

УДК 577.175.328:616.895.8:615.03

РОЛЬ ГЕНОВ ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ В КЛИНИЧЕСКОМ ПОЛИМОРФИЗМЕ ШИЗОФРЕНИИ, ОТВЕТЕ НА ФАРМАКОТЕРАПИЮ И АНТИПСИХОТИК-ИНДУЦИРОВАННЫХ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТАХ

^{1,2}Османо́ва Д.З., ¹Тигунцев В.В., ¹Михалицкая Е.В.,

^{1,2}Пожидаев И.В., ¹Вялова Н.М., ^{2,3}Стегний В.Н.

¹Научно-исследовательский институт психического здоровья,

Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,

Томск, e-mail: osmanovadiana@mail.ru;

²Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск;

³Научно-исследовательский институт биологии и биофизики

Томского государственного университета, Томск

Шизофрения – полиморфное эндогенное психическое расстройство, связанное с распадом процессов мышления и эмоциональных реакций. Несмотря на многолетние фундаментальные исследования шизофрении, патогенез этого заболевания недостаточно изучен. Гипотезы патогенеза шизофрении, представленные в литературе, связаны с нарушением процессов нейротрансмиссии, прежде всего дофаминергической, в головном мозге. Для улучшения долгосрочного терапевтического прогноза заболевания и его перехода в состояние ремиссии применяют нейролептики, которые воздействуют главным образом на дофаминергические рецепторы. Кроме основного клинического действия нейролептики обладают широким спектром побочных эффектов. Нежелательные лекарственные реакции осложняют течение основного заболевания и существенно снижают суммарный положительный эффект психофармакологической терапии. Важная роль в возникновении шизофрении, ее клиническом полиморфизме, ответе на фармакотерапию и развитии побочных эффектов принадлежит генетическим факторам. Направления молекулярно-генетических исследований фокусируются на проведении полногеномного анализа, выявлении ассоциативных связей шизофрении с полиморфными вариантами отдельных генов-кандидатов и проведении фармакогенетических исследований. В данной статье освещены актуальные сведения, касающиеся роли генов рецепторов дофаминергической системы в возникновении шизофрении и в патогенезе лекарственно-индуцированных побочных эффектов антипсихотической терапии (гиперпролактинемии и tardive dyskinesia).

Ключевые слова: генетика, шизофрения, нейролептики, побочные эффекты, антипсихотик-индуцированная гиперпролактинемия, tardive dyskinesia, дофаминовые рецепторы, полиморфные варианты генов

THE ROLE OF DOPAMINE RECEPTOR GENES IN CLINICAL POLYMORPHISM OF SCHIZOPHRENIA, RESPONSE TO PHARMACOTHERAPY AND ANTIPSYCHOTIC-INDUCED SIDE EFFECTS

^{1,2}Osmanova D.Z., ¹Tiguntsev V.V., ¹Mikhailitskaia E.V.,

^{1,2}Pozhidaev I.V., ¹Vyalova N.M., ^{2,3}Stegniy V.N.

¹Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, e-mail: osmanovadiana@mail.ru;

²National Research Tomsk State University, Tomsk;

³Research Institute of Biology and Biophysics of Tomsk State University, Tomsk

Schizophrenia is a polymorphic endogenous mental disorder associated with the breakdown of thinking processes and emotional reactions. Despite many years of fundamental research of schizophrenia, the pathogenesis of this disease has not been sufficiently studied. Hypotheses of the pathogenesis of schizophrenia, presented in the literature, are associated with impaired neurotransmission, primarily dopaminergic, in the brain. To improve the long-term therapeutic prognosis of the disease and its transition to remission are used antipsychotics, which act mainly on dopaminergic receptors. In addition to the main clinical action, neuroleptics have a wide range of side effects. Adverse drug reactions complicate the course of the underlying disease and significantly reduce the overall positive effect of psychopharmacological therapy. An important role in the occurrence of schizophrenia, its clinical polymorphism, the response to pharmacotherapy and the development of side effects belongs to genetic factors. The directions of molecular genetic studies focus on conducting a full-genomic analysis, identifying the associative links of schizophrenia with the polymorphisms of individual candidate genes, and conducting pharmacogenetic studies. This article highlights relevant information regarding the role of the receptor genes of dopaminergic in the occurrence of schizophrenia and in the pathogenesis of drug-induced side effects of antipsychotic therapy (hyperprolactinemia and tardive dyskinesia).

