



Оригинальные работы / Original papers

© CC BY Коллектив авторов, 2020
УДК 616-08.851-036.8:577.174.52:612.42
DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-1-45-56

М. Н. Грунина^{1*}, А. М. Заботина^{1,2}, А. С. Журавлев¹, М. М. Пчелина², Е. В. Волкова²,
Р. Ф. Насырова³, А. Е. Тараскина¹⁻³, Е. М. Крупицкий^{2,3}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Петербургский институт ядерной физики имени Б. П. Константинова Национального исследовательского центра "Курчатовский институт"», г. Гатчина, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

РЕЦЕПТОР ДОФАМИНА D2 (*DRD2*) ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ КАК БИОМАРКЕР ПРОГНОЗА АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Поступила в редакцию 02.10.19 г.; принята к печати 18.03.20 г.

Резюме

Введение. Несмотря на эволюцию антипсихотических препаратов, проблема эффективности и безопасности терапии расстройств шизофренического спектра и коморбидных с ними состояний стоит очень остро. Ген рецептора дофамина D2 (*DRD2*) — один из объектов современных фармакогенетических исследований в психиатрии.

Цель исследования — определение биомаркеров прогноза антипсихотической терапии на основе молекулярно-генетических характеристик гена *DRD2* в лимфоцитах периферической крови (уровня мРНК и генетических вариантов — 141C Ins/Del).

Методы и материалы. В исследование включены 112 пациентов с психическими патологиями: 61 — с диагнозом «Расстройство шизофренического спектра», 51 — с коморбидным течением расстройства шизофренического спектра и синдрома алкогольной зависимости и 112 лиц контрольной группы. Психометрическую оценку проводили на основании шкалы PANSS. Материалом служили лимфоциты периферической крови (ЛПК). Уровень мРНК гена *DRD2* определяли методом ПЦР в реальном времени с использованием зонда TaqMan. Генотипирование — 141C Ins/Del — методом полиморфизма длины рестрикционных фрагментов.

Результаты. Генетические варианты — 141C Ins/Del *DRD2* не ассоциированы с риском развития психических патологий и уровнем мРНК гена *DRD2* в ЛПК. Экспрессия гена *DRD2* у лиц контрольной группы и психически больных не различалась ($p=0,194$). Несмотря на улучшение психического состояния у всех пациентов, включенных в исследование, изучаемые показатели *DRD2* не оказывали влияния ни на симптоматику психических патологий, ни на нормализацию статуса пациентов на фоне антипсихотической терапии. Генетический вариант Ins/Ins — 141C Ins/Del статистически значимо ассоциировался с увеличением массы тела более 7 % на 28-й день терапии антипсихотиками.

Выводы. Генетический вариант Ins/Ins — 141C Ins/Del может быть рассмотрен в качестве биомаркера прогноза антипсихотик-индуцированного набора массы тела.

Ключевые слова: ген *DRD2*, уровень мРНК, — 141C Ins/Del, расстройства шизофренического спектра, коморбидность, синдром алкогольной зависимости, антипсихотические препараты, лимфоциты периферической крови, антипсихотик-индуцированный набор веса

Для цитирования: Грунина М. Н., Заботина А. М., Журавлев А. С., Пчелина М. М., Волкова Е. В., Насырова Р. Ф., Тараскина А. Е., Крупицкий Е. М. Рецептор дофамина D2 (*DRD2*) лимфоцитов периферической крови как биомаркер прогноза антипсихотической терапии. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2020;27(1):45–56. DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-1-45-56.

* Автор для связи: Мария Николаевна Грунина, НИЦ «Курчатовский институт» — ПИЯФ, 188300, Ленинградская обл., Гатчина, мкр. Орлова роща, д. 1. E-mail: by2306@mail.ru.

Mariya N. Grunina^{1*}, Anna M. Zabolina^{1,2}, Alexander S. Zhuravlev¹, Mariya M. Pchelina², Evgeniya V. Volkova², Regina F. Nasyrova³, Anastasiya E. Taraskina¹⁻³, Evgeny M. Krupitsky^{2,3}

¹ Kurchatov Institute, Gatchina, Russia

² Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

³ Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia

DOPAMINE RECEPTOR D2 (*DRD2*) IN PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES AS BIOMARKER OF RESPONSE TO ANTIPSYCHOTIC MEDICATION

Received 02.10.19; accepted 18.03.20

Introduction. Despite the evolution of antipsychotic drugs, the problem of the therapy effectiveness and safety of schizophrenia spectrum disorders and comorbid conditions is very acute. The dopamine receptor D2 gene (*DRD2*) is one of the key targets of modern pharmacogenetic studies of mental disorders.

The **objective** of the study was to analyze the *DRD2* mRNA level in peripheral blood lymphocytes and to identify genetic variations of –141C Ins/Del as potential biomarkers for antipsychotic therapy prognosis.

Methods and materials. The study included 112 patients with mental disorders: 61 – with a diagnosis of schizophrenia spectrum disorder, 51 – with a comorbid disease course with alcohol dependence syndrome, and 112 people as a control group. Psychometric evaluation was carried out using PANSS scale. The material was peripheral blood lymphocytes (PBLs). The *DRD2* mRNA level was determined by real-time polymerase chain reaction with TaqMan probe. Genotyping –141C Ins/Del was performed by the restriction fragment length polymorphism assay.

Results. –141C Ins/Del *DRD2* genetic variations are not associated with a risk of mental disorder development, and they did not affect the *DRD2* mRNA level in PBLs. There were no significant differences in the gene expression of *DRD2* in the control group and patients ($p=0.194$). Despite the improvement of the mental state in all patients included in the study, the studied *DRD2* parameters did not affect either the mental disorder symptoms or the normalization of the patient status against the background of antipsychotic therapy. Ins/Ins genetic variation of –141C Ins/Del was significantly associated with an increase weight gain of more than 7 % on the 28th day of antipsychotic therapy.

Conclusion. Ins/Ins genetic variation of –141C Ins/Del can be considered as a biomarker for the prognosis of antipsychotic-induced weight gain.

Keywords: *DRD2* gene, mRNA levels, –141C Ins/Del, schizophrenia spectrum disorders, comorbidity, alcohol dependence syndrome, antipsychotic drugs, peripheral blood lymphocytes, antipsychotic-induced weight gain

For citation: Grunina M. N., Zabolina A. M., Zhuravlev A. S., Pchelina M. M., Volkova E. V., Nasyrova R. F., Taraskina A. E., Krupitsky E. M. Dopamine receptor D2 (*DRD2*) in peripheral blood lymphocytes as biomarker of response to antipsychotic medication. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2020;27(1):45–56. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-1-45-56.

* **Corresponding author:** Mariya N. Grunina, NRC «Kurchatov Institute» – PNPI, 1, mkr. Orlova roshcha, Gatchina, Leningradskaya Oblast, 188300, Russia. E-mail: by2306@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Расстройства шизофренического спектра (РШС) — комплекс полигенных патологий, характеризующихся глубоким нарушением психического здоровья [1, 2]. Понимание патофизиологии психических расстройств в настоящее время отстает от других областей медицины: диагноз строится на поведенческой, симптоматической характеристике пациента. Несмотря на то, что риск развития и прогноз фармакотерапии РШС — высоконаследуемые признаки, в настоящее время, приблизительно, только 7 % фенотипических особенностей психозов имеет генетически доказанную базу [3]. Определение генетических факторов риска развития шизофрении и антипсихотик-индуцированных негативных побочных эффектов осложняется неясной этиологией, неполной пенетрантностью и полигенностью наследования. Наибольшую актуальность в психиатрии приобретает персонализация фармакотерапии, так как примерно для трети психически больных назначенное лечение оказывается неэффективным или имеет негативные побочные эффекты, что приводит к социальной стигматизации пациента и зачастую к отказу от терапии [4].

