



© CC BY Коллектив авторов, 2022
УДК [577.174.52 : 612.112.94]:615.851-036.8
DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-46-54

А. М. Заботина^{1,2*}, А. С. Журавлев¹, М. Н. Грунина¹, Р. Ф. Насырова^{3,4}, Е. В. Волкова²,
А. А. Тюрин², О. В. Лиманкин⁴, А. П. Отмахов⁵, Е. М. Крупицкий^{2,3}, Н. Г. Незнанов^{2,3},
А. Е. Тараскина¹⁻³

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

⁴ Санкт-Петербургская городская психиатрическая больница № 1 имени П. П. Кащенко, Никольское, Россия

⁵ Государственное казенное учреждение здравоохранения «Психиатрическая больница св. Николая Чудотворца», Санкт-Петербург, Россия

ЭКСПРЕССИЯ РЕЦЕПТОРА ДОФАМИНА DRD1 (мРНК, БЕЛОК) В ЛИМФОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И ПРОГНОЗ АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Поступила в редакцию 24.03.2022 г.; принята к печати 18.07.2022 г.

Резюме

Введение. Существует проблема прогноза эффективности и безопасности терапии антипсихотическими препаратами, одна из мишеней которых — рецептор дофамина D1. Лимфоциты периферической крови (ЛПК) — объект исследования рецепторов нейротрансмиссии.

Цель — изучение экспрессии гена *DRD1* (мРНК, белок) в ЛПК как возможного биомаркера прогноза терапии оланзапином и галоперидолом.

Методы и материалы. Выборка: 106 пациентов с диагнозом «Расстройство шизофренического спектра». Дизайн исследования: проспективное лонгитудинальное наблюдение с назначением препарата путем рандомизации. Оценка психического статуса и развития паркинсонизма: шкалы Позитивных и негативных синдромов (PANSS) и Симпсона Агнуса (SAS). Материал исследования — ЛПК. Уровень мРНК гена *DRD1* определяли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Концентрацию белка DRD1 в ЛПК измеряли методом иммуноферментного анализа.

Результаты. При воздействии галоперидола (но не оланзапина) в течение 28 дней концентрация белка DRD1 в ЛПК снижалась зависимо от его начального уровня. Уровень мРНК гена *DRD1* в ЛПК оставался неизменным при действии препаратов. Пациенты с эффективной терапией оланзапином имели более низкие значения уровня мРНК *DRD1*. Побочные эффекты терапии (паркинсонизм, набор веса) не были ассоциированы с изучаемыми характеристиками DRD1.

Заключение. Действие галоперидола приводит к снижению концентрации белка DRD1 в ЛПК, которое зависит от начального уровня белка. Эффективная терапия оланзапином ассоциирована с пониженным уровнем мРНК *DRD1* в ЛПК до начала лечения.

Ключевые слова: DRD1, шизофрения, антипсихотики, лимфоциты периферической крови

Для цитирования: Заботина А. М., Журавлев А. С., Грунина М. Н., Насырова Р. Ф., Волкова Е. В., Тюрин А. А., Лиманкин О. В., Отмахов А. П., Крупицкий Е. М., Незнанов Н. Г., Тараскина А. Е. Экспрессия рецептора дофамина DRD1 (мРНК, белок) в лимфоцитах периферической крови и прогноз антипсихотической терапии. *Учёные записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2022;29(3):46–54. DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-46-54.

* Автор для связи: Анна Михайловна Заботина, НИЦ «Курчатовский институт» — ПИЯФ, 188300, Ленинградская обл., г. Гатчина, мкр. Орлова роща, д. 1. E-mail: a.zabotina@gmail.com.

Anna M. Zabotina^{1,2*}, Alexander S. Zhuravlev¹, Mariya N. Grunina¹, Regina F. Nasyrova^{3,4}, Evgeniya V. Volkova², Alexander A. Tyurin², Oleg V. Limankin⁴, Andrey P. Otmakhov⁵, Evgeny M. Krupitsky^{2,3}, Nikolay G. Neznanov^{2,3}, Anastasiya E. Taraskina¹⁻³

¹ Petersburg Nuclear Physics Institute (PNPI), Gatchina, Russia

² Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

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

⁴ St. Petersburg City Psychiatric Hospital № 1 named after P. P. Kashchenko, Nikolskoye, Russia

⁵ Psychiatric Hospital of St. Nicholas the Wonderworker, Saint Petersburg, Russia

DOPAMINE RECEPTOR DRD1 EXPRESSION (mRNA, PROTEIN LEVEL) IN PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES AND PROGNOSIS OF ANTIPSYCHOTIC THERAPY

Received 24.03.2022; accepted 18.07.2022

Summary

Introduction. There is a problem in predicting the efficacy and safety of antipsychotic therapy. Dopamine receptor D1 is one of the targets of antipsychotics. Peripheral blood lymphocytes (PBL) are the research object of neurotransmission receptors. The **objective** was to study DRD1 gene expression (mRNA, protein level) in PBL as a possible biomarker of olanzapine and haloperidol therapy prognosis.

Methods and Materials. Sample: 106 patients diagnosed with schizophrenic spectrum disorder. Study design: prospective longitudinal follow-up with drug administration by randomization. Assessment of mental status and development of Parkinsonism: Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) and Simpson-Agnus Scale (SAS), respectively. PBL was study material. DRD1 mRNA level was determined by real-time PCR. DRD1 protein concentration in PBL was measured by enzyme immunoassay.

