

На правах рукописи



Грунина Мария Николаевна

**ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ РЕЦЕПТОРОВ БИОГЕННЫХ АМИНОВ В
МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТКАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ В ПРОГНОЗЕ
ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ТЕРАПИИ РАССТРОЙСТВ
ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА**

1.5.7. Генетика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Гатчина – 2024

Работа выполнена в лаборатории молекулярной генетики человека Отделения молекулярной и радиационной биофизики Федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», г. Гатчина.

Научный **Тараскина Анастасия Евгеньевна**

руководитель: кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека Отделения молекулярной и радиационной биофизики НИЦ «Курчатовский институт» - ПИЯФ, г. Гатчина.

Официальные **Журавлева Галина Анатольевна**

оппоненты: доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры генетики и биотехнологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург;

Федоренко Ольга Юрьевна

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск.

Ведущая Федеральное государственное бюджетное учреждение
организация: «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального Медико-биологического Агентства», г. Москва.

Защита диссертации состоится 28 ноября 2024 года, начало в 16:00, на заседании диссертационного совета 02.1.003.06 на базе НИЦ «Курчатовский институт» по адресу: 123182, г. Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НИЦ «Курчатовский институт» и на сайте www.nrcki.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 02.1.003.06,
кандидат биологических наук

А.С. Жирник

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Шизофрения представляет собой многофакторное расстройство, развивающееся под влиянием различных генетических, физиологических причин и факторов окружающей среды. В понятие шизофрении, как общего психического заболевания, входят различные нозологические формы – расстройства шизофренического спектра (РШС), сходные по проявляемым симптомам, но различные по соотношению и степени их представленности у пациента. Заболевание характеризуется высокой распространенностью от 0,4 до 1,7% среди населения и количеством больных более 21 млн по всему миру. Число больных шизофреническими расстройствами в РФ в 2019 году составило 532 887 человек (Казаковцев и соавт., 2020). Продолжительность жизни пациентов с РШС на 15-20 лет меньше по сравнению со средними показателями, что связывают не только с самим заболеванием, но и с лечением антипсихотическими препаратами (АП).

Лекарственные препараты, используемые для лечения РШС, зачастую оказываются неэффективными для многих пациентов. Подбор препаратов проводят симптоматически, при этом известно, что распространенность резистентных к лечению форм психических расстройств составляет от 7 до 60% (Andrade, 2016). Кроме того, прием АП может приводить к развитию побочных реакций, таких как экстрапирамидные и метаболические расстройства, в результате чего пациенты отказываются от проводимого лечения. Эффективное и безопасное лечение обеспечивает пациентам хороший уровень жизни и стойкое поддержание ремиссии. Таким образом, персонализация терапии, т.е. индивидуальный подбор АП до начала лечения на основе прогностических маркеров эффективности и безопасности (отсутствия побочных реакций) запланированного лечения, является актуальным направлением клинической фармакологии психических расстройств.

Развитие психических расстройств ассоциировано с нарушением передачи нейротрансмиттеров центральной нервной системы (ЦНС). При этом “дофаминовая гипотеза” развития РШС до сих пор остается лидирующей (Howes et al., 2017). Однако, дофаминовую гипотезу невозможно рассматривать обособленно, поскольку существует тесная взаимосвязь между всеми нейротрансмиттерными системами как в мозге, так и в периферических органах. Ключевыми белками передачи биогенных аминов являются их рецепторы. В основе механизма действия АП лежит блокада дофаминовых рецепторов 2 класса, а также воздействие на рецепторы других нейротрансмиттерных систем, таких как адренергическая и гистаминовая.

Вследствие труднодоступности тканей мозга, моноклеарные клетки периферической крови (МКПК) рассматривают как простую и не инвазивную модель для

изучения молекулярно-генетических показателей при психических патологиях и прогноза ответа пациентов на терапию (Shariati et al., 2009; Wysokiński et al., 2021). МКПК синтезируют дофамин и содержат на своей поверхности основные классы дофаминовых (D1, D2, D3, D4, D5), адренергических (α и β), гистаминовых и других рецепторов биогенных аминов.

Шизофрения является не только многофакторным, но также полигенным расстройством (Owen et al., 2023). В настоящее время существуют многочисленные исследования, направленные на изучение нарушений экспрессии генов, белков; эпигенетических паттернов; метаболических и воспалительных молекул у людей с шизофренией (Lai et al., 2014; Tomasik et al., 2014); а также на разработку экспериментальных моделей заболевания, в том числе на основе культивирования МКПК *in vitro* (Gardiner et al., 2014; Wysokiński et al., 2021). Однако, однозначных диагностических и прогностических генетических маркеров, как развития расстройств шизофренического спектра, так и прогноза ответа на терапию АП, не выявлено. Мы предположили, что изучение молекулярно-генетических показателей рецепторов биогенных аминов в МКПК как у пациентов, так и при культивировании внесет вклад в персонализацию прогноза терапии пациентов с психическими расстройствами.

Цель исследования: оценить роль рецепторов биогенных аминов в мононуклеарных клетках периферической крови в прогнозировании эффективности и безопасности антипсихотической терапии.

Задачи исследования:

1. Оценить относительный уровень мРНК генов *DRD1*, *DRD2*, *DRD4* и *HRH1* в мононуклеарных клетках периферической крови и генетический вариант rs1799732 (–141C Ins/Del), как факторов риска развития расстройств шизофренического спектра.

2. Оценить влияние антипсихотической терапии галоперидолом и оланзапином в течение 28 дней на уровень (мРНК и белка) рецепторов биогенных аминов в мононуклеарных клетках и концентрацию дофамина в сыворотке крови пациентов с расстройствами шизофренического спектра.

3. Оценить ассоциацию уровня (мРНК и белка) рецепторов биогенных аминов D1, D2, D3, D4, D5, *ADRA1B* и *H1* в мононуклеарных клетках, концентрации дофамина в сыворотке крови и генетического варианта rs1799732 (–141C Ins/Del) гена *DRD2* с эффективностью и безопасностью назначения антипсихотических препаратов галоперидола и оланзапина.

4. Оценить уровень мРНК генов *DRD1*, *DRD2*, *DRD4*, *DRD5*, *ADRA1B* и *HRH1* при культивировании *in vitro* первичной линии мононуклеарных клеток периферической

крови пациентов с расстройствами шизофренического спектра в присутствии галоперидола или оланзапина в качестве возможного предиктора эффективности и безопасности терапии данными антипсихотическими препаратами.

Научная новизна. Впервые проведено исследование молекулярно-генетических показателей рецепторов биогенных аминов в МКПК пациентов с РШС, включающее оценку исследуемых параметров в динамике в ходе антипсихотической терапии (0, 14 и 28 дни) и параллельно в ходе модулирования антипсихотической терапии на мононуклеарных клетках, выделенных от пациентов и культивированных *in vitro*. Преимуществом настоящей работы является то, что включенные в группу исследования пациенты имели первый психотический эпизод и ранее не принимали АП, что позволило исключить влияние АП на изучаемые показатели рецепторов.

Впервые показано, что у пациентов с первым психотическим эпизодом, ранее не принимавших АП, понижен уровень мРНК гена *DRD1* и повышен уровень мРНК гена *HRH1* в мононуклеарных клетках по сравнению с контрольной группой.

Впервые проведена оценка ассоциации между уровнем рецепторов (мРНК, белок) биогенных аминов в МКПК, концентрацией дофамина в сыворотке крови пациентов с РШС и клиническим ответом пациентов (эффективность и развитие побочных эффектов) на лечение АП в динамике. Показано, что эффективная терапия оланзапином ассоциирована с пониженным уровнем рецептора D1 (мРНК, белок) у пациентов в актуальном психическом состоянии. Впервые показано снижение уровня рецептора D1 в мононуклеарных клетках пациентов с РШС на 28 день терапии галоперидолом.

Впервые продемонстрирована корреляция уровней экспрессии дофаминовых, адренергического и гистаминового рецепторов в МКПК пациентов с РШС, как при терапии пациентов, так и при культивировании мононуклеарных клеток *in vitro*. При изменении уровня экспрессии одного гена пропорционально изменялись уровни экспрессии других генов.

Впервые на культуре МКПК *in vitro* показано, что выраженное повышение уровней мРНК генов *ADRA1B* и *HRH1* рецепторов биогенных аминов под воздействием АП является предиктором малоэффективной антипсихотической терапии.

Впервые показано, что генетический вариант rs1799732 (-141C Ins/Del) гена *DRD2* не ассоциирован с развитием РШС, не оказывает влияния на относительный уровень экспрессии гена *DRD2* в МКПК, как пациентов с психическими расстройствами, так и лиц контрольной группы, и не ассоциирован с эффективностью антипсихотической терапии галоперидолом или оланзапином. При этом, вариант Ins/Ins ассоциирован с увеличением массы тела более 7% на 28 день терапии АП, и может быть рассмотрен в качестве маркера прогноза набора массы тела, вызванного приемом АП.

