

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202290532 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.07.08

(22) Дата подачи заявки
2020.08.13

(51) Int. Cl. *A61K 31/4045* (2006.01)
C07D 209/04 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ И НАРУШЕНИЙ
МОЗГОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

(31) 62/886,090

(32) 2019.08.13

(33) US

(86) PCT/US2020/046149

(87) WO 2021/030571 2021.02.18

(71) Заявитель:
ЮНИВЕРСИТИ ОФ МЭРИЛЕНД,
БАЛТИМОР (US)

(72) Изобретатель:
Томпсон Скотт (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) В изобретении предложены способы предотвращения или лечения психического расстройства. Агонист серотонина или агонист серотониновых рецепторов применяют отдельно, последовательно или одновременно в комбинации с антагонистом серотонинового рецептора 2A.

A1

202290532

202290532

A1

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ И НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

5 Пояснение относительно финансирования за счет средств федерального бюджета

Настоящее изобретение разработано при государственной поддержке в рамках гранта МН086828, полученного от Национальных институтов здравоохранения. Правительство имеет определенные права на настоящее изобретение.

10 Перекрестная ссылка на родственную заявку

Настоящая международная заявка испрашивает приоритет согласно §119(е) главы 35 Свода законов США по ранее поданной заявке на патент США № 62/886,090 от 13 августа 2019 г., содержание которой полностью включено в настоящую заявку.

15 **УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ**

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к области психиатрических заболеваний. В частности, настоящее изобретение относится к способам лечения психических расстройств и нарушений мозговой деятельности путем воздействия на серотонинергические системы головного мозга.

Описание уровня техники

Психотропные вещества применяются людьми в религиозных практиках и медицинских целях уже более тысячи лет (1). Сравнительно недавно в клинических исследованиях были получены данные, подтверждающие возможность применения подобных веществ в качестве лекарственных средств для лечения различных психоневрологических расстройств, включая обсессивно-компульсивное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство и терапевтически резистентную депрессию (TRD) (2).

Например, недавно было показано, что однократное применение псилоцибина значительно улучшает балльную оценку депрессии, сообщаемую пациентами, через 1 неделю, при этом улучшение сохраняется вплоть до 6 месяцев (3). На основании этого FDA установило для псилоцибина статус ускоренного рассмотрения в качестве средства для лечения депрессии, и в настоящее время проводятся дополнительные клинические исследования.

Хотя в остальном псилоцибин безопасен (4), вызываемые им изменения в сенсорном восприятии и сознании являются основным препятствием для его широкого

применения и требуют дорогостоящей постоянной психологической поддержки в течение 6-8 часов в условиях стационара во время введения. Эти ограничения можно было бы значительно уменьшить, если можно было бы блокировать психотропный эффект без уменьшения антидепрессантного эффекта.

5 Продвижению психотропных средств в качестве методов лечения психоневрологических расстройств как с точки зрения разработки препаратов, так и более широкого признания в обществе, способствовало бы лучшее механистическое понимание их терапевтических эффектов. В настоящее время терапевтическая эффективность психоделиков недостаточно изучена наподтвержденных валидированных доклинических
10 животных моделях нейropsychиатрических расстройств. В частности, отсутствуют данные о критических серотониновых рецепторах, обеспечивающих полезный эффект псилоцибина.

Псилоцин, активный метаболит псилоцибина, является сильным агонистом почти всех 5-HT_R, с аффинностью в диапазоне 3-500 нМ (5), сопоставимой с аффинностью
15 серотонина. У людей интенсивность вызванных псилоцибином изменений восприятия коррелирует с активацией серотонинового рецептора 2A (5-HT_{2A}R) (6). Блокирование 5-HT_{2A}R кетансерином значительно ослабляет сообщаемые пациентами искажения восприятия (7).

Однако существует широко распространенное убеждение, что вызываемые
20 психоцибином изменения сознания являются *необходимыми* для обеспечения антидепрессантного эффекта (2,8). Например, вызываемые псилоцибином острые изменения обработки негативных эмоциональных раздражителей у здоровых субъектов предотвращаются с помощью кетансерина (9). При этом псилоцибин позволяет облегчить депрессивные симптомы за счет быстрой активации некоторых других критических 5-HT_R.

25 Депрессия у человека является результатом сочетания генетической предрасположенности и факторов окружающей среды, таких как стресс. Ангедония, потеря чувства радости от выполняемой деятельности, является основным симптомом депрессии. Как и в случае депрессии у человека, различные формы хронического стресса вызывают ангедонию у грызунов, которая характеризуется ослаблением поведенческой реакции на
30 ранее вознаграждающие стимулы (10). Следует отметить, что реакции на вознаграждающие стимулы у животных после стресса удается восстановить с помощью веществ, обладающих антидепрессивной эффективностью для человека, в том числе быстро- и медленно действующих веществ, таких как кетамин и СИОЗС, при неотложном и хроническом введении, соответственно (10).

35 Таким образом, в данной области техники существует потребность в эффективных способах лечения психических заболеваний и расстройств мозговой деятельности. Настоящее изобретение позволяет удовлетворить эту давнюю потребность и ожидания в данной области техники.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к способу предотвращения или лечения психического расстройства. Способ предусматривает стадию введения агониста серотонина в комбинации с антагонистом серотонинового рецептора 2, при этом агонист вводят отдельно, последовательно или одновременно с антагонистом.

Настоящее изобретение также относится к другому способу предотвращения или лечения психического расстройства. Способ включает стадию введения агониста серотониновых рецепторов в комбинации с антагонистом серотонинового рецептора 2, при этом агонист вводят отдельно, последовательно или одновременно с антагонистом.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На ФИГ. 1А-1С показано восстановление гедонического компонента восприятия после хронического стресса, вызванного воздействием кетансерина на псилоцибин. ФИГ. 1А: экспериментальная временная шкала, иллюстрирующая оценку гедонического компонента восприятия в условиях хронического мультимодального стресса (CMMS) и применения лекарственного средства. ФИГ. 1В: хронический мультимодальный стресс значительно снижал индекс предпочтения сахарозы (SP) в сравнении с исходным уровнем во всех исследуемых группах: носитель-носитель (серый цвет; $p=0,0012$; $n=12$), кетансерин-носитель (синий цвет; $p=0,0012$; $n=6$), носитель-псилоцибин (желтый цвет; $p=0,0012$; $n=13$), кетансерин-псилоцибин (зеленый цвет; $p=0,0012$; $n=7$). Применение псилоцибина (1 мг/кг, внутривентриально) приводило к значительному повышению индекса предпочтения сахарозы в сравнении со значениями после хронического мультимодального стресса, независимо от того, получали животные предварительно кетансерин (2 мг/кг; $p=0,041$) или контрольный носитель ($p=0,0012$). Ни введение носителя ($p=0,075$), ни только кетансерина ($p=0,87$; $n=6$) не оказывало значительного влияния на предпочтение сахарозы после хронического мультимодального стресса. Трехсторонние повторные измерения ANOVA выявили значительный эффект стресса ($F_{2,68}=55,00$, $p<0,0001$) и зависимость стресс $\times$ псилоцибин ($F_{2,68}=4,64$, $p=0,013$). ФИГ. 1С: хронический мультимодальный стресс значительно снижал предпочтение запаха мочи самок по сравнению с исходным уровнем: носитель-носитель ($p=0,013$; $n=6$), кетансерин-носитель ($p=0,0012$; $n=4$), носитель-псилоцибин ($p=0,0012$; $n=5$), кетансерин-псилоцибин ($p=0,0012$; $n=4$). Лечение псилоцибином приводило к значительному увеличению предпочтения запаха мочи самок по сравнению с индексами после хронического мультимодального стресса, независимо от того, получали ли животные предварительно кетансерин ($p=0,0024$) или носитель ($p=0,0012$). После хронического мультимодального стресса ни введение носителя ($p=0,43$),

ни только кетансерина ($p=0,072$; $n=4$) не оказывало значимого влияния на предпочтение запаху мочи самок. Стресс значительно снижал предпочтение запаху мочи самок во всех группах ($F_{2,30}=43,41$, $p<0,0001$), а трехсторонние повторные измерения ANOVA показали значительную зависимость между стрессом x псилоцибином ($F_{2,30}=4,26$, $p<0,024$). Полосы на фигурах представляют собой среднее групповое значение $\pm$ SEM. Полученные апостериорные сравнения корректировали методом Холма-Сidak. * $p<0,05$, ** $p<0,005$; нз, не значимая.

На **ФИГ. 2А-2D** показано, что псилоцибин усиливает гиппокампальные синапсы ТА-СА1 после хронического мультимодального стресса. **ФИГ. 2А:** Пример полевых EPSP (fEPSP) одной интенсивности возбуждения для одного гиппокампального среза на группу, зарегистрированного в искусственной спинномозговой жидкости (ACSF) без Mg^{2+} после промывки 6,7-динитрохиноксалин-2,3-дионом (DNQX) (50 мкМ), а затем R-2-амино-5-фосфонопентаноат (APV) (80 мкМ) для выделения AMPA- и NMDAR-опосредованных компонентов. **ФИГ. 2В:** У мышей, подвергнутых CMMS и получавших псилоцибин, наблюдались более высокие значения соотношения AMPA:NMDA по сравнению с мышами после стресса, получавшими только носитель (серый цвет, $n=12$) или кетансерин (синий цвет, $n=7$), независимо от того, получали они ранее кетансерин (зеленый цвет, $n=7$; $p=0,0002$) или носитель (желтый цвет, $n=13$; $p=0,0003$). Двусторонние повторные измерения ANOVA подтвердили значительный эффект псилоцибина ($F_{1,34} = 34,79$, $p<0,0001$). **ФИГ. 2С:** Псилоцибин увеличивает отношение AMPA:FV fEPSP (двустороннее измерение ANOVA: $F_{1,34} = 4,378$, $p=0,044$). **ФИГ. 2D:** Применение псилоцибина не приводит к изменению соотношения NMDA:FV fEPSP (двустороннее измерение ANOVA: $F_{1,34} = 2,077$, $p = 0,16$). Соотношения AMPA:NMDA, AMPA:FV и NMDA:FV для каждого животного показаны вместе с групповыми средними значениями $\pm$ SEM. * $p<0,05$, * ** $p<0,005$, **
25 ** $p<0,0005$.

