©Коллектив авторов

ВЛИЯНИЕ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА РЕЦЕПТОРЫ МОНОАМИНОВ МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ: АФФИНИТЕТ-СЦЕПЛЕННЫЙ МЕХАНИЗМ

А.Е. Тараскина[1,2,3]*, А.М. Заботина[1,2], Р.Ф. Насырова[3], Д.Н. Сосин[3], К.А. Сосина[3], Е.Е. Ершов[4], М.Н. Грунина[1], Е.М. Крупицкий[3]

[1]Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова
Национального исследовательского центра "Курчатовский институт",
188300, Гатчина, Ленинградская область, мкр. Орлова Роща, д. 1; эл. почта: ataraskina@mail.ru
[2]Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург
[3]Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии
имени В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург
[4]Санкт-Петербургская городская психиатрическая больница №1 имени П.П. Кащенко, Санкт-Петербург

Шизофрения – наиболее серьёзное превалирующее психическое заболевание, характеризующееся дисбалансом нейроиммунного гомеостаза, и нуждающееся в антипсихотической фармакокоррекции. Одними из ключевых нейромедиаторов, обеспечивающих нейроиммунные взаимодействия в организме человека, являются моноамины. Мы предположили, что количество рецепторов моноаминов мононуклеарных клеток периферической крови может быть ассоциировано с цитокиновым профилем пациента и быть ключевым звеном механизма коррекции психического статуса при антипсихотической терапии. В ходе работы была определена продукция цитокинов (IL-6, IL-1β и TGF-β) в сыворотке крови и количество рецепторов: серотонинового 5-HT_{2A} и дофаминовых рецепторов 1, 2 и 3 типа на мононуклеарных клетках на фоне терапии оланзапином и галоперидолом у пациентов с первым психотическим эпизодом расстройств шизофренического спектра. Впервые показано, что при терапии антипсихотиками происходит снижение количества рецепторов моноаминов на клетках периферического русла, ассоциированных с аффинитетом применяемого препарата. Продукция цитокинов у изучаемых пациентов превышала референсные значения. Антипсихотик-сцепленное изменение продукции TGF-β на фоне терапии, вероятно, связано с редукцией различных рецепторов моноаминов. Взаимосвязь между психопатологическим статусом и количеством белка рецептора $5HT_{2A}$ позволяют предложить данный показатель в качестве биомаркера персонифицированного назначения антипсихотической терапии.

Ключевые слова: рецепторы моноаминов, мононуклеарные клетки периферической крови, цитокины, расстройства шизофренического типа, галоперидол, оланзапин

DOI: 10.18097/PBMC20186402201

ВВЕДЕНИЕ

Моноамины (дофамин, норадреналин, серотонин, гистамин), задействованные также в активации иммунного ответа, дифференцировке лимфоидных клеток и в других функциях организма [1-7], являются ключевыми нейромедиаторами (нейрогормонами), обеспечивающими межклеточные взаимодействия.

В настоящее время представление о заболеваниях мозга редко ограничивается только ментальными симптомами. Нейробиология психопатологий указывает на критическую роль иммунной стимуляции: посредством её изменяется уровень нейротрансмиттеров и их метаболитов, активируется кенурениновый путь метаболизма триптофана, запускаются нейродегенеративные процессы [8, 9]. Снижение когнитивных функций, проявление психопатологических симптомов ассоциированы как с системным воспалением и активацией микроглии, так и с различными воспалительными процессами на периферии, индуцирующими, в свою очередь, симптомы психиатрических расстройств. При этом активация микроглии в ЦНС не синонимична увеличению маркеров воспаления в периферическом русле [10-12].

Шизофрения – наиболее серьёзное превалирующее психическое заболевание, поражающее 0,5-1% мировой популяции, характеризующееся хроническим течением и нуждающееся в фармакокоррекции [13]. Препаратами терапии шизофрении являются антипсихотические средства с различной химической структурой и различными "мишенями" воздействий. В отличие от типичного профиля своих предшественников (антагонистов дофаминовых рецепторов), атипичные антипсихотики влияют на комплекс моноаминергических рецепторов, включая серотониновые рецепторы, с меньшим антагонистическим эффектом к рецепторам дофамина [14].

