

*На правах рукописи*

**Заботина  
Анна Михайловна**

**РОЛЬ РЕЦЕПТОРА СЕРОТОНИНА 2А В ПАТОГЕНЕЗЕ РАССТРОЙСТВ  
ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА И ПРОГНОЗЕ АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ  
ТЕРАПИИ**

**1.5.4. Биохимия (биологические науки)**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

Уфа - 2023

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

**Научный руководитель:**

Тараскина  
Анастасия Евгеньевна  
кандидат  
биологических наук

старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова» НИЦ «Курчатовский институт», г. Гатчина.

**Официальные оппоненты:**

Гареева  
Анна Эмировна  
доктор биологических наук,  
доцент

ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

Танянский  
Дмитрий Андреевич  
доктор медицинских наук,  
доцент

заведующий отделом биохимии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины».

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального Медико-биологического Агентства» (ФГБУ ФНКЦ ФХМ им. Ю.М. Лопухина ФМБА России).

Защита диссертации состоится «27» сентября 2023 г. в «10.00» часов на заседании Диссертационного совета 24.1.218.01 при Уфимском федеральном исследовательском центре Российской академии наук по адресу: 450054, г. Уфа, пр. Октября, 71, конференц-зал ИБГ УФИЦ РАН (ком. № 406). С диссертацией можно ознакомиться на сайтах ВАК РФ (<https://vak.minobrnauki.gov.ru>) и УФИЦ РАН (<http://ufaras.ru>).

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
24.1.218.01 доктор биологических наук, доцент      Гульназ Фаритовна Корытина

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования и степень её разработанности

Расстройства шизофренического спектра (РШС) – комплекс психических патологий, связанных с нарушением процессов мышления, восприятия, эмоций и поведения (Brody 2014; Seidman, Mirsky, 2017; Дмитриева, 2012; Revier et al., 2015) возникают преимущественно в позднем подростковом или в раннем взрослом возрасте (Howes and Murray, 2014). Хроническое течение заболевания, уровень инвалидизации до 40%, высокий риск суицида приводят к сокращению продолжительности жизни больных на 10-15 лет по сравнению с общей популяцией (Hjorthoj et al., 2017). РШС являются одними из распространенных психических расстройств: по разным оценкам, от данной патологии в мире страдают от 20 до 45 млн человек, что составляет 0,8-1% глобальной популяции (Дмитриева, 2012; Charlson et al., 2018). РШС требуют обязательной фармакологической терапии, но, несмотря на эволюцию антипсихотиков, около трети пациентов являются резистентными к лечению или имеют негативные побочные эффекты, что приводит к социальной стигматизации и отказу от приема препаратов (Novick et al., 2010; Мосолов С.Н., 2012; Howes et al., 2017, Lally et al., 2016). На данный момент, при лечении психических расстройств нет четких критериев для назначения определенного нейролептика, а также оценки риска возникновения нежелательных явлений терапии.

Определение этиопатогенеза психических расстройств отстает от других областей медицины: диагноз строится на поведенческой, симптоматической характеристиках пациента. Несмотря на то, что особенности патофизиологии, риск развития и прогноз фармакотерапии РШС – высоко наследуемые признаки (конкордантность монозиготных близнецов может составлять более 60%) (Pepper E.J. et al., 2018), только около 7% фенотипических особенностей психозов имеет генетически доказанную базу. Независимым подходом персонализации терапии является определение фенотипа, реализованного за счет индивидуальных различий в биохимических показателях и экспрессии генов (уровне мРНК) (Lai C.-Y., et al 2014; Liu L., et al., 2013; Cui Y., et al 2015; Oldmeadow C. et al., 2014). Также одним из перспективных направлений изучения патогенеза психических расстройств являются исследования альтернативного сплайсинга генов (Gandal et al. 2018), играющих важную роль в формировании функциональных и структурных особенностей белка.

На данном этапе, психические расстройства, в том числе РШС, рассматривают как системные заболевания, с вовлечением в патогенез не только ЦНС, но и иммунной и эндокринной систем с нарушением секреции, а также метаболизма биогенных аминов (Bergguist J., Silberring J., 1998; Pellicano C., et al., 2011). Был описан «иммунный

фенотип» шизофрении (Kroken R.A., et al 2019), характеризующийся изменением субпопуляционного состава лимфоцитов, повышением концентрации провоспалительных цитокинов, высоким титром аутоантител к клеткам головного мозга в плазме крови. Модуляция иммунного ответа опосредована, в первую очередь, рецепторами биогенных аминов, расположенных на мембранах лимфоцитов периферической крови (ЛПК) (McKenna F., et al., 2002; Levite M., 2016; Tourjman V. et al., 2013).

Кроме того, фармакологическое действие антипсихотиков носит системный характер, подавляя работу рецепторов, в том числе на иммунных клетках (Singh A.N., et al., 2003). Рецептор 5-гидрокситриптамина 2A (5-НТ<sub>2A</sub>) – один из основных рецепторов, активируемых серотонином в организме человека, участвующий в патогенезе многих нейropsychических заболеваний и обладающий высоким аффинитетом к антипсихотическим препаратам II генерации.

Таким образом, поскольку существует иммунный фенотип шизофрении, а рецептор серотонина 2A – основная мишень действия антипсихотических препаратов II поколения, изменения его характеристик на лимфоцитах могут быть потенциальными биомаркерами заболевания и прогноза терапии.

#### **Цель исследования**

Оценить роль рецептора серотонина 2a лимфоцитов периферической крови в патогенезе расстройств шизофренического спектра и прогнозе антипсихотической терапии.

#### **Задачи исследования**

1. Оценить частоту носительства генетических вариантов rs6311, rs6313 *HTR2A*, уровень мРНК *HTR2A*, количество белка 5-НТ<sub>2A</sub>, паттерн экспрессии изоформ с участием II экзона (E2+, E2-, E2tr) в лимфоцитах периферической крови (ЛПК) у пациентов с расстройствами шизофренического спектра (РШС) и лиц контрольной группы.
2. Оценить изменение экспрессии гена и изоформ транскриптов II экзона *HTR2A* (E2+, E2-, E2tr) а также количества рецептора 5-НТ<sub>2A</sub> на фоне 28 дней антипсихотической терапии оланзапином и галоперидолом (препаратами I и II генерации) в ЛПК у пациентов с РШС.
3. Определить концентрацию провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1β) и трансформирующего фактора роста β1 (TGF-β1) в сыворотке крови пациентов с РШС до, а также после 28 дней антипсихотической терапии оланзапином и галоперидолом.

4. Оценить ассоциацию эффективности терапии и развития побочных эффектов под действием галоперидола и оланзапина в течение 28 дней с измеряемыми показателями (носительство генетических вариантов rs6311, rs6313 *HTR2A*, уровень мРНК *HTR2A*, количество белка 5-НТ<sub>2A</sub>, паттерн экспрессии изоформ с участием II экзона E2+, E2-, E2tr) в ЛПК пациентов с РШС.

### **Научная новизна**

Впервые было проведено исследование, сочетающие в себе две схемы: проспективного лонгитудинального наблюдения пациентов с РШС на фоне антипсихотической терапии и исследования типа «случай-контроль» с анализом характеристик рецептора 5-НТ<sub>2A</sub> (носительство генетических вариантов *HTR2A* rs6311, rs6313, уровень мРНК, количество белка, паттерн экспрессии изоформ с участием II экзона) в ЛПК. Выбранный дизайн позволил как оценить факторы риска развития психических патологий, формирования негативных побочных эффектов, так и изменение изучаемых показателей рецептора 5-НТ<sub>2A</sub> при фармакотерапии острых психических состояний. В исследование были включены пациенты с первым психотическим эпизодом, не подвергавшиеся воздействию антипсихотиков ранее, что позволило исключить их влияние на изучаемые параметры рецептора 5-НТ<sub>2A</sub>. Получено первое экспериментальное доказательство, что при терапии оланзапином происходит снижение количества рецепторов 5-НТ<sub>2A</sub> на лимфоцитах периферической крови. Причем, антипсихотические препараты, не зависимо от их фармакодинамики, модулируют транскрипцию и/или трансляцию гена *HTR2A* генотип rs6311 (rs6313) зависимым образом, что влияет на эффективность терапии.