На **ФИГ. 3** показано, что псилоцибин не оказывает влияния на устойчивых к стрессу животных. Устойчивых к стрессу мышей определяли как животных, которые демонстрируют высокий индекс предпочтения сахарозы ($>65\%$) после 14-дневного хронического мультимодального стресса. Введение псилоцибина (1 мг/кг, в/б) не оказывало влияния на предпочтение сахарозы у устойчивых к стрессу животных ($n=3$, красный цвет), как и введение носителя ($n=7$, синий цвет). Двусторонние повторные измерения ANOVA: $F_{1,14} = 0,14$, $p = 0,72$. Индекс предпочтения сахарозы представлен в виде группового среднего значения $\pm$ SEM с наложением данных для отдельных животных.

На **ФИГ. 4А-4В** показано, что введение кетансерина повышает двигательную активность. Наблюдение за животными осуществляли в течение 90 минут после второго введения либо псилоцибина (1 мг/кг), либо эквивалентных объемов физиологического раствора. Видео анализировали для количественного определения общего пройденного расстояния (см) и подвижности с течением времени (с) для каждой группы: носитель-

носитель (серый цвет, $n=7$), носитель-псилоцибин (желтый цвет, $n=7$), кетансерин-носитель (синий цвет, $n=6$), кетансерин-псилоцибин (зеленый цвет, $n=7$). На ФИГ. 4А показано, что значимая зависимость псилоцибина х кетансерина ($F_{1,23} = 1,47$, $p = 0,24$) от общего пройденного расстояния отсутствует, однако существует зависимость от основного эффекта кетансерина ($F_{1, 23} = 6,14$, $p = 0,021$). На ФИГ. 4В показано, что для среднего периода подвижности отсутствует значимая зависимость от псилоцибина х кетансерина ($F_{1, 23} = 0,40$, $p = 0,53$), но имеется зависимость от главного эффекта кетансерина ($F_{1, 23} = 4,53$, $p = 0,044$). Полосы на фигурах представляют собой среднее значение в группе $\pm$ SEM. $*p<0,05$.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящей заявке неопределенный артикль «а» или «an» в сочетании с термином «comprising (содержащий)» в формуле изобретения и/или в описании может означать «один», но также означает «один или более», «по меньшей мере один» и «один или более чем один». Некоторые варианты реализации настоящего изобретения могут включать или в основном включать один или более элементов, этапов способа и/или способов согласно настоящему изобретению. Предполагается, что любой способ, описанный в настоящей заявке, может быть реализован с учетом любого другого способа, описанного в заявке.

Применяемый в настоящей заявке союз «или» в формуле изобретения используется для обозначения «и/или», если явным образом не указано, что он относится только к альтернативным вариантам, или альтернативные варианты являются взаимоисключающими, даже если в изобретении имеется определение, которое относится только к альтернативным вариантам и «и/или».

В настоящем изобретении слово «содержать» и его вариации, такие как «содержит» и «содержащий», подразумевает включение указанного пункта, элемента или стадии, или группы пунктов, элементов или стадий, но без исключения любого другого пункта, элемента или стадии, или группы пунктов, элементов или стадий, если из контекста не следует иное. Аналогичным образом, «другое» или «другой» может относиться по меньшей мере ко второму или дальнейшему тому же или другому элементу формулы изобретения или его компонентам.

Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения предложен способ предотвращения или лечения психического расстройства, включающий стадию применения агониста серотонина в комбинации с антагонистом серотонинового рецептора 2А, при этом указанный агонист вводят отдельно, последовательно или одновременно с указанным антагонистом. Типичные примеры подходящих агонистов серотонина включают, но не ограничиваются ими, псилоцибин, псилоцин, бейоцистин, норбаоцистин, лизургид, ЛСД, диметилтриптамиин или карбоксаминдотриптамиин, ибогаин, 3,4-

метилендиоксиметамфетамин (MDMA) или соединение, которое способствует высвобождению серотонина, или их комбинации.

В одном из предпочтительных аспектов этого варианта реализации агонист серотонина представляет собой псилоцибин или псилоцин, или их производное.

- 5 Иллюстративные примеры подходящего производного псилоцибина или псилоцина включают, но не ограничиваются ими, [3-(2-диметиламиноэтил) -1H-индол-4-ил] дигидрофосфат, 4-гидрокси-N, N-диметилтриптамин, [3-(2-метиламиноэтил) -1H-индол-4-ил] дигидрофосфат, 4-гидрокси-N-метилтриптамин, [3-(аминоэтил) -1H-индол-4-ил] дигидрофосфат, 4-гидрокситриптамин, [3-(2-триметиламиноэтил) -1H-индол-4-ил] дигидрофосфат или 4-гидрокси-N,N,N-триметилтриптамин. В данном аспекте псилоцибин или псилоцин применяется в форме экстракта гриба и/или трюфеля (склероции). Типичные примеры таких полезных грибов или трюфелей включают, но не ограничиваются ими, грибы из рода *Psilocybe*, *Gymnopilus*, *Panaeolus*, *Copelandia*, *Hypholoma*, *Pluteus*, *Inocybe*, *Conocybe*, *Panaeolina*, *Gerronema*, *Agrocybe*, *Galerina* и/или *Muscena*. Более предпочтительно гриб или трюфель представляет собой *P. azurescens*, *P. semilanceata*, *P. cyanescens*, *P. cubensis*, *P. subcubensis*, *P. tampanensis*, *P. mexicana*, *P. atlantis* и/или *P. semilanceata*.
- 10
- 15

- В другом предпочтительном аспекте этого варианта реализации соединение, способствующее высвобождению серотонина, представляет собой 3,4-метилендиоксиметамфетамин или его метаболит. Типичными примерами подходящего метаболита 3,4-метилендиоксиметамфетамина являются 3,4-метилендиоксиамфетамин (MDA), 4-гидрокси-3-метоксиметамфетамин (HMMA), 4-гидрокси-3-метоксиамфетамин (HMA), 3,4-дигидроксиамфетамин (DHA), 3,4-метилендиоксифенилацетон (MDP2P) или 3,4-метилендиокси-N-гидроксиамфетамин (MDOH).
- 20

- В этом варианте реализации типичные примеры подходящего антагониста серотонинового рецептора 2A включают, но не ограничиваются ими, MDL-11,939, кетансерин, ритансер, алтансерин, ацепромазин, миансерин, кветиапин, SB204741, SB206553, SB242084, LY272015, SB243213, блонансерином, SB200646, RS102221, нефазодон или MDL-100,907. В частности, антагонист серотонинового рецептора 2A также может быть антагонистом или одновременно вызывать антагонизм других серотониновых рецепторов, например, но не ограничиваясь ими, серотониновым рецептором 2B или серотониновым рецептором 2C.
- 25
- 30

- В этом варианте реализации изобретения и его аспектах типичные примеры психического расстройства, которые можно лечить указанным способом согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, депрессию, психотическое расстройство, шизофрению, шизофрениформное расстройство (острый шизофренический эпизод), шизоаффективное расстройство; биполярное расстройство I (мания, маниакальное расстройство, маниакально-депрессивный психоз), биполярное
- 35

расстройство II, тяжелое депрессивное расстройство с психотическими симптомами (психотическая депрессия), бредовые расстройства (паранойя), общее психотическое расстройство (общее паранойя), кратковременное психотическое расстройство (другой и неуточненный реактивный психоз), неуточненное психотическое расстройство (неуточненный психоз), параноидальное расстройство личности, шизоидное расстройство личности, шизотипическое расстройство личности, тревожное расстройство, паническое расстройство, панические атаки, агорафобию, синдром дефицита внимания, предменструальное дисфорическое расстройство, предменструальный синдром, СДВГ, СДВ, нервную анорексию, антисоциальное расстройство личности, аутизм, зависимость, избегающее расстройство личности, биполярное расстройство, нервную булимию, пограничное расстройство личности, кататоническую шизофрению, хроническое вокальное или моторное тикозное расстройство, конверсионное расстройство, циклотимию, зависимое расстройство личности, делирий, деменцию, расстройство деперсонализации, депрессию, синдром Дхата, диссоциативную амнезию, диссоциативную фугу, расщепление личности, диссоциативное расстройство, диссоциативное расстройство, неуточненное диссоциативное расстройство, дистимическое расстройство, синдром Да Косты, эфебофилию, эксгибиционизм, генерализованное тревожное расстройство, грандиозный бред, ипохондрию, расстройство накопления, интермиттирующее эксплозивное расстройство, ревность, клептоманию, синдром Клювера-Бьюси, материнский психоз, умственную отсталость, мономанию, синдром Мюнхгаузена, мизофонию, нарциссическое расстройство личности, обсессивно-компульсивное расстройство, ониоманию, органическое расстройство личности, фобию, параноидное расстройство личности, параноидальный бред, пассивно-агрессивное расстройство личности, патологическое влечение к азартным играм, патологическую лживость, неуточненное расстройство личности, pervazivное расстройство развития, парорексию, болевое расстройство, постэнцефалитный синдром, послеродовую депрессию, посттравматическое стрессовое расстройство, психоз, психотическое расстройство вследствие употребления психоактивных веществ, пироманию, кверулянтное бредовое расстройство, руминационное расстройство, шизофрению, шизоаффективное расстройство, шизоидное расстройство личности, шизотипическое расстройство личности, сепарационную тревожность, социофобию, соматизированное расстройство, соматический бред, соматоформное расстройство, синдром Капгра, синдром Котара, синдром Ганзера, синдром Жиля де ла Турета, селективный мутизм, театральное расстройство личности, трихотилломанию или недифференцированное соматоформное расстройство. Агонисты серотонина и антагонисты серотонинового рецептора 2, подходящие для применения в способах согласно настоящему изобретению, хорошо известны специалистам в данной области техники, поэтому дозировки, способы

введения и лекарственные формы (например, пилюли, таблетки или сиропы) хорошо известны специалистам в данной области техники.

Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения предложен способ предотвращения или лечения психического расстройства, включающий стадию

5 введения агониста серотониновых рецепторов в комбинации с антагонистом серотонинового рецептора 2, при этом указанный агонист вводят отдельно, последовательно или одновременно с указанным антагонистом. Типичными примерами агониста серотониновых рецепторов являются агонист серотонинового рецептора 1В, серотонинового рецептора 4, серотонинового рецептора 6 или серотонинового рецептора
10 7.

