

Гены-кандидаты, участвующие в развитии антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии у пациентов с шизофренией

Е.Э. Вайман, Н.А. Шнайдер, Н.Г. Незнанов, Р.Ф. Насырова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»
Минздрава России; 192019 Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

Контакты: Регина Фаритовна Насырова reginaf@bekhterev.ru

Введение. Лекарственно-индуцированная дискинезия — ятрогенная нежелательная побочная реакция со стороны экстрапирамидной системы, возникающая на фоне приема лекарственных средств, чаще всего антипсихотиков, у пациентов с шизофренией. В конце XX в. проводились исследования поиска генов-кандидатов и носительства однонуклеотидных вариантов антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии.

Цель исследования — проанализировать результаты исследований, описывающих гены-кандидаты и их однонуклеотидные варианты, ассоциированные с антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезией.

Материалы и методы. Проведен поиск полнотекстовых публикаций на русском и английском языках в базах данных eLIBRARY, PubMed, Web of Science, Springer с использованием ключевых слов (тардивная дискинезия, лекарственно-индуцированная тардивная дискинезия, антипсихотики, нейролептики, типичные антипсихотики, атипичные антипсихотики, гены, полиморфизмы) и комбинированные поиски слов за последнее 10-летие.

Результаты. В обзоре рассмотрены гены-кандидаты, кодирующие белки/ферменты, участвующие в фармакодинамике и фармакокинетики антипсихотиков.

Заключение. Своевременное выявление генетических особенностей пациента может способствовать разработке диагностических тест-систем и в дальнейшем подбору максимально безопасной и эффективной антипсихотической терапии.

Ключевые слова: тардивная дискинезия, лекарственно-индуцированная тардивная дискинезия, антипсихотики, гены

Для цитирования: Вайман Е.Э., Шнайдер Н.А., Незнанов Н.Г., Насырова Р.Ф. Гены-кандидаты, участвующие в развитии антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии у пациентов с шизофренией. *Нервно-мышечные болезни* 2020;10(3):10–26.

DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-3-10-26



Candidate genes involved in the development of antipsychotic-induced tardive dyskinesia in patients with schizophrenia

E. E. Vaiman, N. A. Shnayder, N. G. Neznanov, R. F. Nasyrova

National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology named after V. M. Bekhterev, the Ministry of Health of Russia;
3 Bekhterev St., Saint-Petersburg 192019, Russia

Introduction. Drug-induced dyskinesia is an iatrogenic undesirable side reaction from the extrapyramidal system that occurs during the administration of drugs, most often antipsychotics in patients with schizophrenia. At the end of the 20th century, studies were conducted on the search for candidate genes and the carriage of single nucleotide variants of antipsychotics-induced tardive dyskinesia.

Purpose of the study — to analyze research results reflecting candidate genes and their single nucleotide variants associated with antipsychotic-induced tardive dyskinesia.

Materials and methods. We searched for full-text publications in Russian and English in the eLIBRARY, PubMed, Web of Science, Springer databases using keywords (tardive dyskinesia, drug-induced tardive dyskinesia, antipsychotics, antipsychotics, typical antipsychotics, atypical antipsychotics, genes, polymorphisms) and combined searches for words over the past decade.

Results. The lecture discusses candidate genes encoding proteins/enzymes involved in the pharmacodynamics and pharmacokinetics of antipsychotics

Conclusion. Timely identification of individual genetic characteristics of the patient can contribute to the development of diagnostic test systems and in the future selection of the safest and most effective antipsychotic therapy.

Key words: tardive dyskinesia, drug-induced tardive dyskinesia, antipsychotics, genes

For citation: Vaiman E. E., Shnayder N. A., Neznanov N. G., Nasyrova R. F. Candidate genes involved in the development of antipsychotic-induced tardive dyskinesia in patients with schizophrenia. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2020;10(3):10–26. (In Russ).

Введение

Лекарственно-индуцированная дискинезия – ятрогенная побочная реакция со стороны экстрапирамидной системы, возникающая на фоне приема лекарственных средств, чаще всего антипсихотиков (АП), у пациентов с шизофренией. В конце XX в. проводились исследования поиска генов-кандидатов и носительства однонуклеотидных вариантов АП-индуцированной тардивной дискинезии (ТД). В данном обзоре мы собрали гены-кандидаты, участвующие в развитии АП-индуцированной ТД (см. рисунок, табл. 1).

Цель обзора – проанализировать результаты исследований, описывающих гены-кандидаты и их однонуклеотидные варианты, ассоциированные с АП-индуцированной ТД.

Материалы и методы

Проведен поиск полнотекстовых публикаций на русском и английском языках в базах данных eLIBRARY, PubMed, Web of Science, Springer по ключевым словам и их комбинациям (ТД, лекарственно-индуцированная ТД, АП, нейролептики, типичные АП, атипичные АП, гены, полиморфизмы) за последнее 10-летие. Кроме того, в обзор включены более ранние публикации, имеющие исторический интерес. Несмотря на всесторонний поиск по этим часто используемым базам данных

и поисковым терминам, нельзя исключать, что некоторые публикации могли быть пропущены.

Результаты

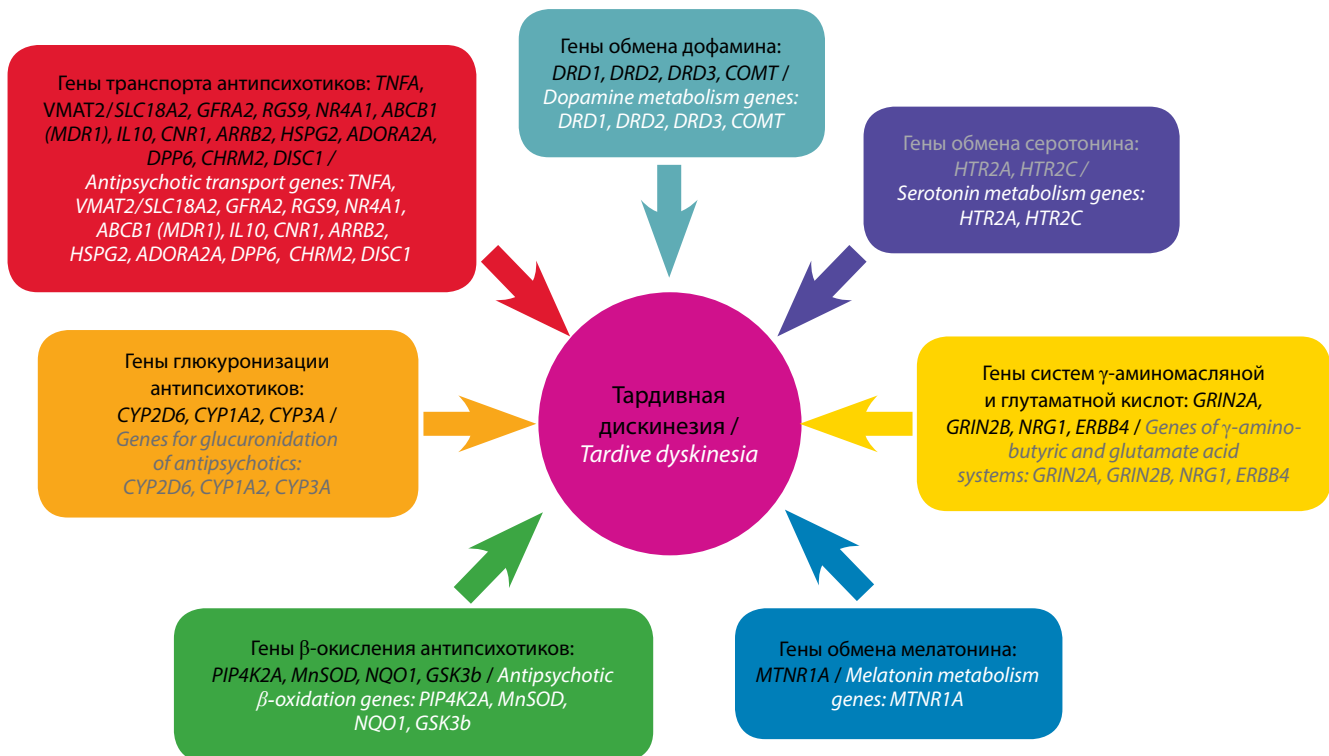
Гены дофаминовой системы

Ген DRD1

Дофамин был одним из первых изученных фармакодинамических генов в отношении риска развития АП-индуцированной ТД, потому что все АП в некоторой степени нацелены на систему дофамина. По данным исследований, только носительство аллеля G (rs4532) гена DRD1 (DRD1 – 48A>G) оказалось возможно связанным с риском развития АП-индуцированной ТД у пациентов с шизофренией [2].

Ген DRD2

Дофаминовый рецептор D₂ типа в основном экспрессируется в базальных ганглиях, области головного мозга, которая регулирует двигательную функцию [5]. Гиперчувствительность к дофамину является механизмом, лежащим в основе развития симптомов АП-индуцированной ТД у пациентов с шизофренией [2]. Следует отметить, что насыщенность дофаминовых рецепторов D₂ типа также выше у пациентов с шизофренией с АП-индуцированной ТД, чем у пациентов без нее [5]. Семейная встречаемость ТД поддерживает генетическую теорию в развитии АП-индуцированной



Гены-кандидаты риска развития антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии
Candidate genes of risk of antipsychotic-induced tardive dyskinesia

Таблица 1. Гены-кандидаты, кодирующие белки/ферменты, участвующие в фармакодинамике и фармакокинетике антипсихотиков
Table 1. Candidate genes encoding proteins/enzymes involved in the pharmacodynamics and pharmacokinetics of antipsychotics

Ген Gene	Белок Protein	Локус Locus	ОНВ SNV	Эффект ОНВ Effect of SNV	Выборка пациентов (n) Sample of patients (n)	Авторы Authors
Мишени действия антипсихотиков Targets for antipsychotics						
<i>DRD1</i>	Дофаминовый рецептор 1-го типа Dopamine receptor type 1	5q35.2	rs4532 (-48A >G*)	Ассоциирован с риском развития ТД Associated with the risk of developing TD	316	Avinun R. и др., 2019 [1], Lanning R.K. и др., 2016 [2] Avinun R. et al., 2019 [1], Lanning R.K. et al., 2016 [2]
			rs6277 (C957T)	Носительство аллеля С ассоциировано с риском развития ТД Allele C carriage is associated with the risk of developing TD		
			rs6275 (C939T)	Носительство аллеля Т ассоциировано с риском развития ТД Allele T carriage is associated with the risk of developing TD		
<i>DRD2</i>	Дофаминовый рецептор 2-го типа Dopamine receptor type 2	11q23.2	rs1800497 (TaqIA)	Носительство аллеля С (A2) ассоциировано с риском развития ТД Allele C (A2) carriage is associated with the risk of developing TD	206	Müller D.J. и др., 2012 [4] Müller D.J. et al., 2012 [4]
			rs1079597 (TaqIB)	Ассоциирован с риском развития ТД Associated with the risk of developing TD		
<i>DRD3</i>	Дофаминовый рецептор 3-го типа Dopamine receptor type 3	3q13.31	rs1799732 (-141C Ins/Del)	Носительство аллеля Del ассоциировано с риском развития ТД Allele Del carriage is associated with the risk of developing TD	100	Funahashi Y. и др., 2019 [6] Funahashi Y. et al., 2019 [6]
			rs6280 (Ser9Gly)	Носительство аллеля Gly ассоциировано с риском развития ТД Allele Gly carriage is associated with the risk of developing TD		
<i>COMT</i>	Катехол-О-метилтрансфераза Catechol-O-methyltransferase	22q11.21	rs905568	Носительство аллеля G ассоциировано с риском развития ТД Allele G carriage is associated with the risk of developing TD	171	Zai C.C. и др., 2018 [5], Zai C.C. и др., 2009 [7] Zai C.C. et al., 2018 [5], Zai C.C. et al., 2009 [7]
			rs4680 (Val158Met)	Носительство аллеля Met ассоциировано с риском развития ТД Allele Met carriage is associated with the risk of developing TD		
			rs165599	Генотип AA ассоциирован с риском развития ТД Genotype AA is associated with the risk of developing TD	226	Zai C.C. и др., 2010 [9] Zai C.C. et al., 2010 [9]

