

УДК: 575.174.014.3:[616.89-008.43:616-08:615.214.21]

Вайман Е.Э., Толмачев М.Ю., Ахметова Л.Ш., Шнайдер Н.А., Насырова Р.Ф.

**РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА RS1800955 ПРОМОТОРА ГЕНА DRD4 В РАЗВИТИИ АНТИПСИХОТИК-ИНДУЦИРОВАННЫХ ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ РАССТРОЙСТВ****Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии  
им. В.М. Бехтерева» Минздрава России**

**Цель исследования.** Изучение ассоциации риска развития антипсихотик-индуцированного экстрапирамидного синдрома (ЭПС) с полиморфизмом -521C>T (rs1800955) промоторного региона гена DRD4, кодирующего дофаминовый рецептор D<sub>4</sub>.

**Материалы и методы.** Открытое, наблюдательное, проспективное исследование. Нами были протестированы 65 пациентов (53 муж. – 81,54%, 12 жен. – 18,46%) с диагнозом F20 на определение тяжести ЭПС на фоне монотерапии антипсихотиками (АП) 1 и 2 генерации по шкалам BARS, SAS, ESRS. Проведено молекулярно-генетическое исследование носительства ОНП rs1800955 промотора гена DRD4. Первая группа наблюдения - 22 пациента (33,8%), которые получали АП первой генерации (АППГ). Вторая группа наблюдения - 43 человека (66,2%) получали АП второй генерации (АПВГ). Тестирование проводилось в динамике: 1 визит - до начала терапии АП; 2 визит – через 8 недель от начала терапии.

**Результаты.** При анализе динамики оценок между первым и вторым визитами средние различия были следующими. По шкале BARS: 0,65±0,91 баллов у больных, принимавших АППГ, и -0,02±0,05 баллов – у больных, принимающих АПВГ (p=0,02). По шкале SAS: 2,92±3,07 балла у больных, принимавших АППГ и - 0,19±0,53 – у принимавших АПВГ (p=0,01). По шкале ESRS: 10,08±6,84 балла - у больных, принимавших АППГ, и 0,31±0,87 – у больных, принимавших АПВГ (p=0,0003). При анализе данных, включая расчет отношения шансов (ОШ), не было выявлено статистически значимых ассоциаций между носительством аллельных вариантов изучаемого полиморфизма rs1800955 промотора гена DRD4 и вероятностью развития АП-индуцированного ЭПС: шкала BARS - аллель T (ОШ=0,39; ДИ: 0,03-3,87), аллель C (ОШ=2,55; ДИ: 0,25-25,21); шкала SAS - аллель T (ОШ=1,33; ДИ: 0,58-3,03), аллель C (ОШ=0,75; ДИ: 0,33-1,70); шкала ESRS - аллель T (ОШ=0,83; ДИ: 0,32-2,08), аллель C (ОШ=1,20; ДИ: 0,47-3,03).

**Заключение.** Результаты пилотного фармакогенетического исследования свидетельствуют о том, что носительство аллельных вариантов полиморфизма rs1800955 в промоторной части гена DRD4, кодирующего дофаминовый рецептор D<sub>4</sub>, не ассоциировано с развитием АП-индуцированного ЭПС в исследуемой популяции, что может быть обусловлено как особенностями дрейфа генов, так и объёмом выборки.

**Ключевые слова:** антипсихотики, нежелательная побочная реакция, экстрапирамидный синдром, фармакогенетика, ген DRD4, однонуклеотидный полиморфизм (ОНП), rs1800955.

**Vaiman E.E., Tolmachev M.YU., Akhmetova L.SH., Shnayder N.A., Nasyrova R.F.****ROLE OF RS1800955 POLYMORPHISM OF DRD4 GENE PROMOTER IN DEVELOPMENT OF ANTIPSYCHOTIC-INDUCED EXTRAPYRAMIDAL DISORDERS****National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology named after V. M. Bekhterev**

**The aim of the research.** Study of association of antipsychotic-induced extrapyramidal syndrome (EPS) with polymorphism -521CT (rs1800955) of promoter region of gene DRD4 encoding dopamine receptor D<sub>4</sub>.

**Materials and methods.** Open, observational, prospective study. We tested 65 patients (53 men - 81.54%, 12 women - 18.46%) with a diagnosis of F20 to determine the severity of EPS on the background of antipsychotic (AP) monotherapy on the scales BARS, SAS, ESRS. The molecular genetic study of carriage of SNP rs1800955 of DRD4 gene promoter was carried out. The first group of observations -22 patients (33.8%), who received AP of first generation (APFG) The second group of observations - 43 patients (66.2%), who received AP of second generation (APSG). Testing was carried out in dynamics: 1 visit - before AP therapy; 2 visit - 8 weeks after the start of therapy.

**Results.** The average differences between the first and second visits were as follows in the analysis of assessment dynamics. On the BARS scale: 0.65 ± 0.91 points in patients taking APFG, and (-) 0.02 ± 0.05 points in patients taking APSG (p = 0.02). On the SAS scale: 2.92 ± 3.07 points in patients taking APFG and

(-)  $0.19 \pm 0.53$  in patients taking APSG ( $p = 0.01$ ). On the ESRS scale:  $10.08 \pm 6.84$  points in patients, taking APFG, and  $0.31 \pm 0.87$  in patients, taking APSG ( $p=0.0003$ ). In the analysis of the data, including calculation of odds ratios (OR), there were no statistically significant associations between carriage of allelic variants of the studied polymorphisms rs1800955 of DRD4 gene promoter and the probability of development of AP-induced EPS: scale BARS - T allele (OR = 0.39; CI: 0.03-3.87), allele C (OR = 2.55; CI: 0.25-25.21); scale SAS - allele T (OR = 1.33; CI: 0.58 - 3.03), allele C (OR = 0.75; CI: 0.33 - 1.70); scale ESRS - T allele (OR = 0.83; CI: 0.32 - 2.08), allele C (OR = 1.20; CI: 0.47 - 3.03).