Теоретическая и практическая значимость исследования. Выявлены показатели рецепторов биогенных аминов в МКПК пациентов с первым психотическим эпизодом на фоне антипсихотической терапии, которые могут быть рассмотрены в качестве прогностических маркеров (факторов риска). Проведен анализ ассоциаций между молекулярно-генетическими характеристиками рецепторов в МКПК *in vitro*, а также до и после лечения, и ответом пациента на получаемый препарат. В том числе, показаны ассоциации изученных показателей с риском развития побочных реакций при терапии АП.

Полученные данные вносят вклад в фундаментальные исследования сложной природы психических расстройств и влияния АП на рецепторы биогенных аминов клеток периферической крови. Полученная теоретическая база составит основу дальнейших исследований геномики психических расстройств и фармакогенетики (фармакодинамики) АП.

В ходе исследования показана клиническая значимость использования первичной культуры МКПК пациента с психическими расстройствами для прогноза эффективности назначаемой фармакотерапии, полученные данные могут быть использованы для совершенствования подходов в области персонализации АП терапии.

Методология и методы исследования. Работа выполнена с применением современных генетических, молекулярно-биологических и культуральных методов на группе пациентов с РШС и здоровых лиц. Проведено длительное (4 недели) наблюдение пациентов с РШС с рандомизированным назначением антипсихотической монотерапии. Психометрическая оценка пациентов и анализ молекулярно-генетических показателей выполнены в трех точках: до начала лечения в актуальном психозе, на 14 и 28 дни лечения АП. Оценку тяжести побочных реакций (лекарственный паркинсонизм, акатизия, набор массы тела) оценивали на 28 день лечения. Все пациенты, включенные в исследование, имели первый психотический эпизод и ранее не принимали АП. Состояние больных оценивали врачи, работающие в СПб ГБУЗ "Психиатрическая больница №1 им. П.П. Кащенко", а также в Национальном медицинском исследовательском центре психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева.

Независимо было проведено культивирование мононуклеарных клеток пациентов в присутствии АП, соответствующего терапии пациента.

Первичным материалом являлась периферическая венозная кровь, из которой получали мононуклеарные клетки, которые непосредственно и служили объектами исследования. Из разных аликвот МКПК в дальнейшем проводили выделение тотальной РНК, ДНК, белковой фракции. Культивирование клеток *in vitro* осуществляли в соответствии со стандартными протоколами. Для определения концентрации дофамина в

сыворотке крови использовали метод ИФА. Также в работе использовали реакцию обратной транскрипции, количественную полимеразную цепную реакцию с зондами TaqMan, иммуноферментный анализ (ИФА), анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ) с электрофоретическим разделением, статистическую обработку полученных результатов.

Положения, выносимые на защиту:

1. Эффективная терапия оланзапином характеризуется пониженным уровнем экспрессии (мРНК, белок) дофаминового рецептора D1 в мононуклеарных клетках пациентов с расстройствами шизофренического спектра в актуальном психическом состоянии по сравнению с пациентами с малоэффективной терапией оланзапином.
2. Относительный уровень мРНК генов *DRD1*, *DRD2*, *DRD4*, *DRD5*, *ADRA1B* и *HRH1* в мононуклеарных клетках психически больных и лиц контрольной группы коррелирует между собой на статистически значимом уровне ($p < 0,05$). Более того, данная корреляция сохраняется под воздействием антипсихотических препаратов, как при терапии пациентов, так и при культивировании мононуклеарных клеток *in vitro*.
3. Динамика уровня экспрессии генов рецепторов биогенных аминов в мононуклеарных клетках периферической крови пациентов с расстройствами шизофренического спектра под воздействием антипсихотических препаратов при культивировании *in vitro* - перспективная прогностическая модель эффективности фармакотерапии.

Степень достоверности результатов. Степень достоверности результатов обеспечена тщательным подбором пациентов и достаточным объемом исследованной выборки (112 пациентов); последовательной схемой экспериментов; проведением стандартных и надежных молекулярно-генетических методов анализа в соответствии с утвержденными разработчиками протоколами; применением известных методов статистической обработки данных; сопоставлением полученных результатов с данными литературы. Поставленные цель и задачи исследования выполнены и согласуются с выводами. Результаты исследования опубликованы в рецензируемых изданиях.

Апробация результатов. Материалы работы были представлены на российских и международных научно-практических конференциях: Российских конференциях: научно-практическая конференция «Современные тенденции развития психиатрической помощи: от региональных моделей к общей концепции?» – 2017 (Екатеринбург), Неделя науки СПбПУ: научная конференция с международным участием – 2018 (Санкт-Петербург), IV, VI и X Всероссийский молодежный научный форум с международным участием – 2017, 2020 и 2023 (Гатчина), XIX и XX Зимняя молодежная школа ПИЯФ по биофизике и молекулярной биологии – 2018, 2019 (Гатчина), VII и VIII Съезд

Вавиловского общества генетиков и селекционеров (ВОГиС) - 2019, 2024 (Саратов), V и VI Российский конгресс с международным участием «Молекулярные основы клинической медицины – возможное и реальное» - 2020 (Санкт-Петербург), 2022 (Санкт-Петербург). Международных конгрессах: 29 и 33 Конгресс Европейской коллегии нейропсихофармакологии (29th, 30th European College Neuropsychopharmacology (ECNP) Congress) – 2017 (Франция), 2020 (Virtual).

Личный вклад автора. Автор диссертационного исследования лично выполнил основные научные исследования: анализ источников литературы, постановка цели и задач исследования, выбор, планирование, подготовка и осуществление экспериментальных лабораторных исследований, статистическая обработка полученных данных, формулировка выводов. Автором самостоятельно написана рукопись данной работы. Все полученные сведения и выводы обсуждались с научным руководителем, соавторами публикаций и на лабораторных семинарах с коллегами.

Публикации. Материалы диссертационной работы представлены в 21 печатной работе, в том числе в 4 статьях в рецензируемых научных изданиях, индексируемых международными базами данных (Web of Science, Scopus), в 4 статьях в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в базе данных РИНЦ, и в 13 тезисах докладов научных мероприятий.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертация соответствует паспорту специальности 1.5.7. – Генетика, направленной на изучение явлений наследственности и изменчивости, закономерностей процессов хранения, передачи и реализации генетической информации на клеточном и молекулярном уровнях.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 138 страницах и состоит из разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение, заключение, выводы, список сокращений и список литературы, который включает 179 источников. Текст диссертации содержит 22 таблицы и 25 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Обзор литературы

В обзоре литературы подробно рассмотрен патогенез и молекулярно-генетические основы расстройств шизофренического спектра, приведены современные данные о структуре и функциях нейротрансмиттерных систем в головном мозге и нарушении их работы при шизофрении. Также обсуждаются возможности использования различных модельных объектов для оценки эффективности терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика обследуемых групп

В исследование вошли 112 пациентов мужского пола с диагнозом расстройство шизофренического спектра, средний возраст 31 ± 8 лет (от 18 до 53 лет), с первым психотическим эпизодом и отсутствием приема антипсихотических препаратов в анамнезе; контрольную группу составили 112 индивидуумов, средний возраст 32 ± 11 лет (от 18 до 55 лет). Все включенные в исследование пациенты проходили стационарное лечение в СПб ГБУЗ "Психиатрическая больница №1 им. П.П. Кащенко" и в НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева. Путем рандомизации с использованием программных алгоритмов пациентам назначали в режиме монотерапии антипсихотический препарат галоперидол или оланзапин (доза препаратов $19,8 \pm 5,6$ и $6,5 \pm 3,9$ мг/день, соответственно). Психическое состояние пациентов оценивали с применением стандартной шкалы оценки позитивных и негативных симптомов PANSS. Развитие акатизии на фоне терапии оценивали с помощью шкалы Барнса (BARS), а развитие лекарственного паркинсонизма с помощью шкалы Симпсона-Ангуса (SAS). Прибавку массы тела считали значимой при увеличении массы тела пациента на 7% и более от начального за 28 дней терапии.

Пациентам была объяснена суть эксперимента и от каждого было получено письменное согласие на участие. На проведение исследования выдано разрешение этического комитета при НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева (№ ЭК-И-70/14 от 18.09.2014) в соответствии с этическими положениями Хельсинской декларации и Национальным стандартом Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005.

Схема исследования

Настоящее исследование состояло из трех этапов. На первом этапе проведен поиск маркеров, ассоциированных с развитием РШС. На втором – поиск ассоциаций уровней рецепторов (мРНК, белок) в МКПК пациентов с эффективностью и безопасностью терапии. На третьем этапе исследования проведен поиск возможных предикторов эффективности и безопасности антипсихотической терапии при культивировании первичной линии МКПК пациентов с РШС. Материалом для исследования служила периферическая венозная кровь.

Схема исследования представлена на рисунке 1.

Методы исследования

Сыворотку периферической крови получали путем центрифугирования свежей цельной крови при 1500 g в течение не менее 10 мин.

