



Check for updates

Обзоры

УДК 612.822.3

EDN GVDUFX

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2026-7-1-46-76>

Механизмы появления побочных эффектов и подходы к их ослаблению при лечении неврологических заболеваний

И. Г. Силькис ¹

¹Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН,
117485, Россия, Москва, ул. Бутлерова, д. 5а

Сведения об авторах

Изабелла Гершовна Силькис, SPIN-код: [7279-2039](#), Scopus AuthorID: [7004815840](#), ResearcherID: [AAB-9949-2021](#), ORCID: [0000-0002-7622-2684](#), e-mail: isa-silkis@mail.ru

Для цитирования: Силькис, И. Г. (2026) Механизмы появления побочных эффектов и подходы к их ослаблению при лечении неврологических заболеваний. *Интегративная физиология*, т. 7, № 1, с. 46–76. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2026-7-1-46-76> EDN GVDUFX

Получена 3 декабря 2025; прошла рецензирование 19 февраля 2026; принята 27 февраля 2026.

Финансирование: Работа поддержана средствами федерального бюджета в рамках государственного задания ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН (№1021062411613-6-3.1.4).

Права: © И. Г. Силькис (2026). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY 4.0.

Аннотация. Для неврологических заболеваний характерны изменения состава нейромодуляторов и функционирования нейронных сетей, состоящих из корковых и подкорковых структур. Одна из таких структур — клаустрем, реципрокно связанный со многими элементами сети. При системном введении лекарств побочные эффекты становятся результатом нежелательных изменений активности отдельных структур и, следовательно, всей сети. Для ослабления побочных эффектов необходимо понимать механизмы влияния нейромодуляторов на каждую из структур. Дано обоснование сходства механизмов функционирования цепей «кора — базальные ганглии — клаустрем — кора» и «кора — базальные ганглии — таламус — кора». Из предложенного нами унифицированного механизма влияния нейромодуляторов на функционирование таких цепей следует, что для улучшения двигательной активности и сенсорного восприятия при лечении болезней Паркинсона и Альцгеймера необходимо повысить активность нейронов таламуса, клаустрема и коры, но это может вызвать галлюцинации и бред. Их подавление при лечении психических расстройств может ухудшить двигательную активность. Из механизма следует, что для ослабления побочных эффектов необходимо избирательно воздействовать на рецепторы тех типов, плотность которых в коре невелика. В таком случае ее активность зависит в основном от степени ингибирования со стороны базальных ганглиев нейронов таламуса и клаустрема, проецирующихся в кору. С учетом известных данных о расположении рецепторов сделан вывод, что при лечении болезни Паркинсона антагонисты аденозиновых A2A- и серотониновых 5-HT2A-рецепторов могут способствовать ослаблению побочных эффектов леводопы. Антагонисты 5-HT2A-рецепторов в дополнение к типичным антипсихотикам могут ослабить галлюцинации и бред без двигательных нарушений. Этот вывод согласуется с клиническими данными об ослаблении побочных эффектов при использовании антагониста 5-HT2A-рецепторов пимавансерина и антагониста A2A-рецепторов истрадефиллина в дополнение к леводопе, а также атипичного антипсихотика арипипразола, обладающего антагонизмом к 5-HT2A-рецепторам. Предлагаемый подход может быть использован для целенаправленной разработки лекарств, минимизирующих побочные эффекты.

Ключевые слова: неврологические заболевания, побочные эффекты, нейромодуляторы, базальные ганглии, клаустрем, синаптическая пластичность

Mechanisms of side effects and approaches to their attenuation in the treatment of neurological diseases

I. G. Silkis ✉¹

¹Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences,
5A Butlerova Str., Moscow 117495, Russia

Authors

Isabella G. Silkis, SPIN: 7279-2039, Scopus AuthorID: 7004815840, ResearcherID: AAB-9949-2021, ORCID: 0000-0002-7622-2684, e-mail: isa-silkis@mail.ru

For citation: Silkis, I. G. (2026) Mechanisms of side effects and approaches to their attenuation in the treatment of neurological diseases. *Integrative Physiology*, vol. 7, no. 1, pp. 46–76. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2026-7-1-46-76> EDN GVDUFX

Received 3 December 2025; reviewed 19 February 2026; accepted 27 February 2026.

Funding: The study was supported by the federal budget of the Russian Federation as part of state-commissioned assignment to the Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the Russian Academy of Sciences (No. 1021062411613-6-3.1.4).

Copyright: © I. G. Silkis (2026). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY License 4.0.

Abstract. Neurological diseases are characterized by alterations in neuromodulator concentration and in the functioning of neural networks comprising cortical and subcortical structures. One such structure is the claustrum, which is reciprocally connected with many network elements and significantly influences network function. When drugs are administered systemically, side effects arise from undesirable changes in the activity of individual structures and, consequently, of the entire network. To attenuate side effects, it is necessary to understand the mechanisms by which medications influence each structure and their interactions. This paper provides a rationale for the similarity between the mechanisms underlying the cortico-basal ganglia-claustrum-cortical loops and the cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loops. A unified mechanism for the influence of various neuromodulators on the functioning of these loops has been proposed previously by the author. It follows from this mechanism that, in the treatment of Parkinson's and Alzheimer's diseases, enhancing neuronal activity in the thalamus, claustrum, and neocortex is necessary to improve motor activity and sensory perception. However, this may also induce hallucinations and delusions. Conversely, suppressing these neurons during the treatment of mental disorders may lead to disturbances in motor activity. The effects of neuromodulators on the functioning of these loops were analysed taking into account known data on the distribution of different receptor types on neurons within each structure. The results suggest that to reduce the severity of side effects, it is necessary to selectively target receptor types whose density in the cortex is relatively low, so that neocortical activity depends primarily on the degree of inhibition by the basal ganglia of neurons in the thalamus and claustrum that topographically project to the cortex. Specifically, in the treatment of Parkinson's disease with levodopa, the adjunctive use of adenosine A2A and serotonin 5-HT_{2A} receptor antagonists may reduce side effects. The addition of 5-HT_{2A} receptor antagonists to conventional antipsychotics to suppress hallucinations and delusions may reduce extrapyramidal side effects. These predictions of the proposed mechanism are consistent with clinical data showing that the 5-HT_{2A} receptor antagonist pimavanserin and the A2A receptor antagonist istradefylline suppress hallucinations and dyskinesia in patients with Parkinson's disease. The atypical antipsychotic aripiprazole, which also antagonizes 5-HT_{2A} receptors, reduces hallucinations and delusions in schizophrenia without causing significant movement disorders. The proposed mechanism not only explains the efficacy of existing drugs but may also guide the development of novel therapeutics with minimized side effects.

Keywords: neurological diseases, side effects, neuromodulators, basal ganglia, claustrum, synaptic plasticity

Введение

Неврологические заболевания связывают, в частности, с изменениями концентраций нейромодуляторов и последующими изменениями функционирования различных корковых и подкорковых структур, составляющих сложные нейронные сети. Поскольку системное введение лекарственных препаратов различным образом

влияет на активность каждой из структур в сети, меняя характер их взаимодействия, это может приводить к нежелательным побочным эффектам. Например, при лечении болезни Паркинсона (БП) с помощью дофаминергических препаратов или антагонистов мускариновых рецепторов могут возникать галлюцинации (Kato et al. 2024; Perry, Perry 1995). Хотя психоз при БП традиционно рассматривался как явление,

вызываемое дофаминергическими препаратами, факторы, присущие самому процессу заболевания, также вызывают галлюцинации и бред. При БП с проявлениями деменции может быть связана дисфункция не только дофаминергической, но также холинергической, норадренергической и серотонинергической систем (Williams-Gray et al. 2006). Это обстоятельство указывает на то, что при лечении БП следует воздействовать на разные нейротрансмиттерные системы. В настоящее время терапевтическое вмешательство при когнитивных и поведенческих симптомах БП сосредоточено на двух основных группах препаратов: ингибиторах холинэстеразы и атипичных антипсихотических средствах (Williams-Gray et al. 2006).

При лечении шизофрении антипсихотический препарат галоперидол, который является антагонистом D₂-рецепторов дофамина, может угнетать двигательную активность (Jackson et al. 2004). Все больше данных указывает на то, что патофизиология шизофрении связана с дисфункцией и других нейромедиаторных систем, включая серотонин, ацетилхолин (АХ), глутамат и гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК). Поэтому новые фармакологические препараты, нацеленные на эти системы, представляют интерес в качестве дополнительной терапии (Kinon et al. 2024). Бред и галлюцинации часто встречаются не только при шизофрении и БП, но и при болезни Альцгеймера (БА) (Devanand et al. 2024; Williams-Gray et al. 2006). Традиционные методы лечения БА в основном базируются на ингибиторах ацетилхолинэстеразы, повышающих уровень АХ в мозге, а также на селективных ингибиторах обратного захвата серотонина, которые увеличивают концентрацию серотонина. Однако эти методы лечения часто обеспечивают лишь незначительное облегчение симптомов (Guiselin et al. 2025). Для ослабления последних необходимо понимание механизмов влияния нейромодуляторов на функционирование отдельных структур и их взаимодействие в нейронной сети.

В предшествующих работах нами был проведен анализ механизмов, лежащих в основе нарушений функционирования топографически организованных параллельных нейронных цепей «кора — базальные ганглии — таламус — кора» (К-БГ-Т-К) и приводящих к появлению различных симптомов БП и БА (Силькис 2018; Silkis 2001). Указанные нарушения вызваны изменениями концентраций таких нейромодуляторов, как дофамин, АХ, аденозин и серотонин. Они вызывают длительные изменения эффективности возбуждательных входов к шипиковым клеткам стриатума — входной структуры базальных ганглиев (БГ), на которых располагаются рецеп-

торы, чувствительные к этим нейромодуляторам. В результате последующей реорганизации активности в цепях К-БГ-Т-К меняется тормозное воздействие со стороны выходных ядер БГ на нейроны таламуса, которые возбуждают топографически связанные с ними нейроны новой коры (Силькис 2018; Silkis 2001). Различные неврологические заболевания связывают также с изменениями функционирования другой подкорковой структуры — клауструма (ограды мозга). Изменения объема клауструма выявлены при таких заболеваниях, как БП, БА, шизофрения и аутизм (Nikolenko et al. 2021). При БА наиболее существенное уменьшение объема клауструма в обоих полушариях выявили в той его части, которая связана с энторинальной корой (ЭК) — структурой, являющейся входной и выходной по отношению к гиппокампу и вовлеченной в процессы памяти (Ayyildiz et al. 2023; Chen et al. 2023a; Morys et al. 1996). Благодаря связям с гиппокампальной формацией, клауструм может влиять, в частности, на пространственную память (O'Mara, Aggleton 2019). Значительное уменьшение объема клауструма в обоих полушариях обнаружено и в большинстве случаев при БП (Ayyildiz et al. 2023; Kalaitzakis et al. 2009; Shao, Shang 2015).

Приведенные данные указывают на необходимость анализа особенностей влияния нейромодуляторов на функционирование нейронных цепей, включающих клауструм. Существенное влияние клауструма на функционирование сети объясняют его реципрокными связями с многочисленными корковыми и подкорковыми областями (Atilgan et al. 2022; Medina et al. 2024). Нарушения связей клауструма с разными структурами наиболее значительны и специфичны при БП (Joutsa et al. 2018). Когнитивные и двигательные нарушения при БП связывают со снижением взаимодействий клауструма с разными областями коры (Arrigo et al. 2019; Zedde et al. 2025). Повреждения клауструма могут исказить входящую в кору информацию, что приводит к изменению восприятия, ухудшению когнитивных способностей, двигательной активности и психического состояния (Atilgan et al. 2022). На функционирование клауструма и, следовательно, на его вклад в различные функции мозга влияют нейромодуляторные входы в эту структуру из холинергического ядра Мейнерта, дофаминергических структур — вентрального поля покрышки (ВПП) и компактной части черного вещества (ЧВк), а также серотонинергических дорзальных ядер шва (ДЯШ). Анализ известных экспериментальных данных о влиянии нейромодуляторных входов в клауструм на изменения его связей с другими структурами и на поведение был проведен рядом ученых (Wong et al. 2021).

С учетом известных данных о характерных для различных неврологических заболеваний изменениях концентраций различных нейромодуляторов, целью настоящей работы стал анализ возможных механизмов влияния этих изменений на функционирование нейронных цепей К-БГ-Т-К и К-БГ-Кл-К. Понимание этих механизмов может быть полезным для поиска таких препаратов для лечения ряда неврологических заболеваний, системное использование которых не должно вызывать существенных побочных эффектов.

Возможные механизмы участия клауструма в функционировании корково-подкорковых нейронных цепей

На рисунке 1 представлена упрощенная схема организации связей клауструма с различными корковыми и подкорковыми структурами, составленная нами с учетом известных экспериментальных данных (Kitanishi, Matsuo 2017; Terem et al. 2020). На схеме отображены взаимодействия клауструма с новой корой, гиппокампом, таламусом и стриатумом — входной структурой БГ. Примечательно, что у клауструма человека самое большое количество связей на кубический миллиметр среди всех других структур мозга (Dillingham et al. 2017). Наиболее тесно клауструм взаимодействует с префронтальной корой (ПфК), орбитофронтальной корой (ОфК), в которую поступает возбуждение из ПфК, островковой (инсулярной) и поясной областями коры, а также с ЭК, гиппокампом и подушкой таламуса (Morecraft et al. 1992). Важно подчеркнуть, что нейроны клауструма иннервируют срединные и теменные области коры, вторичную моторную кору и ЭК топографически (Gamberini et al. 2021; Wang et al. 2023). Каждая из частей клауструма вносит определенный вклад в функционирование связанной с ней области коры (Baizer et al. 2014). Отмечено, что связи коры с таламическими ядрами и с клауструмом отличаются (Brown et al. 2017; Qadir et al. 2022). В клауструм проецируются нейроны слоя V ПфК (Wang et al. 2023), в котором располагаются нейроны, возбуждающие стриатум (Parent, Parent 2006), тогда как корковые нейроны из слоя VI возбуждают таламус (Levesque et al. 1996).

В клауструм проецируется и субталамическое ядро (СТЯ) (рис. 1), которое возбуждает все ядра БГ, различные области коры, а также дофаминергические структуры (Cavdar et al. 2018) (на рисунке 1 связи СТЯ с корой не показаны с целью упрощения). Через СТЯ возбуждение из коры передается в клауструм, таламус и различные ядра БГ по «сверхпрямому» пути (рис. 2) (Joel, Weiner 1997). По характеру топографически организованных эфферентных связей СТЯ раз-

деляют на двигательную, ассоциативную и лимбическую части, каждая из которых топографически проецируется в соответствующие области БГ (Joel, Weiner 1997).

Клауструм иннервирует все входные ядра БГ: хвостатое ядро, скорлупу стриатума и вентральную часть стриатума — прилежащее ядро (ПЯ) (Ni et al. 2021; Smith, Alloway 2010; Wang et al. 2017). Важно отметить, что топографические проекции клауструма в различные структуры организованы таким образом, что эфференты нейронов клауструма иннервируют как определенный участок стриатума, так и корковые области, нейроны которых проецируются на тот же участок стриатума (Borra et al. 2024). Поэтому параллельные цепи К-БГ-Кл-К можно считать замкнутыми. Каждая из этих цепей включает один из участков клауструма и топографически связанные с ними участки новой коры, БГ и гиппокампальной формации (рис. 1). Эти цепи функционируют параллельно с замкнутыми топографически организованными цепями К-БГ-Т-К. Упрощенная схема нейронных цепей К-БГ-Т-К и К-БГ-Кл-К представлена на рисунке 2.

Недавно высказано мнение, опирающееся на экспериментальные данные, что по характеру функционирования в нейронной цепи клауструм сходен с таламическими ядрами (Borra et al. 2024). С учетом сходства функциональной организации нейронных цепей, включающих участки клауструма или одно из таламических ядер, нами выдвигается предположение о том, что механизм функционирования цепей К-БГ-Кл-К аналогичен предложенному нами ранее унифицированному механизму функционирования двигательных, ассоциативных и лимбических нейронных цепей К-БГ-Т-К (Силькис 2023а; 2023б; Silkis 2007). Исследователи (Sitte et al. 2017) полагают, что через БГ и клауструм сенсомоторная информация передается в кору быстрее, чем через БГ и таламус.

Упрощенная схема нейронных цепей К-БГ-Т-К и К-БГ-Кл-К представлена на рисунке 2. Нами впервые было указано на то, что правила модификации эффективности возбуждательных синаптических входов к шипиковым клеткам стриатума противоположны по знаку для сильных и слабых входов, позволяющих и не позволяющих соответственно открывать НМДА-каналы на этих клетках (Silkis 2001). Сформулированные нами впервые унифицированные правила модуляции эффективности синаптических входов к нейронам разных типов представлены в таблице 1. Использование этих правил позволило объяснить разнонаправленные результаты экспериментов на шипиковых клетках, полученные одной группой исследователей при разных условиях (Silkis 2001), причем сами они этот эффект не рассматривали.