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

Ген Gene	Белок Protein	Локус Locus	ОНВ SNV	Эффект ОНВ Effect of SNV	Выборка пациентов (n) Sample of patients (n)	Авторы Authors
<i>NR4A1</i> (<i>Nur77</i>)	Белок-1 ответа на фактор роста Growth factor response protein-1	12q13.13	rs2603751	Носительство аллеля С ассоциировано с риском развития ТД Allele C carriage is associated with the risk of developing TD	161	Novak G. и др., 2010 [10] Novak G. et al., 2010 [10]
			rs2701124	Носительство аллеля А ассоциировано с риском развития ТД Allele A carriage is associated with the risk of developing TD		
<i>HTR2A</i>	Серотониновый рецептор 2А типа Метаботропный G-белок-сопряженный рецептор Serotonin receptor type 2A Metabotropic G-protein coupled receptor	13q14.2	rs6313 (T102C)	Носительство аллеля С ассоциировано с риском развития ТД Allele C carriage is associated with the risk of developing TD	136	Basile V.S. и др., 2001 [11] Basile V.S. et al., 2001 [11]
<i>HTR2C</i>	Серотониновый рецептор 2С типа Трансмембранный G-протеин-связанный рецептор Serotonin receptor type 2C Transmembrane G-protein bound receptor	Xq23	Set23Cys	Носительство аллеля Set ассоциировано с риском развития ТД Allele Set carriage is associated with the risk of developing TD	212	Segman R. H. и др., 2000 [12] Segman R. H. et al., 2000 [12]
			rs4911871	Ассоциирован с риском развития ТД Allele Set carriage is associated with the risk of developing TD		
<i>SLC6A11</i> , <i>GABRG3</i> и <i>GABRB2</i>	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Ассоциация с ТД при взаимодействии трех генов Associated with the risk of developing TD	280	Son W.Y. и др., 2014 [14] Son W.Y. et al., 2014 [14]
			rs1345423 G/T	Носительство аллеля Т ассоциировано с риском развития ТД Allele T carriage is associated with the risk of developing TD		
<i>GRIN2A</i>	NMDA-рецептор NMDA receptor	16p13.2	rs2192970	Ассоциирован с риском развития ТД Associated with the risk of developing TD	574	Ivanova S. и др., 2012 [15] Ivanova S. et al., 2012 [15]
<i>GRIN2B</i>	NMDA-рецептор NMDA receptor	12p13.1	rs10828317	Ассоциирован с риском развития ТД Associated with the risk of developing TD	491	Fedorenko O.Y. и др., 2014 [16] Fedorenko O.Y. et al., 2014 [16]
<i>PIP5K2A</i>	Фосфатидилинозитол-4-фосфат-5-киназа типа 2 α Phosphatidylinositol-4-phosphate-5-kinase type 2 α	10p12.2	rs10734041	Ассоциирован с риском развития ТД Associated with the risk of developing TD	2090	John J. и др., 2016 [17] John J. et al., 2016 [17]

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

Ген Gene	Белок Protein	Локус Locus	ОНВ SNV	Эффект ОНВ Effect of SNV	Выборка пациентов (n) Sample of patients (n)	Авторы Authors
<i>MTHFR</i>	Метилентетрагидро- фолатредуктаза Methylenetetrahydrofolate reductase	1p36.22	rs4846049	Ассоциирован с риском развития ТД Associated with the risk of developing TD	2090	John J. и др., 2016 [17] John J. et al., 2016 [17]
<i>MTNR1A</i>	Рекомбинантный белок цело- века – рецептор мелатонина 1A Recombinant human protein melatonin receptor 1A	4q35.2	A-T-G	A-T-G ассоциирован с риском развития ТД A-T-G is associated with the risk of developing TD	418	Lanning R. К. и др., 2016 [2] Lanning R. K. et al., 2016 [2]
<i>IL10</i>	Интерлейкин 10 Interleukin 10	1q32.1	rs72393728	Ассоциирован с риском развития ТД Associated with the risk of developing TD	675	Yu L. и др., 2004 [18] He G. и др., 2006 [19] Yu L. et al., 2004 [18] He G. et al., 2006 [19]
		1q32.1	rs1800872			
<i>HSPG2</i>	Гепарансульфат протеогликан (перлекан) Heparan sulfate proteoglycan (perlecan)	1p36.12	rs2445142	Носительство аллеля G ассоциировано с риском развития ТД Allele G carriage is associated with the risk of developing TD	839	Zai C. C. и др., 2018 [20] Zai C. C. et al., 2018 [20]
<i>DPP6</i>	Белок дипептидилпептидазы 6 Protein dipeptidyl peptidase 6	7q36.2	rs6977820	Носительство аллеля A ассоциировано с риском развития ТД Allele A carriage is associated with the risk of developing TD	122	MacNeil R. R. и др., 2016 [21] Tanaka S. и др., 2013 [22] MacNeil R. R. et al., 2016 [21] Tanaka S. et al., 2013 [22]
		6q15	rs806374 T>C	Гаплотип CC ассоциирован с риском развития ТД Haplotype CC is associated with the risk of developing TD	191	Tiwari A. K. и др. [23] Tiwari A. K. et al. [23]
<i>CNRI</i>	Рецептор каннабиноида 1 Cannabinoid receptor 1	17p13.2	rs9450902	Ассоциирован с риском развития ТД Associated with the risk of developing TD	191	Lanning R. K. и др., 2016 [2] Lanning R. K. et al., 2016 [2]
		17p13.2	rs1045280 (Set280ser) -4155 C/C	Ассоциирован с риском развития ТД Associated with the risk of developing TD	381	Liou Y. J. и др., 2008 [24] Liou Y. J. et al., 2008 [24]
<i>CHRM2</i>	Мускариновый ацетилхолино- вый рецептор M2 Muscarinic acetylcholine receptor M2	7q33	rs2061174 rs1824024	Пограничная связь с ТД Border communication with TD	427	Saiz P. A. и др., 2008 [25] Saiz P. A. et al., 2008 [25]
					472	Boiko A. S. и др., 2019 [26] Boiko A. S. et al., 2019 [26]

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

Ген Gene	Белок Protein	Локус Locus	ОНВ SNV	Эффект ОНВ Effect of SNV	Выборка пациентов (n) Sample of patients (n)	Авторы Authors
<i>DISC1</i>	«Нарушенный при шизофрении-1» Disrupted in schizophrenia 1	1q42.2	DISC1 rs11122 (359C1A2)	Носительство аллеля G ассоциировано с риском развития ТД Allele G carriage is associated with the risk of developing TD	193	Lu J.Y. и др., 2018 [27] Lu J.Y. et al., 2018 [27]
Белки-транспортеры Protein transporters						
<i>ABCB1</i> (<i>MDR1</i>)	P-гликопротеин P-glycoprotein	7q21.12	2677T/T 3435T/T	Носительство аллеля 2677T снижает риск развития ТД Allele 2677T carriage reduces the risk of developing TD Носительство аллеля 3435T снижает риск развития ТД Allele 3435T carriage reduces the risk of developing TD	100	Naumovska Z. и др., 2015 [28] Naumovska Z. et al., 2015 [28]
<i>TNFA</i>	Фактор некроза опухоли α Tumor necrosis factor α	6p21.33	rs1800629 (-308A/G)	Ассоциирован с риском развития ТД Associated with the risk of developing TD	760	Wang F. и др., 2012 [29] Wang F. et al., 2012 [29]
<i>SOD2</i> , ко-дирующий <i>MnSOD</i> <i>SOD2</i> , coding <i>MnSOD</i>	Супероксиддисмутаза Superoxidodismutase	6q25.3	rs4880 (Val19/Val16)	Ассоциирован с риском развития ТД Associated with the risk of developing TD	333	Hori H. и др., 2000 [30] Hori H. et al., 2000 [30]
<i>NQO1</i>	Хиноноксидоредуктаза Quinoneoxidoreductase	16q22.1	609 C > T	Носительство аллеля T ассоциировано с риском развития ТД Allele T carriage is associated with the risk of developing TD	213	Pae C. U. и др., 2004 [31] Chang F. C. и др., 2014 [32] Pae C. U. et al., 2004 [31] Chang F. C. et al., 2014 [32]
<i>NRG1</i>	Нейрегулин-1 Neuregulin-1	8p12	rs35753505	Ассоциирован с риском развития ТД Associated with the risk of developing TD	495	Kampman O. и др., 2004 [33] Kampman O. et al., 2004 [33]
<i>ERBB4</i>	Тирозинкиназа рецептора эпидермального фактора роста Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase	2q34	rs839523	Гаплотип CC ассоциирован с риском развития ТД Haplotype CC is associated with the risk of developing TD	153	Zai C. C. и др., 2019 [34] Zai C. C. et al., 2019 [34]
<i>VMAT2</i> (<i>SLC18A2</i>)	Везикулярный транспортер моноаминов Vesicular monoamine transporter	10q25.3	rs363224	Носительство аллеля C ассоциировано с риском развития ТД Allele C carriage is associated with the risk of developing TD	217	Zai C. C. и др., 2013 [35] Zai C. C. et al., 2013 [35]
<i>GFR42</i>	α-рецептор нейротрофического фактора глиальной клетки Glial cell neurotrophic factor α-receptor	8p21	rs2015586 rs2015586	Ассоциирован с риском развития ТД Associated with the risk of developing TD	217 217	Zai C. C. и др., 2013 [35] Zai C. C. et al., 2013 [35] Lanning R. K. и др., 2016 [2] Zai C. C. и др., 2013 [35] Lanning R. K. et al., 2016 [2] Zai C. C. et al., 2013 [35]