Впервые был охарактеризован профиль изоформ транскриптов II экзона гена *HTR2A* в лимфоцитах крови как периферических биомаркеров развития РШС и эффективности антипсихотической терапии. У пациентов с РШС по сравнению с контрольной группой наблюдался более высокий уровень экспрессии всех изоформ с участием II экзона *HTR2A*, а также изменение паттерна (соотношения) их экспрессии за счет преобладания альтернативных изоформ (E2tr, E2-).

### **Теоретическая и практическая значимость исследований**

Полученные данные могут быть использованы для создания панели биохимических маркеров эффективности терапии и оценки риска развития экстрапирамидных побочных эффектов (акатизии, паркинсонизма), разработки критериев для оценки результатов терапии антипсихотиками, а также, могут лечь в основу назначения терапевтических программ, что, в свою очередь, послужит базисом персонализированной терапии. Также полученные результаты помогут развитию фундаментальных аспектов биомедицины в области клинической фармакологии,

биологической наркологии и психиатрии: будут способствовать раскрытию патогенетических основ возникновения побочных эффектов и терапевтической резистентности при применении антипсихотиков в клинической практике.

### **Методология и методы исследования**

При подготовке и проведении исследования была использована стандартная для диссертационного исследования методология: обоснование актуальности темы, определение цели и задач исследования. Для решения поставленных задач использовались математико-статистический и аналитический методы. Работа выполнена в сочтанном дизайне проспективного лонгитудинального наблюдения пациентов с РШС с назначением антипсихотического лекарственного средства путем рандомизации и исследования по типу «случай-контроль» с использованием методов биохимического, молекулярно-генетического и иммуноферментного анализа.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Коморбидное течение расстройств шизофренического спектра с синдромом алкогольной зависимости характеризуется пониженным уровнем экспрессии гена и белка рецептора 5-НТ<sub>2А</sub> в лимфоцитах периферической крови.
2. Пациенты с расстройствами шизофренического спектра и пациенты с коморбидным течением заболевания с синдромом алкогольной зависимости имеют отличный от лиц контрольной группы паттерн экспрессии транскриптов изоформ II экзона (E2+, E2-, E2tr) гена *HTR2A* за счет преобладания альтернативных изоформ.
3. Снижение количества рецептора 5-НТ<sub>2А</sub> на фоне антипсихотической терапии ассоциировано с аффинностью лекарственного средства, генетическим вариантом GG (CC) rs6311 (rs6313) *HTR2A*, отсутствием побочных эффектов.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Степень достоверности результатов, полученных при проведении экспериментов, подтверждается достаточным и репрезентативным объемом выборки выполненных наблюдений и контрольных исследований, и подтверждена адекватными методами статистической обработки данных. Методы математической обработки полученных результатов соответствуют поставленным задачам.

Материалы диссертационного исследования представлены на конференциях и конгрессах:

Международных – 29-й – 33-й Конгресс Европейской коллегии нейропсихофармакологии (29<sup>th</sup> - 33<sup>th</sup> European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) Congress) – 2016 (Австрия), 2017(Франция), 2018(Испания), 2019(Дания), 2020

(Virtual); XXIV Всемирный конгресс по психиатрической генетике (XXIV World Congress of Psychiatric Genetics) - 2016 (Израиль);

Российских – XIV Курчатовская междисциплинарная молодежная научная школа – 2016 (Москва); IV ежегодный молодежный научный форум Open Science - 2017 (Гатчина, Ленинградская область); 22-ая Международная Пущинская школа-конференция молодых ученых «Биология-наука XXI века»– 2018 (Пущино); VI Молодежная конференция по молекулярной и клеточной биологии Института цитологии РАН - 2018 (Санкт-Петербург); V Международная конференция «ПОСТГЕНОМ 2018» - 2018 (Казань); XIX и XXI Зимняя молодежная школа ПИЯФ по биофизике и молекулярной биологии – 2018 (Рошино, Ленинградская область), 2020 (Репино, Ленинградская область); VII Съезд Вавиловского общества генетиков и селекционеров (ВОГиС) - 2019 (Санкт-Петербург); V Российский конгресс с международным участием «Молекулярные основы клинической медицины – возможное и реальное» - 2020 (Санкт-Петербург).

#### **Личный вклад автора**

Автор лично выполнил основные запланированные молекулярно-генетические и иммунологические исследования по теме диссертации, статистическую обработку данных, полученных в ходе работы, обобщение и оформление результатов. Все полученные данные и выводы данной работы обсуждались с научным руководителем, а также с соавторами данного исследования.

#### **Публикации по материалам исследования**

По материалам диссертационного исследования опубликованы 23 научные работы, из них 7 статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, в том числе 5 статей, индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science.

#### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 142 страницах машинописного текста и состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты, обсуждение исследования, заключение, выводы, список сокращений и список литературы, включающий 180 научных источников (23 – на русском языке и 157– на английском). Текст диссертации иллюстрирован 19 таблицами и 31 рисунком.

### **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

#### **Материал и методы исследования**

##### ***Характеристика обследуемых групп. Дизайн исследования***

В работу включены пациенты мужского пола с первым психотический эпизодом в актуальном психическом состоянии с установленным диагнозом «Расстройство шизофренического спектра» (РШС) (F2 МКБ-10) одной из рубрик: «Шизофрения

параноидная» F20.0 (41 человек), «Острое полиморфное психотическое расстройство с симптомами шизофрении» F23.1 (14 человек) и 5 человек с шизофреноподобными расстройствами другой нозологии (F.20.6, F.20.8, F.23.0 и F23.2) и 51 пациент с коморбидным течением «Параноидной шизофрении» и «Синдрома алкогольной зависимости» (САЗ) (F20.0 и F10.2). Пациенты находились на стационарном лечении в отделении первого психотического эпизода СПб ГБУЗ «ЛБ №1 им. П.П. Кащенко» с июня 2014 по апрель 2016 года.

Контрольную группу составили 144 здоровых мужчины, сопоставимые с пациентами по антропометрическим и демографическим характеристикам, не состоящие на учете у психиатра, отрицающие прием антипсихотических препаратов и употребление психоактивных веществ. Исследование проведено в соответствии с этическими положениями Хельсинской декларации и Национальным стандартом Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р52379-2005 (Заключение этического комитета при ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева № ЭК-И-70/14 от 18.09.2014).

Путем рандомизации пациенты с РШС были отнесены к одной из двух групп монотерапии: оланзапин (атипичный антипсихотик) и галоперидол (препарат типичного действия). Забор крови у пациентов и их психометрическое обследование проводилось в двух точках: до начала и через четыре недели ( $28 \pm 2$  дня) приема препарата. Дизайн исследования приведен на рис. 1. Клинико-психопатологическая оценка состояния пациентов проводилась на основании диагностических критериев МКБ-10, психометрическая оценка – с использованием шкалы позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)) (Kay et al., 1987). При редукции суммарной шкалы PANSS равной или более 20% через 28 дней терапии, пациентов относили в группу эффективной терапии, при изменении менее чем на 20% – в группу малоэффективной терапии. Безопасность антипсихотической терапии оценивалась по возникновению экстрапирамидных и метаболических побочных эффектов. Использовали шкалу Симпсона-Ангуса для оценки экстрапирамидных побочных эффектов (Simpson-Angus Scale for Extrapyrarnidal Symptoms, SAS). Если  $SAS \geq 3$  – диагностировалось развитие паркинсонизма. Акатизию диагностировали при помощи шкалы акатизии Барнса (The Barnes Akathisia Rating Scale, BARS), при значении  $BARS \geq 2$ .