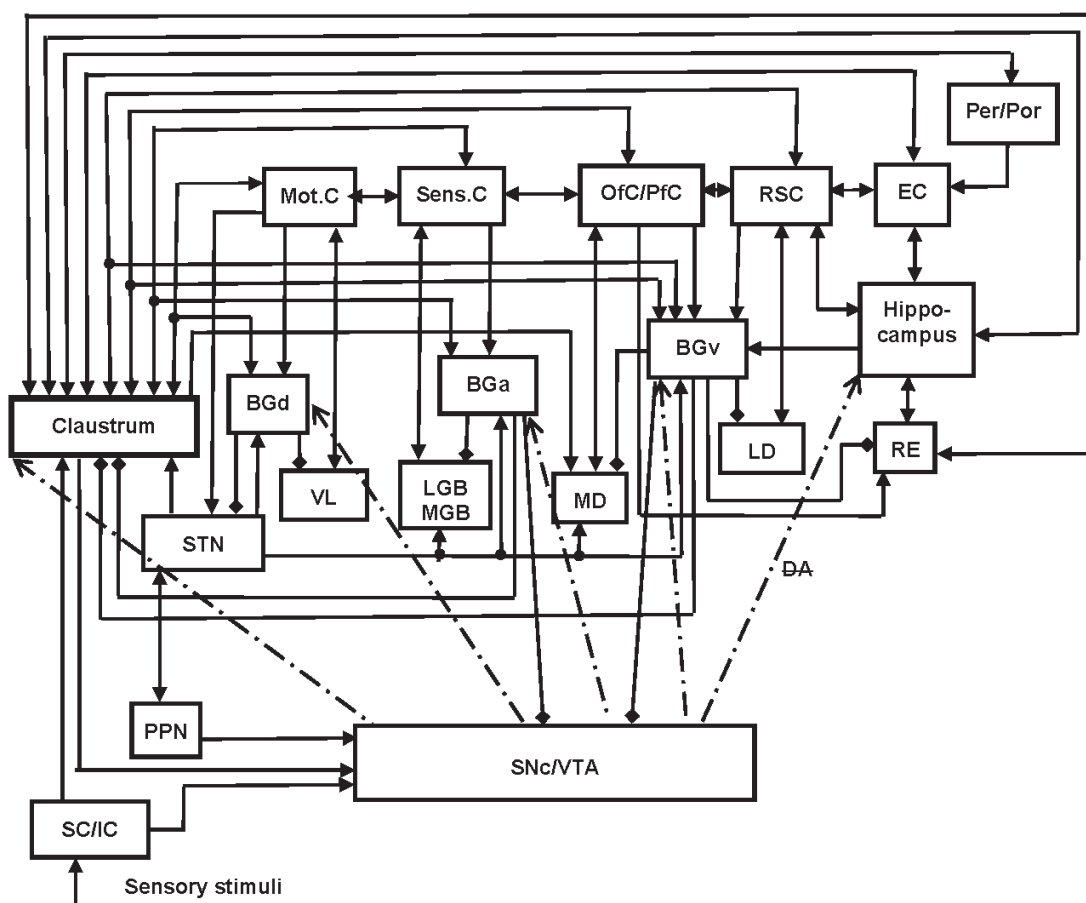


Рис. 1. Упрощенная схема организации нейронной сети, включающей цепи «кора — базальные ганглии — клауструм — кора» и «кора — базальные ганглии — таламус — кора», в которых обрабатывается двигательная, разномодальная сенсорная и лимбическая информация. Каждая из топографически организованных цепей включает область неокортекса, связанное с ней ядро таламуса или участок клауструма, а также связанные с ними участки базальных ганглиев, субталамического и других подкорковых ядер. Mot. C и Sens. C — моторная и сенсорные области коры соответственно. OfC, PfC, RSC — орбитофронтальная, префронтальная и ретроспленальная области коры соответственно. Per, Por, EC — периринальная, постринальная и энторинальная области коры соответственно. BGd, BGA, BGv — дорзальная, ассоциативная и вентральная части базальных ганглиев соответственно. VL, MD, LD, RE — вентролатеральное, медиодорзальное, латеродорзальное и реуниен ядра таламуса соответственно. LGB и MGB — наружное и внутреннее коленчатое тело соответственно. SC и IC — верхнее и нижнее двухолмие соответственно. STN и PPN — субталамическое и педункулопонтинное ядра соответственно. VTA и SNc — вентральное поле покрышки и компактная часть черного вещества соответственно. DA — дофамин. Линии, заканчивающиеся стрелками и ромбами, — возбуждательные и тормозные входы соответственно; двусторонние стрелки — реципрокные связи; штрихпунктирные линии с открытыми стрелками — дофаминергические входы

Fig. 1. Simplified schematic representation of the functional organization of a neural network comprising parallel cortico — basal ganglia — claustrum — cortical and cortico — basal ganglia — thalamo — cortical loops, within which motor, multimodal sensory, and limbic information is processed. Each topographically organized circuit includes a neocortical area, an associated thalamic nucleus or claustrum, and associated regions of the basal ganglia, subthalamic, and other subcortical nuclei. Abbreviations: Mot. C and Sens. C — motor and sensory cortical areas, respectively. OfC, PfC, RSC — prefrontal, orbitofrontal, and retrosplenial cortical areas, respectively. Per, Por, EC — perirhinal, postrhinal, and entorhinal cortical areas, respectively. BGd, BGA, BGv — dorsal, associative, and ventral parts of the basal ganglia, respectively. VL, MD, LD, RE — ventrolateral, mediodorsal, laterodorsal, and reuniens thalamic nuclei, respectively. LGB and MGB — lateral and medial geniculate bodies, respectively. SC and IC — superior and inferior colliculus, respectively. STN and PPN — subthalamic and pedunculopontine nuclei, respectively. VTA and SNc — ventral tegmental area and substantia nigra pars compacta, respectively. DA — dopamine. Line types: lines ending with arrows and rhombs represent excitatory and inhibitory inputs, respectively; double-sided arrows indicate reciprocal connections; dash-dotted lines with open arrows indicate dopaminergic inputs

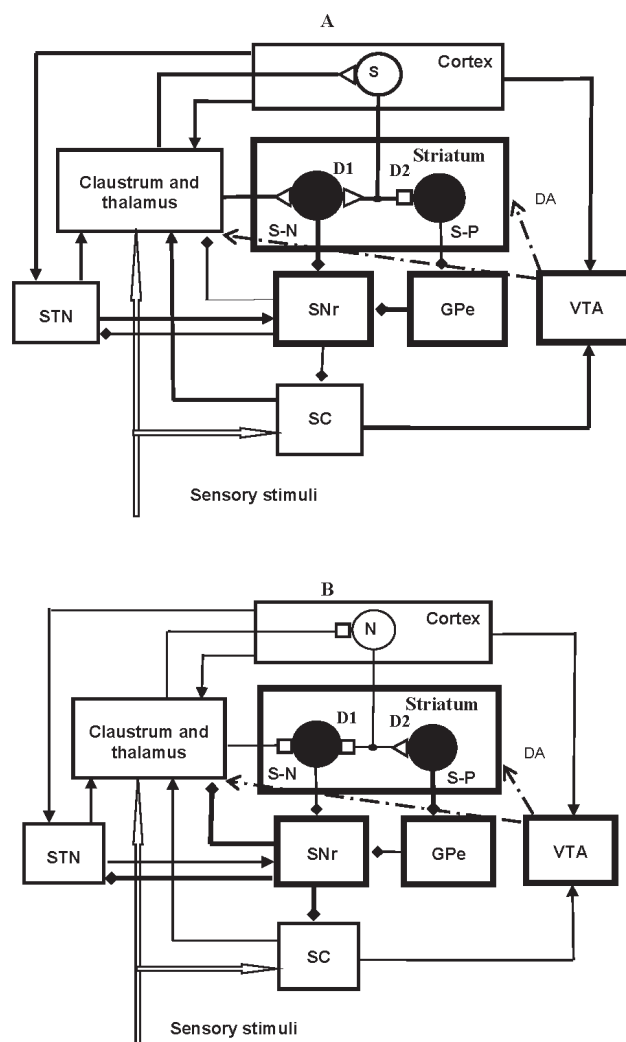


Рис. 2. Упрощенная схема нейронной цепи «кора — базальные ганглии — таламус (или клаустрем) — кора», участвующей в обработке информации и формировании отображений стимулов в активности нейронных кластеров в коре. А. Обработка стимулов, предпочтительных для кластеров нейронов в коре и вызывающих сильные реакции (S). В. Обработка стимулов, не являющихся предпочтительными и не вызывающих сильные реакции в нейронах коры (N). Striat — стриатум. D1 и D2 — рецепторы дофамина. S-N — стрионигральные шипиковые клетки, дающие начало «прямому» растормаживающему пути через базальные ганглии. S-P — стриопаллидарные шипиковые клетки, дающие начало «непрямому» ингибирующему пути через базальные ганглии. «Сверхпрямой» путь в обход ядер базальных ганглиев. SNr — ретикулярная часть черного вещества. GPe — наружная часть бледного шара. Проекционные клетки SNr и GPe являются ГАМКергическими. Черные кружки — ГАМКергические клетки. Маленькие светлые треугольники и квадраты — потенцированные и депрессированные возбуждающие синаптические входы соответственно. Толстые и тонкие линии — сильные и слабые входы соответственно. Прямоугольники, обозначающие ядра базальных ганглиев, очерчены более толстыми линиями, чем другие структуры. Остальные обозначения как на рисунке 1

Fig. 2. Simplified schematic representation of the cortico — basal ganglia — thalamo (or claustrum) — cortical neural loop involved in information processing and in the formation of stimuli representations within neocortical neural clusters. A. Processing of stimuli that are preferred by cortical neuron clusters and elicit strong responses (S). B. Processing of stimuli that are not preferred and do not elicit strong responses in cortical neurons (N). Abbreviations: Striat — striatum. D1 and D2 — dopamine receptors. S-N — strionigral spiny cells, which give rise to the 'direct' disinhibitory pathway through the basal ganglia. S-P — striopallidal spiny cells, which give rise to the 'indirect' inhibitory pathway through the basal ganglia. The 'superdirect' pathway to the claustrum passes through the STN, bypassing the basal ganglia nuclei. SNr — reticular part of the substantia nigra. GPe — external segment of the globus pallidus. Projection cells of the SNr and GPe are GABAergic. Black circles represent GABAergic cells. Small light triangles and squares represent potentiated and depressed excitatory synaptic inputs, respectively. Thick and thin lines indicate strong and weak inputs, respectively. Rectangles representing basal ganglia nuclei are outlined with thicker lines than those representing other structures. See Fig. 1 for other abbreviations

Табл. 1. Правила влияния нейромодуляторов на длительные изменения (длительную потенциацию и длительную депрессию) эффективности синаптических входов к тормозным интернейронам и к их клеткам-мишеням (Силькис 2002)

Нейромодулятор	Типы рецепторов	Тип G-белка*	Влияние активации рецепторов на модификацию**					
			возбудительных входов к интернейрону□		тормозных входов к клетке-мишени □□		возбудительных входов к клетке-мишени □□□	
			ΔП	ΔΔ	ΔПт	ΔΔт	ΔП	ΔΔ
Дофамин	D1, D5	G _s	↑	↓	↑	↓	↓	↑
	D2, D3, D4	G _{i/o}	↓	↑	↓	↑	↑	↓
Ацетилхолин мускарин никотин	M1, M3	G _{q/11}	↑	↓	↑	↓	↓	↑
	M2, M4	G _{i/o}	↓	↑	↓	↑	↑	↓
	альфа, бета#	кат.	↑	↓	↑	↓	↓	↑
Аденозин	A1, A3	G _{i/o}	↓	↑	↓	↑	↑	↓
	A2A, A2B	G _s	↑	↓	↑	↓	↓	↑
Серотонин	5-HT1#	G _{i/o}	↓	↑	↓	↑	↑	↓
	5-HT2#	G _{q/11}	↑	↓	↑	↓	↓	↑
	5-HT3	кат.	↑	↓	↑	↓	↓	↑

Примечание: # — все подтипы этих рецепторов. ** — инактивация рецепторов приводит к противоположным эффектам. □ — к аналогичному эффекту приводит активация рецепторов на клетке-мишени в отсутствие торможения. □□ — изменение вызвано модификацией входов к интернейрону. □□□ — эффект развивается в случае «сильного» тормозного входа. Стрелки вверх и вниз — увеличение и уменьшение соответственно выраженности длительной потенциации (ΔП) или длительной депрессии (ΔΔ). G_s — цАМФ↑; G_{q/11} — ИнФ₃ — диацилглицерол↑; G_{i/o} — цАМФ↓, K⁺↑, Ca²⁺↓. * — для типов рецепторов использованы данные из 1997 Receptor and ion channel nomenclature supplement. Trends in Pharmacological Sciences, vol. 18 suppl., pp. 1–84.

Table 1. Previously formulated rules for the influence of neuromodulators on long-term alterations (long-term potentiation and long-term depression) in the efficiency of synaptic inputs to inhibitory interneurons and their target cells (Silkis 2002)

Neuromodulator	Receptor type	G-protein type*	Effect on modification of**					
			excitatory input to the interneuron on □		inhibitory input to the target cell on □□		excitatory input to the target cell on □□□	
			LTP	LTD	LTPi	LTDi	LTP	LTD
Dopamine	D1, D5	G _s	↑	↓	↑	↓	↓	↑
	D2, D3, D4	G _{i/o}	↓	↑	↓	↑	↑	↓
Acetylcholine muscarine nicotine	M1, M3	G _{q/11}	↑	↓	↑	↓	↓	↑
	M2, M4	G _{i/o}	↓	↑	↓	↑	↑	↓
	alpha, beta #	cat.	↑	↓	↑	↓	↓	↑
Adenosine	A1, A3	G _{i/o}	↓	↑	↓	↑	↑	↓
	A2A, A2B	G _s	↑	↓	↑	↓	↓	↑
Serotonin	5-HT1#	G _{i/o}	↓	↑	↓	↑	↑	↓
	5-HT2#	G _{q/11}	↑	↓	↑	↓	↓	↑
	5-HT3	cat.	↑	↓	↑	↓	↓	↑

Note: # — all subtypes of these receptors. ** — receptor inactivation leads to opposite effects. □ — activation of receptors on a target cell in the absence of inhibition leads to a similar effect. □□ — the change is caused by modification of inputs to the interneuron. □□□ — the effect develops in the case of a 'strong' inhibitory input. Upward (↑) and downward (↓) arrows indicate an increase and decrease, respectively, in the severity of LTP or LTD. G_s — cAMP↑; G_{q/11} — inositol triphosphate — diacylglycerol ↑; G_{i/o} — cAMP ↓, K⁺↑, Ca²⁺↓. * For receptor types, data are from 1997 Receptor and Ion Channel Nomenclature Supplement (Trends in Pharmacological Sciences, vol. 18 suppl., pp. 1–84).

Роль дофамина в функционировании цепей К-БГ-Т-К и К-БГ-Кл-К

С учетом правил модуляции мы полагаем, что дофамин через D1- и D2-рецепторы на шипиковых клетках стриатума должен способствовать индукции длительной потенциации (ДП) на сильных возбуждающих входах к стрионигральным клеткам и длительной депрессии (ДД) — на слабых возбуждающих входах к стриопаллидарным клеткам. Знаки вызванной дофамином модуляции эффективности слабых возбуждающих входов к этим шипиковым клеткам противоположны (Silkis 2001). Это обстоятельство определяет характер функционирования цепи К-БГ-Т-К или цепи К-БГ-Кл-К, которая включает ГАМКергические стрионигральные клетки, дающие начало «прямому» растормаживающему пути через БГ (нейроны ретикулярной части черного вещества также ГАМКергические), а также ГАМКергические стриопаллидарные клетки, дающие начало «непрямому» ингибирующему пути через БГ (нейроны наружной части бледного шара также ГАМКергические). Результатом дофамин-зависимой реорганизации активности в сети становится увеличение реакций на стимул тех возбуждающих кору нейронов таламуса и клауструма, которые первоначально были сильно активированы поступившим стимулом (рис. 2А), и одновременное уменьшение реакций тех нейронов таламуса и клауструма, которые первоначально были слабо активированы этим стимулом (рис. 2В). Возбуждение, распространяющееся из коры в таламус и клауструм по «сверхпрямому» пути через переключение в СТЯ, также находится под контролем со стороны выходных ядер БГ (рис. 2). Вследствие реорганизации в каждой из областей новой коры, топографически связанной с соответствующим ядром таламуса и/или участком клауструма, формируется контрастное нейронное отображение стимула. В зависимости от области коры (моторной или ассоциативной) эта реорганизация лежит в основе выбора и осуществления двигательной активности, а также обработки и восприятия разномодальной сенсорной информации (Силькис 2013; 2023а). Мы полагаем, что, благодаря связям с ринальными областями коры, гиппокампальной формацией и ядром реуниенс (рис. 1), клауструм может влиять на иерархическое объединение и запоминание сенсорной и пространственной информации и формирование отображения эпизодов в активности нейронов всех полей гиппокампа. Механизм формирования таких эпизодов предложен нами ранее (Силькис 2011).

Дофамин может непосредственно влиять на обработку информации в клауструме, поскольку в эту структуру проецируются дофаминергические клетки из ЧВк и ВПП (Aransay et al. 2015; Wong et al. 2021; Zingg et al. 2018). Аксонные терминалы дофаминергических клеток, оканчивающиеся на нейронных телах (Pirone et al. 2018), обнаружены в клауструме разных млекопитающих, включая человека (Ciliax et al. 1995). Принято считать, что афференты из ЧВк нацелены на подкорковые структуры, которые участвуют в двигательных функциях и обучении, тогда как ВПП является частью мезокортико-лимбической системы, вовлеченной в высшие когнитивные функции (Klein et al. 2019; Luo, Huang 2016). Поскольку ВПП получает иннервацию от нейронов клауструма (Colussi-Mas et al. 2007), следует ожидать, что уменьшение его объема приведет к ослаблению возбуждения нейронов ВПП и последующему снижению выделения дофамина в коре, ПЯ, а также в самом клауструме (рис. 1).

В клауструме большое число дофаминовых D1-рецепторов, хотя их численность намного ниже, чем в соседнем стриатуме. Такие оценки получены, в частности, для обезьян (Camps et al. 1990). Исследования экспрессии дофаминовых D2-рецепторов в клауструме крыс дали неоднозначные результаты. По одним данным, экспрессия этих рецепторов в клауструме высока (Meador-Woodruff et al. 1991; Mijster et al. 1999), но по другим данным она умеренная или низкая (Borrito-Escuela, Fuxe 2020; Terem et al. 2020). В клауструме имеются гетеромеры, состоящие из D1- и D2-рецепторов (Hasbi et al. 2020). Согласно унифицированным правилам модуляции (Силькис 2002а), воздействие на D1-рецепторы на нейронах клауструма (как и на нейронах коры и гиппокампа) должно способствовать индукции ДП на возбуждающих входах к этим нейронам, поскольку приводит к активации цАМФ-зависимой протеинкиназы А и увеличению фосфорилирования АМПА- и НМДА-рецепторов. В нейронах клауструма, на которых имеются D1-рецепторы, содержится и кальций-кальмодулин-зависимая протеинкиназа II (CaMKII) (Chen et al. 2023b), активация которой также должна увеличить фосфорилирование АМПА- и НМДА-рецепторов. Поскольку нейроны клауструма, на которых располагаются D1-рецепторы, проецируются во фронтальную кору (Terem et al. 2020), индукция ДП на возбуждающих входах к этим нейронам должна приводить к повышению их активности и, следовательно, к увеличению эффективности возбуждения их клеток-мишеней в коре

и стриатуме. В свою очередь, это должно улучшить контрастность отображений стимулов в активности нейронов коры. Кроме того, в стриатуме, клауструме, а также коре головного мозга имеются гетеромеры, состоящие из Д1- и Д2-рецепторов (Hasbi et al. 2020). Активация такого гетеромера запускает высвобождение кальция и активацию СаМКП, что должно способствовать индукции ДП.

Роль изменения активности клауструма, вызванного дефицитом дофамина, в симптоматике болезни Паркинсона (возможный механизм)

Показано, что при БП уровень дофамина снижен не только в стриатуме, но существенно (на 93%) снижен в клауструме (Sitte et al. 2017; Zhu et al. 2020). Предположительно это связано с дегенерацией нейронов в ЧВк, которые проецируются как в дорзальный стриатум, так и в клауструм. Вызванные дефицитом дофамина изменения активности клауструма могут вносить вклад в проявления БП. Ранее нами был проведен анализ вызванных дефицитом дофамина нарушений функционирования БГ и нейронных цепей К-БГ-Т-К в проявлениях БП и БА (Силькис, Маркевич 2017). С учетом аналогичности механизмов функционирования цепей К-БГ-Т-К и К-БГ-Кл-К можно полагать, что характерное для БП снижение выделения дофамина не только в дорзальной части стриатума, но и в разных частях клауструма приведет к такой реорганизации активности в указанных параллельных цепях, которая вызовет ухудшение двигательной активности и обработки информации. Кроме того, вызванное дефицитом дофамина уменьшение воздействия на Д1 рецепторы на проекционных нейронах клауструма должно дополнительно снизить эффективность возбуждения этих нейронов и их клеток-мишеней в коре и стриатуме, что также должно ухудшить двигательную активность и обработку информации.

Роль изменений активности клауструма, вызванных дефицитом ацетилхолина, в симптоматике болезни Альцгеймера (возможный механизм)

Самая ранняя теория патогенеза БА — холинергическая гипотеза, поскольку при этом заболевании ускоряется холинергическая атрофия (Chen et al. 2022). Клауструм участвует в этих процессах, так как через него проходит латеральный холинергический путь из ядра Мей-

нерта в разные отделы коры (Selden et al. 1998). Показано, что при БА в частях клауструма, связанных в основном с неокортексом, патологические изменения выражены значительно меньше, чем в пирамидной части клауструма, связанной с ЭК (Morys et al. 1996). Холинергические нейроны ядра Мейнерта высвобождают как АХ, так и ГАМК, которые оказывают разнонаправленное воздействие на активность нейронов клауструма, иннервирующих корковые и подкорковые структуры (Nair et al. 2023). Под действием АХ активность нейронов клауструма, проецирующихся в кору, ингибировалась, тогда как нейроны клауструма, проецирующиеся в подкорковые структуры (включая таламус), возбуждались. Это возбуждение было моносинаптическим и опосредовалось через никотиновые рецепторы (Nair et al. 2023). Вход, вызывающий торможение проекционных нейронов клауструма, также был моносинаптическим и был вызван высвобождением ГАМК одновременно с АХ. Тормозное влияние на нейроны клауструма, проецирующиеся в кору, повышает их способность отличать сильные возбуждающие постсинаптические потенциалы от слабых и от шума. По-видимому, холинергический вход способствует переключению обработки информации между нейронами клауструма, проецируемыми в кору и в подкорковые структуры. Вследствие этого по-разному изменяется активность в нейронных цепях.

