

Перепрофилирование лекарственных препаратов для лечения психических расстройств

Современная терапия психических расстройств. — 2024. — № 2. — С. 2–13. DOI: 10.21265/PSYPH.2024.31.31.001

Д.В. Пинахина¹, Е.Д. Касьянов¹, Я.В. Яковлева¹, Г.В. Рукавишников¹, А.О. Кибитов^{1, 2}, Г.Э. Мазо¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Многофакторность этиологии психических расстройств и несовершенство диагностических подходов затрудняют разработку более эффективных лекарственных препаратов. Перепрофилирование ранее одобренных терапевтических агентов служит одним из перспективных подходов в поиске новых средств лечения психических расстройств. Это связано с тем, что, во-первых, данный подход является менее ресурсо- и экономически затратным по сравнению с иными направлениями разработки лекарственных средств. Во-вторых, методы поиска препаратов — кандидатов для перепрофилирования очень разнообразны и охватывают самые разные аспекты патогенеза психических расстройств. Исследовательская работа в области перепрофилирования лекарственных средств может расширить понимание механизмов развития психической патологии и в то же время способствовать оптимизации терапевтических и профилактических подходов в курации пациентов с данной группой расстройств. В настоящем обзоре кратко охарактеризовано разнообразие подходов к перепрофилированию препаратов с акцентом на методы *in silico*, а также приведены примеры успешных случаев перепрофилирования препаратов в психиатрии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: перепрофилирование лекарств в психиатрии, основные подходы к перепрофилированию, лекарственные мишени, генетические исследования

КОНТАКТЫ: Пинахина Дарья Владимировна, acanthodasha@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9896-6556
Касьянов Евгений Дмитриевич, ohkasyan@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4658-2195
Яковлева Яна Викторовна, yana_kov97@bekhterev.org, ORCID: 0000-0003-2526-0530
Рукавишников Григорий Викторович, grigory_v_r@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5282-2036
Кибитов Александр Олегович, druggen@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8771-625X
Мазо Галина Элевна, galina-mazo@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7036-5927

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Пинахина Д.В., Касьянов Е.Д., Яковлева Я.В., Рукавишников Г.В., Кибитов А.О., Мазо Г.Э. Перепрофилирование лекарственных препаратов для лечения психических расстройств // Современная терапия психических расстройств. — 2024. — № 2. — С. 2–13. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.31.31.001

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ: исследование выполнено при поддержке гранта РФФ № 23-15-00347.

Repurposing Pharmaceutical Drugs for the Treatment of Mental Disorders

D.V. Pinakhina¹, E.D. Kasyanov¹, Ya.V. Yakovleva¹, G.V. Rukavishnikov¹, A.O. Kibitov^{1, 2}, G.E. Mazo¹

¹ V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

² I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

The multifactorial nature of the etiology of mental disorders and the imperfections in diagnostic approaches hinder the development of more effective medications. The repurposing of previously approved therapeutic agents is one of the promising approaches in the search for new treatments for mental disorders. This is related to the fact that, firstly, this approach is less resource- and economically costly compared to other approaches to drug development. Secondly, the methods used to identify drug candidates for repurposing are highly diverse and cover various aspects of the pathogenesis of mental disorders. Research in the field of drug repurposing can improve the understanding of the mechanisms underlying the development of mental pathology while helping to optimize therapeutic and preventive approaches to the treatment of patients with this group of disorders. In this review, the diversity of approaches to drug repurposing is briefly characterized, with a focus on *in silico* methods. In addition, examples of successful cases of drug repurposing in psychiatry are provided.

KEYWORDS: drug repurposing in psychiatry, main approaches to repurposing, drug targets, genetic studies

CONTACTS: Pinakhina Daria Vladimirovna, acanthodasha@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9896-6556
Kasyanov Evgeniy Dmitrievich, ohkasyan@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4658-2195
Yakovleva Yana Viktorovna, yana_kov97@bekhterev.org, ORCID: 0000-0003-2526-0530
Rukavishnikov Grigory Viktorovich, grigory_v_r@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5282-2036
Kibitov Alexander Olegovich, druggen@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8771-625X
Mazo Galina Elevna, galina-mazo@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7036-5927

CITATION: Pinakhina D.V., Kasyanov E.D., Yakovleva Ya.V., Rukavishnikov G.V., Kibitov A.O., Mazo G.E. Repurposing Pharmaceutical Drugs for the Treatment of Mental Disorders // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2024. — No. 2. — Pp. 2–13. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.31.31.001 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

FUNDING: the study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 23-15-00347.

Психические расстройства в своем большинстве являются распространенными хроническими прогрессирующими патологиями, влияющими на качество жизни, социальное функционирование и способствующими значимому экономическому бремени [1]. В связи с этим приоритетным направлением становится разработка эффективных стратегий для терапии психических расстройств. Однако открытие и разработка лекарств, связанных с заболеваниями центральной нервной системы (ЦНС), имеют один из самых низких показателей успеха и самые длительные сроки внедрения этих лекарств в клиническую практику [2]. Вероятно, сложность природы психических расстройств, многофакторность их этиологии и несовершенство диагностических подходов в связи с недостаточностью понимания биологических механизмов патогенеза затрудняют разработку лекарственных препаратов и поиск биомаркеров для заболеваний этой группы *de novo*.

Конвенциональная разработка лекарств основана на гипотезе о наличии гена или биологического пути, таргетирование которых должно способствовать эффективному лечению заболевания [3]. Однако до сих пор неизвестно, достаточно ли модуляции ключевого фактора/пути для успешного излечения сложных по своей природе психических расстройств [4]. Механизмы действия многих уже одобренных лекарств на ЦНС до сих пор остаются не до конца изученными [5]. Более того, необходимо отметить, что современная систематика психических расстройств основана на клинических аспектах, а не на лежащих в их основе патофизиологических механизмах, до сих пор остающихся малоизученными [6]. Все это служит препятствием для инициации начальных фаз клинических испытаний, которые строятся на наличии конкретных гипотез. Дополнительную сложность представляет дефицит экспериментальных моделей психических расстройств для оценки эффективности предлагаемых препаратов [7]. Важно, чтобы новые препараты для лечения заболеваний ЦНС преодолевали гематоэнцефалический барьер. Кроме того, они должны успешно пройти прочие фармакокинетические исследования.

Из-за высоких затрат и рисков фармакологические компании снижают усилия в направлении разработок новых препаратов для лечения заболеваний ЦНС: из 101 нового лекарства, одобренного Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) в 2019–2020 гг., только два предназначены для лечения психических расстройств [8–10]. Ситуацию усложняет то, что имеющиеся препараты для лечения психических расстройств имеют побочные эффекты, снижающие качество жизни пациентов, а ряд психопатологических состояний остается без эффективной терапии [8].

Альтернативой конвенциональным методам разработки лекарств являются такие подходы, как реперофилирование, которое демонстрирует более высокую эффективность (30 % против 10 % при разработке *de novo*), снижение затрат и сокращение сроков перехода в клиническую практику (1–3,5 года против 4–9 для разработки *de novo*) [8].

Этот подход заключается в поиске новых показаний для назначения лекарственных препаратов, ранее разработанных для лечения других заболеваний, а также в изменении показаний или применении новых эффективных комбинаций с использованием известных препаратов [5]. Некоторые исследователи выделяют переформулирование (модификация лекарственной формы, изменение пути введения) и репозиционирование (процесс определения нового терапевтического применения для уже известного лекарства) как отдельные типы реперофилирования [11]. Основное внимание в этой статье уделено современным возможностям реперофилирования.

