

Фармакологические модели шизофрении у животных, применимые для изучения нейролептиков

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

¹ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

² Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия

Аннотация. Шизофрения является хроническим психоневрологическим заболеванием, включающим широкий спектр нейрохимических, морфологических, биоэлектрических и поведенческих изменений. Понимание механизмов шизофрении и психоза не удается в полной мере получить в клинических исследованиях на людях. По этой причине моделирование шизофрении осуществляется на животных. Ни одна из существующих лабораторных моделей не воспроизводит все многообразие форм и проявлений шизофрении, тем не менее критические аспекты патогенеза можно изучить экспериментально. В настоящем обзоре литературы обобщены особенности, преимущества и ограничения основных фармакологических моделей шизофрении у животных (включая методику материнской иммунной активации). Они активно применяются для доклинической оценки антипсихотических препаратов, позволяя анализировать вовлеченность медиаторных систем дофамина, глутамата, серотонина и др. Также в обзор включены модели, основанные на теории нарушения развития нервной системы, включая материнскую иммунную активацию с использованием бактериального эндотоксина липополисахарида и инфекционных агентов. В зависимости от модели будут преобладать позитивные, негативные или когнитивные симптомы шизофрении. Лучшее понимание сильных и слабых сторон модели, а также возможностей их комбинирования позволяет повысить эффективность поиска новых нейролептиков, изучения их антипсихотической активности и последующей экстраполяции полученных результатов с животных на человека.

Ключевые слова: шизофрения, психоз, модели шизофрении, поведенческие тесты, нейролептики, антипсихотические препараты

REVIEW ARTICLES

Review article

Pharmacological animal models of schizophrenia for antipsychotic drug discovery and development

K.Y. Kalitin^{1,2}, A.A. Spasov^{1,2}, O.Y. Mukha^{1✉}, G.V. Pridvorov^{1,2}

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

² Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia

Abstract. Schizophrenia is a chronic psychoneurological condition that encompasses a wide variety of neurochemical, morphological, bioelectrical and behavioural changes. Comprehension of the mechanisms underlying schizophrenia and psychosis cannot be fully acquired in clinical studies with humans. For this reason, a number of experimental animal models of schizophrenia have been developed. Although none of the existing models of schizophrenia fully reproduces the complete spectrum of schizophrenia, critical aspects of pathology processes can be experimentally recapitulated. In this review we summarise the pathological features, advantages and limitations of the major pharmacological animal models of schizophrenia, including maternal immune activation. Commonly used pharmacological models of schizophrenia are useful for the preclinical evaluation of antipsychotic drugs and involve the dysfunction of various neurotransmitter systems, including dopamine, glutamate, serotonin. The review also describes maternal immune activation and neurodevelopmental rat models of schizophrenia. Positive, negative, and cognitive symptoms vary in degree and combination depending on the type of model used. A greater understanding of the strengths and weaknesses of various animal models of schizophrenia and the use of more than one model to evaluate antipsychotic activity would help to improve the efficiency of the drug discovery process and therapy translation from preclinical studies to patients.

Keywords: schizophrenia, psychosis, animal model, behavioural tests, neuroleptics, antipsychotic drugs

ВВЕДЕНИЕ

Шизофрения является полиморфным психическим расстройством, которое характеризуется прогрессирующим распадом личности. Заболевание способно привести

к инвалидизации человека, нарушению его дееспособности и, в некоторых случаях, повышению социальной опасности [1]. В России шизофрения внесена в Перечень социально значимых заболеваний на основании Постановления

Правительства РФ от 1 декабря 2004 г. № 715 «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих». Распространенность шизофрении в мире составляет около 1 % [2]. При этом у более 50 % пациентов не удается достигнуть должного терапевтического эффекта даже при использовании комплексной антипсихотической терапии.

Современная стратегия доклинического исследования веществ с антипсихотической активностью в первую очередь предполагает проведение испытаний на моделях с животными [3]. Основная проблема связана со сложностью этиопатогенеза шизофрении и многообразием ее форм, что затрудняет процесс моделирования, поскольку каждая отдельная методика только в определенной мере воспроизводит состояние шизофрении у человека.

В зависимости от патогенетических механизмов течение шизофрении может принимать различные формы, которые характеризуются по трем измерениям [4–6]:

1) позитивная симптоматика (параноидальный бред, галлюцинации, неадекватное поведение, расстройство ассоциативного процесса);

2) негативная симптоматика (аффективное уплощение, апатия, алогия, ангедония, асоциальность, абулия);

3) когнитивный дефицит (нарушения внимания, дефицит рабочей памяти, нарушение исполнительных функций мозга).

Цель антипсихотической терапии при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра состоит в снижении тяжести позитивных симптомов, а также смягчении негативной симптоматики и когнитивных нарушений. Последние два типа симптомов поддаются коррекции значительно сложнее [7].

При использовании экспериментальных моделей также следует учитывать, что внешние проявления психоза у людей и у животных могут различаться. Согласно критериям Мак-Кинни и Банни [8], животные модели могут репрезентировать состояние шизофрении человека, если имеет место:

- сходство индуцирующих условий;
- сходство поведенческих девиаций (и других фенотипических черт);
- сходство основных нейробиологических механизмов;
- обратимость при введении антипсихотических средств.

В обзоре приводятся актуальные сведения, преимущественно не представленные в отечественной литературе, по выбору фармакологических моделей шизофрении, включая методы материнской иммунной активации, а также подробно описаны тесты и методы интерпретации получаемых результатов.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

1. Фармакологические модели. Фармакологические модели шизофрении обладают достаточно высокими

прогностическими возможностями при оценке эффективности антипсихотических препаратов [9]. Фармакологическое воздействие, как правило, сопряжено с изменениями в функционировании нейротрансмиттерных систем.

