

РОЛЬ ГЕНОВ НЕЙРОМЕДИАТОРНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В РАЗВИТИИ АНТИПСИХОТИК-ИНДУЦИРОВАННЫХ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ¹

THE ROLE OF NEUROTRANSMITTER RECEPTORS GENES IN THE DEVELOPMENT OF ANTIPSYCHOTIC-INDUCED SIDE EFFECTS IN SCHIZOPHRENIA

**A. Voiko
I. Pozhidaev
D. Paderina**

Summary. Schizophrenia is a severe endogenous mental disorder with a high progression and severity of the consequences. The main treatment strategy for schizophrenia is the use of antipsychotic drugs, which, along with the main antipsychotic effect, have a wide range of side effects. The review presents and systematizes literature data on the role of genes of neurotransmitter (dopaminergic, serotonergic, muscarinic and glutamate) receptors in the pathogenesis of the main side effects of antipsychotics: tardive dyskinesia, hyperprolactinemia and metabolic disorders.

Keywords: schizophrenia, tardive dyskinesia, hyperprolactinemia, metabolic syndrome, antipsychotic therapy, gene polymorphism, neurotransmitter receptors.

Бойко Анастасия Сергеевна
К.м.н., н.с., Томский НИМЦ, г. Томск
anastasya-iv@yandex.ru

Пожидаев Иван Вячеславович
Аспирант, Национальный исследовательский
Томский государственный университет; м.н.с., Томский
НИМЦ, г. Томск
craig1408@yandex.ru

Падерина Диана Закировна
Аспирант, Национальный исследовательский
Томский государственный университет; м.н.с., Томский
НИМЦ, г. Томск
osmanovadiana@mail.ru

Аннотация. Шизофрения является тяжелым эндогенным психическим расстройством с высокой прогрессивностью и тяжестью медицинских и экономических последствий. Основной стратегией лечения шизофрении является применение антипсихотических препаратов, которые наряду с основным антипсихотическим эффектом обладают широким спектром побочных эффектов. В обзоре представлены и систематизированы литературные данные о роли генов нейромедиаторных (дофаминергических, серотонинергических, мускариновых и глутаматных) рецепторов в патогенезе основных побочных эффектов нейролептиков: поздней (тардивной) дискинезии, гиперпролактинемии и метаболических расстройств.

Ключевые слова: шизофрения, тардивная дискинезия, гиперпролактинемия, метаболический синдром, антипсихотическая терапия, полиморфизм генов, нейромедиаторные рецепторы.

Шизофрения относится к социально значимым заболеваниям в связи с высокой прогрессивностью и тяжестью социальных последствий, характеризующееся хроническим течением и приводящим к инвалидизации пациентов в результате прогрессирования собственно психических нарушений, а также развивающихся различных осложнений и сочетанной патологии вследствие биологических, генетических и социальных факторов риска, имеющих у больных и связанных с проводимой терапией [1, 2]. Основной стратегией лечения шизофрении является психофар-

макотерапия, направленная на купирование острых состояний, редукцию клинических проявлений, предупреждение рецидивов, улучшение качества жизни. Больные шизофренией вынуждены принимать антипсихотическую терапию в течение длительного времени, зачастую в течение всей жизни [3]. Кроме основного антипсихотического действия нейролептики вызывают широкий спектр побочных эффектов, включающих двигательные, метаболические, сердечно-сосудистые и другие расстройства, которые ухудшают качество жизни пациента и являются причиной отказа пациентов от терапии [4].

¹ Обзор подготовлен при поддержке гранта РФФ № 19-75-10012

Разработка методов, позволяющих индивидуализировать психотерапию, является одной из важнейших задач фундаментальной и практической медицины на современном этапе [5, 6, 7]. Патогенез нежелательных эффектов фармакологии недостаточно изучен, однако определенно показана важная роль генетических факторов [8]. Генетические особенности являются причиной от 20 до 95% всех неблагоприятных реакций организма человека на лекарственные соединения. Множество исследований посвящено роли нейромедиаторных систем в возникновении побочных эффектов при приеме антипсихотических препаратов. Угнетение дофаминергической нейротрансмиссии в мезолимбической системе ответственно за развитие собственно антипсихотического эффекта, в нигростриальной области — за экстрапирамидные побочные эффекты, в туберо-инфундибулярном тракте — за гиперпролактинемия [9].

Тардивная дискинезия

Наиболее выраженным двигательным антипсихотик-индуцированным осложнением является тардивная дискинезия (ТД), которой страдает примерно каждый четвертый больной, принимающий препараты, блокирующие дофаминовые рецепторы второго типа (D2). Согласно результатам одного из последних зарубежных мета-анализов [10], проведенном на основании 41 исследования и включающее более 11 тысяч пациентов, получающих антипсихотическую терапию, средняя частота встречаемости ТД составляет 25,3%.

