

© НАСЫРОВА Р.Ф., ТАРАСКИНА А.Е., СОСИН Д.Н., СОСИНА К.А., ЕРШОВ Е.Е., ЗАБОТИНА А.М., ГРУНИНА А.М., КРУПИЦКИЙ Е.М.

УДК: (616.895-085:615.214)-07

ИНСТРУМЕНТЫ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ: РЕЦЕПТОРЫ НЕЙРОТРАНСМИССИИ НА ЛИМФОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ

Р.Ф. Насырова¹, А.Е. Тараскина^{1,2,3}, Д.Н. Сосин¹, К.А. Сосина¹, Е.Е. Ершов⁴,
А.М. Заботина^{2,3}, А.М. Грунина³, Е.М. Крупицкий^{1,2}

¹ФГБУ Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт имени В.М. Бехтерева
Министерства здравоохранения РФ, директор – д. м. н., проф. Н.Г. Незнанов;

²ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова
Министерства здравоохранения РФ, ректор – акад. РАН С.Ф. Багненко;

³Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», ФГБУ Петербургский институт ядерной физики
имени Б.П. Константинова, директор – д.тех.наук, проф. Д.Ю. Минкин;

⁴СПб ГБУЗ Психиатрическая больница №1 имени П.П. Кащенко, гл. врач – к. м. н. О.В. Лиманкин.

Цель исследования. Определение уровня экспрессии (мРНК) генов дофаминового рецептора 4 типа (DRD4) и серотонинового рецептора 2A (5HTR2A) в лимфоцитах периферической крови у пациентов с расстройством шизофренического спектра и изучить взаимосвязь между уровнем экспрессии изучаемых генов и клиническим ответом на антипсихотическую терапию.

Материалы и методы. В исследовании было проведено определение уровня экспрессии (мРНК) генов дофаминового рецептора DRD4 и серотонинового рецептора 5HTR2A в лимфоцитах периферической крови у пациентов с расстройствами шизофренического спектра и изучена взаимосвязь между уровнем экспрессии изучаемых генов и клиническим ответом на антипсихотическую терапию.

Результаты. Установлено, что начальный уровень экспрессии 5HTR2A значимо положительно коррелировал с показателями шкалы общего клинического впечатления (CGI-S) ($r=0,732$, $p=0,001$) и может служить биомаркером эффективности терапии оланзапином.

Заключение. Полученные результаты позволяют рассматривать рецепторы нейротрансмиссии на лимфоцитах периферической крови как возможные маркеры персонализированной оценки эффективности антипсихотической терапии.

Ключевые слова: расстройства шизофренического спектра, антипсихотики, лимфоциты, рецепторная нейротрансмиссия, персонализированная медицина.

INSTRUMENTS OF PERSONALIZED ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF ANTIPSYCHOTIC THERAPY: NEUROTRANSMISSION RECEPTORS ON PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES

R.F. Nasyrova¹, A.E. Taraskina^{1,2,3}, D.N. Sosin¹, K.A. Sosina¹, E.E. Ershov⁴, A.M. Zabolina^{2,3}, A.M. Grunina³, E.M. Krupitsky^{1,2}

¹FSBI «St.-Petersburg Bekhterev Research Psychoneurological Institute» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation,

²SBEI HPE «Pavlov First Saint Petersburg State Medical University» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation,

³National Research Centre «Kurchatov Institute», FSBI «B.P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute», ⁴St.-

Petersburg SBIH «Psychiatric Hospital no. 1 named after P.P. Kashchenko»

Aim of the research. To determine of expression level (mRNA) dopamine receptor type 4 genes (DRD4) and 2A serotonin receptor (5HTR2A) in peripheral blood lymphocytes in patients with schizophrenia spectrum disorders, and to examine the relationship between the level of expression of the studied genes and clinical response to antipsychotic therapy.

Materials and methods. The study was conducted detection of the expression level (mRNA) DRD4 dopamine receptor genes and 5HTR2A serotonin receptor in the peripheral blood lymphocytes of patients with schizophrenia spectrum disorders, and studied the relationship between the level of expression of the genes studied and clinical response to antipsychotic therapy.

Results. It is found that the initial expression level 5HTR2A significantly positively correlated with indices Clinical Global Impression Scale (CGI-S) ($r = 0,732$, $p = 0,001$) and can serve as a biomarker of treatment efficacy of olanzapine.