Keywords: genetics, schizophrenia, neuroleptics, side effects, antipsychotic-induced hyperprolactinemia, tardive dyskinesia, dopamine receptors, polymorphic variants of genes

Эндогенные психические расстройства относятся к социально значимым заболеваниям в связи с их высокой прогрессивностью

и тяжестью социальных последствий [1]. Первое место среди эндогенных психозов занимает шизофрения, которая

представляет собой сложный и гетерогенный комплекс нарушений с полигенной архитектурой [1, 2]. Основные признаки этого заболевания характеризуются тремя доменами симптомов, включающими позитивные симптомы, негативные симптомы и когнитивный дефицит (DSM-5, 2013), взаимное перекрытие которых образует полиморфизм его клинических проявлений.

Понимание этиологии и патогенеза шизофрении и разработка новых более эффективных и приемлемых методов лечения остается одной из самых серьезных задач, стоящих перед современной медициной [3, 4].

Целью настоящей работы является проведение литературного поиска и обзорный анализ результатов, касающихся роли генов дофаминовых рецепторов в клиническом полиморфизме шизофрении, ответе на фармакотерапию и антипсихотик-индуцированных побочных эффектах, таких как гиперпролактинемия и tardивная дискинезия.

В настоящее время существует целый ряд гипотез патогенеза шизофрении: дисфункция дофаминергической системы мозга [2, 5, 6]; глутаматергическая гипотеза; дизонтогенетическая гипотеза; иммуно-воспалительная гипотеза; гипотеза нарушения нейрогенеза и нейродегенерации и др. [7, 8]. До настоящего времени ни одна из этих гипотез в полной мере не объясняет патогенез данного психического расстройства. В ряде исследований высказывается гипотеза о дисфункции внутриклеточных сигнальных путей, ассоциированных с дофаминовой и глутаматной нейротрансмиссией при шизофрении [9–11].

Актуальной и наиболее общепризнанной нейротрансмиттерной гипотезой шизофрении является дофаминовая гипотеза [5, 12]. Дофаминовая гипотеза основана на открытии того факта, что препараты, подавляющие дофаминергическую передачу, редуцируют психотическую симптоматику. Эта гипотеза была сформулирована на основе открытия дофамина как нейротрансмиттера в мозге Арвидом Карлссоном, который был удостоен Нобелевской премии в области медицины в 2000 г.

Полигенное детерминирование предрасположенности к эндогенной психической патологии не подлежит сомнению, и шизофрения относится к типичным многофакторным заболеваниям [4], развитие которого является следствием комбинации межгенных и гено-средовых влияний и взаимодействий [13–15]. В отношении шизофрении значимость генетических причин обозначают величинами вплоть до 80% [4, 16].

Как исходные попытки прямого определения генных вариаций, так и современное

состояние молекулярно-генетических исследований самым тесным образом связаны с успехами в сфере развития технологий. В течение нескольких десятилетий было опубликовано большое количество работ, демонстрирующих связь между шизофренией и генетическими факторами риска [4]. Одним из основных подходов к выявлению генетической компоненты мультифакторных заболеваний являются полногеномные ассоциативные исследования (GWAS, genome wide associations studies) [4]. Все маркеры, выявляемые в GWAS или полногеномном анализе сцепления (GWLS), требуют репликации на независимых выборках. Широкогеномные ассоциативные исследования проводятся в рамках идеологии позиционного картирования и не подразумевают функциональной взаимосвязи ассоциированного маркера с биологическими процессами, лежащими в основе заболевания [4]. Тем не менее в регионе, маркируемом ассоциированным полиморфным участком, должны находиться гены или регуляторные структуры, вовлеченные в метаболические, биохимические или гомеостатические системы, нарушения которых приводят к развитию болезни [4].

Полногеномный поиск ассоциаций выявил более 100 различных генетических локусов риска развития шизофрении [17], содержащих относительно распространенные аллели малого эффекта и массовые эффекты из многих сотен таких локусов [17, 18], в том числе участвующие в дофаминергических и холинергических постсинаптических сигнальных процессах [19]. Среди 108 локусов, связанных с шизофренией, был выявлен один полиморфный участок гена рецептора дофамина D2 (*DRD2*), кодирующий основную мишень антипсихотических препаратов [17]. Позднее полногеномное исследование показало, что полиморфный вариант *rs2514218*, локализованный в непосредственной близости от дофаминовых рецепторов D2, тесно связан с шизофренией. С использованием функциональной магнитно-резонансной томографии было показано, что у здоровых родственников пациентов с шизофренией, которые являлись носителями аллеля риска по *rs2514218*, отмечается нарушение функционирования полосатого тела, вызванное скорее всего дисрегуляцией дофамина в месте локализации дофаминовых рецепторов D2 [20].