**Conclusion.** The results of the pilot pharmacogenetic study indicate that the carrier of allelic variants of rs1800955 polymorphism in the promoter part of the gene DRD4 encoding the dopamine receptor D4 is not associated with the development of AP-induced EPS in the study population, which may be due to the peculiarities of gene drift and sample size.

**Keywords:** antipsychotics, side effect, extrapyramidal syndrome, pharmacogenetics, gene DRD4, single nucleotide polymorphism (SNP), rs1800955

История разработки антипсихотиков (АП) протекала долго и мучительно, часто основываясь на случайных находках, которые мало связаны с интеллектуальными предпосылками исследователей, ведущих наблюдения. В 1891 году Ehrlich P. наблюдал противомаларийное действие метиленового голубого, производного фенотиазина. Позже фенотиазины были разработаны из-за их антигистаминных свойств. В 1951 году Laborit и Huguenard вводили пациентам алифатический фенотиазин - хлорпромазин - для его потенциального анестезирующего воздействия во время оперативных вмешательств. Вскоре после этого Hamon et al. и Delay et al. расширили использование хлорпромазина, применяя это лекарственное средство (ЛС) у пациентов с психическими расстройствами и по счастливой случайности обнаружили его антипсихотическую активность [1]. Позже было обнаружено, что при применении хлорпромазина возникают нейротропные нежелательные побочные реакции (НПР) со стороны центральной нервной системы в виде экстрапирамидного синдрома (ЭПС) в виде гиперкинетических и акинетических расстройств. Эти наблюдения дали основание ученым назвать группу ЛС, к которой относился хлорпромазин, "нейролептиками" (от гр. neuron - нерв и leptos - схватываемый). Распространенность АП-индуцированных ЭПС была столь велика, что первоначально даже считалось, что развитие антипсихотического эффекта невозможно без появления ЭПС, и что терапевтический эффект можно соотносить и измерять по выраженности ЭПС [2].

Между 1954 и 1975 годами было одобрено для применения в клинической практике около 15 АП в США и около 40 АП – по всему миру. В последующие годы в развитии АП был некоторый перерыв, но в 1990 году после синтеза клозапина открыта новая эра психофармакологии – эра атипичных АП, у которых риск индукции ЭПС ниже по сравнению с типичными АП, но выше эффективность для коррекции негативных симптомов шизофрении [1].

На фоне приема типичных и атипичных АП развиваются различные НПР, затрагивающие как центральную нервную систему, так и сердечно-сосудистую систему, желудочно-кишечный тракт, эндокринную, мочевыделительную системы, систему кроветворения, орган зрения, кожу [3, 4, 5, 6, 7, 8]. Наиболее частым АП-индуцированным экстрапирамидным расстройством является острая и поздняя дискинезии (таблица 1). Ранняя (острая) дискинезия – неврологическая НПР, сопровождающаяся гиперкинезами, вовлекающие мышцы языка (подергивания, скручивания, волнообразные движения), губ (сжатие), глаз (окулоригидный криз), лица (гримасы), ротоглотки (храпящие звуки при дыхании), дыхательных путей (стридор), шеи (кривошея), пальцев кистей (хореоформные движения, сжатие), туловища (толкающие движения тазом, скручивание туловища, поясничный гиперлордоз, опистотонус), возникающая в первые часы или дни после приема АП, обычно в средней терапевтической дозе [9]. Поздняя (тардивная) дискинезия (ТД) – неврологическая НПР со стороны экстрапирамидной системы, сопровождающаяся аномальными произвольными неритмичными хореоформными или атетоидными движениями (гиперкинезами), возникающими во время приема АП или в течение 4 недель после их отмены и которые сохраняются в течение, по крайней мере, 4 недель от дебюта ТД [10]. Предикторами развития АП-индуцированного ЭПС являются: возраст (преимущественно 6-7-е десятилетия жизни) [11]; женский пол (час-

тота в 25 раз выше, чем у мужчин); этническая принадлежность (чаще у афроамериканцев) [12]; генетический фактор [13, 14, 15]; длительный прием АП; использование АП с дозированным высвобождением (депо) [14]; стресс; когнитивные расстройства; зависимость от психоактивных веществ, алкоголя; курение; прием литиевых или противопаркинсонических ЛС; отягощенный анамнез (сахарный диабет и инфекции, вызванные вирусом иммунодефицита человека, раннее появление АП-индуцированного ЭПС) [10, 12].

По данным Tenback D.E. и соавт. (2011), частота встречаемости АП-индуцированной тардивной дискинезии как наиболее частого проявления ЭПС у пациентов, страдающих расстройством шизофрении первого эпизода, составляет приблизительно 4% и растет по мере увеличения длительности расстройства и возраста пациентов: 12% - у больных на протяжении от дебюта шизофрении до 30 лет; 25% - у пациентов в возрасте от 30 до 50 лет; 40% - у пациентов в возрасте 60 лет и старше [16].

Для диагностики АП-индуцированного ЭПС важны: оценка клинической картины, анамнез жизни и заболевания, проведение дополнительных исследований, включая диагностические шкалы, лабораторные данные, фармакокинетическое и фармакогенетическое тестирование, по показаниям (с дифференциально-диагностической и/или научно-исследовательской целью) - компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография головного мозга, протонная магнитно-резонансная спектроскопия подкорковых ядер головного мозга [10, 17, 18].