Results. Haloperidol (but not olanzapine) treatment for 28 days, leads to DRD1 protein concentration decrease in PBL in a manner dependent on its initial level. DRD1 mRNA level in PBL remained unchanged during the treatment. Patients with effective therapy by olanzapine had lower DRD1 mRNA levels. Side effects of the therapy (Parkinsonism, weight gain) were not associated with studied DRD1 parameters.

Conclusions. Haloperidol treatment leads to a decrease of DRD1 protein concentration in PBL, which depends on the initial protein level. Effective olanzapine therapy is associated with reduced DRD1 mRNA level in PBL before the treatment.

Keywords: DRD1, schizophrenia, antipsychotics, peripheral blood lymphocytes

For citation: Zabotina A. M., Zhuravlev A. S., Grunina M. N., Nasyrova R. F., Volkova E. V., Tyurin A. A., Limankin O. V., Otmakhov A. P., Krupitsky E. M., Neznanov N. G., Taraskina A. E. Dopamine receptor DRD1 expression (mRNA, protein level) in peripheral blood lymphocytes and prognosis of antipsychotic therapy. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2022;29(3):46–54. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2022-29-3-46-54.

* **Corresponding author:** Anna M. Zabotina, Kurchatov Institute, 1, mkr. Orlova Roshcha, Gatchina, Leningradskaya Oblast, 188300, Russia. E-mail: a.zabotina@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Расстройства шизофренического спектра (РШС) — тяжелые психические заболевания, которые приводят к инвалидности до 40 % случаев, снижают продолжительность жизни в среднем на 10 лет [1]. Симптомы шизофрении возникают при дисбалансе дофаминергической нейротрансмиссии в центральной нервной системе (ЦНС), хотя этиология заболевания неизвестна. РШС — системные заболевания, вовлекающие в себя нервную, эндокринную и иммунную системы [2]. Основная терапия РШС — прием антипсихотиков, при этом для трети пациентов лечение оказывается неэффективным или сопровождается развитием нежелательных явлений, в связи с чем актуальна персонализация терапии. Лимфоциты периферической крови (ЛПК) рассматривают в качестве клеточной модели для изучения дисбаланса нейромедиаторов [3, 4]. Было показано изменение уровня экспрессии генов нейротрансмиссии в иммунных клетках при психических патологиях и приеме различных препаратов [5].

Существует пять подтипов рецепторов дофамина — DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, DRD5, все они

являются сопряженными с G-белками. Хотя действие большинства антипсихотиков основано на блокаде DRD2, происходит связывание с другими рецепторами моноаминов. Рецептор DRD1 — наиболее распространенный в ЦНС дофаминовый рецептор, он модулирует нейротрансмиссию DRD2, играет одну из ключевых ролей в когнитивных функциях [6]. Сниженное количество DRD1 в базальных ганглиях пациентов с шизофренией ассоциировано с развитием когнитивных и негативных симптомов [7].

Цель исследования — оценка уровня экспрессии гена DRD1 (мРНК и белок) в ЛПК до лечения и при воздействии оланзапина и галоперидола у пациентов с РШС в качестве биомаркера прогноза терапии.

Исследование включает в себя пациентов с первым психотическим эпизодом, не получавших антипсихотическую терапию ранее, что исключает влияние данных препаратов на биохимические показатели и развитие побочных эффектов. Рандомизация при назначении препаратов исключает разницу в формировании групп, получавших терапию. Назначение препарата в режиме моно-

Таблица 1

Эффективность терапии и развитие побочных эффектов при приеме галоперидола и оланзапина

Table 1

Efficacy of therapy and development of side effects of haloperidol and olanzapine

Антипсихотик	Эффективность терапии	Паркинсонизм	Антипсихотик-индуцированный набор веса
Галоперидол (n = 52)	62 % (n = 32) да; 38 % (n = 20) нет	66 % (n = 34) да; 34 % (n = 18) нет	9 % (n = 5) да; 91 % (n = 47) нет
Оланзапин (n = 54)	74 % (n = 40) да; 26 % (n = 14) нет	9 % (n = 5) да; 91 % (n = 49) нет	27 % (n = 15) да; 63 % (n = 39) нет

терапии также исключает влияние других медикаментов на изучаемые показатели.

Таким образом, дизайн исследования впервые позволил получить информацию об изменениях экспрессии гена *DRD1* на уровнях транскрипции и трансляции под действием антипсихотических препаратов.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Формирование исследуемых групп. Выборка включала в себя 106 мужчин с диагнозом «РШС», средний возраст – 27 (23÷30,5) лет, первый психотический эпизод. Методом рандомизации пациентов разделили на две группы терапии: оланзапином (n = 54) и галоперидолом (n = 52). Психометрическую оценку проводили с использованием шкалы позитивных и негативных синдромов (PANSS). Терапия считалась эффективной в случае снижения общего балла по шкале PANSS более чем на 20 % от начального значения. Нежелательные явления терапии оценивали при помощи шкалы SAS, а также взвешиванием пациентов. Значение SAS больше 3 считалось признаком развития паркинсонизма. Антипсихотик-индуцированный набор веса диагностировали при наборе массы тела более 7 % от начального значения через 28 дней терапии [8]. Данные приведены в табл. 1.

Материал для исследования – периферическая венозная кровь (V = 10 мл), 0,5 М ЭДТА (pH 8,0) в качестве антикоагулянта.

Выделение ЛПК проводили центрифугированием в градиенте плотности Фиколла (Ficoll-Paque PLUS, Healthcare Life Science, Германия).

Выделение тотальной РНК проводили сорбентно-колоночным методом (RNeasy Mini Kit, QIAGEN, Германия). кДНК получали методом обратной транскрипции (Reverd Aid First Strand cDNA Synthesis Kit).

