

# Гены-кандидаты развития антипсихотик-индуцированного паркинсонизма у пациентов с шизофренией

## Научный обзор

Вайман Е.Э.<sup>1</sup>, Шнайдер Н.А.<sup>1,2</sup>, Незнанов Н.Г.<sup>1</sup>, Насырова Р.Ф.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Красноярский государственный медицинский университет им. Проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Россия

**Резюме.** Антипсихотик-индуцированный паркинсонизм — нежелательная реакция со стороны экстрапирамидной системы, возникающая на фоне приема антипсихотиков (АП), чаще у пациентов с шизофренией. АП-индуцированный паркинсонизм (АИП) относится к группе вторичного паркинсонизма. Его распространенность в мире составляет около 36%. Предполагается, что эта нежелательная реакция (НР) генетически детерминирована. В последние годы проведены многочисленные ассоциативные генетические исследования предрасположенности к развитию АИП. Однако, результаты исследований противоречивы.

**Цель.** Обзор результатов исследований генетических предикторов развития антипсихотик-индуцированного паркинсонизма у пациентов с шизофренией.

**Материалы и методы.** Нами проведен поиск полнотекстовых публикаций на русском и английском языках в базах данных РИНЦ, PubMed, Web of Science, Springer, используя ключевые слова и комбинированные поиски слов за последнее 10-летие.

**Результаты.** В обзоре рассмотрены гены-кандидаты, кодирующие белки/ферменты, участвующие в фармакодинамике и фармакокинетике АП. Нами проанализировано 23 ассоциативных генетических исследования, изучающих 108 генетических вариаций, включая ОНВ/полиморфизмы 26 генов-кандидатов, участвующих в развитии АИП у пациентов с шизофренией. Среди такого множества полученных результатов выявлено всего 22 положительные ассоциации: rs1799732 (141CIns / Del), rs1800497 (C/T), rs6275 (C/T) DRD2; rs167771 (G/A) DRD3; VNTR\*9R DAT1; rs4680 (G/A) COMT; rs6311 (C/T) 5HTR2A; rs6318 (C/G), rs3813929 (C/T), гаплотип -997G, -759C, -697C и 68G HTR2C; rs2179652 (C/T), rs2746073 (T/A), rs4606 (C/G), rs1152746 (A/G), rs1819741 (C/T), rs1933695 (G/A), гаплотип rs1933695-G, rs2179652-C, rs4606-C, rs1819741-T и rs1152746-G, гаплотип rs1933695-G, rs2179652-T, rs4606-G, rs1819741-C и rs1152746-A RGS2; Гаплотип TCCTC ADORA2A; rs4795390 (C/G) PPP1R1B; rs6265 (G/A) BDNF; rs12678719 (C/G) ZFPM2; rs938112 (C/A) LSMAP; rs2987902 (A/T) ABL1; HLA-B44; rs16947 (A/G), rs1135824 (A/G), rs3892097 (A/G), rs28371733 (A/G), rs5030867 (A/C), rs5030865 (A/C), rs1065852 (C/T), rs5030863 (C/G), rs5030862 (A/G), rs28371706 (C/T), rs28371725 (A/G), rs1080983 (A/G) CYP2D6. Однако, в настоящее время следует признать, что нет окончательного или единственного решения о ведущей роли какого-либо конкретного ОНВ/полиморфизма в развитии АИП.

**Заключение.** Раскрытие генетических предикторов развития АИП, как наиболее распространенной неврологической НР при лечении пациентов с психиатрическими расстройствами, может дать ключ к разработке стратегии персонализированной профилактики и терапии рассматриваемого осложнения АП-терапии шизофрении в реальной клинической практике.

**Ключевые слова:** антипсихотик-индуцированный паркинсонизм лекарственно-индуцированный паркинсонизм, антипсихотики, гены, DRD2, DRD3, DAT1, COMT, 5HTR2A, HTR2C, RGS2, RGS4, RGS8, RGS9, ANNK1, PPP1R1B, ATP1A3, ADORA1, ADORA2A, ADORA3, BDNF, MnSOD (SOD2), ZFPM2, LSMAP, ABL1, NQO1, GSTP1, HLA-B, CYP1A2, CYP2D6

### Информация об авторах:

Вайман Елена Эдуардовна e-mail:vaimanelenadoc@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6836-9590

Шнайдер Наталья Алексеевна e-mail:nataliashnayder@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2840-837X

Незнанов Николай Григорьевич e-mail:spbinstb@bekhterev.ru; ORCID: 0000-0001-5618-4206

Насырова Регина Фаритовна e-mail:nreginaf77@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1874-9434

**Как цитировать:** Вайман Е.Э., Шнайдер Н.А., Незнанов Н.Г., Насырова Р.Ф. Гены-кандидаты развития антипсихотик-индуцированного паркинсонизма у пациентов с шизофренией. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева.* 2021; 55:4:15-35. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-55-4-15-35>

**Конфликт интересов:** Н.Г. Незнанов — главный редактор.

## Candidate genes of the development of antipsychotic-induced parkinsonism in patients with schizophrenia

### Scientific review

Elena E. Vaiman<sup>1</sup>, Natalia A. Shnayder<sup>1,2</sup>, Nikolay G. Neznanov<sup>1</sup>, Regina F. Nasyrova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Russia

**Summary.** Antipsychotic-induced parkinsonism is an undesirable reaction from the extrapyramidal system that occurs against the background of taking antipsychotics (AP), more often in patients with schizophrenia. Antipsychotic-induced parkinsonism belongs to the group of secondary parkinsonism. Its prevalence in the world is about 36%. It is assumed that this undesirable AP reaction is genetically determined. In recent years, numerous associative genetic studies of predisposition to the development of antipsychotic-induced parkinsonism have been conducted. However, the research results are contradictory.

**Purpose.** Review of the results of studies of genetic predictors of antipsychotic-induced parkinsonism in patients with schizophrenia.

**Materials and methods.** We searched for full-text publications in Russian and English in the RSCI, PubMed, Web of Science, Springer databases using keywords and combined searches for words over the past decade.

**Results.** The review considers candidate genes encoding proteins / enzymes involved in the pharmacodynamics and pharmacokinetics of AP. We analyzed 23 genome-wide studies examining 108 genetic variations, including SNV / polymorphisms of 26 candidate genes involved in the development of AIP in schizophrenic patients. Among such a set of obtained results, only 22 positive associations were revealed: rs1799732 (141Clns / Del), rs1800497 (C/T), rs6275 (C/T) DRD2; rs167771 (G/A) DRD3; VNTR\*9R DAT1; rs4680 (G/A) COMT; rs6311 (C/T) 5HTR2A; rs6318 (C/G), rs3813929 (C/T), haplotype -997G, -759C, -697C и 68G HTR2C; rs2179652 (C/T), rs2746073 (T/A), rs4606 (C/G), rs1152746 (A/G), rs1819741 (C/T), rs1933695 (G/A), haplotype rs1933695-G, rs2179652-C, rs4606-C, rs1819741-T и rs1152746-G, haplotype rs1933695-G, rs2179652-T, rs4606-G, rs1819741-C и rs1152746-A RGS2; haplotype TCCTC ADORA2A; rs4795390 (C/G) PPP1R1B; rs6265 (G/A) BDNF; rs12678719 (C/G) ZFPM2; rs938112 (C/A) LSMAP; rs2987902 (A/T) ABL1; HLA-B\*44; rs16947 (A/G), rs1135824 (A/G), rs3892097 (A/G), rs28371733 (A/G), rs5030867 (A/C), rs5030865 (A/C), rs1065852 (C/T), rs5030863 (C/G), rs5030862 (A/G), rs28371706 (C/T), rs28371725 (A/G), rs1080983 (A/G) CYP2D6. However, at the present time it should be recognized that there is no final or unique decision about the leading role of any particular SNV / polymorphism in the development of AIP.

**Conclusion.** Disclosure of genetic predictors of AP-induced parkinsonism development may provide a key to the development of a strategy for personalized prevention and treatment of the neurological complication of AP-therapy of schizophrenia in real clinical practice.

**Key words:** antipsychotics-induced parkinsonism, drug-induced parkinsonism, antipsychotics, genes, DRD2, DRD3, DAT1, COMT, 5HTR2A, HTR2C, RGS2, RGS4, RGS8, RGS9, ANNK1, PPP1R1B, ATP1A3, ADORA1, ADORA2A, ADORA3, BDNF, MnSOD (SOD2), ZFPM2, LSMAP, ABL1, NQO1, GSTP1, HLA-B, CYP1A2, CYP2D6

#### Information about the authors:

Elena E. Vaiman e-mail:vaimanelenadoc@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6836-9590

Natalia A. Shnayder e-mail:nataliashnayder@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2840-837X

Nikolay G. Neznanov e-mail: spbinstb@bekhterev.ru; ORCID: 0000-0001-5618-4206

Regina F. Nasyrova e-mail:nreginaf77@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1874-9434

**To cite this article:** Vaiman E.E., Shnayder N.A. Neznanov N.G., Nasyrova R.F. Candidate genes of the development of antipsychotic-induced parkinsonism in patients with schizophrenia. *Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2021; 55:4:15-35. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-55-4-15-35>.

**Conflict of interest:** Nikolay G. Neznanov is an editor-in-chief

Лекарственно-индуцированный паркинсонизм — нежелательная реакция со стороны экстрапирамидной системы, возникающая на фоне приема лекарственных средств, чаще всего антипсихотиков (АП) у пациентов с шизофренией, которая относится к группе вторичного паркинсонизма с распространенностью в мире, в среднем, 36% [1, 25, 37, 52, 68]. Клинически антипсихотик-индуцированный паркинсонизм (АИП) характеризуется появлением акинетико-ригидного синдрома с наличием типичной триады (акинезия, брадикинезия, тремор), что харак-

теризует наличие синдрома паркинсонизма у пациента. Главным образом, отличием АИП от Болезни Паркинсона (БП), симптоматика которой схожа, является иной этиологический фактор — прием препаратов, влияющих на выработку дофамина, в частности, АП [1]. На сегодняшний день существует множество теорий механизма развития АИП. Главенствующей является «блокада дофаминовых рецепторов». Тем не менее, на протяжении уже 40 лет известна роль генетических факторов риска. Помимо внешнесредовых факторов риска, генетические факторы могут способ-

ствовать индивидуальным различиям в восприимчивости к развитию АИП у пациентов с шизофренией [10, 43, 45, 65].

В последние годы проведены многочисленные ассоциативные генетические исследования, посвященные поиску генов-кандидатов и однонуклеотидных вариантов (ОНВ), являющихся предикторами развития АИП. Результаты исследований в этой области ограничены и разноречивы, поскольку в одних из них изучались различные формы двигательных расстройств, вызванных антипсихотиками (АП), а в других рассматривался АП-индуцированный экстрапирамидный синдром (ЭПС) как единое клиническое проявление этой нежелательной реакции (НР) [7]. Исследования, посвященные именно АИП, редки и, в основном, сосредоточены на функциональных вариантах в пределах выбранных генов-кандидатов, таких как рецепторы дофамина и серотонина (*DRD2*, *DRD3*, *HTR2A*, *HTR2C*) [32]. В литературе также приводятся данные о результатах исследований ассоциаций ОНВ/полиморфизмов в генах *DAT1* [34], *LRRK2*, *RGS2* [31] с риском развития АИП у пациентов с шизофренией. Несмотря на то, что коррекция, развившейся НР на фоне приема АП у пациентов с шизофренией в виде снижения дозы или дополнительного фармакологического лечения протекает с благоприятным исходом, АИП является основной причиной плохой приверженности пациентов с шизофренией к регулярному и длительному приему АП, что увеличивает риск рецидива заболевания, ухудшает его прогноз и может ухудшить качество жизни пациента с шизофренией [4, 22, 49]. Выявление и учет в реальной клинической практике генетических предикторов АИП может не только улучшить текущее понимание его патофизиологии, но также позволит персонализировано прогнозировать риск возникновения АИП у пациентов с шизофренией в группе риска до начала приема АП-терапии.