В одном аспекте типичные примеры агониста серотонинового рецептора 1В включают, но не ограничиваются ими, эрготамин, оксиметазолин, суматриптан, золмитриптан, 5-карбоксамиidotриптами, CGS-12066A, CP-93,129, CP-94,253, CP-122,288, CP135,807, RU24969, вортиоксетин, псилоцибин, псилоцин, базоцистин, норбеоцистин, лизургид, ЛСД, диметилтриптами, карбоксамиidotриптами или их комбинации. В другом
15 аспекте типичные примеры агониста серотонинового рецептора 4 включают, но не ограничиваются ими, BIMU-8, цизаприд, CJ-033, ML-10302, мозаприд, пруклоприд, рензаприд, RS-67506, RS-67333, SL65.0155, тегазерод, закоприд, метоклопрамид, сульпирид, псилоцибин, псилоцин, базоцистин, норбеоцистин, лизургид, ЛСД, диметилтриптами, карбоксамиidotриптами или их комбинации. В еще одном аспекте типичные примеры агониста серотонинового рецептора 6 включают, но не ограничиваются ими, EMD 386088, E-6801, WAY 181187 или WAY 208466. В еще одном аспекте типичные примеры агониста серотонинового рецептора 7 включают, но не ограничиваются ими, 5-карбоксамиidotриптами, 5-метокситриптами, 8-ОН-DPAT, арипипразол, AS-19, E-55888, E-57431, 4-(2-дифенил)-N-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-1-пиперазингексанамид, 4-[2-(метилтио)фенил]-N-(1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталинил)-1-пиперазингексанамид, LP-211, MSD-5a, N-метилсеротонин, N-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-4-арил-1-пиперазингексанамид, N,N-диметилтриптами, AGH-107, AH-494, AGH-192, псилоцибин, псилоцин, беоцистин, норбеоцистин, лизургид, ЛСД, диметилтриптами или
20 карбоксамиidotриптами или их комбинацию.

В одном предпочтительном аспекте агонист серотонина представляет собой производное псилоцибина или псилоцина. Типичные примеры производного псилоцибина или псилоцина включают, но не ограничиваются ими, [3-(2-диметиламиноэтил)-1Н-индол-4-ил] дигидрофосфат, 4-гидрокси-N,N-диметилтриптами, [3-(2-метиламиноэтил)-1Н-индол-4-ил] дигидрофосфат, 4-гидрокси-N-метилтриптами, [3-(аминоэтил)-1Н-индол-4-ил] дигидрофосфат, 4-гидрокситриптами, [3-(2-триметиламиноэтил)-1Н-индол-4-ил] дигидрофосфат или 4-гидрокси-N,N,N-триметилтриптами.
35

В этом предпочтительном аспекте осуществления способа псилоцибин или псилоцин присутствуют в виде экстракта гриба и/или трюфеля (склероции). Гриб или трюфель может быть выбран из рода *Psilocybe*, *Gymnopilus*, *Panaeolus*, *Copelandia*, *Hypholoma*, *Pluteus*, *Inocybe*, *Conocybe*, *Panaeolina*, *Gerronema*, *Agrocybe*, *Galerina* и/или *Mycena*. Более предпочтительно гриб или трюфель представляет собой *P. azurescens*, *P. semilanceata*, *P. cyanescens*, *P. cubensis*, *P. subcubensis*, *P. tampanensis*, *P. mexicana*, *P. atlantis* и/или *P. semilanceata*.

В этом варианте реализации типичные примеры антагониста серотонинового рецептора 2A включают, но не ограничиваются ими, MDL-11,939, кетансерин, ритансерин, алтансерин, ацепромазин, миансерин, кветиапин, SB204741, SB206553, SB242084, LY272015, SB243213, блонансерин, SB200646, RS102221, нефазодон или MDL-100,907. Антагонист серотонинового рецептора 2A также может быть антагонистом или одновременно вызывать антагонизм других серотониновых рецепторов, например, но не ограничиваются ими, серотонинового рецептора 2B или серотонинового рецептора 2C.

В этом варианте реализации изобретения и во всех его аспектах типичные примеры психического расстройства выбраны из следующих, но не ограничиваются ими: депрессия, психотическое расстройство, шизофрения, шизофрениформное расстройство (острый шизофренический эпизод), шизоаффективное расстройство; биполярное расстройство I (мания, маниакальное расстройство, маниакально-депрессивный психоз), биполярное расстройство II, тяжелое депрессивное расстройство с психотическими симптомами (психотическая депрессия), бредовые расстройства (паранойя), общее психотическое расстройство (общее паранойя), кратковременное психотическое расстройство (другой и неуточненный реактивный психоз), неуточненное психотическое расстройство (неуточненный психоз), параноидальное расстройство личности, шизоидное расстройство личности, шизотипическое расстройство личности, тревожное расстройство, паническое расстройство, панические атаки, агорафобия, синдром дефицита внимания, предменструальное дисфорическое расстройство, предменструальный синдром, СДВГ, СДВ, нервная анорексия, антисоциальное расстройство личности, аутизм, зависимость, избегающее расстройство личности, биполярное расстройство, нервная булимия, пограничное расстройство личности, кататоническая шизофрения, хроническое вокальное или моторное тикозное расстройство, конверсионное расстройство, циклотимия, зависимое расстройство личности, делирий, деменция, расстройство деперсонализации, депрессия, синдром Дхата, диссоциативная амнезия, диссоциативная фуга, расщепление личности, диссоциативное расстройство, диссоциативное расстройство, неуточненное диссоциативное расстройство, дистимическое расстройство, синдром Да Косты, эфебофилия, эксгибиционизм, генерализованное тревожное расстройство, грандиозный бред, ипохондрия, расстройство накопления, интермиттирующее эксплозивное расстройство, ревность, клептомания, синдром Клювера-Бьюси, материнский психоз,

умственная отсталость, мономания, синдром Мюнхгаузена, мизофония, нарциссическое расстройство личности, обсессивно-компульсивное расстройство, ониомания, органическое расстройство личности, фобия, параноидное расстройство личности, параноидальный бред, пассивно-агрессивное расстройство личности, патологическое влечение к азартным играм, патологическая лживость, неуточненное расстройство личности, первазивное расстройство развития, парорексия, болевое расстройство, постэнцефалитный синдром, послеродовая депрессия, посттравматическое стрессовое расстройство, психоз, психотическое расстройство вследствие употребления психоактивных веществ, пиромания, кверулянтное бредовое расстройство, руминационное расстройство, шизофрения, шизоаффективное расстройство, шизоидное расстройство личности, шизотипическое расстройство личности, сепарационная тревожность, социофобия, соматизированное расстройство, соматический бред, соматоформное расстройство, синдром Капгра, синдром Котара, синдром Ганзера, синдром Жиля де ла Турета, селективный мутизм, театральное расстройство личности, трихотилломания или недифференцированное соматоформное расстройство.

Следующие примеры приведены с целью иллюстрации различных вариантов реализации изобретения и не ограничивают объем настоящего изобретения каким-либо образом.

ПРИМЕР 1

Способы

Все методики одобрены Комитетом по содержанию и использованию животных при Мэрилендском университете в Балтиморе и проводились в полном соответствии с Руководством по содержанию и использованию лабораторных животных Национальных институтов здравоохранения.

Животные

В данном исследовании по порядку использовали две когорты самцов мышей C57Bl/6J, которых разводили на собственной территории. В начале эксперимента возраст животных составлял 8 недель, они содержались в условиях 12-часового цикла света-темноты (свет зажигался в 7 утра) и получали пищу и воду *без ограничений*. Перед началом эксперимента животные содержались группами, но отдельно в начале протоколов оценки поведения и стресса до окончания исследования. Мыши распределялись в сбалансированные экспериментальные и контрольные группы с учетом гедонического компонента восприятия, оцениваемого после стресса.

Хронический мультимодальный стресс

Для индукции у животных поведения, подобного ангедонии, использовали хронический мультимодальный стресс (10). Протокол хронического мультимодального стресса включает ограничения стресса 4 часа/день, в рамках которого мышей обездвигивали в пластиковых удерживающих трубках соответствующего размера и подвергали воздействию стробоскопического освещения и шума с равномерным спектром с целью минимизации привыкания в течение 10-14 последовательных дней. Стресс начинали утром, в период от 9 до 10 утра, прямо перед началом светового цикла животных. После стресса грызунов по отдельности размещали в клетки.

Гедонистический поведение

Гедонистический статус оценивали с помощью теста предпочтения сахарозы (SPT) и теста на обнюхивание мочи самок (FUST) до стресса (исходный уровень), через 10-14 дней хронического мультимодального стресса и через 24 ч после введения препарата (ФИГ. 1А). В тесте предпочтения сахарозы до начала измерения на исходном уровне мыши получали 2% раствор сахарозы в клетках. Измерения на исходном уровне начинали на 1 день позже. В каждый день испытания в клетки с животными за 1-2 часа до начала цикла темноты помещали один флакон, содержащий водопроводную воду, и другой флакон, содержащий 1% раствор сахарозы. Мыши имели свободный доступ к жидкости из любого флакона в течение 14-16 часов, после чего флаконы взвешивали для оценки потребления и заменяли. Процедуру повторяли на вторую ночь поменяв флаконы местами. Предпочтение выражали в процентах и рассчитывали для каждой ночи следующим образом: (потребленный объем 1% раствора сахарозы/общее количество потребленной жидкости)*100, при этом индексы предпочтения для двух ночей усреднялись.

Для теста на обнюхивание мочи самок мышей по отдельности переносили в пустые, свежеприготовленные клетки и оставляли на 15 минут для привыкания. Затем к краю клетки прикрепляли один свежий ватный тампон таким образом, чтобы кончик тампона находился в пределах досягаемости мыши. Через час тампон удаляли и заменяли 2 тампонами, разнесенными на одном конце клетки, один из которых пропитывали свежесобранной мочой самцов мышей, а другой - мочой самок мышей с течкой. Начинали видеозапись, при этом для ознакомления с тампонами животным давали 3 минуты. Далее видеозапись оценивалась специально обученным исследователем, который не знал о расположении тампонов, пропитанных мочой самок и самцов. Регистрировали время, потраченное на обнюхивание каждого тампона, и оценивали предпочтение в процентах следующим образом: (время, потраченное на обнюхивание тампона с мочой самок/общее время, потраченное на обнюхивание обоих тампонов)*100. Местоположение тампона с мочой самок изменяли в разные контрольные точки для учета потенциальных посторонних предпочтений.

В качестве *независимых* критериев включения в исследование использовали индекс предпочтения сахарозы у мышей >65% на исходном уровне. Мыши, у которых индекс предпочтения сахарозы составлял <65% после хронического мультимодального стресса, что на >3 стандартных отклонения меньше, чем ранее полученное среднее значение индекса предпочтения сахарозы на исходном уровне у мышей C57 ($89,2 \pm 6,4\%$ (SD), $n=107$ животных), считались чувствительными к стрессу. Из этих мышей в группу теста обнюхивания мочи самок включались только те животные, у которых индекс предпочтения мочи самок составлял >65% на исходном уровне, что объясняло различия в зарегистрированном количестве животных (n). Мыши, имеющие индекс предпочтения сахарозы >65% после 14 дней хронического мультимодального стресса, были классифицированы как устойчивые к стрессу.