На протяжении 50 лет доминирующей гипотезой патогенеза РШС является дофаминергическая, построенная А. Карлсоном и М. Линквистом на симптоматическом действии галоперидола — блокировании дофаминовых рецепторов [5]. Современная интерпретация гипотезы предполагает, что у больных с РШС происходит гиперактивация дофаминовой нейротрансмиссии в мезолимбических областях мозга, приводящая к формированию продуктивных симптомов заболевания — навязчивого состояния, галлюцинаций и бреда. Кроме того, следует отметить, что все применяемые в настоящее время антипсихотические средства имеют в той или иной степени (в зависимости от поколения препарата) аффинитет к рецепторам дофамина.

Вследствие невозможности свободного изучения тканей мозга, необходим поиск периферических биомаркеров развития психических расстройств и контроля фармакологической терапии [6]. Лимфоциты периферической крови (ЛПК) несут на своей мембране рецепторы биогенных аминов, в том числе дофаминовые рецепторы [7–9]. Было показано, что нарушение экспрессии в клетках иммунной системы ассоциировано

с патогенезом психических расстройств независимо от дисфункции генов в тканях головного мозга [10, 11]. Кроме того, фармакологическое действие антипсихотических препаратов распространяется как на нейроны центральной нервной системы (ЦНС), так и на клетки кровеносного русла [12]. Антипсихотик-индуцированные метаболические перестройки ассоциированы с дисфункциями аминергических рецепторов на ЛПК и нарушениями метаболизма в периферических адипозных тканях [13]. Таким образом, ЛПК представляют собой удобный материал для изучения предикторов развития РШС и прогноза антипсихотической терапии.

За последнее десятилетие внедрение полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) в изучение патогенеза нейродегенеративных и психических патологий позволило определить множественные геномные регионы, гены и однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП), ассоциированные с повышенным риском развития заболеваний и ответом на проводимую терапию. Предполагают, что ответ пациента на антипсихотическую терапию определяется ОНП генов, кодирующих «молекулярные мишени» фармакологических препаратов. Среди ключевых генетических предикторов прогноза антипсихотической терапии выделяют гены, белки которых участвуют в дофаминергической передаче сигнала, в первую очередь, опосредованной рецепторами дофамина D2 (*DRD2*) [14]. Однако следует отметить, что, приблизительно, 93 % идентифицированных GWAS-вариантов расположено вне кодирующих регионов генома. Например, среди 108 локусов, ассоциированных с шизофренией [15], только 11 объяснены изменениями в белок-кодирующей области. Поэтому современные исследователи уделяют наибольшее внимание генетическим вариантам, влияющим на регуляцию генов и последующую трансляцию белка [16, 17]. Кроме того, в персонализацию терапии может вносить вклад определение индивидуально-фенотипа, характеризующегося межличностными различиями в экспрессии гена (в уровне мРНК) [6, 18, 19].

DRD2 — один из объектов современных фармакогенетических исследований антипсихотических препаратов. —141C Ins/Del — инсерция/делеция цитозина (C) в позиции —141 5' промоторного региона — функциональный полиморфизм, влияющий на экспрессию гена (делеция нуклеотида приводит к уменьшению транскрипции в среднем на 68 %). Однако в настоящее время получены противоречивые данные об ассоциации ответа пациента на фармакологическую терапию с аллельными вариантами —141C Ins/Del [20].

Цель исследования состояла в определении биомаркеров прогноза антипсихотической терапии на основе молекулярно-генетических характеристик гена *DRD2* в лимфоцитах периферической

крови (уровня мРНК и генетических вариантов —141C Ins/Del). Таким образом, нами изучено распределение генетических вариантов —141C Ins/Del у пациентов с психическими расстройствами и в контрольной группе, а также определен уровень мРНК гена *DRD2* в ЛПК до начала и на 28-й день терапии Галоперидолом или Оланзапином.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

В исследование включены 112 пациентов мужского пола европеоидной расы с психическими патологиями: 61 пациент — с установленным диагнозом «Расстройство шизофренического спектра» одной из рубрик (F2 МКБ-10), 51 пациент — с коморбидным течением РШС и синдрома алкогольной зависимости (CA3) (F.20.0 + F.10.2). Возраст психически больных составлял от 18 до 55 лет (средний возраст — (28 ± 7) года). Пациенты, включенные в исследование, имели первый психотический эпизод (ранее не получали психотическую терапию) в актуальном психическом состоянии или были нон-комплаентны не менее 3 месяцев и в период обследования находились на стационарном лечении.

Пациенты с психическими расстройствами путем рандомизации были разделены на две группы: в 1-й назначали в режиме монотерапии антипсихотик второго поколения — Оланзапин ($n = 56$), во 2-й группе — антипсихотик первого поколения — Галоперидол ($n = 56$). Суточная доза Оланзапина составляла $(18,5 \pm 3,9)$ мг/день, Галоперидола — $(19,8 \pm 5,6)$ мг/день.

Пациенты между группами по препарату были сопоставимы по антропометрическим и клиническим характеристикам. Психометрическую оценку состояния психически больных проводили с использованием стандартизированной шкалы оценки позитивных и негативных синдромов PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) и ее подшкал, характеризующих позитивные нарушения, негативные нарушения, общепсихотические симптомы, симптомы подшкалы «Тревога/депрессия» [21].

В контрольную группу вошли 112 здоровых мужчин, возраст которых составлял от 18 до 60 лет (средний возраст — $(31 \pm 8,5)$ года), той же этнической принадлежности, не состоящие на учете у психиатра, отрицающие прием в анамнезе антипсихотических препаратов и злоупотребление психоактивными веществами (алкоголем и т. п.).

Для изучения эффективности проводимой фармакотерапии (оценки клинического ответа), изучения динамики уровня экспрессии гена *DRD2* забор крови у пациентов и их психометрическое обследование проводили в двух точках: до начала терапии и через 4 недели ((28 ± 2) дня) от начала приема назначенного препарата.

Материалом для исследования служила периферическая венозная кровь (10 мл), забранная

Таблица 1

Структура праймеров и зондов, используемых в работе

Table 1

The structure of the primers and probes used in the study

| Название | Последовательность (5'-3') |
|--------------------|----------------------------------|
| <i>DRD2</i> For | CTGCTCATCGCTGTCATCGT |
| <i>DRD2</i> Rev | CTCGCGGGACACAGCC |
| <i>DRD2</i> Proba | FAM-TCGGCAACGTGCTGGTGTGCA – RTQ1 |
| <i>ACTB</i> For | TCACCGAGCGCGGCT |
| <i>ACTB</i> Rev | TAATGTCACGCACGATTTCCC |
| <i>ACTB</i> Proba | ROX-CAGCTTACCACCACGGCCGA-RTQ2 |
| <i>GAPDH</i> For | GGAAGCTCACTGGCATGGC |
| <i>GAPDH</i> Rev | TAGACGGCAGGTCAGGTCCA |
| <i>GAPDH</i> Proba | HEX-CCCCACTGCCAACGTGTCAGTG- BHQ1 |
| – 141C Ins/Del For | GACCCAGCCTGCAATCAC |
| – 141C Ins/Del Rev | AGGAGCTGTACCTCCTCGG |

Таблица 2

Распределение генотипов полиморфизма промоторного региона *DRD2* –141C Ins/Del у пациентов с психическими расстройствами и лиц контрольной группы

Table 2

Genotype distributions of *DRD2* promoter region polymorphism –141C Ins/Del from patients with mental disorders and control group

| Генетический вариант <i>DRD2</i> | Генотипы | Пациенты с психическими расстройствами | | Контрольная группа (n = 112) | Статистика |
|----------------------------------|---------------------|--|--|------------------------------|--|
| | | РШС (n = 61) | коморбидное течение РШС и САЗ (n = 51) | | |
| rs1799732-141C Ins/Del | Ins Ins n (частота) | 50 (0,82) | 36 (0,705) | 96 (0,86) | $\chi^2 = 1,992^1$, p = 0,369 $\chi^2 = 5,556^2$, p = 0,062 |
| | Ins Del n (частота) | 11 (0,18) | 14 (0,275) | 14 (0,12) | |
| | Del Del n (частота) | 0 (0,00) | 1 (0,02) | 2 (0,02) | |

¹ – расстройства шизофренического спектра vs контроль; ² – коморбидное течение РШС и САЗ vs контроль.