**Цель обзора** — обзор результатов исследований генетических предикторов развития антипсихотик-индуцированного паркинсонизма у пациентов с шизофренией.

### Материалы и методы

Проведен поиск полнотекстовых публикаций на русском и английском языках в базах данных РИНЦ, PubMed, Web of Science, Springer по ключевым словам и их комбинациям (антипсихотик-индуцированный паркинсонизм, лекарственно-индуцированный паркинсонизм, антипсихотики, гены, фармакогенетика, однонуклеотидный вариант) 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 исключить, что некоторые публикации могли быть пропущены.

### Результаты

Нами проанализированы все работы, соответствующие цели настоящего обзора, продемонстрировавшие как позитивные, так и отрицательные результаты, что важно с научной и практической точек зрения, в том числе, для планирования крупных исследований в популяции Российской Федерации, характеризующиеся этнической и расовой неоднородностью. Представленные в Табл.1 отрицательные ассоциативные исследования ОНВ при АИП в изучаемых популяциях, особенно разнородных по этносу и расе, свидетельствуют о низкой перспективности их дальнейшего исследования и включения в генетические панели скрининга АИП у пациентов с шизофренией. В то же время ассоциативные исследования с повторными позитивными результатами свидетельствуют о важности их дальнейшего изучения на примере российской популяции для последующего создания молекулярно-генетических инструментов (методологии) для реальной клинической практики, включая панели для ДНК-профилирования пациентов с шизофренией, получающих АП.

В данном обзоре мы предприняли попытку обобщения и систематизации исследований, в которых изучались гены-кандидаты, ассоциированные с развитием АИП у пациентов с шизофренией (Табл.1).

### Гены дофаминергической системы

#### Ген *DRD2*

Рецептор дофамина D2 представляет собой рецептор, связанный с G-белком, расположенный на постсинаптических дофаминергических нейронах, который центрально участвует в мезокортико-лимбических путях [55]. Также D2 рецепторы являются известными мишенями действия АП, которые используются для лечения шизофрении [66]. В результате исследования Al Hadithy A.F. и соавт. (2008) показано, что носительство полиморфизма 141CDe1 гена *DRD2*, кодирующего дофаминовые D2 рецепторы, ассоциировано с большим риском развития АИП в 9,5 раз у пациентов на фоне приема АП в сравнении с носителями ( $p = 0,005$ ). Причем, после гендерной стратификации связь между носительством полиморфизма 141CDe1 и мышечной ригидностью оставалась статистически значимой у мужчин, ( $p = 0,0039$ ), но не у женщин в африканской популяции [7].

В работе Güzey C. и соавт. (2007) частота носительства аллели А гена *DRD2* (ОНВ Taq1A) была статистически значимо выше в сравнении с контрольной группой ( $p = 0,04$ ), что подтверждает, что носительство аллели А ассоциировано с риском развития АИП у пациентов с шизофренией [34]. Bakker P.R. и соавт. (2012) продемонстрировали, что ОНВ rs6275 гена *DRD2* был ассоциирован с риском развития АП-индуцированного тремора покоя ( $p = 0,0140$ ) у пациентов с шизофренией, тестируемых с помощью шкалы аномальных произвольных движений (AIMS) и объе-

Таблица 1. Гены-кандидаты риска развития антипсихотик-индуцированного паркинсонизма Table 1. Candidate genes for the risk of developing antipsychotic-induced parkinson									
Ген	Белок	Локус	ОНВ/полиморфизм	Эффекты ОНВ/полимор- физмов	р-критерий	Выборка паци- ентов	Этническая при- надлежность	Авторы	
Гены дофаминергической системы									
DRD2	Дофаминовый ре- цептор D2 типа	11q23.2	rs1799732 (141CIns / Del)	Ассоциирован с риском развития мышечной ригидности у мужчин	p = 0,0039	126	Африканцы	[7]	
				Не ассоциирован с ри- ском развития АИП	p > 0,05	209		[10]	
						150		[43]	
						402		[45]	
						47		[33]	
						119		[34]	
						rs1800497 (C/T)	Носительство полимор- физма Taq1A1 ассоци- ировано с риском раз- вития АИП	p = 0,04	402
				Не ассоциирован с ри- ском развития АИП	p > 0,05	47		[33]	
						209		[10]	
			rs6275 (C/T)	Ассоциирован с АП- индуцированным тре- мором покоя	p = 0,0140	209	Голландцы	[10]	
			rs1800498 (T/C)	Не ассоциирован с ри- ском развития АИП	p > 0,05	402		[45]	
			rs1076560 (C/A)			209		[10]	
			rs6277 (T/C)						
			rs6275 (C/T)			402		[45]	
			rs1801028 (C/G)			209		[10]	
			rs167771 (G/A)	Ассоциирован с риском развития АИП	p = 0,00010	126	Итальянцы	[26]	
DRD3	Дофаминовый ре- цептор D3 типа	3q13.31	rs6280 (T/C)	Не ассоциирован с ри- ском развития АИП	p > 0,05	150		[43]	
						47		[33]	
						321		[27]	
						402		[45]	
						321		[27]	
						rs3732783 (T/C)			
			rs324026 (C/T)						
			rs2134655 (A/G)						
			rs9828406 (A/G)						

DAT1	Дофаминовый транспортер	5p15.33	VNTR*9R	Ассоциирован с риском развития АИП	p = 0,04	119	Итальянцы	[34]
				Обладает протективным эффектом в отношении риска развития АИП	p < 0,05	15		[46]
				Не ассоциирован с риском развития АИП	p = 0,79	15		
COMT	Ген катехол-О-метил-трансферазы	22q11.21	rs4680 (G/A)	Ассоциирован с риском развития мышечной ригидности	p = 0,0303	209	Голландцы	[10]
					p = 0,02	150	Голландцы	[43]
				Ассоциирован с риском развития АИП	p > 0,05	209		[10]
						402		[45]
Гены серотонинэргической системы								
5HTR2A	Рецептор 5-гидроксириптамина 2A	13q14.2	rs6311 (C/T)	Ассоциирован с риском развития АИП (алель С)	p = 0,02	47	Эстонцы	[33]
				Не ассоциирован с риском развития АИП	p > 0,05	119		[34]
						209		[10]
			rs6314 (C/T)			402		[45]
						119		[34]
						150		[43]
						209		[10]
						402		[45]
HTR2C	Рецептор 5-гидроксириптамина 2C	Xq23	rs6318 (C/G)	Ассоциирован с риском развития АИП (алель G)	p = 0,021	126	Африканцы	[7]
				Не ассоциирован с риском АИП	p = 0,02	47	Эстонцы	[33]
						150		[43]
						99		[32]
						209		[10]
						402		[45]
			rs3813929 (C/T)	Ассоциирован с риском развития АИП	p = 0,03	150	Голландцы	[43]
				Не ассоциирован с риском АИП	p > 0,05	99		[32]
						209		[10]
						402		[45]
			rs518147 (C/G)	Ассоциирован с риском развития АИП	p = 0,05	209	Итальянцы	[10]
			Галлотип -997G, -759C, -697C и 68G			99		[32]
Гены регуляторов передачи сигналов G-белка								

RGS2	Регулятор передачи сигнала G-белка 2	1q31.2	rs2179652 (C/T)	Ассоциирован с риском развития АИП	p = 0,022	121	Евреи	[31]
				Не ассоциирован с риском развития АИП	p > 0,05	184		[30]
				Ассоциирован с риском развития АИП	p = 0,0076	209		[10]
			rs2746073 (T/A)	Ассоциирован с риском развития АИП	p = 0,05	121	Евреи	[31]
				Не ассоциирован с риском развития АИП	p > 0,05	184	Африканцы, евреи	[30]
				Ассоциирован с риском развития АИП	p > 0,05	209		[10]
			rs4606 (C/G)	Ассоциирован с риском развития АИП	p = 0,0020	121	Евреи	[31]
				Не ассоциирован с риском развития АИП	p = 0,033	184	Американцы	[30]
				Ассоциирован с риском развития АИП	p = 0,036	103	Японцы	[36]
				Не ассоциирован с риском развития АИП	p > 0,05	209		[10]
				Ассоциирован с риском развития АИП	p > 0,05	121		[6]
				Ассоциирован с риском развития АИП	p > 0,05	402		[45]
RGS4	Регулятор передачи сигнала G-белка 4	1q23.3	rs1819741 (C/T)	Ассоциирован с риском развития АИП	p = 0,0088	121	Евреи	[31]
				Не ассоциирован с риском развития АИП	p > 0,05	184		[30]
				Ассоциирован с риском развития АИП	p > 0,05	209		[10]
			rs1152746 (A/G)	Ассоциирован с риском развития АИП	p = 0,0095	121	Евреи	[31]
				Не ассоциирован с риском развития АИП	p > 0,05	184		[30]
				Ассоциирован с риском развития АИП	p > 0,05	209		[10]
			rs1933695 (G/A)	Ассоциирован с риском развития АИП	p = 0,05	184	Африканцы, евреи	[30]
				Не ассоциирован с риском развития АИП	p > 0,05	209		[10]
			Гаплотип rs1933695-G, rs2179652-C, rs4606-C, rs1819741-T и rs1152746-G	Ассоциирован с риском развития АИП	p = 0,003	121	Евреи	[31]
			Гаплотип rs1933695-G, rs2179652-T, rs4606-G, rs1819741-C и rs1152746-A	Не ассоциирован с риском развития АИП	p = 0,009			
	Ассоциирован с риском развития АИП	p > 0,05						
rs951439 (C/T)	Не ассоциирован с риском развития АИП	p > 0,05						
rs6678136 (G/A)								
rs2842030 (G/T)								
rs10759 (G/T)								
rs2063142 (C/T)								

RG58	Регулятор пере- дачи сигналов G-белка 8	1q25.3	rs3845459 (G/A)	[65]	127	Словенцы
			rs2023596 (G/A)			
RG59	Регулятор пере- дачи сигналов G-белка 9	17q24.1	rs4651129 (C/A)	[65]	127	Словенцы
			rs4652741 (C/A)			
			rs567397 (A/G)			
			rs1877822 (T/A)			
			rs2869578 (C/A)			
ADORA1	Аденозиновый ре- цептор A1	1q32.1	rs3009892 (G/A)	[65]	127	Словенцы
			rs756279 (G/A)			
			rs7919216 (C/G)			
			rs1556591 (C/G)			
			rs1467813 (A/C)			
			rs7071853 (T/C)			
			rs1874142 (G/A)			
			rs10920568 (102AA)			
			rs3766566 (G/A)			
			rs3766560 (C/A)			
ADORA2A	Аденозиновый ре- цептор A2	22q11.23	rs3753472 (T/C)	[65]	127	Словенцы
			rs3766553 (A/G)			
			rs12744240 (G/A)			
			Галлотип ТССТС			
ADORA3	Аденозиновый ре- цептор A3	1p13.2	rs229838 (G/A)	[65]	127	Словенцы
			rs2236624 (T/C)			
			rs35320474 (C/T)			
			rs17004921 (C/T)			
			rs3394 (T/A)			
			rs3393 (C/T)			
Гены транспортных белков ANKK1/DRD2	Анкириновый по- втор и киназный домен, содержа- щий 1	11q23.2	rs2229155 (A/G)	[65]	150	Словенцы
			rs35511654 (T/G)			
			rs1544223 (C/A)			
			rs2298191 (T/C)			
Гены транспортных белков ANKK1/DRD2	Анкириновый по- втор и киназный домен, содержа- щий 1	11q23.2	rs1800497 (G/A)	[65]	150	Словенцы
			rs1800497 (G/A)			
			Не ассоциирован с ри- ском развития АИП	p > 0,05	150	Словенцы
			Ассоциирован с риском развития АИП	p = 0,014	127	Словенцы
			Не ассоциирован с ри- ском развития ЭПС	p > 0,05	127	Словенцы