Достижения биологической психиатрии и неврологии, фармакогенетики и персонализированной медицины свидетельствуют о том, что межиндивидуальные различия в спектре терапевтических эффектов и неврологических НПР типичных и атипичных АП определяются различиями их генетически детерминированной рецепторной активности, в частности – в степени связывания АП с различными типами дофаминовых рецепторов у каждого конкретного пациента (персоны). Так, механизм действия типичных АП опосредуется блокадой D<sub>2</sub>-рецепторов. Тогда как атипичные АП в меньшей степени блокируют D<sub>2</sub>-рецепторы, но вместе с тем блокируют другие типы дофаминовых рецепторов (D<sub>1</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>) [19], а также серотониновые рецепторы (в частности, 5-HT<sub>2A</sub>). Дофаминовые рецепторы представлены в различных отделах головного мозга, но существует несколько основных дофаминергических путей: мезолимбический, мезокортикальный, нигростриарный и туберофундибулярный. Нигростриарный тракт является самым мощным из них, аксонами его нейронов выделяется около 80% мозгового дофамина. С угнетением дофаминергической передачи именно в нигростриарной системе связывают развитие ЭПС при использовании АП. Из всех типов дофаминовых рецепторов, представленных в стриатуме и предположительно участвующих в развитии ЭПС, D<sub>4</sub> рецепторы являются одними из наименее изученных, но вместе с тем одними из наиболее перспективных для изучения, поскольку с высокой аффинностью к D<sub>4</sub>-рецепторам связывают, в частности, эффективность клозапина. Все это создает предпосылки к изучению влияния полиморфизма гена *DRD4*, кодирующего дофаминовый рецептор D<sub>4</sub>, на риск развития АП-индуцированного ЭПС [15, 20, 21].

Подтип D<sub>4</sub> представляет собой рецептор, связанный с G-белком, который ингибирует аденилатциклазу. Это мишень для ЛС для лечения шизофрении и болезни Паркинсона. Показано, что мутации и однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) в этом гене ассоциированы с различными поведенческими фенотипами, включая дисфункцию вегетативной нервной системы, синдром дефицита внимания или гиперактивности и личностную черту поиска новизны [22]. Van Tol H.H. и соавт. обнаружили, что относительно высокие уровни экспрессии *DRD4* наблюдались в лобной коре головного мозга обезьян, в области среднего мозга, миндалины и продолговатого мозга, а более низкий уровень в базальных ганглиях [23].

Ген *DRD4*, кодирующий D<sub>4</sub> рецептор, локализован на хромосоме 11p15.5 (OMIM 126452), содержит 4 экзона [23]. В настоящее время описано 15 ОНП гена *DRD4* [24], при этом наибольший клинический интерес вызывает замена -521 C>T (полиморфизм rs1800955) в промоторном регионе гена *DRD4* [24].

Таблица 1

Симптоматика антипсихотик-индуцированных тардивных дискинезий  
[25, модификация Вайман Е.Э., Шнайдер Н.А., 2019].

Часть тела	Симптомы
Язык	Волнообразные (червеобразные) движения
	Скручивание заметающие движения при закрытом рте (симптом «конфеты во рту»)
	Неравномерные отрывистые протрузионные движения (симптом «мухоловки»)
	Искажение произвольных протрузионных движений, принимающих вид «тромбонных»
Ротоглотка	Дисфагия, дисфония
Губы	Сморщивание
	Выпячивание (включая симптом «заячьей губы»)
	Втягивание, пыхтение
	Причмокивание
Челюсть	Латеральная ретракция (симптом «трензеля»)
	Открывание рта
	Стискивание челюстей (тризм)
	Скрежетание зубами (бруксизм)
Лицо	Передняя/латеральная протрузия
	Гримасничание
	Блефароклонус
	Блефароспазм
	Нерегулярное поднятие бровей
Шея	Нахмуривание
	Антероколлис (вниз с приведением подбородка)
	Ретроколлис (запрокидывание головы кзади)
	Латероколлис (наклон к плечу)
Туловище	Тортиколлис (ротация головы к плечу)
	Унилатеральная дистония (боковой наклон туловища – синдром «пизанской башни»)
	Спинальная гиперэкстензия
Диафрагма/ межреберные мышцы	Аксиальный гиперкинез («копуляционные» движения)
	Нерегулярное дыхание
Верхние ко- нечности	Приподнимание плеч
	Гиперпронация
	Хореоатетодные движения отдельных пальцев и всех кистей
Нижние конеч- ности	Перекалывание ноги на ногу, притоптывание
	Атетоз больших пальцев
	Ротация в колене
	Выворачивание стопы наружу/вовнутрь
	Топающие движения ногами

**Цель исследования** – изучение ассоциации риска развития антипсихотик-индуцированного экстрапирамидного синдрома с полиморфизмом -521 C>T (rs1800955) промоторного региона гена *DRD4*, кодирующего дофаминовый рецептор D<sub>4</sub>.

**Материалы и методы.** Тип исследования – открытое, обсервационное, проспективное. Исследование одобрено этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева Минздрава России (Санкт-Петербург) и не противоречило Хельсинской декларации. Во время исследования пациенты находились на стационарном лечении в СПб ГБУЗ "Психиатрическая больница №1 им. П. П.

Кашенко" (Санкт-Петербург) и ГАУЗ «Республиканская клиническая психиатрическая больница им. акад. В.М. Бехтерева (Казань).

Критерии включения: взрослые люди молодого и среднего возраста (от 18 до 60 лет); европеоидная раса; постоянное проживание в Северо-Западном и Поволжском регионах Российской Федерации; верифицированный диагноз F20 по критериям МКБ-10 (1995); прием АП в режиме монотерапии; подписание добровольного информированного согласия пациентом на участие в исследовании.

Критерии исключения: дети и подростки; монголоидная и негроидная расы; сомнительный или неуточненный клинический диагноз психического расстройства; нейродегенеративные заболевания; алкогольная зависимость; наркомания; вторичный ЭПС вследствие острой и хронической интоксикации (в том числе, воздействия промышленных факторов); сахарный диабет; инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека; прием АП в режиме политерапии; прием препаратов лития; прием противопаркинсонических препаратов; участие пациента в другом исследовании; низкая комплаентность пациента к выполнению протокола настоящего исследования; отказ пациента от участия в настоящем исследовании.