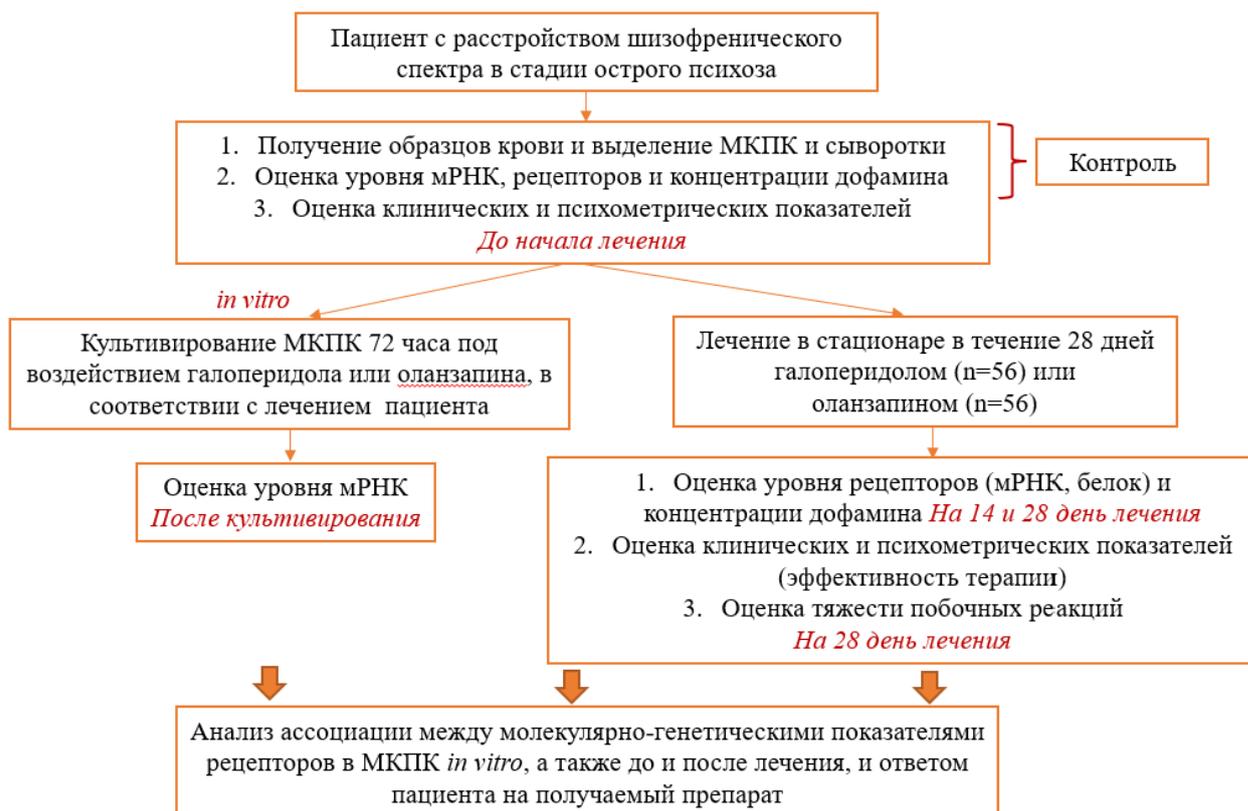


Рисунок 1 – Схема исследования

Концентрацию дофамина определяли в 100 мкл сыворотки периферической крови методом ИФА с использованием наборов ELISA (Dopamine Research, LDN Labor Diagnostika, Германия) согласно инструкции на микропланшетном спектрофотометре xMark (Biorad, США).

Фракцию МКПК получали из свежей цельной крови методом градиентного центрифугирования с использованием раствора фиколла ($d=1,077$, GE Healthcare, США). Конечная концентрация клеток составила 1×10^6 клеток/мл.

Выделение геномной ДНК из МКПК проводили стандартным фенольно-хлороформным методом.

Для выделения тотальной РНК из МКПК использовали набор RNeasyMiniKit (Qiagen, Германия). кДНК была получена методом обратной транскрипции с использованием набора RevertAid First Strand cDNA (Thermo Scientific, США).

Определение уровня мРНК генов DRD1, DRD2, DRD4, DRD5, ADRa1B и HRH1 проводили методом количественной ПЦР в реальном времени на приборе CFX96 Touch (BioRad, США) с флуоресцентными зондами TaqMan. Относительный уровень мРНК изучаемых генов нормализовали по отношению к уровню мРНК стабильно экспрессирующихся в клетках генов *GNB2L1, GAPDH* и *ACTB*.

Определение генетического варианта rs1799732 (-141C Ins/Del) гена DRD2 проводили методом ПЦР с последующим рестрикционным анализом и электрофоретическим разделением в полиакриламидном геле.

Оценку уровня белка рецепторов осуществляли в три этапа: лизис МКПК и получение белковых экстрактов; определение концентрации общего белка МКПК набором Pierce™ BCA Protein Assay Kit (Thermo Scientific, США); и количественный анализ белков изучаемых рецепторов методом ИФА с использованием коммерческих наборов ELISA (Cloud-Clone Corp, США). Измерения проводили на спектрофотометре xMark (BioRad, США). Изучаемый показатель представлен в нг/мг.

Культивирование выделенных мононуклеарных клеток осуществляли в 6-луночных планшетах в среде RPMI-1640 (Sigma, США), содержащей 10% эмбриональной бычьей сыворотки (Gibco, США), 1 mM L-аргинина (Sigma, США), 1% Нерес (Sigma, США), 0,2% NaHCO₃, 50 ед./мл пенициллина и 50 мкг/мл стрептомицина (Gibco, США) в течение 72 ч в CO₂-инкубаторе с 5% CO₂ при 37 °C и 95% влажности. МКПК пациентов культивировали в следующих вариантах: в присутствии средней терапевтической дозы галоперидола (0,8 мкг на 1 мл среды), оланзапина (0,25 мкг на 1 мл среды) и без АП (контроль). После культивирования клетки отмывали в PBS и хранили при -80 °C, а далее использовали для выделения РНК и получения кДНК с помощью обратной транскрипции.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ SPSS, версия 22.0 (IBM, США). Для проверки статистических гипотез о виде распределения данных использовали W-тест Шапиро-Уилка. Так как изучаемые переменные (уровень мРНК и белка) имели существенное отклонение от нормального распределения ($Z < 0,0001$), то сравнение показателей проводили при помощи непараметрических критериев. Критерий Манна-Уитни применяли для сравнения групп, различающихся по терапии и динамике по шкале PANSS. Критерий Фридмана для связанных выборок применяли для сравнения показателей визитов внутри исследуемой группы. Критерий корреляции Спирмена – для выявления корреляционных зависимостей. При множественных сравнениях вводили поправку Бонферрони. Для всех использованных критериев различия считали достоверными при $p < 0,05$. Клинические характеристики представлены в виде среднее значение \pm стандартное отклонение и минимум-максимум. Показатели представлены в виде медианы и 25% (нижнего) и 75% (верхнего) квартилей (Lq÷Hq). Оценку относительных уровней мРНК генов проводили с использованием метода относительных измерений $2^{-\Delta\Delta Ct}$. Распределение генотипов – 141CIns/Del гена DRD2 (rs1799732) в исследуемых группах (пациенты с РШС и контрольная группа) соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($p^2+2pq+q^2=1$). Сравнение распределения генотипов между группами проводили с помощью критерия χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Уровни мРНК генов *DRD1*, *DRD2*, *DRD4* и *HRH1* в мононуклеарных клетках периферической крови пациентов с расстройствами шизофренического спектра и лиц контрольной группы. С целью определения факторов риска развития РШС была проведена оценка уровней экспрессии генов *DRD1*, *DRD2*, *DRD4* и *HRH1* в МКПК пациентов с РШС в актуальном психическом состоянии до начала лечения и у лиц в контрольной группе.

В ходе работы выявлен пониженный относительный уровень мРНК гена *DRD1* в группе пациентов с РШС до лечения по сравнению с контрольной группой (1,99 (0,49÷4,05) и 3,26 (1,61÷5,27), соответственно, $p=0,014$), рисунок 2(А). Также у пациентов до начала лечения выявлен повышенный относительный уровень мРНК гена *HRH1* по сравнению с контрольной группой (2,08 (0,18÷5,76) и 0,7 (0,29÷1,5), соответственно, $p=0,005$), рисунок 2(Б). Значимые различия с контролем сохранялись и при разделении пациентов на подгруппы лечения галоперидолом или оланзапином с эффективным и малоэффективным ответом ($p<0,0001$). Относительные уровни мРНК генов *DRD2* и *DRD4* в МКПК пациентов с РШС до терапии значимо не отличались от уровней мРНК генов в контрольной группе (1,71 (0,21÷5,52) и 0,63 (0,13÷1,0), $p=0,194$, и 1,5 (0,16÷7,11) и 0,48 (0,23÷1,3), $p=0,053$, соответственно) (Грунина и соавт., 2020).

