данной задаче.

Таблица 1 – Оценка производительности моделей на тестовом и валидационном наборе данных

Модель		MAE	R ²	p-значение
MLR	Тестовая	0,01645	0,87	<0,05
	Валидационная	0,02323	0,76	<0,05
PLSR	Тестовая	0,01593	0,89	<0,05
	Валидационная	0,02188	0,80	<0,05
SVR	Тестовая	0,01471	0,91	<0,05
	Валидационная	0,01974	0,83	<0,05
RF	Тестовая	0,01453	0,91	<0,05
	Валидационная	0,01961	0,84	<0,05
NN	Тестовая	0,01405	0,92	<0,05
	Валидационная	0,01920	0,85	<0,05

Примечание: p-значение отражает статистическую значимость показателей модели по сравнению со случайным классификатором.

Таблица 2 – Прогноз активности для соединений

Модель	IC ₅₀ РУ-31 (μM)	IC ₅₀ РУ-30 (μM)	IC ₅₀ РУ-204 (μM)
MLR	0,066	0,074	0,167
PLSR	0,067	0,081	0,165
SVR	0,064	0,079	0,164
RF	0,062	0,076	0,167
NN	0,063	0,074	0,164
Эксперимент ⁴	0,044	0,069	0,15

Таблица 3 – Шифры наиболее перспективных веществ и их химические структуры

Соединение	ИЮПАК	SMILES
РУ-30	2-(2-(4-ethoxyphenyl)-9H-benzo[d]imidazo[1,2-a]imidazol-9-yl)-N,N-diethylethan-1-amine	CCOC1=CC=C(C=C1)C4=C[N]3C2=C(C=CC=C2)[N](CCN(CC)CC)C3=N4
РУ-31	N,N-diethyl-2-(2-(4-methoxyphenyl)-9H-benzo[d]imidazo[1,2-a]imidazol-9-yl)ethan-1-amine	CCN(CC)CC[N]3C1=C(C=CC=C1)[N]4C=C(C2=CC=C(C=C2)OC)N=C34
РУ-204	N,N-diethyl-2-(2-(thiophen-2-yl)-9H-benzo[d]imidazo[1,2-a]imidazol-9-yl)ethan-1-amine	CCN(CC)CC[N]3C1=CC=CC=C1[N]4C=C(C2=CC=CS2)N=C34

Таблица 4 – Результаты скрининга производных бензимидазола на соответствие фармакофорной гипотезе

Соединение	Matched ligand sites	Align Score	Vector Score	Volume Score	Fitness Score
РУ-31	3	0,795	0,828	0,231	1,013
РУ-30	3	0,879	0,838	0,225	0,989
РУ-204	2	0,313	0	0	0,208

Таблица 5 – Влияние галоперидола (1 мг/кг), клозапина (7,5 мг/кг) и соединения РУ-31 (10 мг/кг) на зевательное поведение крыс, вызванное малыми дозами апоморфина (0,1 мг/кг)

Группа	Число зеваний	p-значение
Контроль	24,3±3,4	–
Галоперидол	4,5±1,3	<0,05
Клозапин	8,324±2,2	<0,05
Соединение РУ-31	12,324±6,8	<0,05

Примечание: данные представлены в виде M±SEM.

⁴ Яковлев Д.С. Конденсированные азолы - новый класс лигандов серотониновых рецепторов: специальность 14.03.06 «Фармакология, клиническая фармакология»: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Яковлев Дмитрий Сергеевич. – Волгоград, 2016. – С. 98.

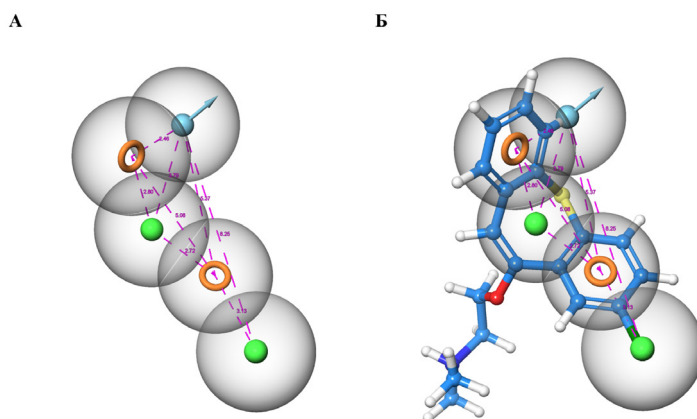


Рисунок 1 – Фармакофорная модель антагонизма к 5-HT_{2A} рецептору, основанная на структуре комплекса рецептор-лиганд, с пятью признаками: один донор водородной связи (синяя сфера), два гидрофобных участка (зеленые сферы) и два ароматических кольца (оранжевые кольца) [А] и расстояние между фармакофорными признаками зотепина в ангстремах [Б].