Дофаминергические модели. Роль дофамина в развитии шизофрении связывают с гиперактивностью дофаминергических нейронов в мезолимбической системе (что приводит к развитию позитивных симптомов) и одновременно с недостатком дофамина в нейронах мезокортекса передней части лобных долей (что вызывает развитие негативных симптомов) [10].

Для моделирования шизофрении возможно использование дофамина или веществ, вызывающих сходные с дофамином эффекты – амфетамина и апоморфина. Механизм действия апоморфина связан с высокой степенью аффинности к D2-рецепторам, что приводит к формированию у лабораторных животных характерных симптомов шизофрении. Механизм действия амфетамина заключается в стимуляции высвобождения дофамина из везикул в синаптическую щель [11]. При моделировании шизофрении с помощью дофамина или дофаминергических соединений воспроизводится в первую очередь позитивная симптоматика.

В исследованиях выполняются подкожные инъекции крысам дофамина (2,5–5 мг/кг) или амфетамина (2,5–5 мг/кг) для индукции феномена «вертикализации», стереотипии, гиперактивности или нарушений импульсного ингибирования и латентного торможения [3].

Также дофамин и амфетамин могут использоваться в прогрессивно возрастающих дозах для развития хронического психоза. В этом случае вещества инъецируются подкожно 3 раза в сутки на протяжении 4 дней по схеме, описанной в табл. [12].

Схема введения амфетамина и дофамина для развития хронического психоза, мг/кг

| Дни | Время введения | | |
|-----|----------------|-------|-------|
| | 8:00 | 14:00 | 18:00 |
| 1 | 1 | 2 | 3 |
| 2 | 3 | 4 | 5 |
| 3 | 5 | 6 | 7 |
| 4 | 7 | 8 | – |

Применение апоморфина для провокации психотических явлений возможно в трех вариантах [3]:

1. Формирование «вертикализации» у мышей в дозе 2–5 мг/кг подкожно.

2. Индукция стереотипного поведения у крыс (принюхивания, грызения или лизания). Применяются дозы 0,3–1 мг/кг подкожно.

3. Формирование у крыс жевательных движений при введении малых доз апоморфина (0,01–0,15 мг/кг подкожно).

Кроме того, предложен метод моделирования шизофрении с помощью введения крысам комбинации противопаркинсонических препаратов – леводопы (300 мг/кг) и карбидопы (30 мг/кг) [13].

Оценка изменений. Животное, которому был введен агонист дофаминовых рецепторов, будет проявлять характерную поведенческую активность – интенсивную стереотипию, которая проявляется в форме принюхивания, грызения или лизания. В качестве количественного показателя нередко оценивается латентный период до начала проявления стереотипного поведения. Введение нейролептиков подавляет стереотипию и пролонгирует латентный период [3]. Также может быть изучено влияние на преимпульсное ингибирование.

Серотонинергические модели. Установлено, что стимуляция серотонинергических нейронов дорсального ядра шва вызывает нарушение функций кортикальных нейронов [14, 15]. 5-HT_{2A}-рецепторы регулируют высвобождение таких медиаторов, как дофамин, норадреналин, ГАМК и ацетилхолин в коре головного мозга, лимбической системе и стриатуме [16]. Возбуждение 5-HT_{2C}-рецепторов приводит к торможению дофаминовой нейротрансмиссии в лимбической системе и кортикальной области. Некоторые атипичные антипсихотические препараты, такие как азенапин, клозапин и оланзапин, проявляют агонизм к 5-HT_{2C}-рецепторам [17].

Активация 5-HT_{2A} в медиальной префронтальной коре способствует снижению высвобождения дофамина, что влечет за собой развитие когнитивного дефицита и негативных симптомов [18, 19]. Большинство атипичных нейролептиков являются антагонистами 5-HT_{2A} [20], при этом выявлено, что некоторые 5-HT_{2A}-антагонисты также обладают анксиолитическими свойствами [21–23].

При введении лабораторным животным серотонина или агонистов серотониновых рецепторов, таких как диэтиламид D-лизергиновой кислоты (LSD) или метиллендиоксиметамфетамин (MDMA), наблюдается развитие симптомов шизофрении. Для моделирования шизофрении у крыс обычно используют диэтиламид лизергиновой кислоты в дозе 30–150 мг/кг внутривенно [18].

Альтернативным методом моделирования является внутрибрюшинное введение мышам 5-окситриптофана в дозе 300 мг/кг. После введения вещества наблюдаются резкие встряхивания головой, что является результатом активации серотониновых рецепторов. Данный феномен устраняется нейролептиками с центральным серотониноблокирующим действием [3].

Оценка изменений. Проводится тестирование когнитивных функций восприятия времени, в котором лабораторное животное обучают получать вознаграждение путем нажатия на рычаг через некоторое время после подачи условного сигнала. В результате обучения у животного возникает условный рефлекс,

связывающий нажатие на рычаг, через определенный промежуток времени после сигнала, с получением вознаграждения. В модели у животных происходит нарушение восприятия времени и, как следствие, подавление условного рефлекса [24].

Также стоит отметить, что диэтиламид лизергиновой кислоты и другие агонисты серотониновых рецепторов вызывают у животных снижение выраженности исследовательского поведения и увеличивают склонность к следованию известным маршрутам (стереотипному поведению), что можно оценить в тесте «открытого поля» [24].

Кроме того, агонисты 5-HT_{2A} увеличивают время адинамии у крыс в реакции условно-рефлекторного замиранья (trace fear conditioning test), которая позволяет оценить функцию ассоциативной памяти [24].

