

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ МИШЕНИ И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ
АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ В РАМКАХ НЕЙРОХИМИЧЕСКОЙ
ТЕОРИИ ПАТОГЕНЕЗА ШИЗОФРЕНИИ**

© 2021 г. К. Ю. Калитин^{1, 2}, А. А. Спасов^{1, 2}, О. Ю. Муха^{1, *},
Г. В. Придворов^{1, 2}, В. А. Липатов¹

¹Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

²Научный центр инновационных лекарственных средств ВолГМУ, Волгоград, Россия

*E-mail: olay.muha14@gmail.com

Поступила в редакцию 27.04.2021 г.

После доработки 22.05.2021 г.

Принята к публикации 26.05.2021 г.

Шизофрения характеризуется нейрохимическими, морфологическими, биоэлектрическими и поведенческими изменениями в организме, системная совокупность которых образует констелляцию взаимоотношений патофизиологических теорий. В обзоре рассматривается нейрохимическая теория патогенеза шизофрении через призму нейропсихофармакологии с целью объяснения и понимания механизма действия антипсихотических средств. Описаны взаимосвязи нейрохимических процессов с генетическими и иммунологическими предпосылками шизофрении. Представлены актуальные данные о лигандах, рецепторных мишенях и вторичных мессенджерах, которые вовлечены в патогенез шизофрении и психозов, с подробным объяснением их физиологической роли и связей на нейрохимическом, анатомическом, функциональном и эффекторном уровнях коннективной организации головного мозга.

Ключевые слова: шизофрения, антипсихотические препараты, нейролептики, нейропсихофармакология, дофамин, серотонин, глутамат, цитокины, нейропептиды

DOI: 10.31857/S0869813921080070

В литературе описаны многочисленные теории и гипотезы развития шизофрении с различным акцентом на биологические, психологические и социальные факторы [1]. Каждая из теорий сосредоточена на отдельных аспектах патогенеза, при этом изолированное их рассмотрение часто приводит к утрате важных взаимосвязей. В настоящем обзоре получает дальнейшее развитие комплексный подход, предполагающий инкорпорирование элементов генетической, иммунной, дигенетической и прочих теорий в суперсистему нейрохимических процессов, которая наилучшим образом позволяет соотнести фармакодинамику антипсихотических веществ с патогенезом шизофрении.

Для шизофрении характерна мультифакторная полилокусная (полигенетическая) модель наследования с преобладанием рецессивных генов [2]. Различные генетические варианты, эпистаз и уровень экспрессии [3] объясняют вариабельность клинических картин и типов течения шизофрении [4].

Учитывая полиморфную природу шизофрении, высказано предположение о необходимости разделения ее на различные феноменологические компоненты, на

которые можно было бы воздействовать независимо с помощью препаратов со специфическим фармакологическим профилем [5].

В настоящее время для лечения шизофрении применяется комплексная терапия, состоящая из фармакологического и социально-психологического компонентов. Первый из них строится на применении двух групп антипсихотических лекарственных препаратов – типичных и атипичных нейролептиков.

Согласно классическим представлениям, механизм действия типичных нейролептиков состоит главным образом в блокировании дофаминовых D_2 -рецепторов, с чем связан их антипсихотический эффект, направленный на устранение преимущественно позитивных симптомов заболевания [6]. Однако их применение ведет к развитию экстрапирамидных расстройств, гиперпролактинемии, выраженного седативного эффекта, ожирения, метаболических нарушений и пр. [7]. Кроме того, может наблюдаться обострение когнитивных и негативных симптомов шизофрении.

Атипичные нейролептики реже вызывают проявление побочных эффектов со стороны экстрапирамидной системы за счет более избирательного воздействия на дофаминергические рецепторы и дополнительного механизма, связанного с 5-HT_{2A} - и 5-HT_{1A} -рецепторами, что также приводит к снижению выраженности негативной симптоматики и антидепрессивному эффекту [8], но при этом повышается риск развития ожирения, дислипидемии, поражения печени, сахарного диабета 2 типа [9], болезней сердечно-сосудистой системы [10].

Фармакодинамика нейролептиков не ограничивается взаимодействием с указанными выше дофаминовыми и серотониновыми рецепторами. Антипсихотическое действие имеет обширный и многогранный спектр проявлений, поскольку большинство антипсихотических препаратов обладает аффинитетом сразу к нескольким типам рецепторов, включая глутаматные, ацетилхолиновые, ГАМК, норадреналиновые и другие [11, 12].

Основная цель настоящего обзора заключается в систематическом представлении современных данных о лигандах, рецепторных мишенях и вторичных мессенджерах, которые вовлечены в патогенез шизофрении и психозов, с подробным рассмотрением их физиологической роли и связей на нейрохимическом, анатомическом, функциональном и эффекторном уровне коннективной организации. В отличие от опубликованных за последнее время русскоязычных работ по фармакотерапии шизофрении, усилия авторов были направлены не столько на клинические аспекты применения нейролептиков, сколько на фундаментальные нейробиологические механизмы, сущностная характеристика которых раскрывается в первую очередь на нейрохимическом уровне взаимодействия. Обзор интегрирует новые экспериментальные данные в систему классических теорий и воззрений, тем самым расширяя возможности для понимания перспектив дальнейшей разработки антипсихотических препаратов с более избирательным антипсихотическим действием и менее выраженными побочными эффектами.

ДОФАМИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА

Дофаминергическая теория шизофрении (дофаминовая гипотеза психозов) является биохимической моделью, которая связывает позитивные симптомы шизофрении с гиперактивной дофаминергической передачей сигнала в ЦНС [13]. Модель предложена в 1960-х годах, когда было обнаружено, что антипсихотический препарат хлорпромазин эффективен в лечении позитивных симптомов шизофрении. Как и хлорпромазин, большинство типичных нейролептиков обладают антагонистическим действием по отношению к дофаминовым рецепторам [14]. Имеется высокая корреляция между антипсихотическими эффектами типичных нейролептиков и степенью их антагонизма к D_2 -рецепторам.

Предполагается, что гиперактивация G-белок-сопряженных D₂-рецепторов является одним из главных факторов глобальной нейросинаптической дисрегуляции при шизофрении [15, 16]. У больных наблюдается усиление субкортикальной дофаминовой передачи и повышение секреции дофамина в полосатом теле [17, 18].

Тем не менее, дисфункция дофаминергической передачи в полосатом теле не объясняла развитие негативных и когнитивных симптомов. Позднее было установлено, что негативные симптомы и когнитивный дефицит обусловлены снижением дофаминергической передачи в мезокортикальном тракте [19]. Эти данные привели к пересмотру первоначальной теории подкорковой гипердофаминергии, включив в ее состав корковую гиподофаминергию.

Также в рамках данной теории было выделено несколько опосредующих механизмов, предполагающих вовлеченность глутаматергической системы [20].

Кроме того, при полногеномном поиске ассоциаций выявлены многочисленные генетические дефекты, которые обуславливают изменения в структуре D₂-рецепторов, что, в свою очередь, связывает дофаминовую теорию с генетической [21, 22].

К семейству D₂-подобных рецепторов относятся подтипы D₂, D₃ и D₄, которые обладают близкими фармакологическими свойствами. D₅ дофаминовые рецепторы относятся к D₁-подобному семейству рецепторов [23].

Большое внимание в последнее время уделяется D₃-рецепторам, которые детерминируют клиническую эффективность различных антипсихотиков [24] и являются перспективной мишенью с точки зрения лечения негативных симптомов. D₃-рецепторы контролируют кортикальные проекции в гиппокамп, их частичный агонист карипразин влияет на гамма-активность срезов гиппокампа, это допускает предположить, что данный тип рецепторов позволяет опосредованно корректировать гипофункцию NMDA [25].

Дофаминовые рецепторы D₄ также вовлечены в патогенез шизофрении и механизм действия некоторых атипичных антипсихотических препаратов, например, луразидона, частично объясняя его положительное действие в отношении когнитивных нарушений [26]. Более подробная информация о дофаминовых рецепторах изложена в табл. 1.

В настоящее время интерес фармакологов вышел за пределы D₁–D₂-подтипов дофаминовых рецепторов, наблюдается существенный прогресс в синтезе новых лигандов (агонистов, антагонистов и частичных агонистов) с функциональной селективностью, активно изучается возможность воздействия на каскад пострецепторной сигнальной трансдукции.

ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА

Глутамат является одним из основных возбуждающих нейромедиаторов в головном мозге, глутаматергические нейроны образуют проекции в кору, лимбическую систему и таламус [68]. Глутамат выполняет ключевую роль в синаптической пластичности, снижение глутаматергической передачи приводит к нарушению функций лобных долей и гиппокампа, а также дезорганизации деятельности дофаминергической системы [69]. У больных шизофренией и людей, склонных к психозам, наблюдается повышенная концентрация глутамата в зоне поясной извилины [70].

В рамках изучения и понимания патогенеза шизофрении наибольший интерес представляют NMDA-рецепторы, которые являются ионными каналами и опосредуют возбуждающие процессы в ЦНС, а также тесно связаны с эксайтотоксичностью и нейропластичностью. Помимо этого, NMDA-рецепторы вносят вклад в формирование нейрональных проводящих путей и медленных возбуждающих

Таблица 1. Функции, локализация и лиганды дофаминовых рецепторов

Рецептор	Функции и локализация	Лиганды
D ₁	Расположены преимущественно пресинаптически, обеспечивая отрицательную обратную связь при высвобождении нейромедиатора. Активация связана с негативным влиянием на процессы обучения и памяти, локомоции, внимания, контроля импульсивного поведения, сна [27]. Регулируют рост и развитие нервной системы. Участвуют в работе системы внутреннего подкрепления и поведенческих реакциях. Модулируют D ₂ -рецепторы.	Антагонисты: Галобензапепин (SCH-23390) [28] Оланзапин [29] SKF-83566 [30] Экопипам (SCH-39166) [31] Агонисты: SKF-38393 SKF-81297 [28] Фенолдопам (SKF-82526) [32]
D ₂	Подразделяются на две изоформы: пресинаптические (D _{2S}) и постсинаптические (D _{2L}). Пресинаптические рецепторы D _{2S} осуществляют ауторегуляторный контроль высвобождения дофамина. Регулируют механизмы обучения и памяти [33], локомоции, внимания, сна. Играют ключевую роль в развитии шизофрении, аутизма, биполярного расстройства и являются основной мишенью для действия типичных нейролептиков. Задействованы в системе внутреннего подкрепления.	Антагонисты: Большая часть типичных нейролептиков Сулпирид [27] Рисперидон [34] L-741,626 [35] Агонисты: Арипипразол [36] Бромокриптин [37] Перголид [38] Каберголин [39] Ропинирол [40] Суманирол [41, 42]
D ₃	Анатомически локализованы преимущественно в лимбической системе [23]. Принимают участие в когнитивных и эмоциональных процессах. Регулируют возбудимость пирамидальных клеток [43]. Ингибирование способствует устранению дефицита сенсомоторного гейтинга (в тесте преимпульсного ингибирования), негативных симптомов (социальной изоляции) и когнитивных нарушений (в тесте распознавания новых объектов), вероятно, за счет фасилитации дофаминового релизинга в мезокортикальной системе [44].	Антагонисты: Нафадотрид [35] Блонансерин [45] Карипразин [46] Брексипипразол [47] SB-277011A [48] NGB-2904 [49] S33084 [35] S33138 [50] Агонисты: 7-ОН-ДРАТ [51] Прамипексол [52] Ротиготин [53] PD-128907 [54]
D ₄	Участвуют в познавательных процессах, контроле импульсивного поведения, внимании, цикле сон–бодрствование. Активация приводит к повышению секреции ацетилхолина и дофамина в коре и гиппокампе (что может предотвращать когнитивные нарушения) [26, 55], а также усилению гамма-ритма на ЭЭГ, мощность которого снижается при шизофрении [56].	Антагонисты: FAUC213 [57] PNU-101,387 NGD 94-1 CP-293,019 PD-172,938 [58] Агонисты: A-412997 [59] PD-168077 [26] WAY-100635 CP226269 [60]
D ₅	Распределены в миндалине, коре, гиппокампе, таламусе, полосатом теле и других областях. Активация приводит к усилению образования нейротрофического фактора мозга (BDNF) в префронтальной коре крыс [61]. Оказывают влияние на познавательные функции, внимание, механизмы принятия решений, моторное обучение. Полиморфизм гена ассоциирован с повышенным риском развития шизофрении [62].	Антагонисты: 2-амино-3-гидрокси-7-метил-5,6,7,8,9,14-гексагидродибенз[D, G]азецин 2-гидроксидибенз[D, G]азецин 2-метокси-добенз[D, G]азецин [63] Агонисты: PF-06412562 [64] Ротиготин [65] SKF-83,959 [66] Стефолидин [67]

постсинаптических потенциалов, которые участвуют в ассоциативном обучении, поведенческой гибкости, внимании, рабочей памяти [19].

Антагонисты NMDA-рецепторов (фенциклидин, кетамин, кинуреновая кислота) вызывают психозы с симптомами, аналогичными тем, что развиваются при шизофрении, включая негативную симптоматику и когнитивные нарушения [20, 71, 72]. Это наблюдение легло в основу глутаматной гипотезы, интерпретация которой разделилась на пре- и постсинаптическую [73].

Согласно пресинаптической гипотезе, гипофункция NMDA приводит не к гипоглутаматергическому, а к гиперглутаматергическому состоянию, которое возникает в результате снижения чувствительности NMDA-рецепторов на ГАМК-ергических интернейронах. За счет этого происходит растормаживание глутаматергических пирамидных нейронов. В конечном итоге это приводит к эксайтотоксическому повреждению и когнитивным нарушениям в головном мозге [74].

Постсинаптическая гипотеза основана на структурно-функциональной и модуляторной дисфункции постсинаптических глутаматных рецепторов [74].

На NMDA-рецепторы можно воздействовать непосредственно агонистами и опосредованно через оксидазу D-аминокислот, которая участвует в катаболизме D-серина – коагониста GluN1-субъединицы глутаматных рецепторов. Блокирование оксидазы D-аминокислот с помощью бензоата натрия [75] или TAK-83 [76] позволяет корректировать позитивную, негативную и когнитивную симптоматику. Также перспективной мишенью представляется транспортер глицина-1, который регулирует доступность глицина для GluN1-субъединицы NMDA-рецепторов. Его ингибирование при помощи саркозина [77] и BI-425809 [78] приводит к снижению выраженности негативных симптомов. В недавних исследованиях показана важная роль NMDA-рецепторов нейроэндотелия, дисфункция которых может обострять нарушения кровоснабжения нервной ткани при шизофрении [79].