Больные с расстройствами шизофренического спектра характеризуются повреждением иммунного ответа Т хелперов (Th) 1 типа, доминированием Th17 фенотипа, повышенным системным производством провоспалительных цитокинов, нарушением метаболизма моноаминов плазмы, гипердофаминергической активностью [6, 11, 15-18].

* - адресат для переписки

В настоящее время эффект антипсихотической терапии на иммунологические параметры изучен плохо. С одной стороны, показано, что антипсихотики оказывают противовоспалительное действие, связанное с нормализацией общего психического состояния, с другой – развитие негативных побочных эффектов терапии, таких как набор веса, ассоциировано с активизацией провоспалительных процессов [19, 20].

В связи с ограничениями изучения параметров ЦНС, в первую очередь, из-за отсутствия доступа к тканям мозга, патогенезом психических патологий, включающим в себя и нейроиммунные дисфункции периферического русла, системным действием антипсихотиков, мононуклеарные клетки периферической крови (МКПК) в настоящее время рассматривают как наиболее оптимальную суррогатную модель изучения различных нейропсихических заболеваний и мониторинга фармакологической терапии [21].

Исходя из положения, что цитокины функционально тесно взаимосвязаны с активностью моноаминергических нейромедиаторных систем, целью нашего исследования было сочетанное определение продукции провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1β), активированного TGF-β1 и количества рецепторов серотонина 2A ($5HTR_{2A}$), дофамина 1, 2 и 3 типа (DRD1, DRD2 и DRD3) на МКПК. Мы предполагаем, что эти показатели помогут охарактеризовать нейроиммунные взаимодействия в периферическом русле при терапии антипсихотическими препаратами пациентов с первым психотическим эпизодом и быть ключевым звеном механизма коррекции психического статуса.

МЕТОДИКА

В исследование было включено 60 пациентов мужского пола, европеоидной расы, славянской внешности, постоянно проживающих на территории Северо-Западного региона России, не связанные между собой узами родства, с первым психотическим эпизодом в актуальном психическом состоянии с диагнозом расстройство шизофренического спектра (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. Возраст пациентов варьировал от 18 до 53 лет, средний индекс массы тела (ИМТ) – 23,0±3,93 кг/м^2 (при установленной норме 18,5 кг/м^2 - 24,99 кг/м^2). Пациенты в период обследования находились на стационарном лечении в отделении первого психотического эпизода СПб ГБУЗ “ПБ №1 им. П.П. Кащенко” с июня 2014 по апрель 2016 года. В соответствии с правилами ICH GCP, пациенты после предъявления в доступной форме информации об исследовании давали письменное согласие на участие в нём. Исследование проведено в соответствии с этическими положениями Хельсинской декларации и Национальным стандартом Российской Федерации “Надлежащая клиническая практика” ГОСТ Р52379-2005.

Путём рандомизации пациенты были отнесены к одной из двух групп терапии: оланзапин (атипичный антипсихотик) (n=30) и галоперидол (препарат типичного действия) (n=30). Психокоррекция проводилась в режиме монотерапии. Суточная доза препарата для пациентов с терапией оланзапином составила 18,5±3,9 мг/день, галоперидолом – 19,8±5,6 мг/день. Статистически значимых различий в демографических характеристиках и ИМТ между группами, различными по фармакотерапии, не обнаружено (p=0,166, непарный t-тест Стьюдента, с двумя степенями свободы).

Клинико-психопатологическую оценку состояния пациентов проводили на основании диагностических критериев МКБ-10, психометрическую оценку – с использованием стандартизированных шкал: шкалы оценки позитивных и негативных синдромов – PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), и её подшкал, характеризующих позитивные нарушения, негативные нарушения, общепсихотические симптомы, симптомы подшкалы тревога/депрессия [20].

Психометрическое обследование пациентов, оценку продукции провоспалительных цитокинов и определение рецепторного пула нейротрансмиссии лимфоцитов периферической крови осуществляли в двух временных точках: до начала приёма антипсихотических препаратов (в актуальном психозе) и через месяц (28±2 дня) терапии.