Окончание табл. 1
The end of table 1

Ген Gene	Белок Protein	Локус Locus	ОНВ SNV	Эффект ОНВ Effect of SNV	Выборка пациентов (n) Sample of patients (n)	Авторы Authors
<i>GFRA2</i>	α -рецептор нейротрофического фактора глиальной клетки Glial cell neurotrophic factor α -receptor	8p21	rs363390	Мажорная аллель ассоциирована с риском развития ТД Major allele is associated with the risk of developing TD	217	Lanning R.K. и др., 2016 [2] Lanning R.K. et al., 2016 [2]
			rs14240			
			rs6587002			
			rs4739217			
<i>RGS9</i>	Регулятор передачи сигналов G-белка G-protein signaling regulator	19q13.11	C825T	Галлотип AGG ассоциирован с риском развития ТД Haplotype AGG is associated with the risk of developing TD	407	Liou Y.J. и др., 2009 [37] Liou Y.J. et al., 2009 [37]
Ферменты мегабиозима антипсихотиков Antipsychotic metabolic enzymes						
<i>CYP2D6</i>	Цитохром P450 подсемейства D ₆ семейства 2 Cytochrome P450 subfamily D ₆ family 2	22q13.2	CYP2D6*10	Ассоциирован с риском развития ТД Associated with the risk of developing TD	16	Zai C.C. и др., 2018 [5] Zai C.C. et al., 2018 [5]
<i>CYP1A2</i>	Цитохром P450 подсемейства A ₂ семейства 1 Cytochrome P450 subfamily A ₂ family 1	15q24	CYP1A2*1C (-3860G/A)	Ассоциирован с риском развития ТД Associated with the risk of developing TD	346	Naumovska Z. и др., 2015 [28] Naumovska Z. et al., 2015 [28]
			CYP1A2*1F (rs762551-163C)	Носительство аллеля -163C ассоциировано с риском развития ТД Allele -163C carriage is associated with the risk of developing TD	319	Ivanova S.A. и др., 2015 [38] Ivanova S.A. et al., 2015 [38]

Примечание. ОНВ – однонуклеотидные варианты, ТД – тардивная дискинезия.

Note. SNV – single nucleotide variants, TD – tardive dyskinesia.

ТД. Одним из основных генов-кандидатов является ген дофаминового рецептора D_2 (*DRD2*) [20]. Ген *DRD2*, кодирующий рецептор дофамина D_2 типа, имеет размер ~66 Кб и локализован на хромосоме 11q23.2. Он остается одним из наиболее перспективных генов-кандидатов для шизофрении и ТД. На сегодняшний день был проведен ряд исследований. В первом исследовании сообщалось, что носительство аллеля С (A2) (rs1800497) (TaqIA) ассоциировано с развитием АП-индуцированной ТД в тайваньской выборке, что было подтверждено метаанализами. Изучались другие однонуклеотидные варианты (ОНВ), такие как аллель Del функционального промотора гена *DRD2* (rs1799732) (-141C Ins/Del), которая ассоциирована с ТД в отношении предрасположенности и прогноза психотического расстройства. Носительство гетерозиготного генотипа rs1799732 также было связано с тяжестью ТД, определенной с помощью шкалы оценки непроизвольных аномальных движений (Abnormal Involuntary Movement Scale, AIMS). Однако эти результаты в дальнейшем не были подтверждены метаанализом [3].

Фармакогенетический маркер Ser311Cys (rs1801028) был проанализирован в отношении связи с развитием ТД у пациентов, постоянно проживающих в Восточной Азии, но большинство исследований не подтвердили данные результаты. В европейской популяции обнаружена ассоциация носительства аллеля С (C957T) (rs6277) с развитием АП-индуцированной ТД. В тайваньской популяции обнаружена ассоциация носительства аллеля Т (C939T) (rs6275). В то же время J.P. Koning и соавт. (2012) обнаружили эти 2 ОНВ гена *DRD2*, ассоциированных с АП-индуцированной ТД у европейцев [3].

Однонуклеотидные варианты rs1079597 (TaqIB) также ассоциированы с развитием АП-индуцированной ТД. В то время как носительство аллелей TaqIA (rs1800497), Del (rs1799732) и гаплотипа TC (rs6277) было вовлечено в изменение экспрессии гена *DRD2*, другие предполагаемые ОНВ, включая rs1076560/rs2283265 (прокси rs2242591, rs2242593) и rs12364283, также нуждаются в дальнейшем изучении, чтобы определить их роль в развитии АП-индуцированной ТД [5].

Ген *DRD3*

Однонуклеотидные варианты rs6280 (Ser9Gly) гена *DRD3*, кодирующего дофаминовый рецептор D_3 типа, локализованного на хромосоме 3q13.31, размером 71,6 Кб, являются наиболее изученными при АП-индуцированной ТД, так как обнаружена связь между вариантом глицина и риском развития ТД. Замена 9-й аминокислоты серина на глицин приводит к увеличению сродства D_3 к дофамину в клетках головного мозга. С.С. Zai и соавт. (2018) обнаружили, что аллель G (rs905568) в 5'-области гена *DRD3* связана с возникновением и тяжестью АП-индуцированной ТД [5].

Ген *VMAT2/SLC18A2*

Появляется все больше свидетельств в результате генетических исследований того, что ген везикуляр-

ного транспортера моноамина 2 (*VMAT2/SLC18A2*) может быть ассоциирован с АП-индуцированной ТД [20]. Ген *VMAT2* (ID: 6571) размером 38,4 Кб локализован на хромосоме 10q25,3. С.С. Zai и соавт. (2018) обнаружили, что предположительно ОНВ rs363224 связан с АП-индуцированной ТД. В частности, носительство аллеля С связано с более высоким риском развития и степенью тяжести ТД, что оценивалось по шкале AIMS [5].

Также есть данные, что ОНВ rs2015586, rs2015586, rs363390, rs14240 ассоциированы с риском развития АП-индуцированной ТД [2].

Прослеживается тенденция к взаимодействию ген – ген между вариантами генов *SLC18A2* и *DISC1*. *SLC18A2* транспортирует нейротрансмиттеры из цитозоля в синаптические везикулы, включая дофамин, и, таким образом, является важной частью механизма, регулирующего высвобождение дофамина. Умеренная трансгенная сверхэкспрессия *DISC1* у крысы, приводящая к увеличению цитозольного дофамина, подтверждает возможное данное генное взаимодействие [27].

Ген *COMT*

Однонуклеотидные варианты Val158Met (rs4680) локализованы на 4-м экзоне гена катехол-метилтрансферазы (*COMT*) на хромосоме 22q11.21 и вызывает миссенс-мутацию. По данным одного из последних исследований, активность *COMT* в 3–4 раза ниже по гомозиготности по аллелю Met, чем по гомозиготности по аллелю Val. Таким образом, С.Н. Fan и соавт. (2007) показали, что ОНВ гена *COMT* Val158Met был вовлечен в регуляцию деградации дофамина, что может быть ассоциировано с риском развития АП-индуцированной ТД у мужчин китайской популяции [8]. Z. Lv и соавт. (2016) провели метаанализ, состоящий из 11 исследований, по результатам которого ОНВ Val158Met гена *COMT* был ассоциирован с риском развития АП-индуцированной ТД [39].

С.С. Zai и соавт. (2010) провели исследование, по результатам которого носительство генотипа AA (rs165599) гена *COMT* было ассоциировано с риском развития АП-индуцированной ТД у пациентов с шизофренией [9].

Ген *GFR2*

Известно, что нейротрофический фактор глиальной клетки (НФГК) является мощным нейротрофическим фактором и постнатальным фактором выживания дофаминергических нейронов среднего мозга, защищая дофаминергические нейроны от воздействия нейротоксинов. С учетом результатов, показывающих и нарушение передачи сигнала в стареющих нейронах в результате снижения продукции НФГК, и нейропротекторное действие НФГК на дофаминергические нейроны, во многих клинических испытаниях НФГК использовался в надежде на снижение выраженности двигательных нарушений при болезни Паркинсона. АП и другие лекарственные средства, действующие

на дофаминергическую систему, модулируют секрецию НФГК, а экзогенное введение НФГК повышает уровень дофамина в nigrostriatalной системе [36]. НФГК действует через двухкомпонентный рецепторный комплекс, состоящий из GFRA (α -рецепторы НФГК) и рецепторной тирозинкиназы Ret (перестроенной во время трансфекции) [40, 41]. Отсутствие передачи сигналов Ret также изменяет передачу сигналов дофамина у крыс, вызывая прогрессирующую потерю дофаминергических нейронов у взрослых особей, особенно в черной субстанции, дегенерацию дофаминергических нервных окончаний в стриатуме и выраженную глиальную активацию. Ген *GFRA2* является рецептором как для нейротуринина, так и для НФГК, и опосредует фосфорилирование ретинозинкиназы Ret. Большой интерес представляет то, что нейротуринин, как и НФГК, усиливает нейропротекцию поврежденных nigrostriatalных дофаминергических нейронов и может увеличивать выброс стриатального дофамина с величиной, аналогичной наблюдаемой после введения НФГК. Ген *GFRA2* расположен на хромосоме 8p21 и охватывает 21,6 Кб. R.P. Souza и соавт. (2010) провели исследование, по результатам которого мажорные аллели rs6587002, rs4739217 гена *GFRA2* были более ассоциированы с АП-индуцированной ТД у пациентов с шизофренией, в то время как минорная аллель rs4739217 и мажорная аллель rs6988470 имели более слабую ассоциацию [36].

Ген *RGS9*

Регуляторы передачи сигналов G-белка (кодируются геном *RGS9*) участвуют в терминации сигнала рецептора дофамина, связанного с G-белком. Корейское исследование случай–контроль, в котором изучался ген субъединицы $\beta 3$ G-белка, не выявило связи между ОНВ C825T и риском развития АП-индуцированной ТД [37]. Однако исследование Y.J. Liou и соавт. (2009) показало, что гаплотип AGG (C825T) достоверно связан с фенотипом АП-индуцированной ТД [37, 42].

Ген *NR4A1*

Недавние исследования показывают, что гены семейства *NR4A* участвуют в связанных с дофамином неврологических расстройствах, таких как АП-индуцированная ТД, болезнь Паркинсона и наркомания [43, 44]. Существует 3 члена семейства *NR4A*: *NR4A1* (также известный как *HMR*, белок 1 ответа на фактор роста (*GFRP1*), *NAK1*, рецептор ядерного гормона TR3, *Nur77 NP10* или *NGFIB*), *NR4A2* (также известный как *Nurr1*, *NOT* или *TINUR*) и *NR4A3* (*NOR1*, *MINOR*). *NR4A2* (*Nurr1*) необходим для развития дофаминергического фенотипа предшественников дофаминергических нейронов среднего мозга [45]. Как *NR4A1*, так и *NR4A3* преимущественно экспрессируются в стриатуме и префронтальной коре и являются важными областями-мишенями дофаминергических нейронов [46]. Блокирование сигнала дофамина антагонистами рецептора дофамина D_2 индуцирует экспрессию генов

NR4A1 и *NR4A3* [47]. Из семейства рецепторов *NR4A* (Nur) ген *NR4A1* (*Nur77*) является геном-кандидатом риска развития АП-индуцированной ТД у пациентов с шизофренией. G. Novak и соавт. (2010) провели исследование, по результатам которого носительство аллеля С (rs2603751) в регионе 3' и аллеля А (rs2701124) гена *NR4A1* показало ассоциацию с риском развития АП-индуцированной ТД. Гаплотип GT, образованный двумя этими ОНВ, был связан с протективным эффектом [10].