Рисунок 1 – Дизайн исследования

Материал исследования: периферическая венозная кровь, собранная в вакуумные пробирки с активатором свертывания (для определения концентрации сывороточных цитокинов), собранная пробирки с 0.5 М ЭДТА (рН 8.0) – для анализа изучаемых характеристик рецептора 5-НТ<sub>2А</sub>.

#### **Методы исследования**

**Лимфоциты периферической крови** (ЛПК) получали центрифугированием с использованием градиента плотности Фиколл-верографин (GE Healthcare Life Sciences), доводили до конечной концентрации  $2 \times 10^6$  клеток/мл, замораживали и хранили при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$ .

Для экстракции геномной ДНК из ЛПК использовался солевой метод (Miller et al., 1988).

**Выделение тотальной РНК** проводилось с использованием набора RNeasy Mini Kit (QIAGEN, Германия), согласно инструкции производителя. Реакцию обратной транскрипции осуществляли при помощи набора Revert Aid First Strand cDNA (Thermo Scientific, США).

**Уровень экспрессии гена HTR2A** оценивался методом количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени на приборе CFX96 Touch (BioRad, США) с использованием флуорогенного зонда TaqMan. ПЦР проводили в 50 мкл реакционной смеси, содержащей 67 мМ Tris-HCl (рН 8.8), 16.6 мМ  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ , 0.1% Triton X-100, 2.0 мМ  $\text{MgCl}_2$ , 5 мкл смеси четырех dNTP (25 мМ), по 15 пМ каждого праймера и 2.5 пМ

флуорогенного зонда, 5 ед. термостабильной Taq ДНК полимеразы (Биосан, Россия) и 1 мкг кДНК, в 96-луночных планшетах при температурном режиме, 94°C в течение 15 секунд и 60°C – 60 секунд, 45 циклов. Реакцию для каждого образца проводили в трех повторах. В качестве эндогенного контроля были взяты следующие гены: *GNB2L1* (guanine nucleotide binding protein (G protein), beta polypeptide 2-like), *GAPDH* (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase) и *ACTB* ( $\beta$ -actin). Дизайн праймеров и зондов представлен в табл. 1. Для минимизации вариаций результатов разных постановок использовался экзогенный контроль (смесь образцов кДНК нескольких доноров).

Расчет уровня мРНК гена *HTR2A* проводили методом относительных измерений  $2^{-\Delta\Delta Ct}$ , при помощи программного обеспечения Bio Rad CFX96 по формуле, вычисляющей нормализованную экспрессию на основании рассчитанного относительного количества (RQ) при принятой эффективности 2 (руководство по эксплуатации CFX96, 2013). Экспрессия гена представлена в относительных единицах.

Таблица 1 – Нуклеотидные последовательности праймеров и зондов

ген	конструкция	Нуклеотидная последовательность (5'-3')
<i>HTR2A</i>	праймеры	прямой: GCA AGATGCCAAGACAACAGATAA обратный: TCACACACAGCTCACSTTTTCAT
	зонд	FAM-TGGTTGCTCTAGGAAAGCAG-RTQ1
<i>GNB2L1</i>	праймеры	прямой: GAATACCCTGGGTGTGTGCAA обратный: GGACAGAAGACACCCACTTCG
	зонд	HEX-TACACTGTCCAG GATGAGA-BHQ2
<i>GAPDH</i>	праймеры	прямой: GGAAGCTCACTGGCATGGC обратный: TAGACGGCAGGTCAGGTCCA-3'
	зонд	R6G-CCCCACTGCCAACGTGTCAGTG- BHQ1
<i>ACTB</i>	праймеры	прямой: TCACCGAGCGCGGCT обратный: TAATGTCACGCACGATTTCCC
	зонд	ROX-CAGCTTCACCACCACGGCCGA-RTQ2

**Относительный уровень экспрессии изоформ транскриптов II экзона гена *HTR2A*** определяли ПЦР-РВ в системе CFX96 Touch (Bio Rad, США) с использованием красителя Eva Green.

ПЦР проходила в 20 мкл реакционной смеси, содержащей 5 нг кДНК в качестве матрицы, 25 mM MgCl<sub>2</sub> (Thermo Scientific, США), 2.5 mM каждого dNTP (Thermo Scientific, США), по 25 пМ каждого праймера (Синтол, Россия), 1 ед акт Taq ДНК полимеразы (Биосан, Россия) и ПЦР-буфера с красителем Eva Green (Синтол) в следующем режиме: начальная денатурация: 3 мин при 95°C, далее 36 циклов – 95°C – 30 сек, 60°C – 30 сек и 72°C – 30 сек. Уровень мРНК каждого из вариантов сплайсинга II экзона *HTR2A* (E2+, E2-, E2tr) был нормализован относительно уровней экспрессии

генов *GNB2L* и *GAPDH*. Структура праймеров представлена в табл. 2. Для реакции амплификации каждой изоформы и генов-референсов *GAPDH*, *GNB2L1* использовали отдельные лунки.

Таблица 2 – Структура праймеров изучаемых изоформ *HTR2A* и гена *GAPDH* для проведения ПЦР-РВ. Праймеры для *GNB2L1* представлены в Таблице 1

Название праймера	Расположение	Последовательность (5` - 3`)
E1 FOR	Exon1	CTGTGAGAGATGCAGCGAGTC
E3 REV	Exon3	CCAGACTGCACAAAGCTTGC
E2+Rev	Exon2- <b>Exon1</b>	TCGGGAAGATAAATGTCAATTTGTC
E2-Rev	Exon3- <b>Exon1</b>	GCCACCGGTACCATTTGTC
E2trRev	Exon2tr- <b>Exon1</b>	CAGACCAGTTTTTTTCATTTGTCTTC
<i>GAPDH</i> For	Exon1	GAAATCCCATGTCTTCCAGG
<i>GAPDH</i> Rev	Exon10	GAGCCCCAGCCTCCATG

**Определение генетических вариантов -1438 A/G (rs6311) и 102 T/C (rs6313) гена *HTR2A*** проводилось методом анализа полиморфизма длины рестриционных фрагментов (ПДРФ) с последующей визуализацией в полиакриламидном геле, детализация методики представлена в табл. 3. В качестве матрицы реакции использовали 25 нг геномной ДНК. Амплификация проходила в 20 мкл реакционной смеси, содержащей 67 mM Tris-HCl (pH 8.8), 16.6 mM сульфата аммония, 0.1% Triton X-100, соответствующую концентрацию MgCl<sub>2</sub> (Thermo Scientific, США), 2.5 mM каждого dNTP (Thermo Scientific, США), по 25 пМ каждого праймера (Синтол, Россия), 1 ед акт Taq ДНК полимеразы (Биосан, Россия). Для амплификации фрагмента с rs6311, в реакционную смесь добавляли 0.5 мкл 100% диметилсульфоксида (DMSO) (Amresco, США). Условия амплификации: начальная денатурация 3 мин при 95°C; 36 циклов по 30 сек при 95°C, соответствующей температуре отжига и 72°C; и заключительный синтез при 72°C в течение 5 мин.