Материалом для исследования служила периферическая венозная кровь, забранная в вакуумные пробирки с активатором свертывания для исследования сыворотки и пробирки с 0,5 М ЭДТА (pH 8,0) в качестве антикоагулянта для анализа рецепторного пула мононуклеарных клеток. Для получения чистой фракции сыворотки пробирку с активатором свертывания центрифугировали не менее 10 мин при 1500 *g*. Мононуклеарные клетки периферической крови (МКПК) отделяли центрифугированием с использованием градиента плотности Фиколл-верографин (GE Healthcare Life Sciences), отмывали 0,01 М фосфатно-солевым буфером (pH 7,3-7,5) и доводили до конечной концентрации 2×10^6 клеток/мл. Полученную сыворотку и МКПК аликвотировали и хранили при -86°C до проведения всех экспериментов.

Получение белковых экстрактов

Белковая фракция была получена путем лизиса лимфоцитарных клеток в буфере, содержащем 1% Triton X-100, 0,5% дезоксихолата натрия, 0,1% SDS, 150 мМ NaCl, 50 мМ Tris (pH 8,0) и смесь ингибиторов протеаз (#P8340, “Sigma-Aldrich”, Германия), в течение 20-30 мин на льду, и очищена центрифугированием при 10000 об/мин 15 мин при 4°C (центрифуга Eppendorf 580R, ротор FA-45-30-11). Концентрация общего белка выделенной фракции оценивалась с помощью Pierce BCA Protein Assay Kit (“Thermo Scientific”, США).

Иммуноферментный анализ

Определение количества исследуемых рецепторов на МКПК и оценку цитокинового профиля проводили с помощью метода иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов ELISA kit (“Cloud-Clone Corp.”, США) согласно инструкции производителя. Количественное определение белка рецепторов нейротрансмиссии осуществляли в 20 мг общей белковой фракции лимфоцитов; результаты представлены в нг/мг клеточного лизата. Концентрацию исследуемых цитокинов (IL-6, IL-1β и TGF-1β) определяли в 100 мкл сыворотки и выражали в пг/мл. Активацию латентного TGF-1β в иммуноактивную форму осуществляли 1 M HCl с последующей нейтрализацией 1,2 M NaOH / 0,5 M HEPES.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ проводили с использованием пакета программы SPSS версия 21 (“IBM”, США). Для проверки статистических гипотез о виде распределения использовали W-тест Шапиро-Уилка. Так как изучаемые переменные (количество белка и концентрация цитокинов) имели существенное отклонение от нормального распределения, сравнение показателей проводили при помощи непараметрических критериев: между группами, различающимися по фармакотерапии, – критерия Манна-Уитни, между визитами внутри исследуемой группы – двухфакторного дисперсионного анализа Фридмана; корреляционные зависимости – критерия корреляции Спирмена. Уровень значимости для всех использованных критериев – $p<0,05$. Показатели среднего представлены в виде медианы и нижнего и верхнего квартилей (Lq÷Hq).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на то, что все классы дофаминовых рецепторов экспрессируются на иммунных клетках и оказывают вклад в регуляцию как врождённого, так и приобретённого иммунного ответа, DRD1 и DRD3 можно отнести к числу ключевых рецепторов дофамина, посредников регуляции Т-клеточного опосредованного ответа и продукции цитокинов. Специфическая активация DRD3 эффекторных Т-клеток инициирует продукцию IFN-γ, Th1 подобный ответ и Т-клеточную миграцию, тогда как стимуляция DRD1 Т-регуляторных клеток, ингибирует продукцию IL-10 и TGF-β, тем самым ослабляя их супрессивную активность в отношении Th [4, 6, 12]. Среди рецепторов серотонина важную роль в поляризации CD4+ Т-клеток в сторону Th17 и повышении выработки IL-6 отводят 5-HTR_{2A} [23, 24].

Ранее мы показали, что среди здоровых доноров и пациентов с синдромом алкогольной зависимости можно выделить фенотипы людей с высоким и низким содержанием рецепторов дофамина на МКПК [25], подобные широкие межиндивидуальные различия были зарегистрированы в настоящем исследовании для пациентов с расстройствами шизофренического спектра.