Двигательная активность

Животных возвращали в клетки содержания после введения псилоцибина или носителя. Видеокамеру устанавливали наверху и делали запись животных в течение 90 минут. Затем видеозаписи анализировали с помощью программного обеспечения Any-maze (Stoelting, Wood Dale, IL) для количественного определения пройденного расстояния и подвижности за 30-минутные периоды в течение всего времени записи. Данные, полученные по прошествии 60-90 минут после введения псилоцибина или носителя нормализовали относительно измерений исходного уровня за 0-30 минут в определенной группе.

Электрофизиология

Для получения срезов гиппокампа толщиной 400 мкМ использовали стандартные методы. То есть мышей умерщвляли путем с помощью изофлурана с последующим обезглавливанием. Мозг иссекали, а гиппокамп быстро удаляли из головного мозга и получали срезы на вибраторе Leica серии VT1200 в ледяной искусственной спинномозговой жидкости (ACSF) при барботировании 95% O_2 /5% CO_2 . Искусственная спинномозговая жидкость содержала: 124 mM NaCl, 3 mM KCl, 1,25 mM NaH_2PO_4 , 1,5 mM $MgSO_4$, 2,5 mM $CaCl_2$, 26 mM $NaHCO_3$ и 10 mM глюкозы. Срезы выдерживали в течение не менее 60 минут при комнатной температуре в искусственной спинномозговой жидкости в увлажненной интерфейсной камере перед регистрацией.

Для количественного определения соотношений AMPA:NMDA выбирали внеклеточную, а не цельноклеточную регистрацию из-за осложнений в связи со стрессовыми изменениями дендритной структуры и их электротоническим влиянием на регистрацию дистальных синапсов TA-CA1. Для количественного определения соотношений AMPA:NMDA готовили искусственную спинномозговую жидкость, согласно указаниям, но без $MgSO_4$, чтобы каналы NMDA оставались незаблокированными. Пикротоксин (100 мкМ) и CGP54626 (2 мкМ) добавляли для блокирования рецепторов

ГАМК_A и ГАМК_B, соответственно. Срезы помещали в регистрирующую камеру и перфузировали искусственной спинномозговой жидкостью (1 мл/мин) в течение всего эксперимента. Готовили стеклянные регистрирующие электроды с сопротивлением 3-5 МОм и заполняли их регистрирующей искусственной спинномозговой жидкостью.

5 Электроды помещали в в Stratum lacunosum-moleculare (SLM) CA1-региона. Концентрические биполярные вольфрамовые электроды располагали в в Stratum lacunosum-moleculare по меньшей мере на расстоянии 500 мкм от регистрирующего электрода для возбуждения височно-гиппокампальных афферентов (ТА). Полевые возбуждающие постсинаптические потенциалы (fEPSP) получали с использованием
10 программного обеспечения Clampex (pClamp 10 Series, Molecular Devices), амплифицировали (x1000, npi electronic), фильтровали (3 кГц) и оцифровывали (10 кГц, Digidata 1440a, Molecular Devices). Возбуждение срезов (100 мкс) выполняли на частоте 0,1 Гц при пяти различных интенсивностях в диапазоне от 0,01 до 1,0 мА для получения диапазона для серии сокращений волокна (FV) 0,1 мВ. Затем DNQX (50 мкМ) промывали
15 на срезе в течение 15 минут для блокирования компонента AMPA fEPSP и обнаружения компонента NMDA. Пять fEPSP повторно регистрировали с той же интенсивностью возбуждения, которая наблюдалась до DNQX. Затем антагонист NMDAR D-APV (80 мкМ) промывали на срезе в течение 15 минут и подтверждали, что ответ fEPSP, сохранившийся после DNQX, действительно опосредуется NMDAR.

20 Соотношения AMPA:NMDA fEPSP TA-CA1 количественно определяли согласно указанному ранее способу (15) для измерения силы синапса на срезах у различных мышей. Все следы для каждой интенсивности сначала усредняли, а затем количественно определяли амплитуду FV. Компонент AMPA fEPSP количественно определяли как наклон более 1,5 мс в самой ранней части линейной зависимости ответа для каждой
25 интенсивности возбуждения, обычно 0,1-2,0 мс с момента начала. Компонент NMDA наклона fEPSP количественно определяли в течение 4 мс в самой первой точке ответа после DNQX, который полностью устранялся APV. Наклоны AMPA и NMDA нормализовали относительно соответствующих значений FV. Для количественного определения выбирали пару ответов с одинаковой интенсивностью возбуждения, в которых ответ в присутствии
30 DNQX был ближе к 0,1 мВ по амплитуде. Соотношения AMPA:NMDA для каждого среза (1-6/мышь) усредняли для расчета среднего значения AMPA:NMDA каждого отдельного животного. В качестве независимого показателя силы синапса авторы также рассчитывали соотношения AMPA:FV и NMDA:FV с учетом той же пары ответов, которая использовалась и для расчета соотношений AMPA:NMDA. Во время количественного определения
35 исследователи не обладали данными о статусе применения препарата, а полученные значения подтверждались вторым исследователем.

Лекарственное лечение

Псилоцибин получали от Cayman Chemical (Ann Arbor, MI) и разводили до 1 мг/мл в стерильном 0,9% физиологическом растворе. (+)-Тартратную соль кетансерина приобретали у MilliporeSigma (Берлингтон, Массачусетс) и также разводили до 1 мг/мл. Кетансерин вводили за 60 минут до инъекции либо контроля носителя, либо псилоцибина, согласно данным предыдущих исследований в отношении способности кетансерина блокировать галлюциногенные поведенческие реакции у людей (7) и грызунов (11). Псилоцибин вводили в дозе 1 мг/кг, а кетансерин в дозе 2 мг/кг, что согласуется с данными предыдущих исследований на грызунах (11, 18, 19), или вводили эквивалентные объемы физиологического раствора. Эти дозы сопоставимы с дозами для приема внутрь, ранее использовавшимися в исследованиях на людях (псилоцибин (3) около 0,5 мг/кг; кетансерин (11) около 1 мг/кг). Каждое экспериментальное животное получило по две инъекции для учета любых эффектов введения или содержания.

Статистика

Статистический анализ включал t-критерии Стьюдента, двух- и трехсторонние ANOVA с использованием GraphPad Prism 8 с поправками множественных сравнений Холма-Сidak, выполненными вручную в Excel (Microsoft) для определенных сравнений. Результаты двух когорт животных статистически не различались и поэтому были объединены. Используемые статистические тесты показаны в условных обозначениях к рисунку. Где n = количество животных.

ПРИМЕР 2

Результаты

Самцы мышей C57Bl/6J в возрасте восьми недель подвергались воздействию в рамках парадигмы хронического мультимодального стресса и анализировался гедонический статус с помощью двух задач по выбору с награждением, включающих различные органы чувств: тест предпочтения сахарозы с двумя флаконами для сравнения потребления 1% раствора сахарозы и воды и тест обнюхивания мочи самок для сравнения тампонов, пропитанных мочой самцов и самок мышей с течкой (ФИГ. 1А).

Мыши продемонстрировали сильные предпочтения в отношении раствора сахарозы и мочи самок на исходном уровне и значительное снижение предпочтений как в отношении сахарозы, так и мочи самок после 10-14 последовательных дней хронического мультимодального стресса (ФИГ. 1В-1С). Затем мыши получали одну внутрибрюшинную (в/б) инъекцию псилоцибина (1 мг/кг).

Мыши, подвергнутые воздействию хронического мультимодального стресса, продемонстрировали значительное восстановление предпочтений в отношении раствора сахарозы и мочи самок через 24-48 часов после введения псилоцибина, а мыши, получавшие инъекцию физиологического раствора, сохраняли низкие предпочтения в

отношении сахарозы и мочи самок. Устойчивые к стрессу мыши, которые не демонстрировали потерю предпочтения в отношении сахарозы после хронического мультимодального стресса, не демонстрировали каких-либо значимых изменений реакции после введения псилоцибина (ФИГ. 3). Полученные данные представляют собой первое

5 подтверждение наличия быстрого антиангедонического эффекта псилоцибина на доклинической модели поведения на фоне депрессии, вызванной стрессом.

Была изучена необходимость активации прогаллюцинаторных 5-HT_{2R} для обеспечения антидепрессант-подобного эффекта псилоцибина. Антагонист 5-HT_{2R} кетансерин ослабляет вызванные психоцибином изменения восприятия у людей⁷ и

10 поведенческие изменения у грызунов (11). В этих же когортах хронического мультимодального стресса мышам, чувствительным к стрессу, вводили кетансерин (2 мг/кг, в/б), затем через 1 час псилоцибин (1 мг/кг, в/б) или носитель (0,9% физиологический раствор) согласно данным предыдущих исследований поведения грызунов (11).

Псилоцибин значительно повышал индекс предпочтения сахарозы и женской мочи

15 после стресса у мышей, получавших кетансерин (ФИГ. 1B-1C), а одно предварительное применение кетансерина не оказывало значительного влияния на поведение мышей. Мыши, получавшие кетансерин, показали значительное увеличение подвижности, возможно, через блокирование 5-HT_{2CR} (12), независимо от того, получали ли они псилоцибин (ФИГ. 4) для обеспечения положительного контроля кетансерина. Напротив,

20 псилоцибин в дозе, применяемой в данном исследовании, не оказывал значимого влияния на судорожное движение головой или подвижность (11).

Какие механизмы лежат в основе антидепрессантоподобного поведенческого ответа на псилоцибин? Общим элементом, связывающим стресс с терапевтическим действием антидепрессантов, является их одинаковое, однако при этом противоположное

25 действие на возбуждающие синапсы. Хронический стресс оказывает отрицательное воздействие на возбуждающую синаптическую структуру и функцию в нескольких областях мозга, связанных с познанием, вознаграждением, эмоциями и мотивацией работать за вознаграждение (13,14). Напротив, антидепрессанты обеспечивают восстановление возбудительной синаптической передачи в контурах вознаграждения после хронического

30 стресса (15) и восстановлению плотности сетей мозга у человека (16). Имеются анатомические данные, свидетельствующие о том, что псилоцибин способен обеспечивать конфигурацию синаптических связей в префронтальной коре на основе 5-HT_{2R}-зависимого механизма (17).