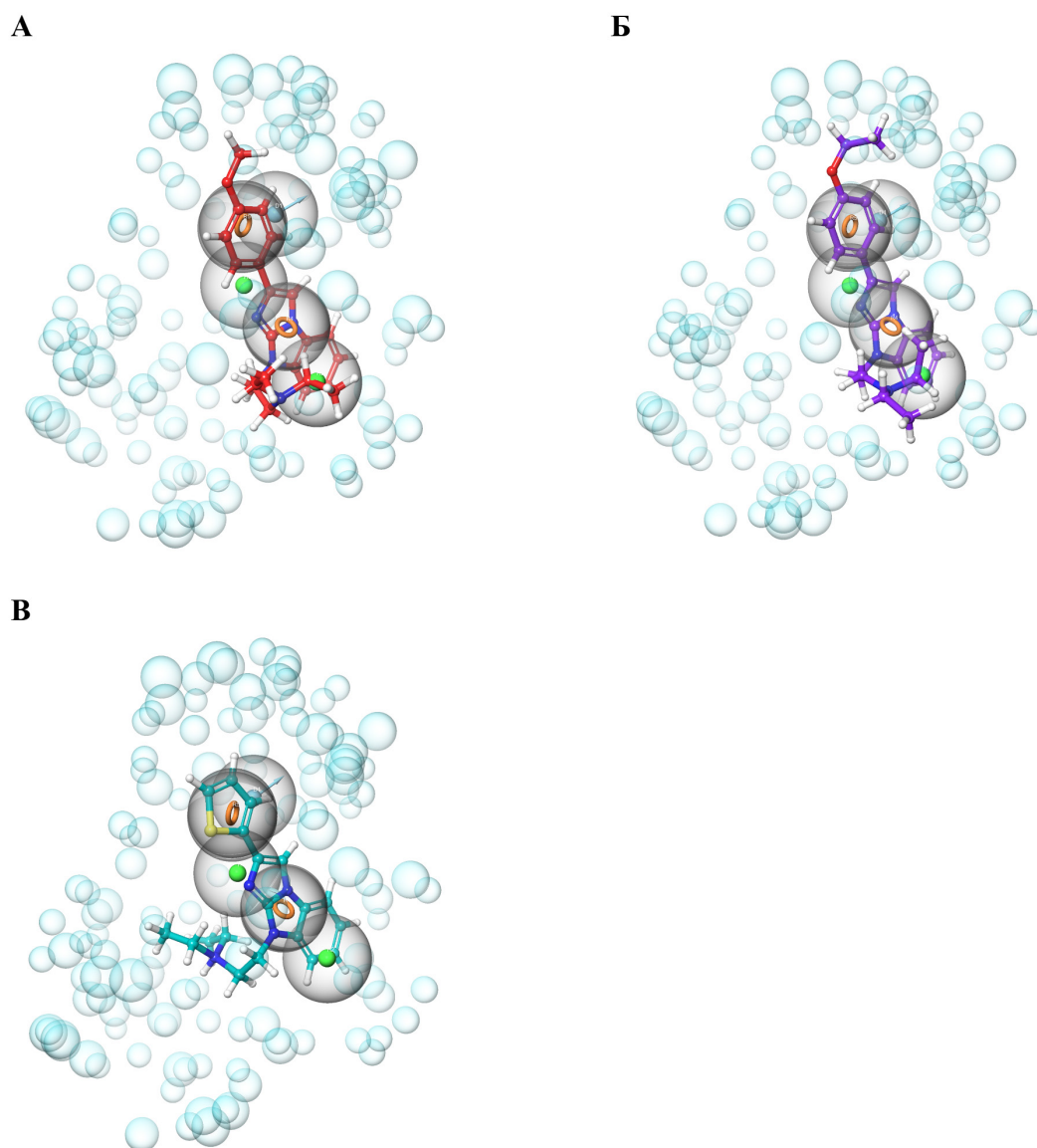


Рисунок 2 – Наложение фармакофорной гипотезы DHHR на производные бензимидазола РУ-31 [А], РУ-30 [Б] и РУ-204 [В].

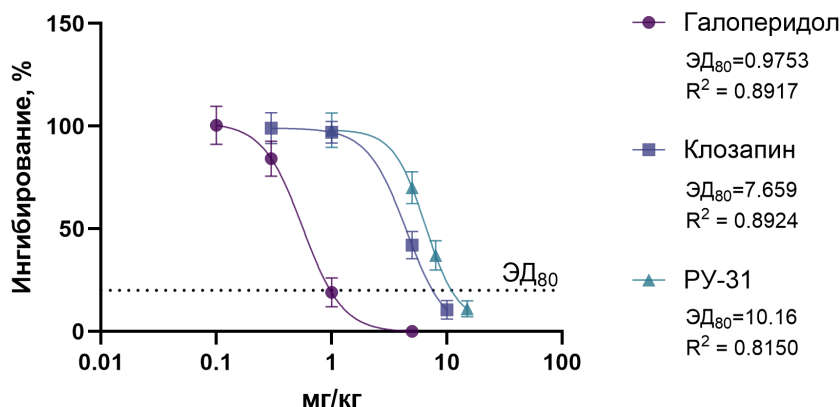


Рисунок 3 – Кривые «доза–эффект» для возрастающих доз (и.п.) галоперидола, клозапина и соединения РУ-31 в тесте вертикализации у мышей со стереотипическим расстройством, индуцированным однократным введением апоморфина (5 мг/кг).

Примечание: данные представлены в виде $M \pm SEM$.