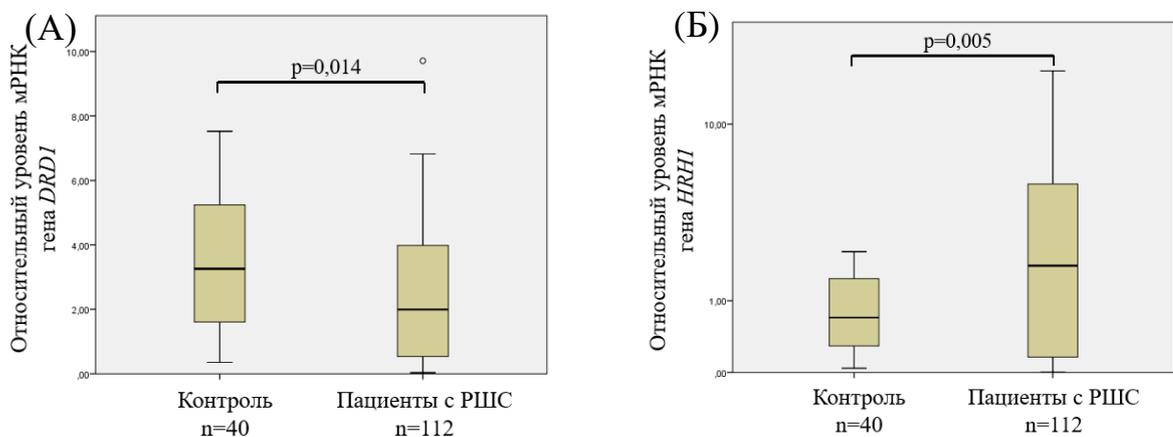


Рисунок 2 – Относительные уровни мРНК (А) гена *DRD1*, (Б) гена *HRH1* у пациентов до начала лечения и у лиц контрольной группы. РШС – расстройства шизофренического спектра

Ранее пониженный уровень экспрессии гена *DRD1* относительно контрольной группы без психических нарушений, был обнаружен в постмортальных образцах префронтальной коры у пациентов с РШС (Kaalund et al., 2014), а с помощью ПЭТ показано пониженное содержание рецепторов D1 в префронтальной коре у пациентов с шизофренией, ранее не принимавших нейролептики (Stenkrona et al., 2019). Также на

холинергических нейронах пациентов с хронической шизофренией, получающих длительное лечение АП, была показана сниженная экспрессия гена *HRH1* по сравнению с контрольной группой (Cheng et al., 2021). Оценка уровня мРНК гена *HRH1* в МКПК пациентов с РШС до начала лечения проведена нашей группой впервые.

Уровни (мРНК, белок) рецепторов биогенных аминов в мононуклеарных клетках периферической крови, а также концентрация дофамина в сыворотке крови пациентов с расстройствами шизофренического спектра до начала лечения в прогнозе эффективности терапии галоперидолом или оланзапином. Оценку психометрических показателей пациентов проводили с использованием шкалы позитивных и негативных симптомов PANSS, по показателям которой все пациенты были поделены на группу эффективной терапии (эффективная терапия галоперидолом - 36 пациентов, эффективная терапия оланзапином - 42 пациента), и группу малоэффективной терапии (малоэффективная терапия галоперидолом - 20 пациентов, малоэффективная терапия оланзапином - 14 пациентов). Терапия галоперидолом оказалась эффективной для 62% пациентов, а терапия оланзапином - для 74% (Taraskina et al., 2017).

Уровни мРНК генов рецепторов биогенных аминов в ассоциации с эффективностью антипсихотической терапии

Характеристики генов «фармакодинамических белков» (мишеней действия АП) до начала лечения важны для прогноза эффективности терапии (Kwak et al., 2001; Maes et al., 2021), поэтому нами была проведена оценка относительных уровней мРНК генов *DRD1*, *DRD2*, *DRD4*, *DRD5*, *ADRA1B* и *HRH1* в МКПК пациентов с РШС до начала лечения в актуальном психическом состоянии.

По результатам нашего исследования пониженный относительный уровень мРНК гена *DRD1* ассоциирован с эффективной терапией оланзапином (1,09 (0,14÷5,90) и 3,15 (1,34÷16,10), $p=0,046$) по сравнению с малоэффективной терапией (рисунок 3).

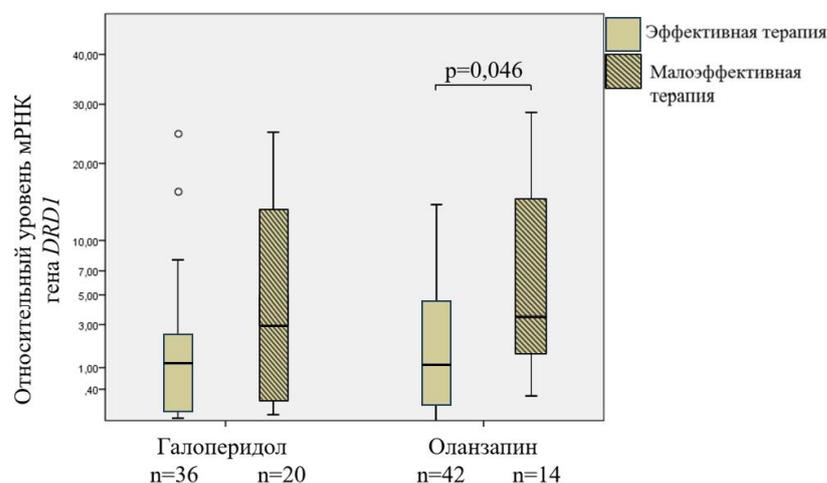


Рисунок 3 – Относительный уровень мРНК гена *DRD1* в МКПК пациентов до начала лечения с различным по эффективности ответом на терапию

Уровни белка рецепторов биогенных аминов в ассоциации с эффективностью антипсихотической терапии

При оценке уровней белка рецепторов D1, D2, D3, ADRa1B и H1 в МКПК пациентов в актуальном психическом состоянии показано, что уровень рецептора D1 в МКПК пациентов с эффективной терапией оланзапином был ниже, чем с малоэффективной терапией: 0,22 (0,01÷0,43) и 0,81 (0,59÷1,25) соответственно, $p=0,021$ (рисунок 4) (Заботина и соавт., 2022). Уровни остальных рецепторов в группах пациентов, разделенных по эффективности терапии, не имеют статистически значимых различий (Тараскина и соавт., 2018).

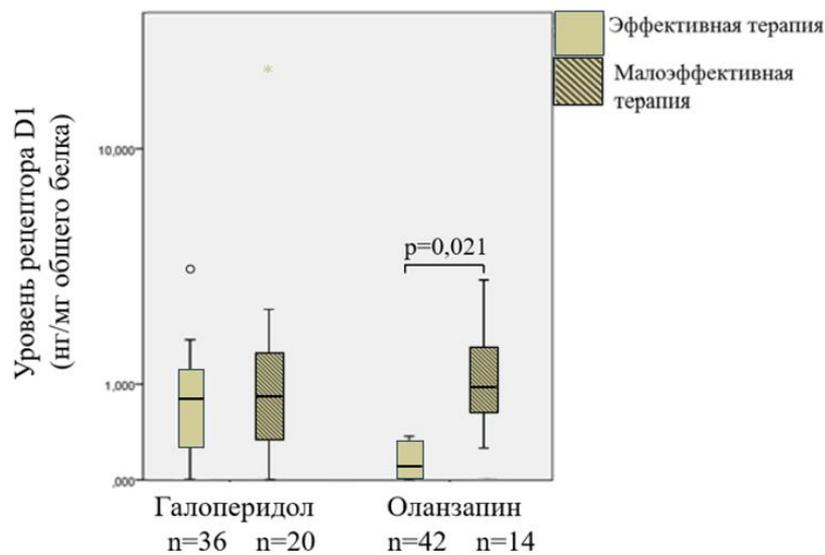


Рисунок 4 – Уровень рецептора D1 в МКПК пациентов до начала лечения с различным по эффективности ответом на терапию

Концентрация дофамина в сыворотке крови пациентов в ассоциации с эффективностью антипсихотической терапии

Средняя концентрация периферического дофамина среди всех пациентов, включенных в исследование, до начала лечения составляла $116,8 \pm 52,8$ пг/мл (среднее \pm 3 SD) (диапазон от 5,2 до 637,3 пг/мл), превышая физиологически нормальные уровни дофамина в плазме крови (от 10 до 100 пг/мл). У некоторых пациентов порог был превышен в несколько раз. Коэффициент вариации (CV) для внутреннего анализа составлял 4,67, 11,38, 2,65 и 8,19 для четырех анализируемых планшетов, соответственно. Вариация между анализами (для контроля точности результатов между разными анализами) составляла 2,65 (Taraskina et al., 2017). Увеличение уровня дофамина в нейрональных путях мозга связывают с проявлением острых психозов и позитивных симптомов при шизофрении (Howes et al., 2009), а также с наличием зависимостей (Moussouttas et al., 2015).

Сравнение с помощью непараметрических критериев не выявило статистически значимых различий в уровне дофамина в крови между пациентами с различным ответом на терапию. По-видимому, высокий уровень дофамина в крови до начала лечения действительно ассоциирован с РШС, но его нельзя использовать как специфический маркер или судить по нему об эффективности терапии заболевания (Taraskina et al., 2017).