Определение уровня мРНК гена *DRD1* проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (RT-PCR) методом нормализованной экспрессии гена с выбранным контрольным образцом $\Delta\Delta Cq$, в системе CFX96 (*BioRad*) (зонды TaqMan). Референсный ген: *GNB2L1* (guanine nucleotide binding protein beta polypeptide 2-like). Последовательности прямого и обратного праймеров и зонда: 5'-GAATACCCTGGGTGTGTGCAA-3', 5'-GGACACAAGACACCCACTCTGA-3',

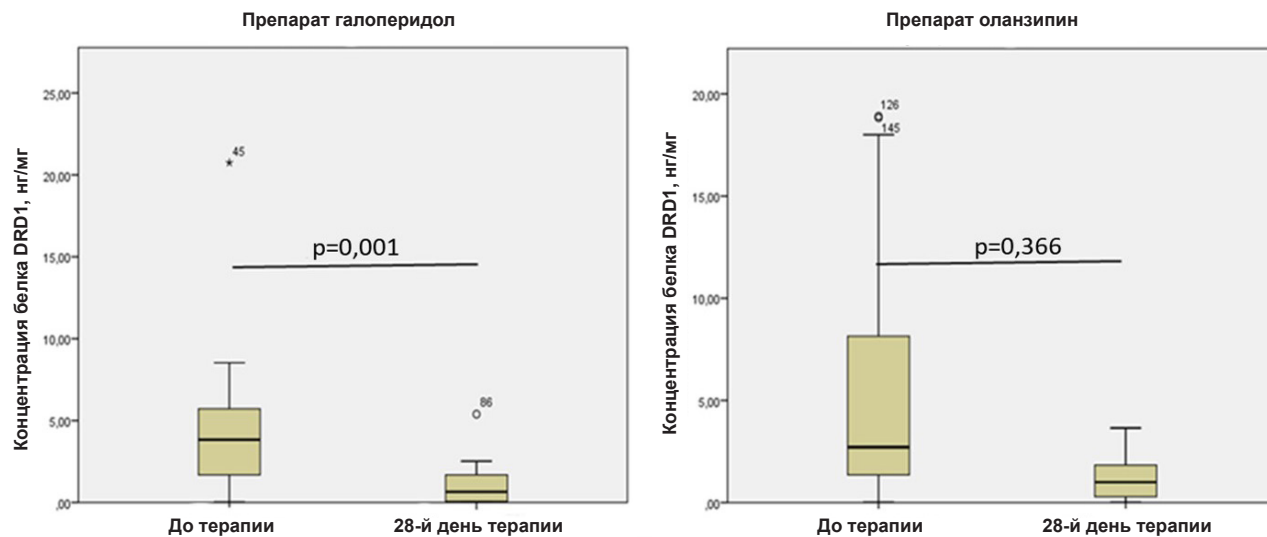
HEX-TACACTGTCCAGGATGAGA-BHQ2. Эндогенный контроль: смесь кДНК, нескольких здоровых доноров. Реакция проводилась в трех повторах в 25 мкл реакционной смеси, содержащей 67 мМ Tris-HCl (pH 8,8), 16,6 мМ сульфата аммония, 0,1 % Triton X-100, 2,5 мМ MgCl₂ (*Thermo Scientific*, США), по 2,5 мМ каждого dNTP (*Thermo Scientific*, США), по 25 пМ прямого и обратного праймеров для гена *GNB2L1* («Синтол», Россия), 1 ед. акт. Taq ДНК-полимеразы («Биосан», Россия), 6 % от объема (1,5 мкл) коммерческой смеси, содержащей праймеры и зонд для гена *DRD1* (*ThermoFisher Scientific*, США) и 1 мкг кДНК в качестве матрицы. Температурно-временной режим: первичная денатурация при 95 °С в течение 5 мин, далее 45 циклов: 95 °С – 10 с (плавление), 60 °С – 20 с (отжиг), 72 °С – 10 с (синтез). Заключительный синтез – 72 °С 5 мин.

Определение количества белка рецептора *DRD1*. Лизис ЛПК осуществляли в буфере, содержащем 1 % Triton X-100, 0,5 % дезоксихолата натрия, 0,1 % SDS, 150 мМ NaCl, 50 мМ Tris (pH 8,0) и 1 % смеси ингибиторов протеаз (# P8340, *Sigma-Aldrich*, Germany), в течение 20 – 30 мин на льду. Концентрацию общего белка в клеточных лизатах определяли с помощью набора Pierce BCA Protein Assay Kit (*Thermo Scientific*, США). Концентрацию белка *DRD1* определяли в 20 мг общей белковой фракции ЛПК методом иммуноферментного анализа (ИФА) (ELISA kit for Dopamine Receptor 1, *Cloud-Clone Corp*, США).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы «SPSS 21.0», (*IBM*, США), использовали непараметрические критерии. Данные представлены значениями медианы, первого и третьего квартилей.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе работы были измерены относительный уровень экспрессии гена *DRD1* и уровень белка рецептора дофамина *DRD1* в ЛПК в группах пациентов до начала лечения и через 28 дней терапии. Антипсихотические препараты действуют на рецепторы дофамина в ЦНС, а также оказывают системное действие на организм. ЛПК содержат на поверхности все рецепторы дофамина и могут отражать процессы изменения экспрессии генов, происходящие в нейронах [9]. С другой стороны,



Концентрация белка DRD1 в ЛПК пациентов с шизофренией при действии антипсихотических препаратов
DRD1 protein concentration in PBL of patients with schizophrenia receiving antipsychotic medication

при шизофрении показаны изменения иммунной системы, которые, возможно, являются частью патогенеза и могут являться биомаркерами прогноза антипсихотической терапии [2].