Выборка, рандомизированная согласно критериям включения/исключения, составила 65 пациентов (53 муж. – 81,54%, 12 жен. – 18,46%). Средний возраст дебюта психического расстройства составил  $24,56 \pm 1,95$  лет; средний возраст начала приема АП –  $25,7 \pm 1,7$  лет. Первая группа наблюдения – 22 пациента (33,8%), которые получали АП первой генерации (АППГ) в режиме монотерапии. Вторая группа наблюдения – 43 человека (66,2%), которые получали АП второй генерации (АПВГ).

Тяжесть ЭПС на фоне проводимой фармакотерапии АП оценивалась неврологом и психиатром по следующим шкалам: BARS (Behavioural Activity Rating Scale), SAS (Simpson-Angus Scale of extrapyramidal side effects), ESRS (Extrapyramidal Symptom Rating Scale). Тестирование проводилось в динамике: 1 визит - до начала терапии АП; 2 визит – через 8 недель от начала терапии.

Образец крови подготавливался с помощью реактивов для предобработки периферической и пуповинной крови «Гемолитик» (ФБУН «Центральном НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Россия), дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) выделялась с помощью набора для выделения нуклеиновых кислот «РИБО-ПРЕП» (ФБУН «Центральном НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Россия), смеси для полимеразной цепной реакции были разработаны ФБУН «Центральном НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора (Россия). Постановка ПЦР в режиме реального времени проводилась с помощью амплификатора RotorGene 6000 (Qiagen, Германия) набором реагентов для определения ОНП rs1800995 гена *DRD4* (Синтол, Россия). Статистический анализ проводился по общепринятым статистическим критериям с использованием языка программирования R и пакетов библиотеки к нему (dplyr, ggplot2, rpsych, ROCR), программ для статистического анализа LePac, Arlequin 3.5, Genepop.

**Результаты.** В группе пациентов, принимающих АППГ, оценка по шкале BARS в обоих визитах не превышала 3 баллов у 20 чел. (90,9%), превышала - у 2 чел. (9,1%). В группе пациентов, принимающих АПВГ, у всех 43 (100%) пациентов сумма баллов по шкале BARS не превышала 3 ( $p = 0,048$  по тесту Фишера).

При сравнении оценок по шкале SAS фиксировалось изменение оценок между двумя визитами в сторону увеличения баллов (порог  $\leq 1$ ). Так, в группе пациентов, принимавших АППГ: у 14 чел. (63,6%) выраженность ЭПС по данной шкале превышала порог, и только у 8 чел. (36,4%) – не превышала пороговых значений. Напротив, в группе пациентов, принимающих АПВГ: у 36 чел. (83,7%) показатели не превышали порог, и только у 7 чел. (16,3%) – превышали пороговые значения ( $p < 0,05$ ).

При сравнении оценок по шкале ESRS также фиксировалось изменение результатов тестирования между двумя визитами в сторону увеличения оценки более чем в 2 раза (порог  $\leq 2$ ). Так, в группе пациентов, принимавших АППГ, выраженность ЭПС была следующей: у 12 чел. (54,5%) - баллы не превышали порог, тогда как у 10 чел. (45,5%) – превышали пороговые значения. В группе пациентов, принимавших АПВГ, выраженность ЭПС была зафик-

сирована на следующих уровнях: у 39 чел. (90,9%) - баллы не превышали порог; и только у 4 чел. (9,1%) превысили пороговые значения ( $p = 0,003$  по тесту Фишера).

Сравнение результатов тестирования во время первого визита, проводившееся непараметрическим ранговым парным критерием Вилкоксона, в группе пациентов, принимавших АППГ, позволило установить следующее: шкала BARS – 3,5 балла ( $p=0,1706$ ); шкала SAS – 30 баллов ( $p=0,0293$ ); шкала ESRS – 13 баллов ( $p=0,002838$ ). Аналогичное сравнение в группе АПВГ показало: шкала BARS – 1 балл ( $p=1,0$ ); шкала SAS – 85,5 баллов ( $p=0,6822$ ); шкала ESRS – 36 баллов ( $p=0,8438$ ).

При анализе динамики оценок между первым и вторым визитами средние различия были следующими. По шкале BARS:  $0,65 \pm 0,91$  баллов у больных, принимавших АППГ, и  $0,02 \pm 0,05$  баллов – у больных, принимающих АПВГ ( $p=0,02$ ). По шкале SAS:  $2,92 \pm 3,07$  балла у больных, принимавших АППГ и  $0,19 \pm 0,53$  – у принимавших АПВГ ( $p=0,01$ ). По шкале ESRS:  $10,08 \pm 6,84$  балла - у больных, принимавших АППГ, и  $0,31 \pm 0,87$  – у больных, принимавших АПВГ ( $p=0,0003$ ).

В обследуемой выборке установлено следующее распределение генотипов по полиморфизму rs1800955 промотора гена *DRD4*: гомозиготный генотип *TT* по мажорной аллели – 22 случая (33,8%); гетерозиготный генотип *TC* по минорной аллели – 33 случая (50,8%); гомозиготный генотип *CC* по минорной аллели – 10 случаев (15,4%). Таким образом, 76 чел. (58,5%) были носителями аллели *T*, а 54 чел. (41,5%) – носителями аллели *C*. Данное распределение согласуется с законом Харди-Вайнберга:  $df=1$ ,  $X^2 = 0,194$  ( $p = 0,66$ ).