Многочисленные препараты, в том числе и те, которые прошли проверку безопасности, но не показали необходимую эффективность для основного назначения, полностью не пройдя клинические испытания, могут быть объектом исследований в области реперофилирования. По крайней мере 30–40 % лекарственных средств, одобренных в США в 2007–2009 гг., являлись реперофилированными [5]. Из 64 новых препаратов, одобренных FDA в 2018 г., только 8 были новыми лекарствами с уникальным механизмом действия [10]. В последние годы наблюдается активизация исследований в данном направлении, связанная с накоплением мультимодальных омиксных данных о заболеваниях и фармакологических данных о препаратах, а также с созданием платформ обмена информацией для потенциальных молекул-мишеней. Поиск нового применения ранее синтезированных молекул представляет особую ценность в направлениях, эффективность терапии в которых достаточно низкая (онкология, заболевания ЦНС, орфанные заболевания). Заболевания ЦНС, в том числе психические расстройства, рассматриваются как критическая область для реперофилирования лекарств [12]. В данном обзоре приведена информация о роли реперофилирования в формировании лекарственного пула для терапии психических расстройств и показаны примеры успешных случаев реперофилирования препаратов в данном домене. Также кратко охарактеризовано разнообразие подходов к реперофилированию препаратов с акцентом на методы *in silico* (рис. 1). В приложении (<https://psypharma.ru/prilozhenie>) представлены ресурсы, которые могут использоваться в исследованиях по реперофилированию *in silico*.

Подходы к поиску препаратов-кандидатов для реперофилирования *in silico*

Поиск новых направлений для реперофилирования препаратов посредством определения новых генов лекарственных мишеней

Можно выделить два типа гипотез, проверяемых при реперофилировании препаратов: 1) известная мишень какого-либо препарата оказывается вовлеченной в патогенез другого заболевания для реперофилирования; 2) у известного препарата



выявляются новые мишени, вовлеченные в патогенез заболевания для реперофилирования. Примером работы с гипотезой первого типа служит выявление эффективности дулоксетина — ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина, одобренного для лечения депрессии, для снижения гиперактивности мочевого пузыря по аналогичному принципу — за счет модуляции уровня норадреналина [13]. Пример второго типа — применение пирлиндола — ингибитора моноаминоксидазы типа А, одобренного в ряде стран как антидепрессант, показало эффективность в лечении прогрессирующего рассеянного склероза благодаря иному механизму, связанному с его антиоксидантной эффективностью [14]. Большинство малых молекул воздействуют на множество мишеней в разной степени. Определение сродства молекул к мишеням *in silico* позволяет выявить новые лекарства — кандидаты для реперофилирования.

Наиболее распространенная группа подходов *in silico* для этого — хеминформатические подходы, в частности, молекулярный докинг (метод молекулярного моделирования) и вычисление свободной энергии взаимодействия малых молекул с потенциальными мишенями с помощью симуляций молекулярной динамики их комплексов [15].

Молекулярный докинг более высокопроизводительный, однако он дает менее точные результаты оценки сродства малых молекул с их потенциальными мишенями. При докинге происходит анализ электростатических и ван-дер-ваальсовых взаимодействий для различных конформаций малой молекулы с активным центром белка или белкового комплекса, геометрия которого представляется фиксированной. Энергию взаимодействия оценивают с помощью различных скоринговых функций, результаты этих оценок не всегда совпадают. Как правило, после по-

лучения приблизительной оценки взаимодействий с помощью докинга для обширных библиотек препаратов рассматриваемые взаимодействия препаратов с потенциальными мишенями затем анализируют методами молекулярной динамики для более точной оценки [16].

В настоящее время существует широкое разнообразие программных решений для докинга с различными скоринг-функциями — например, Autodock. Скорость докинга, тем не менее, служит ограничивающим фактором для скрининга обширных библиотек; для докинга также требуется информация о структуре белков, для многих из которых она неизвестна (но может быть предсказана с помощью ряда моделей, таких как AlphaFold [17]). Поэтому разрабатываются подходы, позволяющие ускорить оценку сродства молекул с мишенями и сделать ее более точной. Среди этих подходов распространены модели на основе различных алгоритмов машинного обучения. К ним относятся, например, Gnina [18], MedusaGraph [19] и многие другие.

Помимо докинга существуют и другие подходы к экспресс-оценке взаимодействия малых молекул с белками. Среди них можно отметить группу подходов, базирующихся на предсказании вероятности взаимодействий малой молекулы с белком на основе молекулярного расстояния до уже известных лигандов данного белка — подходы на основе молекулярной близости. Для этого структуру малых молекул, как правило, представляют в виде молекулярных отпечатков различного типа, а расстояние между ними оценивают с помощью метрик дистанции, например, коэффициента Танимото [20]. Предсказание мишеней для малых молекул с помощью данного подхода свободно доступно на ряде веб-сервисов, таких как SwissTargetPrediction и SuperPred [21, 22].

Перепрофилирование лекарств на основании отдельных генов мишеней лекарственных препаратов, выявленных в полногеномных ассоциативных исследованиях

В полногеномных ассоциативных исследованиях (GWAS) выявляются варианты, ассоциированные с риском развития заболевания. Эта информация может быть полезна для разработки новых или переопределения известных препаратов. Гены, ассоциированные с риском формирования заболевания, могут выступать потенциальными генами мишеней, т. е. генами, кодирующими мишени для лекарственных препаратов. В частности, лекарства могут взаимодействовать с активными центрами белков генов мишеней, модулируя их активность. 66 % лекарств, одобренных FDA в 2021 г., поддерживаны данными медицинской генетики. Вероятность одобрения лекарств с поддержкой генетических данных в 2–5 раз выше, чем других препаратов [23]. В ряде случаев анализ данных GWAS позволяет непосредственно выявить новые терапевтические механизмы и лекарства — кандидаты для переопределения. Например, GWAS нарколепсии выявило вариант вблизи гена карнитин-пальмитоилтрансферазы 1В (*CPT1B*), кодирующего фермент, участвующий в окислении длинноцепочечных жирных кислот, уровень экспрессии данного гена коррелировал с выявлением однонуклеотидных полиморфизмов (SNP). У пациентов с нарколепсией был выявлен аномально низкий уровень ацилкарнитина. В результате было проведено небольшое (30 пациентов) клиническое испытание эффективности L-карнитина (510 мг/сут) для лечения нарколепсии. Общая продолжительность засыпаний в дневное время оказалась ниже у пациентов с нарколепсией типа 1, которым давали L-карнитин, по сравнению с пациентами, получающими плацебо [24].

Выявление в ходе GWAS биполярного расстройства маркеров риска, связанных с геном *CACNA1C*, способствовало возобновлению интереса к исследованию терапевтического потенциала кальциевых рецепторов для данного расстройства и активизации усилий по разработке препаратов с более высокой селективностью к кальциевым каналам L-типа [25]. Предварительные клинические испытания по одному из таких агентов — истрадипину — для биполярной депрессии показали его эффективность [26]. Аллель риска *CACNA1C* оказался ассоциирован с пониженной экспрессией данного гена по результатам анализа постмортальных транскриптомов мозга, поэтому предполагается, что агонисты таких каналов могут оказывать более эффективными, чем антагонисты [27].

Тем не менее только около 10 % вариантов, ассоциированных с заболеваниями, оказывают влияние на кодирующую последовательность и имеют высокую вероятность влиять на функцию продукта гена, в области которого они находятся [28]. Большинство же подобных вариантов находятся в межгенных или интронных регионах. Эти некодирующие варианты могут оказывать влияние на функционирование генов через регуляцию их экспрессии, и для определения

их мишеней требуются дополнительные пост-GWAS исследования, поскольку данные варианты зачастую функционально связаны не с ближайшими, а с удаленными от них генами (на более чем мегабазовое расстояние) отчасти за счет механизмов упаковки хроматина [28].

Помимо определения кандидатов для переопределения исходя из информации об отдельных генах мишеней лекарственных препаратов, ассоциированных с заболеванием непосредственно по данным GWAS, предложено множество методов для систематического использования данных GWAS для разработки и переопределения лекарств, в частности, для лечения психических расстройств. К таким методам относятся: анализ сетей генов, ассоциированных с препаратами, менделевский рандомизационный анализ, оценка фармакологического обогащения, поиск соответствий транскриптомных сигнатур препаратов и данных GWAS и др.