Таблица 3 – Детализация методики анализа частот rs6311, rs6313 *HTR2A*

Генетический вариант	Последовательность праймеров (5`-3`)	Литературный источник	Temp C°	MgCl <sub>2</sub> (mM)	Эндонуклеаза рестрикции	Размер продукта реакции (п.о.)
rs6311 -1438 A/G	For: agctgcaaggtagcaacagc Rev: aaccaacttatttctaccac	Nomura M. et al., 2006	58	1.5	MspI	A=468 G=244+224
rs6313 102 T/C	For: aactacgaactccctaa Rev: gtatgttccagcaat	Gong P. et al., 2015	56	2.5	MspI	T=242 C=63+179

Эндонуклеазное расщепление 5 мкл ПЦР продукта проводилось с 5 ед. акт фермента Msp I (Thermo Scientific, США) при 37°C в течение 3 часов в однократном буфере Tango (Thermo Scientific, США).

**Определение количества белка рецептора 5-HT<sub>2A</sub>** проводилось в белковой фракции, полученной путем лизиса ЛПК в буфере, содержащем 1% Triton X-100, 0.5% дезоксихолата натрия, 0.1% SDS, 150 mM NaCl, 50 mM Tris (pH 8.0) и смесь ингибиторов протеаз (#P8340, Sigma-Aldrich, Germany), в течение 20-30 минут на льду, и очищенной центрифугированием при 10000 rpm 15 минут при 4°C. Концентрацию общего белка выделенной фракции измеряли с помощью Pierce BCA Protein Assay Kit (Thermo Scientific, USA). Количество белка рецептора 5-HT<sub>2A</sub> определяли в 20 мг общей белковой фракции иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов ELISA kit (Cloud-Clone Corp, USA) согласно инструкции производителя. Изучаемый показатель представлен в работе в нг/мг.

**Оценку концентрации сывороточных цитокинов** проводили с помощью метода иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов ELISA kit (Cloud-Clone Corp, США) согласно инструкции производителя. Концентрация исследуемых цитокинов (IL-6, IL-1β и TGF-1β) определялась в 100 мкл сыворотки и выражалась в пг/мл. Активацию латентного TGF-1β в иммуноактивную форму осуществляли 1M HCl, с последующей нейтрализацией 1.2 M NaOH / 0.5 M HEPES. Оптическую плотность оценивали на спектрофотометре xMark (Bio-Rad, США).

**Статистическая обработка результатов** производилась с использованием пакета программы SPSS 22.0 (IBM, USA). Для проверки статистических гипотез о виде распределения данных использовали W-тест Шапиро-Уилка. Показатели сравнивали при помощи непараметрических критериев: между группами, различающимися по фармакотерапии, генотипу, динамике по шкале PANSS – критерия Манна-Уитни, между визитами внутри исследуемой группы – критерия Фридмана для связанных выборок; корреляционные зависимости – критерия корреляции Спирмена. Уровень значимости для использованных критериев –  $p < 0.05$ . Данные представлены в виде медианы и нижнего и верхнего квартилей (Lq±Hq).

Сравнение распределения генетических вариантов между группами выполняли с использованием критерия  $\chi^2$ . Оценку неравновесия по сцеплению – с использованием программного обеспечения Haploview (<https://www.broadinstitute.org/haploview/haploview>).

## Результаты исследования и их обсуждение

### Характеристики рецептора серотонина 2A (5-HT<sub>2A</sub>) лимфоцитов периферической крови в норме и при психических патологиях

В качестве факторов риска развития психических патологий были рассмотрены следующие характеристики: уровень мРНК гена *HTR2A*, количество белка рецептора 5-HT<sub>2A</sub> и уровень экспрессии изоформ транскриптов II экзона *HTR2A* (E2+, E2-, E2tr) в мононуклеарах периферической крови.

Психическая патология, осложненная САЗ, была ассоциирована с низким уровнем экспрессии *HTR2A* и количеством белка 5-HT<sub>2A</sub> ( $p=0.001$ ), 0.30 (0.04÷0.79) условных единиц и 4.72 (3.41÷6.53) нг/мг общего белка клеточного лизата, соответственно по сравнению с группой контроля. Тогда как между лицами контрольной группы и пациентами с неотягощенным течением РШС статистически достоверных отличий не выявлено ( $p=0.399$  и  $p=0.412$ ) (рис. 2); 0.75 (0.37÷1.53) vs 0.65 (0.22÷1.22) и 7.87 (5.52÷11.42) vs 7.99 (3.53÷10.79), относительный уровень мРНК *HTR2A* и количество белка рецептора, соответственно. Пониженное количество экспрессии гена и белка, по всей видимости, связано не с психическим статусом пациента, а с воздействием алкоголя на организм. Было показано влияние алкоголя на регуляцию экспрессии генов через процессы геномного метилирования. В первую очередь, эти процессы затрагивают гены, экспрессирующиеся в префронтальной коре головного мозга, и гены модуляторы иммунной системы, в том числе кодирующие белки врожденного иммунитета. Описанные модификации генома показаны как при РНК секвенировании постмортальных образцов мозга человека, страдающих САЗ (Farris et al, 2014; Clark et al 2015; Farris et al., 2015a; Wang F. et al., 2016), так и на модельных объектах под воздействием этанола – экспериментальных животных (Pandey et al., 2008; Lopez-Moreno et al., 2012) а также *in vitro* на культурах клеточных линий (Agudelo et al., 2011).

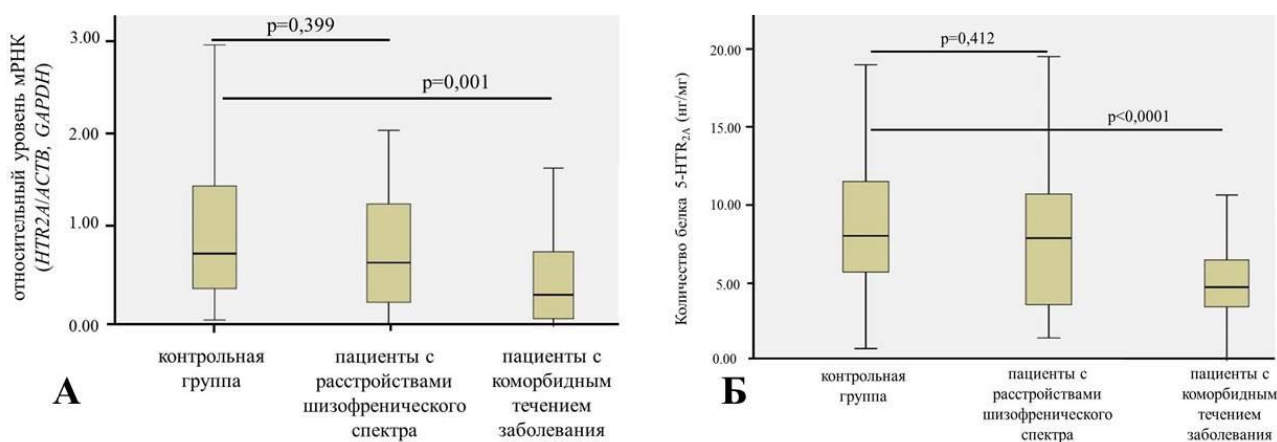


Рисунок 2 – Относительный уровень мРНК гена *HTR2A* и количество белка 5-HT<sub>2A</sub> в ЛПК у пациентов с психическими патологиями до начала терапии и лиц контрольной группы

Большинство исследований, посвященных изучению роли альтернативного сплайсинга экзонов в патогенезе психических патологий, было проведено на тканях мозга постмортально (Reble et al., 2017). Оценка транскриптомной организации в ЦНС ограничена, при этом в периферических доступных для исследователя клетках она может отражать развитие патологии. При реализации данной работы впервые показана дифференциальная экспрессия изоформ транскриптов экзона II гена *HTR2A* в ЛПК у лиц контрольной группы и пациентов с РШС. При психических патологиях данный показатель был выше, чем у лиц контрольной группы (исключение составила изоформа Etr для лиц с коморбидным течением заболевания), рис. 3. Причем, при осложненном течении РШС с САЗ уровень мРНК изоформ был статистически выше не только по сравнению с группой контроля, но и в группе больных РШС неотягощенными САЗ.