Гены серотониновой системы

Ген *HTR2A*

Было показано, что серотонин регулирует высвобождение дофамина в дендритах путем изменения тока кальция. Ген *HTR2A* размером 65,5 Кб, локализованный на хромосоме 13q14.2, является геном-кандидатом в отношении риска развития ТД. Известно, что атипичный АП клозапин обладает высокой аффинностью к этому рецептору и, как известно, имеет низкий риск развития ТД. Кроме того, действие серотониновых антагонистов на рецепторы 5-HT_{2A/2C} и 1A уменьшает галоперидол-индуцированные гиперкинезы. Однако С.С. Zai и соавт. (2018) в метаанализе подтвердили, что носительство аллеля С (rs6313) (T102C) гена *HTR2A* связано с риском развития АП-индуцированной ТД [5].

Ген *HTR2C*

Появляется все больше доказательств роли рецептора серотонина 2C в развитии АП-индуцированной ТД. R.H. Segman и соавт. (2000) обнаружили, что носительство аллеля Ser (Ser23Cys) в гене *HTR2C* размером 326 Кб, локализованном на хромосоме Xq23, было ассоциировано с риском развития АП-индуцированной ТД у пациенток из Израиля [12]. Однако, по данным A.F. Al Hadithy и соавт. (2009), в сибирской выборке аллель Ser связан с более низким риском развития АП-индуцированной ТД [48]. В недавних исследованиях были приведены результаты, подтверждающие ассоциацию ОНВ rs4911871 гена *HTR2C* с риском развития АП-индуцированной ТД [3, 13]. Исследование афрокарибской выборки показало, что носительство аллеля Ser повышает риск развития АП-индуцированной ТД в сочетании с *I438A* (*HTR2A-I438A*) [5, 49].

Гены систем γ -аминомасляной и глутаматной кислот

Одной из теорий развития АП-индуцированной ТД является повышение/понижение ГАМКергических нейронов черной субстанции. Снижение уровня γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) в стриатуме наблюдалось после продолжительного введения АП с последующим возникновением жевательных гиперкинезов у грызунов. W.Y. Son и соавт. (2014) исследовали 3 гена – *SLC6A11*, *GABRG3* и *GABRB2*. Отдельно ни один из генов не был ассоциирован с АП-индуцированной ТД,

однако значимый результат был получен, когда все 3 гена были проанализированы вместе [2, 14].

Гены *GRIN2A* и *GRIN2B*

В то время как большинство генов, исследованных при ТД, находились в дофаминовой системе, глутаматная система привлекла к себе внимание совсем недавно. Гиперстимуляция на рецепторах глутамата была вовлечена в развитие АП-индуцированной ТД с введением ганглиозидов GM1, приводящих к уменьшению выраженности гиперкинезов у грызунов. В 2 генетических исследованиях ТД специально изучены гены глутаматных рецепторов ГАМК. Первое исследование выявило возможную связь между ТД и ОНВ rs1345423 гена *GRIN2A* и rs2192970 *GRIN2B* [15]. В другом исследовании были сделаны предположительные выводы в отношении ОНВ rs1345423 гена *GRIN2A*, подтверждающие ассоциацию с риском развития АП-индуцированной ТД [13].

Гены *NRG1* и *ERBB4*

Нейрегулин-1 является трофическим фактором, передающимся по наследству. Его взаимодействие с рецептором erbB4 важно как для развития нервной системы, так и в отношении нейропластичности [50]. Измененная функция у *NRG1* и *ERBB4* была вовлечена в шизофрению, возможно, благодаря их регуляции ГАМКергической [51] и дофаминергической систем [52]. Например, было показано, что введение нейрегулина снижает активность рецептора ГАМК и увеличивает дофаминергическую нейротрансмиссию. Также было показано, что различные АП увеличивают уровни экспрессии генов *NRG1* и *ERBB4* [53]. Нейрегулин-1 кодируется геном *NRG1*, длина которого составляет 1,10 Мб на коротком плече 8-й хромосомы. Тирозинкиназа рецептора ErbB-4 кодируется геном *ERBB4*, длина которого составляет 1,16 Мб, и локализуется на длинном плече 2-й хромосомы. Оба эти гена были широко изучены при шизофрении. В 1 исследовании сообщалось о связи rs35753505 гена *NRG1* с АП-индуцированной ТД [33]. С.С. Zai и соавт. (2019) провели анализ, по результатам которого генотип CC (rs839523) гена *ERBB4* был достоверно связан с возникновением АП-индуцированной ТД [34].

Гены окислительного стресса

Ген *PIP5K2A*

В течение многих лет рассматривается роль окислительного стресса как фактора риска развития АП-индуцированной ТД. Ген *PIP5K2A* участвует во многих клеточных процессах, особенно в реакции на окислительный стресс [2]. О.У. Fedorenko и соавт. (2014) исследовали ОНВ rs10828317, rs746203 и rs8341 гена *PIP5K2A* и обнаружили, что носительство генотипа CC rs10828317 было значительно связано с АП-индуцированной ТД [16].

Наблюдаемая ассоциация ОНВ микроРНК rs10734041 в *PIP4K2A*, по данным J. John и соавт. (2016), ассоциирована с риском развития АП-индуцированной

ТД в европейской популяции. Кроме того, *PIP4K2A* участвует в передаче сигнала, опосредованной рецептором, связанным с G-белком, и может обеспечивать защиту от апоптоза и реакции на стресс [17].

Ген *SOD2*

Известно, что типичные АП также вызывают окислительный стресс, а антиоксиданты снижают выраженность гиперкинезов у крыс [5]. Одним из антиоксидантных ферментов является марганцевая супероксиддисмутаза (MnSOD), которая играет роль в развитии нервной системы, особенно в прекращении роста и дифференцировке [54]. Она экспрессируется в митохондриях, где под ее действием супероксид превращается в пероксид водорода. ОНВ rs4880 в гене *SOD2*, кодирующем MnSOD, приводит к замене аминокислоты с аланина на валин и уменьшению транспортировки MnSOD в митохондрию. MnSOD кодируется геном *SOD2* длиной 93,5 Кб, расположенным на хромосоме 6q25.3 [5]. Первые данные о том, что rs4880 (Val9/Val16) гена *SOD2* связаны с риском развития АП-индуцированной ТД, были представлены в японской популяции [30]. Первый метаанализ показал, что аллель Val (rs4880) обладает протективным эффектом в отношении развития АП-индуцированной ТД. С.С. Zai и соавт. (2018) провели более поздний метаанализ, в котором не обнаружили ассоциации этого ОНВ с развитием АП-индуцированной ТД [5].

Ген *MTHFR*

Ген-кандидат *MTHFR*, обычно исследуемый при шизофрении, необходим для превращения гомоцистеина в метионин. В ТД-положительных случаях сообщается о более высоком уровне гомоцистеина, поэтому номинальная ассоциация ОНВ микроРНК rs4846049 в *MTHFR* в исследовании J. John и соавт. (2016) также может иметь функциональную основу [17].

Ген *NQO1*

Хинооксидоредуктаза (NQO1) является ферментом редуказы, расположенным в черной субстанции головного мозга человека. Это одновременно антиоксидант и прооксидант. Его основная функция заключается в противодействии токсическому дофамину — семихинону. Аллель T гена *NQO1* связан со снижением функции, таким образом, потенциальным механизмом повреждения клеток и риском развития АП-индуцированной ТД. Исследования, изучающие ОНВ 609C>T, показали, что аллель T связан с более высоким риском развития АП-индуцированной ТД и более высокими показателями шкалы AIMS в корейской популяции, однако в китайской популяции таких данных не было получено. Это может быть связано с различиями в частоте аллелей в разных этнических группах [32].

Другие гены

Ген мелатонина *MTNR1A*

Мелатонин был вовлечен в модуляцию нейрональной передачи дофамина мозга. Он действует как

антиоксидант, уменьшая окислительное повреждение и, таким образом, предполагает возможную защитную роль при АП-индуцированной ТД [55]. Первое исследование генов мелатонина показало, что гаплотип А-Т-Г в *MTNR1A* был значим в группе пациентов с АП-индуцированной ТД, однако с геном *MTNR1B* ассоциации не было обнаружено [2].

Ген интерлейкина 10

Недавние исследования показали связь между геном интерлейкина 10 (*IL10*) и риском развития АП-индуцированной ТД в китайской популяции, однако Н. Sun и соавт. (2013) не обнаружили существенной связи между геном *IL10* (rs72393728 и rs1800872) и ТД [18, 19, 56].

Ген, кодирующий белок антигена лейкоцитов человека

Ген *TNFA* кодирует белок TNF- α в области антигена лейкоцитов человека (HLA) и является важным фактором иммунной системы. Исследование F. Wang и соавт. (2012) показало значимую связь между оценками шкалы AIMS и ОНВ rs1800629 (-308A/G) гена *TNFA* [29]. Однако М. Boskovic и соавт. (2013) не обнаружили значимой связи между риском развития АП-индуцированной ТД и ОНВ rs1800629 (-308G>A) гена *TNFA* в небольшой выборке лиц с шизофренией, что отрицает вероятность этого ОНВ в развитии АП-индуцированной ТД [57].

Рецептор каннабиноида 1

Ген *CNR1* присутствует на нигростриатальных нейронах в бледном шаре. Эти рецепторы локализованы совместно с дофаминовыми рецепторами и могут быть обнаружены в ГАМКергических и глутаматергических синапсах. Они оказывают влияние на базальные ганглии и, следовательно, на двигательную активность [58]. Генотип СС (rs806374) гена *CNR1* ассоциирован с АП-индуцированной ТД [59]. Кроме того, ОНВ rs9450902 также ассоциирован с ТД. Однако оба результата стали незначительными после коррекции при многократном тестировании [2].

А.К. Tiwari и соавт. (2011) обнаружили, что генотип СС (rs806374) связан с АП-индуцированной ТД и более высокими показателями шкалы AIMS после коррекции по возрасту и полу [23].

Адренергический рецептор α -1A

Адренергический рецептор α -1A (*ARRB2*) является важной мишенью для атипичных АП и связан с потенциальным экстрапирамидным синдромом. Исследование методом случай–контроль на китайской выборке выявило ОНВ rs1045280 (Ser280ser) в гене *ARRB2*, который ассоциирован с АП-индуцированной ТД, в отличие от группы без ТД [24]. Р.А. Saiz и соавт. (2008) подтвердили ассоциацию генотипа -4155C/C с АП-индуцированной ТД у европейцев на фоне терапии типичными и атипичными АП [25].