Известно пять типов дофаминовых рецепторов (D1–D5), которые различаются по структурным, биохимическим и фармакологическим характеристикам и локализацией в отделах мозга. Наиболее исследуемыми при шизофрении являются D2 и D3

рецепторы и кодирующие их гены. Определенный интерес вызывает полиморфизм D2-рецепторов Taq1A (*rs1800497*), представленный двумя аллелями – A1 и A2 в районе промотора, регулирующего экспрессию гена. У здоровых носителей аллеля Taq1A A1 было выявлено снижение плотности D2-рецепторов в стриатуме в сравнении с носителями аллеля Taq1A A2 [21].

Сообщалось об ассоциации полиморфизма Taq1A с шизофренией, а также было показано, что A1 аллель ассоциируется с предрасположенностью к развитию дискинезий на фоне лечения нейролептиками [22]. Изучение этого полиморфизма осложняется тем, что данный участок является «по совместительству» промотором другого, расположенного рядом гена – *ANKK1*, который кодирует протеинкиназу PKK2 [4]. *ANKK1* участвует в регуляции клеточной пролиферации, дифференцировки [4] и транскрипции генов (например, гена *DRD2*). К настоящему моменту опубликованы неоднозначные результаты нескольких исследований, посвященных поиску ассоциации гена *ANKK1* с шизофренией и ее клиническими особенностями [23–25]. Метаанализ ассоциации между полиморфными вариантами *DRD2* (*rs1799732* и *rs1801028*) и *ANKK1* (*rs1800497*) и шизофренией, включивший в себя в общей сложности 76 исследований 16096 больных шизофренией и 18965 здоровых доноров, выявил ассоциацию единственного локуса *rs1801028* с шизофренией [24].

Полиморфизмы других подтипов дофаминовых рецепторов, D3 и D4, по данным ряда исследователей, ассоциируются с риском развития расстройств шизофренического спектра [26]. Гаплотип Ser/Ser гена дофаминового рецептора D3 ассоциирован с риском развития шизофрении [27], а также со снижением уровня выполнения когнитивных задач [28]. В структуре дофаминового рецептора D1 обнаружено два SNP, ассоциированных с риском развития шизофрении: G198A и G1263A [29]. Эти замены являются синонимическими, т.е. не приводят к изменению аминокислотного состава рецептора, однако предположительно могут оказывать влияние на экспрессию гена.

Текущее лечение шизофрении в основном заключается в применении антипсихотических препаратов в сочетании с психологической терапией, социальной поддержкой и реабилитацией. Нейролептики оказывают терапевтический эффект, связываясь с мишенями в центральной нервной системе, воздействуя, в частности, на рецепторы дофамина и серотонина.

Для повышения эффективности фармакотерапии ведется поиск генетических маркеров эффективности, а для минимизации побочных эффектов – протективных маркеров. В результате фармакогенетических исследований по изучению роли полиморфных участков генов, были идентифицированы некоторые гены, которые могут быть вовлечены в формирование ответа на психотропные препараты и развитие неблагоприятных побочных эффектов, вызванных антипсихотиками (*DRD1*, *DRD2*, *DRD3*, *DRD4*, *5HT2A*, *5HT2C*, *SLC6A3*, *COMT*, *CYP1A2*, *APOE*, *LEP*, *LEPR*, *MTHFR*, *INSIG2*, *MnSOD* и др.) [30–32].

Антипсихотическое действие нейролептиков связывают преимущественно с блокадой D2-рецепторов и изменением дофаминергической нейротрансмиссии, в связи с чем наибольший интерес представляет изучение влияния полиморфных вариантов гена рецептора дофамина *DRD2*. При исследовании полиморфного локуса -241 A>G гена *DRD2* у 125 пациентов с шизофренией Q. Xingi соавторы [33] обнаружили, что аллель A положительно влияет на эффективность лечения рисперидоном, тогда как T. Lencz и соавторы, напротив, свидетельствуют о положительной ассоциации аллеля G с эффективностью рисперидона или оланзапина [34].

Нейролептики, проявляя антагонизм к дофаминовым D2-рецепторам, оказывают как терапевтическое действие, так и лекарственно-индуцированные побочные эффекты [33], в спектре которых наиболее часто наблюдаются экстрапирамидные расстройства и гиперпролактинемия [35, 36].

Повышение уровня пролактина, секреция которого должна постоянно находиться под ингибирующим контролем дофамина, закономерно возникающее при назначении антипсихотических (антидофаминовых) лекарственных средств [36], может диагностироваться у 47–50% пациентов, принимающих антипсихотическую терапию и приводит к снижению качества жизни пациентов [36, 37]. Основным клиническим симптомом гиперпролактинемии является галакторея (выделение секрета из молочных желез, не связанное с беременностью, родами и лактацией). К другим частым проявлениям у пациенток репродуктивного возраста относятся нарушения менструального цикла (вторичная аменорея, ановуляторные циклы, бесплодие, олигоменорея, полименорея) [37]. У некоторых женщин наблюдается повышение уровня тестостерона и клинические проявления гиперандрогении за счет стимулирующего влияния пролактина на продукцию надпочечниковых андрогенов. У мужчин типичными

клиническими признаками гиперпролактинемии являются снижение или отсутствие либидо и потенции, могут иметь место олигозооспермия и бесплодие, наблюдаются также гинекомастия и галакторея [37]. Риском возникновения отдаленных побочных эффектов является возможный остеопороз и значимый рост вероятности онкологической патологии [36].