Примечательно, что специфичный для приаматов белок 82-кДа ChAT экспрессируется в холинергических нейронах не только в ядре Мейнерта и медиальной перегородке, но и в нейронах клауструма (Gill et al. 2007), что указывает на наличие в этой структуре холинергических клеток. Показано, что во всех указанных структурах доля холинергических нейронов уменьшается с возрастом и при БА (Gill et al. 2007; Fujishiro et al. 2006).

В клауструме человека, как и в его коре и других структурах, имеются мускариновые М1-рецепторы (Cortés et al. 1986). Активация этих рецепторов могла бы способствовать индукции ДП (табл. 1), однако при БА иммунореактивность рецепторов М1 снижена, что связано с изменением его формы (Flynn et al. 1995). Однако при БА в клауструме и коре увеличена связываемость мускариновых рецепторов типа М4 (Piggott et al. 2003). Из правил модуляции (Силькис 2002а) следует, что активация связанных с Gi/o-белками М4-рецепторов должна способствовать индукции ДД (табл. 1). Поэтому увеличение связываемости указанных рецепторов должно привести к снижению активности

нейронов клауструма и коры. Также должна уменьшиться эффективность возбуждения их клеток-мишеней в стриатуме. В результате ухудшится обработка информации в цепях К-БГ-Кл-К и К-БГ-Т-К. Поскольку нейроны клауструма иннервируют ядро Мейнерта (Vakalopoulos 2013), можно ожидать, что ослабление возбуждательного воздействия на это ядро со стороны клауструма дополнительно снизит выделение АХ в разных структурах и усилит негативные проявления БА.

При БА наблюдают дефицит рецептора GluN3A, который рассматривают как ранний биомаркер БА и амилоид-независимую терапевтическую цель (Yu et al. 2023; Zhong et al. 2022). Экспрессия рецепторов GluN3A контролирует возбудимость в нейронных сетях, связанных с новой корой (Bossi et al. 2022). Эти сети включают и клауструм (рис. 1). Появляется все больше доказательств того, что амилоиды Аβ не являются единственным фактором в этиологии БА (Pimplikar et al. 2010). Предложена амилоид-независимая интерпретация таких патогенных особенностей БА, как синаптическая пластичность, регуляция клеточного цикла и выживаемость нейронов (Sorrentino et al. 2014). Базируясь на своих данных, авторы работ (Seo et al. 2016; Yoon et al. 2019) предположили, что при БА в отсутствие амилоидных бляшек нарушения памяти связаны с изменением мультимодальной интегративной обработки информации. Клауструм может играть существенную роль в этом процессе.

Влияние серотонина на активность клауструма (возможный механизм)

В настоящее время в качестве одной из возможных терапевтических стратегий замедления прогрессирования БА рассматривается повышение концентрации серотонина (Claeysen et al. 2015). Существующие экспериментальные данные указывают на пользу воздействия на рецепторы серотонина для улучшения когнитивных функций при БА. Например, воздействие на 5-HT_{2A}-рецепторы с помощью пимавансерина, который антагонистически влияет на сигнальный каскад, связанный с Gq/11-белками, ослабляет отложение белка Аβ (Gründer, Cumming 2021). Серотонин может влиять на функционирование нейронных цепей К-БГ-Т-К и К-БГ-Кл-К, в частности благодаря тому, что он воздействует на рецепторы, расположенные на шипиковых клетках стриатума и на нейронах клауструма.

Анализ возможных механизмов взаимовлияния серотонина, дофамина и АХ на активность

нейронов дорзальной части стриатума проведен нами ранее (Силькис 2014а). Были использованы известные из литературы данные о том, что рецепторы типов 5-HT_{1B}, Д1 и М4 располагаются преимущественно на стрионигральных шипиковых клетках, а рецепторы типов 5-HT_{2A}, Д2 и М1 — на стриопаллидарных (табл. 2). На холинергических интернейронах стриатума располагаются 5-HT_{1A}-, 5-HT_{2C}- и Д2-рецепторы (табл. 2). Модуляция активности холинергических интернейронов существенна, так как выделяемый ими АХ влияет на активность шипиковых клеток через мускариновые рецепторы. Был сделан вывод, что для ослабления тормозного воздействия со стороны БГ на их клетки-мишени, в частности на нейроны таламуса, могут быть полезны антагонисты 5-HT_{1B}- и 5-HT_{2A}-рецепторов (Силькис 2014а). Это должно способствовать усилению двигательной активности при БП, а также ослаблению катаlepsии, вызванной типичными антипсихотическими препаратами, например антагонистами Д2-рецепторов (Силькис 2014а). Антагонисты указанных серотониновых рецепторов должны также уменьшить ингибирующее действие на клауструм со стороны выходных ядер БГ.

Серотонин выделяется в клауструме из аксонных терминалей нейронов, расположенных в дорзальной и ростральной частях ДЯШ (Muzerelle et al. 2016; Zingg et al. 2018). Эти терминали иннервируют как проекционные клетки, так и тормозные интернейроны (Baizer 2001; Wójcik et al. 2006). Поскольку проекций из клауструма в ДЯШ мало (Ogawa et al. 2014), он не может оказывать существенного влияния на серотонинергическую систему. На нейронах клауструма имеются три типа рецепторов серотонина (табл. 2). На пирамидоподобных проекционных глутаматергических нейронах располагаются 5-HT_{1A}-рецепторы (Palchaudhuri, Flügge 2005; Wong et al. 2024), а также связанные с Gq/11-белками 5-HT_{2A}-рецепторы (Rioux et al. 1999) и 5-HT_{2C}-рецепторы (Anderson et al. 2024). Рецепторы типа 5-HT₃, которые являются ионными каналами, в основном располагаются на тормозных интернейронах (Koyama et al. 2017).

В согласии с унифицированными правилами модуляции (Силькис 2002а) показано, что активация связанных 5-HT_{1A}-рецепторов способствует индукции ДД на возбуждающих входах к проекционным нейронам клауструма и приводит к снижению их активности (Wong et al. 2024). Из правил модуляции следует также, что активация 5-HT_{2A}- и 5-HT_{2C}-рецепторов должна способствовать индукции ДП и приводить

Табл. 2. Расположение рецепторов разных типов на нейронах клауструма и стриатума

Тип рецептора	Проекционные нейроны клауструма	Тормозные интернейроны клауструма	Стрионигральные клетки	Стриопаллидарные клетки	Холинергические интернейроны стриатума
Δ1	+		+		+
Δ2		?		+	+
M1	?			+	
M2/M4	+		+		+
никотин		+			
A1	+		+		+
A2A				+	+
5-HT1A	+				+
5-HT1B			+		
5-HT2A/C	+			+	+
5-HT3		+			

Примечание: + — наличие рецептора. Ссылки на исследования, продемонстрировавшие наличие указанных рецепторов, приведены в тексте. ? — указывает на неопределенное или спорное присутствие.

Table 2. Location of different receptor types on neurons of the claustrum and striatum

Receptor type	Claustrum projection neurons	Claustrum inhibitory interneurons	Striatonigral cells	Striatopallidal cells	Striatal cholinergic interneurons
D1	+		+		+
D2		?		+	+
M1	?			+	
M2/M4	+		+		+
nicotine		+			
A1	+		+		+
A2A				+	+
5-HT1A	+				+
5-HT1B			+		
5-HT2A/C	+			+	+
5-HT3		+			

Note: + — indicates presence of the receptor. References to studies demonstrating the presence of these receptors are provided in the text. ? — indicates uncertain or disputed presence.

к увеличению активности постсинаптических нейронов. То, что активность нейронов клауструма увеличивается под влиянием психоделических препаратов — агонистов 5-HT2A- и 5-HT2C-рецепторов — показано в работе (Martin, Nichols 2016). Следует отметить, что, хотя воздействие психоделиков (к которым относят и ЛСД) на увеличение активности нейронов клауструма связывают с активацией 5-HT2-рецепторов (López-Giménez, González-Maeso 2018), однако эндогенный серотонин и некоторые другие агонисты 5-HT2A-рецепторов к таким эффектам не приводят. Очевидно, что

результатирующее действие эндогенного серотонина на клауструм зависит и от одновременной активации рецепторов разных типов на основных глутаматергических клетках и тормозных интернейронах. Проведенный нами ранее анализ такого комбинированного воздействия (Силькис 2002b) позволяет полагать, что ингибирующее действие эндогенного серотонина на клауструм, наблюдавшееся в работах (Norimoto et al. 2020; Wong et al. 2024), связано с превалированием депрессирующего действия серотонина через 5-HT1A-рецепторы над его потенцирующим действием через 5-HT2A-рецепторы. Воздействие

серотонина на 5-HT₃-рецепторы на тормозных интернейронах клауструма, способствуя повышению их активности, может усилить их ингибирующее действие на проекционные нейроны.

Возможные механизмы появления бреда и галлюцинаций

Бред и галлюцинации — отличительные симптомы широкого спектра различных психиатрических и неврологических расстройств. Ранее был предложен унифицированный механизм участия цепей К-БГ-Т-К в возникновении зрительных и слухо-вербальных галлюцинаций. Из него следует, что их появление может быть вызвано повышением активности нейронов таламуса по внутренним цепям в отсутствие внешних стимулов и последующим усилением возбуждения их клеток-мишеней в сенсорных областях коры (Силькис 2005; 2024). Этому может способствовать повышение уровня дофамина в стриатуме, поскольку оно приводит к снижению ингибирования нейронов таламуса со стороны БГ. То, что галлюцинации связаны с активацией областей мозга, участвующих в нормальной сенсорной обработке, показано с помощью нейровизуализации (Weiss et al. 2006). В появлении галлюцинаций участвуют и высшие корковые, а также подкорковые структуры (Allen et al. 2008). В пользу предложенного механизма появления галлюцинаций свидетельствуют данные об участии амфетамина и повышении концентрации дофамина в стриатуме (Cassidy et al. 2018).

С появлением галлюцинаций связывают также изменения функционирования клауструма (Mantas et al. 2024). Доказательства в пользу гипотезы о том, что клауструм является потенциальным общим центром бредовых состояний, представлены в работе (Patru, Reser 2015). На необходимость более тщательного изучения роли клауструма в связи с шизофренией указано и в другой работе (Casella et al. 2011). То, что при слухо-вербальных галлюцинациях активируются не только медиальное коленчатое тело (проекционное таламическое ядро слуховой системы), подушка таламуса, скорлупа стриатума и разные области коры, но также клауструм (van Lutterveld et al. 2013), свидетельствует в пользу участия в появлении галлюцинаций цепей К-БГ-Кл-К. Показано, что при голосовых или музыкальных галлюцинациях, а также зрительных галлюцинациях при БП повреждены участки левой части клауструма (Kalaitzakis et al. 2009; Robles Bayón et al. 2017). С уменьшением объема левой части клауструма связывают так-

же тяжесть бреда при шизофрении и БА (Casella et al. 2011; Rodríguez-Vidal et al. 2024; Rootes-Murdy et al. 2022). Не исключено, что при повреждении части клауструма сохранившиеся нейроны этой структуры участвуют в функционировании цепей К-БГ-Кл-К, которые включают эти нейроны. В таком случае в появлении бреда и галлюцинаций могут участвовать только определенные цепи К-БГ-Кл-К, в результате чего модальность и содержание галлюцинаций или бреда должны быть индивидуальными. На необходимость учитывать индивидуальные различия при исследовании галлюцинаций указывается в исследованиях (Reeder 2017).

С учетом предполагаемого нами сходства механизмов функционирования цепей К-БГ-Т-К и К-БГ-Кл-К, а также с учетом данных об участии клауструма в появлении бредовых состояний можно полагать, что клауструм вносит вклад в появление галлюцинаций в результате повышения его активности в отсутствие внешних сенсорных стимулов. Одним из механизмов такого повышения может быть снижение ингибирования клауструма со стороны БГ вследствие повышения концентрации дофамина в стриатуме. Как указано выше, дофамин влияет на активность нейронов клауструма непосредственно. То, что появление бредовых идей может быть следствием дофаминергического воздействия на клауструм, показывают ряд авторов (Terem et al. 2020). Исследователи полагают, что появление бреда при биполярном расстройстве, деменции и депрессии вызвано воздействием на D₂-рецепторы на нейронах клауструма (Sitte et al. 2017). Из правил модуляции следует, что дофамин может привести к необходимому для возникновения галлюцинаций увеличению активности проецирующихся в кору нейронов клауструма, если активируются D₁-рецепторы на этих нейронах и/или D₂-рецепторы на тормозных интернейронах. В таком случае активация D₂-рецепторов приведет к индукции ДД на интернейронах и к ослаблению торможения (растормаживания) основных клеток.

При повышенной концентрации дофамина должны активироваться D₂-рецепторы на нейронах разных структур рассматриваемых цепей. Показано, что вследствие активации D₂-рецепторов снижается активность ГАМКергических клеток ретикулярной части черного вещества (ЧВр) — выходной структуры БГ (Martin, Waszczak 1996). Поскольку они проецируются в клауструм и таламус, это снижение может способствовать растормаживанию нейронов клауструма и таламуса непосредственно за счет снижения активности клеток ЧВр (рис. 2).

Как указано выше, к увеличению активности нейронов таламуса, клауструма и коры могут приводить как ослабление их ингибирования со стороны БГ, так и воздействие на рецепторы, расположенные непосредственно на нейронах таламуса, клауструма и коры. Для ослабления галлюцинаций часто используют антипсихотик галоперидол — антагонист D2-рецепторов. Ряд авторов (Kaag et al. 2020) предположили, что современные препараты для лечения шизофрении потенциально ухудшают функцию дофамина в коре. С точки зрения предлагаемого нами механизма, системно вводимые антипсихотики, антагонистически действующие на D2-рецепторы на стриопаллидарных клетках, ухудшают двигательную активность в основном потому, что нарушают функционирование непрямого пути через БГ и усиливают ингибирование таламических ядер и клауструма не только в сенсорных цепях (ухудшая условия для возникновения галлюцинаций), но и в моторных цепях. Что касается действия дофамина на нейроны коры, то антагонисты D2-рецепторов, препятствуя индукции ДД на пирамидных нейронах, наоборот, должны способствовать увеличению их активности и даже облегчать появление галлюцинаций. Однако, судя по результирующему эффекту, действие антагонистов D2-рецепторов через БГ является преобладающим.

Следует иметь в виду, что на нейронах одного типа могут располагаться рецепторы разных типов. Например, на пирамидных нейронах коры ко-локализованы D1- и D2-рецепторы (Lisman, Otmakhova 2001), а также 5-HT1A- и 5-HT2A-рецепторы (Martín-Ruiz et al. 2001). Воздействие нейромодулятора на каждый из типов указанных рецепторов на одном из нейронов должно приводить к разнонаправленным внутриклеточным процессам, а результирующий эффект зависит от концентрации нейромодулятора, поскольку у рецепторов обычно разное сродство. Поскольку галлюциногены обычно действуют только на один тип рецепторов, возникает сдвиг баланса, по сравнению с воздействием эндогенного нейромодулятора (Martín-Ruiz et al. 2001).

Некоторые эффекты галлюциногенов (к которым относят, в частности, ЛСД), связывают с активацией 5-HT2A-рецепторов не только в коре, но и в клауструме (Doss et al. 2022). Показано, что серотонин и серотонинергические галлюциногены, активируя 5-HT2A-рецепторы, вызывают увеличение частоты спонтанных возбуждающих постсинаптических токов в области апикальных дендритов пирамидных клеток V слоя ПФК (Marek 2018; Martín-Ruiz et al. 2001).

Эти данные согласуются с правилами модуляции, из которых следует, что активация связанных с Gq/11-белками 5-HT2A-рецепторов должна способствовать индукции ДП (табл. 1) и увеличению активности нейронов. Отмечено, что в опосредовании эффектов серотонинергических галлюциногенов участвуют связи между ПФК, стриатумом, таламусом, клауструмом и гиппокампальной формацией (Doss et al. 2022; Marek 2018), т. е. меняется активность всех звеньев рассматриваемых нами цепей. Примечательно, что под действием психоделических веществ связи клауструма с одними областями коры усиливаются, а с другими — становятся слабее (Barrett et al. 2020), что должно приводить к дисбалансу в функционировании сети по сравнению с нормой.

Причины появления побочных эффектов при лечении неврологических заболеваний. Предлагаемые подходы к поиску методов их устранения

Из механизма функционирования нейронных цепей К-БГ-Т-К и К-БГ-Кл-К следует, что для улучшения двигательной активности, сенсорного восприятия и памяти при лечении БП и БА необходимо повысить активность нейронов таламуса и клауструма, поскольку это приведет к увеличению возбуждения нейронов коры, гиппокампа и стриатума. Однако для подавления галлюцинаций и бреда необходимо, наоборот, снизить активность нейронов таламуса и клауструма. С учетом этих требований можно полагать, что в основе появления побочных эффектов при лечении неврологических заболеваний лежит необходимость разнонаправленно изменять активность нейронов таламуса, клауструма и новой коры. Так, побочным эффектом препаратов, используемых для лечения БП и БА, могут быть галлюцинации и бред, тогда как побочным эффектом препаратов, используемых для устранения галлюцинаций и бреда при лечении шизофрении, может являться ухудшение двигательной активности и сенсорного восприятия. Эти побочные эффекты хорошо известны (Jackson et al. 2004; Kato et al. 2024; Perry, Perry 1995). Системное использование различных веществ может приводить к побочным эффектам еще и потому, что они влияют на активность нейронов коры не только за счет изменения тормозного влияния со стороны БГ на проецирующиеся в кору нейроны таламуса и клауструма, но и за счет непосредственного воздействия на активность нейронов во всех указанных структурах через

расположенные на них рецепторы разных типов (табл. 2).

Из унифицированных правил модуляции (Силькис 2002а) следует, что увеличению эффективности возбуждения проекционных нейронов таламуса, клауструма и коры могут способствовать лекарственные вещества, являющиеся агонистами рецепторов, связанных с Gs- и Gq/11-белками, активация которых приведет к индукции ДП на возбудительных входах к постсинаптическим нейронам. К такому же результату могут привести антагонисты рецепторов, связанных с Gi/0-белками, за счет снижения возможности индукции ДД. И наоборот, для снижения активности нейронов таламуса, клауструма и коры можно использовать агонисты рецепторов, связанных с Gi/0-белками, и/или антагонисты рецепторов, связанных с Gs- и Gq/11-белками. Из этого следует, что при разработке лекарственных веществ для снижения вероятности появления побочных эффектов желательнее использовать избирательные агонисты или антагонисты только определенных типов рецепторов, а также выполнять ряд условий. Во-первых, предпочтительно воздействовать на рецепторы тех типов, плотность которых в коре невелика, так что на активность нейронов коры смогут влиять в основном вещества, модулирующие активность шипиковых клеток стриатума и определяющие степень ингибирования проецирующихся в кору нейронов таламуса и клауструма со стороны БГ. Во-вторых, не следует воздействовать на рецепторы, расположенные на нейронах клауструма и таламуса, если эффект от этого будет противоположным тому, который выходные ядра БГ оказывают на эти структуры.