Анализ сетей генов

Одним из способов определения лекарств-кандидатов на основе результатов полногеномных исследований ассоциаций является анализ сетей генов [29]. Наборы генов формируются на основе биологических и/или химических свойств препаратов. Например, набор генов мишеней препарата может быть протестирован на предмет ассоциации с фенотипом с использованием данных GWAS. Так, de Jong с соавторами проанализировали сети генов по лекарствам, используя данные GWAS по шизофрении. Среди препаратов с номинально значимой ассоциацией были известный антипсихотик трифлуоперазин, а также метоклопрамид и нератиниб, мишенями которых служат дофаминовые рецепторы и тирозинкиназы [30]. Позднее этот подход лег в основу системы Drug Targetor, доступную в виде веб-сервиса [31]. Приоритизация лекарств для переопределения с использованием анализа сетей генов не тестирует ассоциацию лекарства с заболеванием напрямую, а использует оценку обогащения генов, связанных с лекарствами и генами, ассоциированными с фенотипом, но не позволяет определить направление эффекта лекарства, поскольку не использует информацию о типе взаимодействия препарата с мишенями. Таким образом, приоритизированные препараты могут потенциально ухудшить прогрессирование заболевания, поэтому данную систему можно использовать в дополнение к исследованиям с применением альтернативных методов, таких как менделевская рандомизация [32].

Систематический анализ литературных данных

Данный подход основан на использовании алгоритмов высокопроизводительной обработки литературных корпусов — опубликованных результатов исследований (например, PubMed, патентных репозиторий, баз данных клинических испытаний). На основе собранных данных об элементах рассматриваемых биологических систем (генах, белках, биологических путях, заболеваниях, препаратах)

рассчитывают силу ассоциативных связей между данными элементами. Часто при этом лекарство и его потенциальные новые области назначения представляют в виде профилей с элементами, рассматриваемыми алгоритмом, с которыми лекарство и интересующие эффекты ассоциированы в корпусе. Сравнение профилей (например, по наличию общих элементов) позволяет ранжировать связи лекарств и их новые потенциальные области назначения. На основе данного подхода был имплементирован широкий круг программных пакетов, например, Arrowsmith, DAD, LitLinker, Telemakus, the Associative Concept Space, TransMiner [33, 34].

Фармакогенное обогащение полигенных рисков

W.R. Reay с соавторами [35], основываясь на полигенных шкалах риска, предложили индивидуализированный для пациента метод оценки обогащения SNP в клинических системах, реагирующих на существующие лекарства. В отличие от традиционной оценки полигенного риска, разработанный ими показатель на основе фармакологически аннотированного полигенного риска — показатель фармакогенного обогащения — является более информативным для клинических интервенций. Данный показатель был апробирован на когорте пациентов с шизофренией. Для оценки использовали сети генов, связанные с биологическими путями, в которых участвуют гены мишеней известных фармакологических агентов (в том числе ранее не рассматривавшихся для лечения заболевания). Существенная часть из них имела повышенный показатель по одному или более из восьми клинических сетей генов по шизофрении. Среди групп лекарств-кандидатов, таргетирующих данные сети генов, присутствуют витамины, антиоксиданты, модуляторы инсулина и холинергические препараты. Авторы отмечают повышенное значение показателя фармакогенного обогащения, в том числе у пациентов с низкой общей нагрузкой вариантами риска. Данный подход позволяет интегрировать индивидуальный профиль вариантов риска в подбор персонализированной те-

рапии (в том числе в случаях повышенной резистентности к известному лечению), включая перепрофилирование лекарств в комплексных заболеваниях, таких как шизофрения [35].

Менделеевская рандомизация

Одним из новых подходов к предсказанию побочных эффектов лекарств и возможности их перепрофилирования является менделеевский рандомизационный анализ [36]. V.M. Walker с соавторами (2017) предложили использовать этот подход совместно с другими по принципу триангуляции для уточнения причин эффективности лекарств. Менделеевская рандомизация позволяет оценить причинный эффект внешнего воздействия, используя генетические варианты для оценки данного воздействия [37].

Например, для оценки побочных эффектов статинов, ингибирующих гидроксигидрокси-3-метилглутарилкофермент А редуктазу, для снижения холестерина липопротеинов низкой плотности и, впоследствии, риска сердечно-сосудистых заболеваний использовали однонуклеотидные полиморфизмы вблизи данного гена [37]. Подход предполагает в достаточной степени случайное (рандомизованное) распределение вариантов в популяции, чтобы оно было практически независимым от «спутывающих» переменных, которые могли бы быть причиной совместного проявления двух других переменных. Таким образом, менделеевскую рандомизацию можно рассматривать как аналог рандомизированных клинических испытаний, преимуществом которого служит отсутствие необходимости применять препарат на пациентах, подвергая их риску побочных эффектов: она проводится по данным генотипирования (рис. 2).

Примером использования менделеевского рандомизационного анализа в исследовании с перепрофилированием лекарственного препарата является работа Yin с соавторами [38]. Используя генетический показатель, объясняющий 1,25 % вариации в показателях сывороточного кальция, они выявили, что повышение его уровня на 1 мг/дл ассоциировано с ростом риска мигрени (отношение шансов 1,80,



Рисунок 2. Применение менделеевского рандомизационного анализа для перепрофилирования лекарственных препаратов [37]

Fig. 2. Application of Mendelian randomization analysis for drug repurposing [37]

Примечания. MP — менделеевская рандомизация; РКИ — рандомизированное клиническое испытание

доверительный интервал 1,31–2,46), что подтверждено двумя другими методами. В качестве одного из возможных лекарств они предложили применять для терапии мигреней цинакальцет — антагонист кальциевого рецептора CaSR на основании варианта rs1801725 в гене *CASR*, ассоциированного как с ростом сывороточного кальция, так и с увеличением риска мигрени [38].

Менделевскую рандомизацию можно использовать для оценки комбинированного эффекта от использования нескольких препаратов и для выявления механизмов, по которым препараты влияют на фенотип [37]. Ее может также применять в режиме автоматизированного скрининга для предсказания эффектов влияния лекарств на широкий круг фенотипов с использованием генетических инструментов без априорных гипотез. Данная схема была предложена L.A.C. Millard с соавторами под названием MR-PheWAS [39]. Она может быть эффективна для генерации гипотез о потенциальных побочных эффектах лекарств и дополнительных направлениях использования даже до их одобрения.

Ряд преимуществ и ограничений менделевской рандомизации для выявления эффектов лекарственных препаратов отмечен Walker с соавторами [37] в их обзоре. Одним из них является горизонтальная плеiotропия: когда в анализе используются варианты, связанные с множеством биомаркеров, могут быть получены недостоверные выводы о влиянии одного из них. Разработаны отдельные методы, более устойчивые к плеiotропии, и тесты, позволяющие оценить ее потенциал для конкретного анализа (например, основанные на MR-Egger регрессии [40]).

На рис. 2 показано, что менделевскую рандомизацию можно рассматривать как аналог рандомизированного клинического испытания. Чтобы предсказать непреднамеренные эффекты лекарства, необходимо определить механизм, который оно изменяет, чтобы можно было определить подходящий заместитель для лекарственного средства. Естественно, этот механизм будет различаться у разных людей из-за генетической изменчивости. Поэтому менделевская рандомизация использует случайное распределение генетических вариантов, чтобы имитировать распределение (или нет) интересующего препарата [37].

Приоритизация лекарств для перепрофилирования на основе транскрипционных сигнатур

So H.C. с соавторами [41] предложили подход к перепрофилированию лекарств на основе сравнения транскрипционных изменений, характерных для заболевания, импутированных по данным GWAS (для этого авторы использовали MetaXcan [42] с изменениями транскрипционных профилей, ассоциированных с воздействием препаратов и поиском лекарств, продуцирующих транскрипционные изменения, обратно скоррелированные с таковыми

при заболевании). Источником данных о препарат-индуцированных транскрипционных изменениях была база данных проекта Connectivity map. Авторы исследования применили данный подход к семи психическим расстройствам, выявив ряд кандидатов для перепрофилирования, многие из которых поддержаны преclinical или клиническими свидетельствами [42]. По некоторым из заболеваний сети лекарств-кандидатов оказались достоверно обогащены уже используемыми лекарствами для лечения психических расстройств или проходящими клинические испытания. Так, кандидаты для переназначения по шизофрении были обогащены антипсихотиками, а по биполярному аффективному расстройству — антипсихотиками и антидепрессантами.