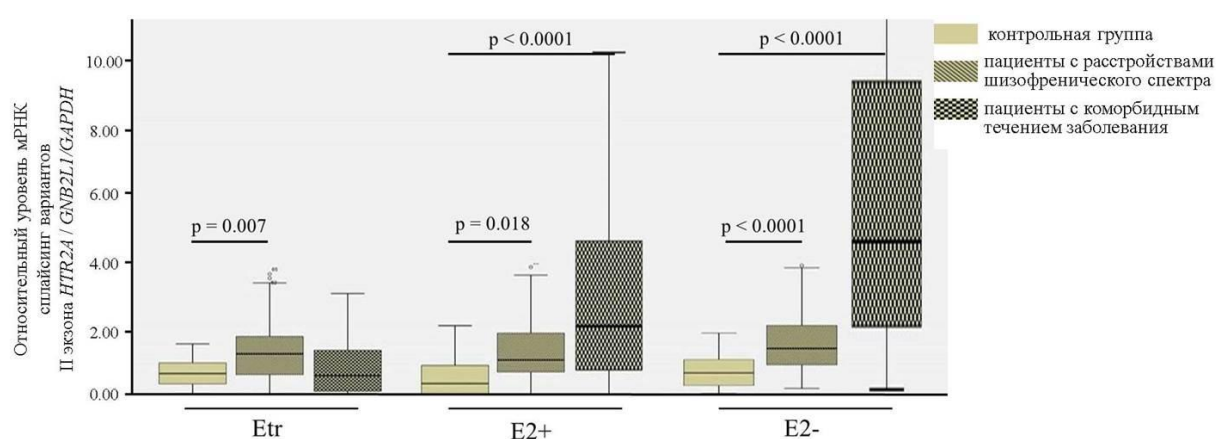


Рисунок 3 – Относительный уровень экспрессии изоформ транскриптов экзона II гена *HTR2A* у пациентов с психическими расстройствами и лиц контрольной группы

Кроме того, при психических патологиях происходило изменение соотношения количества изоформ транскриптов в рамках одного гена. Непараметрический анализ для связанных выборок показал отсутствие различий в уровне экспрессии Etr, E2- и E2+ у здоровых доноров ( $p=0.799$ ), тогда как у пациентов с психическими патологиями паттерн экспрессии был различен: экспрессия альтернативной изоформы E2- была в 1.3 раза выше при неотягощенном течении РШС ( $p=0.034$ ) (и в 1.9 при коморбидном течении ( $p<0.0001$ ), чем конститутивной E2+. Ранее было показано изменение уровня экспрессии альтернативных изоформ *HTR2A* постмортальных образцах мозга при психических патологиях, однако это явление на ЛПК описано нами впервые.

Корреляционный анализ Спирмена подтвердил нарушение пропорционального соотношения количества изоформ у пациентов с РШС, в то время как в контрольной группе уровень мРНК изоформы E2+ положительно коррелировал как с уровнем РНК изоформы E2-, так и изоформы Etr (Табл. 4).

Таблица 4 – Корреляционный анализ Спирмена количества мРНК изоформ транскриптов экзона II *HTR2A* пациентов с РШС и лиц контрольной группы

	Пациенты с расстройствами шизофренического спектра (n=61)			Пациенты с коморбидным течением заболевания (n=51)			Контрольная группа (n=40)		
	Etr	E2+	E2-	Etr	E2+	E2-	Etr	E2+	E2-
<b>Etr</b> r	1.000	.530**	<b>.198<sup>1</sup></b>	1.000	.444*	.485**	1.000	.645**	.612**
<b>E2+</b> r	.530**	1.000	.531**	.444*	1.000	.339 <sup>2</sup>	.645**	1.000	.784**
<b>E2-</b> r	<b>.198<sup>1</sup></b>	.531**	1.000	.485**	.339 <sup>2</sup>	1.000	.612**	.784**	1.000

r – Spearman`s correlation coefficient

<sup>1</sup>p=0.139, <sup>2</sup>p=0.16, \* p=0.001, \*\*p<0.0001

Ввиду вовлеченности рецептора 5-НТ<sub>2A</sub> в патогенез психических расстройств, ассоциация генетических вариантов *HTR2A* rs6311 (-1438A/G) и rs6313 (102T/C) с риском развития данной патологии являются объектами изучения последние 20 лет. При этом, опубликованные данные показывают противоречивые результаты, даже различающиеся в рамках одной и той же этнической популяции (Serretti et al., 2007). В ходе данной работы различий в частоте представленности изучаемых генетических вариантов между группами пациентов с РШС и группой контроля не обнаружено: для rs6311 – РШС vs контроль –  $\chi^2=0.259$ , p=0.879, коморбидное течение РШС с САЗ vs контроль –  $\chi^2=3.801$ , p=0.149; для rs6313 - РШС vs контроль –  $\chi^2=2.199$ , p=0.333, коморбидное течение РШС с САЗ vs контроль –  $\chi^2=4.612$ , p=0.100. Вероятно, изучаемые генетические варианты определяют клинические проявления психических расстройств (доминирование определенных симптомов) или влияют на прогноз антипсихотической терапии (Галактионова с соавт., 2012).

Анализ сцепления вариантов rs6311 и rs6313 *HTR2A* подтвердил показанную ранее (Spurlock et al., 1993; Serretti et al. 2007; Smith et al., 2013), высокую степень неравновесия по сцеплению: для лиц группы контроля показатель неравновесности D` составил 0.98 ( $r^2=0.89$ ), группы психически больных - 0.92 ( $r^2=0.7$ ). Поскольку показана высокая величина неравновесной связи анализируемых генетических вариантов, ниже представлены данные только для rs6311.

Далее было оценено влияние rs6311 и rs6313 *HTR2A* на относительный уровень мРНК *HTR2A*, количество белка 5-НТ<sub>2A</sub> и процесс альтернативного сплайсинга в изучаемых

группах. Статистически значимые различия были получены только для количественных показателей белка 5-НТ<sub>2А</sub> между носителями генетических вариантов пациентов с РШС до начала терапии: АА(ТТ) 10.86 (8.35÷18.19) vs GG(СС) 5.76 (2.70 ÷8.33) нг/мг белка лимфоцитарной массы, (p=0.008).

**Изменение показателей рецептора 5-НТ<sub>2А</sub> (экспрессия мРНК гена HTR2A, мРНК изоформ транскриптов II экзона (E2+, E2-, E2tr) HTR2A, концентрации белка) на фоне антипсихотической терапии у пациентов с психическими расстройствами**  
Терапия оланзапином и галоперидолом не оказывала влияния на относительный уровень экспрессии HTR2A, тогда как количество белка 5-НТ<sub>2А</sub> в ЛПК у пациентов на фоне 28 дней терапии снижалось, рис. 4.