Перлеканкодирующий ген

Был проведен ряд исследований геномных ассоциаций АП-индуцированной ТД, что привело к появлению

ряда новых генов-кандидатов, включая перлеканкодирующий ген *HSPG2*, находящийся на хромосоме 1p36.12 (также известный как Heparan Sulfate Proteoglycan 2) [60–62]. С.С. Zai и соавт. (2018) прогенотипировали ОНВ rs2445142 гена *HSPG2* у пациентов с шизофренией с ТД и без ТД. Аллель G (rs2445142) был достоверно связан с ТД. Также по результатам обнаружено, что возраст и пол оказывают существенное влияние. Обнаружение аллеля G, связанного с риском развития АП-индуцированной ТД, подтверждает роль этого маркера в развитии ТД [20]. Мутации в гене *HSPG2* наблюдались у пациентов с синдромом Шварца–Ямпеля (хондродистрофическая миотония), который является аутосомно-рецессивным расстройством, характеризующимся дисплазией кости и миотонией [63]. Эта связь была подтверждена у мышей со сниженной экспрессией белка перлекана [63]. Кроме того, соматические мутации в гене *HSPG2* также связаны со старением скелетных мышц, которые покрыты перлекан-содержащей базальной мембраной. Перлекан был обнаружен в нервно-мышечном соединении и необходим для кластеризации ацетилхолинэстеразы в синапсе [64, 65]. Поскольку ацетилхолинэстераза прекращает синаптическую передачу посредством распада ацетилхолина, мутации в гене *HSPG2* могут предотвращать распад ацетилхолина, приводя к чрезмерному возбуждению мышц [66]. Перлекан также является частью внеклеточного матрикса базальной мембраны, который составляет часть гематоэнцефалического барьера. Этот белок играет роль в развитии АП-индуцированной ТД [20].

Рецептор аденозина A2A

Аденозин, важный фактор в нейронной сети центральной нервной системы, высококонцентрирован во многих областях мозга, в частности в дофаминергических нейронах и дофаминергическом пути. S.A. Ivanova и соавт. (2012) изучали аденозиновый A2A-рецептор, однако не обнаружили значительной связи rs3032740 (2592 C/Tins) гена *ADORA2A* с возникновением АП-индуцированной ТД [67]. Эта недавно предложенная генетическая связь с ТД требует дальнейшего изучения генов аденозиновых путей с более широким охватом гена *ADORA2A*, чтобы сделать значимые выводы [2].

P-гликопротеин

P-гликопротеин является членом суперсемейства переносчиков аденозинтрифосфатсвязывающей каскады и широко экспрессируется в нормальных тканях, таких как кишечник, печень, почка и мозг. Его физиологическая роль заключается в том, чтобы выступать в роли «откачивающего насоса» и служить барьером для проникновения ксенобиотиков и клеточных метаболитов, но это также влияет на всасывание и выведение лекарств из кишечника, а также на биодоступность лекарств. ОНВ гена *ABCB1* (*MDR1*) влияют на его экспрессию, связь с фармакокинетикой,

биодоступностью лекарств и с клиническими эффектами. Актуальность ОНВ *ABCBI* в ответ на АП-терапию широко изучена, но для подтверждения их биологической важности необходимы дальнейшие исследования. Было высказано предположение, что генотипы 2677Т/Т и 3435Т/Т гена *ABCBI* у пациентов с шизофренией в 1-м эпизоде, не принимающих лекарственный препарат, имеют более высокую активную составляющую (рисперидон + 9-ОН-рисперидон) по сравнению с носителями этого генотипа. Недавние исследования показали, что носители аллеля 3435Т и носители гаплотипа 2677Т/3435-Т имеют лучший ответ на рисперидон с более низкой частотой экстрапирамидного синдрома. Предполагается, что этот фармакогенетический профиль обладает защитной активностью против развития экстрапирамидного синдрома при лечении рисперидоном [28]. Было указано, что генотип 1236ТТ связан с низкими показателями оценки шкалы акатизии Барса (BARS) в китайской популяции [68, 69]. Y. Suzuki и соавт. (2013) недавно показали, что 9-ОН-рисперидон и уровни общего активного фрагмента достоверно коррелировали с генотипом 3435С>Т гена *ABCBI*, тогда как генотип 2677Г>Т/А не влиял на уровни рисперидона, 9-ОН-рисперидона или общего активного фрагмента в плазме крови [70]. Носители гаплотипа 1236Т/2677Т/3435Т *ABCBI* имели более высокие концентрации оланзапина в сыворотке и спинномозговой жидкости, чем пациенты без этого гаплотипа. Аллель Т (2677Г/Т/А) связан с лучшим ответом на лечение оланзапином у женщин [28].

Дипептидазоподобный белок 6

Ген *DPP6* кодирует белок 6 дипептидилпептидазы, вспомогательную субъединицу потенциалуправляемых калиевых каналов. R.R. MacNeil и соавт. (2016) обнаружили, что носительство аллеля А rs6977820 *DPP6* было избыточно в резистентных к лечению случаях ТД, в результате чего можно предположить ассоциацию этого ОНВ с риском развития АП-индуцированной ТД [21].

Ген мускаринового рецептора M₂ *CHRM2*

A.S. Voiko и соавт. (2019) обнаружили пограничную статистически значимую связь между двумя ОНВ rs2061174 и rs1824024 гена мускаринового рецептора M₂ (*CHRM2*) и риском развития АП-индуцированной ТД [26]. Однако логистический регрессионный анализ показал, что это наблюдение также может быть связано с хорошо известными факторами риска ТД, такими как пол, возраст, длительность заболевания и дозы АП [71]. ОНВ rs2061174 и rs1824024 расположены в интроне, их функциональная роль не до конца понятна [72]. *CHRM2* имеет относительно низкую распространенность в стриатуме по сравнению с *CHRM1* и *CHRM4* [73]. *CHRM2* является главным образом ингибирующим ауторецептором холинергических интернейронов и, кроме того, ингибирует глутаматергические таламостриатальные и кортикостриатальные терминалы

прямого и непрямого пути [73, 74]. Поскольку холинергические интернейроны проявляют спонтанную активность, неактивность *CHRM2* теоретически может приводить к ТД. Неактивность рецепторов M₂ увеличивает холинергическую стимуляцию M₁ и M₄ мускариновых рецепторов и возбуждающих никотинергических рецепторов на глутаматергическом и дофаминергическом терминалах. Менее активный *CHRM2* увеличит высвобождение глутамата из таламостриатальных и кортикостриатальных терминалов. Поскольку ингибирующие *CHRM4* менее распространены, эти нейроны будут более уязвимы для глутаматергической (избыточной) стимуляции. Повышенная глутаматергическая активность и/или повышенная чувствительность к глутаматергической активации могут привести к большей вероятности достижения нейротоксических эффектов. ОНВ rs2067482 гена *CHRM4* был связан с повышенным риском шизофрении, выявленный путем секвенирования этого гена в головном мозге человека [75]. Поэтому изучение генного взаимодействия между мускариновыми рецепторами и глутаматными рецепторами и связи между геном *CHRM4* и ТД, возможно в результате патогенеза шизофрении, заслуживает дальнейшего изучения. A.S. Voiko и соавт. (2019) сделали вывод, что в нашей популяции пациентов была обнаружена довольно слабая связь между распространенностью ТД и двумя вариантами гена *CHRM2* [26].

Ген *DISC1*

Ген *DISC1*, расположенный на хромосоме 1q42.2, является геном-кандидатом риска развития шизофрении, впервые идентифицирован в уникальном шотландском семействе, несущем сбалансированную транслокацию, разделяющую этот ген [42]. Ген *DISC1* представляет собой каркасный белок, который взаимодействует со многими другими белками, участвующими в нейроразвитии и нейрофизиологии [76]. Было показано, что *DISC1* напрямую взаимодействует с дофаминовым рецептором D₂ типа [77]. Таким образом, есть предположения, что генетические варианты *DISC1* могут влиять на передачу сигналов через 1 или несколько этих белков, приводя к измененной передаче сигналов дофаминового рецептора D₂ типа и риску развития АП-индуцированной ТД [78]. J.Y. Lu и соавт. (2018) провели анализ взаимодействия генов между генотипами SLC18A2_rs363224C1A2 и DISC1_rs11122359G1A2 в отношении риска развития АП-индуцированной ТД. В результате у пациентов по меньшей мере с одной копией аллеля G в DISC1_rs11122359 и носительством генотипа CC в SLC18A2_rs363224 были более высокие показатели по шкале AIMS, у носителей аллеля А в тех же ОНВ. В то же время пациенты с генотипом AA в DISC1_rs11122359 и носительством генотипа CC в SLC18A2_rs363224 имели более низкие показатели AIMS, чем носители аллеля А [27]. Также J.Y. Lu и соавт. (2018) провели скрининг 9 известных и информативных ОНВ в гене *DISC1*, но не обнаружили

существенной связи возникновения АП-индуцированной ТД с ОНВ и гаплотипами гена *DISC1*. В то же время авторы не исследовали ОНВ, которые связываются с дофаминовым рецептором D_2 типа, гликогенсинтазакиназой 3 β (*GSK3b*) и фосфодиэстеразой типа *IVB*, метаболизирующей циклический аденозинмонофосфат (α АМФ) (*PDE4B*), так как предположительно такое сочетание может повышать риск развития АП-индуцированной ТД [27]. *PDE4B* является одной из семейства фосфодиэстераз, которые метаболизируют α АМФ, одну из канонических нижестоящих сигнальных молекул, участвующих в передаче сигналов дофаминового рецептора. *DISC1* может косвенно регулировать контроль дофаминовых рецепторов уровнями α АМФ посредством модуляции *PDE4B* или *GSK3b*, а также напрямую через связывание с дофаминовым рецептором D_2 типа [46, 77, 79]. Кроме того, фармакологическое ингибирование *PDE4B* может уменьшить проявление ТД у крыс [80]. Рецептор D_2 является мишенью для всех АП, и недавнее открытие предполагает, что его взаимодействие с *DISC1* имеет отношение к эффектам АП [77]. Рецепторы *DISC1* и D_2 типа образуют белковый комплекс, который избыточен у пациентов с шизофренией. Кроме того, экспериментальный пептид, который разрушает этот комплекс *DISC1-D2*, обладает эффектами АП на моделях грызунов, не вызывая острых неврологических побочных эффектов, таких как катаlepsия. Поэтому вполне вероятно, что этот пептид не будет вызывать АП-индуцированную ТД, хотя это не было экспериментально проверено [27].

Ферменты метаболизма антипсихотиков

Существует 6 ферментов цитохрома P450 (*CYP*), расположенных в головном мозге и на периферии. Среди них ферменты *CYP3A4*, *2D6* и *1A2* являются наиболее важными для антипсихотического метаболизма. Фермент *CYP3A4* (главным образом ответственный за клиренс карипразина, галоперидола, луразидона, кветиапина и оланзапина) относительно невосприимчив к насыщению, если не присутствуют очень сильные ингибиторы. В отличие от этого фермент *CYP2D6* (в основном ответственный за арипипразол, брекспипразол, хлорпромазин, илоперидон, перфеназин и рисперидон) не является легкоиндуцируемым, но его легче насыщать. Кроме того, большинство известных ОНВ влияют на *CYP2D6*, увеличивая межиндивидуальную дисперсию уровней АП в плазме. Наконец, фермент *CYP1A2* также является ферментом с низкой эффективностью и важен для клиренса клозапина и в некоторой степени азенапина и оланзапина [71].