Кинуреновая кислота является конкурентным антагонистом глицинового сайта GluN1. Ингибиторы кинуренинаминотрансферазы II PF-04859989 [80] и ZINC35466084 [81] снижают уровень кинуреновой кислоты и устраняют ангедонию и выраженность когнитивных симптомов. Активация мускариновых ацетилхолиновых рецепторов M₁ и M₄ (mAChR) в гиппокампе и регионах переднего мозга облегчает NMDA-нейротрансмиссию, поэтому при использовании агониста mACh-рецепторов VU0364572 [82] происходит снижение выраженности когнитивных нарушений.

Активация субъединицы никотинового ацетилхолинового рецептора (nAChR) увеличивает высвобождение глутамата и дофамина в лобной коре и гиппокампе. Агонисты (Энциениклин [83], АВТ-126 [84]) и положительные аллостерические модуляторы (AVL-3288 [85], JNJ-39393406 [86]) $\alpha 7$ nACh-рецепторов позволяют снизить выраженность когнитивных и негативных симптомов.

Немаловажными звеньями патогенеза и потенциальными терапевтическими мишенями являются метаболитные глутаматные рецепторы (mGlu). Пресинаптически высвобождение глутамата регулируется рецепторами mGlu_{2/3}. Активация mGlu_{2/3} приводит к подавлению секреции глутамата. Постсинаптические рецепторы mGlu₃ и mGlu₅ являются аллостерическими модуляторами NMDA-рецепторов, которые регулируют кинетику их ионных каналов [87]. Подробнее функции глутаматных рецепторов описаны в табл. 2.

Основной проблемой глутаматергических средств является неизбирательность действия, что делает их применение невозможным ввиду развития грубых нарушений нервной деятельности. При разработке новых антипсихотических препаратов особое внимание уделяется созданию лигандов, проявляющих тропность к NMDA-рецепторам на отдельных популяциях нервных клеток, в частности на

Таблица 2. Функции, локализация и лиганды глутаматных рецепторов

Рецептор	Функция и локализация	Лиганд
NMDA	Обнаруживаются во многих областях головного мозга, включая кору, гиппокамп [88], базальные ганглии, миндалевидное тело, дорсомедиальное полосатое тело. Играют ключевую роль в процессах синаптической пластичности, участвуют в долговременной потенциации и долговременной депрессии синаптической передачи в гиппокампе. Влияют на когнитивные процессы (внимание, исполнительные функции мозга, визуальное распознавание, решение проблем [89]), социальное поведение и память [90].	Агонисты: Глицин [91, 92] D-серин D-цикосерин D-аланин [93] Антагонисты: Кетамин [94] Фенциклидин [95] Декстрорфан [96] Дизоцилпин (МК-801) [97] Мемантин [98]
AMPA	Широко распространены по всей ЦНС, включая гиппокамп, кору, базальные ганглии, обонятельные области, латеральную перегородку и миндалевидное тело [99]. Обеспечивают быструю возбуждающую нейротрансмиссию. Их количество или композиция взаимосвязаны с синаптической пластичностью. Модулируют активность NMDA-рецепторов. Участвуют в процессах обучения и памяти [100].	Положительные аллостерические модуляторы: CX516 [101, 102] CX-546 [103] CX691 [104] Антагонисты: Кинуреновая кислота [105] LY293558 [106] Селурампанель [107]
mGlu ₅	Повышают активность NMDA-рецепторов. Экспрессируются в областях, обеспечивающих функции памяти и познания, таких как базальные ганглии, кора и гиппокамп [108].	Положительные аллостерические модуляторы: VU0409551 [109] ADX-47273 [110] CDPPB [111] Антагонист: Метил-6-(фенилэтил)-пиридин (MPEP) [112] 3-((2-Метил-4-тиазолил)этил)пиридин (MTEP) [113] ABP688 Фенобам [114]
mGlu _{2/3}	Экспрессируется во многих областях мозга включая гиппокамп, полосатое тело, префронтальную кору и миндалевидное тело [115]. Функционируют как ауторецепторы, подавляют высвобождение глутамата. Осуществляют постсинаптическую модуляцию NMDA-рецепторов. Влияют на двигательную активность и когнитивные функции [108].	Положительные аллостерические модуляторы: ADX71149 [116] Агонист: LY2140023 [117] LY354740 [118] LY541850 [119] Антагонист: LY341495 [120] MGS0039 [121]

ГАМК-ергических интернейронах. Кроме того, ведется поиск решений для регуляции сигналинга от постсинаптических глутаматных рецепторов.

СЕРТОНИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА

Согласно серотонинергической теории, развитие шизофрении обусловлено дисрегуляцией в системе серотониновой нейротрансмиссии [122, 123]. Эта гипотеза возникла на основе наблюдений за психотомиметическим действием диэтиламида

лизергиновой кислоты, которое связывают с активацией 5-НТ_{2А}- и 5-НТ_{2С}- рецепторов [124].

5-НТ_{2А}-рецепторы содержатся в гиппокампе и коре головного мозга, то есть в структурах, связанных с эмоциональными и когнитивными процессами [19]. 5-НТ_{2А}-рецепторы модулируют высвобождение дофамина, норадреналина, ГАМК и ацетилхолина в коре, лимбической системе и стриатуме [125]. Ингибиторы 5-НТ_{2А}-рецепторов проявляют антагонистическое действие по отношению к психотомиметическим эффектам NMDA-блокаторов [126].

Активация 5-НТ_{2С}-рецепторов приводит к подавлению дофаминовой нейротрансмиссии в кортикальной области и лимбической системе [127].

Кроме того, активация серотонинергических нейронов дорсального ядра шва, например, в результате продолжительного стресса, связанного с неудовлетворением потребностей и пребыванием в условиях внешней угрозы, может приводить к нарушению деятельности кортикальных нейронов при шизофрении [128], особенно в передней поясной извилине и дорсолатеральной части лобных долей [129].

Агонисты 5-НТ_{1А}-рецепторов способны ослаблять каталепсию, вызванную антипсихотическими препаратами [130]. При активации 5-НТ_{1А}-рецепторов наблюдаются редукция агрессивного поведения, повышение социализации и снижение тревожности [131]. Применение атипичных нейролептиков, являющихся агонистами 5-НТ_{1А}-рецепторов улучшает когнитивные функции у пациентов с шизофренией [132].

Имеются данные о возможной роли 5-НТ_{1В}-, 5-НТ₃-, 5-НТ₆-, 5-НТ₇-подтипов рецепторов (табл. 3) в патогенезе шизофрении, что позволяет рассматривать их в качестве потенциальных терапевтических мишеней.

Таким образом, серотониновые рецепторы вовлечены в сложную сеть взаимодействия с другими нейромедиаторными системами, тем самым предоставляя возможность осуществлять таргетную фармакологическую регуляцию нейрональной активности [183]. В настоящее время активно ведется разработка препаратов с двойным действием: во-первых, направленным на блокирование D₂-рецепторов, во-вторых, обеспечивающим регуляцию серотониновых рецепторов, что позволяет оптимизировать антипсихотический профиль соединения и предупреждать побочные эффекты.

ГАМК-ЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА

При шизофрении выявляется снижение функции ГАМК-ергической системы, например, в дорсолатеральной префронтальной коре [184]. Ингибирование ГАМК-рецепторов в вентральной области коры головного мозга *in vivo* усиливает дофаминовую передачу в области обонятельного бугорка мозга и вызывает аномалии поведения у животных, схожие с симптомами шизофрении [185, 186].

В настоящий момент особое внимание уделяется дисфункции кортикальных (префронтальный отдел) и гиппокампальных парвальбумин-положительных быстро-разряжающихся ГАМК-ергических интернейронов [187, 188], деятельность которых изолированно нарушается при шизофрении, а также снижается численность их популяции.

ЭЭГ-исследования косвенно подтверждают дисфункцию интернейронов при шизофрении. Так, в ЭЭГ-сигналах выявляются аномалии биоэлектрической активности, которые выражаются в снижении мощности в гамма-диапазоне (30–80 Гц) [189]. Данная активность в норме генерируется парвальбумин-положительными интернейронами [190].

Таблица 3. Функции, локализация и лиганды серотониновых рецепторов

Рецептор	Функция и локализация	Лиганд
5-HT _{1A}	Наиболее распространены в коре головного мозга, гиппокампе, перегородке, миндалевидном теле и ядре шва, с меньшей плотностью в базальных ганглиях и таламусе. Действуют как пресинаптические ауторецепторы. Опосредуют гиперполяризацию и снижение частоты возбуждения постсинаптического нейрона. Участвуют в регуляции настроения, эмоций и стрессовых реакций [133].	Агонисты: Арипипразол [134] Зипразидон [135] Луразидон [136, 137] Брексипразол [138] Элтропризин F17464 [139] Вортиоксетин [140] Антагонисты: MC18 VP08 / 34 NAD-299 [141]
5-HT _{1B}	Широко распространены в лобной коре, базальных ганглиях, полосатом теле и гиппокампе. Ауторецепторы ингибируют высвобождение серотонина. Гетерорецепторы регулируют высвобождение других нейротрансмиттеров, например, глутамата и дофамина. Оказывают влияние на пищевое поведение, связаны с тревогой и агрессией, двигательной активностью, половым поведением, участвуют в модуляции памяти и обучения [142].	Агонисты: Элтропризин Вортиоксетин [143] Антагонисты: Исамолтан Метипотепин [144] Арипипразол [145] SB-216,641 [146]
5-HT _{2A}	Локализованы в неокортексе (префронтальная, теменная и соматосенсорная кора) и обонятельном бугорке. Наибольшая плотность популяции отмечается на апикальных дендритах пирамидных клеток V слоя. Опосредуют возбуждающую нейротрансмиссию. Модулируют высвобождение других нейротрансмиттеров (дофамина, ГАМК, ацетилхолина, норадреналина). Связаны с галлюцинаторными явлениями и тревогой; участвуют в процессах обучения и памяти [147]; регулируют сосудистый тонус [148].	Агонисты: Пимавансерин [132, 149] Диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД) [150] Псилоцин [151] Мескалин [152] Антагонисты: Атипичные нейролептики (кроме амисульпирида) [153, 154] Зикронапин [155] Брексипразол [138] Ролуперидон (МТТ-101) [156] Тозилат ляматеперона (ITI-007) [157] LuAF-35700 PY-31 [158]
5-HT _{2C}	Распространены в гиппокампе, черной субстанции, миндалине, гипоталамическом ядре. Подавляют дофаминовую и норадреналиновую нейротрансмиссию. Регулируют настроение, тревожное, пищевое и репродуктивное поведение [159].	Агонисты: Большинство атипичных нейролептиков [160] Вабиказерин [161] JJ-3-42 [162] Антагонисты: SB-243213 SB-228357 [163] Флуоксетин [164] Элтропризин [165]
5-HT ₃	Опосредуют быструю возбуждающую синаптическую передачу в неокортикальных интернейронах, миндалевидном теле и гиппокампе, и, как полагают, модулируют высвобождение нейромедиаторов в мезолимбических и мезокортикальных дофаминовых нейронах. Связаны с развитием тревожных расстройств, участвуют в процессах памяти и обучения [166].	Антагонисты: Ондансетрон [167] Вортиоксетин [168] Клозапин Оланзапин Кветиапин [169] Агонисты: Хлорфенилбигуанид [170] Ибогаин [171] 2-метил-5-гидрокситриптамин [172] Хипазин [173]

Таблица 3. Окончание

Рецептор	Функция и локализация	Лиганд
5-HT ₆	Распространены в коре головного мозга (лобная и энторинальная области), обонятельном бугорке, прилежащем ядре, полосатом теле, хвостатом ядре, гиппокампе и молекулярном слое мозжечка. Усиливают ГАМК-ергическую нейротрансмиссию. Ингибируют высвобождение дофамина в префронтальной коре и ацетилхолина во фронтальной коре. Ассоциированы с тревожными состояниями и наркотической зависимостью. Регулируют пищевое поведение, цикл сон–бодрствование; участвуют в процессах памяти и обучения [174].	Антагонисты: LuAF-35700 Азенапин [175] AVN-211 [176] Агонисты: WAY-181187 SB-742457 [177] 2-этил-5-метокси-N, N-диметилтриптамин [178] E-6837 [179]
5-HT ₇	Наибольшая плотность обнаруживается в таламусе и гипоталамусе, а также в гиппокампе и коре головного мозга. Участвуют в регуляции настроения, цикла сон–бодрствование, процессов обучения и памяти, циркадных ритмов [180].	Антагонисты: Луразидон [136, 137] Вортиоксетин [138] SB-269970 [181] Агонисты: N,N-диметилтриптамин [182]

Выдвинута теория, которая связывает глутаматную и дофаминовую системы опосредованно через ГАМК-ергическую. Предполагается, что дисфункция NMDA-рецепторов ГАМК-ергических нейронов приводит к растормаживанию глутаматергических проекций в средний мозг, что в свою очередь ведет к гиперактивации мезостриальных дофаминовых нейронов. При этом кортикальный дефицит дофаминовой нейротрансмиссии объясняется тем, что гиперактивные глутаматергические проекции активируют ГАМК-интернейроны в вентральной области покрышки и, таким образом, подавляются мезокортикальные структуры [191].

В исследованиях сообщается о применении ГАМК-миметиков при шизофрении, что обосновывается необходимостью подавления возбуждающей дофаминергической и глутаматергической нейротрансмиссии, однако результаты носят противоречивый и неубедительный характер [192–194]. Недостаточная эффективность ГАМК-миметиков может объясняться неизбирательностью действия, при этом NMDA-рецепторы представляются более перспективными точками приложения для селективной коррекции дисфункции ГАМК-ергических интернейронов.

РЕЦЕПТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ СО СЛЕДОВЫМИ АМИНАМИ (TAAR)

TAAR сопряжены с G-белками и активируются эндогенными следовыми аминами, которые структурно схожи с моноаминергическими нейротрансмиттерами. У млекопитающих гены TAAR сосредоточены в виде единого кластера в хромосоме 6q23. Эта позиция совпадает с локусом предрасположенности к шизофрении и аффективным расстройствам [195].

TAAR1 локализируются в дофаминергических и серотонинергических нейронах вентральной области покрышки, серотонинергических нейронах ядра шва, глутаматергических нейронах миндалевидного тела и префронтальной коры, а также в лимбической системе и базальных ганглиях [196]. TAAR1 принимают участие в регуляции системы вознаграждения, когнитивных процессов и эмоций [197, 198].

Агонисты TAAR1 представляют значительный потенциал для коррекции когнитивных и негативных симптомов шизофрении [196]. На данный момент в разработке находятся два соединения с TAAR1-агонистической активностью: SEP-363856 и

R05263397 [199]. Соединение SEP-363856 в настоящее время проходит клинические испытания [200].