В группе пациентов, получавших галоперидол, уровень экспрессии *DRD1* повышался, но статистически значимого изменения не происходило: 1,22 (0,16÷10,11) до терапии, vs 4,62 (0,77÷13,97) через 28 дней, $p = 0,178$ (критерий Фридмана для связанных выборок). В группе пациентов, получавших оланзапин, уровень мРНК через 28 дней терапии оставался неизменным: 1,30 (0,17÷7,46) до лечения vs 0,79 (0,19÷4,19) после лечения, $p = 0,353$ (критерий Фридмана для связанных выборок). Таким образом, мы не обнаружили изменения уровня мРНК гена *DRD1* при воздействии данных препаратов. В исследовании G. H. Shariati et al. [10] обнаружено изменение экспрессии гена *DRD2* у пациентов с шизофренией при терапии галоперидолом, в то время как уровень мРНК *DRD1* оставался неизменным, лечение оланзапином не приводило к изменению уровня экспрессии ни одного из пяти подтипов рецепторов дофамина. Таким образом, результат данной работы согласуется с проведенным ранее исследованием. В работе A. Wysokiński et al. [11] показано увеличение уровня экспрессии мРНК *DRD1 in vitro* в первичной культуре ЛПК, полученной от здоровых доноров при культивировании с галоперидолом, при этом воздействие оланзапином не приводило к изменению уровня экспрессии *DRD1*. Эксперимент *in vitro* отражает процессы воздействия антипсихотиков в изолированной клетке, в то время как *in vivo* играют роль различные факторы: скорость метаболизма препарата, особенности диеты, респираторные инфекции, время воздействия и пр.

Известно, что галоперидол и оланзапин оказывают влияние на экспрессию генов. Терапия галоперидолом индуцирует эпигенетические изменения,

модулируя экспрессию микро-РНК, общее метилирование ДНК, экспрессию генов белков, вовлеченных в процессы метилирования ДНК, а также передачи сигнала в ЦНС [12,13]. Оланзапин также может влиять на экспрессию ряда генов, например, увеличивает уровень мРНК супероксиддисмутазы и рецепторов для факторов роста нервов p75 [14].

Мы также оценили изменение уровня белка DRD1 в ЛПК под действием терапии. Для оценки изменения концентрации белка DRD1 использовали критерий Фридмана для связанных выборок. Терапия галоперидолом приводила к статистически значимому снижению концентрации DRD1 в ЛПК с 3,83 (1,49÷5,76) до 0,65 (0,06÷1,77), $p = 0,001$. При этом в группе пациентов, получавших оланзапин, показатель снижался, но статистически значимых различий достигнуто не было: 2,71 (1,28÷8,53) до терапии vs 1,00 (0,21÷1,91) после лечения, $p = 0,366$ (рисунок). В эксперименте, проведенном A. Wysokiński et al. [11] не происходило изменения концентрации белка DRD1 в ЛПК под действием галоперидола и оланзапина *in vitro*, причем воздействие кветиапином приводило к повышению концентрации DRD1 в ЛПК.

Мы не обнаружили корреляции между показателями уровня мРНК *DRD1* и количества белка рецептора дофамина D1 в ЛПК пациентов до терапии ($r = 0,045$, $p = 0,754$, критерий Спирмена). При этом при воздействии оланзапина наблюдалась статистически значимая корреляция между уровнями мРНК *DRD1* до лечения и после 28 дней терапии ($r = 0,385$, $p = 0,039$), а также между концентрацией белка D1 до лечения и уровнем мРНК через 28 дней терапии ($r = 0,449$, $p = 0,022$) (критерий Спирмена). При воздействии галоперидола подобных корреляций выявлено не было. Указанные зависимости сложно интерпретировать, поскольку в системе присутствует большое количество факторов, влияющих на данные параметры.

Таблица 2

Уровень мРНК DRD1 и белка DRD1 в зависимости от эффективности и безопасности терапии оланзапином

Table 2

DRD1 mRNA and protein levels depending on the efficacy and safety of olanzapine therapy

Показатель	Эффективность терапии		Паркинсонизм		Антипсихотик-индуцированный набор веса	
	да	нет	да	нет	да	нет
Белок DRD1	2,09 (1,15÷5,89)	7,26 (3,00÷9,77)	6,80 (4,12÷6,8)	2,56 (1,09÷9,09)	1,98 (0,59÷6,55)	4,12 (1,52÷9,77)
р, критерий U Манна – Уитни для независимых выборок	p = 0,089		p = 0,264		p = 0,188	
мРНК DRD1	0,73 (0,05÷5,22)	3,09 (0,92÷18,67)	5,06 (5,06÷5,06)	2,10 (0,64÷3,51)	1,46 (0,45÷3,50)	2,10 (0,71÷4,52)
р, критерий U Манна – Уитни для независимых выборок	p=0,046*		p = 0,283		p = 0,758	

Таблица 3

Уровень мРНК DRD1 и белка DRD1 в зависимости от эффективности и безопасности терапии галоперидолом

Table 3

DRD1 mRNA and protein levels depending on the efficacy and safety of haloperidol therapy