В ходе исследования впервые показано дифференциальное влияние антипсихотической терапии (в зависимости от препарата) на рецепторный профиль моноаминов лимфоцитов периферической крови пациентов с расстройствами шизофренического спектра, вероятно, ассоциированное с фармакологическим действием применяемого антипсихотика (рис. 1). Механизм фармакологического действия галоперидола, в основном, связан с блокадой дофаминовых рецепторов, тогда как оланзапин, являясь атипичным препаратом и обладая антагонизмом к большинству моноаминергических рецепторов, характеризуется наиболее выраженным сродством и активностью в отношении $5HT_{2A}$ рецепторов серотонина. По результатам нашего исследования терапия галоперидолом приводила к снижению количества рецепторов дофамина с 3,83 (1,13÷5,79) нг/мг до 0,65 (0,02÷2,07) нг/мг белка клеточного лизата для DRD1 и с 0,9 (0,37÷1,64) нг/мг до 0,69 (0,24÷1,04) нг/мг для DRD3 ($p=0,001$ и 0,083, соответственно), тогда как приём оланзапина приводил к редукции количества рецептора серотонина 5-HT_{2A} с 7,82 (5,16÷10,00) нг/мг до 3,99 (2,30÷6,39) нг/мг белка клеточного лизата ($p<0,0001$). Фармакологическая коррекция психического состояния антипсихотиками (как галоперидолом, так и оланзапином) практически не оказывала влияния на количество рецепторов дофамина DRD2 на мембране МКПК.

Рецепторы дофамина подразделяют на два класса: Д1 (DRD1, DRD5) и Д2 (DRD2, DRD3 и DRD4) рецепторы. DRD1 – наиболее широко распространённый рецептор Д1 нейронов головного мозга и высоко экспрессирующийся в периферических органах. Среди Д2 рецепторов DRD2, имея самую высокую концентрацию в ЦНС, в периферических органах, в том числе и в лимфоцитах периферической крови, представлен на порядок в меньших количествах по сравнению с рецепторами DRD3 и DRD4, составляющими наибольшую относительную долю Д2 рецепторов МКПК (данные разных авторов колеблются) [25-27]. По всей вероятности, именно из-за низкой представленности DRD2 на лимфоцитах периферической крови, антипсихотическая терапия не оказывала влияния на их экспрессию на МКПК.

Уровень секреции цитокинов в стадии острого психоза (до начала фармакологической коррекции) у пациентов с расстройствами шизофренического спектра превышал референсные значения здоровых доноров и составил (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) (рис. 2).

Ранее было показано, что повышенная продукция цитокинов IL-6, IL-1β и TGF-β, ассоциированная с первым психотическим эпизодом, нормализовалась при проведении антипсихотической терапии, в частности рисперидоном [19, 20]. В ходе нашего исследования терапия в течение 4-х недель как галоперидолом, так и оланзапином незначительно влияла на уровень IL-1β, IL-6 и TGF-β1 в сыворотке крови. При этом из-за разнонаправленного действия антипсихотиков I и II поколения на продукцию TGF-β1 между показателями данного цитокина

