

DOI: 10.31116/tsitol.2018.07.12

МОНОНУКЛЕАРНЫЕ КЛЕТКИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ IN VITRO. МОДЕЛЬ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

© М. Н. Грунина,^{1,*} А. М. Заботина,^{1,2} М. М. Пчелина,² Р. Ф. Насырова,³
Д. Н. Сосин,³ Е. Е. Еришов,⁴ А. Е. Тараскина,^{1–3} Е. М. Крупицкий^{2,3}

¹ Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова
Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»,
Гатчина, Ленинградская обл., 188300,

² Первый С.-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова
Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, 197022,

³ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева,
Санкт-Петербург, 192019 и

⁴ Психиатрическая больница № 1 им. П. П. Кащенко,
Ленинградская обл., Гатчинский р-н, с. Никольское, 188357;

* электронный адрес: by2306@mail.ru

Проведение единой стратегии назначения антипсихотиков зарекомендовало себя как малоэффективный подход к терапии психически больных. Изучение эффективности фармакологических препаратов на модельных объектах, отражающих индивидуальную патофизиологию пациента, является одним из направлений персонализированной (предиктивной) терапии. Мы оценили уровень мРНК генов рецепторов нейротрансмиттеров (*ADRB1*, *HRH1*, *HTR2A*, *DRD1*, *DRD2*, *DRD4* и *DRD5*), мишеней воздействия антипсихотических препаратов, в качестве возможных биомаркеров прогноза лечения психических расстройств шизофренического спектра, используя мононуклеарные клетки периферической крови (МКПК) *in vitro* как модель терапии. В исследование включили 108 пациентов с установленным диагнозом расстройства шизофренического спектра, принимающих в режиме монотерапии галоперидол или оланзапин. По результатам психометрического исследования через 28 ± 2 сут лечения пациентов делили на группы по ответу на фармакотерапию (эффективная и малоэффективная). В группе пациентов с малоэффективной терапией показатели уровня экспрессии изучаемых генов у МКПК *in vitro* в присутствии антипсихотика возрастали, тогда как у пациентов с хорошей динамикой нормализации психического статуса оставались практически неизменными. Наибольшая достоверность различий уровней экспрессии генов для пациентов с различным ответом на фармакологическое воздействие показана для генов *ADRB1* и *HRH1* при терапии оланзапином ($P = 0.004$ и 0.038 соответственно) и для гена *HTR2A* при терапии галоперидолом ($P = 0.039$). При этом базовые уровни экспрессии генов МКПК (без их культивирования) не ассоциировались с ответом пациента на терапию. Таким образом, уровень мРНК генов нейротрансмиссии МКПК *in vitro* в присутствии антипсихотика может быть предложен в качестве биомаркера прогноза фармакотерапии психически больных.

Ключевые слова: расстройства шизофренического спектра, антипсихотические препараты, рецепторы нейротрансмиссии, мононуклеарные клетки периферической крови, уровень мРНК, предикторы эффективности терапии

Принятые сокращения: МКПК — мононуклеарные клетки периферической крови, мРНК — матричная РНК, PANSS — positive and negative syndrome scale (шкала оценки позитивных и негативных синдромов).

Персонализация терапии психических расстройств шизофренического спектра является одной из актуальных задач психиатрии. Прежде всего это связано с тем, что данные расстройства имеют неблагоприятный прогноз, затрагивают лиц трудоспособного возраста, имеют широкое распространение (более 1 % населения), являются социально значимыми, их терапия длительна и требует значительных финансовых затрат (Kennedy

et al., 2014; Thibaut, 2014). Основными препаратами, применяемыми для лечения психических расстройств этого регистра, являются антипсихотические препараты (антипсихотики), обладающие эффективностью в отношении продуктивной симптоматики. Несмотря на общий механизм действия антипсихотиков (снижение передачи нервных импульсов за счет блокады рецепторов нейротрансмиссии), фармакодинамика различных антипсихоти-