Кроме того, связь с шизофренией была установлена для TAAR5 и TAAR6. TAAR5 обнаруживаются в обонятельном ядре, обонятельном бугорке, орбитофронтальной коре, миндалевидном теле, гиппокампе, прилежащем ядре, таламусе и многих других регионах головного мозга [201]. Агонист TAAR5 α -NETA вызывает у крыс нарушения, схожие с негативной и когнитивной симптоматикой при шизофрении [202]. TAAR6 расположены в гиппокампе, лобной коре, миндалевидном теле и, в меньшей степени, в черной субстанции и базальных ганглиях. В исследованиях показано, что TAAR6 также вносят вклад в развитие шизофрении, хотя их роль недостаточно хорошо изучена [203, 204].

ЦИТОКИНЫ

Иммунологическая гипотеза предполагает в качестве этиологических или триггерных факторов бактериальную и вирусную инфекцию (ретровирусы [205], герпес [206] и др.), особенно в перинатальный и неонатальный периоды онтогенеза. Согласно данной гипотезе, основным пусковым механизмом развития шизофрении является дисфункция иммунной системы [207], что ведет к первичным и вторичным аутоиммунным процессам, нейровоспалению и оксидативному стрессу, которые, в свою очередь, опосредуют комплексный патогенез шизофрении.

При системном воспалении наблюдаются дисфункция гематоэнцефалического барьера и активация микроглии [208]. Нейровоспалительные иммунные маркеры коррелируют с психотической симптоматикой и шизофренией [209]. Оксидативный стресс сопровождается возникновением дефектов ДНК [210] и повреждением клеток мозга, включая олигодендроциты (как следствие, запускается процесс демиелинизации) [211], а также ГАМК-ергические интернейроны [212].

Имеются данные, что некоторые провоспалительные цитокины (табл. 4) приводят к метаболическим изменениям в мозге и могут провоцировать (или сопровождать) психоз [213, 214]. Многие антипсихотические препараты способны подавлять образование провоспалительных цитокинов, активацию микроглии и нейровоспаление, с чем в некоторой степени может быть связано их антипсихотическое действие [215].

Накоплена доказательная база, подтверждающая, что дофамин является одним из основных регуляторов нейровоспаления. Дофамин может регулировать активность, миграцию, дифференциацию и пролиферацию иммунных клеток, включая Т-клетки, микроглию и периферические моноциты, что, в свою очередь, связано с когнитивными функциями [233]. Таким образом, изменение уровня дофамина при шизофрении может влиять на воспалительный ответ иммунных клеток и, следовательно, на некоторые функции мозга, включая долговременную память, обучение, социальное поведение и устойчивость к стрессу.

Иммуотропные средства обладают лечебным потенциалом в отношении шизофрении [234]. Положительный эффект был достигнут при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов из группы ингибиторов циклооксигеназы (целекоксиба, ацетилсалициловой кислоты) в составе комплексной антипсихотической терапии [234]. Также получены данные о терапевтическом эффекте миноциклина, который предотвращает активацию микроглии и нейровоспаление при шизофрении [235, 236]. Рост интереса наблюдается по отношению к противовоспалительным свойствам статинов, направленным на эндотелий и Т-клетки. В качестве вспомогательной терапии статины подавляют как позитивную, так и негативную симптоматику. Их применение также оправдано повышенным риском

Таблица 4. Провоспалительные цитокины, ассоциированные с шизофренией и психозами

Цитокины	Функции	Супрессанты среди нейролептиков
IL-1 β	Индукцирует нейровоспаление [216]. Усиливает секрецию IL-6 и MIP-1 β [217]. Активирует моноциты и макрофаги [218]. Стимулирует продукцию FGF-2 в клетках гиппокампа и TIMP-1 в астроцитах [219].	Арипипразол Оланзапин [220] Клозапин [221] Рisperидон Галоперидол
IL-6	Участвует в синтезе кинуреновой кислоты в ЦНС [222]. Участвует в образовании CRP. Активирует моноциты и макрофаги [223]. Индукцирует нейровоспаление [215]. Связан с негативными симптомами и резистентными формами шизофрении [224].	Клозапин [225] Оланзапин Рisperидон
IL-8	Повышение концентрации ассоциировано с резистентными формами шизофрении и негативной симптоматикой [215].	Арипипразол [226] Рisperидон
IFN- γ	Активирует микроглию и запускает апоптоз олигодендроцитов. Стимулирует продукцию TNF α [227].	Арипипразол Оланзапин [228]
TNF- α	Усиливает продукцию IL-6 [217]. Индукцирует нейровоспаление [216]. Регулирует метаболизм моноаминов в паравентрикулярном ядре гипоталамуса, голубом пятне, медиальной префронтальной коре, центральной и медиальной миндалине [229].	Арипипразол Рisperидон [216] Оланзапин [230, 231]
MIP-1 β	Вызывает воспалительную реакцию моноцитов, Т-лимфоцитов, дендритных клеток, NK-клеток и тромбоцитов [232]. Активирует гранулоциты. Стимулирует продукцию IL-1, IL-6 и TNF- α .	Рisperидон [226] Арипипразол

развития сердечно-сосудистых заболеваний на фоне длительного приема нейролептиков [237].

Таким образом, несмотря на то, что противовоспалительные средства не могут рассматриваться в качестве монотерапии, они могут выступать как эффективные адьювантные компоненты.

НЕЙРОПЕПТИДЫ

Нейропептиды представлены гетерогенным классом нейроактивных белков, которые регулируют возбудимость нейронов, синаптогенез, мозговой кровотока, функции глиальных клеток и другие процессы в ЦНС [238]. Нейропептиды обнаруживаются в дофаминергических, серотонинергических, глутаматергических, ГАМК-ергических терминалях и могут модулировать нейротрансмиссию [239]. Дисфункция нейропептидного сигналинга приводит к нарушениям дофаминергической передачи в мезокортикальных и мезокортиколимбических трактах [240].

Экспериментально выявлены антипсихотические свойства у аналогов холецистокинина [240] и нейротензина [241]. Активация нейротензиновых рецепторов (NTS1) в вентральной области покрышки способствует повышению активности мезокортикальных дофаминергических нейронов и уменьшению выраженности

когнитивных нарушений [242]. Также показано, что нейротензин модулирует деятельность серотонинергической системы [243].

Увеличение концентрации β -эндорфинов наблюдается у пациентов с преобладанием негативных симптомов и снижение у пациентов с преимущественно позитивными симптомами [244].

В посмертных исследованиях пациентов с шизофренией выявлены повышенные уровни субстанции P в префронтальной коре, таламусе, гиппокампе и черной субстанции, а также снижение уровней субстанции P и его предшественника препротакинина A в миндалине [238].

Пониженные уровни NPY и аномальное распределение NPY-содержащих нейронов зафиксировано в лобной коре у лиц с шизофренией. Однако роль NPY в этиопатогенезе остается неясной [245].

В экспериментах на грызунах показано, что окситоцин может влиять как на позитивную, так и на негативную симптоматику. Однако имеющиеся на данный момент исследования в отношении эффективности использования окситоцина в лечении шизофрении дают неоднозначные результаты, что, вероятно, связано с дизайном исследований и индивидуальными различиями [246].

Таким образом, накоплены сведения, однозначно указывающие на то, что у больных шизофренией наблюдаются изменения уровней различных нейропептидов. Это диктует необходимость в уточнении, являются ли эти изменения казуальными по отношению к шизофрении, либо сопутствующими маркерами состояния, что имеет значение с точки зрения оценки их фармакотерапевтической перспективности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дофаминовая концепция шизофрении до настоящего времени является одной из наиболее обоснованных, поскольку достоверно установлено повышение плотности дофаминовых рецепторов и усиление секреции дофамина в полосатом теле, а также клинически подтверждается высокая эффективность антипсихотических препаратов с D₂-блокирующим действием. Однако текущий массив эмпирических данных не укладывается в рамки данной теории.

Получено новое понимание взаимосвязанных нарушений дофаминергической и глутаматергической системы, опосредованных ГАМК-ергическими интернейронами. Изучен вклад целого ряда новых рецепторов, вторичных мессенджеров на пострецепторном уровне и ферментов, участвующих в метаболизме медиаторов, которые позволяют оказывать более таргетное воздействие на деятельность нервной системы при шизофреническом расстройстве.

Все больше сведений указывает на то, что патогенез шизофрении и механизм действия антипсихотических препаратов не должны рассматриваться в отрыве от серотонинергической системы, которая явилась источником фармакологических мишеней большинства антипсихотических препаратов последнего поколения.

При разработке новых нейролептиков активно внедряется полифармакологический подход. Так, один из новых препаратов луматеперон проявляет аффинитет к 5-HT_{2A}, транспортеру серотонина, D₂-, D₁- и GluN2B-рецепторам, что наделяет его уникальным фармакологическим профилем, позволяющим синергетически модулировать серотонинергическую, дофаминергическую и глутаматергическую системы [247].

Поиск решения проблемы развития побочных эффектов идет по нескольким направлениям, а именно: повышение селективности действия, внедрение полифармакологического подхода и создание средств адьювантной терапии.

Следует отметить, что современное состояние теоретического понимания патогенеза шизофрении все еще остается недоопределенным. Предстоит более детальное изучение нейросетевых структур и процессов, связанных с шизофренией. Требуется глубже оценить вовлеченность провоспалительных цитокинов и нейропептидов, чей вклад также нельзя игнорировать при разработке и изучении фармакологических свойств новых антипсихотических препаратов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Конфликты интересов, связанные с публикацией данной статьи, отсутствуют.

ВКЛАД АВТОРОВ

Вклад в написание и редактирование манускрипта в нисходящем порядке: К.Ю.К., А.А.С., О.Ю.М., Г.В.П., В.А.Л.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа была профинансирована за счет средств госбюджета.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Imamura A, Morimoto Y, Ono S, Kurotaki N, Kanegae S, Yamamoto N, Kinoshita H, Tsujita T, Okazaki Y, Ozawa H* (2020) Genetic and environmental factors of schizophrenia and autism spectrum disorder: insights from twin studies. *J Neural Transmission* 127: 1–15. <https://doi.org/10.1007/s00702-020-02188-w>
2. *Avramopoulos D* (2018) Recent advances in the genetics of schizophrenia. *Mol Neuropsychiatry* 4: 35–51. <https://doi.org/10.1159/000488679>
3. *Shokouhifar A, Askari N, Yazdani S, Mehrabadi JF* (2019) DISC1 gene polymorphisms and the risk of schizophrenia in an Iranian population: A preliminary study. *J Cell Biochem* 120: 1588–1597. <https://doi.org/10.1002/jcb.27427>
4. *Malavia TA, Chaparala S, Wood J, Chowdari K, Prasad KM, McClain L, Jegga AG, Ganapathiraju MK, Nimgaonkar VL* (2017) Generating testable hypotheses for schizophrenia and rheumatoid arthritis pathogenesis by integrating epidemiological, genomic, and protein interaction data. *npj Schizophrenia* 3: 11. <https://doi.org/10.1038/s41537-017-0010-z>
5. *Gründer G, Hippus H, Carlsson A* (2009) The “atypicality” of antipsychotics: A concept re-examined and re-defined. *Nature Rev Drug Discov* 8(3): 197–202. <https://doi.org/10.1038/nrd2806>
6. *Amato D, Vernon AC, Papaleo F* (2018) Dopamine, the antipsychotic molecule: A perspective on mechanisms underlying antipsychotic response variability. *Neurosci Biobehav Rev* 85: 146–159. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.09.027>
7. *Solmi M, Murru A, Pacchiarotti I, Undurraga J, Veronese N, Fornaro M, Stubbs B, Monaco F, Vieta E, Yseaman M, Correll CU, Carvalho AF* (2017) Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: A state-of-the-art clinical review. *Therap Clin Risk Management* 13: 757–777. <https://doi.org/10.2147/tcrm.s117321>
8. *Grinchii D, Dremencov E* (2020) Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs in mood disorders. *Int J Mol Sci* 21(24): 9532. <https://doi.org/10.3390/ijms21249532>
9. *Xu H, Zhuang X* (2019) Atypical antipsychotics-induced metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease: A critical review. *Neuropsych Disease Treatment* 15: 2087–2099. <https://doi.org/10.2147/ndt.s208061>
10. *Grajales D, Ferreira V, Valverde AM* (2019) Second-Generation Antipsychotics and Dysregulation of Glucose Metabolism: Beyond Weight Gain. *Cells* 8(11): 1336. <https://doi.org/10.3390/cells8111336>
11. *Garay RP, Citrome L, Samalin L, Liu CC, Thomsen MS, Correll CU, Hameg A, Llorca PM* (2016) Therapeutic improvements expected in the near future for schizophrenia and schizoaffective disorder: An appraisal of phase III clinical trials of schizophrenia-targeted therapies as