Проведенный в настоящей работе анализ механизмов функционирования нейронных цепей К-БГ-Т-К и К-БГ-Кл-К может быть полезным для такого поиска. С учетом расположения рецепторов разных типов на шипиковых клетках стриатума нами было дано обоснование пользы агонистов дофаминовых D1, D2, а также антагонистов мускариновых M1, M2 и аденозиновых A1-, A2A-рецепторов для улучшения двигательной активности при БП (Silkis 2001). Из этого механизма следует, что активация мускариновых рецепторов должна приводить к ингибированию таламических нейронов со стороны БГ и ухудшать двигательную активность. Поскольку БА характеризуется снижением уровня АХ, сделано предположение, что для ее лечения могла бы быть полезной искусственная активация M1-рецепторов, т. к. она способствовала бы увеличению активности нейронов

коры за счет индукции ДП (Mandai et al. 2019). Но, как отмечено выше, такой способ лечения нежелателен, поскольку он может ухудшить двигательную активность. Это заключение согласуется с результатами работы (Mandai et al. 2019), в которой показано, что, хотя агонист M1-рецепторов ксаномелин улучшал когнитивные функции, а также оказывал антипсихотическое действие у пациентов с БА и шизофренией, но приводил к ослаблению двигательной активности, и его клиническая разработка была прекращена.

Также была обоснована нежелательность использования для лечения БП антагонистов аденозиновых A1-рецепторов, в отличие от антагонистов A2A-рецепторов (Силькис 2014b). Этот вывод основывался на том, что при системном введении антагонисты A2A-рецепторов могут влиять в основном на функционирование стриатума, где эти рецепторы преимущественно располагаются, тогда как A1-рецепторы широко распространены в мозге, в частности на пирамидных нейронах коры (Ochiishi et al. 1999). Поэтому системное введение антагонистов A1-рецепторов может привести к чрезмерной активности нейронов коры и побочным эффектам (Силькис 2014b). Кроме того, была отмечена важная роль холинергических интернейронов стриатума в функционировании цепей К-БГ-Т-К. Для ослабления тормозных влияний на нейроны таламуса и клауструма со стороны БГ активность холинергических интернейронов стриатума должна быть подавлена, поскольку это снизит воздействие на мускариновые рецепторы на шипиковых клетках. Выполнению этого условия могут способствовать антагонисты только A2A-, но не A1-рецепторов. Инактивация последних может способствовать увеличению активности холинергических клеток, так как будет препятствовать индукции на них ДД (табл. 2).

В клауструме и гиппокампе плотность A1-рецепторов также высока (Deckert et al. 1988). Из предлагаемого механизма следует, что использование агонистов, связанных с Gi/o-белками A1-рецепторов, способствующих индукции ДД и поэтому препятствующих увеличению активности нейронов клауструма, коры и гиппокампа, а также связей между этими структурами, может привести к ослаблению галлюцинаций. Действительно, показано, что агонисты большинства связанных с Gi/o-белками рецепторов, включая A1-рецепторы, подавляют галлюцинации, вызванные активацией 5-НТ2A-рецепторов (Marek 2018). Но, как указано нами выше, они могут ухудшать двигательную активность.

По ряду других изложенных нами ранее причин (Силькис 2018) агонисты A1-рецепторов нежелательно использовать и для лечения БА.

В согласии со сделанным нами ранее (Силькис 2014b; Silkis 2001) выводом показано, что использование антагонистов A2A-рецепторов для лечения БП позволяет улучшить двигательную активность и снизить дозу дофаминергических препаратов (Rose et al. 2006). Этот эффект связан в основном с воздействием на A2A-рецепторы в стриатуме (Силькис 2014b). На то, что для лечения БП желательно использовать избирательный антагонист A2A-рецепторов, указывают данные о том, что кофеин, который является неизбирательным антагонистом A1- и A2A-рецепторов, может приводить к появлению галлюцинаций (Bhardwaj et al. 2024). Системное использование антагонистов A2A-рецепторов для лечения БП улучшает и когнитивные функции (Uchida et al. 2014). Этот факт связан, по-видимому, с улучшением циркуляции активности не только в двигательных, но и в сенсорных и лимбических параллельных цепях К-БГ-Т-К и К-БГ-Кл-К.

С чрезмерной активацией A2A-рецепторов связывают когнитивные нарушения при БА (Ji et al. 2023). У пациентов с БА наблюдали значительно более высокую плотность этих рецепторов в лобной доле, гиппокампе и ЭК, чем в контрольной группе (Merighi et al. 2021). Воздействие на эти рецепторы оказывает существенное влияние на функционирование гиппокампа, хотя в норме в гиппокампе экспрессия A2A-рецепторов невелика (Rombo et al. 2015). На генномодифицированных мышях типа APP/PS1, у которых развивался амилоидогенез, подобный БА, показано, что искусственная ранняя активация A2A-рецепторов в гиппокампе усугубляет нарушения памяти. Этот эффект был связан не со значительными изменениями в развитии амилоидного процесса, а с повышением уровня фосфорилирования тау-белка в бляшках (Gomez-Murcia et al. 2024). Кроме того, чрезмерная активация A2A-рецепторов способствовала усилению нейровоспалительного процесса, негативно влияющего на память (Gomez-Murcia et al. 2024). Появляется всё больше данных, свидетельствующих о том, что блокада A2A-рецепторов оказывает нейропротекторное действие при БА. Так, у генномодифицированных мышей блокада A2A-рецепторов с помощью SCH58261 не только улучшала когнитивные процессы, но и снижала экспрессию нескольких биомаркеров БА, включая амилоид A β и гиперфосфорилирование тау-белков (Sun et al. 2024). Известно, что ранним проявлением когнитивных

нарушений при БА является нарушение пространственной навигации (Ji et al. 2023). На модели БА у мышей показано, что трехнедельное использование избирательного антагониста A2A-рецепторов восстановило гиппокамп-зависимую референтную память, а также улучшило синаптическую пластичность в гиппокампе (Silva et al. 2018). На роль A2A-рецепторов как возможной мишени для поиска новых лекарственных методов лечения БА, способных изменить прогрессирование деменции, указано рядом авторов (Gessi et al. 2021).

Нами был предложен также возможный механизм взаимовлияния АХ, дофамина и ГАМК на изменение функционирования нейронных цепей К-БГ-Т-К при БА и БП (Силькис, Маркевич 2017). Из этого механизма следует, что аномально сильное снижение концентраций дофамина и АХ в коре и гиппокампе, как и изменения плотности и связываемости рецепторов, чувствительных к АХ и дофамину, могут приводить к нарушениям функционирования указанных цепей и лежать в основе различных когнитивных и двигательных нарушений, характерных для БА и БП (Силькис, Маркевич 2017). Кроме того, был проведен анализ возможных механизмов взаимовлияния серотонина и дофамина на функционирование цепей К-БГ-Т-К и двигательную активность (Силькис 2014a). Были использованы известные данные о том, что на стрионигральных шипиковых клетках, кроме D1-, M4- и A1-рецепторов, располагаются преимущественно серотониновые 5-HT1B-рецепторы, а на стриопаллидарных клетках, кроме D2-, M1- и A2A-рецепторов, располагаются преимущественно 5-HT2A-рецепторы (табл. 2). С учетом типов G-белков, с которыми связаны указанные рецепторы (табл. 1), нами сделано предположение, что антагонисты 5-HT1B- и 5-HT2A-рецепторов могут синергично способствовать ослаблению ингибирования таламических клеток со стороны БГ и последующему усилению двигательной активности (Силькис 2014a). При этом должно уменьшиться и ингибирование нейронов клауструма со стороны БГ, что приведет к сходному эффекту. Агонист 5-HT1B-рецепторов, наоборот, должен подавлять двигательную активность. Именно такой эффект показан экспериментально (Jackson et al. 2004). На модели БП у крыс показано, что агонист 5-HT1B-рецепторов SR94253 уменьшает дискинезию (непроизвольные движения), вызванную агонистом D1-рецепторов (Jaunarajs et al. 2009). Судя по правилам модуляции, эти два вещества должны разнонаправленно влиять на функционирование стрионигральных клеток,

дающих начало прямому пути через БГ (рис. 2). На модели БП на крысах показано также, что к ослаблению дискинезии приводят и агонисты 5-HT_{1A}-рецепторов (Iderberg et al. 2015), и совместное использование агонистов 5-HT_{1B}- и 5-HT_{1A}-рецепторов (Thomsen et al. 2022). С точки зрения предлагаемого механизма можно предположить, что эффект от воздействия на 5-HT_{1A}-рецепторы был вызван снижением активности проецирующихся в кору нейронов клауструма вследствие индукции на них ДД (табл. 1, 2). Поскольку лечение БП с помощью леводопы часто приводит к дискинезии, агонисты 5-HT_{1B}- и 5-HT_{1A}-рецепторов в некоторых случаях могут быть полезны в качестве дополнительного воздействия для ослабления дискинезии. Это следствие предлагаемого механизма согласуется со сделанным в одной из работ (Pinna et al. 2023) выводом о важности комбинации агонистов 5-HT_{1A}/1B-рецепторов и антагонистов A_{2A}-рецепторов для ослабления дискинезии, вызванной хроническим приемом леводопы. На пользу воздействия на рецепторы серотонина для ослабления дискинезии, которую наблюдают примерно у 80% пациентов с БП на поздних стадиях лечения леводопой, указано рядом авторов (Kwon et al. 2022).

Необходимо учитывать тот факт, что 5-HT_{2A}-рецепторы располагаются не только на стриопаллидарных клетках, но также на пирамидных нейронах слоя V разных областей коры и, возможно, на интернейронах. Если при лечении шизофрении использовать избирательные антагонисты 5-HT_{2A}-рецепторов, чтобы снизить активность коры, нарушение двигательной активности может быть слабо выраженным, поскольку при этом будет снижаться ингибирование таламуса и клауструма со стороны БГ. Это следствие предлагаемого механизма согласуется с данными о снижении побочных эффектов при лечении шизофрении с помощью антипсихотика третьего поколения арипипразола с уникальным механизмом действия, включающим частичный агонизм к Д₂- и 5-HT_{1A}-рецепторам и антагонизм к 5-HT_{2A}-рецепторам (Preda, Shapiro 2020; Swainston et al. 2004). Арипипразол может действовать как полный антагонист, умеренный антагонист или частичный агонист Д₂-рецепторов в зависимости от уровня эндогенного дофамина и передачи в дофаминергических путях. При использовании арипипразола наблюдают низкую частоту двигательных побочных эффектов; тремор и акатизия (чувство внутреннего двигательного беспокойства) встречаются с частотой 10–11% или реже (Preda, Shapiro 2020). Полагают, что вещество SEP-363856,

которое не действует на Д₂-рецепторы, но является агонистом 5-HT_{1A}-рецепторов, также может представлять собой новый класс психотропных средств для лечения шизофрении (Koblan et al. 2020). Вторая фаза клинических исследований SEP-363856 показала, что это вещество является эффективным и хорошо переносимым антипсихотиком; причем наблюдали уменьшение как позитивных, так и негативных симптомов шизофрении, а двигательных побочных эффектов (акатизии) не наблюдали (Spoelstra et al. 2021). Другой атипичный антипсихотик сертиндол при использовании в клинически эффективных дозах значительно реже вызывал такие двигательные расстройства, как акатизия, ригидность, гипертонус и тремор, чем типичные антипсихотические препараты (Lewis et al. 2005). Однако он чаще вызывал сердечные аномалии, увеличение веса, ринит и проблемы с сексуальной функцией, чем галоперидол (Lewis et al. 2005). По-видимому, этот факт связан с тем обстоятельством, что сертиндол является избирательным ингибитором дофаминергических нейронов ВПП. Поэтому при его использовании уровень дофамина в дорзальном стриатуме не уменьшается, так как поступает туда не из ВПП, а из компактной части черного вещества, так что нормальное функционирование моторной цепи К-БГ-Т-К сохраняется. Ряд авторов (Wang et al. 2024) по результатам исследования 16 457 человек провели анализ результатов лечения острых форм шизофрении с помощью антипсихотиков второго поколения оланзапина и рисперидона (являющихся антагонистами Д₂- и 5-HT_{2A}-рецепторов), а также арипипразола. Эти антипсихотики уменьшали положительные симптомы у пациентов с шизофренией, включая галлюцинации и бред, причем побочные эффекты были менее выражены при инъекциях этих препаратов (Wang et al. 2024). Бред также является распространенным симптомом у пациентов с БА. Хотя некоторые атипичные антипсихотики позволяют контролировать галлюцинации, бред и поведенческие проблемы с минимальным неблагоприятным воздействием на двигательную функцию и когнитивные способности, однако их безопасность для пожилых пациентов в последнее время ставится под сомнение (Williams-Gray et al. 2006).

Из предлагаемого механизма следует, что вероятность появления галлюцинаций должна быть меньше, если использовать антагонисты 5-HT_{2A}-рецепторов и при лечении БП, так как это приведет к ухудшению условий для индукции ДП в сенсорных областях коры и снижению

их активности. С этим следствием согласуются данные о том, что антагонист 5-HT_{2A}/C-рецепторов пимавансерин позволяет ослабить галлюцинации и бред при наличии психотических состояний у пациентов с БП без значительного ухудшения двигательных характеристик (Bozyski et al. 2017; Lyons et al. 2019; Müller 2024; Panchal, Ondo 2018).

Заключение

В работе проведен анализ особенностей функционирования нейронных цепей К-БГ-Т-К и К-БГ-Кл-К в условиях измененного по отношению к норме состава нейромодуляторов, приводящего к различным неврологическим заболеваниям. Этот комплексный анализ механизмов влияния нейромодуляторов на функционирование нейронной сети, включающей топографически связанные нейроны из разных структур, может быть полезен при разработке сравнительно безопасных и эффективных лекарственных препаратов. Из этого анализа следует, что при разработке препаратов для лечения БП, БА и шизофрении требования к влиянию на активность нейронов коры, таламуса и клауструма, которое приведет к улучшению двигательной активности, противоположны по знаку требованиям, необходимым для ослабления галлюцинаций и бреда. Указано на то, что системно вводимый лекарственный препарат может привести к неприемлемым побочным эффектам, если при его разработке не были учтены данные о расположении рецепторов одних и тех же типов на нейронах новой коры, гиппокампа, стриатума и клауструма.

Из проведенного анализа следует, например, что при лечении БП к меньшим побочным эффектам могут привести антагонисты аденозиновых A_{2A}- и серотониновых 5-HT_{2A}-рецепторов. Это следствие согласуется с данными клинических и экспериментальных исследований. Так, использование для лечения БП антагониста A_{2A}-рецепторов истрадефиллина в сочетании с низкими дозами леводопы снижало дискинезию, нарушение осанки и появление галлюцинаций, вызванных большими дозами леводопы (Takahashi et al. 2022a; 2022b; Torres-Yaghi et al. 2025). У мышей, на которых моделировали БА, блокада A_{2A}-рецепторов снижала когнитивные нарушения и улучшала гиппокамп-зависимую память (Sun et al. 2024). Показано, что антагонист 5-HT_{2A}/C-рецепторов пимавансерин является не только первым одобренным препаратом для лечения галлюцинаций и бреда

при психозе при БП, который также снижает риск падений у пациентов, но его прием снижает смертность на 35% по сравнению с другими атипичными антипсихотиками (Rissardo et al. 2022).

С учетом известных данных о расположении рецепторов разных типов на нейронах сети, предлагаемый механизм позволяет объяснить ослабление дискинезии, вызванной леводопой, при лечении БП, вследствие одновременного использования агонистов 5-HT_{1B}- и 5-HT_{1A}-рецепторов (Thomsen et al. 2022). Этот механизм позволяет объяснить и сделанное исследователями (Kinon et al. 2024) заключение о том, что новые антипсихотики с не дофаминергическим механизмом действия являются полезными кандидатами для дополнительной антипсихотической терапии у пациентов с шизофренией, у которых наблюдаются неадекватные реакции, резистентность к терапии или низкая толерантность к антипсихотическим препаратам, блокирующим D₂-рецепторы.

Из предлагаемого механизма следует, что только комплексное воздействие на рецепторы определенных типов может быть формой терапии, направленной на снижение побочных эффектов. Тот факт, что следствия этого механизма согласуются с известными клиническими данными, свидетельствует о возможности его использования для целенаправленного поиска новых лекарственных веществ.

Список сокращений

АХ — ацетилхолин; БА — болезнь Альцгеймера; БГ — базальные ганглии; БП — болезнь Паркинсона; ВПП — вентральное поле покрышки; ГАМК — гамма-аминомасляная кислота; ДД — длительная депрессия; ДП — длительная потенция; ДЯШ — дорзальное ядро шва; К-БГ-Кл-К — нейронная цепь «кора — базальные ганглии — клауструм — кора»; К-БГ-Т-К — нейронная цепь «кора — базальные ганглии — таламус — кора»; ОфК — орбитофронтальная кора; ПфК — префронтальная кора; ПЯ — прилежащее ядро; СТЯ — субталамическое ядро; ЧВк — компактная часть черного вещества; ЧВр — ретикулярная часть черного вещества; ЭК — энторинальная кора.

List of abbreviations

ACh — acetylcholine; AD — Alzheimer's disease; BG — basal ganglia; C-BG-Cla-C — cortico-basal ganglia-claustral-cortical neural loop; DRN — dorsal raphe nuclei; EC — entorhinal cortex; GABA —

gamma-aminobutyric acid; K-BG-T-K — cortico-basal ganglia-thalamo-cortical neural loop; LTD — long-term depression; LTP — long-term potentiation; NA — nucleus accumbens; OfC — orbitofrontal cortex; PD — Parkinson's disease; PFC — prefrontal cortex; SNc — substantia nigra pars compacta; SNr — substantia nigra pars reticular; STN — subthalamic nucleus; VTA — ventral tegmental area

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

The author declares that there is no conflict of interest, either existing or potential.