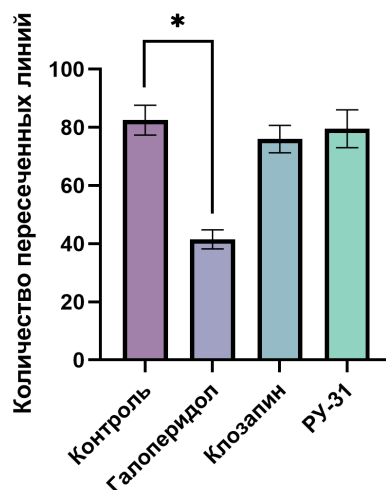


Рисунок 4 – Влияние галоперидола (1 мг/кг), клозапина (7,5 мг/кг) и соединения РУ-31 (10 мг/кг) на гиперподвижность у крыс, вызванную апоморфином (5 мг/кг).

Примечание: данные представлены в виде $M \pm SEM$. Различия статистически значимы относительно группы контроля при * — $p < 0,05$.

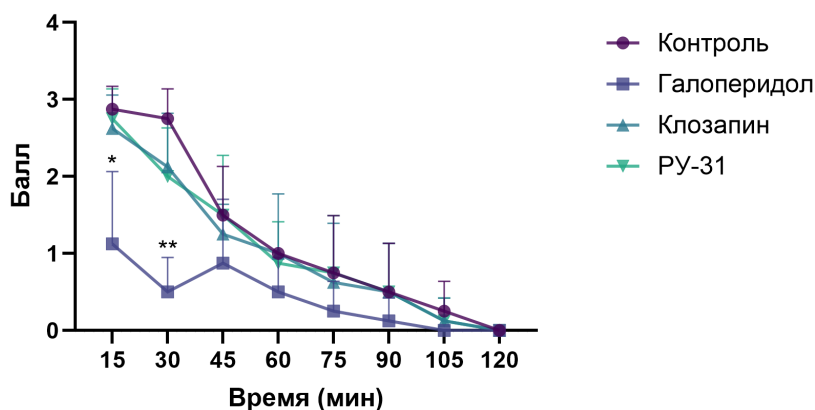


Рисунок 5 – Влияние галоперидола (1 мг/кг), клозапина (7,5 мг/кг) и соединения РУ-31 (10 мг/кг) на стереотипное поведение у крыс, вызванное апоморфином (1 мг/кг).

Примечание: данные представлены в виде $M \pm 95\% CI$. Различия статистически значимы относительно группы контроля: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

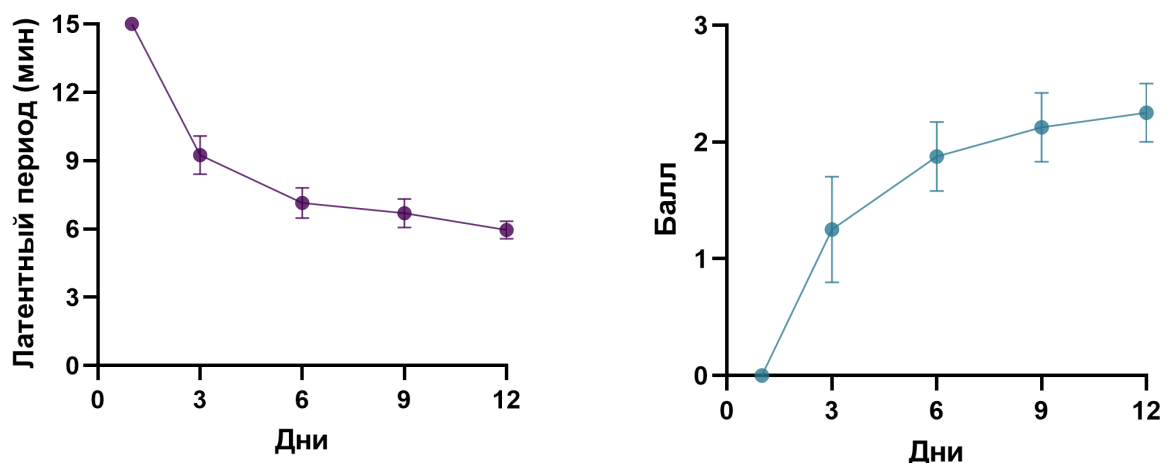


Рисунок 6 – Динамика показателей агрессивного поведения у крыс, вызванного апоморфином (1 мг/кг) до введения веществ с антипсихотической активностью.

Примечание: данные представлены в виде $M \pm SEM$.