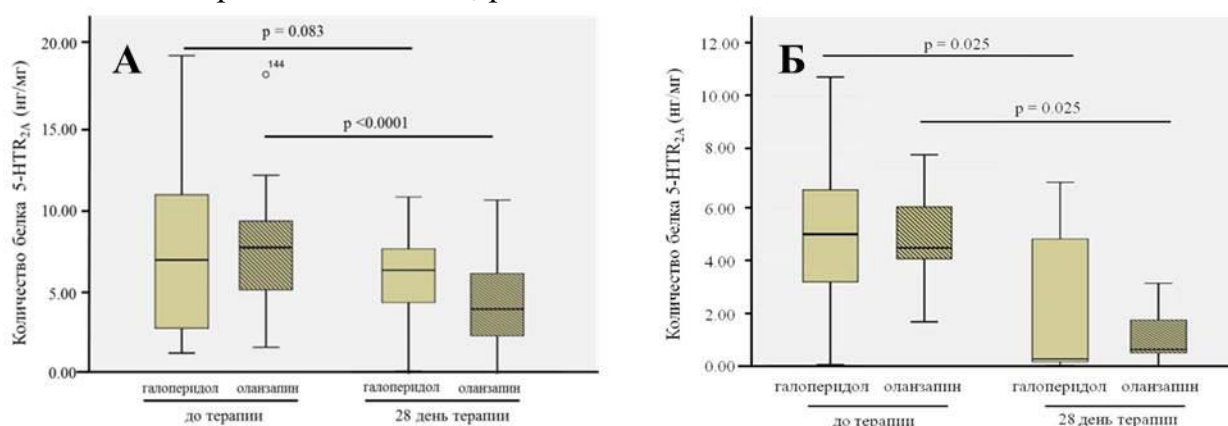


Рисунок 4 – Изменение количества белка 5-НТ<sub>2А</sub> в ЛПК на фоне антипсихотической терапии. А – пациенты с РШС; Б – пациенты с коморбидным течением РШС с САЗ

При терапии галоперидолом наблюдалось снижение количества белка 5-НТ<sub>2А</sub> в ЛПК только в выборке пациентов с коморбидным течением РШС с САЗ, показатели составили: 4.91 (3.11÷6.80) и 0.31 (0.15÷5.49) нг/мг, до и на 28-й день приема препарата, соответственно (p=0.025). Данное явление можно объяснить негативным воздействием алкоголя на процессы транскрипции и трансляции белка, что могло усилить действие галоперидола, препарата с меньшей аффинностью к 5-НТ<sub>2А</sub>, на процессы трансляции и интернализации. Прием оланзапина был ассоциирован с редукцией рецепторов 5-НТ<sub>2А</sub> во всех выборках: с 7.82 (5.16÷10.00) нг/мг до 3.99 (2.30÷6.39) нг/мг, p<0,001, и с 4.47 (4.06÷6.45) нг/мг до 0.67 (0.44÷2.04) нг/мг, (p=0.025), у пациентов с РШС и пациентов с РШС и САЗ, соответственно. Вероятно, это связано с более выраженным аффинитетом препарата к рецептору 5-НТ<sub>2А</sub>. Таким образом, изменение количества белка происходило без ингибирования процесса транскрипции. Данный феномен можно объяснить активацией альтернативного сигнального пути с участием GSK-3 $\beta$  и  $\beta$ -аррестина с последующей интернализацией рецепторов в эндосомы.



Десенсублизация и интернализация сопряженных с G-белками рецепторов под действием препаратов имеют клиническое значение, влияя на терапевтический эффект. При этом, изменение количества белка зависело от генетических вариантов rs6311/rs6313 *HTR2A*. У носителей генетического варианта AA происходило статистически значимое снижение концентрации белка как при терапии галоперидолом, так и оланзапином (с 10.9 нг/мг (10.3÷21.7) до 6.2 нг/мг (5.3÷6.2),  $p=0.014$ , и с 8.3 нг/мг (4.5÷14.9) до 1.8 нг/мг (0.5÷6.3),  $p=0.007$ , соответственно). У пациентов, носителей генетического варианта AG наблюдалось снижение количества белка 5-НТ<sub>2А</sub> при терапии оланзапином с 9.1 (7.2÷10.6) до 5.1 (3.1÷8.4),  $p=0.008$ . У носителей гомозиготного варианта GG не наблюдалось изменения количества белка 5-НТ<sub>2А</sub> под действием антипсихотических препаратов (рис. 5).

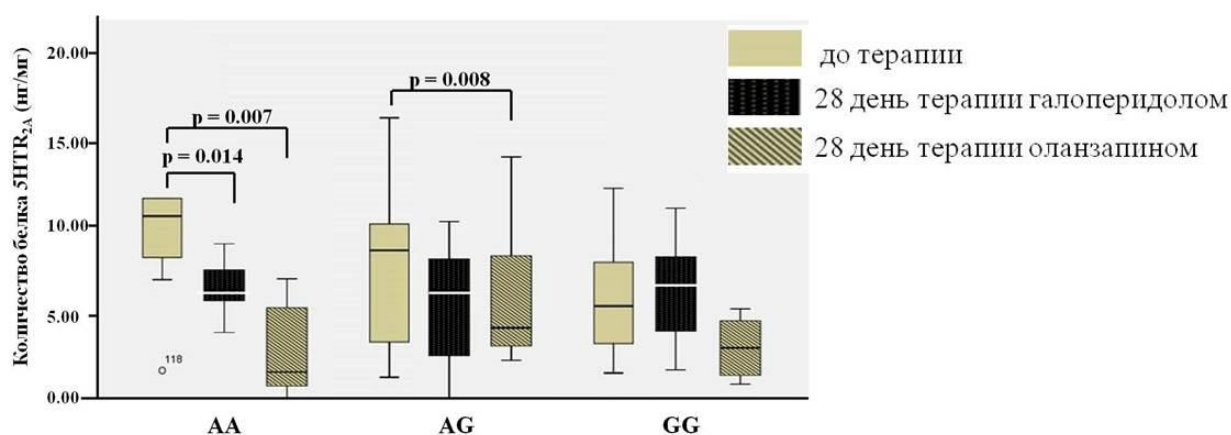


Рисунок 5 – Количество белка 5-НТ<sub>2А</sub> у носителей различных генетических вариантов rs6311 на фоне терапии антипсихотическими препаратами

Воздействие антипсихотических препаратов в течение 28 дней не приводило к изменению уровня изоформ *HTR2A* (Etr, E2+, E2- ).

***Определение провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1β), активированного TGF-β1 в сыворотке как характеристика системного воспаления при психических заболеваниях***

Уровень сывороточных цитокинов в стадии острого психоза у пациентов с РШС превышал референсные значения и составлял (в пг/мл) для IL-1β 8.50 (6.69÷9.40), IL-6 – 8.07 (6.93÷10.42), TGF-β1 572 – 39 (459.66÷755.39). Ранее было показано, что повышенная концентрация цитокинов IL-6, IL-1β и TGF-β, ассоциированная с первым психотическим эпизодом, нормализовалась при проведении антипсихотической терапии (Miller et al., 2011; Tourjman et al., 2013). В ходе данного исследования терапия в течение 4 недель не влияла на продукцию IL-1β, IL-6 и TGF-β1 в сыворотке крови ( $p$  между визитами составило 0.257, 0.637, 0.206 и 0.739, 0.998, 0.527, на фоне действия

галоперидола и оланзапина, соответственно). Отсутствие изменения концентрации провоспалительных цитокинов можно объяснить коротким сроком наблюдения пациентов, недостаточным для нормализации иммунного ответа и, возможно, действием препаратов, выбранных для терапии.

***Ассоциация ответа пациентов на антипсихотическую терапию с изучаемыми характеристиками рецептора 5-HT<sub>2A</sub>***

***Эффективность антипсихотической терапии***

По результатам психометрического обследования на фоне фармакотерапии пациенты были разделены на группы эффективной (n=72) и малоэффективной (n=33) терапии. Эффективная терапия в группе пациентов с психическими патологиями была ассоциирована с высокими значениями уровня мРНК альтернативной изоформы E2- (3.14 (1.62÷7.91 vs 1.54 (0.95÷3.20), p=0.018) (не зависимо от препарата) (Табл. 5), и при терапии галоперидолом с генетическим вариантом GG rs6311 vs AA+AG ( $\chi^2=4.583$ , p=0.033) (Табл. 6).