в вакуумные пробирки с 0,5М ЭДТА (рН 8,0) в качестве антикоагулянта.

ЛПК получали в ходе центрифугирования в градиенте плотности Ficoll-Paque PLUS (d = 1,077; GE Healthcare Life Sciences). Тотальную мРНК выделяли сорбентно-колоночным методом (набор RNeasy Mini Kit, QIAGEN, Германия). кДНК получали методом обратной транскрипции с использованием набора Reverd Aid First Strand cDNA Synthesis Kit (Thermo Scientific, США). Выделение геномной ДНК проводили с помощью фенольно-хлороформной экстракции.

Определение уровня мРНК гена *DRD2* проводили с использованием флюорогенного зонда TaqMan и праймерами (синтезированными в компании «Синтол», Москва), размещенными через интрон, обеспечивающими селективную амплификацию кДНК, исключая геномную ДНК. В качестве эндогенного контроля использовали *ACTB* и *GAPDH*. Реакцию каждого образца осуществляли в 3 повторах в 50 мкл реакционной смеси, содержащей 67 мМ Tris-HCl (рН 8,8), 16,6 мМ (NH₄)₂SO₄,

0,1 % Тритон X-100, 2,0 мМ MgCl₂ (Thermo Scientific, США), 2,5 мМ каждого dNTP (Thermo Scientific, США), по 15 пМ праймеров и 25 пМ зонда, 5 ед. акт. термостабильной Taq ДНК-полимеразы («Биосан», Россия) и 1 мкг кДНК в качестве матрицы. В табл. 1 приведена последовательность праймеров и зондов, использованных в работе. ПЦР-амплификацию анализируемых образцов проводили в 96-луночных планшетах. После первоначальной денатурации при 95 °С в течение 5 мин проводили 40 циклов в следующем температурно-временном режиме: плавление 95 °С – 10 с, отжиг 60 °С – 20 с, синтез 72 °С – 10 с. После завершения 40 циклов амплификации проводили заключительный синтез при 72 °С в течение 5 мин. Оценку относительного уровня мРНК гена проводили с использованием метода относительных измерений 2 – ΔΔCt.

Для идентификации генетических вариантов –141C Ins/Del (rs1799732) гена *DRD2* использовали амплификацию соответствующего участка гена методом ПЦР с последующим рестрикционным анализом (анализ полиморфизма длины

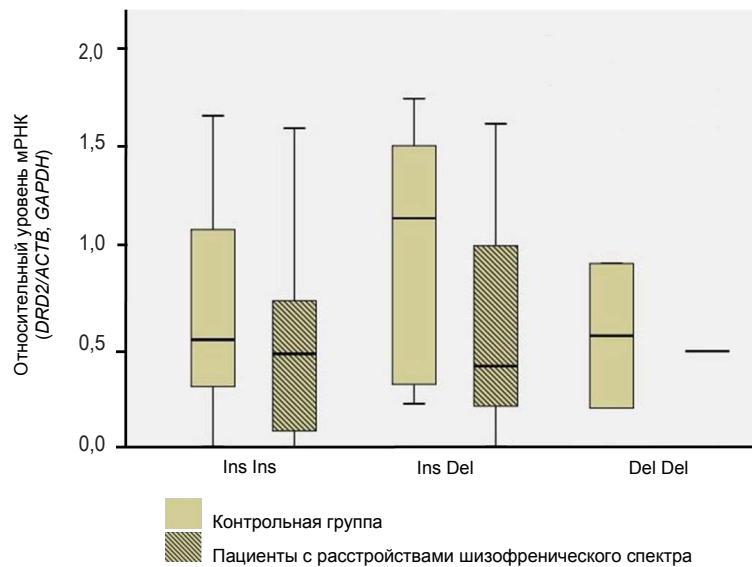


Рис. 1. Относительный уровень экспрессии гена *DRD2* в лимфоцитах периферической крови у лиц контрольной группы и пациентов с психическими патологиями в зависимости от генетического варианта – 141C Ins/Del (rs1799732)

Fig. 1. Relative level of *DRD2* gene expression in peripheral blood lymphocytes from control group and patients with mental disorders depending on the genetic variant – 141C Ins/Del (rs1799732)

рестрикционных фрагментов (ПДРФ)). В качестве матрицы реакции использовали 25 нг геномной ДНК. Амплификацию проводили в 20 мкл реакционной смеси, содержащей 67 мМ Tris-HCl (pH 8,8), 16,6 мМ $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, 0,1 % Тритон X-100, соответствующую концентрацию MgCl_2 (*Thermo Scientific*, США), 2,5 мМ каждого dNTP (*Thermo Scientific*, США), по 25 пМ праймеров («Синтол», Россия) (структура приведена в табл. 1), 1 ед. акт. термостабильной Taq ДНК-полимеразы («Биосан», Россия). Условия амплификации: начальная денатурация – 3 мин при 95 °С; 36 циклов по 30 с при 95 °С – 30 с, 30 с при температуре отжига 57 °С, 30 с при 72 °С; заключительный синтез при 72 °С в течение 5 мин.

Эндонуклеазное расщепление 5 мкл ПЦР-продукта проводили с использованием 5 ед. акт. фермента рестрикции рестриктазы Bst NI (прототип MvaI) (*Thermo Scientific*, США) при 37 °С в течение 3 ч в однократном буфере Tango (*Thermo Scientific*, США). Анализ ПДРФ проводили путем электрофоретического разделения в 6 %-м полиакриламидном геле в присутствии маркера молекулярной массы (*Thermo Scientific*, США) с последующей окраской бромистым этидием и визуализацией в ультрафиолетовом свете.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программы «SPSS», версия 22.0 (*IBM*, USA). Определение соответствия наблюдаемого распределения частот генотипов равновесию Харди – Вайнберга в изучаемых группах проводили с помощью точного теста Фишера ($p^2 + 2pq + q^2 = 1$). Сравнение распределения генотипов между группами выполняли с использованием критерия χ^2 . Сравнение уровня

экспрессии и показателей шкалы PANSS между изучаемыми группами проводили при помощи непараметрических критериев Манна – Уитни и критерия Краскала – Уоллиса для независимых выборок. Уровень значимости для всех использованных критериев – $p < 0,05$. Данные представлены в виде медианы и нижнего и верхнего квартилей (Lq+Hq).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Вовлечение дофаминергической системы в патогенез шизофрении подтверждается ассоциациями данного заболевания с полиморфными вариантами генов, кодирующими белки нейротрансмиссии дофамина. Интерес исследователей к генетическим вариантам *DRD2* обусловлен высоким аффинитетом рецептора дофамина D2 к антипсихотическим препаратам и сцеплением локуса хромосомы 11q, где расположен *DRD2* (11q22-q23), с развитием шизофрении [22].