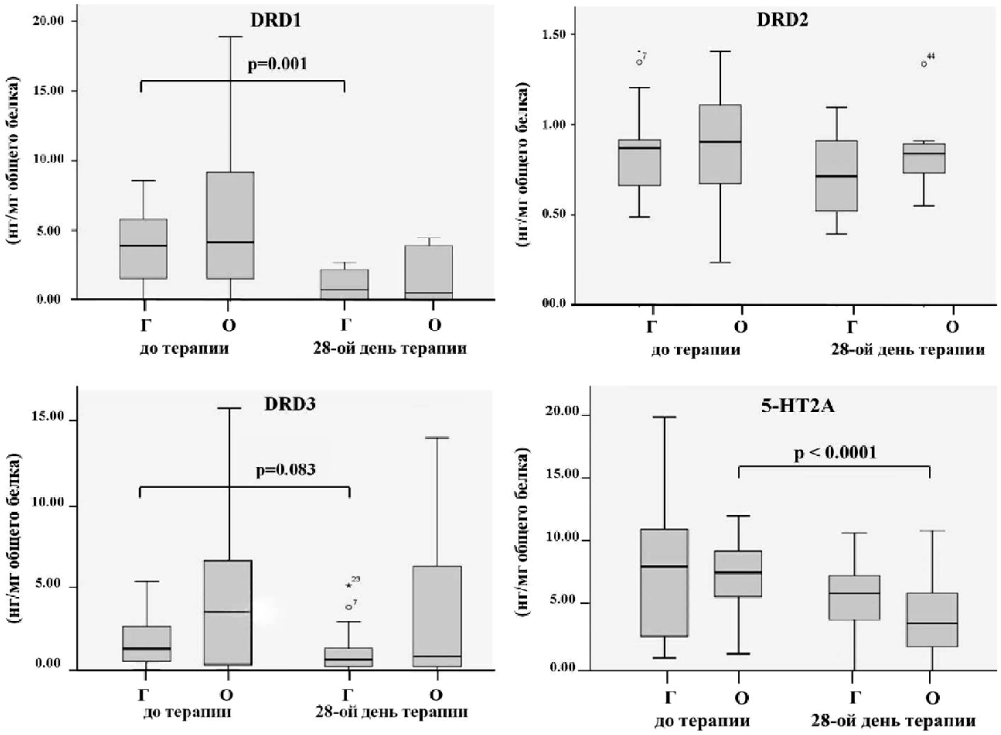

Рисунок 1. Количество белка рецепторов нейротрансмиссии на МКПК у пациентов с расстройствами шизофренического спектра на фоне антипсихотической терапии (Г - галоперидолом, О - оланзапином). Терапия галоперидолом приводит к статистически достоверному снижению количества рецепторов дофамина DRD1 и DRD3, когда как прием оланзапина ассоциирован с редукцией количества рецептора серотонина 5-HT_{2A}, что, по всей видимости, связано с фармакологическим действием препарата.

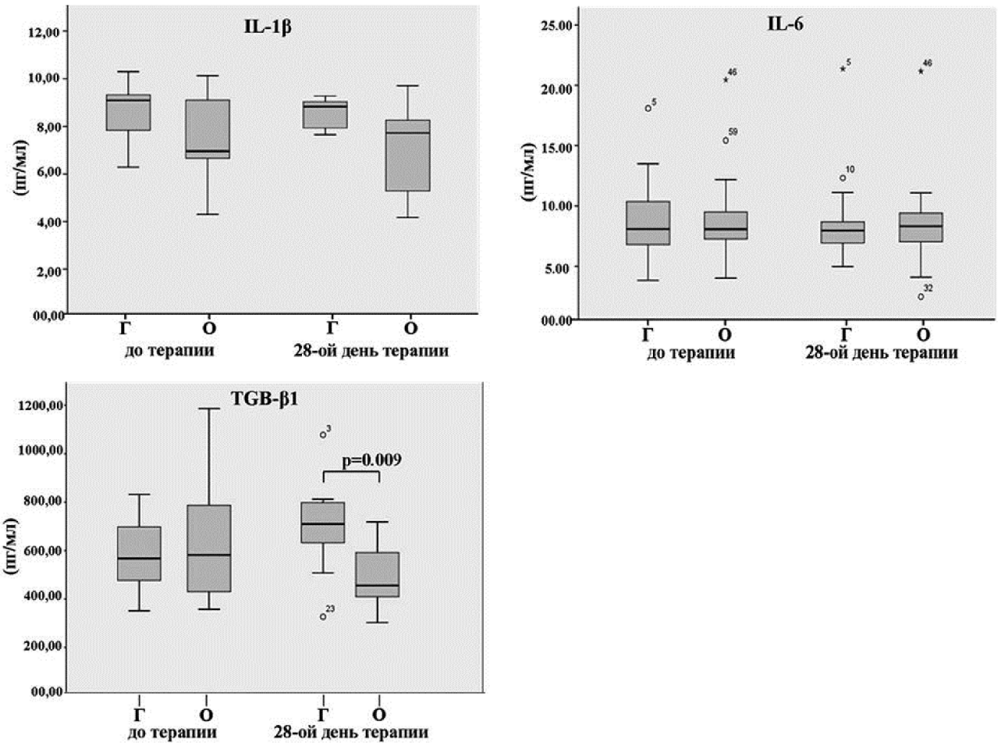

Рисунок 2. Концентрация интерлейкинов (IL)-1β, IL-6 и трансформирующего ростового фактора (TGF)-β1 в сыворотке крови у пациентов с расстройствами шизофренического спектра на фоне антипсихотической терапии (Г - галоперидолом, О - оланзапином). Достоверных изменений концентраций цитокинов на фоне действия антипсихотических препаратов не обнаружено; между показателями TGF-β1 пациентов групп, различающихся по фармакотерапии, зарегистрированы статистически достоверные различия.