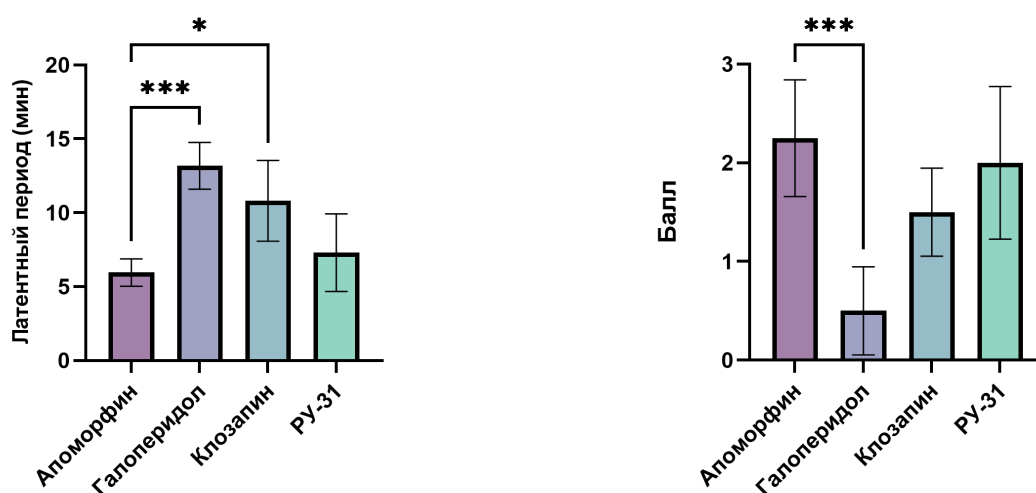


Рисунок 7 – Влияние галоперидола (1 мг/кг), клозапина (7,5 мг/кг) и соединения РУ-31 (10 мг/кг) на агрессивное поведение у крыс, вызванное апоморфином (1 мг/кг).

Примечание: данные представлены в виде $M \pm 95\% CI$. Различия статистически значимы относительно группы контроля:

* — $p < 0,05$; *** — $p < 0,001$.

Среди всех моделей NN продемонстрировала наилучшие показатели как на тестовом, так и на валидационном наборах данных. Она обеспечивала наименьшее значение MAE, равное 0,01405 и 0,01920 соответственно, а также наивысший R^2 — 0,92 и 0,85. Это указывает на способность NN наиболее точно улавливать сложные нелинейные зависимости в данных.

Модели случайного леса (RF) и метод опорных векторов (SVR) показали сопоставимые результаты, незначительно уступая NN. Методы частичных наименьших квадратов (PLSR) и множественной линейной регрессии (MLR) продемонстрировали наименее точные результаты среди рассмотренных моделей.

Стоит отметить, что все модели показали некоторое снижение производительности на валидационном наборе по сравнению с тестовым, что является ожидаемым и указывает на отсутствие значимого переобучения. В целом, результаты свидетельствуют о преимуществе более сложных нелинейных моделей, таких как NN и ансамблевые методы, для решения данной задачи прогнозирования.

Результаты в таблице 2 отражают прогнозные значения активности (IC_{50}) для 3 соединений (РУ-31, РУ-30 и РУ-204; табл. 3), полученные с использованием 5 различных моделей машинного обучения (MLR, PLSR, SVR, RF и NN). Также в таблице приведены экспериментальные значения IC_{50} для сравнения.

Анализируя прогнозные значения IC_{50} , можно отметить, что все модели дают достаточно близкие результаты для каждого соединения. Для соединения РУ-31 прогнозные значения варьируются от 0,062 до 0,067 μ М, для РУ-30 — от 0,074 до 0,081 μ М, а для РУ-204 — от 0,164 до 0,167 μ М. Для соединений РУ-31, РУ-30 и РУ-204 разница между прогнозными и экспериментальными значениями составляет 0,018–0,023, 0,005–0,012 и 0,014–0,017 μ М соответственно.

Среди рассмотренных моделей наиболее точные прогнозы дают модели RF и NN. Их прогнозные значения наиболее близки к экспериментальным данным для всех 3 соединений. Это согласуется с результатами, полученными на тестовой и валидационной выборках, где эти модели также показали наилучшую производительность.

Фармакофорное моделирование

Пятифункциональная (DHHRR) фармакофорная модель, полученная с использованием белок-лигандного комплекса рецептора серотонина 2A и зотепина (PDB ID: 6A94) представлена на рисунке 1.

В таблице 4 представлены результаты скрининга производных бензимидазола на соответствие фармакофорной гипотезе. Лиганды были отобраны по совпадающим участкам и оценке соответствия. Соединение РУ-31 продемонстрировало наилучшую оценку соответствия (Fitness Score) 1,013 с 3 совпадающими участками лиганда. Соединение РУ-30 также имело 3 совпадающих участка лиганда и показало оценку соответствия 0,989. Соединение РУ-204 имело 2 совпадающих участка лиганда и оценку соответствия 0,208. Эти данные показывают, что производные бензимидазола, такие как РУ-31 и РУ-30, обладают высокой степенью соответствия фармакофорной гипотезе по сравнению с РУ-204. На рисунке 2 также представлено наложение фармакофорной гипотезы и исследуемых лигандов.

Влияние на феномен «вертикализации», вызванной введением апоморфина

В эксперименте были получены кривые «доза–эффект» для галоперидола, клозапина и соединения РУ-31 на модели вертикализации, вызванной апоморфином у мышей (Рис. 3). В ходе исследования оценивали потенциальную антипсихотическую активность соединений исходя из подавления стереотипного поведения, индуцированного апоморфином.

Галоперидол показал наиболее высокую эффективность среди протестированных соединений, с ED_{80} = 0,9753 мг/кг и R^2 = 0,8917, что

свидетельствует о высокой корреляции между дозой и эффектом. Клозапин продемонстрировал промежуточную эффективность с ED_{80} на уровне 7,659 мг/кг и R^2 = 0,8924. Соединение РУ-31 показало активность близкую к клозапину — ED_{80} = 10,16 мг/кг и R^2 = 0,8150.