Показатель	Эффективность терапии		Паркинсонизм		Антипсихотик-индуцированный набор веса	
	да	нет	да	нет	да	нет
Белок DRD1	4,00 (2,27÷5,80)	3,73 (1,39÷5,76)	3,85 (1,69÷6,33)	3,50 (0,92÷4,0)	4,91 (3,64÷4,91)	3,69 (1,34÷5,70)
р, критерий U Манна – Уитни для независимых выборок	p = 0,774		p = 0,218		p = 0,616	
мРНК DRD1	1,06 (0,08÷2,37)	2,92 (0,18÷14,74)	1,789 (0,42÷4,05)	2,84 (0,77÷5,30)	1,45 (0,15÷1,45)	2,84 (1,22÷4,07)
р, критерий U Манна – Уитни для независимых выборок	p = 0,120		p = 0,924		p = 0,600	

Далее была проанализирована динамика снижения концентрации белка путем вычитания у каждого пациента из значений концентрации белка в первой точке исследования (C1) значений концентрации белка через 28 дней терапии (C2): $C\delta = C1 - C2$. Обнаружена положительная корреляция между концентрацией белка до терапии (C1) и изменением концентрации DRD1 через 28 дней лечения (Cdelta): терапия галоперидолом – $r = 0,679$, $p = 0,005$; оланзапином – $r = 0,748$, $p = 0,005$ (критерий Спирмена).

Снижение концентрации белка DRD1 коррелировало с его начальным уровнем, при этом транскрипционная активность оставалась неизменной, что дает возможность предположить интернализацию рецепторов в эндосомы с последующей деградацией. G-белок-сопряженные рецепторы образуют на поверхностях клеток димеры и олигомеры. Известно существование комплексов DRD1-DRD1, DRD1-DRD2, DRD1-DRD3, DRD1-HRH3-NMDAR, DRD1-ADORA1 [15]. По всей видимости, играет роль именно соотношение количества рецепторов друг к другу. Если галоперидол блокирует рецепто-

ры DRD2, то происходит в большей степени активация рецепторов DRD1 дофамином, приводящая к дальнейшей реакции десенсibilизации, что имеет клиническое значение, влияя на терапевтический эффект [16]. Поскольку уровень мРНК DRD1 остается неизменным при приеме препаратов, можно предположить, что влияние нейролептиков на общий уровень метилирования, описанный ранее [17], а также другие воздействия на транскрипцию гена DRD1 в ЛПК менее выражены в условиях *in vivo*, согласно данному исследованию.

Терапия антипсихотиками оценивается при помощи двух критериев – эффективность (улучшение психического состояния) и безопасность (отсутствие негативных явлений). Терапия оланзапином была эффективной для 74 % пациентов, галоперидолом – для 62 %. Пациентов разделили на группы по эффективности терапии и сравнили все изучаемые характеристики рецептора дофамина D1 между ними. Поскольку начальные уровни мРНК и белка DRD1 являются важными для прогноза эффективности терапии, приводятся результаты для данных показателей. У пациентов

с эффективной нормализацией психического статуса, получавших оланзапин, уровень мРНК *DRD1* до терапии был ниже, чем в группе малоэффективной терапии: 0,73 (0,05±5,22) vs 3,09 (0,92±18,67), $p=0,046$ (критерий U Манна – Уитни для независимых выборок), тогда как при терапии галоперидолом статистически значимых различий не выявлено (табл. 2; 3). Ранее была показана корреляция изменения психического статуса по шкале общего клинического впечатления с уровнем экспрессии гена *DRD1* при приеме галоперидола [10]. В нашем эксперименте не наблюдалось корреляции значений PANSS с уровнем мРНК *DRD1*.

Далее была проанализирована ассоциация экспрессии гена *DRD1* (мРНК, белок) с развитием побочных эффектов терапии: паркинсонизм и антипсихотик-индуцированный набор веса.

Нейролептический паркинсонизм развивается вследствие приема сильнодействующих антагонистов дофаминовых рецепторов при блокировании более 80 % рецепторов DRD2 в нигростриарном пути головного мозга [9]. По данным литературы [17, 18], при терапии галоперидолом происходит изменение экспрессии генов белков, участвующих в нейротрансмиссии, нейропластичности и окислительном стрессе, что может приводить к развитию побочных эффектов. На данный момент нет данных об ассоциации экстрапирамидных побочных эффектов и экспрессии рецепторов дофамина в ЛПК.

Нейролептический паркинсонизм диагностировали у 66 % пациентов, принимавших галоперидол, и у 9 %, принимавших оланзапин. Мы не обнаружили статистически значимых различий в уровнях мРНК *DRD1* и белка DRD1 до начала терапии у пациентов с паркинсонизмом и без этого побочного эффекта в обеих группах по препарату (табл. 2; 3).

Частые побочные эффекты атипичных антипсихотиков – метаболические нарушения, первым признаком которых является быстрый набор веса, приводящий к осложнениям, таким как инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа, нарушения липидного обмена и сердечно-сосудистые заболевания [19, 20].

Вклад рецептора дофамина DRD1 в развитие ожирения активно изучается. С одной стороны, DRD1 модулирует нейротрансмиссию DRD2-рецепторов в зонах мозга, ответственных за насыщение, а также выработку пролактина [21]. С другой стороны, DRD1 участвует в регуляции процессов воспаления и обмена веществ в жировой ткани [22, 23]. По литературным данным [24], ожирение у психически здоровых людей ассоциировано с воспалением (изменением субпопуляционного состава лимфоцитов), увеличением уровня лептина в плазме крови, снижением экспрессии триптофангидроксилазы, а также снижением уровня экспрессии в ЛПК рецепторов DRD2, DRD4, DRD5. Таким образом, антипсихотики, воздействуя на рецепторы дофамина в ЦНС и на периферии, могут

изменять гомеостаз дофамина в крови и жировой ткани, приводя к метаболическим нарушениям.