В ряде исследований было показано, что полиморфизм дофаминовых рецепторов связан с меньшей плотностью рецепторов, которая может играть важную роль в эффективности лекарственного средства и развитии побочных эффектов, вызванных нейрорептиками [38, 39]. В исследовании X.R. Zhang et al. была показана значительная связь полиморфизма гена *DRD2* (-141C Ins/Del) с антипсихотическим ответом и побочными эффектами у пациентов китайской популяции, получающих атипичный нейрорептик рisperидон [40]. В недавнем исследовании C. Alladi et al. показано, что полиморфизмы *DRD2* -141C Ins/Del и Del/Del значительно связаны с увеличением уровня пролактина (OR = 10,45) в ответ на терапию рisperидоном [41]. C. Calarge et al. в исследовании ассоциации полиморфных вариантов генов дофаминовых D2-рецепторов и рisperидон-индуцированной гиперпролактинемии выявили, что аллели Taq1A A1 и A-241G были связаны с более высокой концентрацией пролактина, тогда как варианты -141C Ins/Del и C957T не показали значительного эффекта. Кроме того, побочные явления, потенциально связанные с гиперпролактинемией, в четыре раза чаще встречались у носителей аллелей Taq1A A1 [38].

В спектре побочных эффектов антипсихотических препаратов особое значение имеет поздняя или тардивная дискинезия. Тардивная дискинезия приводит к нарушению трудоспособности и социальной стигматизации пациентов с психическими расстройствами [42]. Поздние дискинезии развиваются у 20–30% больных постоянно принимающих типичные нейрорептики и являются одними из наиболее тяжелых неврологических осложнений фармакотерапии пациентов с шизофренией [43].

Несмотря на то, что точные механизмы тардивной дискинезии не до конца выяснены, постулируется роль гиперактивности дофаминергической нейротрансмиссии в базальных ганглиях и увеличения активности дофаминовых рецепторов (D2, D3, D4) в патофизиологии этого расстройства [43, 44]. Особенно интенсивно изучаются гены дофаминового D2- и D3-рецептора в качестве потенциальных генов-кандидатов развития тардивной дискинезии [45].

Метаанализ ассоциаций между полиморфными вариантам гена *DRD2* (Taq1A и -141C Ins/Del) и поздней дискинезией, включивший в себя в общей сложности 12 исследований, показал несколько статистически значимых ассоциаций для генотипов и аллелей полиморфизма Taq1A. В общей сложности для Taq1A было прогенотипировано 1256 пациентов с шизофренией. У 507 пациентов была диагностирована тардивная дискинезия. Для полиморфного варианта -141C Ins/Del было прогенотипировано 897 пациентов с шизофренией (328 пациентов с тардивной дискинезией) [46].

По сравнению с пациентами без поздней дискинезии, у пациентов с двигательным побочным эффектом нейрорептической терапии была более высокая частота аллеля A2 ($p = 0,003$; OR 1,30, CI95%: 1,09–1,55) и более высокая частота генотипа A2/A2 ($p = 0,001$; OR 1,50; CI95%: 1,17–1,92) соответственно, что говорит о вовлеченности полиморфного варианта Taq1A в развитие поздней дискинезии. Аллели и генотипы -141C Ins/Del не были связаны с развитием тардивной дискинезии. Этническое, гендерное соотношение или возраст не способствовали результатам, наблюдаемым для Taq1A ($p > 0,1$) [46].

Наиболее информативными и непротиворечивыми являются результаты фармакогенетических исследований в отношении гена *DRD3*, кодирующего D3 рецептор [47]. D3-рецепторы легко связывают классические, а также атипичные антипсихотические препараты, но отличаются от других подтипов дофаминовых рецепторов тем, что они в первую очередь локализируются в лимбической области, особенно важной в регуляции эмоций и в патогенезе шизофрении [47].

В гене *DRD3* обнаружен однонуклеотидный полиморфизм, приводящий к аминокислотной замене серина на глицин (Ser9Gly) в N-концевом внеклеточном домене рецептора *DRD3*. Вариант Gly был ассоциирован с 4-кратным увеличением аффинности связывания дофамина *in vitro*, что приводило к увеличению ответа цАМФ, связанного с дофамином, и пролонгированного сигнала, связанного с митоген-активируемой протеинкиназой (МАРК) [48]. Вполне вероятно, что замещение полярного остатка серина на неполярный остаток глицин может изменять третичную структуру рецептора *DRD3*, влияя, таким образом, на его аффинность связывания дофамина [47].