В нашем исследовании распределение генотипов –141C Ins/Del гена *DRD2* (rs1799732) в изучаемых группах (пациенты с РШС, пациенты с коморбидным течением РШС и САЗ и контрольная группа) соответствовало равновесию Харди – Вайнберга. Несмотря на то, что статистически значимых различий в частоте встречаемости генотипов между группами психически больных и группой контроля обнаружено не было, у пациентов с коморбидным течением РШС и САЗ при сравнении со здоровыми донорами наблюдалась тенденция к увеличению частоты минорного аллеля – 141DelC (табл. 2).

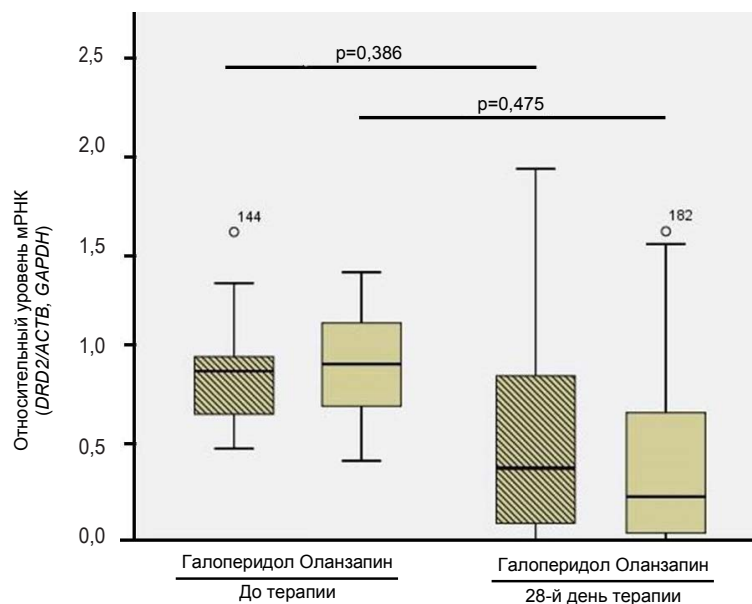


Рис. 2. Относительный уровень экспрессии гена *DRD2* в лимфоцитах периферической крови у пациентов с психическими патологиями на фоне антипсихотической терапии

Fig. 2. Relative level of *DRD2* gene expression in peripheral blood lymphocytes from patients with mental disorders during antipsychotic administration

Т. Arinami et al. (1997) [23] первыми изучили роль –141C Ins/Del *DRD2* в патогенезе шизофрении, показав ассоциацию развития психической патологии с мажорной аллелью –141InsC [23]. Однако в последующих исследованиях на различных этнических группах были получены противоречивые результаты, некоторые из которых подтверждали связь формирования заболевания с альтернативной аллелью [24]. В настоящее время большинство исследователей пришли к заключению, что риск развития РШС, ассоциированный с генетическими вариантами –141C Ins/Del, незначителен, зависимо от этнического контекста и от конкретного типа психического расстройства [25].

При этом определено доказано функциональное значение –141C Ins/Del: *in vitro* клеточные линии, трансфектированные –141InsC и –141DelC, проявляли различную люциферазную активность [23]; *in vivo* методом ПЭТ-визуализации показано, что плотность D₂-рецепторов дофамина в стриатуме у здоровых доноров (не подвергавшихся антипсихотической терапии) напрямую зависит от генотипа данного полиморфного варианта. Но влияние –141C Ins/Del на экспрессию гена *DRD2 in vivo* в различных тканях (клетках) человека ранее не изучалось. В ходе нашей работы мы оценили относительный уровень мРНК *DRD2* в ЛПК у пациентов в зависимости от генетических вариантов –141C Ins/Del (рис. 1).

Критерий Краскала – Уоллиса для независимых выборок не показал значимых различий между генотипами: у лиц контрольной группы показатель числа мРНК *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 психическими патологиями (до терапии) – соответственно 0,60 (0,11±0,94), 0,51 (0,26±1,27) и 0,60 ($p = 0,657$). Также относительный уровень экспрессии гена *DRD2* между группами сравнения (контроль vs пациенты до терапии) статистически не различался ($p = 0,194$).

В настоящее время уровень мРНК *DRD2* в ЛПК активно изучается как молекулярный маркер нейродеструктивных изменений, связанных с шизофренией. Вопреки противоречивым результатам [18, 19], полученным разными исследовательскими группами, показано, что повышенная экспрессия в ЛПК может быть ассоциирована с различными формами РШС [26, 27]. На валидированной животной модели изучения шизофрении (неонатальная резекция вентрального гипокампа) показано, что уровень мРНК *DRD2* в ЛПК лучше отражает поведенческие и нейрохимические изменения, связанные с заболеванием, чем экспрессия этого же гена в различных областях головного мозга [28]. Таким образом, изменения в уровне мРНК *DRD2* в ЛПК у психически больных могут быть связаны с конкретной психической патологией РШС, а дальнейшее увеличение группы психически больных поможет выявить эту связь.

В современной психиатрии лечение РШС и других нарушений психики базируется на использовании типичных и атипичных антипсихотических препаратов, первые из которых обладают наибольшим аффинитетом к рецептору дофамина D₂. В данной работе в качестве типичного препарата был выбран Галоперидол, атипичного –

Таблица 3

Показатели психического состояния пациентов в зависимости от генетического варианта –141C Ins/Del DRD2

Table 3

The indicators of the mental state of patients depending on the genetic variant –141C Ins/Del DRD2

| Генетический вариант DRD2 | Генотип | Показатель шкалы PANSS | | | |
|---------------------------|---------|----------------------------|---|----------------------|---|
| | | шкала позитивных симптомов | статистика | суммарный | статистика |
| rs1799732 – 141C Ins/Del | Ins Ins | 22,0 (18,0÷25,0) | Критерий Краскала – Уоллиса для независимых выборок $p = 0,352$ | 86,5 (77,0÷101,3) | Критерий Краскала – Уоллиса для независимых выборок $p = 0,965$ |
| | Ins Del | 22,0 (19,5÷26,5) | | 88 (79,5÷105,0) | |
| | Del Del | 19,0 | | 86,0 | |

Таблица 4

Молекулярно-генетические характеристики DRD2 пациентов, различных по набору веса на фоне антипсихотической терапии

Table 4

Molecular genetic characteristics of DRD2 of the patients differed by weight gain during antipsychotic administration

| Исследуемая характеристика | | Пациенты с психическими расстройствами (n = 98) | | Статистика |
|---|---------------------|---|--------------------------|--|
| | | изменение веса <7 % (n = 80) | набор веса ≥7 % (n = 18) | |
| rs1799732 – 141C Ins/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) | |
| Относительный уровень мРНК DRD2/ACTB, GAPDH до терапии Me (Lq÷Hq) | | 0,64 (0,24÷1,03) | 0,69 (0,08÷0,90) | Критерий U Манна – Уитни для независимых выборок $p = 0,676$ |

Оланзапин, оба являются препаратами выбора терапии первого психотического эпизода. Несмотря на различное фармакологическое действие антипсихотиков, включенных в исследование, тенденции изменения уровня мРНК гена DRD2 при приеме препаратов в группах пациентов были одинаковыми. При снижении экспрессии гена DRD2, как при приеме Галоперидола (с 0,60 (0,06÷0,98) до 0,47(0,12÷1,06)), так и Оланзапина (с 0,52 (0,13÷0,98) до 0,29 (0,06÷0,82)), статистически значимых различий в показателях до лечения и на 28-й день терапии выявлено не было ($p = 0,386$ и $p = 0,475$ соответственно). Динамика изменения относительного уровня мРНК гена DRD2 на фоне антипсихотической терапией в ЛПК показана на рис. 2.