Однако, при анализе данных, включая расчет отношения шансов (ОШ), не было выявлено статистически значимых ассоциаций между носительством аллельных вариантов изучаемого полиморфизма rs1800955 промотора гена *DRD4* и вероятностью развития АП-индуцированного ЭПС: шкала BARS - аллель *T* (ОШ=0,39; ДИ: 0,03-3,87), аллель *C* (ОШ=2,55; ДИ: 0,25-25,21); шкала SAS - аллель *T* (ОШ=1,33; ДИ: 0,58-3,03), аллель *C* (ОШ=0,75; ДИ: 0,33-1,70); шкала ESRS - аллель *T* (ОШ=0,83; ДИ: 0,32-2,08), аллель *C* (ОШ=1,20; ДИ: 0,47-3,03).

**Обсуждение.** Антипсихотические препараты широко используются в лечении пациентов, страдающих шизофренией. Отсутствие антипсихотического ответа и АП-индуцированные НПП – это две основные причины несоблюдения плана назначения врача пациентом (низкой комплаентности к приему АП) и малой эффективности фармакотерапии шизофрении (увеличение числа декомпенсации и повторных госпитализаций в психиатрические стационары), что побуждает исследователей и клиницистов по-новому взглянуть на модифицируемые и немодифицируемые факторы риска НПП, включая оценку индивидуального фармакогенетического профиля пациентов [26, 27]. В спектре АП-индуцированных НПП лидирующее место занимают негативные эффекты со стороны центральной нервной системы, в первую очередь – со стороны экстрапирамидной системы [28]. На сегодняшний день мало исследований ассоциации риска развития АП-индуцированных экстрапирамидных расстройств с полиморфизмом rs1800955, расположенном в промоторном регионе гена *DRD4*. В своем исследовании Kiyohara C и соавт. (2011) обнаружили, что полиморфизм rs1800955 гена *DRD4* не связан с риском развития болезни Паркинсона у японцев [29]. В мета-анализе 41-й публикации, освещающей результаты ассоциативных генетических исследований носительства ОНП гена *DRD4* у больных шизофренией, включая полиморфные tandemные повторы с переменным числом пар нуклеотидов, ОНП -521C>T, -616C>G и -376C>T, было показано, что генотип L/L (то есть длинный аллель – экспансия 120 нуклеотидных повторов) был фактором риска шизофрении ( $p=0,004$ , ОШ=1,275, ДИ 95%: 1,081-1,504), в то время как ОНП -616C>G и -376C>T не были ассоциированы с риском развития шизофрении. Для ОНП -521C>T в промоторной части гена *DRD4* получены противоречивые данные [30], что требует проведения дополнительных исследований для изучения связи между носительством аллельных вариантов полиморфизма -521C>T (rs1800955) промотора гена *DRD4* и риском шизофрении, а также ответом на терапию АП первой и второй генераций, включая риск развития неврологических НПП.

Kiyohara C и соавт. утверждают, что этническая принадлежность пациентов с шизофренией может играть роль при изучении генетических факторов развития экстрапирамидной симптоматики [29]. Tsutsumi A. и соавт. (2009) считают, что, несмотря на небольшое число исследований роли ОНП -521C>T (rs1800955) в промоторном регионе гена *DRD4* в прогнозировании эффективности и безопасности АП при лечении шизофрении, что серьезно ограничивает клиническое применение полученных результатов, тем не менее эти результаты предполагают, что полиморфные аллельные варианты рассматриваемого ОНП гена *DRD4* являются предиктором того, будет ли лечение более эффективно и безопасно у отдельных пациентов [31]. Биомаркеры в настоящее время широко используются во многих областях медицины, а идентификация биомаркеров, которые предсказывают эффективность АП в отношении позитивных симптомов шизофрении и АП-индуцированные экстрапирамидные расстройства, является растущей областью исследований бурно развивающейся персонализированной медицины [32, 33, 34].

Таким образом, ассоциативные генетические исследования в разных популяциях являются важным шагом клинической психонейрофармакогенетики, поэтому необходимы дополнительные исследования, в том числе в этнически и расово неоднородной популяции Российской Федерации. Кроме того, необходима разработка новой концепции междисциплинарного персонализированного подхода к прогнозированию, ранней диагностике и коррекции АП-индуцированных НПП со стороны центральной нервной системы, прежде всего – экстрапирамидных расстройств, с участием врачей неврологов, психиатров, клинических фармакологов, генетиков.

**Выводы.** В данном исследовании было установлено, что прием АППГ приводит к развитию более выраженного по тяжести ЭПС по сравнению с приемом АПВГ. Прием АППГ статистически значимо чаще увеличивает выраженность ЭПС у пациентов с шизофренией, оцениваемого по валидным международным шкалам в динамике исследования, по сравнению с приемом АПВГ. Полученные результаты, вероятно, можно объяснить более высокой специфичностью и аффинностью АППГ к D<sub>2</sub>-рецепторам по сравнению с АПВГ. Результаты пилотного фармакогенетического исследования свидетельствуют о том, что носительство аллельных вариантов полиморфизма rs1800955 в промоторной части гена *DRD4*, кодирующего дофаминовый рецептор D<sub>4</sub>, не ассоциировано с развитием АП-индуцированного ЭПС в исследуемой популяции, что может быть обусловлено как особенностями дрейфа генов, так и объемом выборки. Планирование и реализация многоцентрового российского исследования с включением пациентов различных этнических групп, проживающих на территории Российской Федерации, в рамках реализации Концепции превентивной, предиктивной и персонализированной медицины (Приказ Минздрава России №186 от 24 апреля 2018 года) [35] будет способствовать расширению нашего понимания роли фармакогенетических исследований в клинической психиатрии и неврологии.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Литература:

1. Shen W.W. A history of antipsychotic drug development. *Compr Psychiatry*. 1999. 40(6). 407-414.
2. Мосолов С.Н. Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрении. *Российский медицинский журнал*. 2004. 12(10). 646–652
3. Stroup T.S., Gray N. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. *World Psychiatry*. 2018. 17(3). 341-356. doi: 10.1002/wps.20567
4. Barnes T.R., McPhillips M.A. Novel antipsychotics, extrapyramidal side effects and tardive dyskinesia. *Int Clin Psychopharmacol*. 1998. 3. 49-57. PMID: 9690971
5. Korchia T., Blackman G., Cermolacce M., Richieri R. Neuroleptic malignant syndrome following reintroduction of an antipsychotic after overdose. *BMJ Case Rep*. 2018. doi: 10.1136/bcr-2017-223922