Литература

- Силькис, И. Г. (2002a) Унифицированный постсинаптический механизм влияния различных нейромодуляторов на модификацию возбуждательных и тормозных входов к нейронам гиппокампа (Гипотеза). *Успехи физиологических наук*, т. 33, № 1, с. 40–56.
- Силькис, И. Г. (2002b) Возможный механизм влияния нейромодуляторов и модифицируемого торможения на длительную потенциацию и депрессию возбуждательных входов к основным нейронам гиппокампа. *Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова*, т. 52, № 4, с. 392–405.
- Силькис, И. Г. (2005) Роль базальных ганглиев в возникновении зрительных галлюцинаций (гипотетический механизм). *Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова*, т. 55, № 5, с. 502–607.
- Силькис, И. Г. (2011) Преимущества иерархического обобщения и хранения отображений ассоциаций «объект — место» в полях гиппокампа (гипотеза). *Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова*, т. 61, № 1, с. 5–23.
- Силькис, И. Г. (2013) Механизмы влияния дофамина на функционирование базальных ганглиев и выбор движения (сопоставление моделей). *Нейрохимия*, т. 30, № 4, с. 305–313. <https://doi.org/10.7868/S1027813313030138>
- Силькис, И. Г. (2014a) Взаимовлияние серотонина и дофамина на функционирование дорзального стриатума и двигательную активность (гипотетический механизм). *Нейрохимия*, т. 31, № 3, с. 185–199. <https://doi.org/10.7868/S102781331403011X>
- Силькис, И. Г. (2014b) Причины предпочтительного использования антагонистов A2A-рецепторов для улучшения двигательной активности и обучения. *Нейрохимия*, т. 31, № 4, с. 287–299. <https://doi.org/10.7868/S1027813314040074>
- Силькис, И. Г. (2018) Нейрохимический подход к поиску препаратов для лечения симптомов болезни Альцгеймера. *Нейрохимия*, т. 35, № 1, с. 14–22. <https://doi.org/10.7868/S1027813318010132>
- Силькис, И. Г. (2023a) О сходстве механизмов обработки обонятельной, слуховой и зрительной информации в ЦНС (гипотеза). *Нейрохимия*, т. 40, № 1, с. 35–47. <https://doi.org/10.31857/S1027813323010193>
- Силькис, И. Г. (2023b) Возможные механизмы взаимозависимой обработки разномодальной сенсорной и пространственной информации в ЦНС. *Интегративная физиология*, т. 4, № 1, с. 18–42. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-1-18-42>
- Силькис, И. Г. (2024) Возможный механизм восприятия слухо-вербальных галлюцинаций при шизофрении и подходы к их ослаблению. *Нейрохимия*, т. 41, № 2, с. 124–139. <https://doi.org/10.31857/S1027813324020032>
- Силькис, И. Г., Маркевич, В. А. (2017) Взаимовлияние ацетилхолина, дофамина и ГАМК на функционирование кортико-стрионигральной нейронной сети при болезнях Альцгеймера и Паркинсона (гипотетический механизм). *Нейрохимия*, т. 34, № 1, с. 16–30. <https://doi.org/10.7868/S1027813316040105>
- Allen, P., Larøi, F., McGuire, P. K., Aleman, A. (2008) The hallucinating brain: A review of structural and functional neuroimaging studies of hallucinations. *Neuroscience & BioBehavioral Reviews*, vol. 32, no. 1, pp. 175–191. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.07.012>
- Anderson, T. L., Keady, J. V., Songrady, J. et al. (2024) Distinct 5-HT receptor subtypes regulate claustrum excitability by serotonin and the psychedelic, DOI. *Progress in Neurobiology*, vol. 240, article 102660. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2024.102660>
- Aransay, A., Rodríguez-López, C., Garcia-Amado, M. et al. (2015) Long-range projection neurons of the mouse ventral tegmental area: A single-cell axon tracing analysis. *Frontiers in Neuroanatomy*, vol. 9, article 59. <https://doi.org/10.3389/fnana.2015.00059>
- Arrigo, A., Calamuneri, A., Milardi, D. et al. (2019) Claustral structural connectivity and cognitive impairment in drug naive Parkinson's disease. *Brain Imaging and Behavior*, vol. 13, no. 4, pp. 933–944. <https://doi.org/10.1007/s11682-018-9907-z>
- Atilgan, H., Doody, M., Oliver, D. K. et al. (2022) Human lesions and animal studies link the claustrum to perception, salience, sleep and pain. *Brain*, vol. 145, no. 5, pp. 1610–1623. <https://doi.org/10.1093/brain/awac114>

- Ayyildiz, S., Velioglu, H. A., Ayyildiz, B. et al. (2023) Differentiation of claustrum resting-state functional connectivity in healthy aging, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. *Human Brain Mapping*, vol. 44, no. 4, pp. 1741–1750. <https://doi.org/10.1002/hbm.26171>
- Baizer, J. S. (2001) Serotonergic innervation of the primate claustrum. *Brain Research Bulletin*, vol. 55, no. 3, pp. 431–434. [https://doi.org/10.1016/s0361-9230\(01\)00535-4](https://doi.org/10.1016/s0361-9230(01)00535-4)
- Baizer, J. S., Sherwood, C. C., Noonan, M., Hof, P. R. (2014) Comparative organization of the claustrum: What does structure tell us about function? *Frontiers in Systems Neuroscience*, vol. 8, article 117. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00117>
- Barrett, F. S., Krimmel, S. R., Griffiths, R. R. et al. (2020) Psilocybin acutely alters the functional connectivity of the claustrum with brain networks that support perception, memory, and attention. *Neuroimage*, vol. 218, article 116980. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116980>
- Bhardwaj, I., Ansari, A. H., Rai, S. P. et al. (2024) Molecular targets of caffeine in the central nervous system. *Progress in Brain Research*, vol. 288, pp. 35–58. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2024.06.012>
- Borra, E., Ballestrazzi, G., Biancheri, D. et al. (2024) Involvement of the claustrum in the cortico-basal ganglia circuitry: connectional study in the non-human primate. *Brain Structure & Function*, vol. 229, no. 5, pp. 1143–1164. <https://doi.org/10.1007/s00429-024-02784-6>
- Borrito-Escuela, D. O., Fuxe, K. (2020) On the G protein-coupled receptor neuromodulation of the claustrum. *Neurochemical Research*, vol. 45, no. 1, pp. 5–15. <https://doi.org/10.1007/s11064-019-02822-4>
- Bossi, S., Dhanasobhon, D., Ellis-Davies, G. C. R. et al. (2022) GluN3A excitatory glycine receptors control adult cortical and amygdalar circuits. *Neuron*, vol. 110, no. 15, pp. 2438–2454.e8. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.05.016>
- Bozyski, K. M., Lowe, D. K., Pasternak, K. M. et al. (2017) Pimavanserin: A novel antipsychotic for parkinson's disease psychosis. *Annals of Pharmacotherapy*, vol. 51, no. 6, pp. 479–487. <https://doi.org/10.1177/1060028017693029>
- Brown, S. P., Mathur, B. N., Olsen, S. R. et al. (2017) New breakthroughs in understanding the role of functional interactions between the neocortex and the claustrum. *Journal of Neuroscience*, vol. 37, no. 45, pp. 10877–10881. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1837-17.2017>
- Camps, M., Kelly, P. H., Palacios, J. M. (1990) Autoradiographic localization of dopamine D1 and D2 receptors in the brain of several mammalian species. *Journal of Neural Transmission. General section*, vol. 80, no. 2, pp. 105–127. <https://doi.org/10.1007/BF01257077>
- Cascella, N. G., Gerner, G. J., Fieldstone, S. C. et al. (2011) The insula-claustrum region and delusions in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, vol. 133, no. 1–3, pp. 77–81. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.08.004>
- Cassidy, C. M., Balsam, P. D., Weinstein, J. J. et al. (2018) A perceptual inference mechanism for hallucinations linked to striatal dopamine. *Current Biology*, vol. 28, no. 4, pp. 503–514.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.12.059>
- Cavdar, S., Özgür, M., Çakmak, Y. Ö. et al. (2018) Afferent projections of the subthalamic nucleus in the rat: Emphasis on bilateral and interhemispheric connections. *Acta Neurobiologiae Experimentalis (Wars)*, vol. 78, no. 3, pp. 251–263.
- Chen, C. Y., Yang, G. Y., Tu, H. X. et al. (2023a) The cognitive dysfunction of claustrum on Alzheimer's disease: A mini-review. *Frontiers in Aging Neuroscience*, vol. 15, article 1109256. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1109256>
- Chen, L., Liu, Z., Zhao, Z. et al. (2023b) Dopamine receptor 1 on CaMKII-positive neurons within claustrum mediates adolescent cocaine exposure-induced anxiety-like behaviors and electro-acupuncture therapy. *Theranostics*, vol. 13, no. 10, pp. 3149–3164. <https://doi.org/10.7150/thno.83079>
- Chen, Z. R., Huang, J. B., Yang, S.-L., Hong, F. F. (2022) Role of cholinergic signaling in Alzheimer's disease. *Molecules*, vol. 27, no. 6, article 1816. <https://doi.org/10.3390/molecules27061816>
- Ciliax, B. J., Heilman, C., Demchyshyn, L. L. et al. (1995) The dopamine transporter: Immunochemical characterization and localization in brain. *Journal of Neuroscience*, vol. 15, no. 3, pp. 1714–1723. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.15-03-01714.1995>
- Claeysen, S., Bockaert, J., Giannoni, P. (2015) Serotonin: A new hope in alzheimer's disease? *ACS Chemical Neuroscience*, vol. 6, no. 7, pp. 940–943. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.5b00135>
- Colussi-Mas, J., Geisler, S., Zimmer, L. et al. (2007) Activation of afferents to the ventral tegmental area in response to acute amphetamine: A double-labelling study. *European Journal of Neuroscience*, vol. 26, no. 4, pp. 1011–1025. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05738.x>
- Cortés, R., Probst, A., Tobler, H. J., Palacios, J. M. (1986) Muscarinic cholinergic receptor subtypes in the human brain. II. Quantitative autoradiographic studies. *Brain Research*, vol. 362, no. 2, pp. 239–253. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(86\)90449-x](https://doi.org/10.1016/0006-8993(86)90449-x)
- Deckert, J., Bisslerbe, J. C., Klein, E., Marangos, P. J. (1988) Adenosine uptake sites in brain: Regional distribution of putative subtypes in relationship to adenosine A1-receptors. *Journal of Neuroscience*, vol. 8, no. 7, pp. 2338–2349. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.08-07-02338.1988>
- Devanand, D. P., Jeste, D. V., Stroup, T. S., Goldberg, T. E. (2024) Overview of late-onset psychoses. *International Psychogeriatrics*, vol. 36, no. 1, pp. 28–42. <https://doi.org/10.1017/S1041610223000157>
- Dillingham, C. M., Jankowski, M. M., Chandra, R. et al. (2017) The claustrum: Considerations regarding its anatomy, functions and a programme for research. *Brain and Neuroscience Advances*, vol. 1. [Online]. Available at: <https://doi.org/10.1177/2398212817718962> (accessed 11.11.2025).

- Doss, M. K., Madden, M. B., Gaddis, A. et al. (2022) Models of psychedelic drug action: Modulation of cortical-subcortical circuits. *Brain*, vol. 145, no. 2, pp. 441–456. <https://doi.org/10.1093/brain/awab406>
- Flynn, D. D., Ferrari-Di Leo, G., Levey, A. I., Mash, D. C. (1995) Differential alterations in muscarinic receptor subtypes in Alzheimer's disease: Implications for cholinergic-based therapies. *Life Science*, vol. 56, no. 11–12, pp. 869–876. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(95\)00022-x](https://doi.org/10.1016/0024-3205(95)00022-x)
- Fujishiro, H., Umegaki, H., Isojima, D. et al. (2006) Depletion of cholinergic neurons in the nucleus of the medial septum and the vertical limb of the diagonal band in dementia with Lewy bodies. *Acta Neuropathologica*, vol. 111, no. 2, pp. 109–114. <https://doi.org/10.1007/s00401-005-0004-1>
- Gamberini, M., Passarelli, L., Impieri, D. et al. (2021) Claustral input to the macaque medial posterior parietal cortex (Superior parietal lobule and adjacent areas). *Cerebral Cortex*, vol. 31, no. 10, pp. 4595–4611. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhab108>
- Gessi, S., Poloni, T. E., Negro, G., Varani, K. et al. (2021) A_{2A} adenosine receptor as a potential biomarker and a possible therapeutic target in Alzheimer's disease. *Cells*, vol. 10, no. 9, article 2344. <https://doi.org/10.3390/cells10092344>
- Gill, S. K., Ishak, M., Dobransky, T. et al. (2007) 82-kDa choline acetyltransferase is in nuclei of cholinergic neurons in human CNS and altered in aging and Alzheimer disease. *Neurobiology of Aging*, vol. 28, no. 7, pp. 1028–1040. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.05.011>
- Gomez-Murcia, V., Launay, A., Carvalho, K. et al. (2024) Neuronal A_{2A} receptor exacerbates synapse loss and memory deficits in APP/PS1 mice. *Brain*, vol. 147, no. 8, pp. 2691–2705. <https://doi.org/10.1093/brain/awae113>
- Gründer, G., Cumming, P. (2021) Serotonin and amyloid deposition: A link between depression and Alzheimer's disease? An editorial highlight on “Pimavanserin, a 5HT_{2A} receptor inverse agonist, rapidly suppresses Aβeta production and related pathology in a mouse model of Alzheimer's disease” on page 658. *Journal of Neurochemistry*, vol. 156, no. 5, pp. 560–562. <https://doi.org/10.1111/jnc.15269>
- Guiselin, T., Lecoutey, C., Rochais, C., Dallemagne, P. (2025) Targeting together cholinesterases and serotonin reuptake against Alzheimer's disease. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 77, no. 10, pp. 1303–1318. <https://doi.org/10.1093/jpp/rgaf041>
- Hasbi, A., Sivasubramanian, M., Milenkovic, M. et al. (2020) Dopamine D1-D2 receptor heteromer expression in key brain regions of rat and higher species: Upregulation in rat striatum after cocaine administration. *Neurobiology of Disease*, vol. 143, article 105017. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.105017>
- Iderberg, H., McCreary, A. C., Varney, M. A. et al. (2015) Activity of serotonin 5-HT_{1A} receptor “biased agonists” in rat models of Parkinson's disease and L-DOPA-induced dyskinesia. *Neuropharmacology*, vol. 93, pp. 52–67. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.01.012>
- Jackson, M. J., Al-Barghouthy, G., Pearce, R. K. et al. (2004) Effect of 5-HT_{1B/D} receptor agonist and antagonist administration on motor function in haloperidol and MPTP-treated common marmosets. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, vol. 79, no. 3, pp. 391–400. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2004.07.015>
- Jaunarajs, K. L., Dupre, K. B., Steiniger, A. et al. (2009) Serotonin 1B receptor stimulation reduces D1 receptor agonist-induced dyskinesia. *Neuroreport*, vol. 20, no. 14, pp. 1265–1269. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e3283300fd7>
- Ji, Q., Yang, Y., Xiong, Y. et al. (2023) Blockade of adenosine A_{2A} receptors reverses early spatial memory defects in the APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease by promoting synaptic plasticity of adult-born granule cells. *Alzheimer's Research & Therapy*, vol. 15, no. 1, article 187. <https://doi.org/10.1186/s13195-023-01337-z>
- Joel, D., Weiner, I. (1997) The connections of the primate subthalamic nucleus: Indirect pathways and the open-interconnected scheme of basal ganglia-thalamocortical circuitry. *Brain Research Reviews*, vol. 23, no. 1–2, pp. 62–78. [https://doi.org/10.1016/s0165-0173\(96\)00018-5](https://doi.org/10.1016/s0165-0173(96)00018-5)
- Joutsa, J., Horn, A., Hsu, J., Fox, M. D. (2018) Localizing parkinsonism based on focal brain lesions. *Brain*, vol. 141, no. 8, pp. 2445–2456. <https://doi.org/10.1093/brain/awy161>
- Kaar, S. J., Natesan, S., McCutcheon, R., Howes, O. D. (2020) Antipsychotics: Mechanisms underlying clinical response and side-effects and novel treatment approaches based on pathophysiology. *Neuropharmacology*, vol. 172, article 107704. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107704>
- Kalaitzakis, M., Pearce, R., Gentleman, S. (2009) Clinical correlates of pathology in the claustrum in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Neuroscience Letters*, vol. 461, no. 1, pp. 12–15. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.05.083>
- Kato, H., Shiraishi, C., Hagihara, M. et al. (2024) Association between voriconazole-induced visual hallucination and dopamine in an analysis of the food and drug administration (FDA) adverse event reporting system database. *Scientific Reports*, vol. 14, article 12519. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-63504-y>
- Kinon, B. J., Leucht, S., Tamminga, C. et al. (2024) Rationale for adjunctive treatment targeting multiple mechanisms in schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 85, no. 3, article 23nr15240. <https://doi.org/10.4088/JCP.23nr15240>
- Kitanishi, T., Matsuo, N. (2017) Organization of the claustrum-to-entorhinal cortical connection in mice. *Journal of Neuroscience*, vol. 37, no. 2, pp. 269–280. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1360-16.2016>
- Klein, M. O., Battagello, D. S., Cardoso, A. R. et al. (2019) Dopamine: Functions, signaling, and association with neurological diseases. *Cellular and Molecular Neurobiology*, vol. 39, no. 1, pp. 31–59. <https://doi.org/10.1007/s10571-018-0632-3>

- Koblan, K. S., Kent, J., Hopkins, S. C. et al. (2020) A non-D2-receptor-binding drug for the treatment of schizophrenia. *New England Journal of Medicine*, vol. 382, no. 16, pp. 1497–1506. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911772>
- Koyama, Y., Kondo, M., Shimada, S. (2017) Building a 5-HT_{3A} receptor expression map in the mouse brain. *Scientific Reports*, vol. 7, article 42884. <https://doi.org/10.1038/srep42884>
- Kwon, D. K., Kwatra, M., Wang, J., Ko, H. S. (2022) Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: Pathogenesis and emerging treatment strategies. *Cells*, vol. 11, no. 23, article 3736. <https://doi.org/10.3390/cells11233736>
- Levesque, M., Charara, A., Gagnon, S. et al. (1996) Corticostriatal projections from layer V cells in rat are collaterals of long-range corticofugal axons. *Brain Research*, vol. 709, no. 2, pp. 311–315. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(95\)01333-4](https://doi.org/10.1016/0006-8993(95)01333-4)
- Lewis, R., Bagnall, A. M., Leitner, M. (2005) Sertindole for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 3, article CD001715. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001715.pub2>
- Lisman, J. E., Otmakhova, N. A. (2001) Storage, recall, and novelty detection of sequences by the hippocampus: Elaborating on the SOCRATIC model to account for normal and aberrant effects of dopamine. *Hippocampus*, vol. 11, no. 5, pp. 551–568. <https://doi.org/10.1002/hipo.1071>
- López-Giménez, J. F., González-Maeso, J. (2018) Hallucinogens and serotonin 5-HT_{2A} receptor-mediated signaling pathways. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, vol. 36, pp. 45–73. https://doi.org/10.1007/7854_2017_478
- Luo, S. X., Huang, E. J. (2016) Dopaminergic neurons and brain reward pathways: From neurogenesis to circuit assembly. *American Journal of Pathology*, vol. 186, no. 3, pp. 478–488. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.09.023>
- Lyons, K. E., Pahwa, R., Hermanowicz, N. et al. (2019) Changing the treatment paradigm for Parkinson's disease psychosis with pimavanserin. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, vol. 12, no. 7, pp. 681–691. <https://doi.org/10.1080/17512433.2019.1623669>
- Mandai, T., Kasahara, M., Kurimoto, E. et al. (2019) In vivo pharmacological comparison of tak-071, a positive allosteric modulator of muscarinic M₁ receptor, and xanomeline, an agonist of muscarinic M₁/M₄ receptor, in rodents. *Neuroscience*, vol. 414, pp. 60–76. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.07.003>
- Mantas, I., Flais, I., Masarapu, Y. et al. (2024) Claustrum and dorsal endopiriform cortex complex cell-identity is determined by Nurr1 and regulates hallucinogenic-like states in mice. *Nature Communications*, vol. 15, no. 1, article 8176. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-52429-9>
- Marek, G. J. (2018) Interactions of hallucinogens with the glutamatergic system: Permissive network effects mediated through cortical layer V pyramidal neurons. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, vol. 36, pp. 107–135. https://doi.org/10.1007/7854_2017_480
- Martin, D. A., Nichols, C. D. (2016) Psychedelics recruit multiple cellular types and produce complex transcriptional responses within the brain. *EBioMedicine*, vol. 11, pp. 262–277. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.08.049>
- Martin, L. P., Waszczak, B. L. (1996) Dopamine D₂ receptor-mediated modulation of the GABAergic inhibition of substantia nigra pars reticulata neurons. *Brain Research*, vol. 729, no. 2, pp. 156–169.
- Martín-Ruiz, R., Puig, M. V., Celada, P. et al. (2001) Control of serotonergic function in medial prefrontal cortex by serotonin-2A receptors through a glutamate-dependent mechanism. *Journal of Neuroscience*, vol. 21, no. 24, pp. 9856–9866. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-24-09856.2001>
- Meador-Woodruff, J. H., Mansour, A. et al. (1991) Distribution of D₂ dopamine receptor mRNA in the primate brain. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, vol. 15, no. 6, pp. 885–893. [https://doi.org/10.1016/0278-5846\(91\)90016-t](https://doi.org/10.1016/0278-5846(91)90016-t)
- Medina, C., Ojea Ramos, S., Depina, A. M. et al. (2024) The role of the claustrum in the acquisition, consolidation and reconsolidation of memories in mice. *Scientific Reports*, vol. 14, article 24409. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-74419-z>
- Merighi, S., Battistello, E., Casetta, I. et al. (2021) Upregulation of cortical A_{2A} adenosine receptors is reflected in platelets of patients with alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, vol. 80, no. 3, pp. 1105–1117. <https://doi.org/10.3233/JAD-201437>
- Mijnster, M. J., Isovich, E., Flügge, G., Fuchs, E. (1999) Localization of dopamine receptors in the tree shrew brain using [³H]-SCH23390 and [¹²⁵I]-epidepride. *Brain Research*, vol. 841, no. 1–2, pp. 101–113. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(99\)01795-3](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(99)01795-3)
- Morecraft, R. J., Geula, C., Mesulam, M. M. (1992) Cytoarchitecture and neural afferents of orbitofrontal cortex in the brain of the monkey. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 323, no. 3, pp. 341–358. <https://doi.org/10.1002/cne.903230304>
- Morys, J., Bobinski, M., Wegiel, J. et al. (1996) Alzheimer's disease severely affects areas of the claustrum connected with the entorhinal cortex. *Journal für Hirnforschung*, vol. 37, no. 2, pp. 173–180.
- Müller, T. (2024) Evaluating pimavanserin tartrate as a treatment in Parkinson's disease. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, vol. 25, no. 15, pp. 1999–2003. <https://doi.org/10.1080/14656566.2024.2417733>
- Muzerelle, A., Scotto-Lomassese, S., Bernard, J. F. et al. (2016) Conditional anterograde tracing reveals distinct targeting of individual serotonin cell groups (B5-B9) to the forebrain and brainstem. *Brain Structure & Function*, vol. 221, no. 1, pp. 535–561. <https://doi.org/10.1007/s00429-014-0924-4>
- Nair, A., Teo, Y. Y., Augustine, G. J., Graf, M. (2023) A functional logic for neurotransmitter corelease in the cholinergic forebrain pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, vol. 120, no. 28, article e2218830120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2218830120>