Антипсихотик-индуцированный набор веса наблюдался у 9 % пациентов, получавших галоперидол, и у 27 %, получавших оланзапин. Уровни мРНК *DRD1* и белка DRD1 в актуальном психическом состоянии у пациентов с антипсихотик-индуцированным набором веса статистически значимо не отличались от показателей пациентов без данного побочного эффекта в обеих группах по препарату (табл. 2; 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При действии галоперидола происходит снижение концентрации белка DRD1 в ЛПК, которое зависит от начального уровня белка. Эффективная терапия оланзапином ассоциирована с пониженным уровнем мРНК DRD1 в ЛПК до начала лечения.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии 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.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования. Государственное задание: № 121052800046-9; № 121060200125-2.

Financing

The study was carried out within the framework of state budget financing. State task: № 121052800046-9; № 121060200125-2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lopez A. D., Murray C. C. The global burden of disease, 1990–2020 // *Nat. Med.* – 1998. – № 4. – P. 1241–1243. Doi: 10.1038/3218.
2. Kroken R. A., Sommer I. E., Steen V. M. et al. Constructing the immune signature of schizophrenia for clinical use and research; An integrative review translating descriptives into diagnostics // *Frontiers in Psychiatry*. – 2019. – Vol. 9, № 753. – P. 1–16. Doi: 10.3389/fpsy.2018.00753.
3. 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. – P. 42–89. Doi: 10.1111/apha.12476.

4. 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.
5. Pellicano C., Pontieri F. E., Fanciulli A. et al. The dopaminergic system in peripheral blood lymphocytes: from physiology to pharmacology and potential applications to neuropsychiatric disorders // *Current Neuropharmacology.* – 2011. – № 9. – P. 278–288. Doi: 10.2174/157015911795596612.
6. Takahashi H., Yamada M., Suhara T. Functional significance of central D1 receptors in cognition: beyond working memory // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2012. – № 32. – P. 1248–1258. Doi: 10.1038/jcbfm.2011.194.
7. Boyd K. N., Mailman R. B. Dopamine receptor signaling, current, and future antipsychotic drugs // *Handb Exp. Pharmacol.* – 2012. – № 212. – P. 53–86. Doi: 10.1007/978-3-642-25761-2_3.
8. Balt S. L., Galloway G. P., Baggott M. J. et al. Mechanisms and genetics of antipsychotic-associated weight gain // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2011. – Vol. 90, № 1. – P. 179–183. Doi: 10.1038/clpt.2011.97.
9. Antipsychotics: Mechanisms underlying clinical response and side-effects and novel treatment approaches based on pathophysiology // S. J. Kaar, S. Natesan, R. McCutcheon, O. D. Howes // *Neuropharmacology.* – 2020. – № 172. – P. 107704. Doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.107704.
10. Shariati G. H., Ahangari G., Asadi M. R. et al. Dopamine Receptor Gene Expression Changes in Peripheral Blood Mononuclear Cells from Schizophrenic Patients Treated with Haloperidol and Olanzapine // *European Journal of Inflammation.* – 2009. – May. – P. 71–76. Doi: 10.1177/1721727X0900700203.
11. Wysokiński Adam, Kozłowska Elżbieta, Szczepocka Ewa et al. Expression of Dopamine D1–4 and Serotonin 5-HT1A–3A Receptors in Blood Mononuclear Cells in Schizophrenia // *Frontiers in Psychiatry.* – 2021. – Vol. 12. Doi: 0.3389/fpsy.2021.645081.
12. Fernø J., Raeder M., Vik-Mo A. et al. Antipsychotic drugs activate SREBP-regulated expression of lipid biosynthetic genes in cultured human glioma cells: a novel mechanism of action? // *Pharmacogenomics J.* – 2005. – Vol. 5, № 5. – P. 298–304. Doi: 10.1038/sj.tpj.6500323.
13. Minet-Ringuet J., Even P., Valet P. et al. Alterations of lipid metabolism and gene expression in rat adipocytes during chronic olanzapine treatment // *Mol. Psychiatry.* – 2007. – Vol. 12, № 6. – P. 562–571. Doi: <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001948>.
14. Li X. M., Chlan-Fourney J., Juorio A. V. et al. Differential effects of olanzapine on the gene expression of superoxide dismutase and the low affinity nerve growth factor receptor // *J. Neurosci. Res.* – 1999. – Vol. 1, № 56 (1). – P. 72–75. Doi: 10.1002/(SICI)1097-4547(19990401)56:1<72::AID-JNR9>3.0.CO;2-0. PMID: 10213477.
15. Agnati Luigi F., Guidolin Diego, Cervetto Chiara et al. Role of iso-receptors in receptor-receptor interactions with a focus on dopamine iso-receptor complexes // *Reviews in the Neurosciences.* – 2016. – Vol. 27, № 1. – P. 1–25. Doi: <https://doi.org/10.1515/revneuro-2015-0024>.
16. Попова Н. В., Деев И. Е., Петренко А. Г. Клатрин-зависимый эндоцитоз и белки-адаптеры // *Acta naturae.* – 2013. – Vol. 5, № 3 (18). – P. 66–77.
17. Thomas E., George R., Danielson P. et al. Antipsychotic drug treatment alters expression of mRNAs encoding lipid metabolism-related proteins // *Mol. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 8, № 12. – P. 983–993. Doi: <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001425>.
18. Narayan S., Kass K. E., Thomas E. A. Chronic haloperidol treatment results in a decrease in the expression of myelin/oligodendrocyte-related genes in the mouse brain // *J. Neurosci. Res.* – 2007. – Vol. 85, № 4. – P. 757–765. Doi: 10.1002/jnr.21161.
19. 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. – № 101. – P. 74–85. Doi: 10.1016/j.phrs.2015.07.022.
20. 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.
21. 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.
22. Yu J., Zhu J., Deng J. et al. Dopamine receptor D1 signaling stimulates lipolysis and browning of white adipocytes // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2022. – № 88. – P. 83–89. Doi: 10.1016/j.bbrc.2021.12.040. Epub 2021 Dec 18. PMID: 34953210.
23. Vidal Pia M., Pacheco Rodrigo. The Cross-Talk Between the Dopaminergic and the Immune System Involved in Schizophrenia // *Frontiers in Pharmacology.* – 2020. – № 11. Doi: 10.3389/fphar.2020.00394.
24. Leite F., Lima M., Marino F. et al. Dopaminergic Receptors and Tyrosine Hydroxylase Expression in Peripheral Blood Mononuclear Cells: A Distinct Pattern in Central Obesity // *PLoS ONE.* – 2016. – Vol. 11, № 1. – P. e0147483. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147483>.