- found in US and EU clinical trial registries. *Expert Opinion Pharmacother* 17(7): 921–936.
<https://doi.org/10.1517/14656566.2016.1149164>
12. *Köster LS, Carbon M, Correll CU* (2014) Emerging drugs for schizophrenia: An update. *Expert Opinion Emerg Drugs* 19(4): 511–531.
<https://doi.org/10.1517/14728214.2014.958148>
 13. *Itokawa M, Arinami T, Toru M* (2010) Advanced research on dopamine signaling to develop drugs for the treatment of mental disorders: Ser311Cys polymorphisms of the dopamine D2-receptor gene and schizophrenia. *J Pharmacol Sci* 114(1): 1–5.
<https://doi.org/10.1254/jphs.10R07FM>
 14. *Yang AC, Tsai SJ* (2017) New targets for schizophrenia treatment beyond the dopamine hypothesis. *Int J Mol Sci* 18(8): 1689.
<https://doi.org/10.3390/ijms18081689>
 15. *Brisch R, Saniotis A, Wolf R, Bielau H, Bernstein HG, Steiner J, Bogerts B, Braun K, Kumaratilake J, Henneberg M, Gos T* (2014) The role of dopamine in schizophrenia from a neurobiological and evolutionary perspective: Old fashioned, but still in vogue. *Front Psychiatry* 5: 47.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00047>
 16. *Kapur S, Remington G* (2001) Dopamine D(2) receptors and their role in atypical antipsychotic action: still necessary and may even be sufficient. *Biol Psychiatry* 50(11): 873–883.
[https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(01\)01251-3](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(01)01251-3)
 17. *Gründer G, Cumming P* (2016) In: *The Neurobiology of Schizophrenia*. Eds Abel T, Nickl-Jockschat T. Acad Press: 109–124.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801829-3.00015-X>
 18. *Gomes FV, Grace AA* (2018) Cortical dopamine dysregulation in schizophrenia and its link to stress. *Brain* 141(7): 1897–1899.
<https://doi.org/10.1093/brain/awy156>
 19. *Гареева АЭ* (2019) Современный взгляд на нейробиологические гипотезы шизофрении. *Журн высш нерв деятелн им ИП Павлова* 69(4):437–455 [Gareeva AE (2019) Hypothesis of schizophrenia. *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova* 69(4): 437–455. (In Russ)].
<https://doi.org/10.1134/s0044467719040038>
 20. *Nakazawa K, Sapkota K* (2020) The origin of NMDA receptor hypofunction in schizophrenia. *Pharmacol Therap* 205: 107426.
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.107426>
 21. *Ripke S, Neale BM, Corvin A, Walters JTR, Farh KH, Holmans PA, Lee P, et al.* (2014) Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 511(7510): 421–427.
<https://doi.org/10.1038/nature13595>
 22. *Funahashi Y, Yoshino Y, Yamazaki K, Ozaki Y, Mori Y, Mori T, Ochi S, Iga J ichi, Ueno S ichi* (2019) Analysis of methylation and -141C Ins/Del polymorphisms of the dopamine receptor D2 gene in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 278: 135–140.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.06.001>
 23. *Maramai S, Gemma S, Brogi S, Campiani G, Butini S, Stark H, Brindisi M* (2016) Dopamine D3 receptor antagonists as potential therapeutics for the treatment of neurological diseases. *Front Neurosci* 10: 451.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00451>
 24. *Girgis RR., Forbes A, Abi-Dargham A, Slifstein M* (2020) A positron emission tomography occupancy study of brexpiprazole at dopamine D2 and D3 and serotonin 5-HT1A and 5-HT2A receptors, and serotonin reuptake transporters in subjects with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 45(5): 786–792.
<https://doi.org/10.1038/s41386-019-0590-6>
 25. *Meier MA, Lemercier CE, Kulisch C, Kiss B, Lendvai B, Adham N, Gerevich Z* (2020) The novel antipsychotic cariprazine stabilizes gamma oscillations in rat hippocampal slices. *Br J Pharmacol* 177(7): 1622–1634.
<https://doi.org/10.1111/bph.14923>
 26. *Huang M, Kwon S, He W, Meltzer HY* (2017) Neurochemical arguments for the use of dopamine D4 receptor stimulation to improve cognitive impairment associated with schizophrenia. *Pharmacol Biochem Behav* 157: 16–23.
<https://doi.org/10.1016/j.pbb.2017.04.010>
 27. *Beaulieu JM, Gainetdinov RR* (2011) The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacol Rev* 63(1): 182–217.
<https://doi.org/10.1124/pr.110.002642>
 28. *Darvish-Ghane S, Quintana C, Beaulieu JM, Martin LJ* (2020) D1 receptors in the anterior cingulate cortex modulate basal mechanical sensitivity threshold and glutamatergic synaptic transmission. *Mol Brain* 13(1): 1–15.
<https://doi.org/10.1186/s13041-020-00661-x>

29. *Stahl SM* (2017) Drugs for psychosis and mood: Unique actions at D₃, D₂, and D₁ dopamine receptor subtypes. *CNS Spectrums* 22(5): 375–384.
<https://doi.org/10.1017/S1092852917000608>
30. *Stouffer MA, Ali S, Reith MEA, Patel JC, Sarti F, Carr KD, Rice ME* (2011) SKF-83566, a D₁-dopamine receptor antagonist, inhibits the dopamine transporter. *J Neurochem* 118(5): 714–720.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2011.07357.x>
31. *Arnsten AFT, Girgis RR, Gray DL, Mailman RB* (2017) Novel Dopamine Therapeutics for Cognitive Deficits in Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 81(1): 67–77.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.12.028>
32. *Noce A, Marrone G, Rovella V, Busca A, Gola C, Ferrannini M, di Daniele N* (2019) Fenoldopam Mesylate: A Narrative Review of Its Use in Acute Kidney Injury. *Current Pharmac Biotechnol* 20(5): 366.
<https://doi.org/10.2174/1389201020666190417124711>
33. *Kececi-Gunduz S, Budama-Kilinc Y, Cakir-Koc R, Zorlu T, Bicak B, Kokcu Y, Kaya Z, Ozel AE, Akyuz S* (2019) In silico Analysis of Sulpiride, Synthesis, Characterization and In vitro Studies of its Nanoparticle for the Treatment of Schizophrenia. *Current Computer-Aided Drug Design* 16(2): 104–121.
<https://doi.org/10.2174/1573409915666190627125643>
34. *Han J, Li Y, Wang X* (2017) Potential link between genetic polymorphisms of catechol-O-methyltransferase and dopamine receptors and treatment efficacy of risperidone on schizophrenia. *Neuropsych Disease Treatment* 13: 2935–2943.
<https://doi.org/10.2147/NDT.S148824>
35. *Watson DJ, Marsden CA, Millan MJ, Fone KC* (2012) Blockade of dopamine D₃ but not D₂ receptors reverses the novel object discrimination impairment produced by post-weaning social isolation: implications for schizophrenia and its treatment. *Int J Neuropsychopharmacol* 15(4): 471–484.
<https://doi.org/10.1017/s1461145711000435>
36. *Kirino E* (2017) Serum prolactin levels and sexual dysfunction in patients with schizophrenia treated with antipsychotics: Comparison between aripiprazole and other atypical antipsychotics. *Ann Gen Psychiatry* 16(1): 1–7.
<https://doi.org/10.1186/s12991-017-0166-y>
37. *MacQueen DA, Young JW* (2020) The D₂-family receptor agonist bromocriptine but, not nicotine, reverses NMDA receptor antagonist-induced working memory deficits in the radial arm maze in mice. *Neurobiol Learn Memory* 168: 107159.
<https://doi.org/10.1016/j.nlm.2020.107159>
38. *Gibbs SEB, D'Esposito M* (2006) A functional magnetic resonance imaging study of the effects of pergolide, a dopamine receptor agonist, on component processes of working memory. *Neuroscience* 139(1): 359–371.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.11.055>
39. *Kalkavoura CS, Michopoulos I, Arvanitakis P, Theodoropoulou P, Dimopoulou K, Tzebelikos E, Lykouras L* (2013) Effects of cabergoline on hyperprolactinemia, psychopathology, and sexual functioning in schizophrenic patients. *Exp Clin Psychopharmacol* 21(4): 332.
<https://doi.org/10.1037/a0033448>
40. *Michalopoulou PG, Azim A, Tracy D, Shergill SS* (2012) Ropinirole as an effective adjunctive treatment for clozapine-resistant negative symptoms in simple schizophrenia: A case report. *J Clin Psychopharmacol* 32(5): 719–720.
<https://doi.org/10.1097/jcp.0b013e318267062c>
41. *Weber M, Chang WL, Breier MR, Yang A, Millan MJ, Swerdlow NR* (2010) The effects of the dopamine D₂ agonist sumanirole on prepulse inhibition in rats. *Eur Neuropsychopharmacol* 20(6): 421–425.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2010.02.011>
42. *Maple AM, Call T, Kimmel PC, Hammer RP* (2017) Effects of repeated ropinirole treatment on phencyclidine-induced hyperlocomotion, prepulse inhibition deficits, and social avoidance in rats. *J Pharmacol Exp Therap* 361(1): 109–114.
<https://doi.org/10.1124/jpet.116.238634>
43. *Clarkson RL, Liptak AT, Gee SM, Sohal VS, Bender KJ* (2017) D₃ Receptors Regulate Excitability in a Unique Class of Prefrontal Pyramidal Cells. *J Neurosci* 37(24): 5846–5860.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.0310-17.2017>
44. *Takeuchi S, Hida H, Uchida M, Naruse R, Yoshimi A, Kitagaki S, Ozaki N, Noda Y* (2019) Blonanserin ameliorates social deficit through dopamine-D₃ receptor antagonism in mice administered phencyclidine as an animal model of schizophrenia. *Neurochem Int* 128: 127–134.
<https://doi.org/10.1016/j.neuint.2019.04.008>
45. *Inoue Y, Tsuchimori K, Nakamura H* (2021) Safety and effectiveness of oral blonanserin for schizophrenia: A review of Japanese post-marketing surveillances. *J Pharmacol Sci* 145(1):

- 42–51.
<https://doi.org/10.1016/j.jphs.2020.09.006>
46. *Durgam S, Litman RE, Papadakis K, Li D, Németh G, Laszlovszky I* (2016) Cariprazine in the treatment of schizophrenia: A proof-of-concept trial. *Int Clin Psychopharmacol* 31(2): 61–68.
<https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000001110>
47. *Girgis RR, Forbes A, Abi-Dargham A, Slifstein M* (2020) A positron emission tomography occupancy study of brexpiprazole at dopamine D2 and D3 and serotonin 5-HT1A and 5-HT2A receptors, and serotonin reuptake transporters in subjects with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 45(5): 786–792.
<https://doi.org/10.1038/s41386-019-0590-6>
48. *Micheli F, Heidbreder C* (2013) Dopamine D3 receptor antagonists: A patent review (2007–2012). *Expert Opin Therap Patents* 23(3): 363–381.
<https://doi.org/10.1517/13543776.2013.757593>
49. *Huang M, Kwon S, Oyamada Y, Rajagopal L, Miyauchi M, Meltzer HY* (2015) Dopamine D3 receptor antagonism contributes to blonanserin-induced cortical dopamine and acetylcholine efflux and cognitive improvement. *Pharmacol Biochem Behav* 138: 49–57.
<https://doi.org/10.1016/j.pbb.2015.09.011>
50. *Gross G, Wicke K, Drescher KU* (2013) Dopamine D3 receptor antagonism – Still a therapeutic option for the treatment of schizophrenia. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 386(2): 155–166.
<https://doi.org/10.1007/s00210-012-0806-3>
51. *Kiss B, Laszlovszky I, Krámos B, Visegrády A, Bobok A, Lévy G, Lendvai B, Román V* (2021) Neuronal dopamine D3 receptors: Translational implications for preclinical research and CNS disorders. *Biomolecules* 11(1): 104.
<https://doi.org/10.3390/biom11010104>
52. *Weng JJ, Wang LH, Zhu H, Xu WR, Wei YM, Wang ZY, Yu WJ, Li HF* (2019) Efficacy of low-dose D2/D3 partial agonist pramipexole on neuroleptic-induced extrapyramidal symptoms and symptoms of schizophrenia: A stage-1 open-label pilot study. *Neuropsych Disease Treatment* 15: 2195–2203.
<https://doi.org/10.2147/NDT.S205933>
53. *Moretti DV, Binetti G, Zanetti O, Frisoni GB* (2014) Behavioral and neurophysiological effects of transdermal rotigotine in atypical parkinsonism. *Front Neurol* 5: 85.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00085>
54. *Tadori Y, Forbes RA, McQuade RD, Kikuchi T* (2011) Functional potencies of dopamine agonists and antagonists at human dopamine D2 and D3 receptors. *Eur J Pharmacol* 666(1–3): 43–52.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.05.050>
55. *Miyauchi M, Neugebauer NM, Meltzer HY* (2017) Dopamine D4 receptor stimulation contributes to novel object recognition: Relevance to cognitive impairment in schizophrenia. *J Psychopharmacol* 31(4): 442–452.
<https://doi.org/10.1177/0269881117693746>
56. *Kocsis B, Lee P, Deth R* (2014) Enhancement of gamma activity after selective activation of dopamine D4 receptors in freely moving rats and in a neurodevelopmental model of schizophrenia. *Brain Struct Funct* 219(6): 2173–2180.
<https://doi.org/10.1007/s00429-013-0607-6>
57. *Boeckler F, Russig H, Zhang W, Löber S, Schetz J, Hübner H, Ferger B, Gmeiner P, Feldon J* (2004) FAUC 213, a highly selective dopamine D4 receptor full antagonist, exhibits atypical antipsychotic properties in behavioural and neurochemical models of schizophrenia. *Psychopharmacology* 175(1): 7–17.
<https://doi.org/10.1007/s00213-004-1782-1>
58. *Löber S, Hübner H, Tschammer N, Gmeiner P* (2011) Recent advances in the search for D3- and D4-selective drugs: probes, models and candidates. *Trends Pharmacol Sci* 32(3): 148–157.
<https://doi.org/10.1016/j.tips.2010.12.003>
59. *Gómez-Jeria JS, López-Aravena R* (2020) A Theoretical Analysis of the Relationships between Electronic Structure and Dopamine D4 Receptor Affinity in a series of compounds based on the classical D4 agonist A-412997. *Chem Res J* 1–9.
60. *Keck TM, Free RB, Day MM, Brown SL, Maddaluna MS, Fountain G, Cooper C, Fallon B, Holmes M, Stang CT, Burkhardt R, Bonifazi A, Ellenberger MP, Newman AH, Sibley DR, Wu C, Boateng CA* (2019) Dopamine D4 Receptor-Selective Compounds Reveal Structure-Activity Relationships that Engender Agonist Efficacy. *J Med Chem* 62(7): 3722–3740.
<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b00231>
61. *Perreault ML, Jones-Tabah J, O'Dowd BF, George SR* (2013) A physiological role for the dopamine D5 receptor as a regulator of BDNF and Akt signalling in rodent prefrontal cortex. *Int J Neuropsychopharmacol* 16(2): 477–483.
<https://doi.org/10.1017/S1461145712000685>