Conclusion. These results allow us to consider neurotransmission receptors on peripheral blood lymphocytes as potential markers of personalized assessment of the effectiveness of antipsychotic therapy

Key words: schizophrenia spectrum disorder, antipsychotics, lymphocytes, receptor neurotransmission, personalized medicine.

Введение

Современное развитие медицинской науки характеризуется пристальным вниманием к персонализации терапии. В настоящее время персонализированную медицину определяют как «быстро развивающуюся область здравоохранения, основанную на интегрированном, координированном и индивидуальном для каждого пациента подходе к анализу возникновения и течения заболевания» [5]. Понятие биомаркера было предложено в 2001 году Национальным институтом здоровья США. В настоящее время определение биомаркеров заболеваний широко используется во многих областях медицины и составляет основу персонифицированных предиктивных подходов к терапии. Тем не менее, в психиатрии применение биомаркеров крайне редко.

Несмотря на широкий спектр антипсихотических препаратов, повышение безопасности и эффективности терапии психических расстройств остается актуальной проблемой. Психофармакотерапия до настоящего времени остается одной из наиболее сложных областей клинической наркологии и психиатрии, что обусловлено развитием лекарственной резистентности и большим количеством побочных эффектов, снижающих приверженность к терапии и качество жизни психически больных [1]. Различные лекарственные препараты, мишенью действия которых являются нейротрансмиттерные системы, используемые для лечения психических расстройств, зачастую показывают неплохую эффективность при проведении клинических испытаний. Однако, при

введении их в широкую клиническую практику, они оказывались эффективными далеко не для всех пациентов вероятно из-за неоднородности нейрхимических процессов, лежащих в основе развития психических нарушений. Разработка эффективного фармакологического лечения усложняется целым комплексом причин: клиническая гетерогенность; полигенная природа наследования, вклад большого числа генов в риск развития заболевания; изменение генетической пенетрантности, ни у всех носителей аллельных вариантов генов, ассоциированных с риском развития, происходит формирование патологии; эпистатические эффекты; большое количество фенотипов; широкий спектр нейротрансмиттерных систем вовлеченных в патогенезе психических расстройств; нарушение других систем, которые в свою очередь, влияют на функционирование центральной нервной системы [2]. Поэтому, в связи со сложностью и многофакторностью патологии организм каждого человека реагирует индивидуально и проведение какой-то единой стратегии в настоящее время зарекомендовало себя как малоэффективный подход в лечении. Поэтому необходима разработка новых гибких персонализированных подходов терапии пациентов с психическими расстройствами.

С быстрым ростом достижений в области нейробиологии, использование технологий визуализации мозга активно используется для поиска биомаркеров психотических расстройств, ответа на психофармакотерапию, но такой подход пока не имеет широкого распространения из-за высо-

ких временных и финансовых затрат. Ключевой характеристикой различных неврологических и психиатрических расстройств является нейроанатомический и/или функциональный дисбаланс в дофаминовой трансмиссии центральной нервной системы. «Дофамиnergическая» гипотеза является лидирующей как в патогенезе целого спектра психических расстройств, среди которых можно выделить шизофрению и аддиктивные расстройства, относящиеся к категории социально значимых заболеваний, так и в патогенезе нейролептического синдрома и антипсихотик-индуцированных экстрапирамидных нарушений, как негативный побочный эффект лечения данных заболеваний. С открытием эндогенного дофамина в лимфоцитах периферической крови, возникло новое направление научных исследований, рассматривающих иммунные клетки крови как клеточную модель для изучения дисбаланса дофамина при психических и неврологических нарушениях [3]. Двухнаправленное взаимодействие между иммунной и нервной системами представляют значительный интерес как для расшифровки их деятельности, так и для разработки новых терапевтических стратегий [4]. Накапливаются данные, демонстрирующие, что лимфоциты периферической крови могут быть адекватным инструментом при проведении исследований в области психиатрии (рассматривают возможность использования лимфоцитов периферической крови в качестве модели для исследований изменений системы нейротрансмиссии при психических и неврологических нарушениях, в частности, при шизофрении). Так как они могут отражать состояние клеток головного мозга, изменение системы нейротрансмиссии при патологиях ЦНС, а также для мониторинга эффективности и безопасности психофармакотерапии [8]. Мы предполагаем, что показатели рецепторной нейротрансмиссии лимфоцитов, могут быть рассмотрены в качестве биомаркеров прогноза эффективности и безопасности психофармакотерапии, могут лечь в основу разработки персонифицированных подходов к терапии.