ческих препаратов значительно различается (Козловский, 2016). Подбор терапии конкретному пациенту на основе только метаанализов сравнения клинических эффектов различных антипсихотиков сопряжен с риском недостижимости улучшения психического состояния (Lally et al., 2015). В связи с этим активно ведется поиск клинических и биологических предикторов персонализации подбора оптимальной антипсихотической терапии. В настоящее время эмпирический подбор препарата все еще остается наиболее популярным среди практикующих врачей-психиатров всего мира, при его применении распространенность резистентных к лечению форм психических расстройств составляет от 5 до 60 % (Andrade, 2016). Таким образом, единая стратегия назначения антипсихотиков зарекомендовала себя как малоэффективный подход к терапии психических расстройств, требующий пересмотра, а именно разработки и внедрения новых гибких персонализированных подходов с учетом молекулярно-генетических особенностей пациента (Lai et al., 2014; Goff et al., 2016).

Изучение эффективности фармакологических препаратов на модельных объектах, отражающих индивидуальную патофизиологию пациента, является одним из направлений персонализированной (предиктивной) терапии. Так как расстройства шизофренического спектра являются мультифакторными, генетическая составляющая пациента должна учитываться в модельных экспериментах. В настоящее время клеточные линии, полученные от конкретного пациента, — плюрипотентные стволовые клетки (Wen et al., 2014; Young-Pearse, Morrow, 2016; Flaherty, Brennan, 2017), лимфобластоидные клеточные линии (Morag et al., 2010) и лимфоциты периферической крови (Buttarelli et al., 2011; Levite, 2016) — рассматривают как удобный клеточный инструмент, с помощью которого можно изучать патогенез психоневрологических заболеваний, а также мониторировать последствия фармакологического вмешательства.

Задача настоящего исследования — определение уровня мРНК генов рецепторов нейротрансмиттеров (мишеней воздействия антипсихотических препаратов) как возможного биомаркера прогноза назначаемого лечения с использованием МКПК *in vitro* в качестве модели терапии антипсихотиками.

Материал и методика

Характеристика исследуемых групп. После получения письменного информирования согласия в исследование были включены 108 пациентов в возрасте от 18 до 53 лет (средний возраст 31 ± 8.5 года с расстройствами шизофренического спектра (F2 МКБ-10): 35 пациентов (32.41 %) имели установленный диагноз шизофренического параноидного (F20.0); 20 пациентов (18.52 %) — острое полиморфное психотическое расстройство с симптомами шизофрении (F23.1); 48 пациентов (44.44 %) — коморбидное течение шизофрении и синдром алкогольной зависимости (F. 20.0+F. 10.2); 5 пациентов (4.63 %) имели психические расстройства других нозологий (F. 20.6, F. 20.8, F. 23.0 и F23.2). Пациенты в период исследования находились на стационарном лечении в отделении первого психотического эпизода с июня 2014 по апрель 2017 г.

Включенные в исследование пациенты ранее не получали психофармакотерапии либо были некомплаентны

в течение не менее 3 мес. Путем рандомизации обследуемым пациентам в качестве антипсихотической терапии был назначен галоперидол (избирательный блокатор дофаминовых рецепторов; $n = 54$) или оланзапин (преимущественный блокатор серотониновых, а не дофаминовых рецепторов с недифференцированным влиянием на рецепторы других нейромедиаторных систем; $n = 54$). Препараты назначались в режиме монотерапии. Суточная доза препарата для пациентов на терапии оланзапином составляла 10—25 (18.5 ± 3.9) мг/сут, галоперидолом — 10—30 (19.8 ± 5.6) мг/сут.

Психометрическую оценку состояния психически больных проводили с использованием стандартизированной шкалы оценки позитивных и негативных синдромов (positive and negative syndrome scale; PANSS) (Kay et al., 1987) до начала и через 4 нед (28 ± 2 сут) терапии.