6. John J., Bhatia T., Kukshal P., Chandna P., Nimgaonkar V.L., Deshpande S.N., Thelma B.K. 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
7. Alabed S., Latifeh Y., Mohammad H.A., Bergman H. Gamma-aminobutyric acid agonists for antipsychotic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018. 4. CD000203. doi: 10.1002/14651858.CD000203.pub4
8. Рыженко И.М. Побочные эффекты, связанные с особенностями применения антипсихотических средств. *Журнал Провизор.* 2003. 15. Доступно: [http://provisor.com.ua/archive/2003/N15/art\\_28.php?part\\_code=1&art\\_code=3771](http://provisor.com.ua/archive/2003/N15/art_28.php?part_code=1&art_code=3771)
9. Шток В.Н., Левин О.С. Лекарственные экстрапирамидные расстройства. В мире лекарств. 2000. 2. 12-15
10. Brasic J.R. Tardive Dyskinesia. *Medscape.* [Internet]. Updated: Apr 23, 2017. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1151826-overview> [Accessed June 11, 2018]
11. Левин О.С. Лекарственные дискинезии. Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2014. 3. 4-13
12. Ward K.M., Citrome L. Antipsychotic-related movement disorders: Drug-induced parkinsonism vs. tardive dyskinesia - key differences in pathophysiology and clinical management. *Neurol Ther.* 2018 Jul 19. doi: 10.1007/s40120-018-0105-0
13. Tarsy D., Lungu C., Baldessarini R.J. Epidemiology of tardive dyskinesia before and during the era of modern antipsychotic drugs. *Handb Clin Neurol.* 2011. 100. 601-616. doi: 10.1016/B978-0-444-52014-2.00043-4
14. Хубларова Л.А., Захаров Д.В., Михайлов В.А. Стратификация риска развития поздних лекарственно-индуцированных осложнений. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева.* 2017. 4. 111-114.
15. Насырова Р.Ф., Шнайдер Н.А., Миронов К.О. Шипулин Г.А., Дрибноходова О. П., Голосов Е. А., Толмачев М. Ю., Андреев Б. В., Курьлев А. А., Ахметова Л. Ш., Лиманкин О. В., Незнанов Н. Г. Фармакогенетика шизофрении в реальной клинической практике: клинический случай. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018. 10(4). 88–93. doi:10.14412/2074-2711-2018-4-88-93
16. Tenback D.E., van Harten P.N. Epidemiology and risk factors for (tardive) dyskinesia. *Int Rev Neurobiol.* 2011. 98. 211-230. doi:10.1016/B978-0-12-381328-2.00009-2
17. Мисулис Карл Э., Хед Томас К. Справочник по неврологии Неттера. МЕДпресс-информ. 2019. 207-208.
18. Потанин С.С., Мирошниченко И.И., Бурминский Д.С., Бондаренко Е.В., Платова А.И., Морозова М.А. Использование терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) при лечении обострений шизофрении в рутинной клинической практике. *Трансляционная медицина – инновационный путь развития современной психиатрии.* 2014. 164-165.
19. Dopamine receptors: HUGO Gene Nomenclature Committee. [Internet]. Available from: <https://www.genenames.org/data/genegroup/#!/group/181>.
20. Федоренко О.Ю., Иванова С.А., Семке А.В., Бохан Н.А. Тарвидная дискинезия: успехи современной фармакогенетики. *Современная терапия психических расстройств.* 2017. 1. 22-28.
21. Lanning R.K., Zai C.C., Müller D.J. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia: an updated review of the literature. *Pharmacogenomics.* 2016. 17(12). 1335–1339.
22. DRD4. MIM: 126452. ID: 1815.
23. Van Tol H.H., Bunzow J.R., Guan H.C., Sunahara R.K., Seeman P., Niznik H.B., Civelli O. Cloning of the gene for a human dopamine D4 receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine. *Nature.* 1991. 350(6319). 610-4. PMID: 1840645
24. SNPedia. [Internet]. Available from: <https://www.snpedia.com/index.php/DRD4>.
25. Ястребов Д.В. Экстрапирамидные расстройства, осложняющие проведение терапии антипсихотическими препаратами (современное понимание вопросов клиники, патогенеза и коррекции). *Исследователь-практике.* 2013. 15(1). 36-44