Многочисленные исследования продемонстрировали значительное увеличение риска поздней дискинезии среди носителей аллеля Gly [49, 50]. Так, выявлена ассоциация полиморфного варианта Ser9Gly гена

дофаминового рецептора *DRD3* с риском развития лимботоракальной формы тардивной дискинезии у больных шизофренией на фоне приема нейролептической терапии [49]. Gly-аллель является предрасполагающим, т.е. носительство данного аллеля статистически значительно повышает риск развития лимботоракальной дискинезии [47].

Кроме того, были получены данные о статистически значимом повышении частоты встречаемости генотипа AA полиморфного варианта *rs7633291* гена дофаминового рецептора *DRD3* у больных шизофренией с орофациальной тардивной дискинезией по сравнению с больными шизофренией с тороколлобальной тардивной дискинезией [44, 47].

Заключение

Проведенный анализ литературных данных свидетельствует о значительной роли полиморфных вариантов генов, кодирующих рецепторы дофаминергической системы в дисрегуляции нейротрансмиссии и их вовлеченности в патогенетические аспекты шизофрении, механизмы терапевтического действия антипсихотических препаратов и развитии нежелательных лекарственно-индуцированных побочных эффектов.

Необходимы дальнейшие полногеномные и ассоциативные молекулярно-генетические и фармакогенетические исследования для трансляции результатов в практическое здравоохранение, разработки новых подходов к лечению и их применению в персонализированной терапии больных шизофренией.

Обзор подготовлен в рамках выполнения проекта № 30 Комплексной программы фундаментальных исследований СО РАН «Междисциплинарные интеграционные исследования» (2018–2020) и гранта РФФИ 18-315-20019 «Новые подходы к генетике клинического полиморфизма и нейрокогнитивного дефицита при шизофрении».