Данные о транскрипционных изменениях, вызванных лекарствами, активно используются для оценки препаратов при перепрофилировании *in silico* [43]. К преимуществам импутации транскрипционных изменений на основе данных GWAS при проведении подобных исследований для психических расстройств по сравнению с экспериментальным анализом дифференциальной экспрессии относятся независимость от применения лекарственных препаратов пациентами и других факторов среды, а также возможность импутации таких данных для тканей головного мозга.

Для оценки лекарств по данному подходу требовались экспериментальные данные по транскрипционным изменениям, вызванным препаратом. В настоящее время разрабатываются нейросетевые модели, призванные предсказывать данные изменения для любой молекулы, структура которой известна, в различных клеточных типах, что может позволить применять подобный анализ без транскриптомных экспериментов, в том числе при разработке препаратов *de novo* или их перепрофилировании [44, 45].

Интегративный подход к перепрофилированию лекарств с использованием графовых моделей

По мере накопления мультимодальных данных развиваются подходы к интегративному анализу для перепрофилирования лекарств. К таким подходам относятся, например, графовые методы [8, 46].

Например, на основе майнинга научной литературы (PMC Open Access (full text), PubMed (abstracts), и патентов), опубликованной в течение последних 50 лет, с использованием IBM Watson for Drug Discovery была построена сеть, связывающая нейрорепсихиатрические заболевания с генами и лекарствами на основании их совместной встречаемости. Анализ данной сети позволил выделить 63 лекарства-кандидата, перспективных для перепрофилирования по восьми нейрорепсихиатрическим заболеваниям. 18 из данных лекарств уже были ассоциированы с заболеваниями по литературным данным. Также были предложены новые молекулярные пути, потенциально представляющие интерес для разработки терапевтических подходов [46].

Подходы к поиску препаратов — кандидатов для реперофилирования *in vitro* и *in vivo*

Фенотипический скрининг

Открытия в этой области часто связывают с удачным стечением обстоятельств, когда первые данные, указывающие на эффективность лекарства для заболевания, были получены случайно при наблюдении пациентов, а затем уже эта эффективность подтверждалась в целенаправленных исследованиях [16]. Данный эмпирический подход играет основную роль в случае ограниченности представлений о патофизиологии заболевания, поскольку не предполагает априори известный механизм действия потенциального лекарства, хотя данные о нем могут быть установлены в дизайне подобных исследований (для установления механизма в дальнейшем могут проводиться дополнительные транскриптомные, биохимические исследования и применяться методы *in silico*). К фенотипическому скринингу можно отнести в том числе открытия эффективности лекарств для новых областей применения на основе клинических наблюдений, которые играли ключевую роль в становлении многих областей психофармакологии [16].

Таким примером является внедрение в клиническую практику лечения шизофрении хлорпромазина, которую рассматривают как первый из трех рубежей в истории разработки антипсихотиков (в качестве второго рассматривают синтез и последующее использование галоперидола и открытие атипичных свойств клозапина с последующей серией антипсихотиков второго поколения) и считают отправной точкой психофармакологической революции [47]. Открытие хлорпромазина связано с изучением антигистаминных свойств фенотиазинов во второй половине 1940-х годов [16].

Классический пример реперофилирования лекарственных препаратов — использование бупропиона для отказа от курения. Бупропион был впервые одобрен FDA для лечения депрессии в 1980-х годах. L. Ferry и ее коллеги в середине 1990-х опробовали это лекарство на небольшой группе курильщиков и добились впечатляющих результатов: около половины из них смогли бросить курить в течение как минимум года. Это привело к серии положительных плацебо-контролируемых испытаний и к одобрению бупропиона как средства для прекращения курения в 1997 г. [48].

Другой подход в фенотипическом скрининге — определение эффективности препарата для лечения заболевания непосредственно по его действию на биологическую систему. Часто взаимодействия между механизмом действия терапевтического агента и биохимическими путями, выявленные при фенотипическом скрининге, служат отправной точкой для последующих скринингов с привязкой к конкретной мишени [16]. В качестве примера можно привести выявление антидепрессивных свойств кетамина, S-энантиомер которого в виде интраназального спрея был одобрен FDA для лечения терапевтически резистентной депрессии в 2019 г. и включен в список

важных лекарств ВОЗ через 50 лет после того, как он был одобрен в качестве внутривенного анестетика [49]. Кетамин был синтезирован в 1962 г. в поисках альтернативы анестетику фенциклидину. В 1975 г. было описано антидепрессант-подобное действие кетамина на экспериментальных модели [50]. С конца 1980-х годов в наркологии проведены обширные исследования биохимических свойств кетамина, в которых опубликовано описание действия препарата на метаболизм нейротрансмиттеров моноаминергической и опиоидергической систем [51]. Быстрый антидепрессивный эффект кетамина в 2000 г. был показан у пациентов, страдающих тяжелой депрессией [52]. Выявление антидепрессивных свойств кетамина открыло потенциально новый класс антидепрессантов, указав на роль глутаматных NMDA-рецепторов в депрессии. Так начались исследования других модуляторов данных рецепторов, которые могут оказаться еще более эффективными [38].

Ярким примером использования фенотипического скрининга с учетом фармакодинамических характеристик препарата является атомоксетин (ингибитор обратного захвата норадреналина), который был первоначально разработан для лечения депрессии. В больнице общего профиля штата Массачусетс продемонстрировали эффективность при синдроме дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) дезипрамина [53], трициклического антидепрессанта со свойствами ингибирования обратного захвата норадреналина. Ученые обратились к производителю атомоксетина с предложением протестировать препарат у пациентов с СДВГ и показали его эффективность. Впоследствии атомоксетин был одобрен FDA в декабре 2002 г. для лечения СДВГ.

В настоящее время в фенотипическом скрининге получает распространение использование клеточных моделей [25]. В данном случае происходит оценка влияния лекарства на фенотип заболевания на клеточном уровне. Благодаря технологиям индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, которые могут быть дифференцированы *in vitro* в различные клеточные типы, возможен индивидуализированный фенотипический скрининг для отдельных пациентов. Интерес также представляет изучение межклеточных взаимодействий и агентов, способных оказывать влияние на эти процессы [54].

Культуры нейронов и глиальных клеток, получаемых путем дифференциации индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, использовались для фенотипического скрининга по ряду нейродегенеративных заболеваний, а также для изучения механизмов синаптического прунинга, участвующего в патогенезе ряда психиатрических заболеваний [55].

Скрининг на основе интересующей мишени

Исследования *in vitro* часто предполагают скрининг библиотеки малых молекул на предмет взаимодействия с рецептором-мишенью. Подобное исследование можно проводить как без учета области будущего применения результатов скрининга, так и на основе гипотезы о влиянии модуляции исследуемой мишени на патофизиологию заболевания. В роли

мишени могут выступать белки, липиды, полисахариды, нуклеиновые кислоты, а в качестве лигандов — как малые молекулы и их фрагменты, так и более крупные молекулы, например антитела. Преимущество данного подхода по сравнению с фенотипическим скринингом — непосредственное установление механизма активности терапевтического агента, что облегчает его последующую оптимизацию [16].

Вклад репрофилирования в формирование лекарственного пула препаратов для лечения психических расстройств

Помимо перечисленных выше возможностей репрофилирования в контексте научных исследований и развития новых фармакологических подходов данное направление играет важную роль в ряде других практических аспектов терапии психических заболеваний.

Оценка частоты переназначения лекарств для ЦНС, проведенная в 2017 г. А. Сабан с соавторами, показала 203 случая репрофилированных препаратов, в которых были задействованы 118 лекарств [5]. Большинство (80 %) из 103 уже одобренных репрофилированных препаратов используют изначально предназначенные для лечения психических расстройств (лекарства для эпилепсии, шизофрении и депрессии были репрофилированы наиболее часто), однако в большинстве (60 %) из 100 зафиксированных текущих проектов используются лекарства из других доменов (см. таблицу) [5]. Например, завершена третья фаза клинических испытаний по переназначению онкологического препарата тамоксифена в качестве антиманиакального средства [56].