Уровни (мРНК, белок) рецепторов биогенных аминов в мононуклеарных клетках периферической крови, а также концентрация дофамина в сыворотке крови пациентов с расстройствами шизофренического спектра до начала лечения в прогнозе безопасности терапии галоперидолом или оланзапином. Нами проведен поиск ассоциаций между молекулярно-генетическими показателями рецепторов в МКПК и концентрацией дофамина в сыворотке крови пациентов с РШС и безопасностью проводимого лечения, а именно развитием побочных реакций при приеме АП (набор массы тела, акатизия и лекарственный паркинсонизм).

По результатам нашего исследования, ассоциаций между изучаемыми характеристиками рецепторов биогенных аминов в МКПК, а также концентрацией дофамина в сыворотке крови пациентов в актуальном психическом состоянии, и развитием побочных реакций не наблюдалось. При разделении групп по эффективности терапии, статистически значимых различий также не было обнаружено. Таким образом в нашем исследовании не выявлено доказательств того, что уровень рецепторов (мРНК, белок) в МКПК, а также концентрацию дофамина в сыворотке крови пациентов в актуальном психическом состоянии (до начала лечения) можно использовать в качестве маркеров риска развития нежелательных реакций при проведении АП терапии.

Динамика уровней (мРНК, белок) рецепторов биогенных аминов в мононуклеарных клетках, а также концентрации дофамина в сыворотке крови пациентов с расстройствами шизофренического спектра на фоне терапии галоперидолом или оланзапином. Для изучения динамики изменения изучаемых показателей у пациентов с РШС на фоне антипсихотической терапии, сравнивали уровень (мРНК, белок) рецепторов биогенных аминов, а также концентрацию дофамина в сыворотке крови до и после начала лечения.

Уровни мРНК генов рецепторов биогенных аминов на фоне антипсихотической терапии

В ходе исследования выявлено, что терапия как галоперидолом, так и оланзапином в течение 28 дней не оказывала значимого влияния на уровень мРНК изучаемых рецепторов биогенных аминов в МКПК пациентов с РШС (Насырова и соавт., 2016). Также не выявлено ассоциаций изменения значений уровня мРНК генов изучаемых

рецепторов в МКПК с эффективностью терапии галоперидолом или оланзапином ($p > 0,05$).

Уровни белка рецепторов биогенных аминов на фоне антипсихотической терапии

При оценке динамики изменения уровней белка рецепторов биогенных аминов в МКПК пациентов с РШС на фоне терапии было показано, что лечение галоперидолом приводило к снижению уровня дофаминового рецептора D1 в МКПК с 0,76 (0,37÷1,16) до 0,16 (0,02÷0,44), $p=0,001$ (Тараскина и др., 2018). Снижение происходит как в группе эффективной терапии (0,79 (0,28÷1,15) до начала лечения по сравнению с 0,12 (0,008÷0,34) через 28 дней, $p=0,007$), так и в группе малоэффективной терапии (0,75 (0,48÷1,18) до начала лечения по сравнению с 0,10 (0,015÷0,35) через 28 дней, $p=0,025$), рисунок 5 (Насырова и соавт., 2016; Заботина и соавт., 2022).

Также нами показано, что развитие лекарственного паркинсонизма на 28 день приема галоперидола в группе малоэффективной терапии ($n=20$) статистически значимо связано со снижением уровня рецептора D1 (до лечения и на 28 день: 0,71 (0,29÷1,38) и 0,07 (0,01÷0,27), $p = 0,025$).

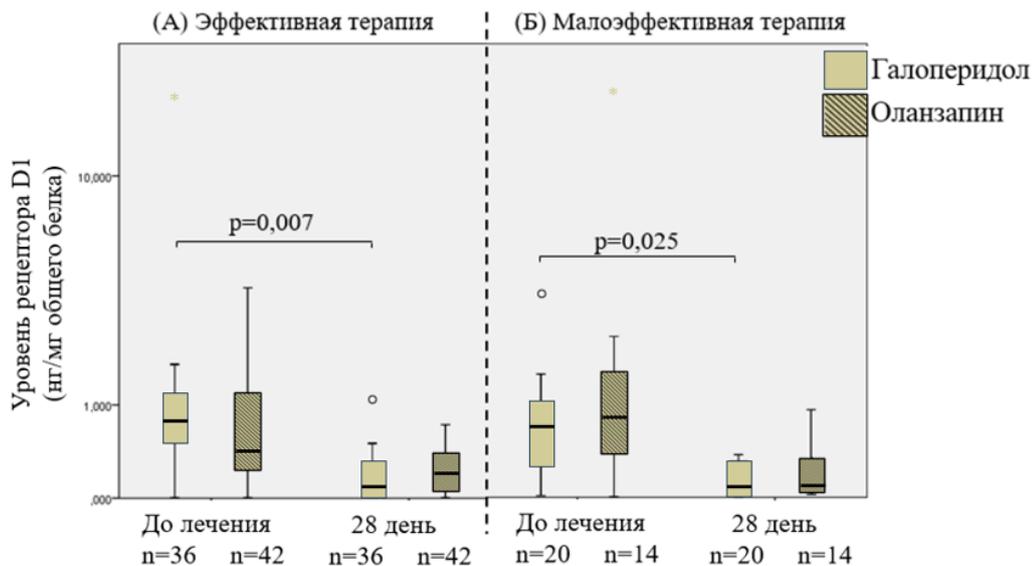


Рисунок 5 – Уровень белка дофаминового рецептора D1 в мононуклеарных клетках пациентов с РШС в зависимости от эффективности терапии

Концентрация дофамина в сыворотке крови пациентов на фоне антипсихотической терапии

При изучении изменения концентрации дофамина в крови пациентов на фоне антипсихотической терапии выявлено статистически значимое снижение уровня дофамина в сыворотке крови пациентов с эффективным ответом на терапию оланзапином при сравнении значений до начала лечения и через 28 дней (с 94,7 (60,0÷153,4) до 75,6 (32,7÷152,1), $p=0,034$) (рисунок 6 А). У остальных пациентов к 14-му дню наблюдалось

снижение уровня дофамина в сыворотке крови, что свидетельствует о положительном ответе на терапию, однако к 28 дню терапии уровень дофамина снова повышался (рисунок 6 Б) (Taraskina et al., 2017).

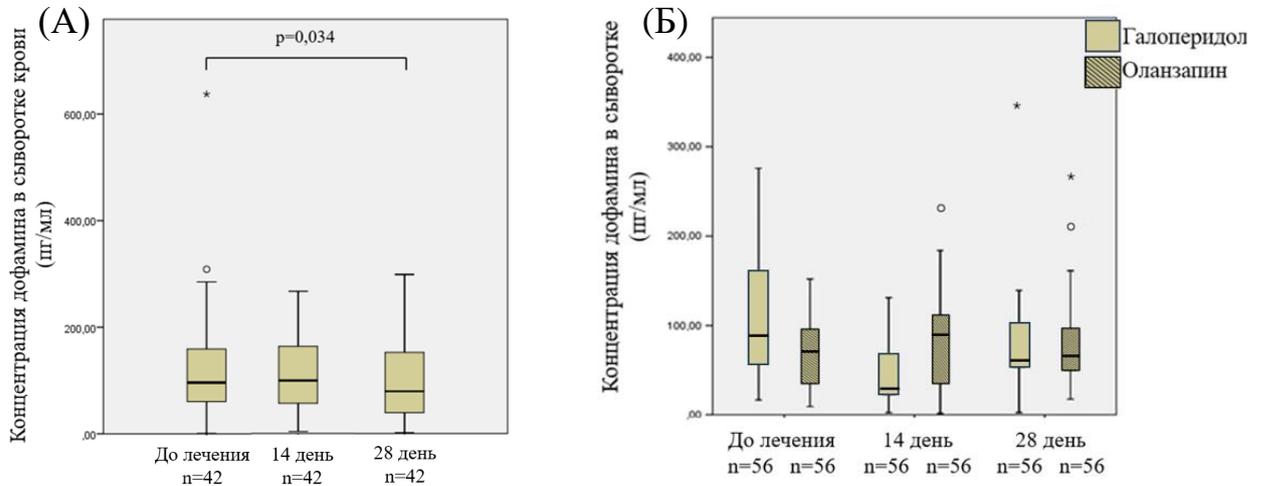


Рисунок 6 – Динамика концентрации дофамина в сыворотке крови пациентов (А) в группе с эффективной терапией оланзапином, (Б) в общей группе на фоне терапии галоперидолом или оланзапином

Корреляция уровней (мРНК, белок) рецепторов биогенных аминов в мононуклеарных клетках пациентов с расстройствами шизофренического спектра. В ходе исследования выявлена статистически значимая корреляция уровней мРНК всех изучаемых генов рецепторов биогенных аминов в МКПК между собой с коэффициентом корреляции r более 0,6 ($p < 0,01$), таким образом при увеличении экспрессии одного гена пропорционально увеличивался уровень экспрессии другого, и наоборот (Насырова и соавт., 2016). На рисунке 7 представлены графики положительной корреляция между уровнями мРНК *DRD2* и *DRD5* на 28 день приема галоперидола ($r=0,926$, $p=0,001$) и оланзапина ($r=0,919$, $p=0,001$) (критерий Спирмена) (Taraskina et al., 2017).