Ген *CYP2D6*

Среди фармакокинетических генов печеночный фермент подсемейства D_6 семейства 2 (*CYP2D6*) цитохрома P450 отвечает за метаболизм большинства психотропных препаратов, включая АП с повышенным

риском развития ТД, таких как галоперидол и перфеназин. Было показано, что гиперкинезы, вызванные хроническим введением галоперидола, усиливаются ингибированием *CYP2D* пропранололом у крыс, а активность *CYP2D* в головном мозге коррелирует с интенсивностью гиперкинезов. Эти доклинические данные свидетельствуют о том, что активность фермента *CYP2D6* защищает от риска развития АП-индуцированной ТД. У людей ген *CYP2D6* является одним из наиболее важных кандидатов для развития АП-индуцированной ТД, локализован на хромосоме 22q13.2, размером 5,35 Кб, обладает полиморфной структурой, более 100 известных аллельных вариаций, некоторые из которых имеют до 13 подтипов [5]. Описан ряд функциональных генетических вариантов, которые определяют метаболическую активность ферментов как метаболизаторов экстенсивного (*EM*), промежуточного (*IM*), плохого (*PM*) и ультрабыстрого (*UM*) фенотипа. Они характеризуются нормальной, промежуточной, пониженной и умноженной способностью метаболизировать субстраты фермента соответственно. Варианты *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*5* и *CYP2D6*6* связаны с полным отсутствием активности фермента, что приводит к фенотипу *PM*, тогда как *CYP2D6*1XN*, **2XN* и **35XN*, дупликация или размножение функционального гена *CYP2D6* вызывают чрезвычайно высокую активность и приводят к фенотипу *UM*. *PM* характеризуются более медленным метаболизмом субстратов *CYP2D6* – в 10–200 раз по сравнению с *EM* [28].

В первых исследованиях *CYP2D6* были проанализированы 3 варианта потери функции (**3*, **4* и **5*) в выборке из 16 пациентов европейской этнической принадлежности, где результаты были отрицательными. Снижение активности **10* аллеля было связано с ТД в ряде исследований на пациентах из Восточной Азии. В нескольких исследованиях указывалось на отсутствие генотипа **1* или наличие аллеля потери функции, подверженного риску развития ТД [5].

В меньшей степени АП подвергаются деградации в результате гидроксирования, катализируемого генами цитохрома P450 через *CYP2C19* [5].

Установлено, что цитохром P450c17a (*CYP17*) *CYP17A1* значительно ассоциирован с АП-индуцированной ТД на уровне генотипа. Однако после коррекции по возрасту и полу выявлено, что эта связь была незначительной [38, 81].

Ген *CYP1A2*

S.A. Ivanova и соавт. (2015) сообщили о связи между генотипом медленного метаболизма гена *CYP1A2* и АП-индуцированной ТД [38, 81]. Известно, что активность белка *CYP17* синтезирует дегидроэпиандростерона сульфат (*DHEA*), антиоксидант с нейропротекторными свойствами [44]. Пациенты, которые являются носителями генотипа *CYP17* *CC*, имеют меньшую вероятность развития АП-индуцированной ТД по сравнению с пациентами, которые являются носителями генотипа

Таблица 2. Основные метаболические пути наиболее распространенных антипсихотиков (адаптировано из [28] с разрешения авторов)
Table 2. The main metabolic pathways of the most common antipsychotics (adapted from [28] with permission from the authors)

Антипсихотик Antipsychotic	Группа антипсихотика Antipsychotic group	Путь метаболизма Metabolic path
Хлорпромазин Chlorpromazine	Типичные Typical	CYP2D6, CYP1A2
Галоперидол Haloperidol		CYP2D6, CYP3A, CYP1A2
Перфеназин Perphenazine		CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4
Тиоридазин Thioridazine		CYP2D6, CYP1A2
Арипипразол Aripiprazole	Атипичные Atypical	CYP2D6, CYP3A
Клозапин Clozapine		CYP1A2
Оланзапин Olanzapine		CYP2D6, CYP1A2
Кветиапин Quetiapine		CYP3A, CYP2D6
Респиридон Risperidone		CYP2D6, CYP3A

CYP17 TC или TT. Носители генотипов CYP17 TC и TT имеют значительно более низкие уровни циркулирующего ДНЕА по сравнению с носителями аллеля Т. После корректировки по полу и возрасту не было выявлено существенной связи между генотипом CYP17 CC, аллелем Т и аллелем С и концентрацией ДНЕА у пациентов [81].

Ген *CYP1A2* расположен на длинном плече 15-й хромосомы в области 15q24 и имеет 7 экзонов, первый из которых не кодирует. *CYP1A2* составляет примерно 15 % ферментов CYP и является высокополиморфным. Потребление кофеина подавляет его активность, тогда как курение индуцирует активность *CYP1A2*, особенно вариантов, содержащих аллель -3860G/A (*CYP1A2*1C*). Влияние ОНВ -2467delT (*CYP1A2*1D*) на активность фермента до сих пор четко не выявлено. С другой стороны, гаплотип *CYP1A2*1K* (-163A, -739G, -729T) связан со снижением активности *CYP1A2* по сравнению с *CYP1A2*1A* (мажорный тип) и *CYP1A2*1F* (-163A) или *CYP1A2*1J* (-163A, -739G) гаплотипами у некурящих пациентов. Влияние внешних факторов на активность *CYP1A2* является важным, поскольку совместное введение АП, конкурирующих за один и тот же фермент, приводит к его ингибированию, снижению эффективности лечения и усилению побочных эффектов [28].

По результатам исследования менее индуцибельный вариант *CYP1A2* (rs762551) (-163C) чаще ассоци-

ируется с АП-индуцированной ТД туловища и конечностей. Это подтверждает гипотезу о том, что данная изоформа цитохрома Р450 может стать важной для метаболизма АП после насыщения CYP2D6 при высоких концентрациях субстрата в течение длительной АП-терапии [38].

Анализ показал существенные различия в частоте различных аллелей и генотипов полиморфного локуса *CYP1A2*1F* (rs762551) (С-163) в группах пациентов с АП-индуцированной ТД и без таковой. Частота аллеля С у пациентов с шизофренией с АП-индуцированной ТД была в 1,3 раза выше, чем у пациентов без ТД. Частота генотипа СС была в 4 раза выше в группе больных шизофренией с ТД по сравнению с пациентами без ТД [82].

Ген CYP3A

Семейство CYP3A участвует в метаболизме 45–60 % всех известных лекарств. Среди АП фермент CYP3A важен для метаболической трансформации арипипразола, галоперидола, перфеназина и рисперидона (табл. 2). Межиндивидуальные различия в экспрессии фермента CYP3A влияют на пероральную биодоступность и системный клиренс его субстратов. Семейство генов *CYP3A* состоит из 4 генов (*CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP3A7* и *CYP3A43*). Они расположены на длинном плече 7-й хромосомы в области q21-q22.1 в tandemной структуре 220 Кб. *CYP3A4* является преобладающей формой в печени, но *CYP3A5* вносит значительный вклад в общую активность *CYP3A* в печени. *CYP3A4* является наиболее распространенной изоформой CYP в печени человека с большой вариабельностью между индивидуумами по экспрессии. Около 347 ОНВ были идентифицированы в *CYP3A4* (*CYP3A4*1A*: дикий тип), и 25 из них имеют клиническое значение [82]. В исследовании А.К. Tiwari и соавт. (2005) *CYP3A4*1B* был ассоциирован с шизофренией, однако связи с риском развития АП-индуцированной ТД не было [83].