Материалом для исследования служили МКПК, полученные из венозной крови пациентов до начала терапии методом центрифугирования в градиенте плотности Ficoll-Paque PLUS ($d = 1.077$) (GE Healthcare Biosciences, США). МКПК ($1 \cdot 10^6$ кл./мл) культивировали в 6-луночных планшетах (Nunc, Дания) в среде RPMI-1640 (Sigma, США), содержащей 10 % эмбриональной телячьей сыворотки (Gibco, США), 1 мМ L-аргинина (Sigma, США), 1 % Hepes (Sigma, США), 0.2 % NaHCO_3 , 50 ед./мл пенициллина и 50 мкг/мл стрептомицина (Gibco, США), в течение 72 ч в CO_2 -инкубаторе при 37 °C, 5 % CO_2 и 95%-ной влажности. МКПК пациентов культивировали в двух вариантах: в присутствии средней терапевтической дозы галоперидола или оланзапина (0.8 или 0.25 мкг на 1 мл среды соответственно) и без антипсихотика (контроль). Тем самым воссоздавали модель воздействия антипсихотиков на иммунные клетки периферического русла в ходе фармакотерапии.

Оценка уровня мРНК генов рецепторов нейротрансмиссии. Выделение тотальной РНК из МКПК осуществляли сорбентно-колоночным методом (RNeasy Mini Kit, QIAGEN, Германия), кДНК получали методом обратной транскрипции с использованием набора Reverd aid first cDNA synthesis kit (Thermo Scientific, США) согласно инструкции фирмы-производителя.

Определение уровня мРНК генов *ADRB1*, *HRH1*, *HTR2A*, *DRD1*, *DRD2*, *DRD4* и *DRD5* проводили методом количественной ПЦР в реальном времени с использованием флуорогенного зонда TaqMan на приборе CFX96 Touch (BioRad, США). Эндогенным контролем служил конститутивно экспрессирующийся в клетках ген *GNB2L1* (guanine nucleotide binding protein (G protein), beta polypeptide 2-like). Дизайн праймеров и проб изучаемых генов частично разработан самостоятельно с помощью программы Primer Express™ (Applied Biosystems), частично заимствован из источников литературы и представлен в табл. 1. Для изучения уровня мРНК *DRD1* и *DRD5* использованы коммерческие наборы TaqMan(r) Gene Expression Assay (Hs00265245_s1 и Hs00361232_g1) (Applied Biosystems, США). Амплификацию каждого образца проводили в трех повторах в 50 мкл реакционной смеси, содержащей 67 мМ Tris-HCl (pH 8.8), 16.6 мМ $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, 0.1 % Тритона X-100, 2.0 мМ MgCl_2 (Thermo Scientific, США), 2.5 мМ каждого dNTP (Thermo Scientific, США), по 15 пМ каждого праймера и 25 пМ флуорогенного зонда, термостабильную Taq ДНК-полимеразу 5 ед. акт. (Биосан, Россия) и 1 мкг кДНК. Использовали 96-луночные планшеты и следующий температурный режим: 94 °C, 15 с и 60 °C, 60 с — 45 циклов. Оценка отно-

Структура праймеров и проб, используемых в работе для определения уровня мРНК генов аминергических рецепторов методом ТаqMan

Ген	Последовательность праймеров (5'—3')	Зонд ТаqMan	Литературный источник
<i>ADRA1B</i> (adrenergic alpha 1B receptor)	Прямой: ctggggagaggtgaaaatgc Обратный: sagacaagatgactaggatgtt	FAM-atctctgtgggctgtgtgctgg-RTQ1	Собственная разработка
<i>HRH1</i> (human H1 histamine receptor)	Прямой: tctcggtgggtggcgacttga Обратный: catgacaggtagaggatgttgat	FAM-cgtgggtgccgtcgt-RTQ1	Smith et al., 2007
<i>HTR2A</i> (human 5-hydroxytryptamine (serotonin) 2A receptor)	Прямой: gcaagatgccaagacaagataa Обратный: tcasacasagctacctttcat	FAM-tggttgctctaggaaagcag-RTQ1	Smith et al., 2013
<i>DRD2</i> (human D2 dopamine receptor)	Прямой: ctgctcatcgctgcaatcgt Обратный: ctcggggacacagcc	FAM-tcggcaactgctgtgtgca-RTQ1	Zvara et al., 2005
<i>DRD4</i> (human D4 dopamine receptor)	Прямой: ggccatggagctcatgct Обратный: tgatggccacaggttga	FAM-tgcaccgcctcat-RTQ1	Собственная разработка
<i>GNB2L1</i> (human guanine nucleotide binding protein beta polypeptide 2-like)	Прямой: gaataccctgggtgtgtgca Обратный: ggacasaagacaccactctga	HEX-tacactgtccaggatgaga-BHQ2	То же