Цель исследования — определение уровня экспрессии (мРНК) генов дофаминового рецептора

4 типа (DRD4) и серотонинового рецептора 2A (5HT_{2A}) в лимфоцитах периферической крови у пациентов с расстройством шизофренического спектра и изучить взаимосвязь между уровнем экспрессии изучаемых генов и клиническим ответом на антипсихотическую терапию.

Материалы и методы

В исследование включено 38 пациентов мужского пола с установленным диагнозом расстройство шизофренического спектра согласно критериям МКБ-10: 22 пациента с диагнозом «Шизофрения параноидная» (F20.0), 9 пациентов — с «Острым полиморфным психотическим расстройством без симптомов шизофрении» (F23.0) и 7 пациентов — с «Острым полиморфным психотическим расстройством с симптомами шизофрении» (F23.10). Пациенты находились на стационарном лечении в ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт им. В. М. Бехтерева» Минздрава России и в СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница №1 им. П.П. Кащенко». В соответствии с правилами ICH GCP, пациенты после предъявления в доступной форме информации об исследовании давали письменное согласие на участие в нем. Критериями включения в исследование были европеоидная раса, возраст от 18 до 55 лет, первый психотический эпизод (отсутствие в анамнезе приема антипсихотических препаратов), либо нон-комплаентность не менее 3 месяцев до включения в исследование.

В исследовании применялись следующие психометрические шкалы: шкала оценки позитивных и негативных синдромов — PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale; Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A., 1987); шкала общего клинического впечатления — CGI-S (Clinical Global Impression of Severity) и CGI-I (Clinical Global Impression of Improvement; National Institute of Mental Health, 1970).

Всем пациентам, включенным в исследование, назначался методом рандомизации антипсихотик в режиме монотерапии. В основной группе — антипсихотик второй генерации оланзапин (22 пациента, средний возраст $26,4 \pm 6,2$ лет) в суточной терапевтической дозе 10-20 мг или в группе

сравнения – антипсихотик первой генерации галоперидол (16 пациентов, средний возраст $29,4 \pm 8,1$ лет) в дозе 4,5-30 мг в день. У пациентов, включенных в исследование, допускалось применение бензодиазепинов (феназепам в дозировке до 4 мг/сут). Принимая во внимание значительное снижение качества жизни при развитии ранних нейролептических экстрапирамидных нарушений в исследовании допускалось применение корректоров из группы антихолинергических препаратов (тригексифенидил). Пациенты в изучаемых группах были сопоставимы по антропометрическим и клиническим характеристикам, показатель шкалы PANSS на момент включения в исследование составил $89,53 \pm 13,87$ в основной группе и $87,87 \pm 19,67$ – в группе сравнения ($p = 0,759$).

Для изучения эффективности проводимого лечения и установления корреляционных связей между уровнем экспрессии генов нейротрансмиссии и клиническим ответом на проводимую антипсихотическую терапию психометрическое обследование пациентов и взятие крови осуществлялось в трех точках: до начала психофармакотерапии (Визит 1), через две (14 ± 2 дня) (Визит 2) и четыре недели (28 ± 2 дня) (Визит 3) от начала приема антипсихотика I или II генерации.

Материалом для исследования служила периферическая венозная кровь, забранная в вакуумные пробирки с 0,5 М ЭДТА (рН 8.0) в качестве антикоагулянта. Лимфоциты периферической крови получали центрифугированием (2500 об/мин при 25°C в течение 30 мин) с использованием градиента плотности Фиколла (Ficoll-Paque PLUS; $d = 1,077$; GE Healthcare Life Sciences), доводили до конечной концентрации 2×10^6 кл./мл. Выделение лимфоцитарной мРНК проводилось с использованием наборов Quiagen (Германия) согласно инструкции производителя. Проведение реакции обратной транскрипции осуществлялось с использованием реактивов «Fermentas» (Литва) RevertAid™ cDNA synthesized kit на амплификаторе марки «Bio-Rad Laboratories» (США). Уровень экспрессии генов оценивался методом количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени на термоциклере

C1000 с реакционным модулем CFX96 (BIO-RAD) с использованием флуорогенного зонда TaqMan. Реакцию для каждого образца дублировали как минимум три раза. Дизайн праймеров и зондов, использованных в работе, для генов DRD4, GNB2L1 разработан нами самостоятельно с помощью программы Primer Express™ (Applied Biosystems), для гена HTR2A взят из литературного источника [9].