Выявлено, что примерно треть препаратов репрофилируется несколько раз. В психиатрии многократное репрофилирование было характерно в основном для препаратов, изначально предназначенных для лечения заболеваний ЦНС. Это может быть связано с наличием коморбидности,

Таблица. Репрофилирование различных групп лекарственных препаратов [5]

Table. Repurposing of various groups of drugs [5]

Препарат	Первоначальные показания	Первоначальная область	Новое показание
Дилтиазем	Гипертония	Сердечно-сосудистая	Биполярное расстройство
Празозин	Гипертония	Сердечно-сосудистая	Тревожные расстройства (ночные кошмары)
Пропранолол	Гипертония	Сердечно-сосудистая	Социальное тревожное расстройство (страх сцены)
Пропранолол	Гипертония	Сердечно-сосудистая	Посттравматическое стрессовое расстройство
Гуанфацин	Гипертония	Сердечно-сосудистая	СДВГ
Нимодипин	Вазоспазм	Сердечно-сосудистая	Биполярное расстройство
Пиоглитазон	Сахарный диабет	Эндокринные, метаболические и генетические расстройства	Биполярное расстройство
Ципротерона ацетат	Гиперандрогения	Эндокринные, метаболические и генетические расстройства	Обсессивно-компульсивное расстройство
L-тироксин	Гипотиреоз	Эндокринные, метаболические и генетические расстройства	Биполярное расстройство
Трийодтиронин	Гипотиреоз	Эндокринные, метаболические и генетические расстройства	Посттравматическое стрессовое расстройство
L-тироксин	Гипотиреоз	Эндокринные, метаболические и генетические расстройства	Депрессия
Трийодтиронин	Гипотиреоз	Эндокринные, метаболические и генетические расстройства	Депрессия
Хлорпромазин	Противорвотное/антигистаминное	Желудочно-кишечная	Тревога / тревожные расстройства
Хлорпромазин	Противорвотное/антигистаминное	Желудочно-кишечная	Шизофрения
L-метилфолат	Дефицит питательных веществ	Дефицит питательных веществ	Резистентная депрессия
Холин	Дефицит питательных веществ	Дефицит питательных веществ	Биполярное расстройство
Хром	Дефицит питательных веществ	Дефицит питательных веществ	Биполярное расстройство

Препарат	Первоначальные показания	Первоначальная область	Новое показание
Фолиевая кислота	Дефицит питательных веществ	Дефицит питательных веществ	Биполярное расстройство
Омега-3 жирные кислоты	Дефицит питательных веществ	Дефицит питательных веществ	Биполярное расстройство
Магний	Дефицит питательных веществ	Дефицит питательных веществ	Биполярное расстройство
Триптофан	Дефицит питательных веществ	Дефицит питательных веществ	Биполярное расстройство
Аллопуринол	Подагра	Расстройства мочеполовой системы	Биполярное расстройство
Литий карбонат (DrugBank)	Подагра	Расстройства мочеполовой системы	Биполярное расстройство
Кофеин	Апноэ	Дыхательная	Стрессовые расстройства
N-ацетилцистеин	Муколитик	Дыхательная	Биполярное расстройство
Мемантин	Грипп	Инфекционное заболевание	Болезнь Альцгеймера
Ипронизид (DrugBank)	Туберкулез	Инфекционное заболевание	Депрессия (большое депрессивное расстройство)
Гидрокортизон	Противовоспалительное	Иммунология и воспаление	Посттравматическое стрессовое расстройство

общностью симптомов и связанных с ними патофизиологических механизмов при различных расстройствах ЦНС.

Среди препаратов, наиболее часто перепрофилируемых из других доменов, преобладают лекарства, изначально предназначенные для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. Авторы отмечают гетерогенность психических расстройств, для которых перепрофилируются лекарства этой группы, не смотря на общность их воздействия на сердечно-сосудистую систему (см. таблицу) [5]. Они связывают это с разнообразием молекулярных механизмов данных лекарств, которые более выражено проявляются в воздействии на ЦНС [5].

Перепрофилирование лекарственных препаратов также играет важную роль в поиске новых агентов, эффективных в предотвращении наиболее тяжелых клинических исходов психических расстройств, в частности, суицидных попыток. Препараты с самым высоким уровнем доказательности относительно снижения рисков совершения суицидных попыток — кетамин при депрессии, литий при биполярном расстройстве и клозапин при шизофрении — ранее также были перепрофилированы [57–59]. Вероятно, такой эффект можно объяснить тем, что эти препараты являются одними из самых эффективных для данных заболеваний: кетамин, литий и клозапин — препараты, которые используются в резистентных случаях депрессии, биполярного расстройства и шизофрении соответственно. В то же время дальней-

шее изучение антидепрессивных свойств различных препаратов остается одной из важнейших задач современной психиатрии из-за высокого бремени данного феномена [60].

Заключение

Таким образом, перепрофилирование лекарственных препаратов является одним из перспективных подходов в области терапии психических расстройств. С одной стороны, он является менее ресурсо- и экономически затратным по сравнению с иными направлениями разработки лекарственных средств. С другой стороны, варианты методологий по поиску препаратов-кандидатов в рамках данного подхода очень разнообразны и охватывают самые различные аспекты как фундаментальных знаний этиопатогенеза психических расстройств, так и практической деятельности. В связи с этим дальнейшая исследовательская работа в области перепрофилирования может расширить понимание механизмов развития психической патологии и в то же время способствовать оптимизации терапевтических и профилактических подходов в курации данной группы заболеваний. Для клинической практики это может быть эффективно в отношении проявлений и состояний, которые в настоящее время наиболее трудно поддаются терапевтическому воздействию (например, терапевтически резистентные формы заболеваний и суицидальное поведение).