Рецепторы, ассоциированные со следовыми аминами (TAAR). Относительно новым способом моделирования шизофрении является использование агонистов TAAR5-рецепторов (триметиламина, α -NETA или N,N-диметиламина). Данная группа веществ повышает постсинаптическую чувствительность к моноаминам и выполняет функцию котрансмиттеров в нейромедиаторных системах [25]. На крысах α -NETA может применяться в дозе 3–5 мг/кг внутрибрюшинно [26]. Также для моделирования шизофрении возможно использование антагонистов TAAR1-рецепторов [27, 28].

Оценка изменений. Целесообразно выполнение тестов, перечисленных для дофаминергических и серотонинергических моделей шизофрении. Кроме того, в модели с использованием агонистов TAAR5-рецепторов может выполняться электрокортикография (ЭКoГ), где отмечается характерное изменение спектральной плотности мощности и пространственной синхронизации в гамма-диапазоне [26, 29]. Оценка действия антагонистов TAAR1-рецепторов возможна в тесте «открытое поле». У животных наблюдается существенное увеличение локомоторной активности [27].

Глутаматергические модели. Данная группа методов моделирования шизофрении основана на применении антагонистов NMDA-рецепторов, например, фенциклидина, дизоцилпина (МК-801) и кетамина. Эти соединения вызывают когнитивные, позитивные и негативные симптомы [12]. Особенно выражены когнитивные и негативные симптомы, что связывают с функцией NMDA-рецепторов в качестве детекторов совпадения пре- и постсинаптической активности [30]. NMDA-рецепторы играют ключевую роль в возбуждающей нейротрансмиссии, локальной ритмической активности и обеспечении синаптической пластичности, что, в свою очередь, сопряжено с когнитивными функциями мозга, сознанием и памятью [30].

Для моделирования шизофрении с помощью антагонистов NMDA-рецепторов лабораторным крысам интраперитонеально вводят 0,02 мг/кг дизоцилпина [31]

или 2 мг/кг фенциклидина [32]. Также допускается хроническое интраперитонеальное введение дизоцилина в дозе 0,5 мг/кг два раза в день на протяжении 14 дней [33]. Кетамин вводят внутривентриально в дозе 30 мг/кг на протяжении 10 дней, однако встречаются и другие варианты схем введения [34].

Оценка изменений. У животных развивается дефицит преимпульсного ингибирования [3]. Оценка состояния может проводиться по тесту социального взаимодействия, в котором уменьшается время контакта животных друг с другом, или по тесту распознавания объектов, где наблюдается снижение доли правильных выборов [35].

Также проводится тестирование внимания животных и скорости обработки информации. Перед введением антагонистов NMDA-рецепторов крыс обучают выполнять тест 5-CSRTT, суть которого состоит в получении вознаграждения за выбор правильного отверстия, после предъявления светового сигнала. После однократного введения NMDA-антагонистов происходит сокращение количества верных выборов. Параллельно оценивается скорость принятия решений, которая обычно снижается в представленной модели [13].

Помимо этого, целесообразно применение теста спонтанных альтернатив в Т- или Y-образном лабиринте, в ходе которого оценивается рабочая память грызунов, ухудшающаяся на фоне введения психотомиметических веществ [13].

2. Пренатальные модели нарушения развития нервной системы. Еще в 1980-х гг. было высказано предположение, что шизофрения является результатом нарушением развития нервной системы на ранних этапах онтогенеза. Доказательства этой теории проистекают из наблюдения за возрастающим риском развития психоза у потомства в зрелом возрасте после пренатальных осложнений, связанных с инфицированием беременных женщин или воздействием тератогенных факторов во время беременности. На данном основании были разработаны модели шизофрении, направленные на изменение процесса формирования нервной системы у лабораторных животных.

Метилазоксиметаноловая модель. Пренатальное формирование шизофрении индуцируется путем введения беременным самкам крыс метилазоксиметанола (ММ-Е17) на 16 или 17-й день развития плода. Данное соединение является нейротоксическим ДНК-алкилирующим агентом, который вызывает снижение плотности парвальбумин-положительных ГАМК-ергических интернейронов в медиодорсальном таламусе, гиппокампе, парагиппокампе и префронтальной коре [36, 37], а также нарушение в корково-кортикальной синаптической передаче, гипердофаминергию в стриатуме и изменение глутаматергической нейротрансмиссии в гиппокампе. Для этих целей внутривентриально вводится раствор метилазоксиметанола в дозе 22 мг/кг.

Оценка изменений. Морфологически наблюдается истончение гиппокампа, таламуса и префронтальной коры. Локомоторные эффекты амфетамина и скорость спонтанной активности дофаминергических нейронов в вентральной области покрышки усиливаются [38]. В тесте спонтанных альтернатив с лабиринтом выявляется дефицит рабочей пространственной памяти [39].

Модель материнской иммунной активации. Группа методов основана на введении беременным самкам крыс возбудителей инфекций, бактериальных эндотоксинов и других иммунотропных агентов.

Вирус гриппа человека. Инфицирование беременных мышшей вирусом гриппа человека способно привести к необратимым морфофункциональным дефектам развития мозга эмбрионов, которые в совокупности схожи с нарушениями при шизофрении. У грызунов развивается значительная атрофия головного мозга. В исследованиях наблюдают снижение количества рилин-положительных клеток в коре и гиппокампе, что может быть связано с нарушениями в стадии миграции нейроонтогенеза [40].

Оценка изменений. В постнатальном периоде регистрируют наличие поведенческого дефицита в социальном взаимодействии и исследовательском поведении в «открытом поле», а также ослабление преимпульсного ингибирования, что купируется введением клозапина и хлорпромазина [41, 42]. Нарушения памяти выявляются в тесте с Y-лабиринтом.