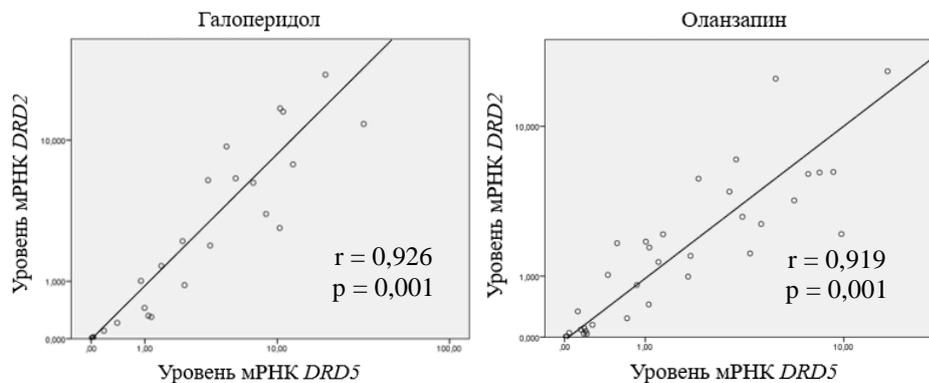


Рисунок 7 – Корреляция между уровнями мРНК генов *DRD2* и *DRD5* у пациентов на 28 день приема галоперидола или оланзапина

Полученные результаты подтверждаются недавно проведенной работой, где корреляция экспрессии показана между дофаминовыми рецепторами (кроме D1 и D2), в группе больных шизофренией, уже получающих терапию АП (Wysokinski et al., 2021).

Генетический вариант rs1799732 (-141CIns/Del) гена DRD2 в патогенезе расстройств шизофренического спектра.

Распределение генотипов генетического варианта rs1799732 (-141CIns/Del) гена DRD2 в группе пациентов с расстройствами шизофренического спектра и у лиц контрольной группы

В нашем исследовании распределение генотипов генетического варианта rs1799732 гена DRD2 в изучаемых группах соответствовало равновесию Харди-Вайнберга. Статистически значимых различий в частоте встречаемости генотипов между группой пациентов с РШС и контролем не обнаружено (таблица 1) (Грунина и соавт., 2020).

Таблица 1 – Распределение генотипов генетического варианта rs1799732 гена DRD2 у пациентов с РШС и у лиц контрольной группы

Генетический вариант гена DRD2	Генотип	Пациенты с РШС, (n=112)	Контрольная группа, (n=112)	Статистики
rs1799732 -141CIns/Del	Ins Ins n (частота)	86 (0,79)	96 (0,86)	$\chi^2=1,992$, p=0,369
	Ins Del n (частота)	25 (0,2)	14 (0,12)	
	Del Del n (частота)	1 (0,01)	2 (0,02)	

Влияние генетического варианта rs1799732 (-141CIns/Del) на относительный уровень мРНК гена DRD2 в группе пациентов с расстройствами шизофренического спектра и у лиц контрольной группы

При оценке относительного уровня мРНК гена DRD2 в МКПК пациентов в зависимости от генетического варианта -141C Ins/Del критерий Краскала – Уоллиса для независимых выборок не показал значимых различий между генотипами: у лиц контрольной группы показатель мРНК гена DRD2 при мажорном гомозиготном варианте -141InsC составил 0,56 (0,30÷1,24), в случае гетерозиготы – 1,16 (0,30÷1,60), при минорном гомозиготном варианте -141DelC – 0,56 (0,20÷0,56), (p=0,593); у пациентов с

РШС (до терапии) – 0,60 (0,11÷0,94), 0,51 (0,26÷1,27) и 0,60, ($p=0,657$), соответственно, (рисунок 8) (Грунина и соавт., 2020).

Ранее была показана ассоциация развития психических расстройств с мажорной аллелью –141InsC (Aginami et al., 1997) и с минорной аллелью (Kampman et al., 2003). По-видимому, риск развития РШС, ассоциированный с генетическими вариантами –141C Ins/Del, незначителен, зависим от этнического контекста и от конкретного типа психического расстройства (Wang et al., 2016).

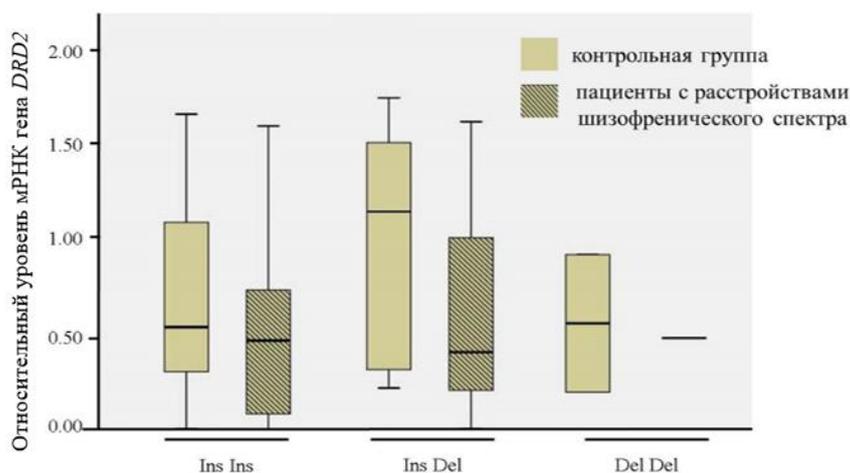


Рисунок 8 – Относительный уровень мРНК гена *DRD2* в МКПК у лиц контрольной группы и пациентов с РШС в зависимости от генотипов генетического варианта rs1799732

Генетический вариант rs1799732 (–141C Ins/Del) гена DRD2 в ассоциации с эффективностью и безопасностью терапии

Статистически значимых различий в показателях психического состояния пациентов в актуальном состоянии психоза между различными генотипами –141CIns/Del выявлено не было, также не обнаружено статистически значимых различий ($\chi^2=0,488$, $p=0,783$) в частоте встречаемости генотипов –141CIns/Del гена *DRD2* у пациентов, различающихся по ответу на терапию (Грунина и соавт., 2020).

В ходе исследования было показано, что набор массы тела, вызванный приемом АП, статистически значимо ассоциируется с носительством генотипа Ins/Ins ($p=0,032$) (таблица 2) (Грунина и соавт., 2020). Ранее набор веса при приеме рисперидона и оланзапина был показан для носителей аллеля Del (Lencz et al., 2010). Ассоциация генетического варианта rs1799732 гена *DRD2* с антипсихотик-индуцированным метаболическим синдромом показана на выборке больных шизофренией женщин (Paderina et al., 2022).

Ассоциаций носительства генетического варианта –141CIns/Del гена *DRD2* с формированием лекарственного паркинсонизма и акатизии на фоне терапии галоперидолом или оланзапином выявлено не было (Грунина и соавт., 2020).

Таблица 2 – Изменение массы тела у пациентов на фоне антипсихотической терапии в зависимости от генетического варианта rs1799732 гена *DRD2*

Генетический вариант <i>DRD2</i>	Генотип	Пациенты с РШС (n=98)		Статистика
		Набор массы тела <7%, n=80	Набор массы тела ≥7%, n=18	
rs1799732 –141CIns/Del	Ins Ins n (частота)	62 (0,78)	16 (0,88)	$\chi^2=6,860$, $p=0,032$
	Ins Del n (частота)	18 (0,22)	1 (0,06)	
	Del Del n (частота)	0 (0,00)	1 (0,06)	

Культивирование *in vitro* мононуклеарных клеток периферической крови пациентов с расстройствами шизофренического спектра в присутствии галоперидола или оланзапина. В настоящем исследовании было проведено культивирование МКПК в течение 72 часов *in vitro* в присутствии соответствующего АП галоперидола или оланзапина (средняя доза 0,8 или 0,25 мкг на 1 мл среды соответственно), а также, в качестве контроля, культивирование МКПК осуществляли без добавления АП. Оценку уровня мРНК изучаемых генов осуществляли после культивирования и сопоставляли с уровнем экспрессии до лечения пациентов (уровень мРНК в МКПК без культивирования). Показано, что воздействие как галоперидолом, так и оланзапином приводило к статистически значимому изменению уровня мРНК изучаемых генов в культуре МКПК пациентов ($p < 0,05$). При культивировании МКПК *in vitro* без воздействия АП (контроль) не обнаружено значимого изменения профиля экспрессии изучаемых генов по сравнению с уровнем без культивирования ($p > 0,05$) (Grunina et al., 2019).

Анализ ассоциации уровня мРНК генов *DRD1*, *DRD2*, *DRD4*, *DRD5*, *ADRA1B* и *HRH1* в культивируемых мононуклеарных клетках пациентов с РШС с эффективностью терапии АП показал, что воздействие как галоперидолом, так и оланзапином приводило к значимому повышению уровня мРНК изучаемых генов в культуре МКПК пациентов с малоэффективной терапией по сравнению с уровнем без культивирования, тогда как у пациентов с хорошей динамикой нормализации психического статуса показатели оставались практически неизменными (таблицы 3 и 4).