Таблица 5 – Зависимость эффективности терапии от изучаемых характеристик

Изучаемые характеристики рецептора 5-HT <sub>2A</sub>	Редукция шкалы PANSS ≥20% Эффективная терапия (n=72)	Редукция шкалы PANSS <20% Малоэффективная терапия (n=33)	Критерий U Манна-Уитни, p
Уровень мРНК <i>HTR2A</i>	0.35 (0.12÷0.88)	0.65 (0.14÷1.31)	0.109
Количество белка 5-HT <sub>2A</sub>	4.95 (3.46÷1.52)	6.88 (3.05÷10.60)	0.259
Уровень мРНК <i>HTR2A Etr</i>	0.92 (0.39÷1.52)	1.18 (0.74÷1.87)	0.193
Уровень мРНК <i>HTR2A E2+</i>	1.98 (0.88÷4.13)	1.27 (0.92÷2.20)	0.242
Уровень мРНК <i>HTR2A E2-</i>	3.14 (1.62÷7.91)	1.54 (0.95÷3.20)	<b>0.018</b>

Таблица 6 – Распределение вариантов rs6311 в подгруппах пациентов, сформированных по эффективности антипсихотической терапии

варианты rs6311 гена <i>HTR2A</i>	терапия галоперидолом		терапия оланзапином	
	редукция шкалы PANSS		редукция шкалы PANSS	
	≥20% (n=35)	<20% (n=20)	≥20% (n=39)	<20% (n=14)
AA+AG n (частота)	14 (0.40)	14 (0.70)	23 (0.59)	8 (0.57)
GG n (частота)	<b>21 (0.60)</b>	6 (0.30)	16 (0.41)	6 (0.43)
статистики	$\chi^2=4.583$ , p=0.033 OR=0.29, 95% CI (0.09-0.92)		$\chi^2=0.014$ , p=0.906	

### Развитие побочных эффектов

Ассоциаций между изучаемыми параметрами рецептора серотонина 2A и развитием антипсихотик-индуцированного набора веса обнаружено не было.

Антипсихотик-индуцированная акатизия при неотягощенном течении РШС соотносилась с низкими показателями уровня экспрессии изучаемых изоформ (Etr: 0.51(0.36÷0.78) vs 1.29(0.78÷1.92),  $p=0.011$ ; E2+: 0.68(0.21÷0.90) vs 1.28(0.96÷2.02),  $p=0.011$ ; E2-: 0.59(0.36÷1.07) vs 1.51(0.94÷2.94),  $p=0.017$ ). У пациентов с РШС без САЗ ассоциаций между изучаемыми молекулярно-генетическими характеристиками рецептора 5-HT<sub>2A</sub> и развитием паркинсонизма не наблюдалось. Тогда как при коморбидном с САЗ течении заболевания получены статистически значимые связи с показателями уровня мРНК гена *HTR2A* и количества белка 5-HT<sub>2A</sub>.

Стоит отметить, что показанная выше редукция количества белка 5-HT<sub>2A</sub> наблюдалось только в случаях безопасной терапии, а при развитии негативных побочных эффектов (набора веса, экстрапирамидные симптомы) снижения концентрации 5-HT<sub>2A</sub> в ЛПК не происходило, что согласуется с предположением участия процессов интернализации рецепторов с возможным развитием негативных побочных эффектов, рис. 6.

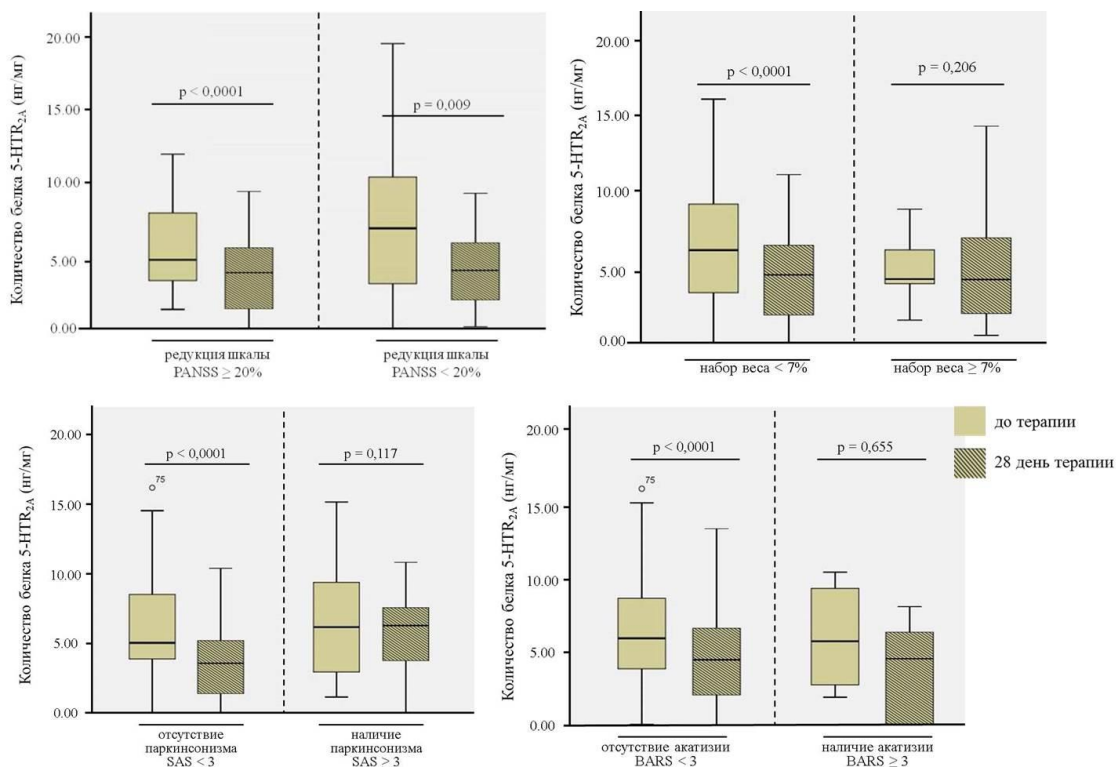


Рисунок 6 – Изменение концентрации белка 5-HT<sub>2A</sub> в ЛПК в зависимости от ответа пациента на антипсихотическую терапию

Ассоциаций носительства различных генетических вариантов rs6311 и rs6313 *HTR2A* с формированием нежелательных явлений на фоне антипсихотической терапии обнаружено не было.