Активация материнского иммунитета бактериальным эндотоксином *липолисахаридом* может проводиться по протоколу Waterhouse и соавт. [43]. Эндотоксин вводится беременным крысам на 10–11-й дни гестации, что вызывает активацию микроглии, даунрегуляцию TGF- β 1 (особенно в зоне гиппокампа), угнетение пролиферации и нейрогенеза, дегенерацию кортикальных пирамидальных нейронов [44, 45].

Оценка изменений. Анализ когнитивных нарушений проводят с помощью: а) оценки селективного внимания в тесте латентного торможения [46]; б) оценки рабочей памяти в тесте поведения отставленного выбора по образцу (delayed matching-to-sample) и Y-образном лабиринте [47]; в) оценки сенсомоторного гейтинга в тесте преимпульсного ингибирования [48]. По всем тестам наблюдается снижение исследуемых показателей.

Изучение позитивной симптоматики включает в себя тест в темно-светлой камере [49] и оценку агрессивности при социальном взаимодействии [50].

Активация материнского и неонатального иммунитета выполняется *синтетической двухцепочечной РНК полирибоинозин-полирибоцитидиловой кислотой (Poly I:C)*, состоящей из гомополимеров инозиновых и цитидиновых нуклеотидов. Аналогичный молекулярный паттерн обнаруживается в циклах репликации различных вирусов [51]. Poly I:C вызывает воспалительную реакцию с активацией В-лимфоцитов,

выделением интерферона и регуляторного фактора интерферона 3 [52]. Эти сигнальные каскады в конечном счете приводят к выраженному цитокиновому отклику, который, в свою очередь, вызывает клеточные и молекулярные изменения во многих тканях, включая нейроны и нейроглию [53]. Впоследствии развивается дофаминергическая гиперактивность [54], расширение желудочков, истончение коры головного мозга и другие изменения, характерные для шизофрении.

Эксперимент выполняется путем внутривенного введения раствора Poly I:C беременным самкам крыс на 15-й день гестации [55]. Момент введения по различным данным может варьироваться от 9-го до 18-го дня беременности, при этом патофизиологические изменения могут существенно отличаться в зависимости от времени [56].

Оценка изменений. Осуществляется в поведенческих тестах с темно-светлой камерой, в тесте преимпульсного ингибирования, а также социального взаимодействия. Фармакологически оценивается отклик на введение амфетамина, МК-801, кетамина [57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Смоделированные психоневрологические нарушения, вызванные фармакологическим воздействием, отражают лишь отдельные этиопатогенетические аспекты шизофрении. Модель шизофрении на животных считается адекватной, если удовлетворяются критерии сходства индуцирующих факторов, фенотипических признаков и нейробиологических механизмов у данной модели и заболевания человека, а также имеет место частичная или полная обратимость возникающих отклонений после введения антипсихотических препаратов.

Наблюдаемые в модели нарушения проявляются в разных формах, среди которых можно выделить нейрохимические, морфологические, электрофизиологические и поведенческие изменения. Следует учитывать, что отдельные симптомы, эпидемиологические или патофизиологические особенности шизофрении не являются патогномоничными, поэтому требуется проведение их комплексной оценки и интерпретации. Рациональный подход к выбору модели, с учетом ее патофизиологических и нейрохимических особенностей, а также стратегия комбинирования различных факторов предрасположенности и стрессогенного воздействия позволяет повысить адекватность модели и увеличить эффективность исследований фармакологических свойств антипсихотических веществ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Kiraz S., Demir E. Global scientific outputs of schizophrenia publications from 1975 to 2020: a bibliometric analysis. *Psychiatric Quarterly*. 2021;92(4):1725–1744.

2. Stilo S.A., Murray R.M. The epidemiology of schizophrenia: replacing dogma with knowledge. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2022;12(3):305–315.

3. Методические рекомендации по изучению нейролептической активности лекарственных средств. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Под ред. А.Н. Миронова и др. Ч. 1. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.

4. Birnbaum R., Weinberger D.R. Genetic insights into the neurodevelopmental origins of schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience*. 2017;18(12):727–740.

5. Bliksted V. et al. The effect of positive symptoms on social cognition in first-episode schizophrenia is modified by the presence of negative symptoms. *Neuropsychology*. 2017;31(2):209.

6. Marder S.R., Galderisi S. The current conceptualization of negative symptoms in schizophrenia. *World Psychiatry*. 2017;16(1):14–24.

7. Piper B.J., Alinea A.A., Wroblewski J.R. et al. A quantitative and narrative evaluation of Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics. *Pharmacy*. 2019;8(1):1. doi: 10.3390/pharmacy8010001.

8. McKinney W.T., Bunney W.E. Animal model of depression: I. Review of evidence: Implications for research. *Archives of general psychiatry*. 1969;21(2):240–248.

9. Hazani R., Lavidor M., Weller A. Treatments for Social Interaction Impairment in Animal Models of Schizophrenia: A Critical Review and Meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*. 2022.

10. Lindenmayer J., Nasrallah H., Pucci M. et al. A systematic review of psychostimulant treatment of negative symptoms of schizophrenia: challenges and therapeutic opportunities. *Schizophrenia research*. 2013;147(2-3):241–252. doi: 10.1016/j.schres.2013.03.019.

11. Fluyau D., Mitra P., Lorthe K. Antipsychotics for amphetamine psychosis. A systematic review. *Frontiers in psychiatry*. 2019;10:740.

12. Feifel D., Shilling P. D. Modeling schizophrenia in animals. Animal models for the study of human disease. *Academic Press*. Ch. 30. 2013:727–755.