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Vos T., Lim S.S., Abbafati C. et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 396 (10258). – Pp. 1204–1222. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)
- Riordan H.J., Cutler H.R. The death of CNS drug development: overstatement or Omen? // *J Clin Stud*. – 2011. – Vol. 3 – Pp. 12–15.
- Hughes J.P., Rees S., Kalindjian S.B., Philpott K.L. Principles of early drug discovery. // *Br J Pharmacol*. – 2011. – Vol. 162 (6). – Pp. 1239–1249. – <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.01127.x>
- Blokhin I.O., Khorkova O., Saveanu R.V., Wahlestedt C. Molecular mechanisms of psychiatric diseases // *Neurobiol Dis*. – 2020. – Vol. 146. – Art. 105136. – <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.105136>
- Caban A., Pisarczyk K., Kopacz K. et al. Filling the gap in CNS drug development: evaluation of the role of drug repurposing // *J Mark Access Health Policy*. – 2017. – Vol. 5 (1). – Art. 1299833. – <https://doi.org/10.1080/20016689.2017.1299833>
- Aminoff M.J., Boller F., Swaab D.F. Handbook of clinical neurology: Neurobiology of psychiatric disorders: foreword. – Vol. 106. – Amsterdam, Netherlands: Elsevier, 2012. – Pp. 2–760.
- Shemesh Y., Chen A. A paradigm shift in translational psychiatry through rodent neuroethology // *Mol Psychiatry*. – 2023. – Vol. 28 (3). – Pp. 993–1003. – <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01913-z>
- Truong T.T.T., Panizzutti B., Kim J.H., Walder K. Repurposing drugs via network analysis: Opportunities for psychiatric disorders // *Pharmaceutics*. – 2022. – Vol. 14 (7). – Art. 1464. – <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14071464>
- U.S. Food and Drug Administration. New Molecular Entity (NME) Drug and New Biologic Approvals. – Silver Spring, MD, USA: U.S. Food and Drug Administration, 2019.
- U.S. Food and Drug Administration. New Molecular Entity (NME) Drug and New Biologic Approvals. – Silver Spring, MD, USA: U.S. Food and Drug Administration, 2020.
- Silva M.C., Haggarty S.J. Human pluripotent stem cell-derived models and drug screening in CNS precision medicine // *Ann N Y Acad Sci*. – 2020. – Vol. 1471 (1). – Pp. 18–56. – <https://doi.org/10.1111/nyas.14012>
- Murteira S., Ghezaiel Z., Karray S. et al. Drug reformulations and repositioning in pharmaceutical industry and its impact on market access: reassessment of nomenclature // *J Mark Access Health Policy*. – 2013. – Vol. 1. – <https://doi.org/10.3402/jmahp.v1i0.21131>
- Wang S.M., Lee H.K., Kweon Y.S. et al. Overactive Bladder Successfully Treated with Duloxetine in a Female Adolescent // *Clin Psychopharmacol Neurosci*. – 2015. – Vol. 13 (2). – Pp. 212–214. – <https://doi.org/10.9758/cpn.2015.13.2.212>
- Deftereos S.N., Dodou E., Andronis C., Persidis A. From depression to neurodegeneration and heart failure: re-examining the potential of MAO inhibitors // *Expert Rev Clin Pharmacol*. – 2012. – Vol. 5 (4). – Pp. 413–425. – <https://doi.org/10.1586/epc.12.29>
- Decherchi S., Cavalli A. Thermodynamics and kinetics of drug–target binding by molecular simulation // *Chem Rev*. – 2020. – Vol. 120 (23). – Pp. 12788–12833. – <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00534>
- Dudley J., Berliocchi L. Drug repositioning: approaches and applications for neurotherapeutics // CRC press: Boca Raton. – 2017. – Vol. 1. – <http://dx.doi.org/10.4324/9781315373669>
- Jumper J., Evans R., Pritzel A. et al. Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold // *Nature*. – 2021. – Vol. 596 (7873). – Pp. 583–589. – <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03819-2>
- McNutt A.T., Francoeur P., Aggarwal R. et al. GNINA 1.0: Molecular docking with deep learning // *J Cheminformatics*. – 2021. – Vol. 13 (1). – Art. 43. – <https://doi.org/10.1186/s13321-021-00522-2>
- Jiang H., Wang J., Cong W. et al. Predicting Protein–Ligand docking structure with graph neural network // *J Chem Inf Model*. – 2022. – Vol. 62 (12). – Pp. 2923–2932. – <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.2c00127>
- Mathai N., Kirchmair J. Similarity-based methods and machine learning approaches for target prediction in early drug discovery: Performance and scope // *Int J Mol Sci*. – 2020. – Vol. 21 (10). – Art. 3585. – <https://doi.org/10.3390/ijms21103585>
- Daina A., Michielin O., Zoete V. Swiss target prediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules // *Nucleic Acids Res*. – 2019. – Vol. 47 (W1). – Pp. W357–W364. – <https://doi.org/10.1093/nar/gkz382>
- Nickel J., Gohlke B.O., Erehman J. et al. SuperPred: update on drug classification and target prediction // *Nucleic Acids Res*. – 2014. – Vol. 42 (Web Server issue). – Pp. W26–W31. – <https://doi.org/10.1093/nar/gku477>
- Ochoa D., Karim M., Ghoussaini M. et al. Human genetics evidence supports two-thirds of the 2021 FDA-approved drugs // *Nat Rev Drug Discov*. – 2022. – Vol. 21 (8). – Art. 551. – <https://doi.org/10.1038/d41573-022-00120-3>
- Miyagawa T., Tokunaga K. Genetics of narcolepsy // *Hum Genome Var*. – 2019. – Vol. 6 (1). – Pp. 1–8. – <https://doi.org/10.1038/s41439-018-0033-7>
- Vos T., Lim S.S., Abbafati C. et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 396 (10258). – Pp. 1204–1222. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)
- Riordan H.J., Cutler H.R. The death of CNS drug development: overstatement or Omen? // *J Clin Stud*. – 2011. – Vol. 3 – Pp. 12–15.
- Hughes J.P., Rees S., Kalindjian S.B., Philpott K.L. Principles of early drug discovery. // *Br J Pharmacol*. – 2011. – Vol. 162 (6). – Pp. 1239–1249. – <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.01127.x>
- Blokhin I.O., Khorkova O., Saveanu R.V., Wahlestedt C. Molecular mechanisms of psychiatric diseases // *Neurobiol Dis*. – 2020. – Vol. 146. – Art. 105136. – <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.105136>
- Caban A., Pisarczyk K., Kopacz K. et al. Filling the gap in CNS drug development: evaluation of the role of drug repurposing // *J Mark Access Health Policy*. – 2017. – Vol. 5 (1). – Art. 1299833. – <https://doi.org/10.1080/20016689.2017.1299833>
- Aminoff M.J., Boller F., Swaab D.F. Handbook of clinical neurology: Neurobiology of psychiatric disorders: foreword. – Vol. 106. – Amsterdam, Netherlands: Elsevier, 2012. – Pp. 2–760.
- Shemesh Y., Chen A. A paradigm shift in translational psychiatry through rodent neuroethology // *Mol Psychiatry*. – 2023. – Vol. 28 (3). – Pp. 993–1003. – <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01913-z>
- Truong T.T.T., Panizzutti B., Kim J.H., Walder K. Repurposing drugs via network analysis: Opportunities for psychiatric disorders // *Pharmaceutics*. – 2022. – Vol. 14 (7). – Art. 1464. – <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14071464>
- U.S. Food and Drug Administration. New Molecular Entity (NME) Drug and New Biologic Approvals. – Silver Spring, MD, USA: U.S. Food and Drug Administration, 2019.
- U.S. Food and Drug Administration. New Molecular Entity (NME) Drug and New Biologic Approvals. – Silver Spring, MD, USA: U.S. Food and Drug Administration, 2020.
- Silva M.C., Haggarty S.J. Human pluripotent stem cell-derived models and drug screening in CNS precision medicine // *Ann N Y Acad Sci*. – 2020. – Vol. 1471 (1). – Pp. 18–56. – <https://doi.org/10.1111/nyas.14012>
- Murteira S., Ghezaiel Z., Karray S. et al. Drug reformulations and repositioning in pharmaceutical industry and its impact on market access: reassessment of nomenclature // *J Mark Access Health Policy*. – 2013. – Vol. 1. – <https://doi.org/10.3402/jmahp.v1i0.21131>
- Wang S.M., Lee H.K., Kweon Y.S. et al. Overactive Bladder Successfully Treated with Duloxetine in a Female Adolescent // *Clin Psychopharmacol Neurosci*. – 2015. – Vol. 13 (2). – Pp. 212–214. – <https://doi.org/10.9758/cpn.2015.13.2.212>
- Deftereos S.N., Dodou E., Andronis C., Persidis A. From depression to neurodegeneration and heart failure: re-examining the potential of MAO inhibitors // *Expert Rev Clin Pharmacol*. – 2012. – Vol. 5 (4). – Pp. 413–425. – <https://doi.org/10.1586/epc.12.29>
- Decherchi S., Cavalli A. Thermodynamics and kinetics of drug–target binding by molecular simulation // *Chem Rev*. – 2020. – Vol. 120 (23). – Pp. 12788–12833. – <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00534>
- Dudley J., Berliocchi L. Drug repositioning: approaches and applications for neurotherapeutics // CRC press: Boca Raton. – 2017. – Vol. 1. – <http://dx.doi.org/10.4324/9781315373669>
- Jumper J., Evans R., Pritzel A. et al. Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold // *Nature*. – 2021. – Vol. 596 (7873). – Pp. 583–589. – <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03819-2>
- McNutt A.T., Francoeur P., Aggarwal R. et al. GNINA 1.0: Molecular docking with deep learning // *J Cheminformatics*. – 2021. – Vol. 13 (1). – Art. 43. – <https://doi.org/10.1186/s13321-021-00522-2>
- Jiang H., Wang J., Cong W. et al. Predicting Protein–Ligand docking structure with graph neural network // *J Chem Inf Model*. – 2022. – Vol. 62 (12). – Pp. 2923–2932. – <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.2c00127>
- Mathai N., Kirchmair J. Similarity-based methods and machine learning approaches for target prediction in early drug discovery: Performance and scope // *Int J Mol Sci*. – 2020. – Vol. 21 (10). – Art. 3585. – <https://doi.org/10.3390/ijms21103585>
- Daina A., Michielin O., Zoete V. Swiss target prediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules // *Nucleic Acids Res*. – 2019. – Vol. 47 (W1). – Pp. W357–W364. – <https://doi.org/10.1093/nar/gkz382>
- Nickel J., Gohlke B.O., Erehman J. et al. SuperPred: update on drug classification and target prediction // *Nucleic Acids Res*. – 2014. – Vol. 42 (Web Server issue). – Pp. W26–W31. – <https://doi.org/10.1093/nar/gku477>
- Ochoa D., Karim M., Ghoussaini M. et al. Human genetics evidence supports two-thirds of the 2021 FDA-approved drugs // *Nat Rev Drug Discov*. – 2022. – Vol. 21 (8). – Art. 551. – <https://doi.org/10.1038/d41573-022-00120-3>
- Miyagawa T., Tokunaga K. Genetics of narcolepsy // *Hum Genome Var*. – 2019. – Vol. 6 (1). – Pp. 1–8. – <https://doi.org/10.1038/s41439-018-0033-7>