PPP1R1B	Субединица 1В регуляторного ингибитора протеинфосфатазы 1	17q12	rs4795390 (C/G)	Ассоциирован с риском развития АИП	p = 0,045	209	Голландцы	[10]	
			rs879606 (G/A)						Не ассоциирован с риском развития АИП
			rs11651497 (C/T)						
			rs907094 (T/C)						
ATP1A3	АТФаза Na + / K +, транспортная субъединица альфа 3	19q13.2	rs3764353 (G/A)	Ассоциирован с риском развития АИП	p = 0,057	156		[41]	
			rs3764352 (A/G)						
Другие гены									
BDNF	Нейротрофический фактор головного мозга	11p14.1	rs6265 (G/A)	Ассоциирован с риском развития АИП	p = 0,0482	209	Голландцы	[10]	
			rs988748 (C/G)						Не ассоциирован с риском развития АИП
MnSOD (SOD2)	Марганецзависимая супероксиддисмутаза	6q25.3	rs4880 (T/C)	Ассоциирован с риском развития АИП	p > 0,05	150		[43]	
						209		[10]	
ZFRM2	Белок цинкового пальца	8q23.1	rs12678719 (C/G)	Ассоциирован с риском развития АИП	p = 0,002	178	Американцы	[29]	
LSMAP	Мембранный белок, связанный с лимбической системой	3q13.31	rs938112 (C/A)	Ассоциирован с риском развития АИП	p < 0,001	365	Испанцы	[13]	
ABL1	Протоонкоген ABL, рецепторная тирозинкиназа	9q34.12	rs2987902 (A/T)						
NQO1	НАДФ хинон дегидрогеназа 1	16q22.1	rs1800566 (C/T)	Не ассоциирован с риском развития АИП	p > 0,05	402		[45]	
GSTP1	Глутатион S-трансфераза pi 1	11q13.2	rs1695 (A/G)						
Гены иммунной системы									
HLA-B	Главный комплекс гистосовместимости, класс I, В		HLA-B44	Ассоциирован с риском развития АИП	p = 0,0017	52	Американцы	[51]	
Фармакокинетика антипсихотиков									
CYP1A2	Цитохром P450 семейство 1 подсемейство A член 2	15q24	rs2069514 (G/A)	Не ассоциирован с риском развития АИП	p > 0,05	209		[10]	
			rs762551 (A/C)						



СУР2D6	Цитохром P450 семейство 2 подсемейство D член 6	22q13	rs16947 (A/G), rs1135824 (A/G), rs3892097 (A/G), rs28371733 (A/G), rs5030867 (A/C), rs5030865 (A/C), rs1065852 (C/T), rs5030863 (C/G), rs5030862 (A/G), rs28371706 (C/T), rs28371725 (A/G), rs1080983 (A/G)	Ассоциирован с риском развития АИП	p = 0,02	175	Немцы	[16]
				Не ассоциирован с риском развития ЭПС	p < 0,05	33		[15]
					p > 0,05	325		[21]
						131		[57]

диненной рейтинговой шкалы болезни Паркинсона (UPDRS) [2]. Однако, после поправки Саймса для множественных испытаний не было выявлено статистически значимых ассоциаций. По мнению авторов, это может быть обусловлено небольшим объемом выборки ( $n = 209$ ) [10]. Knol W. и соавт. (2013), изучавшие роль носительства полиморфизма 141CIns / Del и C957T гена *DRD2*, не нашли их значимую ассоциацию с риском развития АИП на фоне приема галоперидола у пациентов с шизофренией [43].

В исследовании Gunes A. и соавт. (2007) не было найдено статистически значимых ассоциаций между носительством полиморфизмов Taq1A1, 311Cys, -141C Del гена *DRD2* с риском развития АИП в сравнении групп пациентов с шизофренией с АИП и без на фоне терапии перфеназином. Для оценки выраженности ЭПС авторы использовали шкалу Симпсона-Агнуса (SAS) и шкалу акатизии Барнса (BARS) [33]. По результатам исследования Bakker P.R. и соавт. (2012), которые проанализировали прогностическую роль ОНВ полиморфизмов rs1800497 (A2A1(=C/T)), rs6277 (T/C), rs6275 (C/T), rs1801028 (Ser/Cys(=C/G)), rs1076560 (C/A), rs1799732 (C Del) гена *DRD2* не найдено статистически значимых ассоциаций с риском развития АИП [10]. Сопоставимые результаты получены Koning J.P. и соавт. (2011), которым не было выявлено статистически значимых ассоциаций между rs1800497 (TaqI\_A) (C/T), rs6277 (C957T) (T/C), rs1800498 (TaqI\_D) (T/C), rs1799732 (-141C) (C/Del) гена *DRD2* и риском развития АИП у пациентов с шизофренией. Оценка степени тяжести АИП в этом исследовании оценивалась с помощью шкалы UPDRS на фоне длительности терапии АП не менее 1 месяца [45].

#### Ген *DRD3*

Дофаминовый рецептор D3 представляет собой как ауторецептор, так и постсинаптический рецептор. Он локализован в нейронах лимбической системы головного мозга, функция которой связана с когнитивными, эмоциональными и эндокринными функциями. Также существует мнение, что рецептор D3, по-видимому, опосредует некоторые эффекты АП и лекарственных средств (ЛС), используемых при лечении болезни Паркинсона, которые ранее считались взаимодействующими только с рецепторами D2 [62].

В работе Güzey S. и соавт. (2007) не было выявлено ассоциации между риском развития АИП и носительством полиморфизма Msc1 гена *DRD3*, кодирующего дофаминовый рецептор D3 [34]. Knol W. и соавт. (2013) исследовали роль полиморфизма Ser9Gly гена *DRD3*, но не нашли статистически значимых ассоциаций с риском развития АИП, оцененного по шкале SAS, на фоне приема галоперидола у пациентов с шизофренией [43]. Gunes A. и соавт. (2007) также не нашли статистически значимых ассоциаций между носительством этого полиморфизма и риском развития АИП, оцененного с помощью шкал SAS и

BARS, при сравнении групп пациентов с шизофренией с АИП и без АИП на фоне терапии перфеназином [33].

В работе Gassó P. и соавт. (2011) проведено секвенирование кодирующей области гена *DRD3*, по результатам которого было выявлено расположение пяти ОНВ: хорошо известный несинонимичный ОНВ rs6280 (Ser9Gly) в экзоне 2; синонимичный ОНВ в экзоне 2 (rs3732783); три интронных ОНВ — rs324026 в интроне 1, и rs2134655 и rs9828406 в интроне 4. Однако ни один из выявленных ОНВ не был ассоциирован с риском развития рисперидон-индуцированного АИП, оцененного по шкале SAS, у пациентов с психическими расстройствами в сравнении с группой контроля [27], хотя в предыдущем исследовании этих авторов (2009) была обнаружена ассоциация ОНВ rs167771 (G/A) гена *DRD3* с риском развития рисперидон-ассоциированного АИП ( $p = 0.00010$ ) [26]. В исследовании Koning J.P. и соавт. (2011) не было выявлено статистически значимых ассоциаций ОНВ rs6280 (Ser9Gly; T/C) гена *DRD3* с риском развития АИП, оцененного по шкале UPDRS, у пациентов с шизофренией на фоне терапии АП длительностью не менее 1 месяца [45].

#### Ген *DAT1 (SLC6A3)*

Транспортер дофамина (DAT), который кодируется геном *DAT1 (SLC6A3)*, опосредует активный обратный захват дофамина из синапсов и является основным регулятором дофаминергической нейротрансмиссии. Этот ген участвует в развитии таких заболеваний человека, как паркинсонизм, синдром Туретта и зависимость от психоактивных веществ [67].

Güzey S. и соавт. (2007) исследовали полиморфизм варибельного числа tandemных повторов (VNTR) гена *DAT1 (SLC6A3)*. Авторами показано, что аллель \*9R (9 повторов) был значительно более распространен в группе пациентов с АИП в сравнении с контрольной группой ( $p = 0,04$ ) [34]. По данным исследования Lafuente A. и соавт. (2007), изучены наиболее распространенные аллели полиморфизма VNTR гена *DAT1 (SLC6A3)*: \*9R и \*10R. Носительство аллели \*10R было ассоциировано с риском развития АИП ( $p < 0,05$ ), в то время как носительство аллели \*9R обладало протективным действием ( $p < 0,05$ ) [46].

#### Ген *COMT*

Катехол-О-метилтрансфераза (COMT) является одним из основных ферментов млекопитающих, участвующих в метаболической деградации катехоламинов [26], катализирует перенос метильной группы от S-аденозилметионина (SAM) к гидроксильной группе катехолового ядра (например, дофамина, норэпинефрина или катехолаэстрогена) [18, 28].

По результатам исследования Bakker P.R. и соавт. (2012) ОНВ rs4680 (G/A) гена *COMT* был ассоциирован с риском развития АП-индуцированной мышечной ригидности ( $p = 0,0303$ ) и АИП ( $p = 0,058$ ) у пациентов на фоне длительной тера-

пии АП, тестируемых с помощью шкалы AIMS и UPDRS. Однако, после поправки Саймса для множественных испытаний, не было выявлено статистически значимых ассоциаций, что может быть обусловлено небольшим объемом выборки [10].

В исследовании Knol W. и соавт. (2013) носительство аллели 158A (G158A) гена *COMT* показало статистически значимую ассоциацию с риском развития АИП, оцененного по шкале SAS, на фоне приема галоперидола у пациентов с шизофренией ( $p = 0,02$ ) [43]. Koning J.P. и соавт. (2011) не выявили статистически значимых ассоциаций ОНВ rs4680 (Val158Met; A/G) гена *COMT* с риском развития АИП, оцененного по шкале UPDRS, у пациентов с шизофренией на фоне терапии АП длительностью не менее 1 месяца [45].

### Гены серотонинергической системы

#### Ген 5HT2A

Серотонин (5-гидрокситриптамин; 5-НТ) — нейротрансмиттер, который занимает важное место в нейробиологии из-за его роли во многих физиологических процессах, таких как сон, аппетит, терморегуляция, восприятие боли, секреция гормонов и сексуальное поведение. Нарушение серотонинергической системы связано с рядом заболеваний человека, таких как депрессия, обсессивно-компульсивное расстройство и аффективное расстройство, мигрень, эпилепсия, шизофрения. Как и другие нейротрансмиттеры, 5-НТ высвобождается в синаптическую щель и оказывает действие на специфические рецепторы на постсинаптической мембране [63].

В работе Güzey S. и соавт. (2007) не было выявлено ассоциации между риском развития АИП и носительством полиморфизмов 516C/T, 102T/C и заменой His452Tyr гена *5HT2A*, кодирующего серотониновый рецептор 2A [34].

В исследовании Knol W. и соавт. (2013) носительство полиморфизма -1438G> A и замены His452Tyr гена *5HT2A* не показало статистически значимую ассоциацию с риском развития АИП, оцененного по шкале SAS, на фоне приема галоперидола у пациентов с шизофренией [43].