13. Дорофейкова М. В., Кучер Е.О., Петрова Н.Н., Егоров А.Ю. Экспериментальные модели когнитивных нарушений при шизофрении. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2020;106(1):1325–1339. doi: 10.31857/S0869813920110059.

14. Eggers A. E. Extending David Horrobin's membrane phospholipid theory of schizophrenia: Overactivity of cytosolic phospholipase A2 in the brain is caused by overdrive of coupled serotonergic 5HT2A/2C receptors in response to stress. *Medical Hypotheses*. 2012;79(6):740–743.

15. Eggers A. E. A serotonin hypothesis of schizophrenia. *Medical hypotheses*. 2013;80(6):791–794.

16. Katzung B. G. Basic and clinical pharmacology 14th edition. McGraw Hill Professional. 2017:512.

17. Brunton L. L., Hilal-Dandan R., Knollmann B.C. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e New York. NY: McGraw-Hill. 2018:969–986.

18. De Gregorio D., Comai Stefano, Posa L., Gobbi G. d-Lysergic acid diethylamide (LSD) as a model of psychosis: mechanism of action and pharmacology. *International journal of molecular sciences*. 2016;17(11):1953. doi: 10.3390/ijms17111953.
19. Jalal B. The neuropharmacology of sleep paralysis hallucinations: serotonin 2A activation and a novel therapeutic drug. *Psychopharmacology*. 2018;235(11):3083–3091.
20. Aringhieri S., Carli M., Kolachalam S. et al. Molecular targets of atypical antipsychotics: From mechanism of action to clinical differences. *Pharmacology & Therapeutics*. 2018; 192:20–41. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.06.012.
21. Яковлев Д. С., Спасов А.А., Мальцев Д.В. и др. 5-HT_{2A}-антагонистическая активность С₂, N₉-дизамещенных имидазо [1, 2-А] бензимидазолов. *Сборник трудов научно-практической конференции профессорско-преподавательского коллектива, посвященной 80-летию Волгоградского государственного медицинского университета*. Волгоград, 2015:54–56.
22. Спасов А.А., Диваева Л.Н., Мальцев Д.В. и др. Анксиолитический потенциал нового ряда производных диазепинобензимидазола. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2018;3(67):19–23. doi: 10.19163/1994-9480-2021-1(77)-131-136.
23. Спасов А.А., Яковлев Д.С., Мальцев Д.В. и др. Нейротоксикологический профиль 5-HT_{2A}-антагониста производного имидазобензимидазола. *Токсикологический вестник*. 2019;1(154):23–28. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2019-1-23-28>.
24. Hanks J.B., González-Maeso J. Animal models of serotonergic psychedelics. *ACS chemical neuroscience*. 2013;4(1):33–42.
25. Burchett S.A., Hicks T. The mysterious trace amines: protean neuromodulators of synaptic transmission in mammalian brain. *Progress in neurobiology*. 2006;79(5-6):223–246.
26. Белов Д.Р., Фесенко З.С., Лакстыгал А.М. и др. Эффект агониста рецептора TAAR5 следовых аминов как модель шизофрении по данным электрокортикографии крыс. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2018;104(11): 1275–1290. <https://doi.org/10.1134/S086981391811002X>.
27. Lam V.M., Mielnik C.A., Baimel C. et al. Behavioral effects of a potential novel TAAR1 antagonist. *Frontiers in pharmacology*. 2018;9:953.
28. Муртазина Р.З., Гайнетдинов Р. Р. Трансгенные животные в экспериментальной фармакологии: фокус на рецепторах следовых аминов. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2019;105(11):1373–1380.
29. Белов Д.Р. и др. Влияние следовых аминов на мозг крыс по параметрам гамма-ритма. *Материалы XXIII съезда Физиологического общества им. И.П. Павлова с международным участием*. 2017:744–746.
30. Lee G., Zhou Y. NMDAR hypofunction animal models of schizophrenia. *Frontiers in molecular neuroscience*. 2019;12:185.
31. Braun I. et al. Alterations of hippocampal and prefrontal GABAergic interneurons in an animal model of psychosis induced by NMDA receptor antagonism. *Schizophrenia research*. 2007;97(1-3):254–263.
32. Idris N. et al. Sertindole improves sub-chronic PCP-induced reversal learning and episodic memory deficits in rodents: involvement of 5-HT₆ and 5-HT_{2A} receptor mechanisms. *Psychopharmacology*. 2010;208(1):23–36.
33. Vöikar V. et al. Apomorphine-induced behavioural sensitization in rats: individual differences, role of dopamine and NMDA receptors. *European Neuropsychopharmacology*. 1999;9(6):507–514.
34. Sanavi M.A. et al. Effects of clozapine and risperidone antipsychotic drugs on the expression of CACNA1C and behavioral changes in rat ‘Ketamine model of schizophrenia. *Neuroscience Letters*. 2022;770:136354.
35. Da Silva N. R. et al. Cannabidiol attenuates behavioral changes in a rodent model of schizophrenia through 5-HT_{1A}, but not CB1 and CB2 receptors. *Pharmacological Research*. 2020;156:104749.
36. Hradetzky E. et al. The methylazoxymethanol acetate (MAM-E17) rat model: molecular and functional effects in the hippocampus. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(2):364–377.
37. Modinos G. et al. Translating the MAM model of psychosis to humans. *Trends in neurosciences*. 2015;38(3):129–138.
38. Howe W.M. et al. MAM (E17) rodent developmental model of neuropsychiatric disease: disruptions in learning and dysregulation of nucleus accumbens dopamine release, but spared executive function. *Psychopharmacology*. 2015;232(21):4113–4127.
39. Kállai V. et al. Cognitive performance of the MAM-E17 schizophrenia model rats in different age-periods. *Behavioural Brain Research*. 2020;379:112345.
40. Kępińska A. et al. Schizophrenia and influenza at the centenary of the 1918–1919 Spanish influenza pandemic: mechanisms of psychosis risk. *Frontiers in psychiatry*. 2020;11:72.
41. Meehan C. et al. Effects of immune activation during early or late gestation on schizophrenia-related behaviour in adult rat offspring. *Brain, behavior, and immunity*. 2017;63:8–20.
42. Choudhury Z., Lennox B. Maternal Immune Activation and Schizophrenia – Evidence for an Immune Priming Disorder. *Frontiers in Psychiatry*. 2021;12:585742.
43. Waterhouse U. et al. Nicotine ameliorates schizophrenia-like cognitive deficits induced by maternal LPS exposure: a study in rats. *Disease models & mechanisms*. 2016;9(10):1159–1167.
44. Graciarena M., Depino A.M., Pitossi F.J. Prenatal inflammation impairs adult neurogenesis and memory related behavior through persistent hippocampal TGFβ1 downregulation. *Brain, behavior, and immunity*. 2010;24(8):1301–1309.
45. Ben-Azu B. et al. Morin decreases cortical pyramidal neuron degeneration via inhibition of neuroinflammation in mouse model of schizophrenia. *International Immunopharmacology*. 2019;70:338–353.
46. Weiner I. The “two-headed” latent inhibition model of schizophrenia: modeling positive and negative symptoms and their treatment. *Psychopharmacology*. 2003;169(3):257–297.
47. Park S., Gooding D.C. Working memory impairment as an endophenotypic marker of a schizophrenia diathesis. *Schizophrenia Research: Cognition*. 2014;1(3):127–136.