Для достижения точности результатов, снижения уровня ошибки, ПЦР для двух генов (анализируемый ген (ген-мишень) и эндогенный контроль (ген-референс)) проводили в одной пробирке (Мультиплексная ПЦР), с использованием разных флуорогенных меток (FAM и HEX). Эндогенным контролем служил ген GNB2L1 (guanine nucleotide binding protein (G protein) beta polypeptide 2-like). Данный ген относится к генам «домашнего хозяйства», он не подвержен воздействию антипсихотических препаратов и не задействован в патогенезе психических расстройств. Для определения уровня экспрессии (количества мРНК) был проведен относительный количественный анализ с использованием метода сравнения порогового цикла (Ct) (сравнительный Ct-метод). Количество мишени, нормированное на количество эндогенного контроля по отношению к калибратору определялось по формуле $2^{-\Delta\Delta Ct}$.

Статистическая обработка данных была проведена с использованием статистического пакета программы SPSS версия 21.0 (IBM, USA): сравнение уровня экспрессии между исследуемыми группами, производилось при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни; корреляционные зависимости – критерия корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

При анализе полученных данных не было зарегистрировано различий в уровне экспрессии мРНК изучаемых генов в лимфоцитах периферической крови в основной группе и в группе сравнения, включенных в исследование пациентов, до назначения им антипсихотика (Визит 1) ($p = 0,74$ и $p = 0,25$ для DRD4 и 5HTR2A, соответственно). Следовательно, все обследованные были сопоставимы по антро-

пометрическим и клиническим характеристикам, а также по состоянию функциональной активности изучаемых генов (уровню экспрессии).

Прием антипсихотических препаратов в режиме монотерапии как галоперидола, так и оланзапина влиял на уровень экспрессии генов, но экспрессионный профиль оставался стабильным: уровень мРНК гена 5HTR2A положительно коррелировал с уровнем мРНК гена DRD4. Коэффициент корреляции Спирмена в группе пациентов, принимающих оланзапин, составил - $r = 0,658$, $p = 0,039$; $r = 0,957$, $p = 0,0001$; $r = 0,958$, $p = 0,0001$ для Визита 1, 2 и 3, соответственно (рис. 1). В группе пациентов, получающих галоперидол, данный показатель составил - $r = 0,987$, $p < 0,001$; $r = 0,901$, $p = 0,002$; $r = 0,876$, $p = 0,004$ для Визита 1, 2 и 3, соответственно.

При увеличении экспрессии одного гена пропорционально увеличивался уровень экспрессии другого, и наоборот.

Уровень экспрессии 5HTR2A перед началом антипсихотической терапии (Визит 1) коррелировал с показателями по шкале PANSS (Визит 1) пациентов с расстройством шизофренического спектра двух групп психофармакотерапии и отражал тяжесть заболевания ($r = 0,653$, $p = 0,001$). При проведении антипсихотической терапии корреляция между уровнем мРНК 5HTR2A (Визит 1) и показателями шкалы PANSS (Визит 2 и 3) сохранялась для пациентов, получающих оланзапин в режиме монотерапии ($r = 0,524$, $p = 0,012$; $r = 0,715$, $p = 0,0001$ для Визита 2 и 3 соответственно). Для пациентов, принимавших галоперидол, данная взаимосвязь не регистрировалась. Кроме того, первоначальный уровень экспрессии 5HTR2A значимо положительно коррелировал с показателями шкалы общего клинического впечатления (CGI-S) у пациентов основной группы ($r = 0,732$, $p = 0,001$). Это можно объяснить тем, что именно оланзапин обладает аффинитетом к рецептору серотонина 2A (5-HT_{2A}), галоперидол – антагонист только дофаминовых рецепторов.

В заключение необходимо отметить, что корреляция мРНК для гена DRD2 с выраженностью психических нарушений у пациентов с расстройствами шизофренического спектра была показана

в последние годы несколькими авторами [6, 7]. В нашей работе впервые показано, что эти корреляции сохраняются и для других рецепторов нейротрансмиссии. Дальнейшие исследования рецепторной нейротрансмиссии лимфоцитов периферической крови позволят разработать персонализированный алгоритм назначения антипсихотических препаратов, а также помогут развитию фундаментальных аспектов медицины в области клинической фармакологии и биологической психиатрии: будут способствовать раскрытию патогенетических основ возникновения побочных эффектов и терапевтической резистентности при применении антипсихотических препаратов в клинической практике. Также сопоставление результатов биологических параметров рецепторной нейротрансмиссии лимфоцитов пациентов *in vitro* с клинической оценкой эффективности и безопасности, проводимой терапией антипсихотическими препаратами в перспективе может стать основой для изучения персонализированных основ ответа на психотропные препараты других групп. Аналогичные модели могут быть использованы для многих мультифакторных патологий, вклад в развитие которых вносят многочисленные параметры, которые соответственно в каждом конкретном случае имеют уникальный физиологический статус. Это будет шагом в развитии персонализированной и предиктивной медицине в целом.