Однако, Gunes A. и соавт. (2007) отмечена высокая частота носительства аллели 102C (rs6311) гена *HTR2A* у пациентов на фоне 4-х недельной терапии перфеназином в группе с АИП в сравнении с группой контроля ( $p = 0,02$ ). Степень выраженности ЭПС оценивалась авторами с помощью шкал SAS и BARS [33]. По результатам исследования Bakker P.R. и соавт. (2012) показано, что rs6314 (His/Tyr=C/T), rs6313 (C/T), rs6311 (C/T) гена *5HT2A* не ассоциированы с риском развития АИП ( $p > 0,05$ ) [10].

Koning J.P. и соавт. (2011) не нашли статистически значимых ассоциаций между носительством аллелей и генотипов rs6313 (T102C) (C/T), rs6314 (His452Tyr) (C/T) гена *5HT2A* с риском развития АИП, оцененного по шкале UPDRS, у пациентов с

шизофренией на фоне терапии АП в течение периода не менее 1 месяца [45].

#### Ген HTR2C

Поскольку ген *HTR2C*, кодирующий серотониновый рецептор 2C, расположен на X-хромосоме, гендерное распределение влияет на расчет частоты аллелей. По данным исследования Al Hadithy A.F. и соавт. (2008), носительство полиморфизма 23Ser гена *HTR2C* было статистически значимо ассоциировано с риском развития АИП ( $p = 0,021$ ), причем после гендерной стратификации связь между носительством полиморфизма 23Ser и АИП оставалась значительной у мужчин, ( $p = 0,008$ ), но не у женщин. Отмечено, что носительство этого полиморфизма было ассоциировано с большей частотой встречаемости брадикинезии ( $p = 0,065$ ), которая в 1,7 раз чаще индуцировалась АП у мужчин ( $p = 0,026$ ) в африканской популяции [7].

В исследовании Knol W. и соавт. (2013), показано, что носительство аллели -759T гена *HTR2C* статистически значимо ассоциировано с риском развития АИП, оцененного по шкале SAS, на фоне приема галоперидола у пациентов с шизофренией ( $p = 0,03$ ). У женщин-носительниц аллели -759T гена *HTR2C* риск развития АИП был значительно ниже. Однако, носительство замены Cys23Ser в гене *HTR2C* не показало значимых ассоциаций [43].

Gunes A. и соавт. (2008) исследовали взаимосвязь полиморфизмов -997G/A, -759C/T, -697G/C и замены Cys23Ser гена *HTR2C* у мужчин с шизофренией на фоне длительной монотерапии типичными АП с риском развития АИП, оцененного с помощью шкал SAS и AIMS. Частота носительства аллели -697C была выше в группе пациентов с АИП, чем без АИП, но различия не были статистически значимыми. В то же время, частота носительства замены 23Ser была статистически значима ( $p = 0,025$ ) в группе пациентов с АИП, в сравнении с группой без АИП, а также у пациентов на терапии АП и контрольной группой здоровых добровольцев, хотя разница в частоте носительства 23Ser между пациентами с АИП и без АИП не достигали статистической значимости ( $p = 0,076$ ). Гаплотип, включая аллели -997G, -759C, -697C и 23Ser, встречался с частотой 0,15 и был статистически значим в сравнении с пациентами АИП, без АИП и контрольной группой здоровых добровольцев ( $p = 0,05$ ) [32]. В другом исследовании эти авторы (2007) выявили статистически значимую ассоциацию между носительством аллели -697C ( $p = 0,01$ ) и замены 23Ser ( $p = 0,02$ ) с риском развития острого АИП у эстонских пациентов с шизофренией на фоне 4-х недельной монотерапии перфеназином. Оценка выраженности ЭПС проводилась с использованием шкал SAS и BARS. Оценка по шкале SAS была значительно выше у пациентов с заменой 23Ser по сравнению с гомозиготными носителями (Cys/Cys) ( $p = 0,03$ ) [33]. По результатам Bakker P.R. и соавт. (2012), осуществивших ассоциативное исследование ОНВ

rs3813929 (C/T), rs518147 (C/G), rs6318 (Cys/Ser(=G/C)) гена *5HTR2C*, не показано статистически значимых ассоциаций с риском развития АИП [10].

В исследовании Koning J.P. и соавт. (2011) не было выявлено статистически значимых ассоциаций ОНВ rs3813929 (-759C/T), rs6318 (Cys23Ser) (G/C) с риском развития АИП, оцененного с помощью шкалы UPDRS, у пациентов с шизофренией, принимавших АП более 1 месяца [45].

### Гены регуляторов передачи сигналов G-белка

#### Ген *RGS2*

Члены семейства регуляторов передачи сигналов G-белка (RGS) представляют собой регуляторные молекулы, которые действуют как белки, активирующие ГТФазу для G-альфа-субъединиц гетеротримерных G-белков. Белки семейства RGS способны деактивировать субъединицы G-белка подтипов Gi альфа, Go альфа и Gq альфа. Они переводят G-белки в неактивные формы, связанные с гуанозинтрифосфатом (ГТФ). Регулятор передачи сигналов G-белка 2 принадлежит к этому семейству. Белок действует как медиатор миелиной дифференцировки и может играть роль в лейкемогенезе [9, 12]. Белки-регуляторы передачи сигналов G-протеина 2 (*RGS2*) регулируют внутриклеточную передачу сигналов от рецепторов дофамина, серотонина и ацетилхолина, которые, по-видимому, участвуют в развитии АИП и активируют вторичные мессенджеры молекул [36]. Так, по результатам исследования Greenbaum L. и соавт. (2007), носительство ОНВ rs2179652 ( $p = 0.022$ ), rs2746073 ( $p = 0.0076$ ), rs4606 ( $p = 0.0020$ ), rs1819741 ( $p = 0.0088$ ) и rs1152746 ( $p = 0.0095$ ) гена *RGS2* было ассоциировано с риском развития АИП на фоне 2-х недельной терапии АП у пациентов с шизофренией в еврейской популяции. Оценка степени выраженности ЭПС проводилась с помощью шкал SAS, BARS и AIMS. Гаплотип GCCTG ( $p = 0,003$ ), состоящий из rs1933695-G, rs2179652-C, rs4606-C, rs1819741-T и rs1152746-G, и гаплотип GTGCA ( $p = 0,009$ ), состоящий из rs1933695-G, rs2179652-T, rs4606-G, rs1819741-C и rs1152746-A, гена *RGS2* встречались статистически значимо чаще среди пациентов с АИП [31]. В другой работе этих авторов (2008) показано, что rs1933695 и rs2746073 ( $p = 0.05$ ) гена *RGS2* были ассоциированы с риском развития АИП у пациентов с шизофренией в африканской и европейской популяциях. Носительство ОНВ rs4606 (C/G) гена *RGS2* было ассоциировано с риском развития АИП, оцененного по шкале SAS, а носительство минорной аллели G обладало протективным действием. Другие исследованные авторами ОНВ (rs2179652, rs1819741 и rs1152746) не показали статистически значимых ассоциаций ( $p > 0,05$ ) [30]. Тем не менее, в работе Al Hadithy A.F. и соавт. (2009) не было выявлено ассоциации между носительством ОНВ rs4606 гена *RGS2* и риском развития АИП, оцененного по шкале UPDRS [6]. В работе Higa M. и соавт. (2010) отмечено,

что риск развития АИП, оцененного по шкале лекарственно-индуцированных ЭПС (DIEPSS), статистически значимо выше среди японцев с шизофренией, являющихся носителями генотипа GG ОНВ rs4606 гена *RGS2* [36]. Knol W. и соавт (2013) не нашли статистически значимой ассоциации между носительством полиморфизма +2971C/T гена *RGS2* и риском развития АИП, оцененного по шкале SAS, у пациентов с шизофренией на фоне приема галоперидола [43].

Анализ ОНВ rs1933695 (G/A), rs2179652 (T/C), rs2746073 (T/A), rs4606 (C/G), rs1819741 (T/C), rs1152746 (A/G) гена *RGS2*, проведенный Bakker P.R. и соавт. (2012), не показал статистически значимых ассоциаций с риском развития АИП [10]. В исследовании Koning J.P. и соавт. (2011) не выявлено статистически значимых ассоциаций ОНВ rs4606 (C/G) гена *RGS2* с риском развития АИП, оцененного по шкале UPDRS, у пациентов с шизофренией на фоне терапии АП более 1 месяца [45].

#### Ген *RGS4*

Регулятор сигнального белка G-белка 4 (*RGS4*) на 37% идентичен *RGS1* и на 97% идентичен *Rgs4* крысы. Этот белок негативно регулирует передачу сигналов выше или на уровне гетеротримерного G-белка и локализуется в цитоплазме нейронов [39]. В исследовании Greenbaum L. и соавт. (2007) носительство ОНВ rs951439, rs6678136, rs2842030, rs10759, rs2063142 гена *RGS4* не было ассоциировано с риском развития АИП у пациентов с шизофренией в еврейской популяции на фоне 2-х недельного приема АП [31].

#### Ген *RGS8*

Ген *RGS8* регулирует каскады передачи сигналов рецепторов, связанных с G-белками, включая передачу сигналов через мускариновый ацетилхолиновый рецептор (CHRM2) и дофаминовый рецептор (DRD2) (по сходству). Он подавляет передачу сигнала за счет увеличения активности ГТФазы альфа-субъединиц G-белка, тем самым переводя их в неактивную форму, связанную с ГТФ. Модулирует активность калиевых каналов, которые активируются в ответ на передачу сигналов DRD2 и CHRM2 (по сходству) [12]. В исследовании Greenbaum L. и соавт. (2007) носительство ряда ОНВ rs3845459, rs2023596, rs4651129, rs4652741, rs567397 гена *RGS8* не было ассоциировано с риском развития АИП у пациентов с шизофренией в еврейской популяции на фоне 2-х недельной терапии АП ( $p > 0,05$ ) [31].

#### Ген *RGS9*

Этот ген является членом семейства RGS белков, активирующих ГТФазу, которые действуют в различных сигнальных путях, ускоряя дезактивацию G белков. Этот белок закреплен на мембранах фоторецепторов в клетках сетчатки и дезактивирует G-белки в каскадах фототрансдукции палочек и колбочек. Мутации в этом гене приводят к брадиопсии [12, 70]. Greenbaum L. и со-

авт. (2007) не нашли ассоциации носительства ОНВ rs1877822, rs2869578, rs3009892, rs756279, rs7919216, rs1556591, rs1467813, rs7071853 гена *RGS9* с риском развития АИП у евреев, страдающих шизофренией, на фоне 2-х недельной терапии АП [31].

#### Ген *ADORA1*

Белок, кодируемый геном *ADORA1*, представляет собой аденозиновый рецептор, который принадлежит к семейству рецепторов 1 типа, связанных с G-белками. Существует 3 типа аденозиновых рецепторов, каждый со специфическим паттерном связывания лиганда и тканевым распределением, и вместе они регулируют разнообразный набор физиологических функций. Рецепторы типа А1 ингибируют аденилатциклазу и играют роль в процессе оплодотворения. Исследования на животных также предполагают роль рецепторов А1 в функции почек и интоксикации этанолом. Для гена *ADORA1* обнаружены варианты транскриптов с альтернативным сплайсингом в 5' нетранслируемой области [54]. В работе Turčin A. (2016) исследованы ОНВ rs1874142, rs10920568, rs3766566, rs3766560, rs3753472, rs3766553, rs12744240 гена *ADORA1* на предмет ассоциации с развитием АИП у пациентов с психическими расстройствами, полученные результаты были статистически незначимыми ( $p > 0,05$ ). В то же время гаплотип СТСААСГ статистически значимо ассоциировался с риском развития АП-индуцированной акатизии, оцененной авторами по шкале BARS ( $p = 0,028$ ) [65].