Список литературы

1. Алексеева И.В., Тимофеева Н.А., Чернонос А.А., Иванова С.А., Бохан Н.А., Федорова О.С. Применение двумерного электрофореза для протеомного исследования сыворотки крови больных с психическими расстройствами // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. 2013. Т. 11. № 4. С. 56–60.
2. Owen M.J., Sawa A., Mortensen P.B. Schizophrenia. *Lancet*. 2016. vol. 388. no 10039. P. 86–97. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01121-6.
3. Иванова С.А., Федоренко О.Ю., Смирнова Л.П., Семке А.В. Поиск биомаркеров и разработка фармакогенетических подходов к персонализированной терапии больных шизофренией // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2013. № 1. С. 12–16.
4. Узбеков М.Г., Гурович И.Я., Иванова С.А. Потенциальные биомаркеры психических заболеваний в аспекте системного подхода // Социальная и клиническая психиатрия. 2016. Т. 26. № 1. С. 5–11.
5. Kesby J.P., Eyles D.W., McGrath J.J., Scott J.G. Dopamine, psychosis and schizophrenia: the widening gap between basic and clinical neuroscience. *Transl Psychiatry*. 2018. vol. 8 (1). no. 30. DOI: 10.1038/s41398-017-0071-9.
6. Бойко А.С., Бохан Н.А., Бунева В.Н., Ветлугина Т.П., Зозуля С.А., Иванова С.А., Ключник Т.П., Корнетова Е.Г., Лосенков И.С., Олейчик И.В., Семке А.В., Смирнова Л.П., Узбеков М.Г., Федоренко О.Ю. Биологические маркеры шизофрении: поиск и клиническое применение. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2017. 148 с.
7. Khandaker G.M., Dantzer R. Is there a role for immune-to-brain communication in schizophrenia? *Psychopharmacology*. 2016. Vol. 233. no. 9. P. 1559–1573. DOI: 10.1007/s00213-015-3975-1.
8. Yun S., Reynolds R.P., Masiulis I., Eisch A.J. Re-evaluating the link between neuropsychiatric disorders and dysregulated adult neurogenesis. *Nat. Med.* 2016. vol. 22. no. 11. P. 1239–1247. DOI: 10.1038/nm.4218.
9. Emamian E.S. AKT/GSK3 signaling pathway and schizophrenia. *Frontiers in molecular neuroscience*. 2012. Vol. 5. P. 1–8. DOI: 10.3389/fnmol.2012.00033.
10. Иванова С.А., Лосенков И.С., Бохан Н.А. Роль киназы гликогенинсинтазы-3 β в патогенезе психических расстройств // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. № 6. С. 70–76.
11. Федоренко О.Ю., Рудиков Е.В., Гаврилова В.А., Боярко Е.Г., Семке А.В., Иванова С.А. Ассоциация (N251S)-PIP5K2A с расстройствами шизофренического спектра: исследование русской популяции Сибири // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013. Т. 113. № 5. С. 58–61.
12. Brisch R., Saniotis A., Wolf R., Biellau H., Bernstein H.G., Steiner J., Bogerts B., Braun K., Jankowski Z., Kumaratilake J., Henneberg M., Gos T. The role of dopamine in schizophrenia from a neurobiological and evolutionary perspective: old fashioned, but still in vogue. *Front Psychiatry*. 2014. vol. 5. no. 47. DOI: 10.3389/fpsy.2014.00047.
13. Голимбет В.Е. Генетика шизофрении // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2003. Т. 103. № 3. С. 58–67.
14. Хоменко Н.В. Генетические и средовые факторы в развитии шизофрении // Мед. журнал. 2012. № 2. С. 15–18.
15. Zheutlin A.B., Chekroud A.M., Polimanti R., Gelernter J., Sabb F.W., Bilder R.M., London E.D., Hultman C.M., Cannon T.D. Multivariate Pattern Analysis of Genotype-Phenotype Relationships in Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2018. vol. 44. no. 5. P. 1045–1052. DOI: 10.1093/schbul/sby005.
16. Sullivan P.F., Kendler K.S., Neale M.C. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry*. 2003. vol. 60. no. 12. P. 1187–1192. DOI: 10.1001/archpsyc.60.12.1187.
17. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics C. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 2014. vol. 511. no. 7510. P. 421–427. DOI: 10.1038/nature13595.
18. Sullivan P.F., Daly M.J., O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet*. 2012. vol. 13. no. 8. P. 537–551. DOI: 10.1038/nrg3240.
19. Schijven D., Kofink D., Tragante V., Verkerke M., Pulit S.L., Kahn R.S., Veldink J.H., Vinkers C.H., Boks M.P., Luyck J.J. Comprehensive pathway analyses of schizophrenia risk loci point to dysfunctional postsynaptic signaling. *Schizophr Res*. 2018. vol. 199. P. 195–202. DOI: 10.1016/j.schres.2018.03.032.
20. Vink M., de Leeuw M., Luyck J.J., van Eijk K.R., van den Munkhof H.E., van Buuren M., Kahn R.S. DRD2 Schizophrenia-Risk Allele Is Associated With Impaired Striatal Functioning in Unaffected Siblings of Schizophrenia Patients. *Schizophr Bull.* 2015. vol. 42. no. 3. P. 843–850. DOI: 10.1093/schbul/sbv166.
21. Lawford B., Barnes M., Swagell C., Connor J., Burton S., Heslop K., Voisey J., Morris C., Phillip, Nyst P., Noble E., Young, R. DRD2/ANKK1 Taq1A (rs1800497 C>T) genotypes are associated with susceptibility to second generation antipsychotic-induced akathisia. *Journal of Psychopharmacology*. 2013. vol. 27. no. 4. P. 343–348. DOI: 10.1177/0269881112463469.