62. *Meygooni MS, Asil MAM, Haftvani GT, Morshedzadeh F, Zaeifi D* (2019) Auxiliary role of D5 dopamine receptor as a marker in paranoid schizophrenia patients. *Psychiatr Clin Psychopharmacol* 29(2): 158–161.
<https://doi.org/10.1080/24750573.2019.1575501>
63. *Mohr P, Decker M, Enzensperger C, Lehmann J* (2006) Dopamine/serotonin receptor ligands. 121: SAR studies on hexahydro-dibenz[d,g]azecines lead to 4-chloro-7-methyl-5,6,7,8,9,14-hexahydrodibenz[d,g]azecin-3-ol, the first picomolar D5-selective dopamine-receptor antagonist. *J Med Chem* 49(6): 2110–2116.
<https://doi.org/10.1021/jm051237e>
64. *Arce E, Balice-Gordon R, Duvvuri S, Naylor M, Xie Z, Harel B, Kozak R, Gray DL, DeMartinis N* (2019) A novel approach to evaluate the pharmacodynamics of a selective dopamine D1/D5 receptor partial agonist (PF-06412562) in patients with stable schizophrenia. *J Psychopharmacol* 33(10): 1237–1247.
<https://doi.org/10.1177/0269881119855302>
65. *Rascol O, Zesiewicz T, Chaudhuri KR, Asgharnejad M, Surmann E, Dohin, E, Nilius S, Bauer L* (2016) A Randomized Controlled Exploratory Pilot Study to Evaluate the Effect of Rotigotine Transdermal Patch on Parkinson's Disease-Associated Chronic Pain. *J Clin Pharmacol* 56(7): 852–861.
<https://doi.org/10.1002/jcph.678>
66. *Perreault ML, Fan T, Banasikowski TJ, Grace AA, George SR* (2017) The atypical dopamine receptor agonist SKF 83959 enhances hippocampal and prefrontal cortical neuronal network activity in a rat model of cognitive dysfunction. *Eur J Neurosci* 46(4): 2015–2025.
<https://doi.org/10.1111/ejn.13635>
67. *Meade JA, Free RB, Miller NR, Chun LS, Doyle TB, Moritz AE, Conroy JL, Watts, VJ, Sibley DR* (2015) (-)-Stepholidine is a potent pan-dopamine receptor antagonist of both G protein- and β -arrestin-mediated signaling. *Psychopharmacology (Berl)* 232(5): 917–930.
<https://doi.org/10.1007/s00213-014-3726-8>
68. *Cull-Candy S, Brickley S, Farrant M* (2001) NMDA receptor subunits: Diversity, development and disease. *Current Opin Neurobiol* 11(3): 327–335.
[https://doi.org/10.1016/s0959-4388\(00\)00215-4](https://doi.org/10.1016/s0959-4388(00)00215-4)
69. *Coyle JT, Tsai G, Goff D* (2003) Converging Evidence of NMDA Receptor Hypofunction in the Pathophysiology of Schizophrenia. *Ann NY Acad Sci* 1003: 318–327.
<https://doi.org/10.1196/annals.1300.020>
70. *Poels EMP, Kegeles LS, Kantrowitz JT, Javitt DC, Lieberman JA, Abi-Dargham A, Girgis RR* (2014) Glutamatergic abnormalities in schizophrenia: A review of proton MRS findings. *Schizophr Res* 152(2–3): 325–332.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.12.013>
71. *Дорофейкова МВ, Кучер ЕО, Петрова НН, Егоров АЮ* (2020) Экспериментальные модели когнитивных нарушений при шизофрении. *Рос физиол журн им ИМ Сеченова* 106(11): 1325–1339 [*Dorofeikova MV, Kutcher EO, Petrova NN, Egorov AYU* (2020) Animal Models of Cognitive Impairment in Schizophrenia. *Russ J Physiol* 106(11): 1325–1339. (In Russ)].
<https://doi.org/10.31857/s0869813920110059>
72. *Plitman E, Iwata Y, Caravaggio F, Nakajima S, Chung JK, Gerretsen P, Kim J, Takeuchi H, Chakravarty MM, Remington G, Graff-Guerrero A* (2017) Kynurenic Acid in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull* 43(4): 764–777.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbw221>
73. *Moghaddam B, Javitt D* (2012) From revolution to evolution: The glutamate hypothesis of schizophrenia and its implication for treatment. *Neuropsychopharmacology* 37(1): 4–15.
<https://doi.org/10.1038/npp.2011.181>
74. *Adell A* (2020) Brain NMDA receptors in schizophrenia and depression. *Biomolecules* 10(6): 947.
<https://doi.org/10.3390/biom10060947>
75. *Lin CH, Lin CH, Chang YC, Huang YJ, Chen PW, Yang HT, Lane HY* (2018) Sodium Benzoate, a D-Amino Acid Oxidase Inhibitor, Added to Clozapine for the Treatment of Schizophrenia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Biol Psychiatry* 84(6): 422–432.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.12.006>
76. *Macek TA, McCue M, Dong X, Hanson E, Goldsmith P, Affinito J, Mahableshwarkar AR* (2019) A phase 2, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of TAK-063 in subjects with an acute exacerbation of schizophrenia. *Schizophr Res* 204: 289–294.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.08.028>
77. *Strzelecki D, Urban-Kowalczyk M, Wysokiński A* (2018) Serum levels of interleukin 6 in schizophrenic patients during treatment augmentation with sarcosine (results of the PULSAR study). *Human Psychopharmacol* 33(2): e2652.
<https://doi.org/10.1002/hup.2652>

78. Fleischhacker WW, Podhorna J, Gröschl M, Hake S, Zhao Y, Huang S, Keefe RSE, Desch M, Brenner R, Walling DP, Mantero-Atienza E, Nakagome K, Pollentier S (2021) Efficacy and safety of the novel glycine transporter inhibitor BI 425809 once daily in patients with schizophrenia: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet Psychiatry* 8(3): 191–201.
[https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(20\)30513-7](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(20)30513-7)
79. Intson K, Geissah S, McCullumsmith RE, Ramsey AJ (2020) A role for endothelial NMDA receptors in the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr Res* 11: S0920-9964(20)30491-6.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.10.004>
80. Kozak R, Campbell BM, Strick CA, Horner W, Hoffmann WE, Kiss T, Chapin DS, McGinnis D, Abbott AL, Roberts BM, Fonseca K, Guanowsky V, Young DA, Seymour PA, Dounay A, Hajos M, Williams GV, Castner SA (2014) Reduction of brain kynurenic acid improves cognitive function. *J Neurosci* 34(32): 10592–10602.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1107-14.2014>
81. Noorbakhsh A, Hosseini-zhadian Koushki E, Farshadfar C, Ardalan N (2021) Designing a natural inhibitor against human kynurenine aminotransferase type II and a comparison with PF-04859989: a computational effort against schizophrenia. *J Biomol Structure Dynamics*: 1–14.
<https://doi.org/10.1080/07391102.2021.1893817>
82. Lebois EP, Schroeder JP, Esparza TJ, Bridges TM, Lindsley CW, Conn PJ, Brody DL, Daniels JS, Levey AI (2017) Disease-Modifying Effects of M1 Muscarinic Acetylcholine Receptor Activation in an Alzheimer's Disease Mouse Model. *ACS Chem Neurosci* 8(6): 1177–1187.
<https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.6b00278>
83. Keefe RSE, Meltzer HA, Dgetluck N, Gawryl M, Koenig G, Moebius HJ, Lombardo I, Hilt DC (2015) Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled study of encenicline, an $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor agonist, as a treatment for cognitive impairment in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 40(13): 3053–3060.
<https://doi.org/10.1038/npp.2015.176>
84. Haig GM, Wang D, Zhao J, Othman AA, Bain EE (2018) Efficacy and Safety of the $\alpha 7$ -Nicotinic Acetylcholine Receptor Agonist ABT-126 in the Treatment of Cognitive Impairment Associated With Schizophrenia: Results From a Phase 2b Randomized Controlled Study in Smokers. *J Clin Psychiatry* 79(3): 16m11162.
<https://doi.org/10.4088/jcp.16m11162>
85. Kantrowitz JT, Javitt DC, Freedman R, Sehatpour P, Kegeles LS, Carlson M, Sobeih T, Wall MM, Choo TH, Vail B, Grinband J, Lieberman JA (2020) Double blind, two dose, randomized, placebo-controlled, cross-over clinical trial of the positive allosteric modulator at the alpha7 nicotinic cholinergic receptor AVL-3288 in schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology* 45(8): 1339–1345.
<https://doi.org/10.1038/s41386-020-0628-9>
86. Perkins KA, Roy Chengappa KN, Karelitz JL, Boldry MC, Michael V, Herb T, Gannon J, Brar J, Ford L, Rassnick S, Brunzell DH (2018) Initial Cross-Over Test of A Positive Allosteric Modulator of Alpha-7 Nicotinic Receptors to Aid Cessation in Smokers with or Without Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 43(6): 1334–1342.
<https://doi.org/10.1038/npp.2017.292>
87. Maksymetz J, Moran SP, Conn PJ (2017) Targeting metabotropic glutamate receptors for novel treatments of schizophrenia Tim Bliss. *Mol Brain* 10(1): 15.
<https://doi.org/10.1186/s13041-017-0293-z>
88. Плеканчук ВС, Рязанова МА (2021) Экспрессия генов глутаматных рецепторов в гиппокампе и лобной коре у крыс линии ГК с генетической кататонией. *Рос физиол журн им ИМ Сеченова* 107(2): 232–242 [Plekanchuk VS, Ryzanova MA (2021) Expression of glutamate receptor genes in the hippocampus and frontal cortex in GC strain rats with genetic catalepsy. *Russ J Physiol* 107(2): 232–242. (In Russ)].
<https://doi.org/10.31857/s0869813921020060>
89. Cadinu D, Grayson B, Podda G, Harte MK, Doostdar N, Neill JC (2018) NMDA receptor antagonist rodent models for cognition in schizophrenia and identification of novel drug treatments, an update. *Neuropharmacology* 142: 41–62.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.11.045>
90. Traynelis SF, Wollmuth LP, McBain CJ, Menniti FS, Vance KM, Ogden KK, Hansen KB, Yuan H, Myers SJ, Dingledine R (2010) Glutamate receptor ion channels: Structure, regulation, and function. *Pharmacol Rev* 62(3): 405–496.
<https://doi.org/10.1124/pr.109.002451>
91. Javitt DC, Silipo G, Cienfuegos A, Shelley AM, Bark N, Park M, Lindenmayer JP, Suckow R, Zukin SR (2001) Adjunctive high-dose glycine in the treatment of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 4(4): 385–391.
<https://doi.org/10.1017/s1461145701002590>

92. Tuominen HJ, Tiihonen J, Wahlbeck K (2006) Glutamatergic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* (2): CD003730. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003730.pub2>
93. Chaves C, Marque CR, Trzesniak C, Machado de Sousa JP, Zuardi AW, Crippa JA, Dursun SM, Hallak JE (2009) Glutamate-N-methyl-D-aspartate receptor modulation and minocycline for the treatment of patients with schizophrenia: an update. *Braz J Med Biol Res* 42(11): 1002–1014. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2009001100002>
94. Newport DJ, Carpenter LL, McDonald WM, Potash JB, Tohen M, Nemeroff CB (2015) Ketamine and other NMDA antagonists: Early clinical trials and possible mechanisms in depression. *Am J Psychiatry* 172(10): 950–966. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15040465>
95. Kjaerby C, Hovelsø N, Dalby NO, Sotty F (2017) Phencyclidine administration during neurodevelopment alters network activity in prefrontal cortex and hippocampus in adult rats. *J Neurophysiol* 118(2): 1002–1011. <https://doi.org/10.1152/jn.00081.2017>
96. Moghaddam B, Krystal JH (2012) Capturing the angel in angel dust: Twenty years of translational neuroscience studies of NMDA receptor antagonists in animals and humans. *Schizophr Bull* 38(5): 942–949. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs075>
97. Суханов ИМ, Драволлина ОА, Звартану ЭЭ, Беспалов АЮ (2021) Динамика эффектов неконкурентного антагониста NMDA-рецепторов МК-801 в тесте распознавания зрительного стимула. Эксперим и клин фармакол 84(2): 71–75. [Suhanov IM, Dravolina OA, Zvartanu EE, Bepalov AYU (2021) Dynamics of effects of non-competitive nmda blocker mk-801 in visual signal detection task. *Exp Clin Pharmacol* 84(2): 71–75. (In Russ)]. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2021-84-2-71-75>
98. Kikuchi T (2020) Is memantine effective as an NMDA-receptor antagonist in adjunctive therapy for schizophrenia? *Biomolecules* 10(8): 1134. <https://doi.org/10.3390/biom10081134>
99. Yadav R, Dravid SM, Yuan H, Traynelis SF (2016) AMPA receptors: Molecular biology and pharmacology. In: *The Curated Reference Collection in Neuroscience and Biobehavioral Psychology*. Elsevier Science Ltd 311–318. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809324-5.02325-7>
100. Benesh JL, Mueller TM, Meador-Woodruff JH (2020) AMPA receptor subunit localization in schizophrenia anterior cingulate cortex. *Schizophr Res* S0920-9964(20)30041-4. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.01.025>
101. Goff DC, Leahy L, Berman I, Posever T, Herz L, Leon AC, Johnson SA, Lynch G (2001) A placebo-controlled pilot study of the ampakine CX516 added to clozapine in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 21(5): 484–487. <https://doi.org/10.1097/00004714-200110000-00005>
102. Goff DC, Lambert J, Leon AC, Green MF, Miller AL, Patel J, Manschreck T, Freudenreich O, Johnson SA (2008) A placebo-controlled add-on trial of the Ampakine, CX516, for cognitive deficits in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 33(3): 465–472. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301444>
103. Chang PK, Prenosil GA, Verbich D, Gill R, McKinney RA (2014) Prolonged ampakine exposure prunes dendritic spines and increases presynaptic release probability for enhanced long-term potentiation in the hippocampus. *Eur J Neurosci* 40(5): 2766–2776. <https://doi.org/10.1111/ejn.12638>
104. Mozafari N, Moghadam-Ahmadi A, Shamsizadeh A, Fatemi I, Allahtavakoli M, Kaeidi A (2018). The effect of ampakine Farampator (CX691) on working memory in a rat model of Alzheimer's disease induced by Amyloid beta 1–42. *Iran J Physiol Pharmacol* 2(2): 107–100.
105. Klein C, Patte-Mensah C, Taleb O, Bourguignon JJ, Schmitt M, Bihel F, Maitre M, Mensah-Nyagan AG (2013) The neuroprotector kynurenic acid increases neuronal cell survival through neprilysin induction. *Neuropharmacology* 70: 254–260. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.02.006>
106. Desbonnet L, O'Tuathaigh CM, Waddington JL (2012) Modeling schizophrenia: uncovering novel therapeutic targets. *Expert Rev Clin Pharmacol* 5(6): 667–676. <https://doi.org/10.1586/ecp.12.57>
107. Faught E (2014) BGG492 (selurampanel), an AMPA/kainate receptor antagonist drug for epilepsy. *Expert Opin Investig Drugs* 23(1): 107–113. <https://doi.org/10.1517/13543784.2014.848854>
108. Stansley BJ, Conn PJ (2018) The therapeutic potential of metabotropic glutamate receptor modulation for schizophrenia. *Current Opinion Pharmacol* 38: 31–36. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2018.02.003>