сительного уровня мРНК генов проводили с использованием метода относительных измерений $2^{-\Delta\Delta C_t}$. Показатели среднего значения представлены в виде медианы и нижнего и верхнего квартилей ($Lq \div Hq$).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программы SPSS, версия 21.0 (IBM, США): сравнение уровня экспрессии между группами, различающимися по ответу на фармакотерапию, — при помощи непараметрического критерия Манна—Уитни, корреляционные зависимости — критерия корреляции Спирмена.

Используемые реактивы: фиколл Ficoll-Paque PLUS (GE Healthcare, США), среда RPMI-1640 (Sigma, США), эмбриональная телячья сыворотка (Gibco, США), L-аргинин (Sigma, США), Hepes (Sigma, США), RNeasy MiniKit (Qiagen, США), Revert Aid First cDNA Synthesis kit (Thermo Scientific, США), Таq ДНК-полимераза (Биосан, Россия), $MgCl_2$ (Thermo Scientific, США), смесь dNTP (Thermo Scientific, США), диметилсульфоксид (Amresco, США), раствор антибиотиков (Gibco, США) и олигонуклеотидные праймеры для ПЦР (Синтол, Россия).

Результаты

Эффективность фармакотерапии оценивали по результатам психометрического обследования пациентов до и через 28 сут приема антипсихотиков. При редукции баллов суммарной шкалы PANSS, равной или более 20 %, соответствующей клинически значимой положительной динамике психического статуса, пациентов относили к группе эффективной терапии (74 пациента), а в случае менее 20 % — к группе малоэффективной терапии (34 пациента).

С целью определения возможного биомаркера прогноза терапии проводили анализ ассоциативной связи между эффективностью проводимого лечения и уровнем мРНК генов аминергических рецепторов («мишеней» действия антипсихотиков) в МКПК без культивирования (базовый уровень экспрессии генов до начала антипсихотической терапии) и через 72 ч культивирования в

присутствии антипсихотического препарата терапии пациента.

По результатам нашего исследования для группы пациентов с эффективной терапией наблюдали более низкие базовые (до назначения антипсихотических препаратов) относительные уровни экспрессии генов аминергических рецепторов МКПК, но статистически достоверных отличий от аналогичных показателей пациентов с менее эффективной терапией как галоперидолом, так и оланзапином не зарегистрировали (табл. 2). Следовательно, базовый уровень экспрессии генов пациентов в стадии острого психоза при назначении препарата не ассоциируется с ответом на антипсихотическую терапию и не может в дальнейшем рассматриваться в качестве биомаркера прогноза эффективности воздействия назначаемого антипсихотика.

Однако при 72-часовом культивировании МКПК в присутствии препарата динамика уровня мРНК генов между группами пациентов, различающихся по ответу на фармакотерапию, была различной (на рис. 1 приведены данные для гена *HTR2A*). В группе пациентов с малоэффективной терапией показатели экспрессии изучаемых генов возрастали (достигая статистически достоверных различий между базовым уровнем мРНК и уровнем мРНК после культивирования МКПК *in vitro*), тогда как у пациентов с хорошей динамикой нормализации психического статуса оставались практически неизменными. Соответственно достигались достоверные различия между уровнем мРНК МКПК, культивируемых в присутствии антипсихотика, пациентов с различным ответом на терапию.

Динамика профиля экспрессии *HTR2A*, представленная на рис. 1, в целом сохранялась для всех генов, включенных в исследование: показатели количества мРНК всех изучаемых генов достоверно между собой положительно коррелировали с коэффициентом более 0.8 ($P < 0.001$), отмечали коэкспрессию генов аминергических рецепторов в МКПК (данные не представлены).