- Ni, R. J., Shu, Y. M., Li, T., Zhou, J. N. (2021) Whole-brain afferent inputs to the caudate nucleus, putamen, and accumbens nucleus in the tree shrew striatum. *Frontiers in Neuroanatomy*, vol. 15, article 763298. <https://doi.org/10.3389/fnana.2021.763298>
- Nikolenko, V. N., Rizaeva, N. A., Beeraka, N. M. et al. (2021) The mystery of claustral neural circuits and recent updates on its role in neurodegenerative pathology. *Behavioral and Brain Functions*, vol. 17, article 8. <https://doi.org/10.1186/s12993-021-00181-1>
- Norimoto, H., Fenk, L. A., Li, H. H. et al. (2020) A claustrum in reptiles and its role in slow-wave sleep. *Nature*, vol. 578, pp. 413–418. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-1993-6>
- Ochiishi, T., Chen, L., Yukawa, A. et al. (1999) Cellular localization of adenosine A1 receptors in rat forebrain: Immunohistochemical analysis using adenosine A1 receptor-specific monoclonal antibody. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 411, no. 2, pp. 301–316. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19990823\)411:2%3C301::AID-CNE10%3E3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19990823)411:2%3C301::AID-CNE10%3E3.0.CO;2-H)
- Ogawa, S. K., Cohen, J. Y., Hwang, D. et al. (2014) Organization of monosynaptic inputs to the serotonin and dopamine neuromodulatory systems. *Cell Reports*, vol. 8, no. 4, pp. 1105–1118. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.06.042>
- O'Mara, S. M., Aggleton, J. P. (2019) Space and memory (far) beyond the hippocampus: Many subcortical structures also support cognitive mapping and mnemonic processing. *Frontiers in Neural Circuits*, vol. 13, article 52. <https://doi.org/10.3389/fncir.2019.00052>
- Palchoudhuri, M., Flügge, G. (2005) 5-HT_{1A} receptor expression in pyramidal neurons of cortical and limbic brain regions. *Cell and Tissue Research*, vol. 321, no. 2, pp. 159–172. <https://doi.org/10.1007/s00441-005-1112-x>
- Panchal, S. C., Ondo, W. G. (2018) Treating hallucinations and delusions associated with Parkinson's disease psychosis. *Current Psychiatry Reports*, vol. 20, article 3. <https://doi.org/10.1007/s11920-018-0869-z>
- Parent, M., Parent, A. (2006) Single-axon tracing study of corticostriatal projections arising from primary motor cortex in primates. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 496, no. 2, pp. 202–213. <https://doi.org/10.1002/cne.20925>
- Patru, M. C., Reser, D. H. (2015) A new perspective on delusional states — evidence for claustrum involvement. *Frontiers in Psychiatry*, vol. 6, article 158. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2015.00158>
- Perry, E. K., Perry, R. H. (1995) Acetylcholine and hallucinations: Disease-related compared to drug-induced alterations in human consciousness. *Brain and Cognition*, vol. 28, no. 3, pp. 240–258. <https://doi.org/10.1006/brcg.1995.1255>
- Piggott, M. A., Owens, J., O'Brien, J. et al. (2003) Muscarinic receptors in basal ganglia in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, vol. 25, no. 3, pp. 161–173. [https://doi.org/10.1016/s0891-0618\(03\)00002-4](https://doi.org/10.1016/s0891-0618(03)00002-4)
- Pimplikar, S. W., Nixon, R. A., Robakis, N. K. et al. (2010) Amyloid-independent mechanisms in Alzheimer's disease pathogenesis. *Journal of Neuroscience*, vol. 30, no. 45, pp. 14946–14954. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4305-10.2010>
- Pinna, A., Parekh, P., Morelli, M. (2023) Serotonin 5-HT_{1A} receptors and their interactions with adenosine A_{2A} receptors in Parkinson's disease and dyskinesia. *Neuropharmacology*, vol. 226, article 109411. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2023.109411>
- Pirone, A., Miragliotta, V., Ciregia, F. et al. (2018) The catecholaminergic innervation of the claustrum of the pig. *Journal of Anatomy*, vol. 232, no. 1, pp. 158–166. <https://doi.org/10.1111/joa.12706>
- Preda, A., Shapiro, B. B. (2020) A safety evaluation of aripiprazole in the treatment of schizophrenia. *Expert Opinion on Drug Safety*, vol. 19, no. 2, pp. 1529–1538. <https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1832990>
- Qadir, H., Stewart, B. W., VanRyzin, J. W. et al. (2022) The mouse claustrum synaptically connects cortical network motifs. *Cell Reports*, vol. 41, no. 12, article 111860. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111860>
- Reeder, R. R. (2017) Individual differences shape the content of visual representations. *Vision Research*, vol. 141, pp. 266–281. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2016.08.008>
- Rioux, A., Fabre, V., Lesch, K. P. et al. (1999) Adaptive changes of serotonin 5-HT_{2A} receptors in mice lacking the serotonin transporter. *Neuroscience Letters*, vol. 262, no. 2, pp. 113–116. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(99\)00049-x](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(99)00049-x)
- Rissardo, J. P., Durante, Í., Sharon, I., Fornari Caprara, A. L. (2022) Pimavanserin and Parkinson's disease psychosis: A narrative review. *Brain Sciences*, vol. 12, no. 10, article 1286. <https://doi.org/10.3390/brainsci12101286>
- Robles Bayón, A., Tirapu de Sagrario, M. G., Gude Sampedro, F. (2017) Auditory hallucinations in cognitive neurology. *Neurologia*, vol. 32, no. 6, pp. 345–354. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2015.12.019>
- Rodríguez-Vidal, L., Alcauter, S., Barrios, F. A. (2024) The functional connectivity of the human claustrum, according to the human connectome project database. *PLoS One*, vol. 19, no. 4, article e0298349. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0298349>
- Rombo, D. M., Newton, K., Nissen, W. et al. (2015) Synaptic mechanisms of adenosine A_{2A} receptor-mediated hyperexcitability in the hippocampus. *Hippocampus*, vol. 25, no. 5, pp. 566–580. <https://doi.org/10.1002/hipo.22392>
- Rootes-Murphy, K., Goldsmith, D. R., Turner, J. A. (2022) Clinical and structural differences in delusions across diagnoses: A systematic review. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, vol. 15, article 726321. <https://doi.org/10.3389/fnint.2021.726321>

- Rose, S, Jackson, M. J., Smith, L. A. et al. (2006) The novel adenosine A_{2a} receptor antagonist ST1535 potentiates the effects of a threshold dose of L-DOPA in MPTP treated common marmosets. *European Journal of Pharmacology*, vol. 546, no. 1–3, pp. 82–87. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.07.017>
- Selden, N. R., Gitelman, D. R., Salamon-Murayama, N. et al. (1998) Trajectories of cholinergic pathways within the cerebral hemispheres of the human brain. *Brain*, vol. 121, no. 12, pp. 2249–2257. <https://doi.org/10.1093/brain/121.12.2249>
- Seo, E. H., Choo, I. L. & For the Alzheimer's disease neuroimaging initiative. (2016) Amyloid-independent functional neural correlates of episodic memory in amnesic mild cognitive impairment. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, vol. 43, no. 6, pp. 1088–1095. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3261-9>
- Shao, N. J., Shang, H. (2015) Voxelwise meta-analysis of gray matter anomalies in Parkinson variant of multiple system atrophy and Parkinson's disease using anatomic likelihood estimation. *Neuroscience Letters*, vol. 587, pp. 79–86. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.12.007>
- Silkis, I. (2001) The cortico-basal ganglia-thalamocortical circuit with synaptic plasticity. II. Mechanism of synergistic modulation of thalamic activity via the direct and indirect pathways through the basal ganglia. *Biosystems*, vol. 59, no. 1, pp. 7–14. [https://doi.org/10.1016/s0303-2647\(00\)00135-0](https://doi.org/10.1016/s0303-2647(00)00135-0)
- Silkis, I. (2007) A hypothetical role of cortico-basal ganglia-thalamocortical loops in visual processing. *Biosystems*, vol. 89, no. 1-3, pp. 227–235. <https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2006.04.020>
- Silva, A. C., Lemos, C., Gonçalves, F. Q. et al. (2018) Blockade of adenosine A_{2A} receptors recovers early deficits of memory and plasticity in the triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease*, vol. 117, pp. 72–81. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.05.024>
- Sitte, H. H., Pifl, C., Rajput, A. H. et al. (2017) Dopamine and noradrenaline, but not serotonin, in the human claustrum are greatly reduced in patients with Parkinson's disease: Possible functional implications. *European Journal of Neuroscience*, vol. 45, no. 1, pp. 192–197. <https://doi.org/10.1111/ejn.13435>
- Smith, J. B., Alloway, K. D. (2010) Functional specificity of claustrum connections in the rat: Interhemispheric communication between specific parts of motor cortex. *Journal of Neuroscience*, vol. 30, no. 50, pp. 16832–1644. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4438-10.2010>
- Sorrentino, P., Iuliano, A., Polverino, A. et al. (2014) The dark sides of amyloid in Alzheimer's disease pathogenesis. *FEBS Letters*, vol. 588, no. 5, pp. 641–652. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2013.12.038>
- Spoelstra, S. K., Bruggeman, R., Knegtering, H. (2021) An antipsychotic without dopamine receptor blockade? *Tijdschrift voor Psychiatrie*, vol. 63, no. 11, pp. 804–809.
- Sun, Y., Liu, C., He, L. (2024) Adenosine A_{2A} receptor antagonist Sch58261 improves the cognitive function in Alzheimer's disease model mice through activation of Nrf2 via an autophagy-dependent pathway. *Antioxidants & Redox Signaling*, vol. 41, no. 16–18, pp. 1117–1133. <https://doi.org/10.1089/ars.2023.0455>
- Swainston Harrison, T., Perry, C. M. (2004) Aripiprazole: A review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Drugs*, vol. 64, no. 15, pp. 1715–1736. <https://doi.org/10.2165/00003495-200464150-00010>
- Takahashi, M., Ito, S., Tsuji, Y., Horiguchi, S. (2022a) Safety and effectiveness of istradefylline as add-on therapy to levodopa in patients with Parkinson's disease: Final report of a post-marketing surveillance study in Japan. *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 443, article 120479. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120479>
- Takahashi, M., Shimokawa, T., Koh, J. et al. (2022b) Efficacy and safety of istradefylline in patients with Parkinson's disease presenting with postural abnormalities: Results from a multicenter, prospective, and open-label exploratory study in Japan. *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 432, article 120078. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.120078>
- Terem, A., Gonzales, B. J., Peretz-Rivlin, N. et al. (2020) Claustral neurons projecting to frontal cortex mediate contextual association of reward. *Current Biology*, vol. 30, no. 18, pp. 3522–3532. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.06.064>
- Thomsen, M., Stoica, A., Christensen, K. V. et al. (2022) Synergistic effect of serotonin 1A and serotonin 1B/D receptor agonists in the treatment of L-DOPA-induced dyskinesia in 6-hydroxydopamine-lesioned rats. *Experimental Neurology*, vol. 358, article 114209. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2022.114209>
- Torres-Yaghi, Y., Qian, J., Cummings, H. et al. (2025) Comparative safety of istradefylline among Parkinson disease adjunctive therapies: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Clinical Neuropharmacology*, vol. 48, no. 1, pp. 7–12. <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000620>
- Uchida, S., Kadowaki-Horita, T., Kanda, T. (2014) Effects of the adenosine A_{2A} receptor antagonist on cognitive dysfunction in Parkinson's disease. *International Review of Neurobiology*, vol. 119, pp. 169–189. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801022-8.00008-8>
- Van Lutterveld, R., Diederer, K. M., Koops, S. et al. (2013) The influence of stimulus detection on activation patterns during auditory hallucinations. *Schizophrenia Research*, vol. 145, no. 1–3, pp. 27–32. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.01.004>
- Vakalopoulos, C. (2013) A cholinergic hypothesis of the unconscious in affective disorders. *Frontiers in Neuroscience*, vol. 7, article 220. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00220>
- Wang, D., Schneider-Thoma, J., Sifakis, S. et al. (2024) Long-acting injectable second-generation antipsychotics vs placebo and their oral formulations in acute schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of randomized-controlled-trials. *Schizophrenia Bulletin*, vol. 50, no. 1, pp. 132–144. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbad089>

- Wang, Q., Ng, L., Harris, J. A. et al. (2017) Organization of the connections between claustrum and cortex in the mouse. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 525, no. 6, pp. 1317–1346. <https://doi.org/10.1002/cne.24047>
- Wang, Q., Wang, Y., Kuo, H. C. et al. (2023) Regional and cell-type-specific afferent and efferent projections of the mouse claustrum. *Cell Reports*, vol. 42, no. 2, article 112118. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112118>
- Weiss, C., Weible, A. P., Galvez, R., Disterhoft, J. F. (2006) Forebrain-cerebellar interactions during learning. *Cell science*, vol. 3, no. 2, pp. 200–230.
- Williams-Gray, C. H., Foltynie, T., Lewis, S. J. G., Barker, R. A. (2006) Cognitive deficits and psychosis in Parkinson's disease: A review of pathophysiology and therapeutic options. *CNS Drugs*, vol. 20, no. 6, pp. 477–505. <https://doi.org/10.2165/00023210-200620060-00004>
- Wójcik, S., Dziewiatkowski, J., Klejbor, I. et al. (2006) The anatomical relationships between the serotonergic afferents and the neurons containing calcium-binding proteins in the rat claustrum. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, vol. 66, no. 1, pp. 33–42. <https://doi.org/10.55782/ane-2006-1585>
- Wong, K. L. L., Graf, M., Augustine, G. J. (2024) Serotonin inhibition of claustrum projection neurons: Ionic mechanism, receptor subtypes and consequences for claustrum computation. *Cells*, vol. 13, no. 23, article 1980. <https://doi.org/10.3390/cells13231980>
- Wong, K. L. L., Nair, A., Augustine, G. J. (2021) Changing the cortical conductor's tempo: Neuromodulation of the claustrum. *Frontiers in Neural Circuits*, vol. 15, article 658228. <https://doi.org/10.3389/fncir.2021.658228>
- Yoon, H. J., Kim, S. G., Kim, S. H. et al. (2019) Distinct neural correlates of executive function by amyloid positivity and associations with clinical progression in mild cognitive impairment. *Yonsei Medical Journal*, vol. 60, no. 10, pp. 935–943. <https://doi.org/10.3349/ymj.2019.60.10.935>
- Yu, S. P., Jiang, M., Berglund, K., Wei, L. (2023) Strain hypothesis and additional evidence of the GluN3A deficiency-mediated pathogenesis of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, vol. 19, no. 9, pp. 4267–4269. <https://doi.org/10.1002/alz.13374>
- Zedde, M., Quatralé, R., Cossu, G. et al. (2025) The role of the claustrum in Parkinson's disease and vascular parkinsonism: A matter of network? *Life*, vol. 15, no. 2, article 180. <https://doi.org/10.3390/life15020180>
- Zhong, W., Wu, A., Berglund, K. et al. (2022) Pathogenesis of sporadic Alzheimer's disease by deficiency of NMDA receptor subunit GluN3A. *Alzheimer's & Dementia*, vol. 18, no. 2, pp. 222–239. <https://doi.org/10.1002/alz.12398>
- Zhu, J., Hafycz, J., Keenan, B. T. et al. (2020) Acute sleep loss upregulates the synaptic scaffolding protein, homer1a, in non-canonical sleep/wake brain regions, claustrum, piriform and cingulate cortices. *Frontiers in Neuroscience*, vol. 14, article 188. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00188>
- Zingg, B., Dong, H. W., Tao, H. W., Zhang, L. I. (2018) Input-output organization of the mouse claustrum. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 526, no. 15, pp. 2428–2443. <https://doi.org/10.1002/cne.24502>

References

- Allen, P., Larøi, F., McGuire, P. K., Aleman, A. (2008) The hallucinating brain: A review of structural and functional neuroimaging studies of hallucinations. *Neuroscience & BioBehavioral Reviews*, vol. 32, no. 1, pp. 175–191. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.07.012> (In English)
- Anderson, T. L., Keady, J. V., Songrady, J. et al. (2024) Distinct 5-HT receptor subtypes regulate claustrum excitability by serotonin and the psychedelic, DOI. *Progress in Neurobiology*, vol. 240, article 102660. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2024.102660> (In English)
- Aransay, A., Rodríguez-López, C., Garcia-Amado, M. et al. (2015) Long-range projection neurons of the mouse ventral tegmental area: A single-cell axon tracing analysis. *Frontiers in Neuroanatomy*, vol. 9, article 59. <https://doi.org/10.3389/fnana.2015.00059> (In English)
- Arrigo, A., Calamuneri, A., Milardi, D. et al. (2019) Claustral structural connectivity and cognitive impairment in drug naive Parkinson's disease. *Brain Imaging and Behavior*, vol. 13, no. 4, pp. 933–944. <https://doi.org/10.1007/s11682-018-9907-z> (In English)
- Atilgan, H., Doody, M., Oliver, D. K. et al. (2022) Human lesions and animal studies link the claustrum to perception, salience, sleep and pain. *Brain*, vol. 145, no. 5, pp. 1610–1623. <https://doi.org/10.1093/brain/awac114> (In English)
- Ayyildiz, S., Velioglu, H. A., Ayyildiz, B. et al. (2023) Differentiation of claustrum resting-state functional connectivity in healthy aging, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. *Human Brain Mapping*, vol. 44, no. 4, pp. 1741–1750. <https://doi.org/10.1002/hbm.26171> (In English)
- Baizer, J. S. (2001) Serotonergic innervation of the primate claustrum. *Brain Research Bulletin*, vol. 55, no. 3, pp. 431–434. [https://doi.org/10.1016/s0361-9230\(01\)00535-4](https://doi.org/10.1016/s0361-9230(01)00535-4) (In English)
- Baizer, J. S., Sherwood, C. C., Noonan, M., Hof, P. R. (2014) Comparative organization of the claustrum: What does structure tell us about function? *Frontiers in Systems Neuroscience*, vol. 8, article 117. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00117> (In English)
- Barrett, F. S., Krimmel, S. R., Griffiths, R. R. et al. (2020) Psilocybin acutely alters the functional connectivity of the claustrum with brain networks that support perception, memory, and attention. *Neuroimage*, vol. 218, article 116980. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116980> (In English)