Таблица 3 – Уровни мРНК генов рецепторов биогенных аминов в МКПК пациентов без культивирования и через 72 часа культивирования с галоперидолом

Ген	Без культивирования	После культивирования	<i>p-Value</i>
Эффективная терапия, n=36			
<i>DRD1</i>	1,09 (0,72÷2,57)	1,14 (0,24÷6,05)	0,058
<i>DRD2</i>	1,06 (0,28÷3,12)	1,40 (0,54÷9,10)	0,078
<i>DRD4</i>	0,68 (0,13÷2,37)	5,03 (0,47÷7,36)	0,013*
<i>DRD5</i>	1,44 (0,22÷8,50)	0,99 (0,41÷8,30)	0,910
<i>ADRa1B</i>	2,17 (0,36÷10,56)	4,66 (1,34÷36,85)	0,078
<i>HRH1</i>	1,27 (0,16÷3,96)	3,71 (0,86÷26,01)	0,071
Малоэффективная терапия, n=20			
<i>DRD1</i>	2,92 (0,18÷14,74)	1,05 (0,95÷9,03)	0,317
<i>DRD2</i>	1,23 (0,12÷5,35)	4,75 (0,59÷10,90)	0,004*
<i>DRD4</i>	1,83 (0,38÷8,12)	8,18 (1,64÷12,49)	0,001*
<i>DRD5</i>	4,68 (0,54÷9,78)	4,07 (1,47÷13,20)	0,074
<i>ADRa1B</i>	4,68 (0,63÷10,32)	10,69 (1,71÷86,71)	0,002*
<i>HRH1</i>	2,36 (0,22÷5,63)	6,49 (1,10÷18,47)	0,002*

**p*-value <0,05

Таблица 4 – Уровень мРНК генов рецепторов биогенных аминов в МКПК пациентов без культивирования и через 72 часа культивирования с оланзапином

Ген	Без культивирования	После культивирования	<i>p-Value</i>
Эффективная терапия, n=42			
<i>DRD1</i>	1,09 (0,14÷5,90)	4,17 (0,61÷8,80)	0,251
<i>DRD2</i>	1,11 (0,18÷4,72)	2,91 (1,06÷6,75)	0,297
<i>DRD4</i>	1,39 (0,14÷7,86)	7,73 (3,83÷11,51)	0,162
<i>DRD5</i>	0,52 (0,14÷5,51)	4,26 (1,24÷9,71)	0,133
<i>ADRa1B</i>	3,10 (0,15÷14,74)	7,04 (2,01÷21,80)	0,201
<i>HRH1</i>	1,77 (0,12÷6,34)	4,0 (1,03÷6,15)	0,480
Малоэффективная терапия, n=14			
<i>DRD1</i>	3,15 (1,34÷16,10)	19,56 (1,56÷41,67)	0,180
<i>DRD2</i>	4,53 (1,46÷12,05)	6,36 (1,93÷29,32)	0,739
<i>DRD4</i>	3,81 (0,87÷10,66)	8,88 (2,31÷13,93)	0,007*
<i>DRD5</i>	4,57 (2,25÷10,56)	10,20 (3,20÷29,80)	0,173
<i>ADRa1B</i>	6,12 (1,94÷24,35)	25,81 (7,52÷73,01)	0,001*
<i>HRH1</i>	4,78 (2,55÷11,30)	13,65 (3,50÷48,30)	0,017*

**p*-value <0,05

При сравнении групп пациентов с эффективной и малоэффективной терапией наибольшая достоверность различий показана для генов *ADRA1B* и *HRH1* после культивирования МКПК в присутствии оланзапина ($p=0,016$ и $p=0,035$, соответственно) (рисунок 9). Для гена *ADRA1B* уровень мРНК у пациентов с эффективной терапией и малоэффективной терапией различался в 4,6 раза, а для гена *HRH1* в 3,6 раза (Grunina et al., 2019).

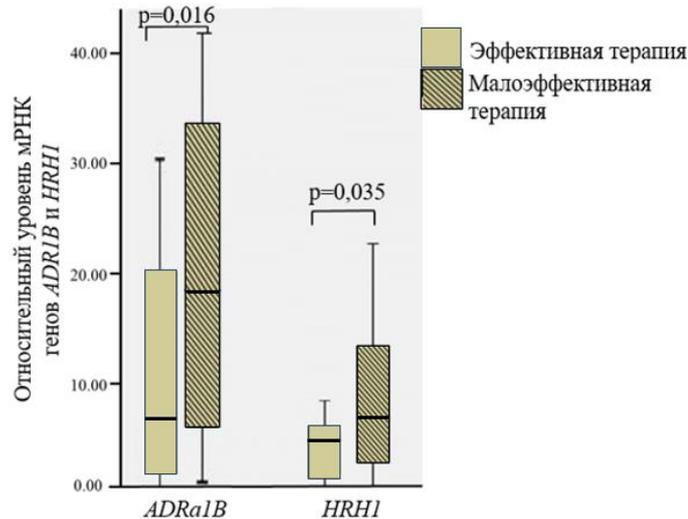


Рисунок 9 – Уровни мРНК генов *ADRA1B* и *HRH1* в МКПК, культивируемых под воздействием оланзапина в группах с различным по эффективности ответом на терапию

Исходя из приведенных выше данных, можно резюмировать, что терапия как галоперидолом, так и оланзапином в течение 28 дней не оказывала значимого влияния на уровень мРНК изучаемых рецепторов в МКПК пациентов с РШС (Насырова и соавт., 2016). Однако, изменение уровня мРНК генов биогенных рецепторов, происходящее в культуре в зависимости от применяемого препарата и ответа пациента на применяемый препарат, может служить предиктором эффективности терапии. В культивируемых МКПК наблюдалась корреляция экспрессии исследуемых генов (Grunina et al., 2019).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование посвящено оценке ассоциации молекулярно-генетических показателей рецепторов биогенных аминов с эффективностью и безопасностью терапии антипсихотическими препаратами галоперидолом и оланзапином. Нами был проведен поиск маркеров, ассоциированных с развитием РШС, и установлено, что базовый уровень экспрессии генов *DRD1* и *HRH1* в МКПК пациентов с первым психотическим эпизодом может отражать патологические нарушения, характерные для психических расстройств. Оценены изменения показателей (мРНК, белок) рецепторов биогенных аминов в МКПК и изменение концентрации внеклеточного дофамина в крови пациентов с РШС в

динамике при фармакотерапии, а также проведен поиск ассоциаций изученных показателей с эффективностью и безопасностью терапии. Выявлено, что при терапии галоперидолом происходит снижение уровня дофаминового рецептора D1 в МКПК, ассоциированное с развитием лекарственного паркинсонизма на 28 день терапии. Однако изменение уровня рецепторов (мРНК, белок) в МКПК на фоне приёма АП не ассоциировано с эффективностью терапии. В ходе исследования выявлены корреляции уровней мРНК генов всех изученных рецепторов, то есть при увеличении уровня мРНК одного гена пропорционально увеличивался уровень другого, и наоборот.

Продемонстрировано, что уровень мРНК генов рецепторов биогенных аминов при культивировании *in vitro* первичной линии МКПК пациентов с РШС в присутствии галоперидола или оланзапина может быть предложен в качестве возможного предиктора эффективности и безопасности антипсихотической терапии.

Включение в исследование пациентов с первым психотическим эпизодом и ранее не получавших лечение АП, позволило провести анализ возможных маркеров развития заболевания и сделать выводы о воздействии препаратов на молекулярно-генетические показатели рецепторов биогенных аминов в МКПК пациентов с РШС и их связи с результатами терапии. Дальнейшее изучение маркеров эффективности и безопасности терапии позволит разработать необходимые критерии для персонифицированного назначения антипсихотических препаратов.

ВЫВОДЫ

1. Первый психотический эпизод расстройств шизофренического спектра ассоциирован с пониженным уровнем мРНК гена *DRD1* и с повышенным уровнем мРНК гена *HRH1* в мононуклеарных клетках периферической крови.

2. При терапии галоперидолом наблюдается статистически значимое снижение уровня белка дофаминового рецептора D1 в мононуклеарных клетках периферической крови.

3. В группе эффективной терапии оланзапином выявлено статистически значимое снижение уровня экспрессии (мРНК, белок) дофаминового рецептора D1 в мононуклеарных клетках пациентов с расстройствами шизофренического спектра в актуальном психическом состоянии по сравнению с пациентами с малоэффективной терапией оланзапином.

4. Генетический вариант rs1799732 (-141C Ins/Del) не оказывает влияния на риск развития РШС и относительный уровень экспрессии гена *DRD2* в мононуклеарных клетках периферической крови. При этом генотип Ins/Ins гена *DRD2* ассоциирован с набором массы тела, вызванным приемом АП, и может быть рассмотрен в качестве маркера прогноза безопасности терапии.