Эти результаты демонстрируют, что галоперидол, как классический нейролептик, наиболее эффективно подавлял дофамин-опосредованное стереотипное поведение, в то время как клозапин и соединение РУ-31 проявили менее выраженное действие. Полученные значения ED_{80} для всех соединений использовались для дальнейших фармакологических исследований.

Апоморфиновая гиперактивность крыс в установке «Открытое поле»

На рисунке 4 представлены результаты исследования апоморфиновой гиперактивности у крыс в тесте «Открытое поле» после введения соединений. На графике показан уровень двигательной активности крыс, выраженный через количество пересечённых линий арены поля. В контрольной группе, получавшей физиологический раствор, наблюдалась высокая двигательная активность. Введение галоперидола (1 мг/кг) значительно снизило количество пересечённых линий, что указывает на его выраженное ингибирующее действие на двигательную активность, вероятно, за счёт блокирования дофаминовых рецепторов. В группе, получавшей клозапин (7,5 мг/кг), двигательная активность не была снижена по сравнению с контролем. Введение соединения РУ-31 (10 мг/кг) также не привело к значительному изменению количества пересечённых линий по сравнению с контрольной группой, что может свидетельствовать о его нейтральном влиянии на двигательную активность крыс в данном эксперименте, что характерно для веществ с атипичной антипсихотической активностью, подобной клозапину.

Влияние на стереотипное поведение, вызванное введением апоморфина

На рисунке 5 представлены результаты влияния галоперидола (1 мг/кг), клозапина (7,5 мг/кг) и соединения РУ-31 (10 мг/кг) на апоморфиновую стереотипию у животных в течение 120 мин. В контрольной группе животных наблюдается постепенное снижение уровня стереотипии с максимальными значениями в первые 15 мин и постепенным уменьшением до минимальных значений к 120 мин.

На 15 мин после введения галоперидола

уровень стереотипии значительно снижен ($p < 0,05$ по сравнению с контролем). На 30 мин это снижение становилось еще более выраженным ($p < 0,01$ по сравнению с контролем). В течение всего периода наблюдения галоперидол сохранял снижение уровня стереотипии, наиболее выраженное в первые 30 мин эксперимента.

В течение 45 мин наблюдения клозапин показывал незначительную тенденцию к снижению уровня стереотипии по сравнению с контролем. После 45 мин уровни стереотипии под воздействием клозапина приближались к контрольным значениям.

Соединение РУ-31 не оказывало статистически значимого влияния на уровень стереотипии. В течение всего периода наблюдения уровни стереотипии под воздействием РУ-31 оставались близкими к контролю с незначительными отклонениями на 30 мин.

Влияние на эффекты малых (пресинаптических) доз апоморфина

Согласно полученным данным (табл. 5) в группе, получавшей галоперидол (1 мг/кг), число зеваний снизилось на 81,5%, что значительно меньше контрольного уровня ($p < 0,05$). В группе, получавшей клозапин (7,5 мг/кг), число зеваний сократилось на 65,7%, что также значительно ниже по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). В группе, получавшей соединение РУ-31 (10 мг/кг), среднее число зеваний было на 49,3% меньше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Таким образом, все исследованные соединения статистически значимо снижали число зеваний по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о наличии антипсихотической активности. Высокая специфичность теста объясняется тем, что антагонисты серотониновых рецепторов не оказывают прямого влияния на дофаминовые рецепторы, но могут влиять на уровень дофамина в синапсах за счёт снижения его секреции. Этот эффект не проявляется в тестах с большими дозами апоморфина, поскольку в этом случае воздействие на релизинг медиатора не оказывает значимого влияния.

Влияние веществ на агрессивное поведение

На рисунке 6 показана динамика изменений агрессивного поведения крыс под действием апоморфина в течение 12 дней. Левый график демонстрирует латентный период (время до первой агрессивной реакции), который постепенно уменьшается с 15 до 6 мин. Второй график иллюстрирует выраженность агрессии в баллах, которая возрастает с 0 до 2 и более баллов к 12 дню, также указывая на усиление агрессивных реакций.

На рисунке 7 отражено влияние тестируемых

соединений на агрессивное поведение на 15 сут эксперимента. На диаграмме слева можно отметить, что галоперидол (1 мг/кг) значимо увеличивал латентный период по сравнению с контролем ($p < 0,001$). Клозапин (7,5 мг/кг) также значительно влиял на латентный период ($p < 0,05$), однако это увеличение было менее выраженным по сравнению с галоперидолом. Латентный период в группе, получавшей соединение РУ-31 (10 мг/кг), не отличался значимо от контроля.

На диаграмме справа отражено влияние веществ на интенсивность агрессии. Галоперидол существенно снижал баллы агрессии по сравнению с контролем ($p < 0,001$), в то время как клозапин и соединение РУ-31 не оказывало значимого влияния на этот показатель.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты демонстрируют высокую прогностическую эффективность моделей машинного обучения при оценке 5-HT_{2A}-антагонистической активности производных бензимидазола. В частности, NN и RF показали наилучшие результаты точности и прогностической значимости среди всех протестированных моделей. Это указывает на целесообразность использования более сложных алгоритмов для анализа данных о биологической активности веществ, поскольку они способны учитывать сложные нелинейные зависимости в молекулярных дескрипторах, что существенно повышает качество прогноза [18, 19].