#### Ген *ADORA2A*

Ген *ADORA2A* кодирует белок суперсемейства рецепторов (GPCR), связанных с гуанин-нуклеотидсвязывающим белком (G-белок), которое подразделяется на классы и подтипы. Рецепторы представляют собой трансмембранные белки с семью проходами, которые реагируют на внеклеточные сигналы и активируют пути внутриклеточной передачи сигнала. Этот белок, аденозиновый рецептор подтипа А2А, использует аденозин в качестве предпочтительного эндогенного агониста и предпочтительно взаимодействует с семейством G (s) и G (olf) белков G для повышения внутриклеточных уровней циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Он играет важную роль во многих биологических функциях, таких как сердечный ритм и кровообращение, церебральный и почечный кровоток, иммунная функция, регуляция боли и сон. Он был вовлечен в патофизиологические состояния, такие как воспалительные заболевания и нейродегенеративные расстройства [17]. В исследовании Turčin A. и соавт. (2016) ОНВ rs5751876 гена *ADORA2A* был ассоциирован с риском развития АП-индуцированной акатизии у пациентов с психическими расстройствами ( $p = 0,015$ ). Гаплотип ТССТС был ассоциирован с АИП ( $p = 0,014$ ). Другие исследованные авторами ОНВ

(rs2298383, rs2236624, rs35320474, rs17004921) не были ассоциированы с риском развития АИП

#### Ген *ADORA3*

Рецептор, кодируемый геном *ADORA3*, обеспечивает устойчивую кардиопротективную функцию во время ишемии миокарда, он участвует в ингибировании дегрануляции нейтрофилов при поражении ткани, опосредованном нейтрофилами, он действует как в нейропротекторном, так и в нейродегенеративном эффектах, а также может опосредовать как пролиферацию клеток, так и гибель клеток [19]. Ранее изученные ОНВ rs3394, rs3393, rs2229155, rs35511654, rs1544223, rs2298191 гена *ADORA3* не были ассоциированы с риском развития АИП у пациентов с психическими расстройствами, хотя гаплотип САСТАС был ассоциирован с АП-индуцированной акатизией ( $p = 0,042$ ), а гаплотип САСТАТ — с АП-индуцированными акатизией ( $p = 0,045$ ) и тардивной дискинезией ( $p = 0,023$ ) [65].

#### Гены транспортных белков/ферментов

##### Ген *ANKK1/DRD2*

Белок, кодируемый геном *ANKK1/DRD2*, принадлежит к семейству протеинкиназ Ser / Thr и суперсемейству протеинкиназ, участвующих в путях передачи сигнала. Этот ген тесно связан с геном *DRD2* на хромосоме 11. Хорошо изученный полиморфизм TaqIA первоначально был связан с геном *DRD2*, однако позже было установлено, что он находится в экзоне 8 гена *ANKK1/DRD2* и приводит к неконсервативной аминокислотной замене в протеине дофаминового рецептора 2 типа. Не ясно, играет ли этот ген какую-либо роль в нервно-психических расстройствах [60]. В исследовании Knol W. и соавт. (2013) носительство полиморфизма TaqIA не показало значимую ассоциацию с риском развития АИП, оцененного по шкале SAS, у пациентов с шизофренией на фоне приема галоперидола [43].

##### Ген *PPP1R1B*

Ген *PPP1R1B* кодирует молекулу бифункциональной передачи сигнала. Стимуляция дофаминергических и глутаматергических рецепторов регулирует их фосфорилирование и действует как ингибитор киназы или фосфатазы. Для гена *PPP1R1B* найдено множество вариантов транскриптов, кодирующих разные изоформы [48]. По результатам исследования Bakker P.R. и соавт. (2012), ОНВ rs4795390 (C/G) гена *PPP1R1B* был ассоциирован с риском развития АП-индуцированной брадикинезии ( $p = 0,045$ ) у пациентов с шизофренией по данным оценок шкал AIMS и UPDRS. Однако, после поправки Саймса для множественных испытаний не было выявлено статистически значимых ассоциаций, что может быть связано с небольшой выборкой. Ряд других исследованных авторами ОНВ (rs879606 (G/A), rs11651497 (C/T), rs907094 (T/C), rs3764353 (G/A), rs3764352 (A/G)) не показали статистически значимой ассоциации с риском развития АИП [10].

### Ген *ATP1A3*

Белок, кодируемый геном *ATP1A3*, принадлежит к семейству АТФаз катионного транспорта Р-типа и к подсемейству  $\text{Na}^+ / \text{K}^+$ -АТФаз.  $\text{Na}^+ / \text{K}^+$  — АТФаза — это интегральный мембранный белок, ответственный за создание и поддержание электрохимических градиентов ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  через плазматическую мембрану. Эти градиенты важны для осморегуляции, связанной с транспортом различных органических и неорганических молекул, а также для электрической возбудимости нервов и мышц. Этот фермент состоит из двух субъединиц: большой каталитической субъединицы (альфа) и меньшей субъединицы гликопротеина (бета). Каталитическая субъединица  $\text{Na}^+ / \text{K}^+$ -АТФазы кодируется множеством генов. Ген *ATP1A3* кодирует альфа-3-субъединицу фермента. Для этого гена были обнаружены альтернативно сплайсированные варианты транскриптов, кодирующие разные изоформы фермента [35]. Kasten M. и соавт. (2011) изучили влияние носительства вариабельного динуклеотидного полиморфизма гена *ATP1A3* у пациентов с шизофренией на фоне 6-ти месячной терапии АП. В результате этот полиморфизм показал тенденцию к ассоциации с развитием АИП ( $p = 0,057$ ). Риск АИП снижался с увеличением количества повторов и был самым низким у носителей аллели С (10 повторов). В то же время, у носителей самой короткой аллели С (3 повтора) гена *ATP1A3* риск развития АИП возрастал в 7,7 раз [41].

### Другие гены-кандидаты

#### Ген *BDNF*

Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) принадлежит к нейротрофинам — семейству белков, которые поддерживают функцию центральной нервной системы (ЦНС). Нейротрофины синтезируются в основном в ЦНС, но также и в ненейрональных периферических клетках, таких как Т- и В-лимфоциты, моноциты, клетки эндотелия сосудистой стенки, клетки гладких и поперечнополосатых мышц. Экспрессия BDNF была подтверждена в гиппокампе, лобной коре, среднем мозге, миндалине, гипоталамусе, стриатуме, мосту и продолговатом мозге. BDNF играет ключевую роль в развитии нервной системы, влияя на дифференциацию клеток, развитие нейронов, рост и выживание, нейрогенез, синаптогенез и синаптическую пластичность. Кроме того, было показано, что нейродегенеративные и нейропсихиатрические заболевания могут быть частично вызваны дефектами синаптической пластичности, связанными с недостаточным снабжением нейронами BDNF и других нейротрофических факторов [56]. Экспрессия гена *BDNF* снижена у пациентов с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона и болезнью Гентингтона. Этот ген может играть роль в регуляции реакции на стресс и в биологии расстройств настроения [64].

По результатам исследования Bakker P.R. и соавт. (2012), ОНВ rs6265 (G/A) гена *BDNF* был ассоциирован с риском развития АИП, оцениваемом с помощью шкал AIMS и UPDRS, у пациентов с шизофренией ( $p = 0,0482$ ). Однако, после поправки Саймса для множественных испытаний не было выявлено статистически значимых ассоциаций. Такие результаты, по мнению авторов, могут быть связаны с небольшой выборкой. Другой исследуемый авторами ОНВ rs988748 (C/G) не показал статистически значимой ассоциации с развитием АИП [10]. Knol W. и соавт. (2013), изучая роль носительства полиморфизма Val66Met гена *BDNF*, не обнаружили ассоциацию с риском АИП у пациентов с шизофренией по данным шкалы SAS [43].

#### Ген *MnSOD (SOD2)*

Ген *MnSOD (SOD2)*, кодирует митохондриальный белок, который является членом семейства супероксиддисмутазы железа / марганца, образует гомотетрамер и связывает один ион марганца на субъединицу. Этот белок связывается с супероксидными побочными продуктами окислительного фосфорилирования и превращает их в перекись водорода и двухатомный кислород. Мутации в гене *MnSOD (SOD2)* связаны с развитием идиопатической кардиомиопатии, преждевременного старения, спорадическими заболеваниями двигательных нейронов и рака. Альтернативный сплайсинг этого гена приводит к множеству вариантов транскрипта [59]. По результатам исследования Bakker P.R. и соавт. (2012), анализ частоты носительства ОНВ rs4880 (T/C) у пациентов с шизофренией, получающих АП, не показал статистически значимых ассоциаций с риском развития АИП [10].

#### Ген *ZFPM2*

Белок цинкового пальца, кодируемый геном *ZFPM2*, является широко экспрессируемым членом семейства транскрипционных факторов FOG. Члены семейства модулируют активность белков семейства GATA, которые являются важными регуляторами гемопоэза и кардиогенеза у млекопитающих. Было продемонстрировано, что белок может как активировать, так и подавлять экспрессию генов-мишеней GATA, что предполагает различную модуляцию в разных контекстах промотора. Родственная матричная рибонуклеиновая кислота (мРНК) предполагает альтернативный сплайсированный продукт, но эта информация еще не полностью подтверждается последовательностью [29]. Greenbaum L. и соавт. (2012) проводили исследование, по результатам которого носительство ОНВ rs12678719 (G аллель) гена *ZFPM2* было ассоциировано с риском развития АИП у пациентов с шизофренией [29].

#### Ген *LSMAP*

Ген *LSMAP* кодирует белки семейства иммуноглобулинов LAMP, OBCAM и нейротриминов (IgLON). Кодируемый препропротеин протеоли-

тически процессируется с образованием поверхностного гликопротеина нейронов. Этот белок может действовать как селективная гомофильная адгезионная молекула во время наведения аксонов и роста нейронов в развивающейся лимбической системе. Кодированный белок также может функционировать как супрессор опухолей и может играть роль в развитии нервно-психических расстройств. Альтернативный сплайсинг приводит к множеству вариантов транскриптов, по крайней мере один из которых кодирует препропротеин, подвергаемый протеолитическому процессингу. По результатам исследования Wolos D. и соавт. (2020), ОНВ rs938112 гена *LSMAP* был ассоциирован с риском развития АИП, тяжесть которого оценивалась с помощью шкалы SAS, у пациентов с шизофренией на фоне терапии АП длительностью 15 суток и более ( $p < 0.001$ ) [13].

#### Ген *ABL1*

Ген *ABL1* представляет собой протоонкоген, кодирующий протеинтирозинкиназу, участвующую во множестве клеточных процессов, включая деление клеток, адгезию, дифференцировку и реакцию на стресс. Активность белка негативно регулируется его доменом SH3, в результате чего удаление области, кодирующей этот домен, приводит к образованию онкогена. Повсеместно экспрессируемый белок обладает ДНК-связывающей активностью, которая регулируется CDC2-опосредованным фосфорилированием, что свидетельствует о функции клеточного цикла. Ген *ABL1* был обнаружен слитым с множеством генов-партнеров по транслокации при различных лейкозах, в первую очередь, с транслокацией t, которая приводит к слиянию с 5' концом гена области кластера точки разрыва. Альтернативный сплайсинг этого гена приводит к двум вариантам транскрипта, которые содержат альтернативные первые экзоны, которые сплайсируются с оставшимися общими экзонами [44]. По результатам исследования Wolos D. и соавт. (2020), ОНВ rs2987902 гена *ABL1* был ассоциирован с риском развития АИП у пациентов с шизофренией по данным шкалы SAS на фоне приема АП длительностью 15 суток и более ( $p < 0.001$ ) [13].