В рамках настоящего изобретения было изучено, сопровождалось ли

35 восстановление гедонического статуса псилоцибином восстановлением силы возбуждающего синапса, которое количественно определяется как соотношение компонентов полевого EPSP, опосредованного рецепторами GluA (AMPA) и GluN (NMDA). После завершения поведенческого анализа готовили срезы гиппокампа головного мозга и

использовали внеклеточную регистрацию для оценки соотношений AMPA:NMDA на архетипичном стресс-чувствительном возбуждающем синапсе, образованном височно-гиппокампальными входами в дистальные участки дендритов пирамидных клеток CA1 (ТА-CA1; ФИГ. 2А) (15).

5 Соотношения AMPA:NMDA для срезов, взятых у мышей, подверженных хроническому мультимодальному стрессу, после введения псилоцибина были значительно выше, чем для срезов, взятых у животных, подвергнутых хроническому мультимодальному стрессу, после введения только носителя или кетансерина (ФИГ. 2В). Нормализация отдельных компонентов синаптических ответов по срезам относительно амплитуды серии
10 сокращений волокна показала большую амплитуду AMPAR-опосредованного компонента ответа (ФИГ. 2С) и отсутствие значимых изменений в NMDAR-опосредованном компоненте (ФИГ. 2D) у мышей, получавших псилоцибин. Эти результаты демонстрируют, что однократное применение псилоцибина у грызунов способствует стойкому укреплению синаптических связей в области мозга, отвечающей за депрессию, через несколько дней
15 после выведения из организма (часы), а также стойкие эффекты псилоцибина на плотность нейронных сетей мозга человека (18).

Согласно результатам поведенческого теста, предварительное применение кетансерина не приводило к нарушению способности псилоцибина восстанавливать соотношения AMPA:NMDA (ФИГ. 2В). Соотношения AMPA:NMDA были значительно выше
20 в срезах, взятых у животных после хронического мультимодального стресса, получавших псилоцибин, в сравнении с носителем, независимо от того, получали ли мыши кетансерин. Таким образом, как антиангедонический поведенческий эффект, так и гиппокампальный синаптический эффект псилоцибина у мышей не зависят от активации 5-HT_{2R}.

В настоящем изобретении представлены первые данные, свидетельствующие о том, что псилоцибин оказывает быстрое благоприятное действие на хорошо изученных и
25 валидированных моделях хронического стрессового дефицита гедонического компонента восприятия, связанного с депрессией. Ранее установленные эффекты псилоцибина на поведение в тесте принудительного плавания для линии селективно полученных крыс не были сопоставимыми (18,19). Несмотря на то, что депрессия является уникальным
30 заболеванием человека, результаты экспериментов на животных могут дать представление об уникальных механизмах действия псилоцибина, которые трудно установить для человека, таких как фармакология рецепторов. Поэтому необходимо отметить, что полученные результаты подтверждают быстрое и стойкое действие псилоцибина у людей и постоянные изменения плотности нейронных сетей мозга, о
35 которых сообщалось ранее. Хотя и преобладающей точкой зрения при разработке психоделиков для психиатрии является то, что изменяющие сознания эффекты этих соединений обуславливают пользу от лечения (2,8), настоящее изобретение демонстрирует, что 5-HT_{2R}, и, следовательно, психоделические реакции, необязательны

для обеспечения антидепрессивного эффекта псилоцибина. Таким образом, комбинация псилоцибина и антагониста 5-HT_{2R}, такого как кетансерин, представляет собой безопасное и эффективное средство для устранения, ослабления или сокращения продолжительности вызванных псилоцибином изменений восприятия при сохранении терапевтических эффектов.

Возврат к начальной силе синапса в мезокортиколимбических контурах, ответственных за интеграцию вознаграждения и эмоций и продемонстрированных здесь, может обеспечить нейробиологический субстрат для длительного улучшения психологической обработки информации. Действительно, исследования на людях с участием здоровых добровольцев и пациентов с терапевтически резистентной депрессией (TRD) выявили стойкое повышение функциональной связности в состоянии покоя в этих же циклах после применения псилоцибина (20,21). 5-HT_{2R}, обуславливающие ответ на псилоцибин, еще предстоит установить, но их определение позволит выработать стратегию разработки альтернатив псилоцибину, которые направлены на укрепление синаптических связей в сравнении с нарушением восприятия. Ранее выполненное испытание показало, что 5-HT_{1BR} обуславливают синаптические и антидепрессантоподобные поведенческие эффекты СИОЗС (22). Не исключено, что псилоцин, обладающий высокой аффинностью в отношении 5-HT_{1BR} (5), оказывает положительный эффект за счет быстрой активации 5-HT_{1BR}. Несмотря на то, что животные модели не позволяют до конца оценить потенциальные синергетические эффекты психоделиков и традиционной психотерапии, в рамках которой однократное применение псилоцибина может способствовать пониманию собственных эмоциональных реакций и самосознанию, эффективность указанных взаимодействий может быть улучшена за счет широкого доклинического изучения фармакологического и физиологического принципа действия псилоцибина.

В настоящем документе цитируются следующие источники:

1. Nichols DE. *Pharmacol Rev.* 68:264-35, 2016.
2. Nutt *et al. Cell* 181:24-28, 2020.
3. Carhart-Harris *et al. Psychopharmacol.* 235:399-408, 2018.
4. Johnson *et al. Neuropharmacol* 142:143-16, 2018.
5. Halberstadt *et al. Neuropharmacology* 61:364-381, 2011.
6. Madsen *et al. Neuropsychopharmacol.* 44:1328-133, 2019.
7. Vollenweider *et al. Neuroreport* 9:3897-390, 1998.
8. Roseman *et al. Front. Pharmacol.* 8:974, 2018.
9. Komater M, *et al. P Biol Psychiatry* 72:898-90, 2012.
10. Willner P. *TNeurobiol Stress.* 6:78-9, 2016.
11. Winter *et al. Pharmacol Biochem Behav* 87:472–48, 2007.

12. Canel *et al. Neuropharmacol.* 70:112-121, 2013.
13. Thompson *et al. Trends Neurosci.* 38:279-294, 2015.
14. Duman *et al. Нейрон* 102:75-90, 2019.
15. Kallarackal *et al. J. Neurosci.* 33:15669-15674, 2013.
- 5 16. Evans *et al. Biol. Psychiatry* 84:582-590, 2018.
17. Ly *et al. Cell Reports* 23:3170-3182, 2018.
18. Jepsen *et al. Acta Neuropsychiatr.* 31:213-219, 2019.
19. Hibicke *et al. ACS Chem. Neurosci.* 11:864-871, 2020.
20. Barrett *et al. Sci. Rep.* 10:2214, 2020.
- 10 21. Carhart-Harris *et al. Sci. Rep.* 7:1–11, 2017.
22. Cai *et al. Nat. Neurosci.* 16:464-472, 2013.
23. Belmaker RH and Agam G. *N Engl J Med* 358:55-68, 2008.
24. Kessler *et al. JAMA* 289:3095-3105, 2003.
25. Kessler *et al. Arch Gen Psychiatry* 62:593-602, 2005.
- 15 26. Gaynes *et al. Psychiatr Serv.* 60:1439-1445, 2009.
27. *et al. Science* 364(6436), 2019.
28. LeGates *et al. Nature* 564:258-262, 2018.
29. Van Dyke *et al. Neuropharmacol* 150:38-45, 2019.
30. Nestler *et al. Neuron* 34:13-25, 2002.
- 20 31. Fava *et al. Neuron* 28:335-341, 2000.
32. Hamet *et al. Metabolism* 54:0-15, 2005.
33. Billings *et al. J Abnormal Psychol* 92:119-133, 1983.
34. McEwen BS. *Ann Rev Neurosci* 22:105–122, 1999.
35. Nestler EJ and Carlezon WA. *Biol Psychiatry* 59:1151-1159, 2006.
- 25 36. Drysdale *et al. Nature Med* 23:28-38, 2017.
37. Boulenguez *et al. Neuropharmacol* 35:1521-1529, 1996.
38. Tye *et al. Nature* 493:537-541, 2013.
39. Lim *et al. Nature* 487:183-189, 2012.
40. Yuen *et al. Neuron* 73:962-977, 2012.
- 30 41. Brun *et al. Science* 296:2243-2246, 2002.
42. Remondes M and Schuman EM. *Nature* 431:699-703, 2004.
43. Li *et al. Nature* 470:535–539, 2011.
44. Nutt *et al. Lancet* 376:558-1565, 2010.
45. Vollenweider FX and Kometer M. *Nat Rev Neurosci* 11:642-651, 2010.
- 35 46. Engel *et al. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 332:1-7, 1986.
47. Gothert M and Schlicker E. *J Cardiovasc Pharmacol* 10 Suppl 3:S3-S7, 1987.
48. Maura *et al. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 334: 323-326, 1986.
49. Carr GV and Lucki I. *Psychopharmacol (Berl)* 213:265-287, 2011.

50. Svenningsson *et al.* *Science* 311:77-80, 2006.
51. Furay *et al.* *Behav Brain Res* 224:350-357, 2011.
52. Neumaier *et al.* *Neuropsychopharmacol* 15:515-522, 1996.
53. LeGates *et al.* *Neuropsychopharmacol* 44:140-154, 2019.
- 5 54. Chan *et al.* *Neuropsychopharmacol* 42:1749-1751, 2017.
55. Gerfen *et al.* *Science* 250:1429-1432, 1990.
56. Mathur *et al.* *J Neurosci* 31:7402-7411, 2011.
57. Dölen *et al.* *Nature* 501:179-184, 2013.
58. Roth *et al.* *Crit. Rev. Neurobiol* 12:319–338, 1998.
- 10 59. Lee *et al.* *J Neurophysiol* 103:479-489, 2010.
60. Hasler *et al.* *Pharm Acta Helv* 72:175-184, 1997.
61. Nautiyal *et al.* *Neuron* 86:813-826, 2015.
62. Hoyer *et al.* *Pharmacol Rev* 46:157-203, 1994.
63. Weisstaub *et al.* *Science* 313:536-540, 2006.
- 15 64. Burmeister *et al.* *Neuropsychopharmacol.* 29:660-668, 2004.
65. Burgdorf *et al.* *J Neurosci* 37:11894-11911, 2017.
66. prnewswire.com/news-releases/compass-pathways-receives-fda-breakthrough-therapy-designation-for-psilocybin-therapy-for-treatment-resistant-depression-834088100.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ предотвращения или лечения психического расстройства, включающий стадию:

5 введения агониста серотонина в комбинации с антагонистом серотонинового рецептора 2A, при этом указанный агонист вводят отдельно, последовательно или одновременно с указанным антагонистом.