При культивировании в присутствии антипсихотика МКПК от пациентов с различным ответом на фармакологическое воздействие наибольшие различия уровней экс-

Таблица 2

Сравнительный анализ базового (до терапии) относительного уровня мРНК генов аминергических рецепторов МКПК пациентов, различающихся по эффективности применяемой терапии

Ген	Эффективная терапия (редукция шкалы PANSS $\geq 20\%$)	Малоэффективная терапия (редукция шкалы PANSS $< 20\%$)	<i>P</i>
Галоперидол			
<i>ADRA1B</i>	2.17 (0.36÷10.56)	4.68 (0.63÷10.32)	0.595
<i>HRH1</i>	2.10 (0.12÷5.21)	3.10 (0.12÷5.45)	0.849
<i>HTR2A</i>	2.53 (0.30÷9.65)	2.17 (0.89÷6.70)	0.901
<i>DRD1</i>	1.09 (0.07÷2.57)	2.92 (0.18÷14.74)	0.126
<i>DRD2</i>	1.06 (0.28÷3.12)	1.23 (0.12÷5.35)	0.914
<i>DRD4</i>	1.3 (0.13÷2.94)	2.07 (0.39÷8.23)	0.232
<i>DRD5</i>	0.86 (0.19÷1.94)	3.97 (0.38÷9.55)	0.198
Оланзапин			
<i>ADRA1B</i>	3.10 (0.16÷14.74)	6.12 (1.94÷24.35)	0.182
<i>HRH1</i>	1.35 (0.09÷5.17)	3.73 (1.46÷9.61)	0.68
<i>HTR2A</i>	2.94 (0.34÷7.82)	3.41 (1.66÷9.52)	0.270
<i>DRD1</i>	2.26 (0.20÷10.13)	3.15 (0.92÷13.52)	0.346
<i>DRD2</i>	1.64 (0.21÷4.89)	4.54 (1.22÷8.41)	0.152
<i>DRD4</i>	1.39 (0.14÷7.36)	3.82 (0.87÷10.66)	0.269
<i>DRD5</i>	0.52 (0.14÷5.51)	4.57 (2.25÷10.56)	0.121

Примечание. Даны средние значения в виде медианы и межквартильного диапазона.

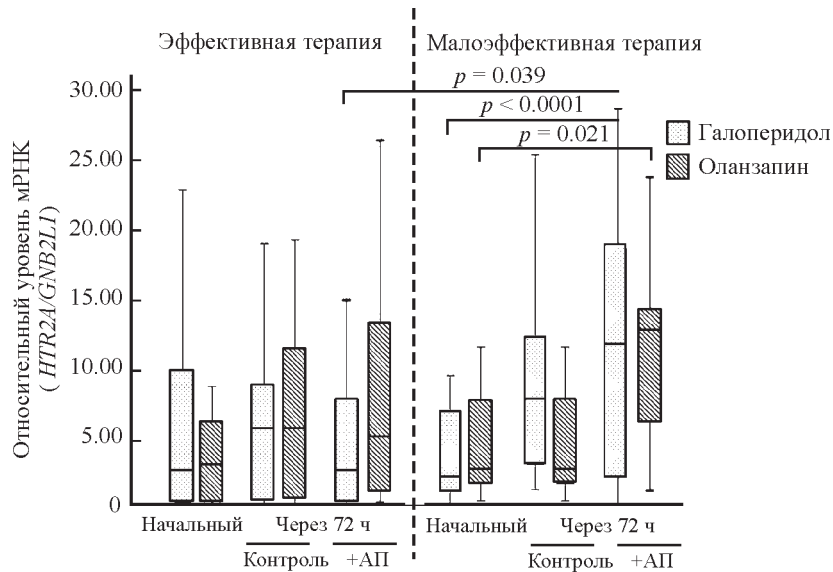


Рис. 1. Динамика относительного уровня мРНК гена *HTR2A* МКПК пациентов с различным ответом (эффективная и малоэффективная терапия) на антипсихотическую терапию (оланзапином или галоперидолом) при их культивировании *in vitro* в течение 72 ч.

Контроль — МКПК, культивируемые без воздействия антипсихотика (АП), «Начальный» — уровень мРНК МКПК, выделенных от пациентов до начала терапии (без культивирования).