22. Alenius M., Wadelius M., Dahl M.L., Hartvig P., Lindström L., Hammarlund-Udenaes M. Gene polymorphism influencing treatment response in psychotic patients in a naturalistic setting. *J. Psychiatr. Res.* 2008. vol. 42. no. 11. P. 884–893. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2007.10.007.
23. Zhang C., Zhang J., Fan J., Cheng W., Du Y., Yu S., Fang Y. Identification of ANKK1 rs1800497 variant in schizophrenia: new data and meta-analysis. *Am J. Med. Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2014. vol. 165B. no. 7. P. 564–571. DOI: 10.1002/ajmg.b.32259.
24. Yao J., Pan Y. Q., Ding M., Pang H., Wang B.J. Association between DRD2 (rs1799732 and rs1801028) and ANKK1 (rs1800497) polymorphisms and schizophrenia: a meta-analysis. *Am J. Med. Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2015. vol. 168B. no. 1. P. 1–13. DOI: 10.1002/ajmg.b.32281.
25. Алфимова М.В., Коровайцева Г.И., Лежейко Т.В., Голубев С.А., Снегирева А.А., Сахарова Е.А., Голымбет В.Е. Эффект взаимодействия полиморфизмов ANKK1/DRD2 Taq1A и HTR2C Cys23Ser на побудительную мотивацию у больных шизофренией и здоровых // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018. Т. 118. № 7. С. 67–72. DOI: 10.17116/jnevro20181187167.
26. Ettlinger U., Joobar R.D.E., Guzman R., O’Driscoll G.A. Schizotypy, attention deficit hyperactivity disorder, and dopamine genes. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2006. vol. 60. no. 6. P. 764–767. DOI: 10.1111/j.1440-1819.2006.01594.x.
27. Zhang F., Fan H., Xu Y., Zhang K., Huang X., Zhu Y., Sui M., Sun G., Feng K., Xu B., Zhang X., Su Z., Peng C., Liu P. Converging Evidence Implicates the Dopamine D3 Receptor Gene in Vulnerability to Schizophrenia. *Am. J. Med. Genet. Part B.* 2011. vol. 156. P. 613–619. DOI: 10.1002/ajmg.b.31203.
28. Bombin I., Arango C., Mayoral M., Castro-Fornieles J., Gonzalez-Pinto A., Gonzalez-Gomez C., Moreno D., Parellada M., Baeza I., Graell M., Otero S., Saiz P.A., Patino-Garcia A. DRD3, but not COMT or DRD2, genotype affects executive functions in healthy and first-episode psychosis adolescents. *Am. J. Med. Genet. Part B.* 2008. vol. 147B, no. 6. P. 873–879. DOI: 10.1002/ajmg.b.30710.
29. Zhu F., Yan C.X., Wang Q., Zhu Y.S., Zhao Y., Huang J., Zhang H.B., Gao C.G., Li S.B. An association study between dopamine D1 receptor gene polymorphisms and the risk of schizophrenia. *Brain Res.* 2011. vol. 1420. P. 106–113. DOI: 10.1016/j.brainres.2011.08.069.
30. Nnadi C.U., Malhotra A.K. Individualizing antipsychotic drug therapy in schizophrenia: the promise of pharmacogenetics. *Curr. Psychiatry Rep.* 2007. vol. 9. no. 4. P. 313–318.
31. Ivanova S.A., Filipenko M.L., Vyalova N.M., Voronina E.N., Pozhidaev I.V., Osmanova D.Z., Ivanov M.V., Fedorenko O.Y., Semke A.V., Bokhan N.A. CYP1A2 and CYP2D6 Gene Polymorphisms in Schizophrenic Patients with Neuroleptic Drug-Induced Side Effects. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2016. vol. 160. no. 5. P. 687–690. DOI: 10.1007/s10517-016-3250-4.
32. Иващенко Д.В., Кибитов А.О., Сычёв Д.А. Фармакогенетика антипсихотиков на практике: обзор современной доказательной базы и перспектив персонализации фармакотерапии шизофрении // *Психическое здоровье.* 2017. Т. 15. № 2. С. 91–95.
33. Xing Q., Qian X., Li H., Wong S., Wu S., Feng G., Duan S., Xu M., Gao R., Qin W., Gao J., Meng J., He L. The relationship between the therapeutic response to risperidone and dopamine D2 receptor polymorphism in Chinese schizophrenia patients. *Int J. Neuropsychopharmacol.* 2007. vol. 10. no. 5. P. 631–637. DOI: 10.1017/S146114570600719X.
34. Lencz T., Robinson D.G., Xu K., Ekholm J., Sevy S., Gunduz-Bruce H., Woerner M.G., Kane J.M., Goldman D., Malhotra A.K. DRD2 promoter region variation as a predictor of sustained response to antipsychotic medication in the first-episode schizophrenia patients. *Am J. Psychiatry.* 2006. vol. 163. no. 3. P. 529–531. DOI: 10.1176/appi.ajp.163.3.529.
35. Reynolds G.P. Receptor mechanisms in the treatment of schizophrenia. *J. Psychopharmacol.* 2004. no. 18. P. 340–345. DOI: 10.1177/026988110401800303.
36. Иванова С.А., Османова Д.З., Бойко А.С., Пожидаев И.В., Федоренко О.Ю., Вялова Н.М., Полтавская Е.Г., Тигунцев В.В., Фрейдин М.Б., Корнетова Е.Г., Семке А.В. Антипсихотик-индуцированная гиперпролактинемия: фармакогенетические аспекты // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии.* 2018. № 2(99). С. 21–27.