10 2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный агонист серотонина представляет собой псилоцибин, псилоцин, бейоцистин, норбаоцистин, лизургид, диэтиламид d-лизергиновой кислоты (ЛСД), диметилтриптамин, карбоксаминдотриптамин, ибогаин, 3,4-метилendioкси-метамфетамин (MDMA) или соединение, способствующее высвобождению серотонина, или их комбинацию.

15 3. Способ по п. 2, в котором указанный агонист серотонина представляет собой псилоцибин или псилоцин, или их производное.

20 4. Способ по п. 3, отличающийся тем, что указанное производное псилоцибина или псилоцина представляет собой [3-(2-диметиламиноэтил)-1H-индол-4-ил] дигидрофосфат, 4-гидрокси-N, N-диметилтриптамин, [3-(2-метиламиноэтил)-1H-индол-4-ил] дигидрофосфат, 4-гидрокси-N-метилтриптамин, [3-(аминоэтил)-1H-индол-4-ил] дигидрофосфат, 4-гидрокситриптамин, [3-(2-триметиламиноэтил)-1H-индол-4-ил] дигидрофосфат или 4-гидрокси-N,N,N-триметилтриптамин.

25 5. Способ по п. 3, отличающийся тем, что указанный псилоцибин или указанный псилоцин представлен в виде экстракта гриба и/или трюфеля (склероции).

30 6. Способ по п. 5, где указанный гриб или трюфель относится к роду *Psilocybe*, *Gymnopilus*, *Panaeolus*, *Copelandia*, *Hypholoma*, *Pluteus*, *Inocybe*, *Conocybe*, *Panaeolina*, *Gerronema*, *Agrocybe*, *Galerina* и/или *Mycena*.

35 7. Способ по п. 6, отличающийся тем, что указанный гриб или трюфель представляет собой *P. azurescens*, *P. semilanceata*, *P. cyanescens*, *P. cubensis*, *P. subcubensis*, *P. tampanensis*, *P. mexicana*, *P. atlantis* и/или *P. semilanceata*.

8. Способ по п. 2, отличающийся тем, что указанное соединение, способствующее высвобождению серотонина, представляет собой 3,4-метилendioксиметамфетамин или его метаболит.

9. Способ по п. 8, отличающийся тем, что указанный метаболит представляет собой 3,4-метилendioксиамфетамин (MDA), 4-гидрокси-3-метоксиметамфетамин (HMMA), 4-гидрокси-3-метоксиамфетамин (HMA), 3,4-дигидроксиамфетамин (DHA), 3,4-метилendioксифенилацетон (MDP2P) или 3,4-метилendioкси-N-гидроксиамфетамин (MDOH).

10. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный антагонист серотонинового рецептора 2A представляет собой MDL-11,939, кетансерин, ритансерин, алтансерин, ацепромазин, миансерин, кветиапин, SB204741, SB206553, SB242084, LY272015, SB243213, блонансерин, SB200646, RS102221, нефазодон или MDL-100,907.

11. Способ по п. 1, где указанное психическое расстройство представляет собой депрессию, психотическое расстройство, шизофрению, шизофрениформное расстройство (острый шизофренический эпизод), шизоаффективное расстройство; биполярное расстройство I типа (мания, маниакальное расстройство, маниакально-депрессивный психоз), биполярное расстройство II типа, тяжелое депрессивное расстройство с психотическими симптомами (психотическая депрессия), бредовые расстройства (паранойя), общее психотическое расстройство (общее паранойя), кратковременное психотическое расстройство (другой и неуточненный реактивный психоз), неуточненное психотическое расстройство (неуточненный психоз), параноидальное расстройство личности, шизоидное расстройство личности, шизотипическое расстройство личности, тревожное расстройство, паническое расстройство, панические атаки, агорафобию, синдром дефицита внимания, предменструальное дисфорическое расстройство, предменструальный синдром, СДВГ, СДВ, нервную анорексию, антисоциальное расстройство личности, аутизм, зависимость, избегающее расстройство личности, биполярное расстройство, нервную булимию, пограничное расстройство личности, кататоническую шизофрению, хроническое вокальное или моторное тикозное расстройство, конверсионное расстройство, циклотимию, зависимое расстройство личности, делирий, деменцию, расстройство деперсонализации, депрессия, синдром Дхата, диссоциативную амнезию, диссоциативную фугу, расщепление личности, диссоциативное расстройство, диссоциативное расстройство, неуточненное диссоциативное расстройство, дистимическое расстройство, синдром Да Косты, эфебофилию, эксгибиционизм, генерализованное тревожное расстройство, грандиозный бред, ипохондрию, расстройство накопления, интермиттирующее эксплозивное расстройство, ревность, клептоманию, синдром Клювера-Бьюси, материнский психоз, умственную отсталость, мономанию, синдром Мюнхгаузена, мизофонию, нарциссическое расстройство личности, обсессивно-компульсивное расстройство, ониоманию,

органическое расстройство личности, фобию, параноидное расстройство личности, параноидальный бред, пассивно-агрессивное расстройство личности, патологическое влечение к азартным играм, патологическую лживость, неуточненное расстройство личности, первазивное расстройство развития, парорексию, болевое расстройство, 5 постэнцефалитный синдром, послеродовую депрессию, посттравматическое стрессовое расстройство, психоз, психотическое расстройство вследствие употребления психоактивных веществ, пироманию, кверулянтное бредовое расстройство, руминационное расстройство, шизофрению, шизоаффективное расстройство, шизоидное расстройство личности, шизотипическое расстройство личности, сепарационную 10 тревожность, социофобию, соматизированное расстройство, соматический бред, соматоформное расстройство, синдром Капгра, синдром Котара, синдром Ганзера, синдром Жилия де ла Турета, селективный мутизм, театральное расстройство личности, трихотилломанию или недифференцированное соматоформное расстройство.

15 12. Способ предотвращения или лечения психического расстройства, включающий стадию:

введения агониста серотониновых рецепторов в комбинации с антагонистом серотонинового рецептора 2A, при этом указанный агонист вводят отдельно, последовательно или одновременно с указанным антагонистом.

20 13. Способ по п. 12, отличающийся тем, что указанный агонист серотониновых рецепторов представляет собой агонист серотонинового рецептора 1B, серотонинового рецептора 4, серотонинового рецептора 6 или серотонинового рецептора 7.

25 14. Способ по п. 13, отличающийся тем, что указанный агонист серотонинового рецептора 1B представляет собой эрготамин, оксиметазолин, суматриптан, золмитриптан, 5-карбоксамидотриптамин, CGS-12066A, CP-93,129, CP-94,253, CP-122,288, CP135,807, RU24969, вортиоксетин, псилоцибин, псилоцин, беоцистин, норбеоцистин, лизургид, ЛСД, диметилтриптамин или карбоксаминдотриптамин или их комбинации.

30 15. Способ по п. 13, где указанный агонист серотонинового рецептора 4 представляет собой BIMU-8, цизаприд, CJ-033, ML-10302, мозаприд, прукалоприд, рензаприд, RS-67506, RS-67333, SL65.0155, тегасерод, закоприд, метоклопрамид, сульпирид, псилоцибин, псилоцин, беоцистин, норбеоцистин, лизургид, ЛСД, 35 диметилтриптамин или карбоксаминдотриптамин или их комбинации.

16. Способ по п. 13, отличающийся тем, что указанный агонист серотонинового рецептора 6 представляет собой EMD 386088, E-6801, WAY 181187 или WAY 208466.

17. Способ по п. 13, где указанный агонист серотонинового рецептора 7 представляет собой 5-карбоксамиidotриптамиин, 5-метокситриптамиин, 8-ОН-DPAT, арипипразол, AS-19, E-55888, E-57431, 4-(2-дифенил)-N-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-1-пиперазингексанамиид, 4-[2-(метилтио)фенил]-N-(1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталинил)-1-пиперазингексанамиид, LP-211, MSD-5a, N-метилсеротонин, N-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-4-арил-1-пиперазингексанамииды, N, N-диметитриптамиин, AGN-107, AN-494, AGN-192, псилоцибин, псилоцин, беоцистин, норбаоцистин, лизургид, ЛСД, диметилтриптамиин или карбоксамииндотриптамиин или их комбинации.

18. Способ по п. 13, где указанный агонист серотонина представляет собой производное псилоцибина или псилоцина.

19. Способ по п. 18, где указанное производное псилоцибина или псилоцина представляет собой [3-(2-диметиламиноэтил)-1Н-индол-4-ил] дигидрофосфат, 4-гидрокси-N,N-диметилтриптамиин, [3-(2-метиламиноэтил)-1Н-индол-4-ил] дигидрофосфат, 4-гидрокси-N-метилтриптамиин, [3-(аминоэтил)-1Н-индол-4-ил] дигидрофосфат, 4-гидрокситриптамиин, [3-(2-триметиламиноэтил)-1Н-индол-4-ил] дигидрофосфат или 4-гидрокси-N,N,N-триметилтриптамиин.

20. Способ по п. 18, где псилоцибин или псилоцин представлены в виде экстракта гриба и/или трюфеля (склероции).

21. Способ по п. 17, где указанный гриб или трюфель относится к роду *Psilocybe*, *Gymnopilus*, *Panaeolus*, *Copelandia*, *Hypholoma*, *Pluteus*, *Inocybe*, *Conocybe*, *Panaeolina*, *Gerronema*, *Agrocybe*, *Galerina* и/или *Mycena*.

22. Способ по п. 21, где указанный гриб или трюфель представляет собой *P. azurescens*, *P. semilanceata*, *P. cyanescens*, *P. cubensis*, *P. subcubensis*, *P. tampanensis*, *P. mexicana*, *P. atlantis* и/или *P. semilanceata*.

23. Способ по п. 12, отличающийся тем, что указанный антагонист серотонинового рецептора 2A представляет собой MDL-11,939, кетансерин, ритансерин, алтансерин, ацепромазин, миансерин, кветиапин, SB204741, SB206553, SB242084, LY272015, SB243213, блонансерин, SB200646, RS102221, нефазодон или MDL-100,907.