48. De Koning M.B. et al. Pre-pulse inhibition and striatal dopamine in subjects at an ultra-high risk for psychosis. *Journal of Psychopharmacology*. 2014;28(6):553–560.

49. Chocyk A. et al. Early-life stress affects the structural and functional plasticity of the medial prefrontal cortex in adolescent rats. *European Journal of Neuroscience*. 2013;38(1):2089–2107.

50. Bator E. et al. Adolescent environmental enrichment prevents the emergence of schizophrenia-like abnormalities in a neurodevelopmental model of schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*. 2018;28(1):97–108.

51. Lester S.N., Li K. Toll-like receptors in antiviral innate immunity. *Journal of molecular biology*. 2014;426(6):1246–1264.

52. Takeda K., Akira S. Toll-like receptors in innate immunity. *International immunology*. 2005;17(1):1–14.

53. Deverman B.E., Patterson P.H. Cytokines and CNS development. *Neuron*. 2009;64(1):61–78.

54. Kahn R.S., Sommer I.E., Murray R.M. et al. Schizophrenia. *Nature Reviews Disease Primers*. 2015:15067.

55. Mattei D. et al. Minocycline rescues decrease in neurogenesis, increase in microglia cytokines and deficits in sensorimotor gating in an animal model of schizophrenia. *Brain, behavior, and immunity*. 2014;38:175–184.

56. Haddad F.L., Patel S.V., Schmid S. Maternal immune activation by Poly I: C as a preclinical model for neurodevelopmental disorders: a focus on autism and schizophrenia. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2020;113:546–567.

57. Ковалев Г.В., Сажин В.А., Кулешова И.П. Фармакологическая коррекция нарушенной кетамином пространственной памяти крыс. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1990;110(12):618–620.

REFERENCES

1. Kiraz S., Demir E. Global scientific outputs of schizophrenia publications from 1975 to 2020: a bibliometric analysis. *Psychiatric Quarterly*. 2021;92(4):1725–1744.

2. Stilo S.A., Murray R.M. The epidemiology of schizophrenia: replacing dogma with knowledge. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2022;12(3):305–315.

3. Guidelines for the Study of Antipsychotic Activity of Drugs. Nonclinical Drug Study Guidelines. Ed A.N. Mironov et al. Part. 1. Moscow, Grif i K, 2012. 944 p. (In Russ.).

4. Birnbaum R., Weinberger D.R. Genetic insights into the neurodevelopmental origins of schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience*. 2017;18(12):727–740.

5. Bliksted V. et al. The effect of positive symptoms on social cognition in first-episode schizophrenia is modified by the presence of negative symptoms. *Neuropsychology*. 2017;31(2):209.

6. Marder S.R., Galderisi S. The current conceptualization of negative symptoms in schizophrenia. *World Psychiatry*. 2017;16(1):14–24.

7. Piper B.J., Alinea A.A., Wroblewski J.R. et al. A quantitative and narrative evaluation of Goodman and

Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics. *Pharmacy*. 2019;8(1):1. doi: 10.3390/pharmacy8010001.

8. McKinney W.T., Bunney W.E. Animal model of depression: I. Review of evidence: Implications for research. *Archives of general psychiatry*. 1969;21(2):240–248.

9. Hazani R., Lavidor M., Weller A. Treatments for Social Interaction Impairment in Animal Models of Schizophrenia: A Critical Review and Meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*. 2022.

10. Lindenmayer J., Nasrallah H., Pucci M. et al. A systematic review of psychostimulant treatment of negative symptoms of schizophrenia: challenges and therapeutic opportunities. *Schizophrenia research*. 2013;147(2-3):241–252. doi: 10.1016/j.schres.2013.03.019.

11. Fluyau D., Mitra P., Lorthe K. Antipsychotics for amphetamine psychosis. A systematic review. *Frontiers in psychiatry*. 2019;10:740.