Актуальной областью психиатрии является персонализация фармакотерапии психических расстройств с целью повышения эффективности проводимого лечения и предотвращения развития негативных побочных эффектов. DRD2 кодирует белок, задействованный, в той или иной степени, в фармакодинамике всех антипсихотиков. Определенно известно, что генетические варианты DRD2 ассоциированы с ответом на антипсихотическую терапию [14]. В отношении – 141C Ins/Del к настоящему времени получены противоречивые

данные. Большинство исследователей склоняются к тому, что – 141InsC-аллель ассоциирована с более мягкой клинической картиной психозов, в основном за счет снижения позитивных симптомов заболевания, и лучшим ответом на антипсихотическую терапию, как типичными (Хлорпромазин) [29], так и атипичными антипсихотиками (Оланзапин, Рисперидон, Клозапин) [30]. Однако существуют данные, опровергающие эти результаты [31].

В табл. 3 показан общий балл по шкале PANSS и балл подшкалы позитивных нарушений (синдромов) пациентов с психическими расстройствами до терапии, включенных в данное исследование, в зависимости от генетического варианта – 141C Ins/Del. Статистически значимых различий в показателях психического состояния пациентов в актуальном состоянии психоза между различными генотипами – 141C Ins/Del выявлено не было. Далее, по результатам психометрического обследования на 28-й день приема антипсихотических препаратов, пациенты были разделены на группы по эффективности применяемой терапии. При редукации суммарной шкалы PANSS, равной или более 20 % за время терапии, что соответствует клинически значимой положительной динамике

психического статуса, пациентов относили в группу эффективной терапии, при изменении менее чем на 20 % суммарной шкалы PANSS от начального показателя – в группу малоэффективной терапии. Уровень мРНК *DRD2* в актуальном психическом состоянии (до терапии) у пациентов с эффективной нормализацией психического статуса (0,52 (0,07+1,02)) статистически значимо не отличался от показателя группы малоэффективной терапии (0,72 (0,32+1,03)), $p=0,382$. Также нет статистически значимых различий ($\chi^2=0,488$, $p=0,783$) в частоте встречаемости генотипов – 141C Ins/Del у пациентов, различающихся по ответу на терапию. Таким образом, в ходе данного исследования не удалось доказать влияние генетических вариантов – 141C Ins/Del ни на симптоматику РШС и коморбидного течения РШС и САЗ, ни на нормализацию психического состояния пациентов (редукцию шкалы PANSS) на фоне антипсихотической терапии как Галоперидолом, так и Оланзапином, а показатель уровня мРНК *DRD2* не подтвердил свою значимость в качестве биомаркера прогноза ответа пациента на фармакологическую терапию.

Клинически наиболее важным негативным побочным эффектом атипичных антипсихотиков является набор веса (ожирение), который может привести к дальнейшим осложнениям, таким как резистентность к инсулину, диабет, нарушения липидного обмена и сердечно-сосудистые заболевания. Кроме того, антипсихотик-индуцированное увеличение массы тела является социальной проблемой, связанной с развитием депрессии, индивидуальной адаптацией в обществе, низкой самооценкой и несоблюдением назначенного медикаментозного лечения [13, 32].

В настоящее время точный вклад рецепторов дофамина D2 (D2R) в ожирение остается неопределенным. С одной стороны, рецепторы D2R экспрессируются в областях мозга, критических для метаболической регуляции и аппетита. Было показано, что снижение дофаминергической функции в стриатуме является важным фактором увеличения веса и основой гипотезы ожирения «дефицит награждения» [33]. С другой, нарушения передачи сигнала через D2R ассоциированы с изменением затрат энергии, а не с компульсивным перееданием [34]. Следовательно, роль D2R в развитии ожирения более сложная, чем утрата контроля аппетита.

Кроме того, периферический дофамин участвует в регуляции метаболических процессов. Рецепторы D2R экспрессируются в секретирующих инсулин бета-клетках поджелудочной железы, обеспечивая контроль продукции инсулина (и, соответственно, углеводного обмена веществ). Синтез дофамина и передача внутриклеточных сигналов в панкреатических бета-клетках находится под контролем циркадных часов, т. е. ритмичен. Антипсихотические препараты нарушают

этот механизм регуляции периферического метаболизма, влияя на D2R и циркадные ритмы [35].

В ходе нашего исследования антипсихотик-индуцированный набор веса оценивали на 28-й день терапии как увеличение $\geq 7\%$ начальной (базовой) массы тела. 14 пациентов были исключены из исследования, так как на фоне терапии у них была зарегистрирована потеря массы тела (более 7%). Было показано, что антипсихотик-индуцированный набор веса статистически значимо ассоциируется с носительством генотипа Ins/Ins ($p=0,032$) и не зависит от уровня мРНК *DRD2* в ЛПК у пациентов (табл. 4). Ранее подобные результаты были получены другими авторами [36].

В настоящее время предполагается, что изучение новых GWAS-идентифицированных вариантов, ассоциированных с шизофренией, например, таких как FXR1, открывает новые перспективы изучения этиопатогенеза РШС [14]. Молекулы, функции которых ранее не были известны, могут быть связаны с механизмами передачи внутриклеточных сигналов, ассоциированных с фармакологическим действием антипсихотических препаратов или ответом на терапию. Дальнейшее расширение спектра биомаркеров безопасности и эффективности антипсихотической терапии и стратификация рисков для уже доказанных обеспечит базу для персонализированных подходов к лечению психических расстройств широкого спектра.

ВЫВОДЫ

1. Генетические варианты – 141C Ins/Del гена *DRD2* не ассоциированы с относительным уровнем экспрессии гена *DRD2* в ЛПК как здоровых доноров, так и пациентов с психическими расстройствами, и не вносят вклад в риск развития психических патологий. У пациентов с коморбидным течением РШС и синдрома алкогольной зависимости при сравнении со здоровыми донорами наблюдалась тенденция к увеличению частоты минорного аллеля – 141DelC.

2. Показатель уровня мРНК гена *DRD2* не является биомаркером риска развития психических расстройств и прогноза ответа пациента на фармакотерапию.

3. Генетические варианты – 141C Ins/Del не оказывают статистически значимого влияния ни на симптоматику РШС, ни на нормализацию психического состояния пациентов (редукцию шкалы PANSS) на фоне антипсихотической терапии как Галоперидолом, так и Оланзапином.

4. Генотип Ins/Ins – 141C Ins/Del статистически значимо ассоциируется с увеличением массы тела более 7 % на 28-й день терапии антипсихотиками и может быть рассмотрен в качестве биомаркера прогноза антипсихотик-индуцированного набора массы тела.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

Благодарности

Авторы выражают благодарность всем пациентам, принявшим участие в исследовании. Также хотели бы поблагодарить сотрудников Медицинского центра им. Бехтерева за их вклад в набор контрольной группы и руководство Психиатрической больницы № 1 им. П. П. Кащенко и Е. Е. Ершова за ведение пациентов с психическими патологиями и сбор биологического материала.