24. Способ по п. 12, согласно которому указанное психическое расстройство представляет собой депрессию, психотическое расстройство, шизофрению,

шизофрениформное расстройство (острый шизофренический эпизод), шизоаффективное расстройство; биполярное расстройство I типа (мания, маниакальное расстройство, маниакально-депрессивный психоз), биполярное расстройство II типа, тяжелое депрессивное расстройство с психотическими симптомами (психотическая депрессия),

5 бредовые расстройства (паранойя), общее психотическое расстройство (общее паранойя), кратковременное психотическое расстройство (другой и неуточненный реактивный психоз), неуточненное психотическое расстройство (неуточненный психоз), параноидальное расстройство личности, шизоидное расстройство личности, шизотипическое расстройство личности, тревожное расстройство, паническое

10 расстройство, панические атаки, агорафобию, синдром дефицита внимания, предменструальное дисфорическое расстройство, предменструальный синдром, СДВГ, СДВ, нервную анорексию, антисоциальное расстройство личности, аутизм, зависимость, избегающее расстройство личности, биполярное расстройство, нервную булимию, пограничное расстройство личности, кататоническую шизофрению, хроническое

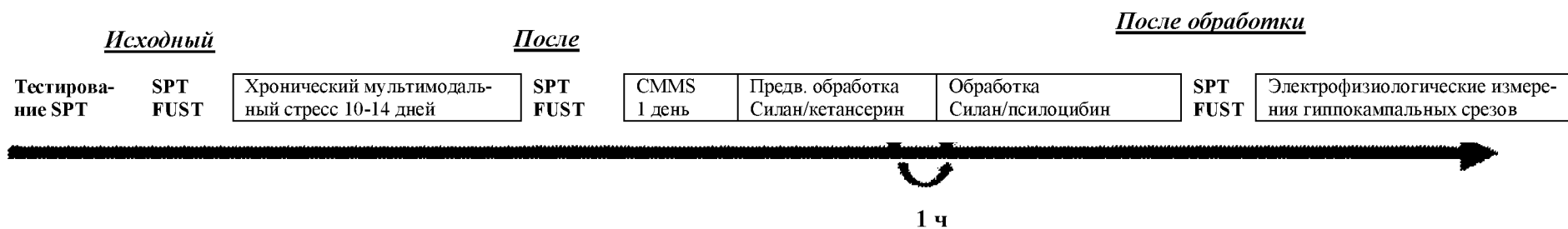
15 вокальное или моторное тикозное расстройство, конверсионное расстройство, циклотимию, зависимое расстройство личности, делирий, деменцию, расстройство деперсонализации, депрессия, синдром Дхата, диссоциативную амнезию, диссоциативную фугу, расщепление личности, диссоциативное расстройство, диссоциативное расстройство, неуточненное диссоциативное расстройство, дистимическое расстройство,

20 синдром Да Косты, эфебофилию, эксгибиционизм, генерализованное тревожное расстройство, грандиозный бред, ипохондрию, расстройство накопления, интермиттирующее эксплозивное расстройство, ревность, клептоманию, синдром Клювера-Бьюси, материнский психоз, умственную отсталость, мономанию, синдром Мюнхгаузена, мизофонию, нарциссическое расстройство личности, обсессивно-

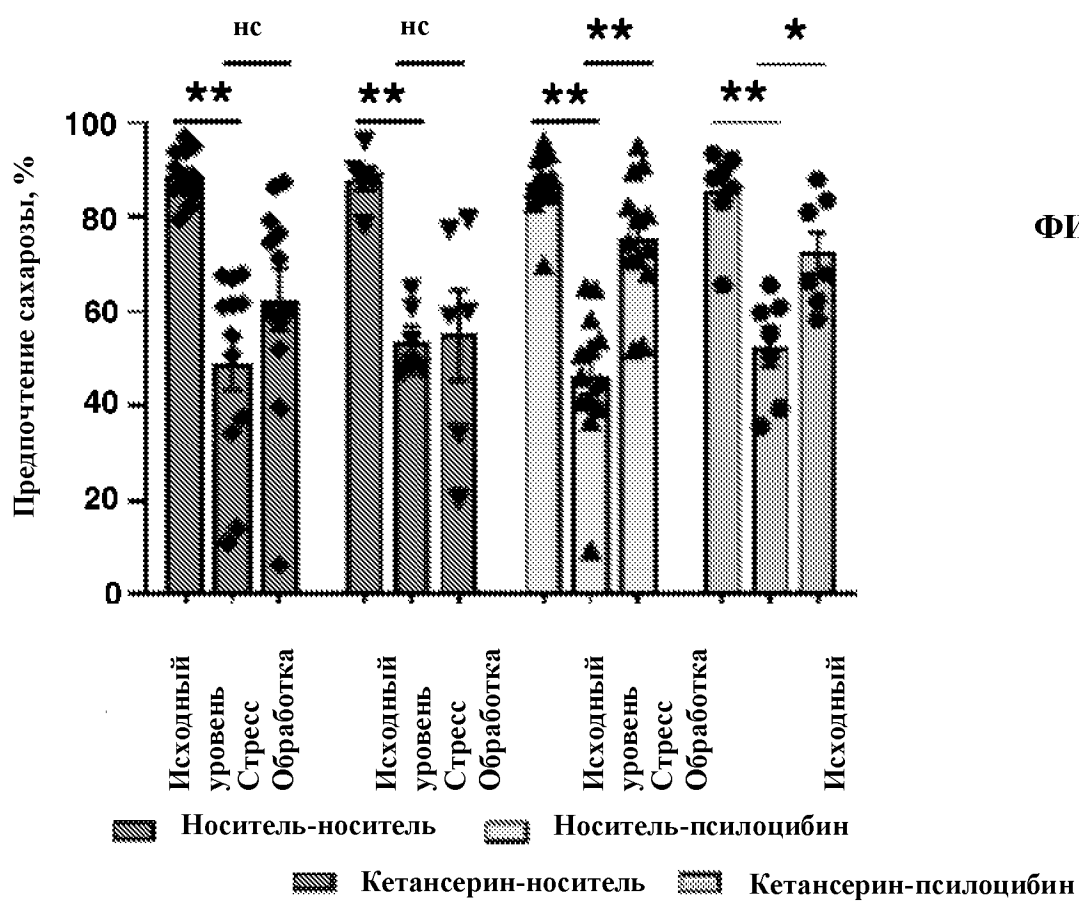
25 компульсивное расстройство, ониоманию, органическое расстройство личности, фобию, параноидное расстройство личности, параноидальный бред, пассивно-агрессивное расстройство личности, патологическое влечение к азартным играм, патологическую лживость, неуточненное расстройство личности, первазивное расстройство развития, парорексию, болевое расстройство, постэнцефалитный синдром, послеродовую

30 депрессию, посттравматическое стрессовое расстройство, психоз, психотическое расстройство вследствие употребления психоактивных веществ, пироманию, кверулянтное бредовое расстройство, руминационное расстройство, шизофрению, шизоаффективное расстройство, шизоидное расстройство личности, шизотипическое расстройство личности, сепарационную тревожность, социофобию, соматизированное

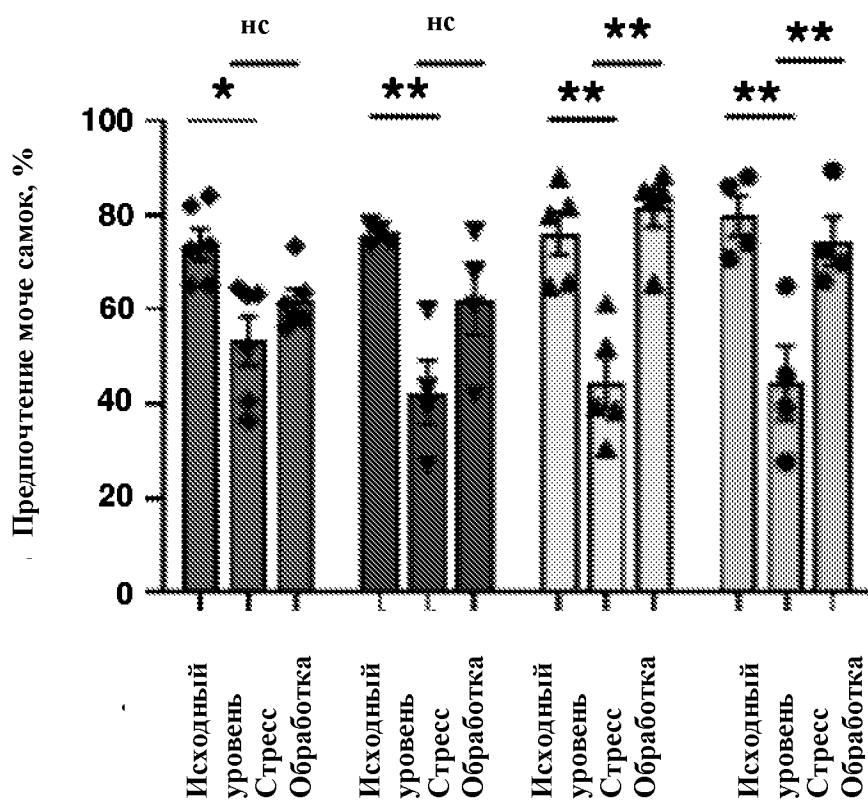
35 расстройство, соматический бред, соматоформное расстройство, синдром Капгра, синдром Котара, синдром Ганзера, синдром Жилия де ла Турета, селективный мутизм, театральное расстройство личности, трихотилломанию или недифференцированное соматоформное расстройство.