пациентов групп, различающихся по фармакотерапии, достигались статистически достоверные различия (p=0,009) (рис. 2).

Незначительные перестройки в профилях провоспалительных цитокинов можно объяснить коротким сроком наблюдения пациентов, недостаточным для нормализации иммунного ответа и, возможно, препаратами терапии. Увеличение TGF-β в сыворотке крови на фоне терапии галоперидолом, вероятно, связано с достоверным снижением DRD1, промотирующих ингибирование синтеза цитокинов супрессии Т-клеточного ответа, тогда как терапия оланзапином практически не влияла на количество DRD1 и сопровождалась понижением продукции TGF-β.

Перестройки рецепторного профиля МКПК под действием антипсихотической терапии участвуют, по всей видимости, в механизме нормализации иммунного статуса. Определенно доказана роль рецепторов моноаминов в модулировании продукции цитокинов эффекторными CD4+ Т-клетками [5, 23, 24], но проведённый в данной работе анализ моноаминергических рецепторов на всей популяции МКПК не позволяет сделать однозначных выводов.

При оценке динамики психического состояния пациентов на фоне терапии как галоперидолом, так и оланзапином наблюдался положительный ответ на терапию: достоверное снижение общего рейтинга по PANSS у пациентов двух групп, различающихся по фармакокоррекции (p<0,001), реализованное в большей степени за счёт редукции показателей позитивной симптоматики и общих психопатологических синдромов – для оланзапина и показателей позитивной симптоматики – для галоперидола (таблица).

При изучении взаимосвязи психопатологического статуса с количественными показателями рецепторного профиля иммунных клеток до начала терапии были установлены корреляционные зависимости между уровнем белка $5HTR_{2A}$ на МКПК и показателями шкал PANSS общих психопатологических синдромов и негативной симптоматики (p<0,05). Полученные результаты позволяют предложить данный показатель в качестве дополнительного биомаркера характеристики психопатологической симптоматики у пациентов с первым психотическим эпизодом. Пациентам с высокой концентрацией $5HTR_{2A}$ возможно рекомендовать терапию атипичными антипсихотическими препаратами, более эффективными в отношении негативных симптомов. При воздействии как галоперидолом, так и оланзапином взаимосвязь психического статуса с представленностью $5HTR_{2A}$ на иммунных клетках периферического русла утрачивалась за счёт различного аффинитета изучаемых антипсихотиков к аминергическим рецепторам и независимой динамики редукции подшкал PANSS. Для других изученных рецепторов моноаминов корреляций их экспрессии на МКПК с психопатологическим статусом пациентов установлено не было.

Несмотря на установленную причинно-следственную ассоциацию между уровнем провоспалительных цитокинов и развитием острых психозов, в том числе расстройств шизофренического спектра [10, 15-17], наличие корреляционных связей между концентрациями сывороточных цитокинов и выраженностью психотических симптоматик (позитивной, негативной, общей психопатологической) остаётся спорным вопросом [11]. По всей видимости, это связано с гетерогенностью дизайна проводимых исследований (одномоментное / лонгитюдное), клинического статуса пациента (первый психотический эпизод, острый рецидив, резистентность к антипсихотической терапии), фармакотерапевтического фона (до начала терапии, продолжительности антипсихотического воздействия, выбора препарата).

В ходе нашего исследования на 28-й день терапии галоперидолом выявлены корреляционные взаимосвязи с показателями подшкал PANSS, отражающих выраженность негативных и общих психопатологических симптомов, с количеством продукции IL-1β в сыворотке крови. Отсутствие подобной корреляции при терапии оланзапином, вероятно, определяется гетерогенностью терапевтического действия типичных и атипичных нейролептиков на различные домены психотической симптоматики. То есть высокая концентрация IL-1β соотносилась с показателями психического здоровья, менее подвергнутыми коррекции антипсихотической терапией.