Acknowledgements

The authors are greatly indebted to the all participating subjects. We would also like to thank the staff of the Bekhterev Medical Center for their contributions to control group recruitment and the administration of the Psychiatric Hospital № 1 named after P. P. Kashchenko and E. E. Ershova for the monitoring of patients with mental pathologies and biological material collection.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brody H. Schizophrenia // *Nature*. – 2014. – Vol. 508, № 7494. – P. S1. Doi: 10.1038/508S1a.
2. Seidman L. J., Mirsky A. F. Evolving notions of schizophrenia as a developmental neurocognitive disorder // *J. Int. Neuropsychol. Soc.* – 2017. – Vol. 23. – P. 881–892. Doi: 10.1017/S1355617717001114.
3. Pepper E. J., Pathmanathan S., McIlrae S. et al. Associations between risk factors for schizophrenia and concordance in four monozygotic twin samples // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* – 2018. – Vol. 177, № 5. – P. 503–510. Doi: 10.1002/ajmg.b.32640.
4. Мосолов С. Н. Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике): монография. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – 1080 с.
5. Brisch R., Saniotis A., Wolf R. et al. The Role of Dopamine in Schizophrenia from a Neurobiological and Evolutionary Perspective: Old Fashioned, but Still in Vogue // *Front. Psychiatry*. – 2014. – Vol. 5, № 47. Doi: 10.3389/fpsy.2014.00047.
6. Lai C.-Y., Scarr E., Udawela M. et al. Biomarkers in schizophrenia: A focus on blood based diagnostics and theranostics // *Word. J. Psychiatr.* – 2014. – Vol. 6, № 1. – P. 102–117. Doi: 10.5498/wjp.v6.i1.102.
7. McKenna F., McLaughlin P. J., Lewis B. J. et al. Dopamine receptor expression on human T- and B-lymphocytes, monocytes, neutrophils, eosinophils and NK cells: a

flow cytometric study // *J. Neuroimmunol.* – 2002. – Vol. 132, № 1–2. – P. 34–40. Doi: 10.1016/S0165-5728(02)00280-1.

8. Levite M. Dopamine and T cells: dopamine receptors and potent effects on T cells, dopamine production in T cells, and abnormalities in the dopaminergic system in T cells in autoimmune, neurological and psychiatric diseases // *Acta Physiol.* – 2016. – Vol. 216. – P. 42–89. Doi: 10.1111/apha.12476.

9. Tourjman V., Kouassi E., Koue M.-E. et al. Antipsychotics' effects on blood levels of cytokines in schizophrenia: a meta-analysis // *Schizophr. Res.* – 2013. – Vol. 151, № 1–2. – P. 43–47. Doi: 10.1016/j.schres.2013.10.011.

10. Bergquist J., Silberring J. Identification of catecholamines in the immune system by electrospray ionization mass spectrometry // *Rapid. Commun. Mass Spectrom.* – 1998. – Vol. 12, № 11. – P. 683–688. Doi: 10.1002/(sici)1097-0231(19980615)12:11<683::aid-rcm218>3.0.co;2-n.

11. The dopaminergic system in peripheral blood lymphocytes: from physiology to pharmacology and potential applications to neuropsychiatric disorders / C. Pellicano, F. E. Pontieri, A. Fanciulli, F. R. Buttarelli // *Current Neuropharmacology*. – 2011. – Vol. 9. – P. 278–288. Doi: 10.2174/157015911795596612.

12. Effect of loxapine on peripheral dopamine-like and serotonin receptors in patients with schizophrenia / A. N. Singh, C. Barlas, H. Saedi, R. K. Mishra // *J. Psychiatry Neurosci.* – 2003. – Vol. 28, № 1. – P. 39–47.

13. Rojo L. E., Gaspar P. A., Silva H. et al. Metabolic syndrome and obesity among user of second generation antipsychotics: A global challenge for modern psychopharmacology // *Pharmacological Research*. – 2015. – Vol. 101. – P. 74–85. Doi: 10.1016/j.phrs.2015.07.022

14. Rampino A., Marakhovskaia A., Soares-Silva T. et al. Antipsychotic drug responsiveness and dopamine receptor signaling: old players and new prospects // *Frontier in Psychiatry*. – 2019. – Vol. 9. – Article 702. Doi: 10.3389/fpsy.2018.00702.

15. Ripke S., Neale B. M., Corvin A. et al. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci // *Nature*. – 2014. – Vol. 511. – P. 421–427. Doi: 10.1038/nature13595.

16. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci // *Nature*. – 2014. – Vol. 511, № 7510. – P. 421–427. Doi: 10.1038/nature13595.

17. Reble E., Dineen A., Barr C. L. The contribution of alternative splicing to genetic risk for psychiatric disorders // *Genes Brain Behav.* – 2018. – Vol. 17, № 3. – P. e12430. Doi: 10.1111/gbb.12430.

18. Liu L., Yuan G., Cheng Z. et al. Identification of the mRNA expression status of the dopamine D2 receptor and dopamine transporter in peripheral blood lymphocytes of schizophrenia patients // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, № 9. – P. 1–6. Doi: 10.1371/journal.pone.0075259

19. Cui Y., Prabhu V., Nguyen T. B. et al. The mRNA expression status of dopamine receptor D2, dopamine receptor D3 and DARPP-32 in T lymphocytes of patients with early psychosis // *Int. J. Mol. Sci.* – 2015. – Vol. 16, № 11. – P. 26677–26686. Doi: 10.3390/ijms161125983.

20. Escamilla R., Camarena B., Saracco-Alvares R. et al. Association study between COMT, DRD2, and DRD3 gene variants and antipsychotic treatment response in Mexican patients with schizophrenia // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* – 2018. – Vol. 14. – P. 2981–2987. Doi: 10.2147/NDT.S176455.

21. Kay S. R., Fiszbein A., Opler L. A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia // *Schizophrenia Bull.* – 1987. – Vol. 13. – P. 261. Doi: 10.1093/schbul/13.2.261.

22. Lewis C. M., Levinson D. F., Wise L. H. et al. Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: Schizophrenia // *Am. J. Hum. Genet.* – 2003. – Vol. 73, № 1. – P. 34–48. Doi: 10.1086/376549.

23. A functional polymorphism in the promoter region of the dopamine D2 receptor gene is associated with schizophrenia / T. Arinami, M. Gao, H. Hamaguchi, M. Toru // *Hum Mol Genet.* – 1997. – Vol. 6, № 4. – P. 577–582. Doi: 10.1093/hmg/6.4.577

24. Kampman O., Anttila S., Illi A. et al. Dopamine receptor D2 -141 Insertion/Deletion polymorphism in a Finnish population with schizophrenia // *Psychiatry Res.* – 2003. – Vol. 121, № 1. – P. 89–92. Doi: 10.1016/S0165-1781(03)00201-4.

25. Association between the DRD2 -141C insertion/deletion polymorphism and schizophrenia / Q. Cordeiro, J. Siqueira-Roberto, S. Zung, H. Vallada // *Arg. Neuropsiquiatr.* – 2009. – Vol. 67, № 2-A. – P. 191–194. Doi: 10.1590/s0004-282x2009000200004.

26. Zvara A., Szekeres G., Janka Z. et al. Over-expression of dopamine D2 receptor and inwardly rectifying potassium channel genes in drug-naïve schizophrenic peripheral blood lymphocytes as potential diagnostic markers // *Dis. Markers.* – 2005. – Vol. 21, № 2. – P. 61–69. Doi: 10.1155/2005/275318.

27. Brito-Melo G. E., Nicolato R., de Oliveira A. C. et al. Increase in dopaminergic, but not serotonergic, receptors in T-cells as a marker for schizophrenia severity // *J. Psychiatr.* – 2012. – Vol. 46, № 6. – P. 738–742. Doi: 10.1016/j.jpsychires.2012.03.004.

28. Genis-Mendoza A. D., Tovilla-Zarate C. A., Lopez-Narvaez L. et al. Effect on the expression of drd2 and drd3 after neonatal lesion in the lymphocytes, nucleus accumbens, hippocampus and prefrontal cortex: comparative analysis between juvenile and adult Wistar rats // *Hereditas.* – 2016 – Vol. 153, № 13. Doi: 10.1186/s41065-016-0018-9.

29. Wu S., Xing Q., Gao R. et al. Response to chlorpromazine treatment may be associated with polymorphism of the DRD2 gene in Chinese schizophrenic patients // *Neurosci. Lett.* – 2005. – Vol. 376. – P. 1–4. Doi: 10.1016/j.neulet.2004.11.014.

30. Zhang J. P., Lencz T., Malhotra A. K. D2 receptor genetic variation and clinical response to antipsychotic drug treatment: a meta-analysis // *Am. J. Psychiatry.* – 2010. – Vol. 167, № 7. – P. 763–772. Doi: 10.1176/appi.ajp.2009.09040598.