109. *Balu DT, Li Y, Takagi S, Presti KT, Ramikie TS, Rook JM, Jones CK, Lindsley CW, Conn PJ, Bolshakov VY, Coyle JT* (2016) An mGlu5-Positive Allosteric Modulator Rescues the Neuroplasticity Deficits in a Genetic Model of NMDA Receptor Hypofunction in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 41(8): 2052–2061. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.2>
110. *Marszalek-Grabska M, Gibula-Bruzda E, Bodzon-Kulakowska A, Suder P, Gawel K, Talarek S, Listos J, Kedzierska E, Danysz W, Kotlinska JH* (2018) ADX-47273, a mGlu5 receptor positive allosteric modulator, attenuates deficits in cognitive flexibility induced by withdrawal from 'binge-like' ethanol exposure in rats. *Behav Brain Res* 338: 9–16. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.10.007>
111. *Shallcross J, Hámor P, Bechard AR, Romano M, Knackstedt L, Schwendt M* (2019) The Divergent Effects of CDPPB and Cannabidiol on Fear Extinction and Anxiety in a Predator Scent Stress Model of PTSD in Rats. *Front Behav Neurosci* 13: 91. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00091>
112. *Matosin N, Fernandez-Enright F, Lum JS, Newell KA* (2017) Shifting towards a model of mGluR5 dysregulation in schizophrenia: Consequences for future schizophrenia treatment. *Neuropharmacology* 115: 73–91. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.08.003>
113. *Jin DZ, Xue B, Mao LM, Wang JQ* (2015) Metabotropic glutamate receptor 5 upregulates surface NMDA receptor expression in striatal neurons via CaMKII. *Brain Res* 1624: 414–423. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.07.053>
114. *Terbeck S, Akkus F, Chesterman LP, Hasler G* (2015) The role of metabotropic glutamate receptor 5 in the pathogenesis of mood disorders and addiction: combining preclinical evidence with human Positron Emission Tomography (PET) studies. *Front Neurosci* 9: 86. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00086>
115. *Crupi R, Impellizzeri D, Cuzzocrea S* (2019) Role of metabotropic glutamate receptors in neurological disorders. *Front Mol Neurosci* 12: 20. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00020>
116. *Ellaithy A, Younkin J, González-Maeso J, Logothetis DE* (2015) Positive allosteric modulators of metabotropic glutamate 2 receptors in schizophrenia treatment. *Trends Neurosci* 38(8): 506–516. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2015.06.002>
117. *Patil ST, Zhang L, Martenyi F, Lowe SL, Jackson KA, Andreev BV, Avedisova AS, Bardenstein LM, Gurovich IY, Morozova MA, Mosolov SN, Neznanov NG, Reznik AM, Smulevich AB, Tochilov VA, Johnson BG, Monn JA, Schoepp DD* (2007) Activation of mGlu2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: A randomized Phase 2 clinical trial. *Nature Med* 13(9): 1102–1107. <https://doi.org/10.1038/nm1632>
118. *Stauffer VL, Millen BA, Andersen S, Kinon BJ, LaGrandeur L, Lindenmayer JP, Gomez JC* (2013) Pomaglumetad methionil: No significant difference as an adjunctive treatment for patients with prominent negative symptoms of schizophrenia compared to placebo. *Schizophr Res* 150(2–3): 434–441. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.08.020>
119. *Hamadjida A, Nuara S, Gourdon J, Huot P* (2019). Allosteric and orthosteric activation of mGlu2 receptors to alleviate dyskinesia and psychosis in the parkinsonian marmoset. *The FASEB J* 33(S1): lb73–lb73. https://doi.org/10.1096/fasebj.2019.33.1_supplement.lb73
120. *Hanna L, Ceolin L, Lucas S, Monn J, Johnson B, Collingridge G, Bortolotto Z, Lodge D* (2013) Differentiating the roles of mGlu2 and mGlu3 receptors using LY541850, an mGlu2 agonist/mGlu3 antagonist. *Neuropharmacology* 66: 114–121. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.02.023>
121. *Nuara SG, Hamadjida A, Gourdon JC, Huot P* (2020) The mGlu2/3 antagonist LY-341,495 reverses the anti-dyskinetic and anti-psychotic effects of the mGlu2 activators LY-487,379 and LY-354,740 in the MPTP-lesioned marmoset. *J Neural Transmis* 127(7): 1013–1021. <https://doi.org/10.1007/s00702-020-02196-w>
122. *Chaki S* (2019) mGlu2/3 receptor antagonists. *Adv Pharmacol* 86: 97–120. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2019.03.004>
123. *Gaddum JH, Hammed KA* (1954) Drugs which antagonize 5-hydroxytryptamine. *Br J Pharmacol Chemother* 9(2): 240–248. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1954.tb00848.x>
124. *Woolley DW, Shaw E* (1954) A biochemical and pharmacological suggestion about certain mental disorders. *Proc Natl Acad Sci* 40(4): 228–231. <https://doi.org/10.1073/pnas.40.4.228>
125. *Katzung BG* (2017) Basic and clinical pharmacology 14th edition. McGraw Hill Professional: 512.

126. *Ceglia I, Carli M, Baviera M, Renoldi G, Calcagno E, Invernizzi RW* (2004) The 5-HT_{2A} receptor antagonist M100,907 prevents extracellular glutamate rising in response to NMDA receptor blockade in the mPFC. *J Neurochemi* 91(1): 189–199.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2004.02704.x>
127. *Chagraoui A, Thibaut F, Skiba M, Thuillez C, Bourin M* (2016) 5-HT_{2C} receptors in psychiatric disorders: A review. *Progr Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 66: 120–135.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.12.006>
128. *Eggers AE* (2012) Extending David Horrobin's membrane phospholipid theory of schizophrenia: Overactivity of cytosolic phospholipase A₂ in the brain is caused by overdrive of coupled serotonergic 5HT_{2A/2C} receptors in response to stress. *Med Hypotheses* 79(6): 740–743.
<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2012.08.016>
129. *Eggers AE* (2013) A serotonin hypothesis of schizophrenia. *Med Hypotheses* 80(6): 791–794.
<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2013.03.013>
130. *Mombereau C, Arnt J, Mørk A* (2017) Involvement of presynaptic 5-HT_{1A} receptors in the low propensity of brexpiprazole to induce extrapyramidal side effects in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 153: 141–146.
<https://doi.org/10.1016/j.pbb.2016.12.015>
131. *de Boer SF, Koolhaas JM* (2005) 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptor agonists and aggression: A pharmacological challenge of the serotonin deficiency hypothesis. *Eur J Pharmacol* 526(1–3): 125–139.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2005.09.065>
132. *Meltzer HY, Sumiyoshi T* (2008) Does stimulation of 5-HT_{1A} receptors improve cognition in schizophrenia? *Behav Brain Res* 195(1): 98–102.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.05.016>
133. *Albert PR* (2012) Transcriptional regulation of the 5-HT_{1A} receptor: Implications for mental illness. *Philosoph Transact Royal Soc B: Biol Sci* 367(1601): 2402–2415.
<https://doi.org/10.1098/rstb.2011.0376>
134. *Hereta M, Kamińska K, Rogóż Z* (2019) Co-treatment with antidepressants and aripiprazole reversed the MK-801-induced some negative symptoms of schizophrenia in rats. *Pharmacol Rep* 71(5): 768–773.
<https://doi.org/10.1016/j.pharep.2019.04.007>
135. *Khan UA, Parveen U, Hasan N, Ahmed MZ, Saad S, Ahmad FJ, Jain GK* (2020) Parenteral sustained release lipid phase-transition system of ziprasidone: Fabrication and evaluation for schizophrenia therapy. *Drug Design, Develop Therapy* 14: 2237–2247.
<https://doi.org/10.2147/DDDT.S247196>
136. *Li J, Yoshikawa A, Brennan MD, Ramsey TL, Meltzer HY* (2018) Genetic predictors of antipsychotic response to lurasidone identified in a genome wide association study and by schizophrenia risk genes. *Schizophr Res* 192: 194–204.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.04.009>
137. *Javed A, Arthur H, Curtis L, Hansen L, Pappa S* (2019) Practical Guidance on the Use of Lurasidone for the Treatment of Adults with Schizophrenia. *Neurol Therapy* 8(2): 215–230.
<https://doi.org/10.1007/s40120-019-0138-z>
138. *Frampton JE* (2019) Brexpiprazole: A Review in Schizophrenia. *Drugs* 79(2): 189–200.
<https://doi.org/10.1007/s40265-019-1052-5>
139. *Sokoloff P, le Foll B* (2017) The dopamine D₃ receptor, a quarter century later. *Eur J Neurosci* 45(1): 2–19.
<https://doi.org/10.1111/ejn.13390>
140. *Bruno A, Zoccali RA, Troili GM, Scala L, Pandolfo G, Cedro C, Mento C, Santoro V, Spina E, Muscatello MRA* (2020) Vortioxetine on Cognition in Schizophrenia: A Pilot Study. *J Clin Psychopharmacol* 40(4): 381–385.
<https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001242>
141. *Pittalà V, Siracusa MA, Salerno L, Romeo G, Modica MN, Madjid N, Ogren SO* (2015) Analysis of mechanisms for memory enhancement using novel and potent 5-HT_{1A} receptor ligands. *Eur Neuropsychopharmacol* 25(8): 1314–1323.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.04.017>
142. *Veldman ER, Svedberg MM, Svenningsson P, Lundberg J* (2017) Distribution and levels of 5-HT_{1B} receptors in anterior cingulate cortex of patients with bipolar disorder, major depressive disorder and schizophrenia – An autoradiography study. *Eur Neuropsychopharmacol* 27(5): 504–514.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.02.011>
143. *Mao QQ, Huang Z, Ip SP, Xian YF, Che CT* (2011) Role of 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptors in the antidepressant-like effect of piperine in the forced swim test. *Neurosci Lett* 504(2): 181–184.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.09.038>

144. *Bartram LA, Lozano J, Coury DL* (2019) Aripiprazole for treating irritability associated with autism spectrum disorders. *Expert Opinion Pharmacother* 20(12): 1421–1427. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1626825>
145. *Miszkiel J, Przeglasiński E* (2013) Effects of serotonin (5-HT)_{1B} receptor ligands on amphetamine-seeking behavior in rats. *Pharmacol Rep* 65(4): 813–822. [https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(13\)71062-4](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(13)71062-4)
146. *Aznar S, Hervig MES* (2016) The 5-HT_{2A} serotonin receptor in executive function: Implications for neuropsychiatric and neurodegenerative diseases. *Neurosci Biobehav Rev* 64: 63–82. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.02.008>
147. *Meltzer HY, Elkis H, Vanover K, Weiner DM, van Kammen DP, Peters P, Hacksell U* (2012) Pimavanserin, a selective serotonin (5-HT)_{2A}-inverse agonist, enhances the efficacy and safety of risperidone, 2mg/day, but does not enhance efficacy of haloperidol, 2mg/day: Comparison with reference dose risperidone, 6mg/day. *Schizophr Res* 141(2–3): 144–152. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.07.029>
148. *Яковлев ДС, Науменко ЛВ, Султанова КТ, Спасов АА* (2020) Гемореологические свойства 5-нт_{2а}-антагониста производного 2-метоксифенил-имидазобензимидазола соединения ру-31 и ципрогептадина в сравнении с пентоксифиллином. *Фармация и фармакол* 8(5): 345–353. [*Yakovlev DS, Naumenko LV, Sultanova KT, Spasov AA* (2020) Hemorheological properties of the 5-ht_{2a}-antagonist of the 2-methoxyphenyl-imidazobenzimidazole derivative of the ru-31 compound and cyproheptadine, in comparison with pentoxifylline. *Pharmacy & Pharmacol* 8(5): 345–353. (In Russ)]. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2020-8-5-345-353>
149. *Baltzersen OB, Meltzer HY, Frokjaer VG, Raghava JM, Baandrup L, Fagerlund B, Larsson HBW, Christian Fibiger H, Glenthøj BY, Knudsen GM, Ebdrup BH* (2020) Identification of a serotonin 2a receptor subtype of schizophrenia spectrum disorders with pimavanserin: The sub-sero proof-of-concept trial protocol. *Front Pharmacol* 11: 591. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00591>
150. *Preller KH, Schilbach L, Pokorny T, Flemming J, Seifritz E, Vollenweider FX* (2018) Role of the 5-HT_{2A} Receptor in Self- and Other-Initiated Social Interaction in Lysergic Acid Diethylamide-Induced States: A Pharmacological fMRI Study. *J Neurosci* 38(14): 3603–3611. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1939-17.2018>
151. *Rambousek L, Palenicek T, Vales K, Stuchlik A* (2014) The effect of psilocin on memory acquisition, retrieval, and consolidation in the rat. *Front Behav Neurosci* 8:180. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00180>
152. *Sakloth F, Leggett E, Moerke MJ, Townsend EA, Banks ML, Negus SS* (2019) Effects of acute and repeated treatment with serotonin 5-HT_{2A} receptor agonist hallucinogens on intracranial self-stimulation in rats. *Exp Clin Psychopharmacol* 27(3): 215–226. <https://doi.org/10.1037/pha0000253>
153. *Shah UH, Gaitonde SA, Moreno JL, Glennon RA, Dukat M, González-Maeso J* (2019) Revised Pharmacophore Model for 5-HT_{2A} Receptor Antagonists Derived from the Atypical Antipsychotic Agent Risperidone. *ACS Chem Neurosci* 10(5): 2318–2331. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.8b00637>
154. *Ebdrup BH, Rasmussen H, Arnt J, Glenthøj B* (2011) Serotonin 2A receptor antagonists for treatment of schizophrenia. *Expert Opinion Investigat Drugs* 20(9): 1211–1223. <https://doi.org/10.1517/13543784.2011.601738>
155. *Wang SM, Han C, Lee SJ, Jun TY, Patkar AA, Masand PS, Pae CU* (2017) Investigational dopamine antagonists for the treatment of schizophrenia. *Expert Opinion Investig Drugs* 26(6): 687–698. <https://doi.org/10.1080/13543784.2017.1323870>
156. *Keefe RSE, Harvey PD, Khan A, Saoud JB, Staner C, Davidson M, Luthringer R* (2018) Cognitive effects of MIN-101 in patients with schizophrenia and negative symptoms: Results from a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 79(3): 17m11753. <https://doi.org/10.4088/JCP.17m11753>
157. *Vyas P, Hwang BJ, Brašić JR* (2020) An evaluation of lumateperone tosylate for the treatment of schizophrenia. *Expert Opinion Pharmacother* 21(2): 139–145. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1695778>
158. *Султанова КТ, Яковлев ДС, Мальцев ДВ, Мирошников МВ, Морковина ЯВ, Анисимова ВА, Морковник АС* (2018) Анксиолитические свойства соединения РУ-31. *Вестн Волгоградск гос мед универ* 3(67): 28–32 [*Sultanova KT, Jakovlev DS, Mal'cev DV, Miroshnikov MV, Morkovina JaV, Anisimova VA, Morkovnik AS* (2018) Anxiolytical properties of compound ru-31. *Volgograd Med J* 3(67): 28–32. (In Russ)]. [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2018-3\(67\)-28-32](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2018-3(67)-28-32)
159. *Pogorelov VM, Rodriguiz RM, Cheng J, Huang M, Schmerberg CM, Meltzer HY, Roth BL, Kozirowski AP, Wetsel WC* (2017) 5-HT_{2C} Agonists Modulate Schizophrenia-Like Behaviors in