Значительная корреляция между прогнозируемыми и экспериментальными значениями IC_{50} для соединений РУ-31, РУ-30 и РУ-204 подтверждает адекватность разработанных моделей. Однако некоторые отклонения от экспериментальных данных указывают на возможность дальнейшей оптимизации моделей и включение дополнительных факторов, влияющих на активность веществ.

Фармакофорный анализ позволил выявить важные структурные особенности бензимидазольных производных, обеспечивающие взаимодействие с 5-HT_{2A} рецепторами [20]. Соединения РУ-31 и РУ-30 показали наивысшую степень соответствия фармакофорной модели, что подтверждает их высокую аффинность к данному рецептору. Эти результаты согласуются с экспериментальными данными *in vivo*, где соединение РУ-31 продемонстрировало значимую антипсихотическую активность.

Полученные QSAR и фармакофорные модели обладают высоким потенциалом для дальнейшего использования в поиске новых активных лигандов

с антагонистической активностью к 5-HT_{2A} рецепторам. В том числе эти модели могут быть успешно применены для рационального дизайна и оптимизации новых производных бензимидазола, способных взаимодействовать с 5-HT_{2A} рецепторами.

Эксперименты с апоморфином, направленные на оценку антипсихотической активности тестируемых соединений, позволили подтвердить эффективность РУ-31 в нескольких поведенческих тестах на животных. Соединение РУ-31 значительно снижало вертикализацию у мышей, вызванную введением апоморфина, что указывает на его способность блокировать дофаминергическое влияние анализатора. Однако в эксперименте апоморфиновой стереотипии эффект соединения РУ-31 и клозапина не отличался от контроля, что коррелирует с ранее полученными данными для соединения MDL 100,907 [21, 22] и тразодона [23]. В тесте «Открытое поле» соединение РУ-31 не оказывало существенного влияния на двигательную активность крыс. Аналогичные результаты были получены для кетансерина [24]. Это свидетельствует о том, что РУ-31 может обладать более благоприятным профилем побочных эффектов по сравнению с типичными антипсихотиками, такими как галоперидол, которые часто вызывают выраженную двигательную депрессию [25].

В отличие от галоперидола, который значительно подавлял агрессивные реакции, РУ-31 не оказывало значимого воздействия на этот показатель. Полученный результат может объясняться тем, что соединение РУ-31 воздействует на дофаминергическую систему иными путями, отличными от классических антипсихотиков, что характерно для атипичных антипсихотических средств. Однако отсутствие эффекта на агрессию может указывать на ограниченность его действия в отношении некоторых поведенческих аспектов, связанных с психозами, и требует дальнейшего исследования.

Полученные результаты также демонстрируют потенциал РУ-31 как антипсихотика с низким риском экстрапирамидных побочных эффектов [26]. В тестах с малыми дозами апоморфина, нацеленными на оценку пресинаптических эффектов, соединение РУ-31 статистически значимо снижало число зевательных движений. Однако этот эффект был менее выражен по сравнению с галоперидолом и клозапином, что, вероятно, связано с отсутствием прямого воздействия на дофаминовые рецепторы

и, соответственно, более низким риском развития экстрапирамидных расстройств. Полученные результаты согласуются с ранее проведенным исследованием, где было показано, что антагонисты серотониновых рецепторов ритансерин и кетансерин не оказывают влияния на агрессивное поведение [27, 28].

Сравнение результатов, полученных для РУ-31, с результатами для галоперидола и клозапина позволяет сделать вывод о том, что соединение РУ-31 обладает характеристиками, близкими к атипичным антипсихотикам. Изучаемое вещество снижает выраженность вертикализации и зевательного поведения, при этом не оказывая значимого влияния на двигательную активность и агрессию. В совокупности эти свойства делают соединение РУ-31 перспективным кандидатом для дальнейших доклинических исследований.

Очевидным продолжением исследований веществ, перспективных в отношении купирования феноменов психозов, могут стать лонгитюдные технологии измерения морфофункциональных эффектов на уровне синаптических структур неокортекса лабораторных животных с использованием конфокальной микроскопии. Данные технологии позволят оценить временную динамику как развития психоза (на фоне хронического введения апоморфина), так и его купирования (при введении производных бензимидазола), в том числе с описанием индивидуального реагирования лабораторных животных в экспериментальной модели.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании был проведен комплексный анализ производных бензимидазола с целью поиска веществ с атипичной антипсихотической активностью. Использование QSAR-моделирования и фармакофорного анализа позволило выделить наиболее перспективные соединения, среди которых РУ-31 продемонстрировало высокую аффинность к 5-HT_{2A} рецептору и значимую антипсихотическую активность в экспериментах *in vivo*. Полученные результаты показали, что РУ-31 обладает характеристиками атипичного антипсихотика с низким риском экстрапирамидных побочных эффектов, что делает его перспективным кандидатом для дальнейшего изучения и разработки новых препаратов для лечения психозов.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