## ВЫВОДЫ

1. Коморбидное течение расстройств шизофренического спектра (РШС) с синдромом алкогольной зависимости (САЗ) ассоциировано со снижением экспрессии гена *HTR2A* (мРНК, белок) в лимфоцитах периферической крови.
2. Расстройства шизофренического спектра характеризуются увеличением количества мРНК вариантов сплайсинга II экзона (E2+, E2-, E2tr) *HTR2A* и изменением пропорционального соотношения уровня их экспрессии за счет преобладания альтернативных изоформ (E2-, E2tr) в лимфоцитах периферической крови (ЛПК).
3. Редукция количества белка рецептора 5-НТ<sub>2А</sub>, индуцированная антипсихотической терапией, зависит от аффинности лекарственного средства: оланзапин, препарат имеющий большую аффинность к 5НТ<sub>2А</sub>, приводит к снижению уровня его белка в ЛПК; генетического варианта rs6311 (rs6313) *HTR2A*: снижение уровня белка 5-НТ<sub>2А</sub> ассоциировано с носительством аллеля А(Т) rs6311(rs6313) *HTR2A*.
4. Терапия оланзапином и галоперидолом в течение 4-х недель и ответ на нее не ассоциированы с изменением концентрации сывороточных цитокинов IL-6, IL-1β, TGF-β1 у пациентов с РШС.
5. Эффективность антипсихотической терапии галоперидолом ассоциирована с генетическими вариантами GG rs6311 и CC rs6313 *HTR2A*. Эффективность терапии галоперидолом и оланзапином ассоциирована с повышенным уровнем экспрессии изоформы E2- в ЛПК. Экстрапирамидные побочные эффекты при приеме галоперидола и оланзапина ассоциированы: акатизия – с пониженным уровнем изоформ E2+, E2-, E2tr *HTR2A* до терапии у пациентов с РШС, паркинсонизм – с более высокими уровнями белка и мРНК *HTR2A* до терапии у пациентов с РШС с САЗ. Отсутствие снижения количества белка рецептора 5-НТ<sub>2А</sub> при воздействии антипсихотических лекарственных средств является фактором риска развития нежелательных явлений.

## ПЕРСПЕКТИВА ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшие научные изыскания будут направлены на изучение функциональной активности рецептора 5-НТ<sub>2А</sub> в зависимости от его изоформ и более детальное исследование иммунного статуса пациентов на основе мультиплексного анализа,

ассоциации с вариантами сплайсинга гена *HTR2A*, уровнем экспрессии и количеством белка, определении его роли в патогенезе психических расстройств.

Независимо, до включения в алгоритм персонифицированных подходов назначения антипсихотических препаратов на основе характеристик рецептора 5HT<sub>2A</sub> необходимо скринирование установленных в данной поисковой работе биомаркеров эффективности и безопасности антипсихотической терапии, и определение клинической эффективности и прогностической значимости изучаемых параметров.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Список публикаций по теме диссертации, входящие в перечень ВАК МОН РФ**

1. Grunina, M.N. Aberrant alternative splicing of HTR2A exon II in peripheral blood lymphocytes of drug-naïve schizophrenic patients // Grunina M.N., Belinskaia M.A., Zhuravlev A.S., Nasyrova R.F., Krupitsky E.M., Taraskina A.E., Zabolina A.M. // *Heliyon*. – 2020. – 6(12). – P. e05809. (WOS, SCOPUS, Q2) (Главы: 3.1.2, 3.2.3, 3.4.2).
2. Taraskina, A.E. Potential diagnostic markers of olanzapine efficiency for acute psychosis: a focus on peripheral biogenic amines // Taraskina A.E., Nasyrova R.F., Zabolina A.M., Sosin D.N., Sosina K.A., Ershov E.E., Grunina M.N., Krupitsky E.M. // *ВМС psychiatry*. – 2017. – P. 17:394 (WOS, SCOPUS, Q2 WOS) (Глава 3.4.1).
3. Тараскина, А.Е. Влияние антипсихотических препаратов на рецепторы моноаминов мононуклеарных клеток периферической крови: аффинитет-сцепленный механизм. / А.Е. Тараскина, А.М. Заботина, Р.Ф. Насырова, Д.Н. Сосин, К.А. Сосина, Е.Е. Ершов, М.Н. Грунина, Е.М. Крупицкий // *Биомедицинская химия*. – 2018. – Т. 64 (2). – С. 201-207 (ВАК, WOS, SCOPUS) (Главы: 3.2.1, 3.3, 3.4)
4. Насырова, Р.Ф. Инструменты персонифицированной оценки эффективности антипсихотической терапии: рецепторы нейротрансмиссии на лимфоцитах периферической крови / Р.Ф. Насырова, А.Е. Тараскина, Д.Н. Сосин, К.А. Сосина, Е.Е. Ершов, А.М. Заботина, М.Н. Грунина, Е.М. Крупицкий // *Сибирское медицинское обозрение*. – 2016. – №2(98). – С. 57-64. (ВАК, WOS, SCOPUS, ИФ РИНЦ 0,44) (Глава 3.4.1)
5. Грунина, М.Н., Вклад изоформ транскриптов экзона II гена HTR2a в риск развития психических патологий и прогноз антипсихотической терапии / М.Н. Грунина, А.М. Заботина, А.С. Журавлев, Р.Ф. Насырова, А.Е. Тараскина // *Медицинская генетика*. – 2020. – 19(4). – С. 24-26. (ВАК, РИНЦ) (Главы: 3.1.2, 3.4.1, 3.4.2).
6. Заботина, А.М. Снижение количества рецептора серотонина 2A в лимфоцитах периферической крови при антипсихотической терапии – маркер безопасности проводимого лечения / А.М. Заботина, М.Н. Грунина, Е.В. Волкова, Р.Ф. Насырова,

А.Е. Тараскина // Медицинская генетика. – 2020. – 19(4). – С. 58-59. (ВАК, РИНЦ)  
(Главы: 3.1.2, 3.4.2)

7. Заботина, А.М. Влияние полиморфных вариантов rs6311 и rs6313 гена рецептора серотонина 2A (*HTR2A*) на уровень его мРНК и белка в лейкоцитах периферической крови при терапии антипсихотиками / А.М. Заботина, М.Н. Белинская, А.С. Журавлев, Р.Ф. Насырова, Д.Н. Сосин, Е.Е. Ершов, А.Е. Тараскина, Е.М. Крупицкий // Цитология. – 2018. – Т.60. – №5. – С.381-389. (ВАК, SCOPUS РИНЦ 0,526)  
(Главы: 3.1.3, 3.1.4, 3.2.2, 3.4.1). Переводная версия: Zabolina, A.M., The Influence of Rs6311 and Rs6313 Polymorphisms of Serotonin 2a Receptor Gene (*HTR2A*) on Its mRNA and Protein Levels in Peripheral Blood Leukocytes in Treatment with Antipsychotics / Zabolina A.M., Belinskaya, M.A., Zhuravlev, A.S. Nasyrova R. F., Sosin D. N., Ershov E. E., Taraskina A. E., and Krupitskii E. M. // Cell Tiss. Biol. – 2018. – 12. – P. 382–390 (ВАК, SCOPUS).

#### Другие публикации о теме диссертации

1. Белинская, М.А. Рецептор серотонина 5-НТ<sub>2А</sub> лимфоцитов периферической крови у пациентов с расстройствами шизофренического спектра: влияние терапии оланзапином / М.А. Белинская, А.М. Заботина, А.Е. Тараскина // Сборник «Рецепторы и внутриклеточная сигнализация». – 2017. – С. 679-684. (Глава 3.2.1)

#### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- 5-НТ<sub>2А</sub>, 5-НТ<sub>2А</sub>, HTR2A (5-Hydroxytryptamine 2A receptor) - рецептор 5-гидрокситриптамина (серотонина) 2A  
*HTR2A* ген рецептора серотонина 2A  
BARS (the Barnes Akathisia Rating Scale) - шкала акатизии Барнса  
GWAS (genome-wide association study) - полногеномные ассоциативные исследования  
IL (interleukin) - интерлейкин  
PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) - шкала оценки позитивных и негативных синдромов  
SAS (Simpson-Angus Scale for Extrapyramidal Symptoms) - шкала Симпсона-Ангуса для оценки экстрапирамидных побочных эффектов  
TGF-β1 (transforming growth factor) - трансформирующий фактор роста β1  
ЛПК - лимфоциты периферической крови  
МКБ-10 – международная классификация болезней  
РШС - расстройства шизофренического спектра  
САЗ – синдром алкогольной зависимости

ЦНС – центральная нервная система