REFERENCES

1. Lopez A. D., Murray C. C. The global burden of disease, 1990–2020 // *Nat. Med.* 1998;(4):1241–1243. Doi: 10.1038/3218.
2. Kroken R. A., Sommer I. E., Steen V. M., Dieset I., Johnsen E. Constructing the immune signature of schizophrenia for clinical use and research; An integrative review translating descriptives into diagnostics // *Frontiers in Psychiatry.* 2019;9(753):1–16. Doi: 10.3389/fpsy.2018.00753.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Takahashi H., Yamada M., Suhara T. Functional significance of central D1 receptors in cognition: beyond working memory // *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012;(32):1248–1258. Di: 10.1038/jcbfm.2011.194.a
7. Boyd K. N., Mailman R. B. Dopamine receptor signaling, current, and future antipsychotic drugs // *Handb Exp Pharmacol.* 2012;(212):53–86. Doi: 10.1007/978-3-642-25761-2_3.
8. Balt S. L., Galloway G. P., Baggott M. J., Schwartz Z., Mendelson J. Mechanisms and genetics of antipsychotic-as-

sociated weight gain // *Clin Pharmacol Ther.* 2011;90(1):179–183. Doi: 10.1038/clpt.2011.97.

9. Kaar S. J., Natesan S., McCutcheon R., Howes O. D. Antipsychotics: Mechanisms underlying clinical response and side-effects and novel treatment approaches based on pathophysiology // *Neuropharmacology.* 2020;(172):107704. Doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.107704.

10. Shariati G. H., Ahangari G., Asadi M. R., Poyafard F., Ahmadkhaniha H. R. Dopamine Receptor Gene Expression Changes in Peripheral Blood Mononuclear Cells from Schizophrenic Patients Treated with Haloperidol and Olanzapine // *European Journal of Inflammation.* 2009;(May):71–76. Doi: 10.1177/1721727X0900700203.

11. Wysokiński Adam, Kozłowska Elżbieta, Szczepocka Ewa, Łucka Anna, Agier Justyna, Brzezińska-Błaszczyk Ewa, Sobierajska Katarzyna Expression of Dopamine D1–4 and Serotonin 5-HT1A–3A Receptors in Blood Mononuclear Cells in Schizophrenia // *Frontiers in Psychiatry.* 2021;12. Doi: 0.3389/fpsy.2021.645081.

12. Fernø J., Raeder M., Vik-Mo A., Skrede S., Glambek M., Tronstad K. et al. Antipsychotic drugs activate SREBP-regulated expression of lipid biosynthetic genes in cultured human glioma cells: a novel mechanism of action? // *Pharmacogenomics J.* 2005;5(5):298–304. Doi: 10.1038/sj.tpj.6500323.

13. Minet-Ringuet J., Even P., Valet P., Carpenne C., Visentin V., Prevot D. et al. Alterations of lipid metabolism and gene expression in rat adipocytes during chronic olanzapine treatment // *Mol. Psychiatry.* 2007;12(6):562–571. Doi: <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001948>.

14. Li X. M., Chlan-Fourney J., Juorio A. V., Bennett V. L., Shrikhande S., Keegan D. L., Qi J., Boulton A. A. Differential effects of olanzapine on the gene expression of superoxide dismutase and the low affinity nerve growth factor receptor // *J Neurosci Res.* 1999;1(56(1)):72–75. Doi: 10.1002/(SICI)1097-4547(19990401)56:1<72::AID-JNR9>3.0.CO;2-0. PMID: 10213477.

15. Agnati, Luigi F., Guidolin, Diego, Cervetto, Chiara, Borroto-Escuela, Dasiel O. and Fuxe, Kjell. Role of iso-receptors in receptor-receptor interactions with a focus on dopamine iso-receptor complexes // *Reviews in the Neurosciences.* 2016;27(1):1–25. Doi: <https://doi.org/10.1515/revneuro-2015-0024>.

16. Popova N. V., Deyev I. E., Petrenko A. G. Clathrin-dependent endocytosis and adaptor proteins // *Acta naturae.* 2013;5(3(18)):66–77.

17. Thomas E., George R., Danielson P., Nelson P., Warren A., Lo D. et al. Antipsychotic drug treatment alters expression of mRNAs encoding lipid metabolism-related proteins // *Mol. Psychiatry.* 2003;8(12):983–993. Doi: <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001425>.

18. Narayan S., Kass K. E., Thomas E. A. Chronic haloperidol treatment results in a decrease in the expression of myelin/oligodendrocyte-related genes in the mouse brain // *J. Neurosci. Res.* 2007;85(4):757–765. Doi: 10.1002/jnr.21161.