25. Casamassima F., Hay A.C., Benedetti A. et al. L-type calcium channels and psychiatric disorders: A brief review // *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* – 2010. – Vol. 153B (8). – Pp. 1373–1390. – <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.31122>
26. Ostacher M.J., Iosifescu D.V., Hay A. et al. Pilot investigation of Isradipine in the treatment of bipolar depression motivated by genome-wide association // *Bipolar Disord.* – 2014. – Vol. 16 (2). – Pp. 199–203. – <https://doi.org/10.1002/10.1111/bdi.12143>
27. Doggrel S.A., Hancox J.C. Ibutilide—recent molecular insights and accumulating evidence for use in atrial flutter and fibrillation Expert // *Opin Investig Drugs.* – 2005. – Vol. 14 (5). – Pp. 655–69. – <https://doi.org/10.1517/13543784.14.5.655>
28. Pritchard J.L.E., O'Mara T.A., Glubb D.M. Enhancing the Promise of Drug Repositioning through Genetics // *Front Pharmacol.* – 2017. – Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2017.00896> (accessed February 21, 2023).
29. So H.C., Lau A., Chau C.K.L., Wong S.Y. Translating GWAS findings into therapies for depression and anxiety disorders: Drug repositioning using gene-set analyses reveals enrichment of psychiatric drug classes // *Genetics.* – 2017. – <https://doi.org/10.1101/132563>
30. de Jong S., Vidler L.R., Mokrab Y. et al. Gene-set analysis based on the pharmacological profiles of drugs to identify repurposing opportunities in schizophrenia // *J Psychopharmacol Oxf Engl.* – 2016. – Vol. 30 (8). – Pp. 826–830. – <https://doi.org/10.1177/0269881116653109>
31. Gaspar H., Hübel C., Breen G. Drug Targetor: A web interface to investigate the human druggome for over 500 phenotypes // *Bioinforma Oxf Engl.* – 2018. – Vol. 35 (14). – Pp. 2515–2517. – <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bty982>
32. Bell N., Uffelmann E., van Walree E. et al. Using genome-wide association results to identify drug repurposing candidates // *Genetic and Genomic Medicine.* – 2022. – <https://doi.org/10.1101/2022.09.06.22279660>
33. Yetisgen-Yildiz M., Pratt W. Using statistical and knowledge-based approaches for literature-based discovery // *J Biomed Inform.* – 2006. – Vol. 39 (6). – Pp. 600–611. – <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2005.11.010>
34. Yetisgen-Yildiz M. A new evaluation methodology for literature-based discovery systems // *J Biomed Inform.* – 2009. – Vol. 42 (4). – Pp. 633–643. – <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2008.12.001>
35. Reay W.R., Atkins J.R., Carr V.J. et al. Pharmacological enrichment of polygenic risk for precision medicine in complex disorders // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10 (1). – Art. 879. – <https://doi.org/10.1038/s41598-020-57795-0>
36. Smith G.D., Ebrahim S. "Mendelian randomization": can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease? // *Int J Epidemiol.* – 2003. – Vol. 32 (1). – Pp. 1–22. – <https://doi.org/10.1093/ije/dyg070>
37. Walker V.M., Davey Smith G., Davies N.M., Martin R.M. Mendelian randomization: a novel approach for the prediction of adverse drug events and drug repurposing opportunities // *Int J Epidemiol.* – 2017. – Vol. 46 (6). – Pp. 2078–2089. – <https://doi.org/10.1093/ije/dyx207>
38. McIntyre R.S., Rosenblat J.D., Nemeroff C.B. et al. Synthesizing the evidence for Ketamine and Esketamine in treatment-resistant depression: An International expert opinion on the available evidence and implementation // *Am J Psychiatry.* – 2021. – Vol. 178 (5). – Pp. 383–399. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20081251>
39. Millard L.A.C., Davies N.M., Timpson N.J. et al. MR-PheWAS: Hypothesis prioritization among potential causal effects of body mass index on many outcomes, using Mendelian randomization. // *Sci Rep.* – 2015. – Vol. 5. – Art. 16645. – <https://doi.org/10.1038/srep16645>
40. Burgess S., Thompson S.G. Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR-Egger method // *Eur J Epidemiol.* – 2017. – Vol. 32 (5). – Pp. 377–389. – <https://doi.org/10.1007/s10654-017-0255-x>
41. So H.C., Chau C.K.L., Chiu W.T. et al. Analysis of genome-wide association data highlights candidates for drug repositioning in psychiatry // *Nat Neurosci.* – 2017. – Vol. 20 (10). – Pp. 1342–1349. – <https://doi.org/10.1038/nn.4618>
42. Barbeira N.A., Dickinson S.P., Bonazzola R. et al. Exploring the phenotypic consequences of tissue specific gene expression variation inferred from GWAS summary statistics // *Nat Commun.* – 2018. – Vol. 9 (1). – Art. 1825. – <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03621-1>
43. Lamb J., Crawford E.D., Peck D. et al. The Connectivity Map: using gene-expression signatures to connect small molecules, genes, and disease // *Science.* – 2006. – Vol. 313 (5795). – Pp. 1929–1935. – <https://doi.org/10.1126/science.1132939>
44. Méndez-Lucio O., Baillif B., Clevert D.A., Rouquié D., Wichard J. De novo generation of hit-like molecules from gene expression signatures using artificial intelligence // *Nat Commun.* – 2020. – Vol. 11 (1). – Art. 10. – <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13807-w>
45. Shayakhmetov R., Kuznetsov M., Zhebrak A., et al. Molecular Generation for Desired Transcriptome Changes with Adversarial Autoencoders // *Front Pharmacol.* – 2020. – Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.00269> (accessed January 30, 2023).
46. Lüscher T. D., Schuch V., Beltrão-Braga P.C.B. et al. Drug repositioning for psychiatric and neurological disorders through a network medicine approach // *Transl Psychiatry.* – 2020. – Vol. 10 (1). – Pp. 1–10. – <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0827-5>
25. Casamassima F., Hay A.C., Benedetti A. et al. L-type calcium channels and psychiatric disorders: A brief review // *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* – 2010. – Vol. 153B (8). – Pp. 1373–1390. – <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.31122>
26. Ostacher M.J., Iosifescu D.V., Hay A. et al. Pilot investigation of Isradipine in the treatment of bipolar depression motivated by genome-wide association // *Bipolar Disord.* – 2014. – Vol. 16 (2). – Pp. 199–203. – <https://doi.org/10.1002/10.1111/bdi.12143>
27. Doggrel S.A., Hancox J.C. Ibutilide—recent molecular insights and accumulating evidence for use in atrial flutter and fibrillation Expert // *Opin Investig Drugs.* – 2005. – Vol. 14 (5). – Pp. 655–69. – <https://doi.org/10.1517/13543784.14.5.655>
28. Pritchard J.L.E., O'Mara T.A., Glubb D.M. Enhancing the Promise of Drug Repositioning through Genetics // *Front Pharmacol.* – 2017. – Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2017.00896> (accessed February 21, 2023).
29. So H.C., Lau A., Chau C.K.L., Wong S.Y. Translating GWAS findings into therapies for depression and anxiety disorders: Drug repositioning using gene-set analyses reveals enrichment of psychiatric drug classes // *Genetics.* – 2017. – <https://doi.org/10.1101/132563>
30. de Jong S., Vidler L.R., Mokrab Y. et al. Gene-set analysis based on the pharmacological profiles of drugs to identify repurposing opportunities in schizophrenia // *J Psychopharmacol Oxf Engl.* – 2016. – Vol. 30 (8). – Pp. 826–830. – <https://doi.org/10.1177/0269881116653109>
31. Gaspar H., Hübel C., Breen G. Drug Targetor: A web interface to investigate the human druggome for over 500 phenotypes // *Bioinforma Oxf Engl.* – 2018. – Vol. 35 (14). – Pp. 2515–2517. – <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bty982>
32. Bell N., Uffelmann E., van Walree E. et al. Using genome-wide association results to identify drug repurposing candidates // *Genetic and Genomic Medicine.* – 2022. – <https://doi.org/10.1101/2022.09.06.22279660>
33. Yetisgen-Yildiz M., Pratt W. Using statistical and knowledge-based approaches for literature-based discovery // *J Biomed Inform.* – 2006. – Vol. 39 (6). – Pp. 600–611. – <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2005.11.010>
34. Yetisgen-Yildiz M. A new evaluation methodology for literature-based discovery systems // *J Biomed Inform.* – 2009. – Vol. 42 (4). – Pp. 633–643. – <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2008.12.001>
35. Reay W.R., Atkins J.R., Carr V.J. et al. Pharmacological enrichment of polygenic risk for precision medicine in complex disorders // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10 (1). – Art. 879. – <https://doi.org/10.1038/s41598-020-57795-0>
36. Smith G.D., Ebrahim S. "Mendelian randomization": can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease? // *Int J Epidemiol.* – 2003. – Vol. 32 (1). – Pp. 1–22. – <https://doi.org/10.1093/ije/dyg070>
37. Walker V.M., Davey Smith G., Davies N.M., Martin R.M. Mendelian randomization: a novel approach for the prediction of adverse drug events and drug repurposing opportunities // *Int J Epidemiol.* – 2017. – Vol. 46 (6). – Pp. 2078–2089. – <https://doi.org/10.1093/ije/dyx207>
38. McIntyre R.S., Rosenblat J.D., Nemeroff C.B. et al. Synthesizing the evidence for Ketamine and Esketamine in treatment-resistant depression: An International expert opinion on the available evidence and implementation // *Am J Psychiatry.* – 2021. – Vol. 178 (5). – Pp. 383–399. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20081251>
39. Millard L.A.C., Davies N.M., Timpson N.J. et al. MR-PheWAS: Hypothesis prioritization among potential causal effects of body mass index on many outcomes, using Mendelian randomization. // *Sci Rep.* – 2015. – Vol. 5. – Art. 16645. – <https://doi.org/10.1038/srep16645>
40. Burgess S., Thompson S.G. Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR-Egger method // *Eur J Epidemiol.* – 2017. – Vol. 32 (5). – Pp. 377–389. – <https://doi.org/10.1007/s10654-017-0255-x>
41. So H.C., Chau C.K.L., Chiu W.T. et al. Analysis of genome-wide association data highlights candidates for drug repositioning in psychiatry // *Nat Neurosci.* – 2017. – Vol. 20 (10). – Pp. 1342–1349. – <https://doi.org/10.1038/nn.4618>
42. Barbeira N.A., Dickinson S.P., Bonazzola R. et al. Exploring the phenotypic consequences of tissue specific gene expression variation inferred from GWAS summary statistics // *Nat Commun.* – 2018. – Vol. 9 (1). – Art. 1825. – <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03621-1>
43. Lamb J., Crawford E.D., Peck D. et al. The Connectivity Map: using gene-expression signatures to connect small molecules, genes, and disease // *Science.* – 2006. – Vol. 313 (5795). – Pp. 1929–1935. – <https://doi.org/10.1126/science.1132939>
44. Méndez-Lucio O., Baillif B., Clevert D.A., Rouquié D., Wichard J. De novo generation of hit-like molecules from gene expression signatures using artificial intelligence // *Nat Commun.* – 2020. – Vol. 11 (1). – Art. 10. – <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13807-w>
45. Shayakhmetov R., Kuznetsov M., Zhebrak A., et al. Molecular Generation for Desired Transcriptome Changes with Adversarial Autoencoders // *Front Pharmacol.* – 2020. – Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.00269> (accessed January 30, 2023).
46. Lüscher T. D., Schuch V., Beltrão-Braga P.C.B. et al. Drug repositioning for psychiatric and neurological disorders through a network medicine approach // *Transl Psychiatry.* – 2020. – Vol. 10 (1). – Pp. 1–10. – <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0827-5>