Заключение

В исследовании было установлено, что уровень экспрессии 5HTR2A взаимосвязан с выраженностью клинических проявлений психических нарушений при проведении антипсихотической терапии. Уровень экспрессии гена 5HTR2A на лимфоцитах периферической крови у пациентов с расстройствами шизофренического спектра (до начала психофармакотерапии) может служить биомаркером прогноза эффективности оланзапина (коррелирует с клиническим ответом на проводимую терапию). Широкий диапазон вариабельности клинической эффективности антипсихотиков демонстрирует актуальность оптимиза-

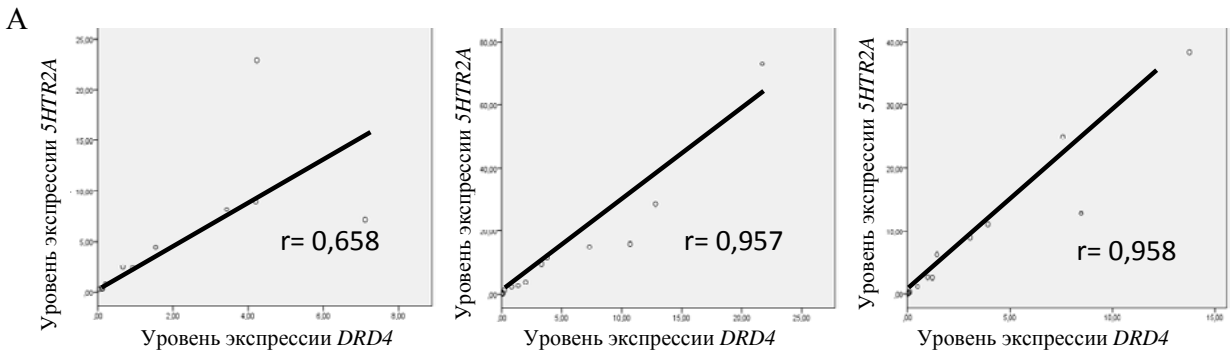
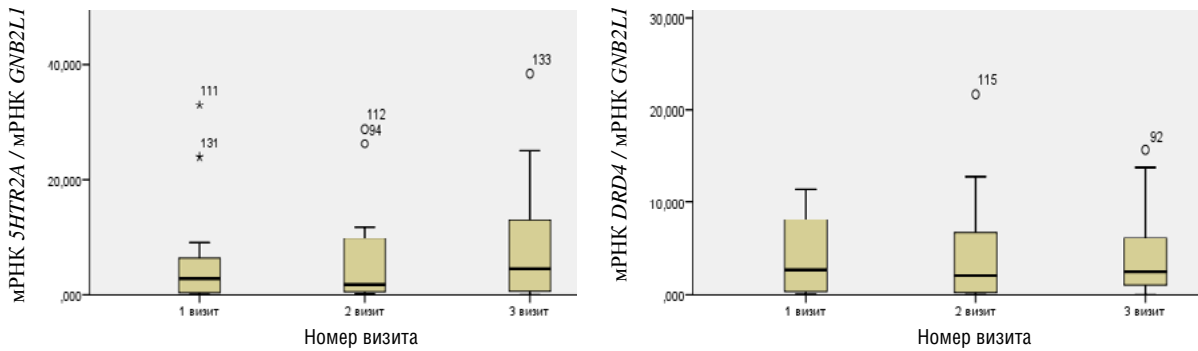


Диаграмма рассеивания. Положительная линейная корреляция между м РНК генов DRD4 и 5HT2A, значима на уровне 0,01. r – коэффициент корреляции Спирмена.