- Mice. *Neuropsychopharmacology* 42(11): 2163–2177.
<https://doi.org/10.1038/npp.2017.52>
160. *Rosenzweig-Lipson S, Comery TA, Marquis KL, Gross J, Dunlop J* (2012) 5-HT_{2C} agonists as therapeutics for the treatment of schizophrenia. *Handbook Exp Pharmacol* 213: 147–165.
https://doi.org/10.1007/978-3-642-25758-2_6
161. *Shen JH, Zhao Y, Rosenzweig-Lipson S, Popp D, Williams JB, Giller E, Detke MJ, Kane JM* (2014) A 6-week randomized, double-blind, placebo-controlled, comparator referenced trial of vabicaserin in acute schizophrenia. *J Psychiatr Res* 53:14–22.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.02.012>
162. *Pogorelov VM, Rodriguiz RM, Cheng J, Huang M, Schmerberg CM, Meltzer HY, Roth BL, Kozi-kowski AP, Wetsel WC* (2017) 5-HT_{2C} Agonists Modulate Schizophrenia-Like Behaviors in Mice. *Neuropsychopharmacology* 42(11): 2163–2177.
<https://doi.org/10.1038/npp.2017.52>
163. *Wood MD, Heidbreder C, Reavill C, Ashby CR, Middlemiss DN* (2001) 5-HT_{2C} receptor antagonists: Potential in schizophrenia. *Drug Development Res* 54(2): 88–94.
<https://doi.org/10.1002/ddr.1208>
164. *Lo Iacono L, Ielso D, Parisi C, Napoli G, Accoto A, Di Segni M, Babicola L, D'Addario SL, Guzzo SM, Pascucci T, Ventura R, Andolina D* (2021) MicroRNA-34a regulates 5-HT_{2C} expression in dorsal raphe and contributes to the anti-depressant-like effect of fluoxetine. *Neuropharmacology* 190: 108559.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108559>
165. *Gravius A, Dekundy A, Vanaga A, Franke L, Danyasz W* (2017) Further pharmacological characterization of eltopazine: focus on its anxiolytic, anorexic, and adverse-effect potential. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 77(1): 77–85.
<https://doi.org/10.21307/ane-2017-038>
166. *Kishi T, Mukai T, Matsuda Y, Iwata N* (2014) Selective serotonin 3 receptor antagonist treatment for schizophrenia: Meta-analysis and systematic review. *Neuromol Med* 16(1): 61–69.
<https://doi.org/10.1007/s12017-013-8251-0>
167. *Zheng W, Cai D bin, Zhang QE, He J, Zhong LY, Sim K, Ungvari GS, Ning YP, Xiang YT* (2019) Adjunctive ondansetron for schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychiatr Res* 113: 27–33.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.02.024>
168. *du Jardin KG, Jensen JB, Sanchez C, Pehrson AL* (2014) Vortioxetine dose-dependently reverses 5-HT depletion-induced deficits in spatial working and object recognition memory: A potential role for 5-HT_{1A} receptor agonism and 5-HT₃ receptor antagonism. *Eur Neuropsychopharmacol* 24(1): 160–171.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.07.001>
169. *Ellenbroek BA, Prinszen EPM* (2015) Can 5-HT₃ antagonists contribute toward the treatment of schizophrenia? *Behav Pharmacol* 26(1–2): 33–44.
<https://doi.org/10.1097/fbp.000000000000102>
170. *Ahmadi-Mahmoodabadi N, Nasehi M, Emam Ghoreishi M, Zarrindast MR* (2016) Synergistic effect between prefrontal 5-HT₃ and CB1 receptors on memory consolidation deficit in adult male Sprague-Dawley rats: An isobologram analysis. *Neuroscience* 317: 173–183.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.12.010>
171. *Bading-Taika B, Akinyeke T, Magana AA, Choi J, Ouanesisouk M, Torres ERS, Lione LA, Maier CS, Bobe G, Raber J, Miranda CL, Stevens JF* (2018) Phytochemical characterization of Tabernanthe iboga root bark and its effects on dysfunctional metabolism and cognitive performance in high-fat-fed C57BL/6J mice. *J Food Bioact* 3: 111–123.
<https://doi.org/10.31665/jfb.2018.3154>
172. *Sumaya IC, Bailey D, Catlett SL* (2016) Differential effects of a short-term high-fat diet in an animal model of depression in rats treated with the 5-HT₃ receptor antagonist, ondansetron, the 5-HT₃ receptor agonist, 2-methyl-5-HT, and the SSRI, fluoxetine. *Pharmacol Biochem Behav* 144: 78–84.
<https://doi.org/10.1016/j.pbb.2016.03.005>
173. *Jack T, Simonin J, Ruepp MD, Thompson AJ, Gertsch J, Lochner M* (2015) Characterizing new fluorescent tools for studying 5-HT₃ receptor pharmacology. *Neuropharmacology* 90: 63–73.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.11.007>
174. *Marazziti D, Baroni S, Pirone A, Giannaccini G, Betti L, Schmid L, Vatteroni E, Palego L, Borsini F, Bordini F, Piano I, Gargini C, Castagna M, Catena-Dell'Osso M, Lucacchini A* (2012) Distribution of serotonin receptor of type 6 (5-HT₆) in human brain post-mortem. A pharmacology, autoradiography and immunohistochemistry study. *Neurochem Res* 37(5): 920–927.
<https://doi.org/10.1007/s11064-011-0684-y>
175. *Ochi S, Inoue S, Yoshino Y, Shimizu H, Iga JJ, Ueno SI* (2019) Efficacy of asenapine in schizophrenia resistant to clozapine combined with electroconvulsive therapy: A case report. *Clin*

- Psychopharmacol Neurosci 17(4): 559–563.
<https://doi.org/10.9758/cpn.2019.17.4.559>
176. Morozova M, Burminskiy D, Rupchev G, Lepilkina T, Potanin S, Beniashvili A, Lavrovsky Y, Vostokova N, Ivaschenko A (2017) 5-HT6 Receptor Antagonist as an Adjunct Treatment Targeting Residual Symptoms in Patients With Schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 37(2): 169–175.
<https://doi.org/10.1097/jcp.0000000000000673>
 177. Rychtyk J, Partyka A, Gdula-Argasińska J, Mysłowska K, Wilczyńska N, Jastrzębska-Więsek M, Wesołowska A (2019) 5-HT6 receptor agonist and antagonist improve memory impairments and hippocampal BDNF signaling alterations induced by MK-801. *Brain Res* 1722: 146375.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2019.146375>
 178. Pereira M, Martynhak BJ, Andreatini R, Svenningsson P (2015) 5-HT6 receptor agonism facilitates emotional learning. *Front Pharmacol* 6: 200.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00200>
 179. Suárez-Santiago JE, Briones-Aranda A, Espinosa-Raya J, Picazo O (2017) Agonist E-6837 and antagonist SB-271046 of 5-HT6 receptors both reverse the depressive-like effect induced in mice by subchronic ketamine administration. *Behav Pharmacol* 28 (7): 582–585.
<https://doi.org/10.1097/fbp.0000000000000327>
 180. Balcer OM, Seager MA, Gleason SD, Li X, Rasmussen K, Maxwell JK, Nomikos G, Degroot A, Witkin JM (2019) Evaluation of 5-HT7 receptor antagonist for the treatment of anxiety, depression, and schizophrenia through the use of receptor-deficient mice. *Behav Brain Res* 360: 270–278.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.12.019>
 181. Maxwell J, Gleason SD, Falcone J, Svensson K, Balcer OM, Li X, Witkin JM (2019) Effects of 5-HT7 receptor antagonists on behaviors of mice that detect drugs used in the treatment of anxiety, depression, or schizophrenia. *Behav Brain Res* 359: 467–473.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.11.019>
 182. Carbonaro TM, Gatch MB (2016) Neuropharmacology of N,N-dimethyltryptamine. *Brain Res Bull* 126(Pt 1): 74–88.
<https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2016.04.016>
 183. Abi-Dargham A (2007) Alterations of Serotonin Transmission in Schizophrenia. *Int Rev Neurobiol* 78: 133–164.
[https://doi.org/10.1016/s0074-7742\(06\)78005-9](https://doi.org/10.1016/s0074-7742(06)78005-9)
 184. Guidotti A, Auta J, Davis JM, Dong E, Grayson DR, Veldic M, Zhang X, Costa E (2005) GABAergic dysfunction in schizophrenia: New treatment strategies on the horizon. *Psychopharmacology* 180(2): 191–205.
<https://doi.org/10.1007/s00213-005-2212-8>
 185. Cansler HL, Wright KN, Stetzk LA, Wesson DW (2020) Neurochemical organization of the ventral striatum's olfactory tubercle. *J Neurochem* 152(4): 425–448.
<https://doi.org/10.1111/jnc.14919>
 186. Martin-Lopez E, Xu C, Liberia T, Meller SJ, Greer CA (2019) Embryonic and postnatal development of mouse olfactory tubercle. *Mol Cell Neurosci* 98: 82–96.
<https://doi.org/10.1016/j.mcn.2019.06.002>
 187. Gonzalez-Burgos G, Cho RY, Lewis DA (2015) Alterations in cortical network oscillations and parvalbumin neurons in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 77(12): 1031–1040.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.03.010>
 188. Kaar SJ, Angelescu I, Marques TR, Howes OD (2019) Pre-frontal parvalbumin interneurons in schizophrenia: a meta-analysis of post-mortem studies. *J Neural Transmis* 126(12): 1637–1651.
<https://doi.org/10.1007/s00702-019-02080-2>
 189. Сорокина НД, Перцов СС, Селицкий ГВ (2018) Роль биоэлектрической активности головного мозга в диапазоне гамма-ритма в обеспечении психических процессов. *Рос физиол журн им ИМ Сеченова* 104(10): 1163–1175 [Sorokina ND, Percov SS, Selickij GV (2018) Role of brain bioelectric activity in the range of gamma frequencies in mental processes. *Russ J Physiol* 104(10): 1163–1175. (In Russ)].
<https://doi.org/10.7868/s0869813918100040>
 190. Antonoudiou P, Tan YL, Kontou G, Louise Upton A, Mann EO (2020) Parvalbumin and somatostatin interneurons contribute to the generation of hippocampal gamma oscillations. *J Neurosci* 40(40): 7668–7687.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0261-20.2020>
 191. McCutcheon RA, Krystal JH, Howes OD (2020) Dopamine and glutamate in schizophrenia: biology, symptoms and treatment. *World Psychiatry* 19(1): 15–33.
<https://doi.org/10.1002/wps.20693>
 192. Garbutt JC, van Kammen DP (1983) The interaction between GABA and dopamine: Implications for schizophrenia. *Schizophr Bull* 9(3): 336–353.
<https://doi.org/10.1093/schbul/9.3.336>

193. *Nair PC, McKinnon RA, Miners JO, Bastiampillai T* (2020) Binding of clozapine to the GABA_B receptor: clinical and structural insights. *Mol Psychiatry* 25(9): 1910–1919. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0709-5>
194. *Werner FM, Coveñas R* (2017) Long-term administration of antipsychotic drugs in schizophrenia and influence of substance and drug abuse on the disease outcome. *Current Drug Abuse Rev* 10(1): 19–24. <https://doi.org/10.2174/1874473710666171020104524>
195. *John J, Kukshal P, Bhatia T, Chowdari KV, Nimgaonkar VL, Deshpande SN, Thelma BK* (2017) Possible role of rare variants in Trace amine associated receptor 1 in schizophrenia. *Schizophr Res* 189: 190–195. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.02.020>
196. *Schwartz MD, Canales JJ, Zucchi R, Espinoza S, Sukhanov I, Gainetdinov RR* (2018) Trace amine-associated receptor 1: a multimodal therapeutic target for neuropsychiatric diseases. *Expert Opinion Therap Targets* 22(6): 513–526. <https://doi.org/10.1080/14728222.2018.1480723>
197. *Полякова НВ, Виноградова ЕП, Александров АА, Гайнетдинов РР* (2018) Преимпульсное торможение у мышей-нокаутов по ТААР1 рецептору. *Рос физиол журн им ИМ Сеченова* 104(9):1098–1105 [*Poljakova NV, Vinogradova EP, Aleksandrov AA, Gainetdinov RR* (2018) Prepulse inhibition in the TAAR1 knockout mice. *Russ J Physiol* 104(9): 1098–1105. (In Russ)]. <https://doi.org/10.7868/s0869813918090083>
198. *Муртазина РЗ, Гайнетдинов РР* (2019) Трансгенные животные в экспериментальной фармакологии: фокус на рецепторах следовых аминов. *Рос физиол журн им ИМ Сеченова* 105(11): 1373–1380 [*Murtazina RZ, Gainetdinov RR* (2019) Transgenic Animal Models in Experimental Pharmacology: Focus on Trace Amine-Associated Receptors. *Russ J Physiol* 105(11): 1373–1380. (In Russ)]. <https://doi.org/10.1134/s0869813919110098>
199. *Espinoza S, Leo D, Sotnikova TD, Shahid M, Kääriäinen TM, Gainetdinov RR* (2018) Biochemical and functional characterization of the trace amine-associated receptor 1 (TAAR1) agonist RO5263397. *Front Pharmacol* 9: 645. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00645>
200. *Dodd S, F Carvalho A, Puri BK, Maes M, Bortolasci CC, Morris G, Berk M* (2021) Trace Amine-Associated Receptor 1 (TAAR1): A new drug target for psychiatry? *Neurosci Biobehav Rev* 120: 537–541. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.09.028>
201. *Espinoza S, Sukhanov I, Efimova EV, Kozlova A, Antonova KA, Illiano P, Leo D, Merkulyeva N, Kalinina D, Musienko P, Rocchi A, Mus L, Sotnikova TD, Gainetdinov RR* (2020) Trace Amine-Associated Receptor 5 Provides Olfactory Input Into Limbic Brain Areas and Modulates Emotional Behaviors and Serotonin Transmission. *Front Mol Neurosci* 13: 18. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.00018>
202. *Белов ДР, Фесенко ЗС, Лакстыгал АМ, Гайнетдинов РР, Колодяжный СФ* (2018) Эффект агониста рецептора ТААР5 следовых аминов как модель шизофрении по данным электрокортикографии крыс. *Рос физиол журн им ИМ Сеченова* 104(11): 1275–1290 [*Belov DR, Fesenko ZS, Lakstygala AM, Gainetdinov RR, Kolodyazhnyi SF* (2020) Effects of a Trace Amine-Associated Receptor TAAR5 Agonist as a Model of Schizophrenia Using Electrocortigraphy Data from Rats. *Russ J Physiol* 104(11): 1275–1290. (In Russ)]. <https://doi.org/10.1134/s0869813918110023>
203. *Rutigliano G, Zucchi R* (2020) Molecular Variants in Human Trace Amine-Associated Receptors and Their Implications in Mental and Metabolic Disorders. *Cell Mol Neurobiol* 40(2): 239–255. <https://doi.org/10.1007/s10571-019-00743-y>
204. *Khattak NA, Sehgal SA, Bai Y, Deng Y* (2017) Structure modeling and molecular docking studies of schizophrenia candidate genes, synapsins 2 (SYN2) and trace amino acid receptor (TAAR6). In: *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*: 291–301. https://doi.org/10.1007/978-3-319-59575-7_26
205. *Johansson EM, Bouchet D, Tamouza R, Ellul P, Morr AS, Avignone E, Germi R, Leboyer M, Perron H, Groc L* (2020) Human endogenous retroviral protein triggers deficit in glutamate synapse maturation and behaviors associated with psychosis. *Sci Advanc* 6(29):eabc0708. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abc0708>
206. *Breier A, Buchanan RW, D'Souza D, Nuechterlein K, Marder S, Dunn W, Preskorn S, Macaluso M, Wurfel B, Maguire G, Kakar R, Highum D, Hoffmeyer D, Coskinas E, Litman R, Vohs JL, Radnovich A, Francis MM, Metzler E, Visco A, Mehdiyoun N, Yang Z, Zhang Y, Yolken RH, Dickerson FB* (2019) Herpes simplex virus 1 infection and valacyclovir treatment in schizophrenia:

- Results from the VISTA study. *Schizophr Res* 206: 291–299.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.11.002>
207. *Altamura AC, Buoli M, Pozzoli S* (2014): Comparison with schizophrenia. *Psychiatr Clin Neurosci* 68(1): 21–36.
<https://doi.org/10.1111/pcn.12089>
208. *Nettis MA, Pariante CM, Mondelli V* (2020) Early-Life Adversity, Systemic Inflammation and Comorbid Physical and Psychiatric Illnesses of Adult Life. *Current Topics Behav Neurosci* 44: 207–225.
https://doi.org/10.1007/7854_2019_89
209. *Trépanier MO, Hopperton KE, Mizrahi R, Mechawar N, Bazinet RP* (2016) Postmortem evidence of cerebral inflammation in schizophrenia: A systematic review. *Mol Psychiatry* 21(8): 1009–1026.
<https://doi.org/10.1038/mp.2016.90>
210. *Markkanen E, Meyer U, Dianov GL* (2016) Dna damage and repair in schizophrenia and autism: Implications for cancer comorbidity and beyond. *Int J Mol Sci* 17(6): 856.
<https://doi.org/10.3390/ijms17060856>
211. *Steullet P, Cabungcal JH, Monin A, Dwir D, O'Donnell P, Cuenod M, Do KQ* (2016) Redox dysregulation, neuroinflammation, and NMDA receptor hypofunction: A “central hub” in schizophrenia pathophysiology? *Schizophr Res* 176(1): 41–51.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.06.021>
212. *Cabungcal JH, Steullet P, Kraftsik R, Cuenod M, Do KQ* (2013) Early-life insults impair parvalbumin interneurons via oxidative stress: Reversal by N-acetylcysteine. *Biol Psychiatry* 73(6): 574–582.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.09.020>
213. *Зубарева ОЕ, Клименко ВМ* (2011) Повышение уровня провоспалительных цитокинов в раннем возрасте как фактор риска развития нервной и психической патологии. *Рос физиол журн им ИМ Сеченова* 97(10): 1048–1059 [*Zubareva OE, Klimenko VM* (2011) Elevation of proinflammatory cytokines level at early age as the risk factor of neurological and mental pathology development. *Russ J Physiol* 97(10): 1048–1059. (In Russ)].
214. *Pardo-de-Santayana G, Juncal-Ruiz M, Vázquez-Bourgon J, Riesco-Dávila L, Ortiz-García de la Foz V, Pelayo-Terán JM, López-Hoyos M, Crespo-Facorro B* (2021) Active psychosis and proinflammatory cytokines in first-episode of psychosis. *J Psychiatr Res* 134: 150–157.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.12.060>
215. *Rodrigues-Amorim D, Rivera-Baltanás T, Spuch C, Caruncho HJ, González-Fernández Á, Olivares JM, Agís-Balboa RC* (2018) Cytokines dysregulation in schizophrenia: A systematic review of psychoneuroimmune relationship. *Schizophr Res* 197: 19–33.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.11.023>
216. *Al-Asmari AK, Khan MW* (2014) Inflammation and schizophrenia: Alterations in cytokine levels and perturbation in antioxidative defense systems. *Human Exp Toxicol* 33(2): 115–122.
<https://doi.org/10.1177/0960327113493305>
217. *Upthegrove R, Khandaker GM* (2020) Cytokines, Oxidative Stress and Cellular Markers of Inflammation in Schizophrenia. *Current Topics Behav Neurosci* 44: 49–66.
https://doi.org/10.1007/7854_2018_88
218. *Piccioli P, Rubartelli A* (2013) The secretion of IL-1 β and options for release. *Seminars Immunol* 25(6): 425–429.
<https://doi.org/10.1016/j.smim.2013.10.007>
219. *Трофимов АН, Зубарева ОЕ, Шварц АП, Ищенко АМ, Клименко ВМ* (2014) Экспрессия генов FGF2 и TIMP1 в мозге взрослых крыс после введений интерлейкина-1 β в раннем постнатальном онтогенезе. *Рос физиол журн им ИМ Сеченова* 100(9): 1025–1037 [*Trofimov AN, Zubareva OE, Shvarc AP, Ishhenko AM, Klimenko VM* (2014) The administration of interleukin-1 β during early postnatal development impairs FGF2, but not TIMP1, mRNA expression in brain structures of adult rats. *Russ J Physiol* 100(9): 1025–1037. (In Russ)].
220. *Stapel B, Sieve I, Falk CS, Bleich S, Hilfiker-Kleiner D, Kahl KG* (2018) Second generation atypical antipsychotics olanzapine and aripiprazole reduce expression and secretion of inflammatory cytokines in human immune cells. *J Psychiatr Res* 105: 95–102.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.08.017>
221. *Giridharan V, Scaini G, Colpo GD, Doifode T, Pinjari OF, Teixeira AL, Petronilho F, Macêdo D, Quevedo J, Barichello T* (2020) Clozapine Prevents Poly (I:C) Induced Inflammation by Modulating NLRP3 Pathway in Microglial Cells. *Cells* 9(3): 577.
<https://doi.org/10.3390/cells9030577>
222. *Kindler J, Lim CK, Weickert CS, Boerrigter D, Galletly C, Liu D, Jacobs KR, Balzan R, Bruggemann J, O'Donnell M, Lenroot R, Guillemin GJ, Weickert TW* (2020) Dysregulation of kynurenine metabolism is related to proinflammatory cytokines, attention, and prefrontal cortex volume in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 25(11): 2860–2872.
<https://doi.org/10.1038/s41380-019-0401-9>

223. *Hunter CA, Jones SA* (2015) IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nature Immunol* 16(5): 448–457.
<https://doi.org/10.1038/ni.3153>
224. *Garcia-Rizo C, Fernandez-Egea E, Oliveira C, Justicia A, Bernardo M, Kirkpatrick B* (2012) Inflammatory markers in antipsychotic-naïve patients with nonaffective psychosis and deficit vs. nondeficit features. *Psychiatr Res* 198(2): 212–215.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.08.014>
225. *Kluge M, Schuld A, Schacht A, Himmerich H, Dalal MA, Wehmeier PM, Hinze-Selch D, Kraus T, Dittmann RW, Pollmächer T* (2009) Effects of clozapine and olanzapine on cytokine systems are closely linked to weight gain and drug-induced fever. *Psychoneuroendocrinology* 34(1): 118–128.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.08.016>
226. *Juncal-Ruiz M, Riesco-Dávila L, Ortiz-García de la Foz V, Martínez-García O, Ramírez-Bonilla M, Oejo-Viñals JG, Leza JC, López-Hoyos M, Crespo-Facorro B* (2018) Comparison of the anti-inflammatory effect of aripiprazole and risperidone in 75 drug-naïve first episode psychosis individuals: A 3 months randomized study. *Schizophr Res* 202: 226–233.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.06.039>
227. *Seki Y, Kato TA, Monji A, Mizoguchi Y, Horikawa H, Sato-Kasai M, Yoshiga D, Kanba S* (2013) Pretreatment of aripiprazole and minocycline, but not haloperidol, suppresses oligodendrocyte damage from interferon- γ -stimulated microglia in co-culture model. *Schizophr Res* 151(1–3): 20–28.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.09.011>
228. *Romeo B, Brunet-Lecomte M, Martelli C, Benyamina A* (2018) Kinetics of cytokine levels during antipsychotic treatment in schizophrenia: A meta-Analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 21(9): 828–836.
<https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy062>
229. *Hayley S, Wall P, Anisman H* (2002) Sensitization to the neuroendocrine, central monoamine and behavioural effects of murine tumor necrosis factor- α : Peripheral and central mechanisms. *Eur J Neurosci* 15(6): 1061–1076.
<https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2002.01936.x>
230. *Ajami A, Abedian F, Hamzeh Hosseini S, Akbarian E, Alizadeh-Navaei R, Taghipour M* (2014) Serum TNF- α , IL-10 and IL-2 in schizophrenic patients before and after treatment with risperidone and clozapine. *Iran J Immunol: IJI* 11(3): 200–209.
231. *Faisal IM, Almukhtar HM, Merkhan MM, Alobaidi RW* (2019) Comparative anti-inflammatory effect of risperidone versus olanzapine in schizophrenic patients. *Indian J Publ Health Res Develop* 10(8): 964–969.
<https://doi.org/10.5958/0976-5506.2019.02019.9>
232. *Maurer M, von Stebut E* (2004) Macrophage inflammatory protein-1. *Int J Biochem Cell Biol* 36(10): 1882–1886.
<https://doi.org/10.1016/j.biocel.2003.10.019>
233. *Vidal PM, Pacheco R* (2020) The Cross-Talk Between the Dopaminergic and the Immune System Involved in Schizophrenia. *Front Pharmacol* 11: 394.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00394>
234. Müller N, Weidinger E, Leitner B, Schwarz MJ (2016) In: *The Neurobiology of Schizophrenia*. Eds Abel T, Nickl-Jockschat T. Acad Press: 179–193.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801829-3.00019-7>
235. *Müller N* (2018) Inflammation in schizophrenia: Pathogenetic aspects and therapeutic considerations. *Schizophr Bull* 44(5): 973–982.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sby024>
236. *Костюкова АБ, Мосолов СН* (2013). Нейровоспалительная гипотеза шизофрении и некоторые новые терапевтические подходы. *Совр терапия псих расстройств* (4): 8–17 [Kostyukova AB, Mosolov SN (2013) Neuroinflammatory hypothesis of schizophrenia and new therapeutical approaches. *Sovrem ter psih rasstrojstv* (Current Therapy of Mental Disorders) (4): 8–17. (In Russ)].
237. *Mongan D, Ramesar M, Föcking M, Cannon M, Cotter D* (2020) Role of inflammation in the pathogenesis of schizophrenia: A review of the evidence, proposed mechanisms and implications for treatment. *Early Interv Psychiatry* 14(4): 385–397.
<https://doi.org/10.1111/eip.12859>
238. *Rodríguez B, Nani JV, Almeida PGC, Brietzke E, Lee RS, Hayashi MAF* (2020) Neuropeptides and oligopeptidases in schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev* 108: 679–693.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.11.024>
239. *Tschumi CW, Beckstead MJ* (2018) Neutensin speeds inhibition of dopamine neurons through temporal modulation of GABAA and GABAB receptor-mediated synaptic input. *Neuropharmacology* 131: 414–423.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.01.004>

240. Singh S, Khanna D, Kalra S (2020) Role of Neurochemicals in Schizophrenia. *Current Psychopharmacol* 9(2): 144–161. <https://doi.org/10.2174/2211556009666200401150756>
241. Borroto-Escuela DO, Pintsuk J, Schäfer T, Friedland K, Ferraro L, Tanganelli S, Liu F, Fuxe K (2016) Multiple D2 heteroreceptor complexes: new targets for treatment of schizophrenia. *Ther Adv Psychopharmacol* 6(2): 77–94. <https://doi.org/10.1177/2045125316637570>
242. Woodworth HL, Brown JA, Batchelor HM, Bugescu R, Leininger GM (2018) Determination of neurotensin projections to the ventral tegmental area in mice. *Neuropeptides* 68: 57–74. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2018.02.003>
243. Kost NV, Meshavkin VK, Khashaba EY, Sokolov OY, Voevodina ME, Zolotarev YA, Andreeva LA, Myasoedov NF (2014) Neurotensin-like peptides as potential antipsychotics: modulation of the serotonin system. *Bull Exp Biol Med* 157(6): 738–741. <https://doi.org/10.1007/s10517-014-2656-0>
244. Moustafa SR, Al-Rawi KF, Stoyanov D, Al-Dujaili AH, Supasitthumrong T, Al-Hakeim HK, Maes M (2020) The Endogenous Opioid System in Schizophrenia and Treatment Resistant Schizophrenia: Increased Plasma Endomorphin 2, and κ and μ Opioid Receptors Are Associated with Interleukin-6. *Diagnostics (Basel)* 10(9):633. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10090633>
245. Hu M, Zheng P, Xie Y, Boz Z, Yu Y, Tang R, Jones A, Zheng K, Huang XF (2018) Propionate Protects Haloperidol-Induced Neurite Lesions Mediated by Neuropeptide Y. *Front Neurosci* 12: 743. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00743>
246. Gulliver D, Werry E, Reekie TA, Katte TA, Jorgensen W, Kassiou M (2019) Targeting the Oxytocin System: New Pharmacotherapeutic Approaches. *Trends Pharmacol Sci* 40(1): 22–37. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.11.001>
247. Vyas P, Hwang BJ, Brasic JR (2020) An evaluation of lumateperone tosylate for the treatment of schizophrenia. *Expert Opinion Pharmacother* 21 (2): 139–145. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1695778>

Pharmacological Targets and the Mechanism of Action of Antipsychotic Agents in the Framework of the Neurochemical Theory of the Pathogenesis of Schizophrenia

K. Y. Kalitin^{a, b}, A. A. Spasov^{a, b}, O. Y. Mukha^{a, *}, G. V. Pridvorov^{a, b}, and V. A. Lipatov^a

^aDepartment of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

^bScientific Center for Innovative Drugs, Volgograd, Russian Federation

*e-mail: olay.myha14@gmail.com

Schizophrenia is associated with neurochemical, morphological, bioelectrical and behavioral changes that make up the system of mutually complementary pathophysiological theories. In this paper, we review the neurochemical theory of the pathogenesis of schizophrenia from the standpoint of neuropsychopharmacology in order to explain and understand the mechanism of action of antipsychotic drugs. The relationship between neurochemical, genetic and immunological factors for schizophrenia is described. The paper provides up-to-date information on ligands, receptor targets and secondary messengers that are involved in the pathogenesis of schizophrenia and psychosis with a detailed explanation of their physiological role and their connections at the neurochemical, anatomical, functional and effector levels of the brain connective organization.

Keywords: schizophrenia, antipsychotic drugs, neuroleptics, neuropsychopharmacology, dopamine, serotonin, glutamate, cytokines, neuropeptid