12. Feifel D., Shilling P. D. Modeling schizophrenia in animals. Animal models for the study of human disease. Academic Press. Ch. 30. 2013:727–755.

13. Dorofejkova M.V., Kucher E.O., Petrova N.N., Egorov A.Yu. Animal models of cognitive impairment in schizophrenia. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova = Russian Journal of Physiology*. 2020;106(1):1325–1339. (In Russ.) doi: 10.31857/S0869813920110059.

14. Eggers A. E. Extending David Horrobin's membrane phospholipid theory of schizophrenia: Overactivity of cytosolic phospholipase A2 in the brain is caused by overdrive of coupled serotonergic 5HT2A/2C receptors in response to stress. *Medical Hypotheses*. 2012;79(6):740–743.

15. Eggers A. E. A serotonin hypothesis of schizophrenia. *Medical hypotheses*. 2013;80(6):791–794.

16. Katzung B. G. Basic and clinical pharmacology 14th edition. *McGraw Hill Professional*. 2017:512.

17. Brunton L. L., Hilal-Dandan R., Knollmann B.C. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e New York. NY: McGraw-Hill. 2018:969–986.

18. De Gregorio D., Comai Stefano, Posa L., Gobbi G. d-Lysergic acid di-ethylamide (LSD) as a model of psychosis: mechanism of action and pharmacology. *International journal of molecular sciences*. 2016;17(11):1953. doi: 10.3390/ijms17111953.

19. Jalal B. The neuropharmacology of sleep paralysis hallucinations: serotonin 2A activation and a novel therapeutic drug. *Psychopharmacology*. 2018;235(11):3083–3091.

20. Aringhieri S., Carli M., Kolachalam S. et al. Molecular targets of atypical antipsychotics: From mechanism of action to clinical differences. *Pharmacology & Therapeutics*. 2018;192:20–41. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.06.012.

21. Yakovlev D.S., Spasov A.A., Maltsev D.V. et al. 5-HT2A-antagonistic activity of S2, N9-disubstituted imidazo [1, 2-A] benzimidazoles. *Sbornik trudov nauchno-prakticheskoi konferentsii professorsko-prepodavatel'skogo kolektiva, posvyashchennoi 80-letiyu Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = A collection of works of a scientific and practical conference of the faculty dedicated to the 80th*

anniversary of Volgograd State Medical University. Volgograd, 2015:54–56. (In Russ.).

22. Spasov A.A., Divaeva L.N., Maltsev D.V., etc. Anxiolytic potential of a new series of diazepamobenzimidazole derivatives. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2018;3(67):19–23. (In Russ.) doi: 10.19163/1994-9480-2021-1(77)-131-136.

23. Spasov A.A., Jakovlev D.S., Malcev D.V. et al. Neurotoxicological profile of 5-HT_{2A}-antagonist of imidazobenzimidazole derivative. *Toksikologicheskii vestnik = Toxicological Review*. 2019;1(154):23–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2019-1-23-28>.

24. Hanks J.B., González-Maeso J. Animal models of serotonergic psychedelics. *ACS chemical neuroscience*. 2013;4(1):33–42.

25. Burchett S.A., Hicks T. The mysterious trace amines: protean neuromodulators of synaptic transmission in mammalian brain. *Progress in neurobiology*. 2006;79(5-6):223–246.

26. Belov D.R., Fesenko Z.S., Lakstygala A.M. et al. The effects of TAAR5 trace amines receptor agonists as a model of schizophrenia based on ECOG data in rats. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova = Russian Journal of Physiology*. 2018;104(11):1275–1290. (In Russ.) <https://doi.org/10.1134/S086981391811002X>.

27. Lam V.M., Mielnik C.A., Baimel C. et al. Behavioral effects of a potential novel TAAR1 antagonist. *Frontiers in pharmacology*. 2018;9:953.

28. Murtazina R.Z., Gajnetdinov R.R. Transgenic animal models in experimental pharmacology: focus on trace amine-associated receptors. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova = Russian Journal of Physiology*. 2019;105(11):1373–1380. (In Russ.).

29. Belov D. R., Fesenko Z. S., Kolodjzhnyj S.F., Gajnetdinov R.R. Influence of trace amines on rats brain on gamma-rhythm parameters. *Materialy XXIII s'ezda Fiziologicheskogo obshchestva im. I.P. Pavlova s mezhdunarodnym uchastiem = Materials of the XXIII Congress of the Pavlov Physiological Society with International Participation*. 2017:744–746. (In Russ.).

30. Lee G., Zhou Y. NMDAR hypofunction animal models of schizophrenia. *Frontiers in molecular neuroscience*. 2019;12:185.

31. Braun I. et al. Alterations of hippocampal and prefrontal GABAergic interneurons in an animal model of psychosis induced by NMDA receptor antagonism. *Schizophrenia research*. 2007;97(1-3):254–263.

32. Idris N. et al. Sertindole improves sub-chronic PCP-induced reversal learning and episodic memory deficits in rodents: involvement of 5-HT₆ and 5-HT_{2A} receptor mechanisms. *Psychopharmacology*. 2010;208(1):23–36.

33. Vöikar V. et al. Apomorphine-induced behavioural sensitization in rats: individual differences, role of dopamine and NMDA receptors. *European Neuropsychopharmacology*. 1999;9(6):507–514.

34. Sanavi M.A. et al. Effects of clozapine and risperidone antipsychotic drugs on the expression of CACNA1C and behavioral changes in rat 'Ketamine model of schizophrenia'. *Neuroscience Letters*. 2022;770:136354.

35. Da Silva N. R. et al. Cannabidiol attenuates behavioral changes in a rodent model of schizophrenia through 5-HT_{1A}, but not CB1 and CB2 receptors. *Pharmacological Research*. 2020;156:104749.