37. Корнетова Е.Г., Иванова С.А., Семке А.В., Бородюк Ю.Н., Бойко А.С. Гиперпролактинемия как побочный эффект антипсихотической терапии больных шизофренией: Пособие для врачей. Томск: Иван Фёдоров, 2015. 28 с.
38. Calarge C.A., Ellingrod V.L., Acion L., Miller D.D., Moline J., Tansey M.J., Schlechte J.A. Variants of the dopamine D2 receptor gene and risperidone-induced hyperprolactinemia in children and adolescents. *Pharmacogenet Genomics.* 2009. vol. 19. P. 373–382. DOI: 10.1097/FPC.0b013e328329a60f.
39. Miura I., Zhang J.P., Hagi K., Lencz T., Kane J.M., Yabe H., Malhotra A.K., Correll C.U. Variants in the DRD2 locus and antipsychotic-related prolactin levels: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2016. vol. 72. P. 1–10. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2016.06.002.
40. Zhang X.R., Zhang Z.J., Zhu R.X., Yuan Y.G., Jenkins T.A., Reynolds G.P. Sexual dysfunction in male schizophrenia: Influence of antipsychotic drugs, prolactin and polymorphisms of the dopamine D2 receptor genes. *Pharmacogenomics.* 2011. vol. 12. P. 1127–1136. DOI: 10.2217/pgs.11.46.
41. Alladi C.G., Mohan A., Shewade D.G., Rajkumar R.P., Adithan S., Subramanian K. Risperidone-Induced Adverse Drug Reactions and Role of DRD2 (-141 C Ins/Del) and 5HTR2C (-759 C>T) Genetic Polymorphisms in Patients with Schizophrenia. *J Pharmacol Pharmacother.* 2017. vol. 8. no. 1. P. 28–32. DOI: 10.4103/jpp.JPP_197_16.
42. Семке А.В., Ветлугина Т.П., Иванова С.А., Рахмазова Л.Д., Гуткевич Е.В., Лобачева О.А., Корнетова Е.Г. Биопсихосоциальные основы и адаптационно-компенсаторные механизмы шизофрении в регионе Сибири // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии.* 2009. Т. 5. № 56. С. 15–20.
43. Loonen A.J., Ivanova S.A. New insights into the mechanism of drug induced dyskinesia. *CNS Spectrums.* 2013. vol. 18. no. 1. P. 15–20.
44. Иванова С.А., Федоренко О.Ю., Бохан Н.А., Боряко Е.Г., Семке А.В., Сорокина В.А., Говорин Н.В., Абрамов Д.Е. Роль полиморфизма гена дофаминового рецептора DRD3 в развитии поздней дискинезии при шизофрении // *Социальная и клиническая психиатрия.* 2015. Т. 25. № 1. С. 5–9.
45. Ivanova S.A., Loonen A.J., Bakker P.R., Freidin M.B., Ter Woerds N.J., Al Hadithy A.F., Semke A.V., Fedorenko O.Y., Brouwers J.R., Bokhan N.A., van Os J., van Harten P.N., Wilffert B. Likelihood of mechanistic roles for dopaminergic, serotonergic and glutamatergic receptors in tardive dyskinesia: A comparison of genetic variants in two independent patient populations. *SAGE Open Med.* 2016. vol. 4. P. 1–9. DOI: 10.1177/2050312116643673.
46. Zai C.C., De Luca V., Hwang R.W., Voineskos A., Müller D.J., Remington G., Kennedy J.L. Meta-analysis of two dopamine D2 receptor gene polymorphisms with tardive dyskinesia in schizophrenia patients. *Mol. Psychiatry.* 2007. vol. 12. no. 9. P. 794–795. DOI: 10.1038/sj.mp.4002023.
47. Федоренко О.Ю., Иванова С.А., Семке А.В., Бохан Н.А. Тардивная дискинезия: успехи современной фармакогенетики // *Современная терапия психических расстройств.* 2017. № 1. С. 22–28.
48. Jeanneteau F., Funalot B., Jankovic J., Deng H., Lagarde J.P., Lucotte G., Sokoloff P. A functional variant of the dopamine D3 receptor is associated with risk and age-at-onset of essential tremor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006. vol. 11. no. 103. P. 10753–10758. DOI: 10.1073/pnas.0508189103.
49. Al Hadithy A.F., Ivanova S.A., Pechlivanoglou P., Semke A., Fedorenko O., Kornetova E., Ryadovaya L., Brouwers J.R.B., Wilffert B., Bruggeman R., Loonen A.J.M. Tardive dyskinesia and DRD3, HTR2A and HTR2C gene polymorphisms in Russian psychiatric inpatients from Siberia. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry.* 2009. Vol. 33. no. 3. P. 475–481. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2009.01.010.
50. Lerer B., Segman R.H., Fangerau H., Daly A.K., Basile V.S., Cavallaro R., Aschauer H.N., McCreddie R.G., Ohlraun S., Ferrer N., Masellis M., Verga M., Scharfetter J., Rietschel M., Lovlie R., Levy U.H., Meltzer H.Y., Kennedy J.L., Steen V.M., Macciardi F. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia: combined analysis of 780 patients supports association with dopamine D3 receptor gene Ser9Gly polymorphism. *Neuropsychopharmacology.* 2002. vol. 27. P. 105–119. DOI: 10.1016/S0893-133X(02)00293-2.