К.Ю. Калитин — постановка задач исследования, анализ научной и методической литературы, обработка данных, написание и редактирование текста статьи; О.Ю. Муха — сбор и обработка данных, написание, редактирование и оформление текста рукописи; В.Б. Войнов — анализ литературы, обсуждение результатов, редактирование и оформление текста рукописи. Все авторы сделали эквивалентный и равнозначный вклад в подготовку публикации. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поиска литературы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Shah A.A., Iqbal S.Z. Recent advances in psychopharmacology: from bench to bedside novel trends in schizophrenia // *J Pers Med.* – 2023. – Vol. 13, No. 3. – P. 411. DOI: 10.3390/jpm13030411
- Al-Wasidi A.S., Refat M.S., Naglah A.M., Elhenawy A.A. Different potential biological activities of benzimidazole derivatives // *Egypt J Chem.* – 2021. – Vol. 64, No. 5. – P. 2631–2646. DOI: 10.21608/ejchem.2021.71477.3570
- Васильев П.М., Калитин К.Ю., Спасов А.А., Гречко О.Ю., Поройков В.В., Филимонов Д.А., Анисимова В.А. Направленный поиск соединений с противосудорожной активностью в ряду производных бензимидазола // *Химико-фармацевтический журнал.* – 2016. – Т. 50, № 12. – С. 3–8. EDN: XBCYRR
- Гречко О.Ю., Спасов А.А., Калитин К.Ю., Жуковская О.Н., Анисимова В.А. Судорожный порог, феномен «отдачи» и развитие толерантности к противосудорожному эффекту соединения РУ-1205 и диазепам // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2016. – Т. 79, № 12. – С. 3–6. DOI: 10.30906/0869-2092-2016-79-12-3-6
- Spasov A.A., Kalitin K.Y., Grechko O.Y., Anisimova V.A. Antiepileptic Activity of a New Derivative of Benzimidazole RU-1205 // *Bull Exp Biol Med.* – 2016. – Vol. 160, No. 3. – P. 336–339. DOI: 10.1007/s10517-016-3164-1
- Siddiqui N., Alam M.S., Sahu M., Yar M.S., Alam O., Siddiqui M.J.A. Antidepressant, analgesic activity and SAR studies of substituted benzimidazoles // *Asian J Pharm Res.* – 2016. – Vol. 6, No. 3. – P. 170–174. DOI: 10.5958/2231-5691.2016.00024.1
- Dokuparthi S.K., Naik J.B., Kumar K.S., Saidulu A. Synthesis, Characterization and Biological Evaluation of Benzimidazole Derivatives as Potential Anxiolytics // *Res J Pharm Tech.* – 2018. – Vol. 11, No. 1. – P. 221–226. DOI: 10.5958/0974-360X.2018.00041.0
- Cheretaev I.V., Korenyuk I.I., Nozdrachev A.D. Neurotropic, psychoactive, and analgesic properties of benzimidazole and its derivatives: physiological mechanisms // *Neurosci Behav Physiology.* – 2018. – Vol. 48, No. 7. – P. 848–853. DOI: 10.1007/s11055-018-0639-8
- Szabó G., Kolok S., Orgován Z., Vastag M., Béni Z., Kóti J., Sághy K., Lévy G.I., Greiner I., Keserű G.M. Discovery of dihydropyrazino-benzimidazole derivatives as metabotropic glutamate receptor-2 (mGluR2) positive allosteric modulators (PAMs) // *Eur J Med Chem.* – 2020. – Vol. 186. – P. 111881. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.111881
- Olasupo S.B., Uzairu A., Shallangwa G.A., Uba S. Computer-aided drug design and in silico pharmacokinetics predictions of some potential antipsychotic agents // *Scientific African.* – 2021. – Vol. 12. – P. e00734. DOI: 10.1016/j.sciaf.2021.e00734
- Lin X., Li X., Lin X. A review on applications of computational methods in drug screening and design // *Molecules.* – 2020. – Vol. 25, No. 6. – P. 1375. DOI: 10.3390/molecules25061375
- Kantrowitz J.T. Targeting serotonin 5-HT_{2A} receptors to better treat schizophrenia: rationale and current approaches // *CNS drugs.* – 2020. – Vol. 34, No. 9. – P. 947–959. DOI: 10.1007/s40263-020-00752-2
- Sharp T., Barnes N.M. Central 5-HT receptors and their function; present and future // *Neuropharmacology.* – 2020. – Vol. 177. – P. 108155. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2020.108155
- Kim S. A. 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} signaling, desensitization, and downregulation: serotonergic dysfunction and abnormal receptor density in schizophrenia and the prodrome // *Cureus.* – 2021. – Vol. 13, No. 6. – P. e15811. DOI: 10.7759/cureus.15811
- Kossatz E., Diez-Alarcia R., Gaitonde S.A., Ramon-Duaso C., Stepniewski T.M., Aranda-Garcia D., Muneta-Arrate I., Tepaz E., Saen-Oon S., Soliva R., Shahraiki A. G protein-specific mechanisms in the serotonin 5-HT_{2A} receptor regulate psychosis-related effects and memory deficits // *Nat Commun.* – 2024. – Vol. 16, No. 1. – P. 4307. DOI: 10.1038/s41467-024-48196-2
- Romeo B., Willaime L., Rari E., Benyamina A., Martelli C. Efficacy of 5-HT_{2A} antagonists on negative symptoms in patients with schizophrenia: a meta-analysis // *Psych Res.* – 2023. – Vol. 321. – P. 115104. DOI: 10.1016/j.psychres.2023.115104
- Ayyar P., Ravinder J.R. Animal models for the evaluation of antipsychotic agents // *Fundam Clin Pharmacol.* – 2023. – Vol. 37, No. 3. – P. 447–460. DOI: 10.1111/fcp.12855
- Floresta G., Abbate V. Machine learning vs. field 3D-QSAR models for serotonin 2A receptor psychoactive substances identification // *RSC advances.* – 2021. – Vol. 11, No. 24. – P. 14587–14595. DOI: 10.1039/d1ra01335a
- Łapińska N., Paclawski A., Szłęk J., Mendyk A. Integrated QSAR Models for Prediction of Serotonergic Activity: Machine Learning Unveiling Activity and Selectivity Patterns of Molecular Descriptors // *Pharmaceutics.* – 2024. – Vol. 16, No.3. – P. 349. DOI: 10.3390/pharmaceutics16030349
- Ma M., Yang Y., Du G., Dai Y., Zhu X., Wang W., Xu H., Zhang J., Zheng L., Zou F., Yang H., Liu B., Liu W., Ye L., Zhang R., Tian J. Improving the treatment of Parkinson's disease: Structure-based development of novel 5-HT_{2A} receptor antagonists/inverse agonists // *Eur J Med Chem.* – 2022. – Vol. 234. – P. 114246. DOI: 10.1016/j.ejmech.2022.114246
- Schmidt C.J., Sorensen S.M., Kenne J.H., Carr A.A., Palfreyman M.G. The role of 5-HT_{2A} receptors in antipsychotic activity // *Life Sci.* – 1995. – Vol. 56, No. 25. – P. 2209–2222. DOI: 10.1016/0024-3205(95)00210-W