31. Zhang J. P., Malhotra A. K. Pharmacogenetics and antipsychotics: Therapeutic efficacy and side effects prediction // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* – 2011. – Vol. 7, № 1. – P. 9–37. Doi: 10.1517/17425255.2011.532787.

32. Subjective Versus Objective Weight Gain During Acute Treatment With Second-Generation Antipsychotics in Schizophrenia and Bipolar Disorder / K. Gao, F. Fang, Z. Wang, J. R. Calabrese // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2016. – Vol. 36, № 6. – P. 637–642. Doi: 10.1097/JCP.0000000000000596.

33. Kapur S., Marques T. T. Dopamine, striatum, antipsychotics, and questions about weight gain // *JAMA Psychiatry.* – 2016. – Vol. 73, № 2. – P. 107–108. Doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.2872.

34. Beeler J. A., Faust R. P., Turkson S. et al. Low dopamine D2 receptor increases vulnerability to obesity via reduced physical activity not increased appetitive motivation // *Biol. Psychiatry.* – 2016. – Vol. 79, № 11. – P. 887–897. Doi: 10.1016/j.biopsych.2015.07.009.

35. Freyberg Z., McCarthy M. J. Dopamine D2 receptors and the circadian clock reciprocally mediate antipsychotic drug-induced metabolic disturbances // *NPJ Schizophrenia.* – 2017. – Vol. 3, № 17. Doi: 10.1038/s41537-017-0018-4.

36. Lencz T., Robinson D. G., Napolitano B. et al. DRD2 promoter region variation predicts antipsychotic-induced

weight gain in first episode schizophrenia // *Pharmacogenet. Genomics.* – 2010. – Vol. 20, № 9. – P. 569–572. Doi: 10.1097/FPC.0b013e32833ca24b.

REFERENCES

1. Brody H. Schizophrenia. *Nature.* 2014;508(7494):S1. Doi: 10.1038/508S1a.

2. Seidman L. J., Mirsky A. F. Evolving notions of schizophrenia as a developmental neurocognitive disorder. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2017;23:881–892. Doi: 10.1017/S1355617717001114.

3. Pepper E. J., Pathmanathan S., McIlrae S., Rehman F. U., Cardno A. G. Associations between risk factors for schizophrenia and concordance in four monozygotic twin samples. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2018;177(5):503–510. Doi: 10.1002/ajmg.b.32640.

4. Mosolov S. N. Biological methods of treatment of mental disorders. Evidence-based medicine to clinical practice. Moscow, 2012:1080. ISBN 978-5-915790-75-8. (In Russ.).

5. Brisch R., Saniotis A., Wolf R., Bielau H., Bernstein H. G., Steiner J., Bogerts B., Braun A. K., Jankowski Z., Kumaritlake J., Henneberg M., Gos T. The Role of Dopamine in Schizophrenia from a Neurobiological and Evolutionary Perspective: Old Fashioned, but Still in Vogue. *Front. Psychiatry.* 2014;5(47). Doi: 10.3389/fpsy.2014.00047.

6. Lai C.-Y., Scarr E., Udawela M., Everall I., Chen W. J., Dean B. Biomarkers in schizophrenia: A focus on blood based diagnostics and therapeutics. *Word. J. Psychiatr.* 2014; 6(1):102–117. Doi: 10.5498/wjp.v6.i1.102.

7. McKenna F., McLaughlin P. J., Lewis B. J., Sibring G. C., Cummerson J. A., Bowen-Jones D., Moots R. J. Dopamine receptor expression on human T- and B-lymphocytes, monocytes, neutrophils, eosinophils and NK cells: a flow cytometric study. *J. Neuroimmunol.* 2002;132(1–2):34–40. Doi: 10.1016/s0165-5728(02)00280-1.

8. Levite M. Dopamine and T cells: dopamine receptors and potent effects on T cells, dopamine production in T cells, and abnormalities in the dopaminergic system in T cells in autoimmune, neurological and psychiatric diseases. *Acta Physiol.* 2016;216:42–89. Doi: 10.1111/apha.12476.

9. Tourjman V., Kouassi E., Koue M.-E., Rocchetti M., Fortin-Fournier S., Fusar-Poli P., Potvin S. Antipsychotics' effects on blood levels of cytokines in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr. Res.* 2013;151(1–2):43–47. Doi: 10.1016/j.schres.2013.10.011.

10. Bergquist J., Silberring J. Identification of catecholamines in the immune system by electrospray ionization mass spectrometry. *Rapid. Commun. Mass Spectrom.* 1998;12(11):683–688. Doi: 10.1002/(sici)1097-0231(19980615)12:11<683::aid-rcm218>3.0.co;2-n.

11. Pellicano C., Pontieri F. E., Fanciulli A., Buttarelli F. R. The dopaminergic system in peripheral blood lymphocytes: from physiology to pharmacology and potential applications to neuropsychiatric disorders. *Current Neuropharmacology.* 2011;9:278–288. Doi: 10.2174/157015911795596612.

12. Singh A. N., Barlas C., Saedi H., Mishra R. K. Effect of loxapine on peripheral dopamine-like and serotonin receptors in patients with schizophrenia. *J. Psychiatry Neurosci.* 2003;28(1):39–47.

13. Rojo L. E., Gaspar P. A., Silva H., Risco L., Arena P., Cubillos-Robles K., Jara B. Metabolic syndrome and obesity among user of second generation antipsychotics: A global challenge for modern psychopharmacology. *Pharmacological Research.* 2015;101:74–85. Doi: 10.1016/j.phrs.2015.07.022

14. Rampino A., Marakhovskaia A., Soares-Silva T., Torretta S., Veneziani F., Beaulieu J. M. Antipsychotic drug

responsiveness and dopamine receptor signaling; old players and new prospects. *Frontier in Psychiatry*. 2019;9:Article 702. Doi: 10.3389/fpsy.2018.00702.

15. Ripke S., Neale B. M., Corvin A. et al. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 2014;511(7510):421–427. Doi: 10.1038/nature13595.

16. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 2014;511 (7510): 421–427. Doi: 10.1038/nature13595.

17. Reble E., Dineen A., Barr C. L. The contribution of alternative splicing to genetic risk for psychiatric disorders. *Genes Brain Behav*. 2018;17(3):e12430. Doi: 10.1111/gbb.12430.

18. Liu L., Yuan G., Cheng Z., Zhang G., Liu X., Zhang H. Identification of the mRNA expression status of the dopamine D2 receptor and dopamine transporter in peripheral blood lymphocytes of schizophrenia patients. *PLoS One*. 2013;8(9):1–6. Doi: 10.1371/journal.pone.0075259.

19. Cui Y., Prabhu V., Nguyen T. B., Yadav B. K., Chung Y. C. The mRNA expression status of dopamine receptor D2, dopamine receptor D3 and DARPP-32 in T lymphocytes of patients with early psychosis. *Int. J. Mol. Sci*. 2015;16(11):26677–26686. Doi: 10.3390/ijms161125983.

20. Escamilla R., Camarena B., Saracco-Alvares R., Fresan A., Hernandez S., Aguilar-Garcia A. Association study between COMT, DRD2, and DRD3 gene variants and antipsychotic treatment response in Mexican patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr. Dis. Treat*. 2018;14:2981–2987. Doi: 10.2147/NDT.S176455.

21. Kay S. R., Fiszbein A., Opler L. A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bull*. 1987;13:261. Doi: 10.1093/schbul/13.2.261.

22. Lewis C. M., Levinson D. F., Wise L. H. et al. Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: Schizophrenia. *Am J Hum Genet*. 2003;73(1):34–48. Doi: 10.1086/376549.