5. Уровни мРНК генов *DRD1*, *DRD2*, *DRD4*, *DRD5*, *ADRA1B* и *HRH1* в МКПК пациентов с РШС коррелируют между собой, как до, так и после лечения галоперидолом или оланзапином, а также при культивировании *in vitro*.

6. Повышение уровня мРНК генов *ADRA1B* и *HRH1* при культивировании *in vitro* (72 часа) мононуклеарных клеток пациентов с расстройствами шизофренического спектра с оланзапином ассоциировано с малоэффективной терапией.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых журналах

1. Тараскина, А.Е. Дофаминергическая нейротрансмиссия лимфоцитов периферической крови – потенциальный биомаркер психических и неврологических расстройств // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 9. – С. 65–69 (Scopus, РИНЦ).

2. Taraskina, A.E. Potential diagnostic markers of olanzapine efficiency for acute psychosis: a focus on peripheral biogenic amines // BMC psychiatry. – 2017. – Vol. 17(1). – P. 394 (Scopus, WOS, Q2 WOS).

3. Тараскина, А.Е. Влияние антипсихотических препаратов на рецепторы моноаминов мононуклеарных клеток периферической крови: Аффинитет-сцепленный механизм // Биомедицинская химия. – 2018. – Т. 64(2). – С. 201–207 (Scopus, WOS, РИНЦ).

4. Грунина, М.Н. Мононуклеарные клетки периферической крови *in vitro*. Модель персонализации антипсихотической терапии // Цитология. – 2018. – Т. 60(7). – С. 549–554. Переводная версия: Grunina, M.N. Mononuclear cells of peripheral blood *in vitro*. A model of antipsychotic therapy personalization / M.N. Grunina, A.M. Zabolina, M.M. Pchelina, R.F. Nasyrova, D.N. Sosin, E.E. Ershov, A.E. Taraskina, E.M. Krupitsky // Cell and Tissue Biology. – 2019. – Vol. 13(1). – P. 64–69 (Scopus, РИНЦ).

5. Насырова, Р.Ф. Инструменты персонифицированной оценки эффективности антипсихотической терапии: рецепторы нейротрансмиссии на лимфоцитах периферической крови // Сибирское медицинское обозрение. – 2016. – № 2(98). – С. 57–64 (РИНЦ).

6. Ершов, Е.Е. Уровень экспрессии мРНК рецепторов нейротрансмиссии на лимфоцитах периферической крови как возможный биомаркер антипсихотик-индуцированного увеличения массы тела // Психотерапия и психосоциальная работа в психиатрии. Выпуск IV. Под ред. О.В. Лиманкина, С.М. Бабина. – СПб.: Издательство «Таро», 2017. – С. 68-73 (РИНЦ).

7. Грунина, М.Н. Рецептор дофамина D2 (DRD2) лимфоцитов периферической крови как биомаркер прогноза антипсихотической терапии // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова. – 2020. – Т. 27(1). – С. 45–56 (РИНЦ).

8. Заботина, А.М. Экспрессия рецептора дофамина DRD1 (мРНК, белок) в лимфоцитах периферической крови и прогноз антипсихотической терапии // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова. – 2022. – Т. 29. – №3. – С. 45–53 (РИНЦ).

Тезисы докладов

9. Zabolina A.M., Taraskina A.E., Nasyrova R.F., Sosin D.N., Sosina K.A., Ershov E.E., Grunina M.N., Krupitsky E.M. Histamine H1 receptor level in peripheral blood lymphocytes of schizophrenic patients as possible diagnostic marker of olanzapine treatment efficacy. Abstracts 30th European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) Congress. 2017, Paris. P.1.a.039.

10. Ершов Е.Е., Насырова Р.Ф., Тараскина А.Е., Заботина А.М., Сосин Д.Н., Грунина М.Н., Крупицкий Е.М. Антипсихотик-индуцированное изменение массы тела: уровень мрнк рецепторов нейротрансмиссии на лимфоцитах периферической крови как потенциальный маркер. Материалы научно-практической конференции «Современные тенденции развития психиатрической помощи: от региональных моделей к общей концепции?», 14-15 сентября 2017, Екатеринбург, С. 91.

11. Грунина М.Н., Заботина А.М., Пчелина М.М., Насырова Р.Ф., Сосин Д.Н., Ершов Е.Е., Тараскина А.Е., Крупицкий Е.М. Мононуклеарные клетки периферической крови *in vitro* – биомаркер прогноза антипсихотической терапии. Тезисы докладов XIX Зимней молодежной школы ПИЯФ по биофизике и молекулярной биологии. 17 – 22 февраля 2018, Гатчина. С. 61-62.

12. Журавлев А.С., Заботина А.М., Грунина М.Н., Тараскина А.Е. Уменьшение количества рецепторов дофамина D1 лимфоцитов периферической крови на фоне терапии галоперидолом психически больных. Неделя науки СПбПУ: Материалы научной конференции с международным участием. 19-24 ноября 2018, Санкт-Петербург. С. 59-62.

13. Грунина М.Н., Заботина А.М., Белинская М.Н., Журавлев А.С., Насырова Р.Ф., Тараскина А.Е. Повышенная экспрессия мРНК изоформ транскриптов II экзона гена HTR2A – биомаркер развития расстройств шизофренического спектра. Сборник тезисов VII Съезда Вавиловского общества генетиков и селекционеров (ВОГиС). 18 – 22 июня 2019, СПбГУ, Новый Петергоф. С. 564-565.

14. Пчелина М.М., Грунина М.Н., Журавлев А.С., Заботина А.М., Насырова Р.Ф., Тараскина А.Е. Генетические варианты гена рецептора дофамина DRD2 как биомаркеры антипсихотической терапии. Сборник материалов VI Международной конференции «Современные биотехнологии для науки и практики». 25-26 апреля 2019, Санкт-Петербург. С. 46-47.

15. Журавлев А.С., Заботина А.М., Грунина М.Н., Тараскина А.Е. Рецепторы дофамина 1 лимфоцитов как потенциальные маркеры периферического звена патогенеза психических расстройств. Материалы XX Зимней молодежной школы ПИЯФ по биофизике и молекулярной биологии. 25 февраля – 2 марта 2019, Гатчина. С. 122-123.

16. Zhuravlev A., Zabolina A., Grunina M., Nasyrova R., Taraskina A. DRD1 protein and mRNA levels in peripheral blood lymphocytes: influence of SNPs of 5'-untranslated region and the schizophrenia disorder. *European Neuropsychopharmacology*. 2020 (Virtual). Vol.40. S463-S464. P.832.

17. Журавлев А.С., Заботина А.М., Грунина М.Н., Насырова Р.Ф., Тараскина А.Е. Влияние на уровень экспрессии гена DRD1 (мРНК, белок) генетических вариантов его 5'-нетранслируемой области в лимфоцитах периферической крови на фоне расстройств шизофренического спектра. Сборник тезисов VI ежегодного всероссийского молодежного научного форума OpenScience, 18-20 ноября 2020, Гатчина. С. 50.

18. Заботина А.М., Грунина М.Н., Насырова Р.Ф., Тараскина А.Е. Изучение молекулярно-генетических характеристик рецептора на лимфоцитах периферической крови в качестве биомаркера развития расстройств шизофренического спектра и прогноза антипсихотической терапии. Сборник материалов V Российского конгресса с международным участием «Молекулярные основы клинической медицины – возможное и реальное» 26–29 марта 2020, Санкт-Петербург. С. 92-93.

19. Грунина М.Н., Заботина А.М., Насырова Р.Ф., Ершов Е.Е., Крупицкий Е.М., Тараскина А.Е. Персонализация терапии расстройств шизофренического спектра на основе индивидуальных особенностей нейротрансмиссии. Сборник материалов VI Российского конгресса с международным участием «Молекулярные основы клинической медицины – возможное и реальное» 12 – 17 июля 2022, Санкт-Петербург. С. 60-62.

20. Грунина М.Н., Заботина А.М., Ершов Е.Е., Крупицкий Е.М., Тараскина А.Е. Ассоциация уровня экспрессии гена HRH1 с эффективностью и безопасностью терапии антипсихотическими препаратами пациентов с расстройствами шизофренического спектра. Сборник тезисов X Всероссийского молодежного научного форума с международным участием Open Science. 15 - 17 ноября 2023. Гатчина. С. 97.

21. Грунина М.Н., Заботина А.М., Крупицкий Е.М., Тараскина А.Е. Экспрессия генов DRD1 и HRH1 в патогенезе расстройств шизофренического спектра и прогнозе антипсихотической терапии. Сборник тезисов VIII Съезда Вавиловского общества генетиков и селекционеров (ВОГиС). 14 - 19 июня 2024, Саратов. С. 476.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АП – антипсихотические препараты

ИФА – иммуноферментный анализ

МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра

МКПК – мононуклеарные клетки периферической крови

РШС – расстройства шизофренического спектра

BARS (the Barnes Akathisia Rating Scale) - шкала акатизии Барнса

PANSS – шкала позитивных и негативных симптомов

SAS – шкала экстрапирамидных побочных эффектов Симпсона-Ангуса