Таблица. Показатели шкалы PANSS на фоне антипсихотической терапии

	галоперидол		оланзапин	
	до терапии	28-ой день терапии	до терапии	28-ой день терапии
PANSS шкала Р	24,0 (21,0-26,0)	13,5 (11,0-16,0)	21,0 (16,0-24,0)	12,0 (10,0-16,0)
PANSS шкала Н	24,0 (19,0-30,0)	22,5 (16,0-27,0)	25,0 (19,0-28,0)	20,0 (14,0-24,5)
PANSS шкала О	43,5 (37,5-50,3)	36,5 (25,5-43,0)	39,0 (35,0-51,0)	32,0 (23,5-35,0)
PANSS общий балл	93,0 (79,0-103,8)	72,0 (58,0-86,3)	84,0 (72,0-102,0)	63,0 (49,5-74,0)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Впервые показано, что при терапии антипсихотиками расстройств шизофренического спектра происходит редукция рецепторов моноаминов на МКПК, ассоциированных с аффинитетом применяемого препарата, что, по всей видимости, является механизмом нормализации иммунного статуса, но для подтверждения данной гипотезы необходимо изучение моноаминергических рецепторов на отдельных субпопуляциях лимфоцитов. Взаимосвязь между психопатологическим статусом и количеством белка рецептора $5HT_{2A}$ позволяют предложить данный показатель в качестве биомаркера персонифицированного назначения антипсихотической терапии.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при поддержке Российского Научного Фонда (грант №14-15-00904).

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

К данной статье приложены дополнительные материалы, свободно доступные в электронной версии (http://dx.doi.org/10.18097/PBMC20186402201) на сайте журнала.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Consentino M., Fietta A.M., Ferrari M., Rasini E., Bombelli R., Carcano E., Saporiti F., Meloni F., Marino F., Lecchini S.* (2007) Blood, **109**(2), 632-642.
2. *Ferreira T.B., Kasahara T.M., Barros P.O., Vieira M.M.M., Bittencourt V.C.B., Hygino J., Andrade R.M., Linhares U.C., Andrade A.F., Bento C.A.* (2011) J. Neuroimmunol., **238**, 58-66.
3. *Лычкова А.Э., Пузиков А.М.* (2014) Успехи физиологических наук, **45**(4), 69-88.
4. *Pacheco R., Contreras F., Zouali M.* (2014) Front. Immunol., **5**(117), 1-17.
5. *Levite M.* (2016) Acta Physiol., **216**, 42-89.
6. *Fernandez-Eqea E., Vertes P.E., Flint S.M., Turner L., Mustafa S., Hatton A., Smith K.G.C., Lyons P.A., Bullmore E.T.* (2016) Plos ONE, **11**(5), e0155631. DOI: 10.1371/journal.pone.0155631
7. *Mikulak J., Bozzo L., Roberto A., Pontarini E., Tentorio P., Hudspeth K., Lungli E., Mavilio D.* (2014) J. Immunol., **193**, 2792-2800.
8. *Kubesova A., Tejkalova H., Syslova K., Kacer P., Vondrousova J., Tyls F., Fujakova M., Palenicek T., Horacek J.* (2015) Plos ONE, **10**(1), e0115439. DOI: 10.1371/journal.pone.0115439
9. *Chiappelli J., Postolache T.T., Kochunov P., Rowland L.M., Wijtenburg S.A., Shukla D.K., Tagamets M., Du X., Savransky A., Lowry C.A., Can A., Fuchs D., Hong L.E.* (2016) Neuropsychopharmacology, **41**, 2587-2595.
10. *Reus G.Z., Fries G.R., Stertz L., Badawy M., Passos I.C., Barichello T., Kapczinski F., Quevedo J.* (2015) Neuroscience, **300**, 141-154.
11. *Khandaker G.M., Cousins L., Deakin J., Lennox B.R., Yolken R., Jones P.B.* (2015) Lancet Psychiatry, **2**(3), 258-270.
12. *Najjar S., Pearlman D.M.* (2015) Schizophrenia Res., **161**, 102-112.
13. *Lopez A.D., Murray C.C.* (1998) Nat. Med., **4**, 1241-1243.
14. *Moore T.R., Hill A.M., Panguluri S.K.* (2014) Recent Patents on Biotechnology, **8**, 152-159.
15. *Schmitt A., Bertsch T., Tost H., Bergmann A., Henning U., Klimke A., Falkai P.* (2005) Neuropsychiatric Disease and Treatment, **1**(2), 171-177.
16. *Dennison U., McKernan D., Cryan J., Dinan T.* (2012) Psychological Medicine, **42**, 1865-1871.
17. *Song X., Fan X., Song X., Zhang J., Zhang W., Li X., Gao J., Harrington A., Ziedonis D., Lv L.* (2013) Schizophrenia Res., **150**, 269-273.
18. *Cai H.L., Fang P.F., Li H.D., Zhang X.H., Hu L., Yang W., Ye H.S.* (2011) Psychiatry Res., **188**(2), 197-202.
19. *Miller B.J., Buckley P., Seabolt W., Mellor A., Kirkpatrick B.* (2011) Biol. Psychiatry, **70**, 663-671.
20. *Tourjman V., Kouassi E., Koue M.-E., Rocchetti M., Fortin-Fournier S., Fusar-Poli P., Potvin S.* (2013) Schizophrenia Res., **151**, 43-47.
21. *Buttarelli F.R., Fanciulli A., Pellicano C., Pontieri F.E.* (2011) Current Neuropharmacology, **9**, 278-288.
22. *Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A.* (1987) Schizophr. Bull., **13**(2), 261-76.
23. *Kubera M., Maes M., Kenis G., Kim Y.-K., Lason W.* (2005) Psychiatry Res., **134**, 251-258.
24. *Inoue M., Okazaki T., Kitazono T., Mizushima M., Omata M., Ozaki S.* (2011) International Immunopharmacol., **11**, 67-73.
25. *Тараскина А.Е., Морозова М.Н., Бычкова Н.В., Давыдова Н.И., Шварцман А.Л.* (2012) Российский иммунологический журнал, **6**(15), № 3, 273-280.
26. *McKenna F., McLaughlin P.J., Lewis B.J., Sibbring G.C., Cummerson J.A., Bowen-Jones D., Moots R.J.* (2002) J. Neuroimmunol., **132**(1-2), 34-40.
27. *Kustrimovic N., Rasini E., Legnaro M., Marino F., Cosentino M.* (2014) J. Neuroimmune Pharmacol., **9**, 302-312.