#### Ген *NQO1*

Ген *NQO1* является членом семейства никотин-аденозин-дифосфат (НАДФ) дегидрогеназы (хинона) и кодирует цитоплазматическую 2-электронную редуктазу. Этот связывающий белок образует гомодимеры и восстанавливает хиноны до гидрохинонов. Ферментативная активность этого белка предотвращает одноэлектронное восстановление хинонов, которое приводит к образованию радикальных частиц. Мутации в гене *NQO1* связаны с развитием тардивной дискинезии, повышенным риском гематоксичности после воздействия бензола и восприимчивостью к различным формам рака. Измененная экспрессия этого белка наблюдается во многих опухолях, а также связана с болезнью Альцгеймера. Были охарактеризованы

альтернативные варианты сплайсинга транскрипции, кодирующие разные изоформы белка [47]. В исследовании Koning J.P. и соавт. (2011) не было выявлено статистически значимых ассоциаций носительства ОНВ rs1800566 (C609T) гена *NQO1* с риском развития АИП, оцениваемого с помощью шкалы UPDRS, у пациентов с шизофренией на фоне терапии АП в течение 1 месяца и более [45].

#### Ген *GSTP1*

Глутатион-S-трансферазы (GST) представляют собой семейство ферментов, которые играют важную роль в детоксикации, катализируя конъюгацию многих гидрофобных и электрофильных соединений с восстановленным глутатионом. На основе их биохимических, иммунологических и структурных свойств растворимые GST делятся на 4 основных класса: альфа, мю, пи и тета. Этот член семейства GST представляет собой полиморфный ген *GSTP1*, кодирующий активные, функционально разные варианты белков *GSTP1*, которые, как считается, участвуют в метаболизме ксенобиотиков и играют роль в предрасположенности к раку и другим заболеваниям [69]. В исследовании Koning J.P. и соавт. (2011) не было выявлено статистически значимых ассоциаций между носительством ОНВ rs1695 (Ile105V; A/G) гена *GSTP1* и риском развития АИП по данным шкалы UPDRS у пациентов с шизофренией на фоне терапии АП длительностью не менее 1 месяца [45].

#### Гены иммунной системы

##### Гены системы HLA

Система человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA) состоит из групп генетических локусов на коротком плече хромосомы 6. Четыре таких локуса обозначены буквами A, B, C и DR. У каждого человека есть одна конкретная аллель в каждом из этих локусов на обеих хромосомах 6. Таким образом, у каждого человека в этих локусах имеется восемь аллелей HLA. Антигены HLA представляют собой полипептидные цепи, расположенные на поверхности всех ядерных клеток, и представляют фенотипическое выражение генотипа HLA. Metzger W.S. и соавт. (1989) в своей работе изучали влияние антигенов HLA типа A, B, C и DR на риск развития АИП у пациентов с шизофренией европеоидной расы. По результатам исследования только один антиген HLA-B44 был значительно распространен в группе пациентов с АИП в сравнении с группой без АИП. Эти данные показывают, что HLA-B44 может играть роль в генетической или иммунологической предрасположенности к развитию АИП [51].

##### Гены метаболизма антипсихотиков

Ферменты цитохрома P450 (CYP) печени участвуют в метаболизме более 85% ЛС, включая АП. Изоферменты CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19,

CYP2D6 и CYP3A4 являются основными путями метаболизма АП, используемых в настоящее время при лечении шизофрении. Определен ряд функциональных генетических вариантов, которые определяют метаболическую активность ферментов как метаболизаторов фенотипов экстенсивного (ЕМ), промежуточного (ИМ), медленного (РМ) и ультрабыстрого (УМ) фенотипа. Они характеризуются нормальной, промежуточной, пониженной и умноженной способностью метаболизировать субстраты фермента, соответственно [53]. Носительство низкофункциональных или нефункциональных ОНВ генов, кодирующих изоферменты цитохрома P450 печени, у пациентов с РМ может сильно влиять на скорость метаболизма АП с одним или несколькими метаболическими путями и / или узкими диапазонами доз, таких как галоперидол [8, 42].

#### Ген CYP1A2

Ген CYP1A2 кодирует фермент, который составляет примерно 15% от всех ферментов CYP, расположен на длинном плече хромосомы 15 в локусе 15q24, и имеет 7 экзонов, первый из которых является некодирующим. Этот фермент участвует в метаболической трансформации галоперидола, перфеназина, тиоридазина, оланзапина, клозапина и хлорпромазина. Известно, что фермент CYP1A2 составляет до 70% метаболизма клозапина и 60% метаболизма оланзапина, поэтому его вариации связаны с клиренсом АП [50]. Носительство высокофункциональных ОНВ гена CYP1A2 у фенотипом УМ ассоциировано с отсутствием ответа на клозапин [14, 23], тогда как ОНВ в том же гене, связанные со сниженной активностью фермента, были связаны с развитием АП-индуцированной tardивной дискинезией [11, 24]. Однако, по результатам исследования Bakker P.R. и соавт. (2012), анализ ОНВ rs2069514 (G/A) и rs762551 (A/C) гена CYP1A2 не показал статистически значимых ассоциаций с риском развития АИП у пациентов с шизофренией [10].

#### Ген CYP2D6

Ген CYP2D6 расположен на длинном плече хромосомы 22 в локусе 22q13, содержит 9 экзонов и является высокополиморфным. Кодируемый этим геном фермент CYP2D6 играет важную роль в метаболическом превращении арипипразола, хлорпромазина, галоперидола, перфеназина, кветиапина, рисперидона и оланзапина [3, 53]. Пациенты как гомозиготные, так и гетерозиготные носители низкофункциональных или нефункциональных ОНВ гена CYP2D6 склонны к развитию АИП [58]. В исследовании Brockmüller J. (2002) оценена взаимосвязь между фенотипом РМ по CYP2D6 и галоперидол-индуцированным АИП. У пациентов с шизофренией с фенотипом РМ была высокая частота встречаемости АИП в сравнении группой пациентов, носителей одного или более высокофункциональных ОНВ гена CYP2D6 ( $p = 0,02$ ) [16]. Однако, Plesnicar В.К. и соавт. (2006) не нашли доказательств того, что фе-

нотип РМ по CYP2D6 является предрасполагающим фактором развития острого или позднего АИП, объясняя это возможной низкой дозировкой АП и меньшей продолжительностью терапии [57]. В исследовании Bork J.A. и соавт. (1999) было отмечено, что у пациентов с фенотипом РМ по CYP2D6 риск развития рисперидон-индуцированного АИП был в 3 раза выше по сравнению с пациентами фенотипами ЕМ и ИМ [15]. Аналогичные результаты получили в своем исследовании de Leon J. и соавт. (2005): риск развития АИП был в 6 раз выше у пациентов с фенотипом РМ в сравнении с пациентами с фенотипом ЕМ [21]. В настоящее время описано 39 ОНВ гена CYP2D6, 12 из которых (табл.1) отнесены к низкофункциональным или нефункциональным, что предопределяет фенотип РМ у пациентов страдающих шизофренией и требуют учета при выборе АП и их дозировании, как в режиме монотерапии, так и политерапии. Однако, нами не найдены исследования прогностической роли носительства гаплотипов по низкофункциональным и нефункциональным аллелям гена CYP2D6 у пациентов с шизофренией.

#### Ген CYP3A4 (CYP3A5)

Семейство CYP3A участвует в метаболизме 45–60% всех известных ЛС и важно для метаболической трансформации арипипразола, галоперидола, перфеназина и рисперидона. Семейство генов CYP3A состоит из четырех генов (CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 и CYP3A43), расположенных на длинном плече хромосомы 7 в локусе q21-q22.1 [53]. Наиболее высок риск развития АИП за счет замедления метаболизма АП в печени, особенно при комбинации с ЛС-ингибиторами изофермента CYP3A4 / CYP3A5, у гомозиготных носителей нефункциональных аллелей CYP3A5\*2 (rs28365083), CYP3A5\*3 (rs776746), CYP3A5\*6 (rs10264272), CYP3A5\*7 (rs41303343), CYP3A5\*8 (rs55817950), CYP3A5\*9 (rs28383479), CYP3A5\*10 или CYP3A5\*3K (rs41279854), CYP3A5\*11 (rs72552791), CYP3A5\*3D (rs56244447), CYP3A5\*3F (rs28365085), CYP3A5 3705C/T (H30Y) (rs28383468), CYP3A5 7298C/A (S100Y) (rs41279857). Наиболее распространенным является нефункциональная аллель CYP3A5\*3 (rs776746), которая чаще встречается среди европейцев и реже среди африканцев [61]. Более высокие концентрации активного компонента АП, метаболизирующихся с участием изофермента CYP3A5, в плазме крови выше у гетерозиготных и гомозиготных носителей нефункциональной аллели CYP3A5\*3 [40]. Таким образом, у пациентов с шизофренией, являющихся носителями рассматриваемой нефункциональной аллели (фенотип РМ по CYP3A5), дозирование АП должно быть осторожным и требует мониторинга АИП и уровня АП в сыворотки крови в динамике, особенно при длительной терапии.

#### Обсуждение

В данной работе нами проанализировано 23 исследования, проведенных с 1989 по 2020 годы,



изучающих 108 генетических вариаций, включая ОНВ/полиморфизмы 26 генов-кандидатов, участвующих в развитии АИП у пациентов с шизофренией. Среди такого множества полученных результатов выявлено всего 22 положительных ассоциации. Однако, в настоящее время следует признать, что нет окончательного или единственного решения о ведущей роли какого-либо конкретного ОНВ/полиморфизма в развитии АИП. Число ассоциативных генетических исследований АИП увеличивается в последнее десятилетие, что свидетельствует как об актуальности рассматриваемой нами проблемы, так и о необходимости планирования крупномасштабных ассоциативных исследований на примере неоднородной по этносу и расе российской популяции в связи с тем, что подавляющее большинство исследований с позитивными ассоциациями проведены за рубежом.

С другой стороны, несомненно важна трансляция результатов молекулярно-генетических исследований в реальную клиническую практику для прогнозирования риска развития АИП у пациентов с шизофренией. В тоже время, требуется учет, прежде всего, ассоциативных генетических исследований АИП с повторными позитивными результатами для разработки валидных генетических панелей и моделей принятия решений при проведении медико-генетического и фармакогенетического консультирования пациентов, страдающих шизофренией, как с имеющимся АИП на момент обращения к неврологу/психиатру, так и у пациентов, потенциально входящих в группу риска развития АИП (семейная отягощенность по синдрому паркинсонизма). Большое значение будет иметь идентификация генетических биомаркеров, которые могут помочь в прогнозировании проявлений двигательных расстройств, вызванных АП. Понимание генетических предикторов АИП и применение этих знаний может дать важную информацию о патогенезе и патофизиологии рассматриваемой неврологической НР, предоставить новые цели для разработки ЛС для эффективной коррекции АИП и помочь в поиске биомаркеров с позиции персонализированной психиатрии и неврологии. Та-

кие неоднозначные результаты могут быть обусловлены различиями дизайна проанализированных нами исследований, вариабельностью выборов пациентов с шизофренией, эпигенетическими взаимодействиями, плейотропией, различиями в методах оценки выраженности АИП (различные шкалы: AIMS, SAS, BARS, UPDRS) и терапевтическим стажем [5]. Таким образом, часть ОНВ/полиморфизмов, оказавшихся не связанными с каким-либо изученным ранее фенотипом, нельзя полностью исключить для дальнейшего анализа, потому что они все еще могут играть роль в других этнических выборках пациентов с шизофренией. Более того, нет четкого понимания, какими могут быть молекулярные основы АИП. Эти неполные биологические знания снижают клиническую (прогностическую) значимость ассоциативных генетических исследований. Более того, несколько генов-кандидатов могут оказывать аддитивный эффект. Все они должны быть включены в последующий теоретический и статистический анализ для уточнения генетических предикторов АИП. Один из возможных способов преодолеть эту проблему — исследовать пути молекулярных каскадов (и их генов) в целом, а не отдельных вари

### Заключение

Результаты проанализированных ассоциативных генетических исследований АИП, как наиболее распространенной неврологической НР при лечении пациентов, страдающих шизофренией и другими психиатрическими расстройствами, могут дать ключ к пониманию механизмов развития АИП и его прогнозирования. Кроме того, трансляция результатов фундаментальных исследований в реальную клиническую неврологическую и психиатрическую практику может помочь разработать новые персонализированные стратегии профилактики АИП в группах риска с учетом носительства ранее изученных ОНВ/полиморфизмов генов-кандидатов. Однако, следует признать, что вопрос о генетических предикторах АИП далек от разрешения.