26. Naumovska Z., Nestorovska A.K., Filipce A., Sterjev Z., Brezovska K., Dimovski A., Sutturkova L.J. Pharmacogenetics and antipsychotic treatment response. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2015. 36(1). 53-67. PMID: 26076775
27. Насырова Р.Ф., Иванов М.В., Незнанов Н.Г. Введение в психофармакогенетику. СПб: Издательский центр СПб НИПНИ им. В. М. Бехтерева. 2015. 272. ISBN 978-5-7452-0020-5
28. Misdrahi D., Tessier A., Daubigney A., Meissner W.G., Schurhoff F., Boyer L., Godin O., Bulzacka E., Aouizerate B., Andrianarisoa M., Berna F., Capdevielle D., Chereau-Boudet I., D'Amato T., Dubertret C., Dubreucq J., Faget-Agius C., Lançon C., Mallet J., Passerieux C., Rey R., Schandrin A., Urbach M., Vidailhet P., Llorca P.M., Fond G.; FACE-SZ (Fonda Mental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) Group. Prevalence of and risk factors for extrapyramidal side effects of antipsychotics: results from the national FACE-SZ cohort. *J Clin Psychiatry*. 2019. 80(1). pii: 18m12246. doi: 10.4088/JCP.18m12246.
29. Kiyohara C., Miyake Y., Koyanagi M., Fujimoto T., Shirasawa S., Tanaka K., Fukushima W., Sasaki S., Tsuboi Y., Yamada T., Oeda T., Shimada H., Kawamura N., Sakae N., Fukuyama H., Hirota Y., Nagai M.; Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study Group. Genetic polymorphisms involved in dopaminergic neurotransmission and risk for Parkinson's disease in a Japanese population. *BMC Neurol*. 2011. 11. 89. doi: 10.1186/1471-2377-11-89.
30. Xu F.L., Wu X., Zhang J.J., Wang B.J., Yao J. A meta-analysis of data associating DRD4 gene polymorphisms with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018 Jan 3. 14. 153-164. doi: 10.2147/NDT.S156479.
31. Tsutsumi A., Kanazawa T., Kikuyama H., Okugawa G., Uenishi H., Miyamoto T., Matsumoto N., Koh J., Shinosaki K., Kishimoto T., Yoneda H., Kinoshita T. Genetic polymorphisms in dopamine- and serotonin-related genes and treatment responses to risperidone and perospirone. *Psychiatry Investig*. 2009. 6(3). 222-5. doi: 10.4306/pi.2009.6.3.222.
32. Taraskina A.E., Nasyrova R.F., Zabolina A.M., Sosin D.N., Sosina K.A., Ershov E.E., Grunina M.N., Krupitsky E.M. Potential diagnostic markers of olanzapine efficiency for acute psychosis: a focus on peripheral biogenic amines. *BMC Psychiatry*. 2017;. 17(1):. 394. doi: 10.1186/s12888-017-1562-1.
33. Alfimova M.V., Golimbet V.E., Gritsenko I.K., Lezheiko T.V., Abramova L.I., Strel'tsova M.A., Khlopina I.V., Ebstein R. Interaction of dopamine system genes and cognitive functions in patients with schizophrenia and their relatives and in healthy subjects from the general population. *Neurosci Behav Physiol*. 2007. 37(7). 643-50. PubMed PMID: 17763983.
34. Rajagopal V.M., Rajkumar A.P., Jacob K.S., Jacob M. Gene-gene interaction between DRD4 and COMT modulates clinical response to clozapine in treatment-resistant schizophrenia. *Pharmacogenet Genomics*. 2018. 28(1). 31-35. doi: 10.1097/FPC.0000000000000314.
35. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 апреля 2018 г. N 186 «Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины». [Internet]. Доступно: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71847662/#ixzz5fX9sSo00><http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71847662>.

#### References:

1. Shen W.W. A history of antipsychotic drug development. *Compr Psychiatry*. 1999. 40(6). 407-414.
2. Mosolov S.N. Modern antipsychotic pharmacotherapy of schizophrenia. *Russian medical journal*. 2004. 12 (10). 646–652. in Russian.
3. Stroup T.S., Gray N. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. *World Psychiatry*. 2018. 17(3). 341-356. doi: 10.1002/wps.20567.
4. Barnes T.R., McPhillips M.A. Novel antipsychotics, extrapyramidal side effects and tardive dyskinesia. *Int Clin Psychopharmacol*. 1998. 3. 49-57. PMID: 9690971.
5. Korchia T., Blackman G., Cermolacce M., Richieri R. Neuroleptic malignant syndrome following reintroduction of an antipsychotic after overdose. *BMJ Case Rep*. 2018. doi: 10.1136/bcr-2017-223922.

6. John J., Bhatia T., Kukshal P., Chandna P., Nimgaonkar V.L., Deshpande S.N., Thelma B.K. 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.
7. Alabed S., Latifeh Y., Mohammad H.A., Bergman H. Gamma-aminobutyric acid agonists for antipsychotic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018. 4. CD000203. doi: 10.1002/14651858.CD000203.pub4.
8. Ryzhenko I.M. Side effects associated with the use of antipsychotics. *Journal of Pharmacist.* 2003; 15. Available from: [http://provisor.com.ua/archive/2003/N15/art\\_28.php?part\\_code=1&art\\_code=3771](http://provisor.com.ua/archive/2003/N15/art_28.php?part_code=1&art_code=3771). in Russian.
9. Shtok V.N., Levin O.S. Drug extrapyramidal disorders. *In the World of Medicine.* 2000; 2: 12-15. in Russian.
10. Brasic J.R. Tardive Dyskinesia. *Medscape.* [Internet]. Updated: Apr 23, 2017. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1151826-overview> [Accessed June 11, 2018].
11. Levin O.S. Drug dyskinesia. *Modern therapy in psychiatry and neurology.* 2014. 3. 4-13. in Russian.
12. Ward K.M., Citrome L. Antipsychotic-related movement disorders: Drug-induced parkinsonism vs. tardive dyskinesia - key differences in pathophysiology and clinical management. *Neurol Ther.* 2018 Jul 19. doi: 10.1007/s40120-018-0105-0.
13. Tarsy D., Lungu C., Baldessarini R.J. Epidemiology of tardive dyskinesia before and during the era of modern antipsychotic drugs. *Handb Clin Neurol.* 2011. 100. 601-616. doi: 10.1016/B978-0-444-52014-2.00043-4.
14. Khublarova L.A., Zakharov D.V., Mikhaylov V.A. Stratification of the risk of developing tardive drug-induced complications. *Review of Psychiatry and Medical Psychology.* 2017. 4. 111-114. in Russian.
15. Nasyrova R.F., Schnaider N.A., Mironov K.O., Shipulin G.A., Dribnokhodova O.P., Golosov E.A., Tolmachev M.YU., Andreev B.V., Kurylev A.A., Akhmetova L.SH., Limankin O.V., Neznanov N.G. Pharmacogenetics of schizophrenia in real clinical practice: a clinical case. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018. 10(4). 88-93. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-88-93. in Russian.
16. Tenback D.E., van Harten P.N. Epidemiology and risk factors for (tardive) dyskinesia. *Int Rev Neurobiol.* 2011. 98. 211-230. doi:10.1016/B978-0-12-381328-2.00009-2.
17. Misulis Karl E., Head Thomas K. *Netter's Handbook of Neurology.* MEDpress-inform. 2019. 207-208. in Russian.
18. Potanin S.S., Miroshnichenko I.I., Burminskij D.S., Bondarenko E.V., Platova A.I., Morozova M.A. The use of therapeutic drug monitoring (TDM) in the treatment of exacerbations of schizophrenia in routine clinical practice. *Translational medicine is an innovative way of development of modern psychiatry.* 2014. 164-165. in Russian.
19. Dopamine receptors: HUGO Gene Nomenclature Committee. [Internet]. Available from: <https://www.genenames.org/data/genegroup/#!/group/181>.
20. Fedorenko O.YU., Ivanova S.A., Semke A.V., Bokhan N.A. Tardive dyskinesia: advances in modern pharmacogenetics. *Modern Therapy for Mental Disorders.* 2017. 1. 22-28. in Russian.
21. Lanning R.K., Zai C.C., Müller D.J. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia: an updated review of the literature. *Pharmacogenomics.* 2016. 17(12). 1335-1339.
22. DRD4. MIM: 126452. ID: 1815.
23. Van Tol H.H., Bunzow J.R., Guan H.C., Sunahara R.K., Seeman P., Niznik H.B., Civelli O. Cloning of the gene for a human dopamine D4 receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine. *Nature.* 1991. 350(6319). 610-614. PMID: 1840645.
24. SNPedia. [Internet]. Available from: <https://www.snpedia.com/index.php/DRD4>.
25. Yastrebov D.V. Extrapyramidal disorders that complicate antipsychotic therapy (current understanding of clinical issues, pathogenesis and correction). *Researcher-practice.* 2013. 15(1). 36-44. in Russian.