Б Уровень экспрессии исследуемых генов на фоне терапии оланзапином

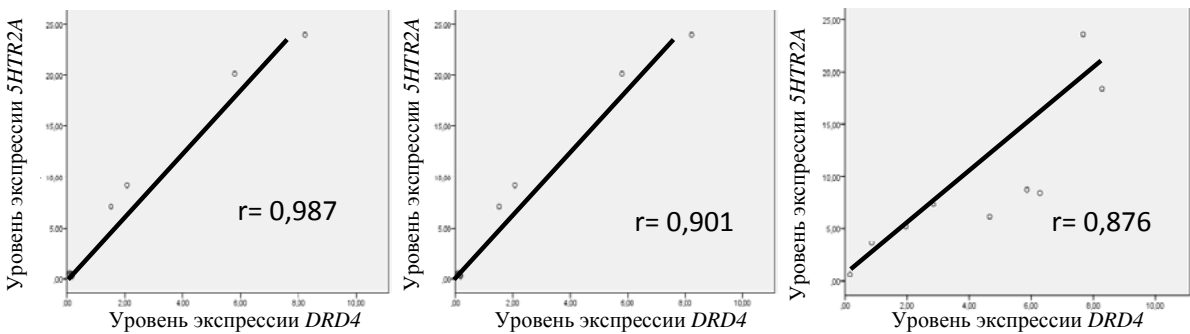
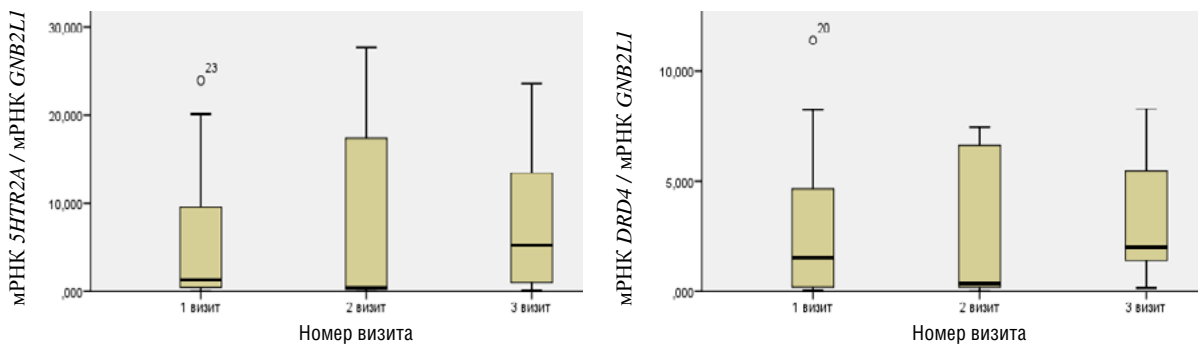


Диаграмма рассеивания. Положительная линейная корреляция между м РНК генов DRD4 и 5HT2A, значима на уровне 0,01. r – коэффициент корреляции Спирмена.



Уровень экспрессии исследуемых генов на фоне терапии

Рис. 1. Экспрессионный профиль генов DRD4 и 5HT2A на фоне антипсихотической терапии у пациентов с расстройством шизофренического спектра. А – монотерапия оланзапином; Б – монотерапия галоперидолом.

ции назначения данных препаратов на введении в клиническую практику персонифицированного подхода с учетом индивидуальных параметров рецепторов нейротрансмиссии лимфоцитов.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №14-15-00904).

Литература

1. Мосолов С.Н. Биологические методы терапии психических расстройств. – Доказательная медицина. – М., 2012. – 1080 с.
2. Bell R.L., Franklin K.M., Hauser S.R., Zhou F.C. Introduction to the special issue "Pharmacotherapies for the treatment of alcohol abuse and dependence" and a summary of patents targeting other neurotransmitter systems // *Recent Pat CNS Drug Discov.* – 2012. – Vol.7, №2. – P. 93-112.
3. Bergquist J., Silberring J. Identification of catecholamines in the immune system by electrospray ionization mass spectrometry // *Rapid Commun. Mass Spectrom.* – 1998. – Vol.12, №11. – P. 683-688.
4. Buttarelli F.R., Fanciulli A., Pellicano C., Pontieri F.E. The dopaminergic system in peripheral blood lymphocytes: from physiology to pharmacology and potential applications to neuropsychiatric disorders // *Current Neuropharmacology.* – 2011. – Vol.9. – P. 278-288.
5. Chan I.S., Ginsburg G.S. Personalized medicine: progress and promise // *Annu Rev. Genomics Hum. Genet.* – 2011. – Vol.12. – P. 217-244.
6. Cui Y., Prabhu V., Nguyen T.B., Yadav B.K., Chung Y.C. The mRNA Expression Status of Dopamine Receptor D2, Dopamine Receptor D3 and DARPP-32 in T Lymphocytes of Patients with Early Psychosis // *Int. J. Mol. Sci.* – 2015. – Vol.16, №11. – P. 26677-26686.
7. Liu L., Yuan G., Cheng Z., Zhang G., Liu X., Zhang H. Identification of the mRNA expression status of the dopamine D2 receptor and dopamine transporter in peripheral blood lymphocytes of schizophrenia patients // *PLoS One.* – 2013. – Vol.8, №9. – P.1-6.
8. Morag A., Kirchheiner J., Rehavi M., Gurwitz D. Human lymphoblastoid cell line panels: novel tools for assessing shared drug pathways // *Pharmacogenomics.* – 2010. – Vol.11, №3. – P. 327-340.