36. Hradetzky E. et al. The methylazoxymethanol acetate (MAM-E17) rat model: molecular and functional effects in the hippocampus. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(2):364–377.

37. Modinos G. et al. Translating the MAM model of psychosis to humans. *Trends in neurosciences*. 2015;38(3):129–138.

38. Howe W.M. et al. MAM (E17) rodent developmental model of neuropsychiatric disease: disruptions in learning and dysregulation of nucleus accumbens dopamine release, but spared executive function. *Psychopharmacology*. 2015;232(21):4113–4127.

39. Kállai V. et al. Cognitive performance of the MAM-E17 schizophrenia model rats in different age-periods. *Behavioural Brain Research*. 2020;379:112345.

40. Kępińska A. et al. Schizophrenia and influenza at the centenary of the 1918–1919 Spanish influenza pandemic: mechanisms of psychosis risk. *Frontiers in psychiatry*. 2020;11:72.

41. Meehan C. et al. Effects of immune activation during early or late gestation on schizophrenia-related behaviour in adult rat offspring. *Brain, behavior, and immunity*. 2017;63:8–20.

42. Choudhury Z., Lennox B. Maternal Immune Activation and Schizophrenia – Evidence for an Immune Priming Disorder. *Frontiers in Psychiatry*. 2021;12:585742.

43. Waterhouse U. et al. Nicotine ameliorates schizophrenia-like cognitive deficits induced by maternal LPS exposure: a study in rats. *Disease models & mechanisms*. 2016;9(10):1159–1167.

44. Graciarena M., Depino A.M., Pitossi F.J. Prenatal inflammation impairs adult neurogenesis and memory related behavior through persistent hippocampal TGFβ1 downregulation. *Brain, behavior, and immunity*. 2010;24(8):1301–1309.

45. Ben-Azu B. et al. Morin decreases cortical pyramidal neuron degeneration via inhibition of neuroinflammation in mouse model of schizophrenia. *International Immunopharmacology*. 2019;70:338–353.

46. Weiner I. The “two-headed” latent inhibition model of schizophrenia: modeling positive and negative symptoms and their treatment. *Psychopharmacology*. 2003;169(3):257–297.

47. Park S., Gooding D.C. Working memory impairment as an endophenotypic marker of a schizophrenia diathesis. *Schizophrenia Research: Cognition*. 2014;1(3):127–136.

48. De Koning M.B. et al. Pre-pulse inhibition and striatal dopamine in subjects at an ultra-high risk for psychosis. *Journal of Psychopharmacology*. 2014;28(6):553–560.

49. Chocyk A. et al. Early-life stress affects the structural and functional plasticity of the medial prefrontal cortex in adolescent rats. *European Journal of Neuroscience*. 2013;38(1):2089–2107.

50. Bator E. et al. Adolescent environmental enrichment prevents the emergence of schizophrenia-like abnormalities in a neurodevelopmental model of schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*. 2018;28(1):97–108.

51. Lester S.N., Li K. Toll-like receptors in antiviral innate immunity. *Journal of molecular biology*. 2014;426(6):1246–1264.

52. Takeda K., Akira S. Toll-like receptors in innate immunity. *International immunology*. 2005;17(1):1–14.

53. Deverman B.E., Patterson P.H. Cytokines and CNS development. *Neuron*. 2009;64(1):61–78.

54. Kahn R.S., Sommer I.E., Murray R.M. et al. Schizophrenia. *Nature Reviews Disease Primers*. 2015:15067.

55. Mattei D. et al. Minocycline rescues decrease in neurogenesis, increase in microglia cytokines and deficits in sensorimotor gating in an animal model of schizophrenia. *Brain, behavior, and immunity*. 2014;38:175–184.

56. Haddad F.L., Patel S.V., Schmid S. Maternal immune activation by Poly I: C as a preclinical model for neurodevelopmental disorders: a focus on autism and schizophrenia. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2020;113:546–567.

57. Kovalev G.V., Sazhin V.A., Kuleshova I.P. Pharmacological correction of ketamine-impaired spatial memory of rats. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1990;110(12):618–620. (In Russ.).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация об авторах

Константин Юрьевич Калитин – кандидат медицинских наук, доцент; доцент кафедры фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет; научный сотрудник лаборатории экспериментальной фармакологии, Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия; kkonst8@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0079-853X>

Александр Алексеевич Спасов – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН; заведующий кафедрой фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет; заведующий лабораторией экспериментальной фармакологии, Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия; aaspasov@volgmed.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7185-4826>

Ольга Юрьевна Муха – студентка, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; olay.myha14@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0429-905X>

Глеб Васильевич Придворов – аспирант кафедры фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет; младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной фармакологии, Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия; gleb.pridvorov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8070-693X>

Статья поступила в редакцию 10.11.2022; одобрена после рецензирования 10.02.2023; принята к публикации 12.05.2023.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Konstantin Yu. Kalitin – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor; Associate Professor of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University; Researcher at the Laboratory of Experimental Pharmacology, Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia; kkonst8@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0079-853X>

Alexander A. Spasov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; Head of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University; Head of the Laboratory of Experimental Pharmacology, Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia; aaspasov@volgmed.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7185-4826>

Olga Yu. Mukha – student, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; olay.myha14@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0429-905X>

Gleb V. Pridvorov – Postgraduate student of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University; Junior Researcher at the Laboratory of Experimental Pharmacology, Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia; gleb.pridvorov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8070-693X>

The article was submitted 10.11.2022; approved after reviewing 10.02.2023; accepted for publication 12.05.2023.