22. Kehne J.H., Baron B.M., Carr A.A., Chaney S.F., Elands J., Feldman D.J., Widmaier C. Preclinical characterization of the potential of the putative atypical antipsychotic MDL 100,907 as a potent 5-HT_{2A} antagonist with a favorable CNS safety profile // *J Pharmacol Exp Ther.* – 1996. – Vol. 277, No. 2. – P. 968–981.
23. Balsara J.J., Jadhav S.A., Gaonkar R.K., Gaikwad R.V., Jadhav J.H. Effects of the antidepressant trazodone, a 5-HT_{2A/2C} receptor antagonist, on dopamine-dependent behaviors in rats // *Psychopharmacology.* – 2005. – Vol. 179. – P. 597–605. DOI: 10.1007/s00213-004-2095-0
24. Young K.A., Zavodny R., Hicks P.B. Effects of serotonergic agents on apomorphine-induced locomotor activity // *Psychopharmacology.* – 1993. – Vol. 110. – P. 97–102. DOI: 10.1007/BF02246956
25. Tsartsalis S., Tournier B.B., Gloria Y., Millet P., Ginovart N. Effect of 5-HT_{2A} receptor antagonism on levels of D_{2/3} receptor occupancy and adverse behavioral side-effects induced by haloperidol: a SPECT imaging study in the rat // *Transl Psychiatry.* – 2021. – Vol. 11, No.1. – P. 51. DOI: 10.1038/s41398-020-01179-5
26. Casey A.B., Cui M., Booth R.G., Canal C.E. “Selective” serotonin 5-HT_{2A} receptor antagonists // *Biochem Pharmacology.* – 2022. – Vol. 200. – P. 115028. DOI: 10.1016/j.bcp.2022.115028
27. Sakaue M., Ago Y., Sowa C., Sakamoto Y., Nishihara B., Koyama Y., Baba A., Matsuda T. Modulation by 5-HT_{2A} receptors of aggressive behavior in isolated mice // *Japanese journal of pharmacology.* – 2002. – T. 89, No. 1. – P. 89–92. DOI: 10.1254/jjp.89.89
28. Idova G.V., Alperina E.L., Zhukova E.N., Cheido M.A., Kozhemyakina R.V. Role of 5-HT_{2A} receptors in immunomodulation in animal models of aggressive behavior // *Pharmacology & Pharmacy.* – 2016. – Vol. 7, No. 08. – P. 313. DOI: 10.4236/pp.2016.78038

АВТОРЫ

Калитин Константин Юрьевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и биоинформатики ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; старший научный сотрудник лаборатории метаболитных лекарственных средств НЦИЛС ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; старший научный сотрудник лаборатории «Синаптическая биология» (Приоритет-2030) ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет». ORCID ID: 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 лаборатории метаболитных лекарственных средств НЦИЛС ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-0429-905X. E-mail: olay.myha14@gmail.com

Войнов Виктор Борисович — доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории «Синаптическая биология» (Приоритет-2030) ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет». ORCID ID: 0000-0002-0242-6270. E-mail: vvoynov@sfedu.ru