- Bhardwaj, I., Ansari, A. H., Rai, S. P. et al. (2024) Molecular targets of caffeine in the central nervous system. *Progress in Brain Research*, vol. 288, pp. 35–58. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2024.06.012> (In English)
- Borra, E., Ballestrazzi, G., Biancheri, D. et al. (2024) Involvement of the claustrum in the cortico-basal ganglia circuitry: connectational study in the non-human primate. *Brain Structure & Function*, vol. 229, no. 5, pp. 1143–1164. <https://doi.org/10.1007/s00429-024-02784-6> (In English)
- Borrito-Escuela, D. O., Fuxe, K. (2020) On the G protein-coupled receptor neuromodulation of the claustrum. *Neurochemical Research*, vol. 45, no. 1, pp. 5–15. <https://doi.org/10.1007/s11064-019-02822-4> (In English)
- Bossi, S., Dhanasobhon, D., Ellis-Davies, G. C. R. et al. (2022) GluN3A excitatory glycine receptors control adult cortical and amygdalar circuits. *Neuron*, vol. 110, no. 15, pp. 2438–2454. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.05.016> (In English)
- Bozyski, K. M., Lowe, D. K., Pasternak, K. M. et al. (2017) Pimavanserin: A novel antipsychotic for parkinson's disease psychosis. *Annals of Pharmacotherapy*, vol. 51, no. 6, pp. 479–487. <https://doi.org/10.1177/1060028017693029> (In English)
- Brown, S. P., Mathur, B. N., Olsen, S. R. et al. (2017) New breakthroughs in understanding the role of functional interactions between the neocortex and the claustrum. *Journal of Neuroscience*, vol. 37, no. 45, pp. 10877–10881. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1837-17.2017> (In English)
- Camps, M., Kelly, P. H., Palacios, J. M. (1990) Autoradiographic localization of dopamine D1 and D2 receptors in the brain of several mammalian species. *Journal of Neural Transmission. General Section*, vol. 80, no. 2, pp. 105–127. <https://doi.org/10.1007/BF01257077> (In English)
- Cascella, N. G., Gerner, G. J., Fieldstone, S. C. et al. (2011) The insula-claustrum region and delusions in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, vol. 133, no. 1–3, pp. 77–81. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.08.004> (In English)
- Cassidy, C. M., Balsam, P. D., Weinstein, J. J. et al. (2018) A perceptual inference mechanism for hallucinations linked to striatal dopamine. *Current Biology*, vol. 28, no. 4, pp. 503–514.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.12.059> (In English)
- Cavdar, S., Özgür, M., Çakmak, Y. Ö. et al. (2018) Afferent projections of the subthalamic nucleus in the rat: Emphasis on bilateral and interhemispheric connections. *Acta Neurobiologiae Experimentalis (Wars)*, vol. 78, no. 3, pp. 251–263. (In English)
- Chen, C. Y., Yang, G. Y., Tu, H. X. et al. (2023a) The cognitive dysfunction of claustrum on Alzheimer's disease: A mini-review. *Frontiers in Aging Neuroscience*, vol. 15, article 1109256. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1109256> (In English)
- Chen, L., Liu, Z., Zhao, Z. et al. (2023b) Dopamine receptor 1 on CaMKII-positive neurons within claustrum mediates adolescent cocaine exposure-induced anxiety-like behaviors and electro-acupuncture therapy. *Theranostics*, vol. 13, no. 10, pp. 3149–3164. <https://doi.org/10.7150/thno.83079> (In English)
- Chen, Z. R., Huang, J. B., Yang, S.-L., Hong, F. F. (2022) Role of cholinergic signaling in Alzheimer's disease. *Molecules*, vol. 27, no. 6, article 1816. <https://doi.org/10.3390/molecules27061816> (In English)
- Ciliax, B. J., Heilman, C., Demchishyn, L. L. et al. (1995) The dopamine transporter: Immunochemical characterization and localization in brain. *Journal of Neuroscience*, vol. 15, no. 3, pp. 1714–1723. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.15-03-01714.1995> (In English)
- Claeysen, S., Bockaert, J., Giannoni, P. (2015) Serotonin: A new hope in alzheimer's disease? *ACS Chemical Neuroscience*, vol. 6, no. 7, pp. 940–943. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.5b00135> (In English)
- Colussi-Mas, J., Geisler, S., Zimmer, L. et al. (2007) Activation of afferents to the ventral tegmental area in response to acute amphetamine: A double-labelling study. *European Journal of Neuroscience*, vol. 26, no. 4, pp. 1011–1025. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05738.x> (In English)
- Cortés, R., Probst, A., Tobler, H. J., Palacios, J. M. (1986) Muscarinic cholinergic receptor subtypes in the human brain. II. Quantitative autoradiographic studies. *Brain Research*, vol. 362, no. 2, pp. 239–253. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(86\)90449-x](https://doi.org/10.1016/0006-8993(86)90449-x) (In English)
- Deckert, J., Bisslerbe, J. C., Klein, E., Marangos, P. J. (1988) Adenosine uptake sites in brain: Regional distribution of putative subtypes in relationship to adenosine A1-receptors. *Journal of Neuroscience*, vol. 8, no. 7, pp. 2338–2349. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.08-07-02338.1988> (In English)
- Devanand, D. P., Jeste, D. V., Stroup, T. S., Goldberg, T. E. (2024) Overview of late-onset psychoses. *International Psychogeriatrics*, vol. 36, no. 1, pp. 28–42. <https://doi.org/10.1017/S1041610223000157> (In English)
- Dillingham, C. M., Jankowski, M. M., Chandra, R. et al. (2017) The claustrum: Considerations regarding its anatomy, functions and a programme for research. *Brain and Neuroscience Advances*, vol. 1. [Online]. Available at: <https://doi.org/10.1177/2398212817718962> (accessed 11.11.2025). (In English)
- Doss, M. K., Madden, M. B., Gaddis, A. et al. (2022) Models of psychedelic drug action: modulation of cortical-subcortical circuits. *Brain*, vol. 145, no. 2, pp. 441–456. <https://doi.org/10.1093/brain/awab406> (In English)
- Flynn, D. D., Ferrari-Di Leo, G., Levey, A. I., Mash, D. C. (1995) Differential alterations in muscarinic receptor subtypes in Alzheimer's disease: Implications for cholinergic-based therapies. *Life Science*, vol. 56, no. 11–12, pp. 869–876. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(95\)00022-x](https://doi.org/10.1016/0024-3205(95)00022-x) (In English)
- Fujishiro, H., Umegaki, H., Isojima, D. et al. (2006) Depletion of cholinergic neurons in the nucleus of the medial septum and the vertical limb of the diagonal band in dementia with Lewy bodies. *Acta Neuropathologica*, vol. 111, no. 2, pp. 109–114. <https://doi.org/10.1007/s00401-005-0004-1> (In English)

- Gamberini, M., Passarelli, L., Impieri, D. et al. (2021) Claustral input to the macaque medial posterior parietal cortex (Superior parietal lobule and adjacent areas). *Cerebral Cortex*, vol. 31, no. 10, pp. 4595–4611. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhab108> (In English)
- Gessi, S., Poloni, T. E., Negro, G., Varani, K. et al. (2021) A_{2A} adenosine receptor as a potential biomarker and a possible therapeutic target in Alzheimer's disease. *Cells*, vol. 10, no. 9, article 2344. <https://doi.org/10.3390/cells10092344> (In English)
- Gill, S. K., Ishak, M., Dobransky, T. et al. (2007) 82-kDa choline acetyltransferase is in nuclei of cholinergic neurons in human CNS and altered in aging and Alzheimer disease. *Neurobiology of Aging*, vol. 28, no. 7, pp. 1028–1040. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.05.011> (In English)
- Gomez-Murcia, V., Launay, A., Carvalho, K. et al. (2024) Neuronal A_{2A} receptor exacerbates synapse loss and memory deficits in APP/PS1 mice. *Brain*, vol. 147, no. 8, pp. 2691–2705. <https://doi.org/10.1093/brain/awae113> (In English)
- Gründer, G., Cumming, P. (2021) Serotonin and amyloid deposition: A link between depression and Alzheimer's disease? An editorial highlight on “Pimavanserin, a 5HT_{2A} receptor inverse agonist, rapidly suppresses Abeta production and related pathology in a mouse model of Alzheimer's disease” on page 658. *Journal of Neurochemistry*, vol. 156, no. 5, pp. 560–562. <https://doi.org/10.1111/jnc.15269> (In English)
- Guiselin, T., Lecoutey, C., Rochais, C., Dallemagne, P. (2025) Targeting together cholinesterases and serotonin reuptake against Alzheimer's disease. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 77, no. 10, pp. 1303–1318. <https://doi.org/10.1093/jpp/rgaf041> (In English)
- Hasbi, A., Sivasubramanian, M., Milenkovic, M. et al. (2020) Dopamine D1-D2 receptor heteromer expression in key brain regions of rat and higher species: Upregulation in rat striatum after cocaine administration. *Neurobiology of Disease*, vol. 143, article 105017. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.105017> (In English)
- Iderberg, H., McCreary, A. C., Varney, M. A. et al. (2015) Activity of serotonin 5-HT_{1A} receptor “biased agonists” in rat models of Parkinson's disease and L-DOPA-induced dyskinesia. *Neuropharmacology*, vol. 93, pp. 52–67. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.01.012> (In English)
- Jackson, M. J., Al-Barghouthy, G., Pearce, R. K. et al. (2004) Effect of 5-HT_{1B/D} receptor agonist and antagonist administration on motor function in haloperidol and MPTP-treated common marmosets. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, vol. 79, no. 3, pp. 391–400. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2004.07.015> (In English)
- Jaunarajs, K. L., Dupre, K. B., Steiniger, A. et al. (2009) Serotonin 1B receptor stimulation reduces D1 receptor agonist-induced dyskinesia. *Neuroreport*, vol. 20, no. 14, pp. 1265–1269. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e3283300fd7> (In English)
- Ji, Q., Yang, Y., Xiong, Y. et al. (2023) Blockade of adenosine A_{2A} receptors reverses early spatial memory defects in the APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease by promoting synaptic plasticity of adult-born granule cells. *Alzheimer's Research & Therapy*, vol. 15, no. 1, article 187. <https://doi.org/10.1186/s13195-023-01337-z> (In English)
- Joel, D., Weiner, I. (1997) The connections of the primate subthalamic nucleus: Indirect pathways and the open-interconnected scheme of basal ganglia-thalamocortical circuitry. *Brain Research Reviews*, vol. 23, no. 1–2, pp. 62–78. [https://doi.org/10.1016/s0165-0173\(96\)00018-5](https://doi.org/10.1016/s0165-0173(96)00018-5) (In English)
- Joutsa, J., Horn, A., Hsu, J., Fox, M. D. (2018) Localizing parkinsonism based on focal brain lesions. *Brain*, vol. 141, no. 8, pp. 2445–2456. <https://doi.org/10.1093/brain/awy161> (In English)
- Kaar, S. J., Natesan, S., McCutcheon, R., Howes, O. D. (2020) Antipsychotics: Mechanisms underlying clinical response and side-effects and novel treatment approaches based on pathophysiology. *Neuropharmacology*, vol. 172, article 107704. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107704> (In English)
- Kalaitzakis, M., Pearce, R., Gentleman, S. (2009) Clinical correlates of pathology in the claustrum in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Neuroscience Letters*, vol. 461, no. 1, pp. 12–15. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.05.083> (In English)
- Kato, H., Shiraishi, C., Hagihara, M. et al. (2024) Association between voriconazole-induced visual hallucination and dopamine in an analysis of the food and drug administration (FDA) adverse event reporting system database. *Scientific Reports*, vol. 14, article 12519. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-63504-y> (In English)
- Kinon, B. J., Leucht, S., Tammimga, C. et al. (2024) Rationale for adjunctive treatment targeting multiple mechanisms in schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 85, no. 3, article 23nr15240. <https://doi.org/10.4088/JCP.23nr15240> (In English)
- Kitanishi, T., Matsuo, N. (2017) Organization of the claustrum-to-entorhinal cortical connection in mice. *Journal of Neuroscience*, vol. 37, no. 2, pp. 269–280. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1360-16.2016> (In English)
- Klein, M. O., Battagello, D. S., Cardoso, A. R. et al. (2019) Dopamine: Functions, signaling, and association with neurological diseases. *Cellular and Molecular Neurobiology*, vol. 39, no. 1, pp. 31–59. <https://doi.org/10.1007/s10571-018-0632-3> (In English)
- Koblan, K. S., Kent, J., Hopkins, S. C. et al. (2020) A non-D2-receptor-binding drug for the treatment of schizophrenia. *New England Journal of Medicine*, vol. 382, no. 16, pp. 1497–1506. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911772> (In English)
- Koyama, Y., Kondo, M., Shimada, S. (2017) Building a 5-HT_{3A} receptor expression map in the mouse brain. *Scientific Reports*, vol. 7, article 42884. <https://doi.org/10.1038/srep42884> (In English)

- Kwon, D. K., Kwatra, M., Wang, J., Ko, H. S. (2022) Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: Pathogenesis and emerging treatment strategies. *Cells*, vol. 11, no. 23, article 3736. <https://doi.org/10.3390/cells11233736> (In English)
- Levesque, M., Charara, A., Gagnon, S. et al. (1996) Corticostriatal projections from layer V cells in rat are collaterals of long-range corticofugal axons. *Brain Research*, vol. 709, no. 2, pp. 311–315. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(95\)01333-4](https://doi.org/10.1016/0006-8993(95)01333-4) (In English)
- Lewis, R., Bagnall, A. M., Leitner, M. (2005) Sertindole for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 3, article CD001715. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001715.pub2> (In English)
- Lisman, J. E., Otmakhova, N. A. (2001) Storage, recall, and novelty detection of sequences by the hippocampus: elaborating on the SOCRATIC model to account for normal and aberrant effects of dopamine. *Hippocampus*, vol. 11, no. 5, pp. 551–568. <https://doi.org/10.1002/hipo.1071> (In English)
- López-Giménez, J. F., González-Maeso, J. (2018) Hallucinogens and serotonin 5-HT_{2A} receptor-mediated signaling pathways. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, vol. 36, pp. 45–73. https://doi.org/10.1007/7854_2017_478 (In English)
- Luo, S. X., Huang, E. J. (2016) Dopaminergic neurons and brain reward pathways: From neurogenesis to circuit assembly. *American Journal of Pathology*, vol. 186, no. 3, pp. 478–488. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.09.023> (In English)
- Lyons, K. E., Pahwa, R., Hermanowicz, N. et al. (2019) Changing the treatment paradigm for Parkinson's disease psychosis with pimavanserin. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, vol. 12, no. 7, pp. 681–691. <https://doi.org/10.1080/17512433.2019.1623669> (In English)
- Mandai, T., Kasahara, M., Kurimoto, E. et al. (2019) In vivo pharmacological comparison of tak-071, a positive allosteric modulator of muscarinic M₁ receptor, and xanomeline, an agonist of muscarinic M₁/M₄ receptor, in rodents. *Neuroscience*, vol. 414, pp. 60–76. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.07.003> (In English)
- Mantas, I., Flais, I., Masarapu, Y. et al. (2024) Claustrum and dorsal endopiriform cortex complex cell-identity is determined by Nurr1 and regulates hallucinogenic-like states in mice. *Nature Communications*, vol. 15, no. 1, article 8176. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-52429-9> (In English)
- Marek, G. J. (2018) Interactions of hallucinogens with the glutamatergic system: Permissive network effects mediated through cortical layer V pyramidal neurons. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, vol. 36, pp. 107–135. https://doi.org/10.1007/7854_2017_480 (In English)
- Martin, D. A., Nichols, C. D. (2016) Psychedelics recruit multiple cellular types and produce complex transcriptional responses within the brain. *EBioMedicine*, vol. 11, pp. 262–277. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.08.049> (In English)
- Martin, L. P., Waszczak, B. L. (1996) Dopamine D₂ receptor-mediated modulation of the GABAergic inhibition of substantia nigra pars reticulata neurons. *Brain Research*, vol. 729, no. 2, pp. 156–169. (In English)
- Martín-Ruiz, R., Puig, M. V., Celada, P. et al. (2001) Control of serotonergic function in medial prefrontal cortex by serotonin-2A receptors through a glutamate-dependent mechanism. *Journal of Neuroscience*, vol. 21, no. 24, pp. 9856–9866. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-24-09856.2001> (In English)
- Meador-Woodruff, J. H., Mansour, A. et al. (1991) Distribution of D₂ dopamine receptor mRNA in the primate brain. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, vol. 15, no. 6, pp. 885–893. [https://doi.org/10.1016/0278-5846\(91\)90016-t](https://doi.org/10.1016/0278-5846(91)90016-t) (In English)
- Medina, C., Ojea Ramos, S., Depina, A. M. et al. (2024) The role of the claustrum in the acquisition, consolidation and reconsolidation of memories in mice. *Scientific Reports*, vol. 14, article 24409. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-74419-z> (In English)
- Merighi, S., Battistello, E., Casetta, I. et al. (2021) Upregulation of cortical A_{2A} adenosine receptors is reflected in platelets of patients with alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, vol. 80, no. 3, pp. 1105–1117. <https://doi.org/10.3233/JAD-201437> (In English)
- Mijnster, M. J., Isovich, E., Flügge, G., Fuchs, E. (1999) Localization of dopamine receptors in the tree shrew brain using [³H]-SCH23390 and [¹²⁵I]-epidepride. *Brain Research*, vol. 841, no. 1-2, pp. 101–113. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(99\)01795-3](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(99)01795-3) (In English)
- Morecraft, R. J., Geula, C., Mesulam, M. M. (1992) Cytoarchitecture and neural afferents of orbitofrontal cortex in the brain of the monkey. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 323, no. 3, pp. 341–358. <https://doi.org/10.1002/cne.903230304> (In English)
- Morys, J., Bobinski, M., Wegiel, J. et al. (1996) Alzheimer's disease severely affects areas of the claustrum connected with the entorhinal cortex. *Journal für Hirnforschung*, vol. 37, no. 2, pp. 173–180. (In English)
- Müller, T. (2024) Evaluating pimavanserin tartrate as a treatment in Parkinson's disease. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, vol. 25, no. 15, pp. 1999–2003. <https://doi.org/10.1080/14656566.2024.2417733> (In English)
- Muzerelle, A., Scotto-Lomassese, S., Bernard, J. F. et al. (2016) Conditional anterograde tracing reveals distinct targeting of individual serotonin cell groups (B5-B9) to the forebrain and brainstem. *Brain Structure & Function*, vol. 221, no. 1, pp. 535–561. <https://doi.org/10.1007/s00429-014-0924-4> (In English)
- Nair, A., Teo, Y. Y., Augustine, G. J., Graf, M. (2023) A functional logic for neurotransmitter corelease in the cholinergic forebrain pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, vol. 120, no. 28, article e2218830120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2218830120> (In English)