### Литература / References

1. Вайман Е.Э., Шнайдер Н.А., Незнанов Н.Г., Насырова Р.Ф. Лекарственно-индуцированный паркинсонизм. Социальная и клиническая психиатрия. 2021; 31(1):96-103. Vaiman EE, Schneider NA, Neznanov NG, Nasyrova RF. Drug-induced parkinsonism. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiiatriya*. 2021; 31(1):96-103. (In Russ.)
2. Вайман Е.Э., Шнайдер Н.А., Незнанов Н.Г., Насырова Р.Ф. Методы диагностики лекарственно-индуцированного паркинсонизма: обзор отечественной и зарубежной литературы. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2020; 4(109):64-72. Vaiman EE, Schneider NA, Neznanov NG, Nasyrova RF. Diagnostic methods for drug-induced parkinsonism: a review of Russian and foreign literature. *Sibirskii vestnik psikhiiatrii i narkologii*. 2020; 4(109):64-72. (In Russ.) [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-4\(109\)-64-72](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-4(109)-64-72)
3. Сосин Д.Н., Иванов М.В., Муслимова Л.М., Иващенко Д.В., Сычев Д.А. Отсутствие ассоциации полиморфных вариантов rs1065852 и rs3892097 гена CYP2D6 с терапевтической резистентностью при шизофрении. Обзоры психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2019; 4:128-129. Sosin DN, Ivanov MV, Muslimova LM, Ivashchenko DV, Sychev DA. No association of rs1065852 and rs3892097 polymorphisms gene CYP2D6

- with treatment resistant schizophrenia. *Obzrenie psikiatrii i meditsinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2019;(4-1):128-129. (In Russ.) <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2019-4-1-128-129>
4. Хубларова Л.А., Захаров Д.В., Михайлов В.А. Стратификация риска развития поздних лекарственно-индуцированных осложнений. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2017; 4:111-114. Khublarova LA, Zakharov DV, Mikhaylov VA. Stratification of the risk of developing tardive drug-induced complications. *Obzrenie psikiatrii i meditsinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2017; 4:111-114. (In Russ.)
  5. Abdolmaleky HM, Thiagalingam S, Wilcox M. Genetics and epigenetics in major psychiatric disorders: dilemmas, achievements, applications, and future scope. *Am J Pharmacogenomics*. 2005; 5(3):149-60.
  6. Al Hadithy AF, Wilffert B, Bruggeman R, Stewart RE, Brouwers JR, Matroos GE, et al. Lack of association between antipsychotic-induced Parkinsonism or its subsymptoms and rs4606 SNP of RGS2 gene in African- Caribbeans and the possible role of the medication: the Curacao extrapyramidal syndromes study X. *Hum Psychopharmacol*. 2009; 24(2):123-8. doi:10.1002/hup.997
  7. Al Hadithy AF, Wilffert B, Stewart RE, Looman NM, Bruggeman R, Brouwers JR, et al. Pharmacogenetics of parkinsonism, rigidity, rest tremor, and bradykinesia in African-Caribbean inpatients: differences in association with dopamine and serotonin receptors. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008; 147B(6):890-897. doi: 10.1002/ajmg.b.30746
  8. Arranz MJ, Gallego C, Salazar J, Arias B. Pharmacogenetic studies of drug response in schizophrenia. *Expert Review of Precision Medicine and Drug Development*. 2016; 1(1):79-91. doi:10.1080/23808993.2016.1140554
  9. Asselmann E, Hertel J, Schmidt CO, Homuth G, Nauck M, Beesdo-Baum K, et al. Interplay between RGS2 and childhood adversities in predicting anxiety and depressive disorders: Findings from a general population sample. *Depress Anxiety*. 2018; 35(11):1104-1113. doi: 10.1002/da.22812
  10. Bakker PR, Bakker E, Amin N, van Duijn CM, van Os J, van Harten PN. Candidate gene-based association study of antipsychotic-induced movement disorders in long-stay psychiatric patients: a prospective study. *PLoS One*. 2012; 7(5):e36561. doi: 10.1371/journal.pone.0036561
  11. Basile VS, Ozdemir V, Masellis M, Walker ML, Meltzer HY, Lieberman JA, et al. A functional polymorphism of the cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) gene: association with tardive dyskinesia in schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2000; 5(4):410-417. doi: 10.1038/sj.mp.4000736
  12. Benians A, Nobles M, Hosny S, Tinker A. Regulators of G-protein signaling form a quaternary complex with the agonist, receptor, and G-protein. A novel explanation for the acceleration of signaling activation kinetics. *J Biol Chem*. 2005; 280(14):13383-13394. doi: 10.1074/jbc.M410163200
  13. Boloc D, Rodríguez N, Torres T, García-Cerro S, Parellada M, Saiz-Ruiz J, et al. Identifying key transcription factors for pharmacogenetic studies of antipsychotics induced extrapyramidal symptoms. *Psychopharmacology (Berl)*. 2020; 237(7):2151-2159. doi: 10.1007/s00213-020-05526-8
  14. Bondolfi G, Morel F, Crettol S, Rachid F, Baumann P, Eap CB. Increased clozapine plasma concentrations and side effects induced by smoking cessation in 2 CYP1A2 genotyped patients. *Ther Drug Monit*. 2005; 27(4):539-543. doi: 10.1097/01.ftd.0000164609.14808.93
  15. Bork JA, Rogers T, Wedlund PJ, de Leon J. A pilot study on risperidone metabolism: the role of cytochromes P450 2D6 and 3A. *J Clin Psychiatry*. 1999; 60(7):469-476. PMID: 10453802
  16. Brockmüller J, Kirchheiner J, Schmider J, Walter S, Sachse C, Müller-Oerlinghausen B, et al. The impact of the CYP2D6 polymorphism on haloperidol pharmacokinetics and on the outcome of haloperidol treatment. *Clin Pharmacol Ther*. 2002; 72(4):438-452. doi: 10.1067/mcp.2002.127494
  17. Bruzzese A, Dalton JAR, Giraldo J. Insights into adenosine A2A receptor activation through cooperative modulation of agonist and allosteric lipid interactions. *PLoS Comput Biol*. 2020; 16(4):e1007818. doi:10.1371/journal.pcbi.1007818
  18. Chen J, Lipska BK, Halim N, Ma QD, Matsumoto M, Melhem S, et al. Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *Am J Hum Genet*. 2004; 75(5):807-821. doi: 10.1086/425589
  19. Ciancetta A, Rubio P, Lieberman DI, Jacobson KA. Adenosine A2A receptor activation mechanisms: molecular dynamics analysis of inactive, active, and fully active states. *J Comput Aided Mol Des*. 2019; 33(11):983-996. doi: 10.1007/s10822-019-00246-4
  20. Crisafulli C, Drago A., Sidoti A, Serretti A. A Genetic Dissection of Antipsychotic Induced Movement Disorders. *Current Medicinal Chemistry*. 2013; 20:312-330. PMID: 23157623
  21. de Leon J, Susce MT, Pan RM, Fairchild M, Koch WH, Wedlund PJ. The CYP2D6 poor metabolizer phenotype may be associated with risperidone adverse drug reactions and discontinuation. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66(1):15-27. doi: 10.4088/jcp.v66n0103
  22. Divac N, Prostran M, Jakovcevski I, Cerovac N. Second-generation antipsychotics and extrapyramidal adverse effects. *Biomed Res Int*. 2014; 656370.

- doi: 10.1155/2014/656370
23. Ear CB, Bender S, Jaquenoud Sirot E, Cucchia G, Jonzier-Perey M, Baumann P et al. Nonresponse to clozapine and ultrarapid CYP1A2 activity: clinical data and analysis of CYP1A2 gene. *J Clin Psychopharmacol.* 2004; 24(2):214-219. doi: 10.1097/01.jcp.0000116646.91923.2f.
  24. Ferrari M, Bolla E, Bortolaso P, Callegari C, Poloni N, Lecchini S, et al. Association between CYP1A2 polymorphisms and clozapine-induced adverse reactions in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2012; 200(2-3):1014-1017. doi: 10.1016/j.psychres.2012.07.002
  25. Friedman JH. Viewpoint: challenges in our understanding of neuroleptic induced parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014; 20(12):1325-1328. doi:10.1016/j.parkreldis.2014.09.030
  26. Gassó P, Mas S, Bernardo M, Alvarez S, Parellada E, Lafuente A. A common variant in DRD3 gene is associated with risperidone-induced extrapyramidal symptoms. *Pharmacogenomics J.* 2009; 9(6):404-410. doi: 10.1038/tpj.2009.26
  27. Gassó P, Mas S, Oliveira C, Bioque M, Parellada E, Bernardo M, et al. Searching for functional SNPs or rare variants in exonic regions of DRD3 in risperidone-treated patients. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2011; 21(4):294-299. doi: 10.1016/j.euroneuro.2010.06.006
  28. Gogos JA, Morgan M, Luine V, Santha M, Ogawa S, Pfaff D, et al. Catechol-O-methyltransferase-deficient mice exhibit sexually dimorphic changes in catecholamine levels and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998; 95(17):9991-9996. doi: 10.1073/pnas.95.17.9991
  29. Greenbaum L, Smith RC, Lorberboym M, Alkelai A, Zozulinsky P, Lifshyetz T, et al. Association of the ZFPM2 gene with antipsychotic-induced parkinsonism in schizophrenia patients. *Psychopharmacology (Berl).* 2012; 220(3):519-528. doi: 10.1007/s00213-011-2499-6
  30. Greenbaum L, Smith RC, Rigbi A, Strous R, Teltsh O, Kanyas K, et al. Further evidence for association of the RGS2 gene with antipsychotic-induced parkinsonism: protective role of a functional polymorphism in the 3'-untranslated region. *Pharmacogenomics J.* 2009; 9(2):103-110. doi: 10.1038/tpj.2008.6
  31. Greenbaum L, Strous RD, Kanyas K, Merbl Y, Horowitz A, Karni O, et al. Association of the RGS2 gene with extrapyramidal symptoms induced by treatment with antipsychotic medication. *Pharmacogenet Genomics.* 2007; 17(7):519-528. doi: 10.1097/FPC.0b013e32800ffbb4
  32. Gunes A, Dahl ML, Spina E, Scordo MG. Further evidence for the association between 5-HT2C receptor gene polymorphisms and extrapyramidal side effects in male schizophrenic patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008; 64(5):477-482. doi: 10.1007/s00228-007-0450-x
  33. Gunes A, Scordo MG, Jaanson P, Dahl ML. Serotonin and dopamine receptor gene polymorphisms and the risk of extrapyramidal side effects in perphenazine-treated schizophrenic patients. *Psychopharmacology (Berl).* 2007; 190(4):479-484. doi: 10.1007/s00213-006-0622-x
  34. Güzey C, Scordo MG, Spina E, Landsem VM, Spigset O. Antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia: associations with dopamine and serotonin receptor and transporter polymorphisms. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007; 63(3):233-241. doi: 10.1007/s00228-006-0234-8
  35. Haq IU, Snively BM, Sweadner KJ, Suerken CK, Cook JF, Ozelius LJ, et al. Revising rapid-onset dystonia-parkinsonism: Broadening indications for ATP1A3 testing. *Mov Disord.* 2019; 34(10):1528-1536. doi: 10.1002/mds.27801
  36. Higa M, Ohnuma T, Maeshima H, Hatano T, Hanzawa R, Shibata N, et al. Association analysis between functional polymorphism of the rs4606 SNP in the RGS2 gene and antipsychotic-induced Parkinsonism in Japanese patients with schizophrenia: results from the Juntendo University Schizophrenia Projects (JUSP). *Neurosci Lett.* 2010; 469(1):55-59. doi: 10.1016/j.neulet.2009.11.043
  37. Hill AL, Sun B, McDonnell DP. Incidences of extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia after treatment with long-acting injection (Depot) or oral formulations of olanzapine. *Clin Schizophrenia Relat Psychoses.* 2014; 7:216-222.
  38. Holmans P. Statistical methods for pathway analysis of genome-wide data for association with complex genetic traits. *Adv Genet.* 2010; 72:141-179.
  39. Jönsson EG, Saetre P, Nyholm H, Djurovic S, Melle I, Andreassen OA, et al. Lack of association between the regulator of G-protein signaling 4 (RGS4) rs951436 polymorphism and schizophrenia. *Psychiatr Genet.* 2012; 22(5):263-264. doi:10.1097/YPG.0b013e32834f3558
  40. Kang RH, Jung SM, Kim KA, Lee DK, Cho HK, Jung BJ, et al. Effects of CYP2D6 and CYP3A5 genotypes on the plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in Korean schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol.* 2009; 29(3):272-277. doi: 10.1097/JCP.0b013e3181a289e0
  41. Kasten M, Brüggemann N, König IR, Doerry K, Steinlechner S, Wenzel L, et al. Risk for antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms: influence of family history and genetic susceptibility. *Psychopharmacology (Berl).* 2011; 214(3):729-736. doi: 10.1007/s00213-010-2079-1
  42. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong ML, Licinio J, Roots I, et al. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry.* 2004; 9(5):442-473. doi: 10.1038/sj.mp.4001494