47. Ban T.A. Fifty years chlorpromazine: A historical perspective // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2007. – Vol. 3 (4). – Pp. 495–500.
48. Ferry L., Johnston J.A. Efficacy and safety of bupropion SR for smoking cessation: data from clinical trials and five years of postmarketing experience // *Int J Clin Pract*. – 2003. – Vol. 57 (3). – Pp. 224–230.
49. Das J. Repurposing of drugs – the Ketamine story // *J Med Chem*. – 2020. – Vol. 63 (22). – Pp. 13514–13525. – <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c01193>
50. Sofia R.D., Harakal J.J. Evaluation of ketamine HCl for anti-depressant activity // *Arch Int Pharmacodyn Ther*. – 1975. – Vol. 214 (1). – Pp. 68–74.
51. Krupitsky E.M., Grinenko A.Y. Ketamine Psychedelic Therapy (KPT): A review of the results of ten years of research // *J Psychoactive Drugs*. – 1997. – Vol. 29 (2). – Pp. 165–183. – <https://doi.org/10.1080/02791072.1997.10400185>
52. Berman R.M., Cappiello A., Anand A. et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients // *Biol Psychiatry*. – 2000. – Vol. 47 (4). – Pp. 351–354. – [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(99\)00230-9](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(99)00230-9)
53. Baldessarini R.J., Wright V. et al. A double-blind placebo controlled study of Desipramine in the treatment of ADD: I. Efficacy // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. – 1989. – Vol. 28. – Pp. 777–784. – <https://doi.org/10.1097/00004583-198909000-00022>
54. Angeles A.D.L., Fernando M.B., Hall N.A.L. et al. Induced Pluripotent Stem Cells in Psychiatry: An Overview and Critical Perspective // *Biol Psychiatry*. – 2021. – Vol. 90 (6). – Pp. 362–372. – <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.04.008>
55. Sellgren C.M., Gracias J., Watmuff B. et al. Increased synapse elimination by microglia in schizophrenia patient-derived models of synaptic pruning // *Nat Neurosci*. – 2019. – Vol. 22 (3). – Pp. 374–385 – <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0334-7>
56. Kishi T., Ikuta T., Matsuda Y. et al. Pharmacological treatment for bipolar mania: A systematic review and network meta-analysis of double-blind randomized controlled trials // *Mol Psychiatry*. – 2022. – Vol. 27 (2). – Pp. 1136–1144. – <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01334-4>
57. Chen C.C., Zhou N., Hu N. et al. Acute effects of intravenous sub-anesthetic doses of Ketamine and intranasal inhaled Esketamine on suicidal ideation: A systematic review and meta-analysis // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2023. – Vol. 19. – Pp. 587–599. – <https://doi.org/10.2147/NDT.S401032>
58. Fountoulakis K.N., Tohen M., Zarate C.A. Lithium treatment of Bipolar disorder in adults: A systematic review of randomized trials and meta-analyses // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2022. – Vol. 54. – Pp. 100–115. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.10.003>
59. Masdrakis V.G., Baldwin D.S. Prevention of suicide by clozapine in mental disorders: Systematic review // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2023. – Vol. 69. – Pp. 4–23. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2022.12.0>
60. Mann J.J., Michel C.A., Auerbach R.P. Improving Suicide prevention through evidence-based strategies: A systematic review // *Am J Psychiatry*. – 2021. – Vol. 178 (7). – Pp. 611–624. – <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20060864>