Заключение

Поиск фармакогенетических маркеров безопасности терапии психических расстройств является чрезвычайно актуальным. Это обусловлено широким спектром нежелательных реакций, возникающих при терапии антипсихотиками, которые снижают приверженность к терапии и качество жизни пациентов. Вместе с тем результаты фармакогенетических исследований не всегда реплицируются, что демонстрирует недостаточную методическую проработку дизайна исследований, и, соответственно, выявленные генетические маркеры требуют валидации в многоцентровых исследованиях, прежде чем они смогут быть включены в диагностические тест-системы. Своевременное выявление генетических особенностей пациента может способствовать подбору максимально безопасной и эффективной антипсихотической терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Avinun R., Nevo A., Radtke S.R. et al. Divergence of an association between depressive symptoms and a dopamine polygenic score in Caucasians and Asians. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2019;270:229–35. DOI: 10.1007/s00406-019-01040-x. PMID: 31289926.
- Lanning R.K., Zai C.C., Müller D.J. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia: an updated review of the literature. *Pharmacogenomics* 2016;17(12):1339–51. DOI: 10.2217/pgs.16.26. PMID: 27469238.
- Koning J.P., Vehof J., Burger H. et al. Genetic Risk and Outcome in Psychosis (GROUP) investigators. Association of two DRD2 gene polymorphisms with acute and tardive antipsychotic-induced movement disorders in young Caucasian patients. *Psychopharmacology (Berl)* 2012;219(3):727–36. DOI: 10.1007/s00213-011-2394-1. PMID: 21750899.
- Müller D.J., Zai C.C., Sicard M. et al. Systematic analysis of dopamine receptor genes (DRD1-DRD5) in antipsychotic-induced weight gain. *Pharmacogenomics J* 2012;12(2):156–64. DOI: 10.1038/tpj.2010.65. PMID: 20714340.
- Zai C.C., Maes M.S., Tiwari A.K. et al. Genetics of tardive dyskinesia: Promising leads and ways forward. *J Neurol Sci* 2018;389:28–34. DOI: 10.1016/j.jns.2018.02.011. PMID: 29502799.
- Funahashi Y., Yoshino Y., Yamazaki K. et al. Analysis of methylation and -141C Ins/Del polymorphisms of the dopamine receptor D2 gene in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2019;278:135–40. DOI: 10.1016/j.psychres.2019.06.001. PMID: 31176829.
- Zai C.C., Tiwari A.K., De Luca V. et al. Genetic study of BDNF, DRD3, and their interaction in tardive dyskinesia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009;19(5):317–28. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2009.01.001. PMID: 19217756.
- Fan C.H., Li L.H., Fu Y. et al. An association study on catechol O-methyltransferase gene polymorphism and tardive dyskinesia. *Chin J Behavioral Med Sci (Chinese)* 2007;16:16–7.
- Zai C.C., Tiwari A.K., Müller D.J. et al. The catechol-O-methyl-transferase gene in tardive dyskinesia. *World J Biol Psychiatry* 2010;11(6):803–12. DOI: 10.3109/15622975.2010.486043. PMID: 20586531.
- Novak G., Gallo A., Zai C.C. et al. Association of the orphan nuclear receptor NR4A1 with tardive dyskinesia. *Psychiatr Genet* 2010;20(1):39–43. DOI: 10.1097/YPG.0b013e3283351221. PMID: 20010315.
- Basile V.S., Ozdemir V., Masellis M. et al. Lack of association between serotonin-2A receptor gene (*HTR2A*) polymorphisms and tardive dyskinesia in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2001;6(2):230–4. DOI: 10.1038/sj.mp.4000847. PMID: 11317228.
- Segman R.H., Heresco-Levy U., Finkel B. et al. Association between the serotonin 2C receptor gene and tardive dyskinesia in chronic schizophrenia: additive contribution of 5-HT2Cser and DRD3gly alleles to susceptibility. *Psychopharmacology (Berl)* 2000;152:408–13. DOI: 10.1007/s002130000521. PMID: 11140333.
- Bakker P.R., Al Hadithy A.F., Amin N. et al. Antipsychotic-induced movement disorders in long-stay psychiatric patients and 45 tag SNPs in 7 candidate genes: a prospective study. *PLoS One* 2012;7(12):e50970. DOI: 10.1371/journal.pone.0050970. PMID: 23226551.
- Son W.Y., Lee H.J., Yoon H.K. et al. GABA transporter *SLC6A11* gene polymorphism associated with tardive dyskinesia. *Nord J Psychiatry* 2014;68:123–8. DOI: 10.3109/08039488.2013.780260. PMID: 23795861.
- Ivanova S., Loonen A., Pechlivanoglou P. et al. NMDA receptor genotypes associated with the vulnerability to develop dyskinesia. *Transl Psychiatry* 2012;2:e67. DOI: 10.1038/tp.2011.66. PMID: 22832729.
- Fedorenko O.Y., Loonen A.J., Lang F. et al. Association study indicates a protective role of phosphatidylinositol4-phosphate-5-kinase against tardive dyskinesia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014;18(6):pii:pyu098. DOI: 10.1093/ijnp/pyu098. PMID: 25548108.
- John J., Bhatia T., Kukshal P. et al. Association study of MiRSNPs with schizophrenia, tardive dyskinesia and cognition. *Schizophr Res* 2016;174(1–3):29–34. DOI: 10.1016/j.schres.2016.03.031. PMID: 25548108.
- Yu L., Yang M.S., Zhao J. et al. An association between polymorphisms of the interleukin-10 gene promoter and schizophrenia in the Chinese population. *Schizophr Res* 2004;71:179–83. DOI: 10.1016/j.schres.2004.01.001. PMID: 15374585.
- He G., Zhang J., Li X.W. et al. Interleukin-10 -1082 promoter polymorphism is associated with schizophrenia in a Han Chinese sib-pair study. *Neurosci Lett* 2006;394:1–4. DOI: 10.1016/j.neulet.2005.06.054. PMID: 10.1016/j.neulet.2005.06.054.
- Zai C.C., Lee F.H., Tiwari A.K. et al. Investigation of the *HSPG2* gene in tardive dyskinesia – new data and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2018;9:974. DOI: 10.3389/fphar.2018.00974. PMID: 30283332.
- MacNeil R.R., Müller D.J. Genetics of common antipsychotic-induced adverse effects. *Mol Neuropsychiatry* 2016;2(2):61–78. DOI: 10.1159/000445802. PMID: 27606321.
- Tanaka S., Syu A., Ishiguro H. et al. DPP6 as a candidate gene for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Pharmacogenomics J* 2013;13(1):27–34. DOI: 10.1038/tpj.2011.36.
- Tiwari A.K., Zai C.C., Likhodi O. et al. Association study of cannabinoid receptor 1 (CNR1) gene in tardive dyskinesia. *Pharmacogenomics J* 2012;12(3):260–6. DOI: 10.1038/tpj.2010.93. PMID: 21266946.
- Liou Y.J., Wang Y.C., Chen J.Y. et al. The coding-synonymous polymorphism rs1045280 (Ser280Ser) in beta-arrestin 2 (ARRB2) gene is associated with tardive dyskinesia in Chinese patients with schizophrenia. *Eur J Neurol* 2008;15(12):1406–8. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2008.02316.x. PMID: 19049562.
- Saiz P.A., Susce M.T., Clark D.A. et al. An investigation of the alpha1A-adrenergic receptor gene and antipsychotic-induced side-effects. *Hum Psychopharmacol* 2008;23(2):107–14. DOI: 10.1002/hup.903. PMID: 17972277.
- Boiko A.S., Ivanova S.A., Pozhidaev I.V. et al. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia in schizophrenia: The role of CHRM1 and CHRM2 muscarinic receptors. *World J Biol Psychiatry* 2019;9:1–6. DOI: 10.1080/15622975.2018.1548780. PMID: 30623717.
- Lu J.Y., Tiwari A.K., Zai G.C. et al. Association study of Disrupted-In-Schizophrenia-1 gene variants and tardive dyskinesia. *Neurosci Lett* 2018;686:17–22. DOI: 10.1016/j.neulet.2018.08.007. PMID: 30118782.
- Naumovska Z., Nestorovska A.K., Filipce A. et al. Pharmacogenetics and antipsychotic treatment response. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)* 2015;36(1):53–67. DOI: 10.1515/prilozi-2015-0030. PMID: 26076775.
- Wang F., Fan H., Sun H. et al. Association between TNF-a promoter-308A/G polymorphism and tardive dyskinesia in Chinese Han patients with schizophrenia. *Prog NeuroPsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012;37:106–10. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2011.12.007. PMID: 22227290.
- Hori H., Ohmori O., Shinkai T. et al. Manganese superoxide dismutase gene polymorphism and schizophrenia: relation to tardive dyskinesia. *Neuropsychopharmacology* 2000;23:170–7. DOI: 10.1016/S0893-133X(99)00156-6. PMID: 10882843.
- Pae C.U., Yu H.S., Kim J.J. et al. Quinone oxidoreductase (NQO1) gene polymorphism (*609C/T*) may be associated with tardive dyskinesia, but not with the development of schizophrenia.

- Int J Neuropsychopharmacol 2004;7(4):495–500. DOI: 10.1017/S1461145704004419. PMID: 15151706.
32. Chang F.C., Fung V.S. Clinical significance of pharmacogenomic studies in tardive dyskinesia associated with patients with psychiatric disorders. *Pharmacogenomics Pers Med* 2014;7:317–28. DOI: 10.2147/PGPM.S52806. PMID: 15151706.
 33. Kampman O., Anttila S., Illi A. et al. Neuregulin genotype and medication response in Finnish patients with schizophrenia. *Neuroreport* 2004;15:2517–20. DOI: 10.1097/00001756-200411150-00017. PMID: 15538186.
 34. Zai C.C., Tiwari A.K., Chowdhury N.I. et al. Genetic study of neuregulin 1 and receptor tyrosine-protein kinase erbB-4 in tardive dyskinesia. *World J Biol Psychiatry* 2019;20(1):91–5. DOI: 10.1080/15622975.2017.1301681. PMID: 28394697.
 35. Zai C.C., Tiwari A.K., Mazzoco M. et al. Association study of the vesicular monoamine transporter gene *SLC18A2* with tardive dyskinesia. *J Psychiatr Res* 2013;47(11):1760–5. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2013.07.025. PMID: 24018103.
 36. Souza R.P., de Luca V., Remington G. et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor receptor alpha 2 (*GFR2*) gene is associated with tardive dyskinesia. *Psychopharmacology (Berl)* 2010;210(3):347–54. DOI: 10.1007/s00213-010-1829-4. PMID: 20369355.
 37. Liou Y.J., Chen M.L., Wang Y.C. et al. Analysis of genetic variations in the *RGS9* gene and antipsychotic-induced tardive dyskinesia in schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2009;150B(2):239–42. DOI: 10.1002/ajmg.b.30796. PMID: 18548510.
 38. Ivanova S.A., Toshchakova V.A., Filipenko M.L. et al. Cytochrome P450 1A2 co-determines neuroleptic load and may diminish tardive dyskinesia by increased inducibility. *World J Biol Psychiatry* 2015;16(3):200–5. DOI: 10.3109/15622975.2014.995222. PMID: 25602162.
 39. Lv Z., Rong B., Tong X. et al. The association between *COMT Val158Met* gene polymorphism and antipsychotic-induced tardive dyskinesia risk. *Int J Neurosci* 2016;126(11):1044–50. DOI: 10.3109/00207454.2015.1089504. PMID: 26398367.
 40. Quartu M., Serra M.P., Boi M. et al. Tissue distribution of Ret, GFRalpha-1, GFRalpha-2 and GFRalpha-3 receptors in the human brainstem at fetal, neonatal and adult age. *Brain Res* 2007;1173:36–52. DOI: 10.1016/j.brainres.2007.07.064. PMID: 17825269.
 41. Serra M.P., Quartu M., Mascia F. et al. Ret, GFRalpha-1, GFRalpha-2 and GFRalpha-3 receptors in the human hippocampus and fascia dentata. *Int J Dev Neurosci* 2005;23(5):425–38. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2005.05.003. PMID: 16002253.
 42. Blackwood D.H., Fordyce A., Walker M.T. et al. Schizophrenia and affective disorders— cosegregation with a translocation at chromosome 1q42 that directly disrupts brain-expressed genes: clinical and P300 findings in a family. *Am J Hum Genet* 2001;69:428–33. DOI: 10.1086/321969. PMID: 11443544.
 43. Levesque D., Rouillard C. Nur77 and retinoid X receptors: crucial factors in dopamine-related neuroadaptation. *Trends Neurosci* 2007;30:22–30. DOI: 10.1016/j.tins.2006.11.006. PMID: 17134767.
 44. Le Foll B., Gallo A., Le Strat Y. et al. Genetics of dopamine receptors and drug addiction: a comprehensive review. *Behav Pharmacol* 2009;2:1–17. DOI: 10.1097/FBP.0b013e3283242f05. PMID: 19179847.
 45. Zetterstrom R.H., Solomin L., Jansson L. et al. Dopamine neuron agenesis in *Nurr1*-deficient mice. *Science* 1997;276:248–50. DOI: 10.1126/science.276.5310.248. PMID: 9092472.
 46. Millar J.K., Mackie S., Clapcote S.J. et al. Disrupted in schizophrenia 1 and phosphodiesterase 4B: towards an understanding of psychiatric illness. *J Physiol* 2007;584:401–5. DOI: 10.1113/jphysiol.2007.140210. PMID: 17823207.
 47. Maheux J., Ethier I., Rouillard C. et al. Induction patterns of transcription factors of the *nurr* family (*nurr1*, *nurr77*, and *nor-1*) by typical and atypical antipsychotics in the mouse brain: implication for their mechanism of action. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;313:460–73. DOI: 10.1124/jpet.104.080184. PMID: 15615863.
 48. Al Hadithy A.F., Ivanova S.A., Pechlivanoglou P. et al. Tardive dyskinesia and DRD3, HTR2A and HTR2C gene polymorphisms in Russian psychiatric inpatients from Siberia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33:475–81. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2009.01.010. PMID: 19439249.
 49. Willfert B., Al Hadithy A.F., Sing V.J. et al. The role of dopamine D3, 5-HT2A and 5-HT2C receptor variants as pharmacogenetic determinants in tardive dyskinesia in African-Caribbean patients under chronic antipsychotic treatment: curacao extrapyramidal syndromes study IX. *J Psychopharmacol* 2009;23:652–9. DOI: 10.1177/0269881108091594. PMID: 18562401.
 50. Mei L., Xiong W.C. Neuregulin 1 in neural development, synaptic plasticity and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 2008;9:437–52. DOI: 10.1038/nrn2392. PMID: 18478032.
 51. Hahn C.G., Wang H.Y., Cho D.S. et al. Altered neuregulin 1-erbB4 signaling contributes to NMDA receptor hypofunction in schizophrenia. *Nat Med* 2006;12:824–8. DOI: 10.1038/nm1418. PMID: 18478032.
 52. Kato T., Abe Y., Sotoyama H. et al. Transient exposure of neonatal mice to neuregulin-1 results in hyperdopaminergic states in adulthood: implication in neurodevelopmental hypothesis for schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2011;16:307–20. DOI: 10.1038/mp.2010.10. PMID: 20142818.
 53. Karbownik M.S., Szemraj J., Wieteska L. et al. Antipsychotic drugs differentially affect mRNA expression of genes encoding the neuregulin 1-downstream ErbB4-PI3K Pathway. *Pharmacology* 2016;98:4–12. DOI: 10.1159/00044534. PMID: 26960157.
 54. Mahadik S.P., Mukherjee S. Free radical pathology and antioxidant defense in schizophrenia: a review. *Schizophr Res* 1996;19:1–17. DOI: 10.1016/0920-9964(95)00049-6. PMID: 8888121.
 55. Lai I.C., Chen M.L., Wang Y.C. et al. Analysis of genetic variations in the human melatonin receptor (*MTNRIA*, *MTNR1B*) genes and antipsychotics-induced tardive dyskinesia in schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2011;12:143–8. DOI: 10.3109/15622975.2010.496870. PMID: 20726823.
 56. Sun H., Wang F., Fan H. et al. The interaction of polymorphisms of IL10 and DBH was associated with general symptoms of PANSS with TD in Chinese Han schizophrenia patients. *PLoS ONE* 2013;8:e70963. DOI: 10.1371/journal.pone.0070963. PMID: 23951054.
 57. Boskovic M., Vovk T., Saje M. et al. Association of SOD2, GPX1, CAT, and TNF genetic polymorphisms with oxidative stress, neurochemistry, psychopathology, and extrapyramidal symptoms in schizophrenia. *Neurochem Res* 2013;38:433–42. DOI: 10.1007/s11064-012-0937-4. PMID: 23212700.
 58. Fernandez-Ruiz J. The endocannabinoid system as a target for the treatment of motor dysfunction. *Br J Pharmacol* 2009;156:1029–40. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2008.00088.x. PMID: 19220290.
 59. Tiwari A., Zai C., Likhodi O. et al. Association study of Cannabinoid receptor 1 (*CNR1*) gene in tardive dyskinesia. *Pharmacogenomics J* 2012;12:260–6. DOI: 10.1038/tpj.2010.93. PMID: 21266946.
 60. Aberg K., Adkins D.E., Bukszár J. et al. Genomewide association study of movement-related adverse antipsychotic effects. *Biol Psychiatry* 2010;67(3):279–82. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.08.036. PMID: 19875103.
 61. Greenbaum L., Alkelai A., Rigbi A. et al. Evidence for association of the *GLI2* gene