43. Knol W, van Marum RJ, Jansen PA, Strengman E, Al Hadithy AF, Wilffert B, et al. Genetic variation and the risk of haloperidol-related parkinsonism in elderly patients: a candidate gene approach. *J Clin Psychopharmacol.* 2013; 33(3):405-410. doi: 10.1097/JCP.0b013e3182902708
44. Kodama D, Tanaka M, Matsuzaki T, Izumo K, Nakano N, Matsuura E, et al. Inhibition of ABL1 tyrosine kinase reduces HTLV-1 proviral loads in peripheral blood mononuclear cells from patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020; 14(7):e0008361. doi: 10.1371/journal.pntd.0008361
45. Koning JP, Vehof J, Burger H, Wilffert B, Al Hadithy A, Alizadeh B, 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):727-736. doi: 10.1007/s00213-011-2394-1
46. Lafuente A, Bernardo M, Mas S, Crescenti A, Aparici M, Gassó P, et al. Dopamine transporter (DAT) genotype (VNTR) and phenotype in extrapyramidal symptoms induced by antipsychotics. *Schizophr Res.* 2007; 90(1-3):115-122. doi: 10.1016/j.schres.2006.09.031
47. Luo J, Li S, Qin X, Peng Q, Liu Y, Yang S, et al. Association of the NQO1 C609T polymorphism with Alzheimer's disease in Chinese populations: a meta-analysis. *Int J Neurosci.* 2016; 126(3):199-204. doi:10.3109/00207454.2015.1004573
48. Ma H, Li X, Lin A, Yuan Z, Zhou J, Yang X, et al. Associations Between PPP1R1B Gene Polymorphisms and Anxiety Levels in the Chinese Population. *Neurosci Bull.* 2017; 33(1):107-110. doi: 10.1007/s12264-016-0088-8
49. Mas S, Gassó P, Lafuente A. Applicability of gene expression and systems biology to develop pharmacogenetic predictors; antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms as an example. *Pharmacogenomics.* 2015; 16(17):1975-1988. doi: 10.2217/pgs.15.134
50. Mas S, Gassó P, Ritter MA, Malagelada C, Bernardo M, Lafuente A. Pharmacogenetic predictor of extrapyramidal symptoms induced by antipsychotics: multilocus interaction in the mTOR pathway. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015; 25(1):51-59. doi: 10.1016/j.euroneuro.2014.11.011
51. Metzger WS, Newton JE, Steele RW, Claybrook M, Paige SR, McMillan DE, et al. HLA antigens in drug-induced parkinsonism. *Mov Disord.* 1989; 4(2):121-128. doi: 10.1002/mds.870040203
52. Muscettola G., Barbato G., Pampallona S., Cassiello M., Bollini P. Extrapyramidal syndromes in neuroleptic-treated patients: prevalence, risk factors, and association with tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol.* 1999; 19:203e8.
53. Naumovska Z, Nestorovska AK, Filipce A, Sterjev Z, Brezovska K, Dimovski A, et al. Pharmacogenetics and antipsychotic treatment response. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki).* 2015; 36(1):53-67. PMID: 26076775
54. Nasrollahi-Shirazi S, Szöllösi D, Yang Q, Murat-spahic E, El-Kasaby A, Sucic S, et al. Functional Impact of the G279S Substitution in the Adenosine A<sub>1</sub>-Receptor (A<sub>1</sub>R-G279S<sup>>7.44</sup>), a Mutation Associated with Parkinson's Disease. *Mol Pharmacol.* 2020; 98(3):250-266. doi:10.1124/molpharm.120.000003
55. Neville MJ, Johnstone EC, Walton RT. Identification and characterization of ANKK1: a novel kinase gene closely linked to DRD2 on chromosome band 11q23.1. *Hum Mutat.* 2004; 23(6):540-545. doi: 10.1002/humu.20039
56. Palasz E, Wysocka A, Gasiorowska A, Chalimoniuk M, Niewiadomski W, Niewiadomska G. BDNF as a Promising Therapeutic Agent in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(3):1170. doi: 10.3390/ijms21031170
57. Plesnicar BK, Zalar B, Breskvar K, Dolzan V. The influence of the CYP2D6 polymorphism on psychopathological and extrapyramidal symptoms in the patients on long-term antipsychotic treatment. *J Psychopharmacol.* 2006; 20(6):829-833. doi: 10.1177/02698811060062894
58. Ravyn D, Ravyn V, Lowney R, Nasrallah HA. CYP450 pharmacogenetic treatment strategies for antipsychotics: a review of the evidence. *Schizophr Res.* 2013; 149(1-3):1-14. doi: 10.1016/j.schres.2013.06.035
59. Salminen LE, Schofield PR, Pierce KD, Bruce SE, Griffin MG, Tate DF, et al. Vulnerability of white matter tracts and cognition to the SOD2 polymorphism: A preliminary study of antioxidant defense genes in brain aging. *Behav Brain Res.* 2017; 329:111-119. doi: 10.1016/j.bbr.2017.04.041
60. Sanchez-Gistau V, Mariné R, Martorell L, Cabezas A, Algora MJ, Sole M, et al. Relationship between ANKK1 rs1800497 polymorphism, overweight and executive dysfunction in early psychosis. *Schizophr Res.* 2019; 209:278-280. doi: 10.1016/j.schres.2019.05.022
61. Snpedia. [https://www.snpedia.com]. Snpedia; 2020 [Обновлено 23 июля 2015, процитировано 25 ноября 2020]. Доступно: https://www.snpedia.com/index.php/CYP3A5
62. Sokoloff P, Giros B, Martres MP, Bouthenet ML, Schwartz JC. Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics. *Nature.* 1990; 347(6289):146-151. doi: 10.1038/347146a0
63. Sparkes RS, Lan N, Klisak I, Mohandas T, Diep A, Kojis T, et al. Assignment of a serotonin 5HT-2 receptor gene (HTR2) to human chromosome

- 13q14-q21 and mouse chromosome 14. *Genomics*. 1991; 9(3):461-465.  
doi: 10.1016/0888-7543(91)90411-7
64. Tagai N, Tanaka A, Sato A, Uchiyama F, Tanuma SI. Low Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor Trigger Self-aggregated Amyloid  $\beta$ -Induced Neuronal Cell Death in an Alzheimer's Cell Model. *Biol Pharm Bull*. 2020; 43(7):1073-1080.  
doi: 10.1248/bpb.b20-00082
65. Turčin A, Dolžan V, Porcelli S, Serretti A, Plesničar BK. Adenosine Hypothesis of Antipsychotic Drugs Revisited: Pharmacogenomics Variation in Non-acute Schizophrenia. *OMICS*. 2016; 20(5):283-289.  
doi: 10.1089/omi.2016.0003
66. Usiello A, Baik JH, Rougé-Pont F, Picetti R, Dierich A, LeMeur M, et al. Distinct functions of the two isoforms of dopamine D2 receptors. *Nature*. 2000;408(6809):199-203.  
doi: 10.1038/35041572
67. Vandenbergh DJ, Persico AM, Uhl GR. A human dopamine transporter cDNA predicts reduced glycosylation, displays a novel repetitive element and provides racially-dimorphic TaqI RFLPs. *Brain Res Mol Brain Res*. 1992; 15(1-2):161-166.  
doi: 10.1016/0169-328x(92)90165-8
68. Weiden PJ, Mann JJ, Haas G, Mattson M, Frances A. Clinical non-recognition of neuroleptic induced movement disorders: a cautionary study. *Am J Psychiatry*. 1987; 144:1148e53
69. Yang Y, Yin F, Hang Q, Dong X, Chen J, Li L, et al. Regulation of Endothelial Permeability by Glutathione S-Transferase Pi Against Actin Polymerization. *Cell Physiol Biochem*. 2018; 45(1):406-418.  
doi:10.1159/000486918
70. Zhu YS, Li YX, Qiao XM, Zhang HB. Regulators of G-protein signaling 9 genetic variations in Chinese subjects with schizophrenia. *Genet Mol Res*. 2015; 14(3):8458-8465.  
doi: 10.4238/2015.July.28.13

#### Сведения об авторах

**Елена Эдуардовна Вайман**, невролог, младший научный сотрудник центра персонализированной психиатрии и неврологии; Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева; адрес: Российская Федерация, 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3; тел.: +79644331333; e-mail:vaimanelenadoc@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6836-9590

**Наталья Алексеевна Шнайдер**, невролог, д.м.н., проф., ведущий научный сотрудник центра персонализированной психиатрии и неврологии; Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева; адрес: Российская Федерация, 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3; тел.:+7(812)6700220 7814; ведущий научный сотрудник Центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии»; Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; e-mail:nataliashnayder@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2840-837X

**Николай Григорьевич Незнанов**, д.м.н., проф., директор, научный руководитель отделения гериатрической психиатрии, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева; адрес: Российская Федерация, 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3; тел.:+7(812)6700220; e-mail:spbinstb@bekhterev.ru; ORCID: 0000-0001-5618-4206

**Регина Фаритовна Насырова**, психиатр, клинический фармаколог, д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель центра персонализированной психиатрии и неврологии; Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева; адрес: Российская Федерация, 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3; тел.:+7(812)6700220 7813; e-mail:nreginaf77@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1874-9434

Поступила 17.12.2021

Received 17.12.2021

Принята в печать 19.12.2021

Accepted 19.12.2021

Дата публикации 25.12.2021

Date of publication 25.12.2021