19. 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;(101):74–85. Doi: 10.1016/j.phrs.2015.07.022.

20. 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.

21. 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.

22. Yu J., Zhu J., Deng J., Shen J., Du F., Wu X., Chen Y., Li M., Wen Q., Xiao Z., Zhao Y. Dopamine receptor D1 signaling stimulates lipolysis and browning of white adipocytes // *Biochem Biophys Res Commun.* 2022;(588):83–89. Doi: 10.1016/j.bbrc.2021.12.040. Epub 2021 Dec 18. PMID: 34953210.

23. Vidal Pia M., Pacheco Rodrigo. The Cross-Talk Between the Dopaminergic and the Immune System Involved in Schizophrenia // *Frontiers in Pharmacology.* 2020;(11). Doi: 10.3389/fphar.2020.00394.

24. Leite F., Lima M., Marino F., Cosentino M., Ribeiro L. Dopaminergic Receptors and Tyrosine Hydroxylase Expression in Peripheral Blood Mononuclear Cells: A Distinct Pattern in Central Obesity // *PLoS ONE.* 2016;11(1):e0147483. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147483>.

Информация об авторах

Заботина Анна Михайловна, младший научный сотрудник, лаборатория молекулярной генетики человека, НИЦ «Курчатовский институт» — ПИЯФ (г. Гатчина, Россия), младший научный сотрудник, лаборатория молекулярной биологии Отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-9304-6435; **Журавлев Александр Сергеевич**, лаборант-исследователь, лаборатория молекулярной генетики человека, НИЦ «Курчатовский институт» — ПИЯФ (г. Гатчина, Россия), ORCID: 0000-0001-8495-5581; **Грунина Мария Николаевна**, младший научный сотрудник, лаборатория молекулярной генетики человека, НИЦ «Курчатовский институт» — ПИЯФ (г. Гатчина, Россия), ORCID: 0000-0002-1186-1303; **Насырова Регина Фаритовна**, Насырова Регина Фаритовна, доктор медицинских наук, руководитель Института персонализированной психиатрии и неврологии, главный научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева, врач, Санкт-Петербургская городская психиатрическая больница им. П. П. Кащенко (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-1874-9434; **Волкова Евгения Вячеславовна**, 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; **Тюрин Александр Андреевич**, студент, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Лиманкин Олег Васильевич**, доктор медицинских наук, главный врач, Санкт-Петербургская городская психиатрическая больница № 1 им. П. П. Кащенко (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-6318-7536; **Отмахов Андрей Павлович**, главный врач, Психиатрическая больница св. Николая Чудотворца (Санкт-Петербург, Россия); **Крупницкий Евгений Михайлович**, доктор медицинских наук, профессор, зам. директора по научной работе, руководитель отдела наркологии, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева (Санкт-Петербург, Россия), 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; **Незнанов Николай Григорьевич**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой психиатрии и наркологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), директор, научный руководитель отделения гериатрической психиатрии, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева (Санкт-Петербург, Россия);

Тараскина Анастасия Евгеньевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Лаборатории молекулярной генетики человека Отдела молекулярной и радиационной биофизики, НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ (г. Гатчина, Россия), зав. 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.

Information about authors

Zabotina Anna M., Junior Research Fellow, Laboratory of Human Molecular Genetics, Kurchatov Institute (Gatchina, Russia), Junior Research Fellow at the Laboratory of Molecular Biology of the Department of Molecular, Genetic and Nanobiological Technologies, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-9304-6435; **Zhuravlev Alexander S.**, Laboratory Research Assistant, Laboratory of Human Molecular Genetics, Kurchatov Institute (Gatchina, Russia), ORCID: 0000-0001-8495-5581; **Grunina Mariya N.**, Junior Research Fellow, Laboratory of Human Molecular Genetics, Kurchatov Institute (Gatchina, Russia), ORCID: 0000-0002-1186-1303; **Nasyrova Regina F.**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, Chief Researcher, V. M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology; Doctor, St. Petersburg City Psychiatric Hospital № 1 named after P. P. Kashchenko (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-1874-9434; **Volkova Evgeniya V.**, Junior Research Fellow, Department of Molecular, Genetic and Nanobiological Technologies, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-4038-7230; **Alexander A. Tyurin**, Student, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Limankin Oleg V.**, Dr. of Sci. (Med.), Chief Physician, St. Petersburg City Psychiatric Hospital № 1 named after P. P. Kashchenko (Nikolskoye, Russia), ORCID: 0000-0001-6318-7536; **Andrey P. Otmakhov**, Chief Physician, Psychiatric Hospital of St. Nicholas the Wonderworker (Saint Petersburg, Russia); **Krupitsky Evgeny M.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Scientific Work, Head of the Department of Narcology, V. M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology (Saint Petersburg, Russia), Head of the Laboratory of Clinical Pharmacology of Addictive States of Valdman Institute of Pharmacology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-0529-4525; **Neznanov Nikolay G.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Psychiatry and Narcology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Director, Scientific Director of the Department of Geriatric Psychiatry, V. M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology (Saint Petersburg, Russia); **Taraskina Anastasiya E.**, Cand. of Sci. (Biol.), Senior Research Fellow at the Laboratory of Human Molecular Genetics of the Department of Molecular and Radiation Biophysics, Kurchatov Institute (Gatchina, Russia), Head of the Laboratory of Molecular Biology of the Department of Molecular, Genetic and Nanobiological Technologies of the Research Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Senior Research Fellow of the Department of Biological Therapy for Mental Patients, V. M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-1725-8433.