23. Arinami T., Gao M., Hamaguchi H., Toru M. A functional polymorphism in the promoter region of the dopamine D2 receptor gene is associated with schizophrenia. *Hum Mol Genet*. 1997;6(4):577–582. Doi: 10.1093/hmg/6.4.577

24. Kampman O., Anttila S., Illi A., Lehtimäki T., Mattila K. M., Roivas M., Leinonen E. Dopamine receptor D2 -141 Insertion/Deletion polymorphism in a Finnish population with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2003;121(1):89–92. Doi: 10.1016/S0165-1781(03)00201-4.

25. Cordeiro Q., Siqueira-Roberto J., Zung S., Vallada H. Association between the DRD2 -141C insertion/deletion polymorphism and schizophrenia. *Arg Neuropsychiatr*. 2009;67(2-A):191–194. Doi: 10.1590/s0004-282x2009000200004.

26. Zvara A., Szekeres G., Janka Z., Kelemen J. Z., Cimmer C., Santha M., Puskas L. G. Over-expression of dopamine D2 receptor and inwardly rectifying potassium

channel genes in drug-naïve schizophrenic peripheral blood lymphocytes as potential diagnostic markers. *Dis Markers*. – 2005;21(2):61–69. Doi: 10.1155/2005/275318.

27. Brito-Melo G. E., Nicolato R., de Oliveira A. C., Menezes G. B., Lelis F. J., Avelar R. S., Sa J., Bauer M. E., Souza B. R., Teixeira A. L., Reis H. J. Increase in dopaminergic, but not serotonergic, receptors in T-cells as a marker for schizophrenia severity. *J Psychiatr*. 2012;46(6):738–742. Doi: 10.1016/j.jpsychires.2012.03.004.

28. Genis-Mendoza A. D., Tovilla-Zarate C. A., Lopez-Narvaez L., Mendoza-Lorenzo P., Ostrosky-Wegman P., Nicolini H., Gonzalez-Castro T. B., Hernandez-Diaz Y. Effect on the expression of drd2 and drd3 after neonatal lesion in the lymphocytes, nucleus accumbens, hippocampus and prefrontal cortex: comparative analysis between juvenile and adult Wistar rats. *Hereditas*. 2016;153(13). Doi: 10.1186/s41065-016-0018-9.

29. Wu S., Xing Q., Gao R., Li X., Gu N., Feng G., He L. Response to chlorpromazine treatment may be associated with polymorphism of the DRD2 gene in Chinese schizophrenic patients. *Neurosci Lett*. 2005;376:1–4. Doi: 10.1016/j.neulet.2004.11.014.

30. Zhang J. P., Lencz T., Malhotra A. K. D2 receptor genetic variation and clinical response to antipsychotic drug treatment: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2010;167(7):763–772. Doi: 10.1176/appi.ajp.2009.09040598.

31. Zhang J. P., Malhotra A. K. Pharmacogenetics and antipsychotics: Therapeutic efficacy and side effects prediction. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2011;7(1):9–37. Doi: 10.1517/17425255.2011.532787.

32. Gao K., Fang F., Wang Z., Calabrese J. R. Subjective Versus Objective Weight Gain During Acute Treatment With Second-Generation Antipsychotics in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2016;36(6):637–642. Doi: 10.1097/JCP.0000000000000596.

33. Kapur S., Marques T. T. Dopamine, striatum, antipsychotics, and questions about weight gain. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(2):107–108. Doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.2872.

34. Beeler J. A., Faust R. P., Turkson S., Ye H., Zhuang X. Low dopamine D2 receptor increases vulnerability to obesity via reduced physical activity not increased appetitive motivation. *Biol Psychiatry*. 2016;79(11):887–897. Doi: 10.1016/j.biopsych.2015.07.009.

35. Freyberg Z., McCarthy M. J. Dopamine D2 receptors and the circadian clock reciprocally mediate antipsychotic drug-induced metabolic disturbances. *NPJ Schizophrenia*. 2017;3(17). Doi: 10.1038/s41537-017-0018-4.

36. Lencz T., Robinson D. G., Napolitano B., Sevy S., Kane J. M., Goldman D., Malhotra A. K. DRD2 promoter region variation predicts antipsychotic-induced weight gain in first episode schizophrenia. *Pharmacogenet Genomics*. 2010;20(9):569–572. Doi: 10.1097/FPC.0b013e32833ca24b.

Информация об авторах

Мария Николаевна Грунина, младший научный сотрудник, Лаборатория молекулярной генетики человека, НИЦ «Курчатовский институт» — ПИЯФ (г. Гатчина, Россия), ORCID: 0000-0002-1186-1303; **Анна Михайловна Заботина**, младший научный сотрудник, Лаборатория молекулярной генетики человека, НИЦ «Курчатовский институт» — ПИЯФ (г. Гатчина, Россия); Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-9304-6435; **Александр Сергеевич Журавлев**, старший лаборант, Лаборатория молекулярной генетики человека, НИЦ «Курчатовский институт» — ПИЯФ (г. Гатчина, Россия), ORCID: 0000-0001-8495-5581; **Мария Михайловна Пчелина**, младший научный сотрудник, Лаборатория молекулярной генетики человека, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-3280-2211; **Евгения Вячеславовна Волкова**, младший научный сотрудник, Отдел молекулярно-генетических и нанобиологических технологий, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-4038-7230; **Регина Фаритовна Насырова**, доктор медицинских наук, руководитель Отделения персонализированной психиатрии и неврологии, ведущий научный сотрудник отделения биологической терапии психически больных, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева

(Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-1874-9434; **Анастасия Евгеньевна Тараскина**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Лаборатории молекулярной генетики человека Отдела молекулярной и радиационной биофизики, НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ (г. Гатчина, Россия), заведующая лабораторией молекулярной биологии Отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий Научно-исследовательского центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); старший научный сотрудник отделения биологической терапии психически больных, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-1725-8433; **Евгений Михайлович Крупицкий**, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, руководитель отдела наркологии, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева, руководитель лаборатории клинической фармакологии аддитивных состояний Института фармакологии им. А. В. Вальдмана, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-0529-4525.

Information about authors

Grunina Maria N., Junior Researcher, Laboratory of molecular human genetic, National Research Centre «Kurchatov Institute» (Leningrad district, Gatchina, Russia), ORCID: 0000-0002-1186-1303; **Zabotina Anna M.**, Junior Researcher, Laboratory of molecular human genetic, Kurchatov Institute (Leningrad district, Gatchina, Russia); Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-9304-6435; **Zhuravlev Alexander S.**, Junior Researcher, Laboratory of molecular human genetic, National Research Centre «Kurchatov Institute» (Leningrad district, Gatchina, Russia), ORCID: 0000-0001-8495-5581; **Pchelina Mariya M.**, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Biology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-3280-2211; **Volkova Evgeniya V.**, Junior Researcher, Division of Molecular and Nanobiological Technologies, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-4038-7230; **Nasyrova Regina F.**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Personalized Psychiatry and Neurology, Leading Researcher of the Department of Biological Therapy for Patients with Mental Disorders, Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-1874-9434; **Taraskina Anastasiya E.**, Cand. of Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of molecular human genetic, Kurchatov Institute (Leningrad district, Gatchina, Russia); Head of the Laboratory of Molecular Biology, Division of Molecular and Nanobiological Technologies, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); Senior Researcher of the Department of Biological Therapy for Patients with Mental Disorders, Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-1725-8433; **Krupitsky Evgeny M.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Science, Head of the Department of Addictions, Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology (Saint Petersburg, Russia); Head of the Laboratory of Clinical Psychopharmacology of Addictions of the Institute of Pharmacology named after A.V. Valdman, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-0529-4525.