// *Pharmacogenomics.* – 2010. – Vol.11, №3. – P. 327-340.

9. Smith R.M., Papp A.C., Webb A. Multiple regulatory variants modulate expression of 5-hydroxytryptamine 2A receptors in human cortex // *Biol. Psychiatry.* – 2013. – Vol.73, №6. – P. 546-554.

References

1. Mosolov S.N. Biological methods of treatment of mental disorders. – Evidence-based medicine. – M., 2012. – 1080 p.
2. Bell R.L., Franklin K.M., Hauser S.R., Zhou F.C. Introduction to the special issue "Pharmacotherapies for the treatment of alcohol abuse and dependence" and a summary of patents targeting other neurotransmitter systems // *Recent Pat CNS Drug Discov.* – 2012. – Vol.7, №2. – P. 93-112.
3. Bergquist J., Silberring J. Identification of catecholamines in the immune system by electrospray ionization mass spectrometry // *Rapid Commun. Mass Spectrom.* – 1998. – Vol.12, №11. – P. 683-688.
4. Buttarelli F.R., Fanciulli A., Pellicano C., Pontieri F.E. The dopaminergic system in peripheral blood lymphocytes: from physiology to pharmacology and potential applications to neuropsychiatric disorders // *Current Neuropharmacology.* – 2011. – Vol.9. – P. 278-288.
5. Chan I.S., Ginsburg G.S. Personalized medicine: progress and promise // *Annu Rev. Genomics Hum. Genet.* – 2011. – Vol.12. – P. 217-244.
6. Cui Y., Prabhu V., Nguyen T.B., Yadav B.K., Chung Y.C. The mRNA Expression Status of Dopamine Receptor D2, Dopamine Receptor D3 and DARPP-32 in T Lymphocytes of Patients with Early Psychosis // *Int. J. Mol. Sci.* – 2015. – Vol.16, №11. – P. 26677-26686.
7. Liu L., Yuan G., Cheng Z., Zhang G., Liu X., Zhang H. Identification of the mRNA expression status of the dopamine D2 receptor and dopamine transporter in peripheral blood lymphocytes of schizophrenia patients // *PLoS One.* – 2013. – Vol.8, №9. – P.1-6.
8. Morag A., Kirchheiner J., Rehavi M., Gurwitz D. Human lymphoblastoid cell line panels: novel tools for assessing shared drug pathways // *Pharmacogenomics.* – 2010. – Vol.11, №3. – P. 327-340.

9. Smith R.M., Papp A.C., Webb A. Multiple regulatory variants modulate expression of 5-hydroxytryptamine 2A receptors in human cortex // *Biol. Psychiatry*. – 2013. – Vol.73, №6. – P. 546-554.

Сведения об авторах

Насырова Регина Фаритовна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения биологической терапии психически больных, ФГБУ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт имени В.М. Бехтерева МЗ РФ.

Адрес: 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д.3; тел.: (812)6700220; e-mail: reginaf@bekhterev.ru.

Тараскина Анастасия Евгеньевна – кандидат биологических наук, заведующая лабораторией молекулярной биологии, ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова МЗ РФ; старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека, Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», ФГБУ Петербургский институт ядерной физики имени Б.П. Константинова; научный сотрудник отделения биологической терапии психически больных, ФГБУ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт имени В.М. Бехтерева МЗ РФ.

Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д.6/8; тел.: (812)3386723; e-mail: ataraskina@mail.ru.

Сосин Дмитрий Николаевич – младший научный сотрудник отделения биологической терапии психически больных, ФГБУ Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт имени В.М. Бехтерева МЗ РФ.

Адрес: 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д.3; тел.: (812)6700220; e-mail: sosin.dmitriy@gmail.com.

Сосина Кристина Анатольевна – аспирант, ФГБУ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт имени В.М. Бехтерева МЗ РФ.