- Ni, R. J., Shu, Y. M., Li, T., Zhou, J. N. (2021) Whole-brain afferent inputs to the caudate nucleus, putamen, and accumbens nucleus in the tree shrew striatum. *Frontiers in Neuroanatomy*, vol. 15, article 763298. <https://doi.org/10.3389/fnana.2021.763298> (In English)
- Nikolenko, V. N., Rizaeva, N. A., Beeraka, N. M. et al. (2021) The mystery of claustral neural circuits and recent updates on its role in neurodegenerative pathology. *Behavioral and Brain Functions*, vol. 17, no. 1, article 8. <https://doi.org/10.1186/s12993-021-00181-1> (In English)
- Norimoto, H., Fenk, L. A., Li, H. H. et al. (2020) A claustrum in reptiles and its role in slow-wave sleep. *Nature*, vol. 578, pp. 413–418. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-1993-6> (In English)
- Ochiishi, T., Chen, L., Yukawa, A. et al. (1999) Cellular localization of adenosine A1 receptors in rat forebrain: Immunohistochemical analysis using adenosine A1 receptor-specific monoclonal antibody. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 411, no. 2, pp. 301–316. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19990823\)411:2%3C301::AID-CNE10%3E3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19990823)411:2%3C301::AID-CNE10%3E3.0.CO;2-H) (In English)
- Ogawa, S. K., Cohen, J. Y., Hwang, D. et al. (2014) Organization of monosynaptic inputs to the serotonin and dopamine neuromodulatory systems. *Cell Reports*, vol. 8, no. 4, pp. 1105–1118. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.06.042> (In English)
- O'Mara, S. M., Aggleton, J. P. (2019) Space and memory (far) beyond the hippocampus: many subcortical structures also support cognitive mapping and mnemonic processing. *Frontiers in Neural Circuits*, vol. 13, article 52. <https://doi.org/10.3389/fncir.2019.00052> (In English)
- Palchadhuri, M., Flügge, G. (2005) 5-HT_{1A} receptor expression in pyramidal neurons of cortical and limbic brain regions. *Cell and Tissue Research*, vol. 321, no. 2, pp. 159–172. <https://doi.org/10.1007/s00441-005-1112-x> (In English)
- Panchal, S. C., Ondo, W. G. (2018) Treating hallucinations and delusions associated with Parkinson's disease psychosis. *Current Psychiatry Reports*, vol. 20, article 3. <https://doi.org/10.1007/s11920-018-0869-z> (In English)
- Parent, M., Parent, A. (2006) Single-axon tracing study of corticostriatal projections arising from primary motor cortex in primates. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 496, no. 2, pp. 202–213. <https://doi.org/10.1002/cne.20925> (In English)
- Patru, M. C., Reser, D. H. (2015) A new perspective on delusional states — evidence for claustrum involvement. *Frontiers in Psychiatry*, vol. 6, article 158. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2015.00158> (In English)
- Perry, E. K., Perry, R. H. (1995) Acetylcholine and hallucinations: Disease-related compared to drug-induced alterations in human consciousness. *Brain and Cognition*, vol. 28, no. 3, pp. 240–258. <https://doi.org/10.1006/brcg.1995.1255> (In English)
- Piggott, M. A., Owens, J., O'Brien, J. et al. (2003) Muscarinic receptors in basal ganglia in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, vol. 25, no. 3, pp. 161–173. [https://doi.org/10.1016/s0891-0618\(03\)00002-4](https://doi.org/10.1016/s0891-0618(03)00002-4) (In English)
- Pimplikar, S. W., Nixon, R. A., Robakis, N. K. et al. (2010) Amyloid-independent mechanisms in Alzheimer's disease pathogenesis. *Journal of Neuroscience*, vol. 30, no. 45, pp. 14946–14954. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4305-10.2010> (In English)
- Pinna, A., Parekh, P., Morelli, M. (2023) Serotonin 5-HT_{1A} receptors and their interactions with adenosine A_{2A} receptors in Parkinson's disease and dyskinesia. *Neuropharmacology*, vol. 226, article 109411. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2023.109411> (In English)
- Pirone, A., Miragliotta, V., Ciregia, F. et al. (2018) The catecholaminergic innervation of the claustrum of the pig. *Journal of Anatomy*, vol. 232, no. , pp. 158–166. <https://doi.org/10.1111/joa.12706> (In English)
- Preda, A., Shapiro, B. B. (2020) A safety evaluation of aripiprazole in the treatment of schizophrenia. *Expert Opinion on Drug Safety*, vol. 19, no. 2, pp. 1529–1538. <https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1832990> (In English)
- Qadir, H., Stewart, B. W., VanRyzin, J. W. et al. (2022) The mouse claustrum synaptically connects cortical network motifs. *Cell Reports*, vol. 41, no. 12, article 111860. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111860> (In English)
- Reeder, R. R. (2017) Individual differences shape the content of visual representations. *Vision Research*, vol. 141, pp. 266–281. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2016.08.008> (In English)
- Rioux, A., Fabre, V., Lesch, K. P. et al. (1999). Adaptive changes of serotonin 5-HT_{2A} receptors in mice lacking the serotonin transporter. *Neuroscience Letters*, vol. 262, no. 2, pp. 113–116. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(99\)00049-x](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(99)00049-x) (In English)
- Rissardo, J. P., Durante, Í., Sharon, I., Fornari Caprara, A. L. (2022) Pimavanserin and Parkinson's disease psychosis: A narrative review. *Brain Sciences*, vol. 12, no. 10, article 1286. <https://doi.org/10.3390/brainsci12101286> (In English)
- Robles Bayón, A., Tirapu de Sagrario, M. G., Gude Sampedro, F. (2017) Auditory hallucinations in cognitive neurology. *Neurología*, vol. 32, no. 6, pp. 345–354. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2015.12.019> (In English)
- Rodríguez-Vidal, L., Alcauter, S., Barrios, F. A. (2024) The functional connectivity of the human claustrum, according to the human connectome project database. *PLoS One*, vol. 19, no. 4, article e0298349. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0298349> (In English)
- Rombo, D. M., Newton, K., Nissen, W. et al. (2015) Synaptic mechanisms of adenosine A_{2A} receptor-mediated hyperexcitability in the hippocampus. *Hippocampus*, vol. 25, no. 5, pp. 566–580. <https://doi.org/10.1002/hipo.22392> (In English)

- Rootes-Murdy, K., Goldsmith, D. R., Turner, J. A. (2022) Clinical and structural differences in delusions across diagnoses: A systematic review. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, vol. 15, article 726321. <https://doi.org/10.3389/fnint.2021.726321> (In English)
- Rose, S., Jackson, M. J., Smith, L. A. et al. (2006) The novel adenosine A_{2A} receptor antagonist ST1535 potentiates the effects of a threshold dose of L-DOPA in MPTP treated common marmosets. *European Journal of Pharmacology*, vol. 546, no. 1–3, pp. 82–87. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.07.017> (In English)
- Selden, N. R., Gitelman, D. R., Salamon-Murayama, N. et al. (1998) Trajectories of cholinergic pathways within the cerebral hemispheres of the human brain. *Brain*, vol. 121, no. 12, pp. 2249–2257. <https://doi.org/10.1093/brain/121.12.2249> (In English)
- Seo, E. H., Choo, I. L. & For the Alzheimer's disease neuroimaging initiative. (2016) Amyloid-independent functional neural correlates of episodic memory in amnesic mild cognitive impairment. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, vol. 43, no. 6, pp. 1088–1095. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3261-9> (In English)
- Shao, N. J., Shang, H. (2015) Voxelwise meta-analysis of gray matter anomalies in Parkinson variant of multiple system atrophy and Parkinson's disease using anatomic likelihood estimation. *Neuroscience Letters*, vol. 587, pp. 79–86. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.12.007> (In English)
- Silkis, I. (2001) The cortico-basal ganglia-thalamocortical circuit with synaptic plasticity. II. Mechanism of synergistic modulation of thalamic activity via the direct and indirect pathways through the basal ganglia. *Biosystems*, vol. 59, no. 1, pp. 7–14. [https://doi.org/10.1016/s0303-2647\(00\)00135-0](https://doi.org/10.1016/s0303-2647(00)00135-0) (In English)
- Silkis, I. G. (2002a) Unified postsynaptic mechanism of the influence of various neuromodulators on the modification of excitatory and inhibitory inputs to hippocampal neurons (Hypothesis). *Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk*, vol. 33, no. 1, pp. 40–56. (In Russian)
- Silkis, I. G. (2002b) Possible mechanism of neuromodulators and modifiable inhibition on long-term potentiation and depression of excitatory inputs to major hippocampal neurons. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti im. I. P. Pavlova*, vol. 52, no. 4, pp. 392–405. (In Russian)
- Silkis, I. G. (2005) Role of the basal ganglia in the occurrence of visual hallucinations (hypothetical mechanism). *I. P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity*, vol. 55, no. 5, pp. 502–607. (In Russian)
- Silkis, I. (2007) A hypothetical role of cortico-basal ganglia-thalamocortical loops in visual processing. *Biosystems*, vol. 89, no. 1–3, pp. 227–235. <https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2006.04.020>
- Silkis, I. G. (2011) Benefits of Hierarchical Generalization and Storage of the Representations of “Object — Place” Associations in the Hippocampal Subfields (A Hypothesis). *I. P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity*, vol. 61, no. 1, pp. 5–23. (In Russian)
- Silkis, I. G. (2013) Mechanisms of dopamine influence on basal ganglia functioning and motion selection (Model matching). *Neirokhimiya*, vol. 30, no. 4, pp. 305–313. <https://doi.org/10.7868/s1027813313030138> (In Russian)
- Silkis, I. G. (2014a) Mutual influence of serotonin and dopamine on the functioning of the dorsal striatum and motor activity (Hypothetical mechanism). *Neirokhimiya*, vol. 31, no. 3, pp. 185–199. <https://doi.org/10.7868/S102781331403011X> (In Russian)
- Silkis, I. G. (2014b) The reasons for preferential use of A2A antagonists for improvement of locomotor activity and learning. *Neirokhimiya*, vol. 31, no. 4, pp. 287–299. <https://doi.org/10.7868/S1027813314040074> (In Russian)
- Silkis, I. G. (2018) A neurochemical approach to the search for drugs for the treatment of symptoms of Alzheimer's disease. *Neirokhimiya*, vol. 35, no. 1, pp. 14–22. <https://doi.org/10.7868/S1027813318010132> (In Russian)
- Silkis, I. G. (2023a) On the similarity of the mechanisms of processing olfactory, auditory and visual information in the CNS (A hypothesis). *Neirokhimiya*, vol. 40, no. 1, pp. 35–47. <https://doi.org/10.31857/S1027813323010193> (In Russian)
- Silkis, I. G. (2023b) Possible mechanisms of interdependent processing of multimodal sensory and spatial information in the CNS. *Integrative Physiology*, vol. 4, no. 1, pp. 18–42. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-1-18-42> (In Russian)
- Silkis, I. G. (2024) Possible mechanism for perception of auditory-verbal hallucinations in schizophrenia and approaches to their attenuation. *Neurochemical Journal*, vol. 41, no. 2, pp. 124–139. <https://doi.org/10.31857/S10227813324020032> (In Russian)
- Silkis, I. G., Markevich, V. A. (2017) The influence of acetylcholine, dopamine, and GABA on the functioning of the corticostriatal neuronal network in Alzheimer's and Parkinson's diseases: A hypothetical mechanism. *Neirokhimiya*, vol. 34, no. 4, pp. 16–30. <https://doi.org/10.7868/S1027813316040105> (In Russian)
- Silva, A. C., Lemos, C., Gonçalves, F. Q. et al. (2018) Blockade of adenosine A_{2A} receptors recovers early deficits of memory and plasticity in the triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease*, vol. 117, pp. 72–81. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.05.024> (In English)
- Sitte, H. H., Pifl, C., Rajput, A. H. et al. (2017) Dopamine and noradrenaline, but not serotonin, in the human claustrum are greatly reduced in patients with Parkinson's disease: Possible functional implications. *European Journal of Neuroscience*, vol. 45, no. 1, pp. 192–197. <https://doi.org/10.1111/ejn.13435> (In English)
- Smith, J. B., Alloway, K. D. (2010) Functional specificity of claustrum connections in the rat: Interhemispheric communication between specific parts of motor cortex. *Journal of Neuroscience*, vol. 30, no. 50, pp. 16832–16844. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4438-10.2010> (In English)

- Sorrentino, P., Iuliano, A., Polverino, A. et al. (2014) The dark sides of amyloid in Alzheimer's disease pathogenesis. *FEBS Letters*, vol. 588, no. 5, pp. 641–652. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2013.12.038> (In English)
- Spoelstra, S. K., Bruggeman, R., Knegtering, H. (2021) An antipsychotic without dopamine receptor blockade? *Tijdschrift voor Psychiatrie*, vol. 63, no. 11, pp. 804–809. (In English)
- Sun, Y., Liu, C., He, L. (2024) Adenosine A2A receptor antagonist Sch58261 improves the cognitive function in Alzheimer's disease model mice through activation of Nrf2 via an autophagy-dependent pathway. *Antioxidants & Redox Signaling*, vol. 41, no. 16-18, pp. 1117–1133. <https://doi.org/10.1089/ars.2023.0455> (In English)
- Swainston Harrison, T., Perry, C. M. (2004) Aripiprazole: A review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Drugs*, vol. 64, no. 15, pp. 1715–1736. <https://doi.org/10.2165/00003495-200464150-00010> (In English)
- Takahashi, M., Ito, S., Tsuji, Y., Horiguchi, S. (2022a) Safety and effectiveness of istradefylline as add-on therapy to levodopa in patients with Parkinson's disease: Final report of a post-marketing surveillance study in Japan. *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 443, article 120479. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120479> (In English)
- Takahashi, M., Shimokawa, T., Koh, J. et al. (2022b) Efficacy and safety of istradefylline in patients with Parkinson's disease presenting with postural abnormalities: Results from a multicenter, prospective, and open-label exploratory study in Japan. *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 432, article 120078. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.120078> (In English)
- Terem, A., Gonzales, B. J., Peretz-Rivlin, N. et al. (2020) Claustral neurons projecting to frontal cortex mediate contextual association of reward. *Current Biology*, vol. 30, no. 18, pp. 3522–3532. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.06.064> (In English)
- Thomsen, M., Stoica, A., Christensen, K. V. et al. (2022) Synergistic effect of serotonin 1A and serotonin 1B/D receptor agonists in the treatment of L-DOPA-induced dyskinesia in 6-hydroxydopamine-lesioned rats. *Experimental Neurology*, vol. 358, article 114209. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2022.114209> (In English)
- Torres-Yaghi, Y., Qian, J., Cummings, H. et al. (2025) Comparative safety of istradefylline among Parkinson disease adjunctive therapies: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Clinical Neuropharmacology*, vol. 48, no. 1, pp. 7–12. <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000620> (In English)
- Uchida, S., Kadowaki-Horita, T., Kanda, T. (2014) Effects of the adenosine A_{2A} receptor antagonist on cognitive dysfunction in Parkinson's disease. *International Review of Neurobiology*, vol. 119, pp. 169–189. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801022-8.00008-8> (In English)
- Van Lutterveld, R., Diederer, K. M., Koops, S. et al. (2013) The influence of stimulus detection on activation patterns during auditory hallucinations. *Schizophrenia Research*, vol. 145, no. 1–3, pp. 27–32. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.01.004> (In English)
- Vakalopoulos, C. (2013) A cholinergic hypothesis of the unconscious in affective disorders. *Frontiers in Neuroscience*, vol. 7, article 220. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00220> (In English)
- Wang, D., Schneider-Thoma, J., Sifakis, S. et al. (2024) Long-acting injectable second-generation antipsychotics vs placebo and their oral formulations in acute schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of randomized-controlled-trials. *Schizophrenia Bulletin*, vol. 50, no. 1, pp. 132–144. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbad089> (In English)
- Wang, Q., Ng, L., Harris, J. A. et al. (2017) Organization of the connections between claustrum and cortex in the mouse. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 525, no. 6, pp. 1317–1346. <https://doi.org/10.1002/cne.24047> (In English)
- Wang, Q., Wang, Y., Kuo, H. C. et al. (2023) Regional and cell-type-specific afferent and efferent projections of the mouse claustrum. *Cell Reports*, vol. 42, no. 2, article 112118. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112118> (In English)
- Weiss, C., Weible, A. P., Galvez, R., Disterhoft, J. F. (2006) Forebrain-cerebellar interactions during learning. *Cell science*, vol. 3, no. 2, pp. 200–230. (In English)
- Williams-Gray, C. H., Foltynie, T., Lewis, S. J. G., Barker, R. A. (2006) Cognitive deficits and psychosis in Parkinson's disease: A review of pathophysiology and therapeutic options. *CNS Drugs*, vol. 20, no. 6, pp. 477–505. <https://doi.org/10.2165/00023210-200620060-00004> (In English)
- Wójcik, S., Dziwiakowski, J., Klejbor, I. et al. (2006) The anatomical relationships between the serotonergic afferents and the neurons containing calcium-binding proteins in the rat claustrum. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, vol. 66, no. 1, pp. 33–42. <https://doi.org/10.55782/ane-2006-1585> (In English)
- Wong, K. L. L., Graf, M., Augustine, G. J. (2024) Serotonin inhibition of claustrum projection neurons: Ionic mechanism, receptor subtypes and consequences for claustrum computation. *Cells*, vol. 13, no. 23, article 1980. <https://doi.org/10.3390/cells13231980> (In English)
- Wong, K. L. L., Nair, A., Augustine, G. J. (2021) Changing the cortical conductor's tempo: Neuromodulation of the claustrum. *Frontiers in Neural Circuits*, vol. 15, article 658228. <https://doi.org/10.3389/fncir.2021.658228> (In English)
- Yoon, H. J., Kim, S. G., Kim, S. H. et al. (2019) Distinct neural correlates of executive function by amyloid positivity and associations with clinical progression in mild cognitive impairment. *Yonsei Medical Journal*, vol. 60, no. 10, pp. 935–943. <https://doi.org/10.3349/ymj.2019.60.10.935> (In English)

- Yu, S. P., Jiang, M., Berglund, K., Wei, L. (2023) Strain hypothesis and additional evidence of the GluN3A deficiency-mediated pathogenesis of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, vol. 19, no. 9, pp. 4267–4269. <https://doi.org/10.1002/alz.13374> (In English)
- Zedde, M., Quatralè, R., Cossu, G. et al. (2025) The role of the claustrum in Parkinson's disease and vascular parkinsonism: A matter of network? *Life*, vol. 15, no. 2, article 180. <https://doi.org/10.3390/life15020180> (In English)
- Zhong, W., Wu, A., Berglund, K. et al. (2022) Pathogenesis of sporadic Alzheimer's disease by deficiency of NMDA receptor subunit GluN3A. *Alzheimer's & Dementia*, vol. 18, no. 2, pp. 222–239. <https://doi.org/10.1002/alz.12398> (In English)
- Zhu, J., Hafycz, J., Keenan, B. T. et al. (2020) Acute sleep loss upregulates the synaptic scaffolding protein, homer1a, in non-canonical sleep/wake brain regions, claustrum, piriform and cingulate cortices. *Frontiers in Neuroscience*, vol. 14, article 188. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00188> (In English)
- Zingg, B., Dong, H. W., Tao, H. W., Zhang, L. I. (2018) Input-output organization of the mouse claustrum. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 526, no. 15, pp. 2428–2443. <https://doi.org/10.1002/cne.24502> (In English)