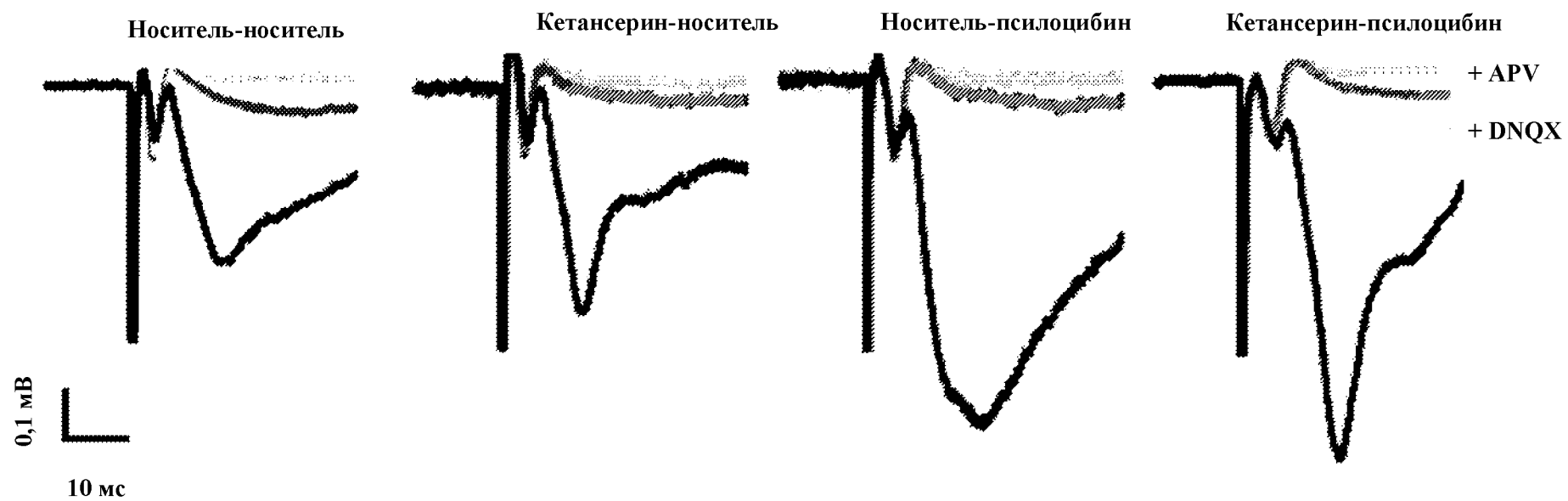
ФИГ. 1А



ФИГ. 1В

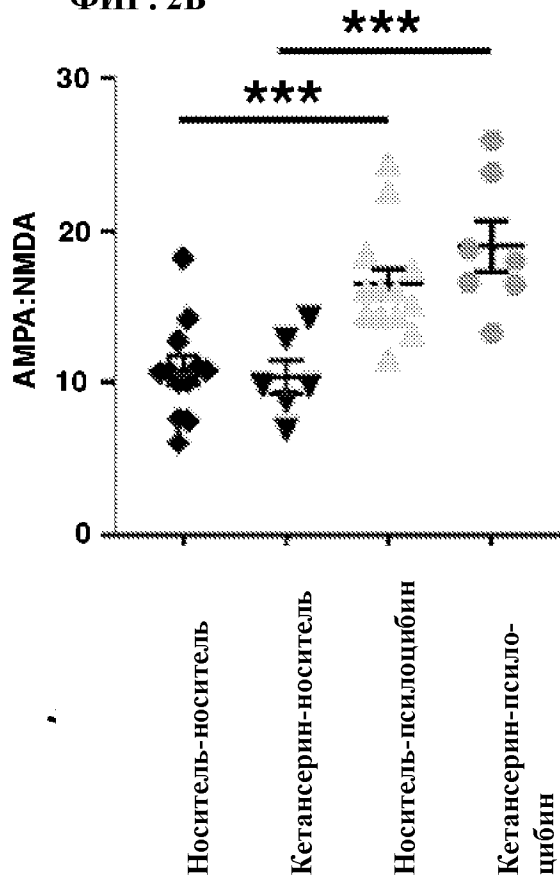


ФИГ. 1С

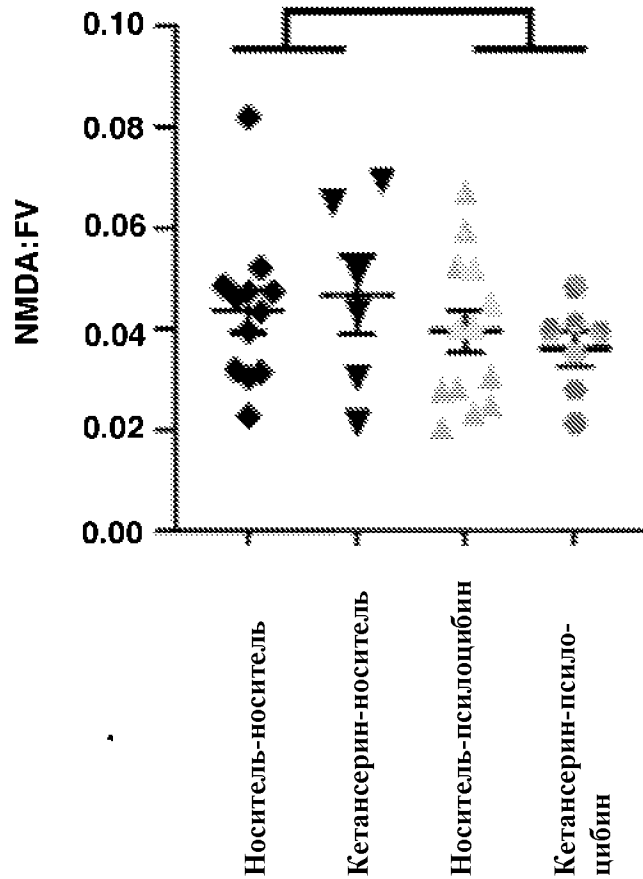
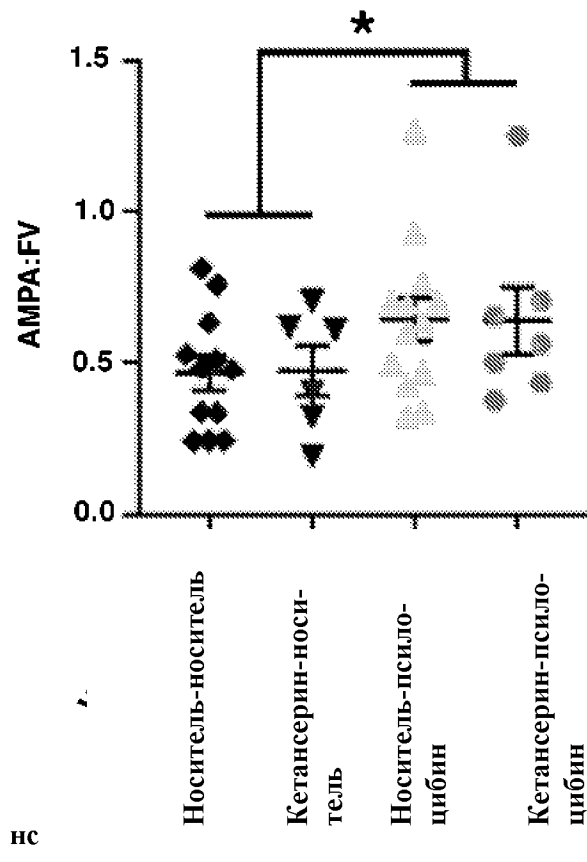


ФИГ. 2А

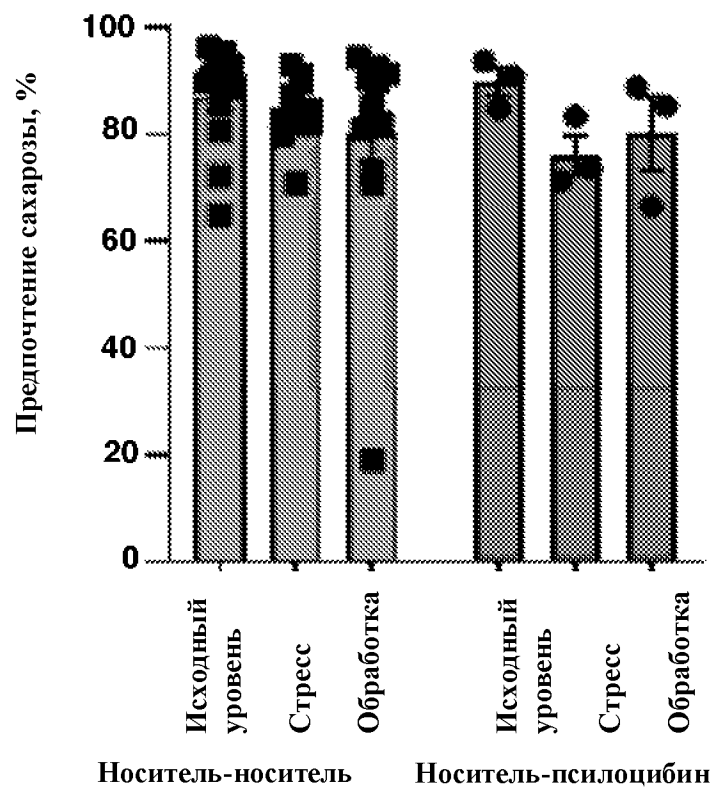
ФИГ. 2В



ФИГ. 2С

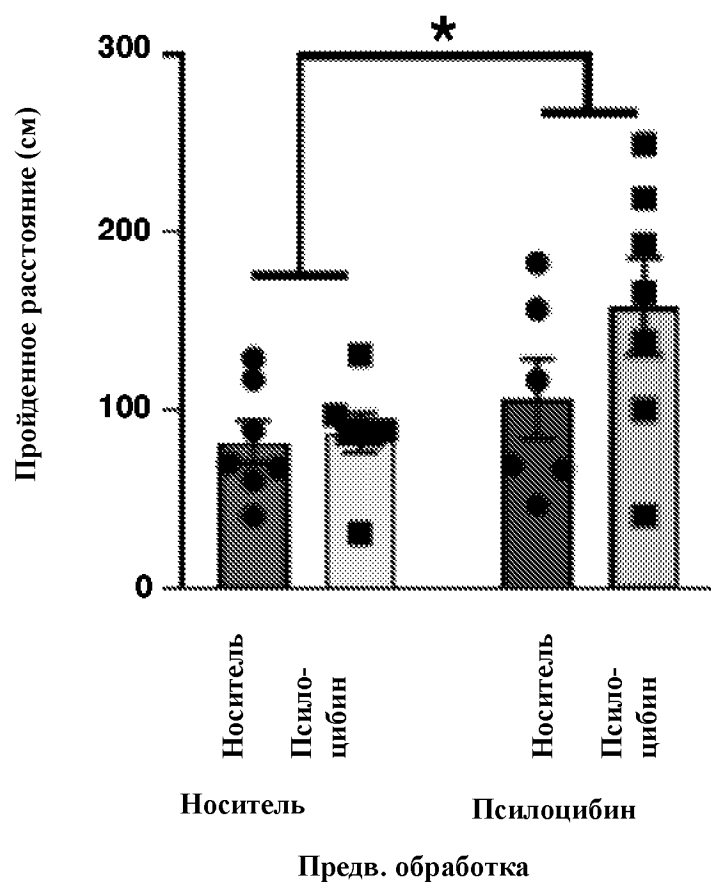


ФИГ. 2D



ФИГ. 3

ФИГ. 4А



ФИГ. 4В