Адрес: 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д.3; тел.: (812)6700220; e-mail: kristinasosina89@gmail.com.

Ершов Евгений Евгеньевич – заведующий отделением №7, СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница №1 им. П.П. Кащенко»

Адрес: Ленинградская область, Гатчинский р-н, село Никольское, ул. Меньковская, д. 10; тел.: (81371)56286; e-mail: e.e.ershov@mail.ru.

Заботина Анна Михайловна – научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека, Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», ФГБУ Петербургский институт ядерной физики имени Б.П. Константинова; научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии, ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова МЗ РФ.

Адрес: 188300, Ленинградская область, г. Гатчина, Орлова роща; тел.: (81371) 46093; e-mail: a.zabotina@gmail.com.

Грунина Мария Николаевна – научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека, Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», ФГБУ Петербургский институт ядерной физики имени Б.П. Константинова.

Адрес: 188300, Ленинградская область, г. Гатчина, Орлова роща; тел.: (81371) 46093; e-mail: by2306@mail.ru.

Крупницкий Евгений Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела наркологии, ФГБУ Санкт-

Петербургский научно-исследовательский институт имени В.М. Бехтерева МЗ РФ, руководитель лаборатории клинической фармакологии аддиктивных состояний института фармакологии имени А.В. Вальдмана, ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова МЗ РФ.

Адрес: 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3; тел.: (812)6700220; e-mail: kruenator@gmail.com.

Authors

Nasyrova Regina Faritovna – MD, PhD, Dr.Med.Sci., Leading Researcher, Department of biological therapy mental disorders, St. Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute.

Address: 192019, Saint-Petersburg, ul. Bekhterev, d. 3; phone: 8 (812)6700220; e-mail: reginaf@bekhterev.ru.

Taraskina Anastasiya Evgen'evna – Ph.D., Chief, Laboratory of Molecular Biology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; senior scientific collaborator, Laboratory of Molecular Human Genetics, National Research Centre «Kurchatov Institute» B.P. Konstantinov, Petersburg Nuclear Physics Institute; scientific collaborator, Department of Biological Therapy Mental Illness, Saint Petersburg Psychoneurological Scientific Research Institute named after Bekhterev

Address: 197022, Saint-Petersburg, L'va Tolstogo str. 6/8; phone: 8 (812)3386723; e-mail: ataraskina@mail.ru.

Sosin Dmitry Nikolaevich – Scientific Collaborator, Department of biological therapy mental disorders, St. Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute

Address: 192019, Saint-Petersburg, ul. Bekhterev, d. 3; phone: 8 (812)6700220; e-mail: sosin.dmitriy@gmail.com.

Sosina Kristina Anatol'evna - Postgraduate Student, Department of neurological diseases, St. Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute

Address: 192019, Saint-Petersburg, ul. Bekhterev, d. 3; phone: 8 (812)6700220; e-mail: kristinasosina89@gmail.com.

Ershov Evgeny Evgenyevich – Chief of Department №7; Saint Petersburg Psychiatric Hospital №1 named after P.P. Kaschenko.

Address: Leningrad region, Gatchina district, s. Nikolskoye, ul. Menkovskaya, d. 10; phone: + 7 (81371)56286; e-mail: e.e.ershov@mail.ru.

Zabotina Anna Mikhailovna – Scientific Collaborator, Laboratory of Molecular Human Genetics, National Research Centre «Kurchatov Institute» B.P. Konstantinov, Petersburg Nuclear Physics Institute; scientific collaborator, Laboratory of Molecular Biology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Address: 188300, Orlova Roscha, Gatchina, Leningrad district; phone: 8 (81371) 46093; e-mail: a.zabotina@gmail.com.

Grunina Maria Nikolayevna – Scientific Collaborator, Laboratory of Molecular Human Genetics, National Research Centre «Kurchatov Institute» B.P. Konstantinov, Petersburg Nuclear Physics Institute.

Address: 188300, Orlova Roscha, Gatchina, Leningrad district; phone: 8 (81371) 46093; e-mail: by2306@mail.ru.

Krupitsky Evgeny Mikhailovich – M.D., Ph.D., Dr.Med.Sci., Professor, Chief, Department of Addictions, St. Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute; Chief, Laboratory of Clinical Pharmacology of Addictions, Valdman Institute, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Address: 192019, Saint-Petersburg, ul. Bekhterev, d. 3; phone: 8(812)6700220; e-mail: kruenator@gmail.com.