- with tardive dyskinesia in patients with chronic schizophrenia. *Mov Disord* 2010;25(16):2809–17. DOI: 10.1002/mds.23377. PMID: 20939080.
62. Syu A., Ishiguro H., Inada T. et al. Association of the HSPG2 gene with neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Neuropsychopharmacology* 2010;35(5):1155–64. DOI: 10.1038/npp.2009.220. PMID: 20072119.
63. Stum M., Girard E., Bangratz M. et al. Evidence of a dosage effect and a physiological endplate acetylcholinesterase deficiency in the first mouse models mimicking Schwartz-Jampel syndrome neuromyotonia. *Hum Mol Genet* 2008;17(20):3166–79. DOI: 10.1093/hmg/ddn213. PMID: 18647752.
64. Franco I., Johansson A., Olsson K. et al. Somatic mutagenesis in satellite cells associates with human skeletal muscle aging. *Nat Commun* 2018;9(1):800. DOI: 10.1038/s41467-018-03244-6. PMID: 29476074.
65. Singhal N., Martin P.T. Role of extracellular matrix proteins and their receptors in the development of the vertebrate neuromuscular junction. *Dev Neurobiol* 2011;71(11):982–1005. DOI: 10.1002/dneu.20953. PMID: 21766463.
66. Bordia T., Zhang D., Perez X.A. et al. Striatal cholinergic interneurons and D2 receptor-expressing GABAergic medium spiny neurons regulate tardive dyskinesia. *Exp Neurol* 2016;286:32–9. DOI: 10.1016/j.expneurol.2016.09.009. PMID: 27658674.
67. Ivanova S.A., Al Hadithy A.F.Y., Brazovskaya N. et al. No involvement of the adenosine A2A receptor in tardive dyskinesia in Russian psychiatric inpatients from Siberia. *Hum Psychopharmacol* 2012;27:334–447. DOI: 10.1002/hup.2226.
68. Shinkai T., De Luca V., Utsunomiya K. et al. Functional polymorphism of the human multidrug resistance gene (*MDR1*) and polydipsia-hyponatremia in schizophrenia. *Neuromolecular Med* 2008;10(4):362–7. DOI: 10.1007/s12017-008-8041-2. PMID: 18543120.
69. Xing Q., Gao R., Li H. et al. Polymorphisms of the *ABCB1* gene are associated with the therapeutic response to risperidone in Chinese schizophrenia patients. *Pharmacogenomics* 2006;7(7):987–93. DOI: 10.2217/14622416.7.7.987. PMID: 17054409.
70. Suzuki Y., Tsuneyama N., Sugai T. et al. Impact of the *ABCB1* gene polymorphism on plasma 9-hydroxyrisperidone and active moiety levels in Japanese patients with schizophrenia. *J Clin Pharmacol* 2013;33(3):411–4. DOI: 10.1097/JCP.0b013e31828ecd52. PMID: 23609388.
71. Solmi M., Pigato G., Kane J.M. et al. Clinical risk factors for the development of tardive dyskinesia. *J Neurol Sci* 2018;389:21–7. DOI: 10.1016/j.jns.2018.02.012. PMID: 29439776.
72. Thongket P., Pleansiri C., Thurakitwanakarn W. et al. Association of cholinergic muscarinic 2 receptor gene polymorphisms with learning aptitude among medical and fine arts students. *J Med Assoc Thai* 2016;99:S201–5. PMID: 29906045.
73. Lim S.A., Kang U.J., McGehee D.S. Striatal cholinergic interneuron regulation and circuit effects. *Front Synaptic Neurosci* 2014;6:22. DOI: 10.3389/fnsyn.2014.00022. PMID: 25374536.
74. Goldberg J.A., Ding J.B., Surmeier D.J. Muscarinic modulation of striatal function and circuitry. *Handb Exp Pharmacol* 2012;208:223–41. DOI: 10.1007/978-3-642-23274-9_10. PMID: 22222701.
75. Scarr E., Um J.Y., Cowie T.F. et al. Cholinergic muscarinic M4 receptor gene polymorphisms: a potential risk factor and pharmacogenomic marker for schizophrenia. *Schizophr Res* 2013;146:279–84. DOI: 10.1016/j.schres.2013.01.023. PMID: 23490763.
76. Porteous D.J., Millar J.K., Brandon N.J. et al. *DISC1* at 10: connecting psychiatric genetics and neuroscience. *Trends Mol Med* 2011;17:699–706. DOI: 10.1016/j.molmed.2011.09.002. PMID: 22015021.
77. Su P., Li S., Chen S. et al. A dopamine D2 receptor-DISC1 protein complex may contribute to antipsychotic-like effects. *Neuron* 2014;84:1302–16. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.11.007. PMID: 25433637.
78. Tanaka M., Ishizuka K., Nekooki-Machida Y. et al. Aggregation of scaffolding protein DISC1 dysregulates phosphodiesterase 4 in Huntington's disease. *J Clin Invest* 2017;127:1438–50. DOI: 10.1172/JCI85594. PMID: 28263187.
79. Lipina T.V., Wang M., Liu F. et al. Synergistic interactions between PDE4B and GSK-3: DISC1 mutant mice. *Neuropharmacology* 2012;62:1252–62. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2011.02.020. PMID: 21376063.
80. Sasaki H., Hashimoto K., Maeda Y. et al. Risperidone, a selective c-AMP phosphodiesterase inhibitor suppresses oro-facial dyskinesic movements in rats. *Life Sci* 1995;56:P1443–7. DOI: 10.1016/0024-3205(95)00218-u. PMID: 7791505.
81. Ivanova S.A., Geers L.M., Al Hadithy A.F.Y. et al. Dehydroepiandrosterone sulphate as a putative protective factor against tardive dyskinesia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014;50:172–7. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2013.12.015. PMID: 24389397.
82. Ivanova S.A., Filipenko M.L., Vyalova N.M. et al. *CYP1A2* and *CYP2D6* Gene polymorphisms in schizophrenic patients with neuroleptic drug-induced side effects. *Bull Exp Biol Med* 2016;160(5):687–90. DOI: 10.1007/s10517-016-3250-4. PMID: 27021090.
83. Tiwari A.K., Deshpande S.N., Rao A.R. et al. Genetic susceptibility to tardive dyskinesia in chronic schizophrenia subjects: III. Lack of association of *CYP3A4* and *CYP2D6* gene polymorphisms. *Schizophr Res* 2005;75(1):21–6. DOI: 10.1016/j.schres.2004.12.011. PMID: 15820320.

Вклад авторов

Е.Э. Вайман: обзор литературы по теме статьи, написание текста рукописи;
 Н.А. Шнайдер, Н.Г. Незнанов, Р.Ф. Насырова: редактирование текста рукописи.

Authors' contributions

E.E. Vaiman: review of the literature on the topic of the article, writing the text of the manuscript;
 N.A. Shnyder, N.G. Neznanov, R.F. Nasyrova: editing the text of the manuscript.

ORCID авторов / ORCID authors'

Е.Э. Вайман / E.E. Vaiman: <https://orcid.org/0000-0001-6836-9590>
 Н.А. Шнайдер / N.A. Shnyder: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>
 Н.Г. Незнанов / N.G. Neznanov: <https://orcid.org/0000-0001-5618-4206>
 Р.Ф. Насырова / R.F. Nasyrova: <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа проведена без спонсорской поддержки.
Financing. The article was written without sponsorship.

Статья поступила: 01.10.2019. **Принята к публикации:** 31.10.2020.
Article submitted: 01.10.2019. **Accepted for publication:** 31.10.2020.