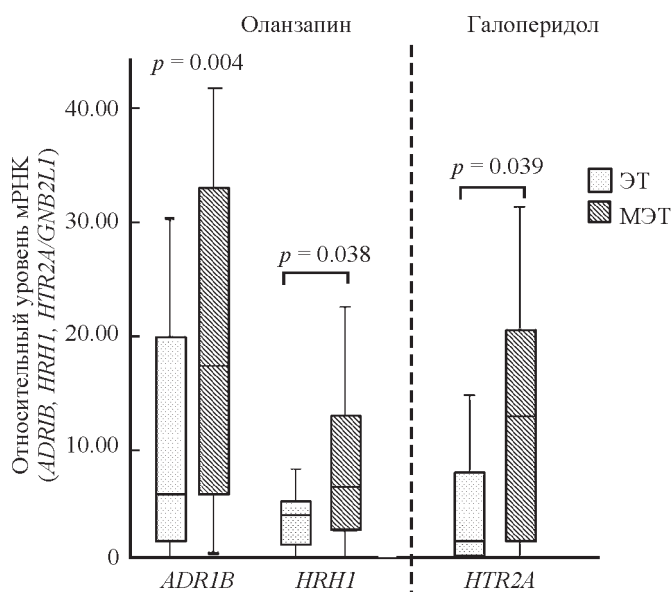


Рис. 2. Относительный уровень мРНК генов аминергических рецепторов МКПК пациентов с различным ответом на антипсихотическую терапию при культивировании в течение 72 ч в присутствии антипсихотика терапии пациентов (оланзапина или галоперидола).

Для гена *ADRB* уровень мРНК для пациентов с эффективной (ЭТ) и малоэффективной (МЭТ) терапией различался в 4.6 раза, для *HRH1* — 3.6 раза, для *HTR2A* — в 6.2 раза.

прессии генов через 72 ч были получены для *ADRB* и *HRH1* при терапии оланзапином и для *HTR2A* при терапии галоперидолом. В случае эффективной терапии оланзапином показатели для *ADRB* и *HRH1* составили 5.62 (1.07 ÷ 17.72) и 3.80 (1.78 ÷ 7.82) соответственно, в случае малоэффективной — 25.81 (7.52 ÷ 73.01) и 13.65 (3.5 ÷ 48.30) соответственно. При эффективной терапии галоперидолом показатель экспрессии *HTR2A* составил 2.46 (0.37 ÷ 9.40), при малоэффективной — 15.35 (2.22 ÷ 23.70) (рис. 2).

Обсуждение

В настоящее время наибольшее внимание исследователей в области персонализации антипсихотической терапии уделено фармакогенетическим исследованиям, поиску аллельных вариантов генов, кодирующих белки, вовлеченные в фармакодинамику и фармакокинетику препаратов. Несмотря на полученные положительные ассоциации, фармакогенетические подходы к персонализации назначения антипсихотиков показали невысокую клиническую чувствительность, что связано с многофакторностью как самого психического заболевания, так и возможного ответа пациента на терапию. Внедрение широкогеномных ассоциативных исследований (GWAS) в область психогенетики несомненно позволит в будущем расширить спектр генетических детерминант, ассоциированных с ответом на антипсихотики, и повысить значимость фармакогенетического тестирования (Pouget, Muller, 2014; Amare et al., 2017).

В последние годы в литературе увеличивается число данных, указывающих на то, что независимым от полиморфных вариантов белков механизмом персонализации терапии является определение фенотипа, который может

быть реализован за счет индивидуальных различий в экспрессии генов. В ходе нашей работы мы показали, что в случае ассоциативных исследований эффективности фармакотерапии фенотипическая реализация, полученная при моделировании воздействия препаратов, лучше отражает прогноз терапии. Идея индивидуального ответа иммунных клеток крови подтверждается результатами работы, в которой авторы говорят о «лимфоцитарном фенотипе» ответа на лекарственные препараты, предлагая лимфобластоидные клеточные линии человека как новый инструмент для оценки эффективности фармакотерапии препараты (Morag et al., 2010). Культуры лимфобластоидных клеток, выделенные от неродственных доноров, имели индивидуальный ответ на различные фармакологические препараты, который авторы объясняли межличностными генетическими и эпигенетическими различиями (Morag et al., 2010).