Самые первые работы по фармакогенетике тардивной дискинезии датированы 1997–1999 годами и были связаны именно с изучением полиморфизмов генов нейромедиаторных рецепторов (в основном дофаминовых и частично серотониновых) [11, 12]. Наиболее информативными и непротиворечивыми являются результаты фармакогенетических исследований в отношении гена *DRD3*, кодирующего D3 рецептор, который связывает как традиционные, так и атипичные антипсихотики. В конце 1990-х была установлена ассоциация аллеля Gly9 полиморфизма Серин-9-Глицин (Ser9Gly) гена *DRD3* как с предрасположенностью, так и с тяжестью ТД у больных шизофренией, получающих терапию типичными антипсихотиками [11]. Носительство Gly-аллеля, который имеет значительно большее сродство к дофамину, предрасполагает к развитию поздней дискинезии и ассоциация именно этого полиморфного варианта гена *DRD3* с ТД выявлена у больных шизофренией [13].

Ряд исследований свидетельствуют о существовании ассоциации полиморфного варианта Ser9Gly гена дофаминового рецептора *DRD3* с риском развития торокалюмбальной формы ТД у больных шизофренией

на фоне приема нейролептической терапии [14]. Имеются данные о статистически значимом повышении частоты встречаемости генотипа AA полиморфного варианта rs7633291 гена дофаминового рецептора *DRD3* у больных шизофренией с орофациальной ТД по сравнению с больными шизофренией с торокалюмбальной ТД [15].

Широкий спектр исследований в современной литературе посвящен роли серотониновых рецепторов [16, 17, 18, 19]. В последние годы стали активно изучаться гены других нейромедиаторных рецепторов, которые гипотетически могут быть вовлечены в патогенетические механизмы ТД и также связаны с механизмом действия антипсихотических препаратов, а именно гены глутаматергических, адренергических и мускариновых рецепторов [20]. Глутаматергическая эксайтотоксичность признана одним из механизмов в развитии дискинезий различного генеза как причина гибели нейронов. Гены глутаматергической системы при ТД стали интенсивно изучаться в последние несколько лет, в том числе и полиморфизмы генов субъединиц NMDA рецепторов [21, 22]. Согласно полногеномным исследованиям на экспериментальной мышинной модели ТД было показано, что гены глутаматных рецепторов (субъединицы GRIN1 и GRIN2A NMDA-рецепторов) вошли в топ наиболее высоковероятных генов-кандидатов генетической предрасположенности к ТД [23]. Гены субъединицы GRIN2A, которые по данным литературы ассоциированы с дебютом болезни Хантингтона, могут быть вовлечены в патогенез двигательных расстройств различной этиологии и полиморфизм гена *GRIK4*, кодирующего KA1-субъединицу ионотропного глутаматного каинатного рецептора (тип 4), вовлеченного в регуляцию эксайтотоксичной нейродегенерации.

В отношении адренорецепторов, имеются в литературе единичные предположения о возможном участии в возникновении антипсихотических побочных эффектов в связи с тем, что эти рецепторы могут быть мишенями действия ряда атипичных антипсихотических препаратов [24].

Генетические полиморфизмы различных подтипов мускариновых рецепторов, ассоциированные с увеличенной активностью M1 или сниженной активностью M2/M4 рецепторов, гипотетически увеличивают частоту возникновения тардивной дискинезии. Тем не менее, только M4 рецепторы селективно воздействуют на прямой экстрапирамидный путь и воздействуют на выраженность симптомов острой дискинезии. Возможно, что генетические полиморфизмы M2 рецепторов с соответствующими последствиями для их функционирования могут быть связаны с возникновением дискинезии у всех пациентов, в то время как генетические полиморфизмы M4 рецепторов могут быть изначально связаны с разви-

тием дискинезии у пациентов, не использующих антихолинергические препараты; ассоциация ТД с мускариновыми рецепторами второго типа была подтверждена в последних исследованиях [25].

Открытие и применение атипичных антипсихотических препаратов в лечении шизофрении выдвинуло на первый план проблему эндокринных (гиперпролактинемии) и метаболических побочных эффектов.

Гиперпролактинемия

Данный побочный эффект встречается чаще при использовании высокоэффективных классических антипсихотиков, а также атипичных антипсихотических средств (в 40–80% случаев), при этом некоторые нетрадиционные нейролептики, такие как рисперидон, обладают более высоким потенциалом повышения уровня пролактина [26, 27, 28].

Пилотные исследования полиморфных вариантов генов рецепторов дофамина (*DRD2*) и серотонина (*HTR2C*) в патогенезе развития лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии (ГП) у больных шизофренией, проведенные на небольшой популяции, позволили выявить ассоциацию полиморфного варианта гена *HTR2C* (rs6318) с развитием гиперпролактинемии у больных шизофренией на фоне антипсихотической терапии [29].