26. Naumovska Z., Nestorovska A.K., Filipce A., Sterjev Z., Brezovska K., Dimovski A., Sutturkova L.J. Pharmacogenetics and antipsychotic treatment response. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2015. 36(1). 53-67. PMID: 26076775.
27. Nasyrova R.F., Ivanov M.V., Neznanov N.G. Introduction to psychopharmacogenetics. SPb: SPb Publishing Center NIPNI them. V.M. Bekhterev. 2015. 272. in Russian.
28. Misdrahi D., Tessier A., Daubigney A., Meissner W.G., Schurhoff F., Boyer L., Godin O., Bulzacka E., Aouizerate B., Andrianarisoa M., Berna F., Capdevielle D., Chereau-Boudet I., D'Amato T., Dubertret C., Dubreucq J., Faget-Agius C., Lançon C., Mallet J., Passerieux C., Rey R., Schandrin A., Urbach M., Vidailhet P., Llorca P.M., Fond G.; FACE-SZ (Fonda Mental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) Group. Prevalence of and risk factors for extrapyramidal side effects of antipsychotics: results from the national FACE-SZ cohort. *J Clin Psychiatry*. 2019. 80(1). pii: 18m12246. doi: 10.4088/JCP.18m12246. PMID: 30695288.
29. Kiyohara C., Miyake Y., Koyanagi M., Fujimoto T., Shirasawa S., Tanaka K., Fukushima W., Sasaki S., Tsuboi Y., Yamada T., Oeda T., Shimada H., Kawamura N., Sakae N., Fukuyama H., Hirota Y., Nagai M.; Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study Group. Genetic polymorphisms involved in dopaminergic neurotransmission and risk for Parkinson's disease in a Japanese population. *BMC Neurol*. 2011; 11: 89. doi: 10.1186/1471-2377-11-89.
30. Xu F.L., Wu X., Zhang J.J., Wang B.J., Yao J. A meta-analysis of data associating DRD4 gene polymorphisms with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018. 14. 153-164. doi: 10.2147/NDT.S156479.
31. Tsutsumi A., Kanazawa T., Kikuyama H., Okugawa G., Uenishi H., Miyamoto T., Matsumoto N., Koh J., Shinosaki K., Kishimoto T., Yoneda H., Kinoshita T. Genetic polymorphisms in dopamine- and serotonin-related genes and treatment responses to risperidone and perospirone. *Psychiatry Investig*. 2009. 6(3). 222-225. doi: 10.4306/pi.2009.6.3.222.
32. Taraskina A.E., Nasyrova R.F., Zabolina A.M., Sosin D.N., Sosina K.A., Ershov E.E., Grunina M.N., Krupitsky E.M. Potential diagnostic markers of olanzapine efficiency for acute psychosis: a focus on peripheral biogenic amines. *BMC Psychiatry*. 2017. 17(1). 394. doi: 10.1186/s12888-017-1562-1. PMID: 29221470.
33. Alfimova M.V., Golimbet V.E., Gritsenko I.K., Lezheiko T.V., Abramova L.I., Strel'tsova M.A., Khlopina I.V., Ebstein R. Interaction of dopamine system genes and cognitive functions in patients with schizophrenia and their relatives and in healthy subjects from the general population. *Neurosci Behav Physiol*. 2007. 37(7). 643-650. PMID: 17763983.
34. Rajagopal V.M., Rajkumar A.P., Jacob K.S., Jacob M. Gene-gene interaction between DRD4 and COMT modulates clinical response to clozapine in treatment-resistant schizophrenia. *Pharmacogenet Genomics*. 2018. 28(1). 31-35. doi: 10.1097/FPC.0000000000000314. PMID: 29087970.
35. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of April 24, 2018 N 186 «On approval of the Concept of predictive, preventive and personalized medicine». [Internet]. Available from: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71847662/#ixzz5fX9sSo00http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71847662>. in Russian.