Таким образом, уровень мРНК генов нейротрансмиссии МКПК, культивируемых в присутствии антипсихотика, может быть предложен в качестве биомаркера прогноза фармакотерапии психически больных.

Работа выполнена в рамках темы НИР государственного задания Министерства здравоохранения РФ «Разработка персонализированного подхода назначения антипсихотической терапии: фокус на биогенные моноамины периферической крови».

Список литературы

- Козловский В. Л.* 2016. Механизмы развития лекарственной резистентности в психиатрии (фармакодинамика психотропных препаратов). Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. 3 : 3—9. (*Kozlovskii V. L.* 2016. The mechanisms of treatment resistance in psychiatry in the aspects of pharmacodynamics of psychotropic drugs. *V. M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology.* 3 : 3—9.)
- Amare A. T., Schubert K. O., Baune B. T.* 2017. Pharmacogenomics in the treatment of mood disorders: strategies and opportunities for personalized psychiatry. *EPMA J.* 8 : 211—227.
- Andrade C.* 2016. Antipsychotic drugs in schizophrenia: relative effects in patients with and without treatment resistance. *J. Clin. Psychiatry.* 77 : e1656—e1660.
- Buttarelli F. R., Fanciulli A., Pellicano C., Pontieri F. E.* 2011. The dopaminergic system in peripheral blood lymphocytes: from physiology to pharmacology and potential applications to neuropsychiatric disorders. *Curr. Neuropharmacol.* 9 : 278 — 288.
- Flaherty E. K., Brennand K. J.* 2017. Using hiPSCs to model neuropsychiatric copy number variations (CNVs) has potential to reveal underlying disease mechanisms. *Brain Res.* 1655 : 283—293.
- Goff D. C., Romero K., Paul J., Perez-Rodriguez M. M., Crandall D., Potkin S. G.* 2016. Biomarkers for drug development in early psychosis: current issues and promising directions. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 26 : 923—937.
- Kay S. R., Fiszbein A., Opler L. A.* 1987. The positive and negative syndrome scale (panss) for schizophrenia. *Schizophrenia Bull.* 13 : 261—276.
- Kennedy J. L., Altar C. A., Taylor D. L., Degtjar I., Hornberger J. C.* 2014. The social and economic burden of treatment-resistant schizophrenia: a systematic literature review. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 29 : 63—76.
- Lai C.-Y., Scarr E., Udawela M., Everall I., Chen W. J., Dean B.* 2014. Biomarkers in schizophrenia: a focus on blood based diagnostics and therapeutics. *World J. Psychiatr.* 6 : 102—117.
- Lally J., Wong Y. L., Shetty H., Patel A., Srivastava V., Broadbent M. T., Gaughran F.* 2015. Acute hospital service utilization by

inpatients in psychiatric hospitals. *Gen. Hosp. Psychiatry*. 37 : 577—580.

Levite M. 2016. 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*. 216 : 42—89.

Morag A., Kirchheiner J., Rehavi M., Gurwitz D. 2010. Human lymphoblastoid cell line panels: novel tools for assessing shared drug pathways. 11 : 327—340.

Pouget J. G., Muller D. J. 2014. Pharmacogenetics of antipsychotic treatment in schizophrenia. *Methods Mol. Biol.* 1175 : 557—587.

Smith N., Browning C. A., Duroudier N., Stewart C., Peel S., Swan C., Hall I. P., Sayers I. 2007. Salmeterol and cytokines modulate inositol-phosphate signaling in human airway smooth muscle cells via regulation at the receptor locus. *Resp. Res.* 8 : 1—15.

Smith R. M., Papp A. C., Webb A., Ruble C. L., Munsie L. M., Nisenbaum L. K., Kleinman J. E., Lipska B. K., Sadee W. 2013. Multiple regulatory variants modulate expression of 5'-hydroxytryptamine 2A receptors in human cortex. *Biol. Psychiatry*. 73 : 546—554.