Поступила: 02. 11. 2017.
Принята к печати: 07. 03. 2018.

THE EFFECT OF ANTIPSYCHOTIC DRUG ON MONOAMINE RECEPTORS IN PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELLS: AFFINITY LINKED MECHANISM

A.E. Taraskina[1,2,3], A.M. Zabotina[1,2], R.F. Nasyrova[3], D.N. Sosin[3], K.A. Sosina[3], E.E. Ershov[4], M.N. Grunina[1], E.M. Krupitsky[3]

[1]Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute of National Research Centre "Kurchatov Institute", 1 district Orlova Roscha, Leningrad district, Gatchina, 188300 Russia; e-mail: ataraskina@mail.ru
[2]Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint-Peterburg, Russia
[3]Bekhterev National Medical Research Center Psychiatry and Neurology, Saint-Peterburg, Russia
[4]Kashchenko Saint Petersburg Psychiatric Hospital no.1, Saint-Peterburg, Russia

Schizophrenia is one of the most serious and common mental disorders, which is characterized by high levels of pathogenic heterogeneity as well as neuroimmune abnormalities, which require treatment with antipsychotic drugs. Monoamines are one of the key neurotransmitters which play an important role in neuroimmune interactions of the human organism. We suggest that the quantity of the monoamine receptors on mononuclear cells of the peripheral blood (PBMCs) can be associated with the cytokine profile of patients. With this quantity being a key component of the mental status correction mechanism in antipsychotic therapy. In this study we measured cytokine levels (IL-6, IL-1β and TGF-β) in blood serum, the protein expression status of the serotonin receptor $5HTR_{2A}$ and the dopamine receptors D1 (DRD1), DRD2, DRD3 in PBMCs of drug-naive, first episode schizophrenia patients before and after the treatment with olanzapine and haloperidol. This study has shown for the first time that the antipsychotic therapy leads to a decrease in protein levels of monoamine receptors in PBMCs associated with the affinity of the drug used. Blood cytokine levels were significantly higher in serum from studied patients as compared with the reference values. The antipsychotic-linked change of the TGF-β production caused by the therapy is probably associated with the reduction of various monoamine receptors. The relationship between the psychopathological status and the protein level of $5THR_{2A}$ suggests that the amount of $5HTR_{2A}$ may serve as a potential biomarker for the personalized appointment of the antipsychotic therapy.

Key words: monoamine receptors, peripheral blood mononuclear cells, cytokines, disorders of the schizophrenic spectrum, haloperidol, olanzapine