Thibaut F. 2014. Acute treatment of schizophrenia: introduction to the word federation of societies of biological psychiatry guidelines. *Psychiatro Danub.* 26 : 2—11.

Wen Z., Nguyen H. N., Guo Z., Lalli M. A., Wang X., Su Y., Kim N.-S., Yoon K.-J., Shin J., Zhang C., Makri G., Nauen D., Yu H., Guzman E., Chiang C.-H., Yoritomo N., Kaibuchi K., Zou J., Christian K. M., Cheng L., Ross C. A., Margolis R. L., Chen G., Kosik K. S., Song H., Ming G.-L. 2014. Synaptic dysregulation in a human iPS cell model of mental disorders. *Nature*. 515 : 414—418.

Young-Pearse T. L., Morrow E. M. 2016. Modeling developmental neuropsychiatric disorders with iPS technology: challenges and opportunities. *Curr. Opin. Neurobiol.* 36 : 66—73.

Zvara A., Szekeres G., Janka Z., Kelemen J. Z., Cimmer C., Santha M., Puskas L. G. 2005. Overexpression of dopamine D2 receptor and inwardly rectifying potassium channel genes in drug-naïve schizophrenic peripheral blood lymphocytes as potential diagnostic markers. *Dis. Markers*. 21 : 61—69.

Поступила 12 III 2018

PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELLS *IN VITRO* — PERSONALIZATION MODEL OF ANTIPSYCHOTIC THERAPY

M. N. Grunina,^{1,*} A. M. Zabolina,^{1,2} M. M. Pchelina,² R. F. Nasyrova,³ D. N. Sosin,³
E. E. Ershov,⁴ A. E. Taraskina,^{1—3} E. M. Krupitsky^{2,3}

¹ B. P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute,

National Research Centre «Kurchatov Institute», Gatchina, Leningrad Region, 188300,

² I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Ministry of Healthcare of Russian Federation, St. Petersburg, 197022,

³ V. M. Bekhterev National Medical Research Centre Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, 192019, and

⁴ P. P. Kashchenko St. Petersburg Psychiatric Hospital No. 1, Leningrad Region, Gatchina District, Village Nikolskoe, 188357;

* e-mail: by2306@mail.ru

Unified antipsychotic therapy strategy has proven ineffective approach to mental patient treatment. Pharmacological drug effectiveness study on model organisms reflecting the individual pathophysiology of the patients is one of the directions of personified/predictive therapy. During research we estimated mRNA levels of neurotransmitter receptor genes (*ADRB1*, *HRH1*, *HTR2A*, *DRD1*, *DRD2*, *DRD4* and *DRD5*) which are affected by antipsychotics as possible biomarkers of the forecasting of schizophrenic range disorder therapy during *in vitro* modulating therapy (haloperidol or olanzapine) on peripheral blood mononuclear cells (PBMC). The study included 108 patients with schizophrenic range disorders. Based on psychometric study results under therapy by antipsychotics (28 ± 2 days) the patients were divided into pharmacotherapy response groups (effective/low-efficiency). The mRNA expression levels of the studied genes in cultivated *in vitro* PBMC in the presence of antipsychotic significantly increased in the group of patients with low-efficiency therapy, whereas in the group of patients with a good dynamic of mental status recovery they remained almost unchanged. The highest reliability of differences in the gene expression level for patients with different responses to pharmacological effects was achieved for *ADRB1* and *HRH1* under olanzapine therapy ($P = 0.004$ and $P = 0.038$, respectively) and for *HTR2A* under haloperidol therapy ($P = 0.039$). At the same time, baseline mRNA expression levels of genes in PBMCs (without culturing) were not associated with the patient response to therapy. Thus, mRNA expression levels of neurotransmitter genes in *in vitro* cultured PBMCs in the presence of antipsychotic can be offered as a biomarker of the forecasting of mental patient pharmacotherapy.

Key words: schizophrenia spectrum disorders, receptors of neurotransmission, antipsychotic drugs, mRNA level, peripheral blood mononuclear cells, predictors of therapy efficacy