На выборке из 289 больных шизофренией, получающих рисперидон, получены данные о влиянии полиморфизма гена *DRD2* на повышение уровня пролактина у пациентов [30]. Вместе с тем, в более ранних работах опубликованы данные об отсутствии ассоциации полиморфного варианта Taq1A *DRD2* с рисперидон-индуцированной гиперпролактинемией на выборках из 174 [31] и 102 больных шизофренией [32]. На выборке из 222 пациентов получены данные о влиянии полиморфизма генов *DRD2*, *NTRK2* и *ACE* на уровень пролактина у больных шизофренией с первым психотическим эпизодом [33]. Заслуживают внимания последние фармакогенетические данные, полученные на здоровых добровольцах об увеличении уровня пролактина после однократного перорального приема нейролептика арипипразола. При этом полиморфизм rs6280 гена *DRD3* влиял на концентрацию пролактина: у добровольцев с генотипом Ser/Ser концентрация гормона была значительно ниже, чем у добровольцев с аллелем Gly. Кроме того, C/C гомозиготы по полиморфному варианту rs3813929 гена *HTR2C* имели значительно более низкие концентрации пролактина, чем носители T-аллеля [34].

Показано, что существует ассоциация между развитием гиперпролактинемии и X-хромосомными гаплоти-

пами полиморфизмов генов серотониновых рецепторов в славянской популяции Сибирского региона [18]. В данном исследовании было изучено 29 SNP (Single nucleotide polymorphis) в генах HTR-рецепторов, но аутосомные полиморфизмы не показали статистически значимых различий в частотах генотипов по сравнению с контрольной группой. На этой же популяции был исследован вклад полиморфного варианта rs1341239 (–1149 G/T) гена пролактина в развитие гиперпролактинемии [22]. Была выявлена повышенная частота аллеля G в группе пациентов с ГП. Эта ассоциация также имела место после разделения пациентов по нескольким параметрам: полу, возрасту и продолжительности заболевания, что говорит о её высокой статистической достоверности.

Изучение 41 полиморфного варианта генов дофаминовых рецепторов (*DRD1*, *DRD2*, *DRD3*, *DRD4*), дофаминового транспортера (*SLC6A3*) и дофамин-катаболизирующих ферментов (*MAOA* и *MAOB*) позволило выявить статистически значимую ассоциацию между полиморфным вариантом rs1799836 гена *MAOB* и гиперпролактинемией у мужчин [35].

В литературе представлен мета-анализ публикаций электронных баз данных (PubMed, EMBASE, Cochrane) на тему исследования роли полиморфизмов генов дофаминовых рецепторов в формировании уровня сывороточного пролактина на фоне терапии рисперидоном [36], по итогам которого было показано, что между носителями различных вариантов полиморфизма Taq1A гена *DRD2* существуют статистически значимые различия относительно концентрации пролактина в сыворотке крови. Это согласуется с данными другого мета-анализа, так же проведенного в отношении этого полиморфизма [37].

Метаболический синдром

Метаболический синдром (МС) сопряжен с риском развития большого количества других социально значимых заболеваний — основных причин высокой инвалидизации и смертности населения, включая кардиологическую патологию и диабет, а смертность среди больных шизофренией в 2–3 раза превышает таковую в общей популяции, в основном от болезней сердечно-сосудистой системы [38]. Применение как классических так и современных атипичных антипсихотиков приводит к индукции метаболических нарушений; так лекарственно-индуцированные метаболические нарушения наблюдаются у 39% пациентов, принимающих галоперидол, у 44% — клозапин, у 22,0% — арипипразол, у 33,3% — амисульпид, у 34% — оланзапин, у 35% — рисперидон [39].

Основными рецепторами, блокада которых влияет на набор веса, считаются серотониновые (5-HTR1A,

5-HT_{1C}) и гистаминовые (H_{1R}) [40]. Рецепторы серотонина, как известно, являются мишенью антипсихотиков второго поколения, и их роль показана в развитии эндокринных и метаболических нежелательных побочных эффектов [41, 42, 43]. В отношении влияния на прибавку массы тела хорошо изучен ген *HTR2C*. Наибольший уровень значимости демонстрируют работы, посвященные полиморфизму rs3813929 гена *HTR2C*. Исследование Mulder H. с коллегами на выборке из 112 пациентов с шизофренией также показало, что полиморфный вариант rs1414334 гена *HTR2C* связан с повышенным риском метаболического синдрома [44].

Результаты мета-анализа Sicard M.N. с соавторами (2010) показали, что полиморфный вариант -759C/T (rs3813929) гена *HTR2C* влияет на лекарственно-индуцированный набор веса, больший риск наблюдается у носителей аллеля С, который приводит к снижению активности промотора гена.

Единичные исследования говорят о связи полиморфизмов генов рецепторов дофамина и прибавки массы тела при приёме нейролептиков или развитии МС [45, 46, 47]. В исследовании Hong C.J. с коллегами была выявлена статистически значимая ассоциация полиморфизма rs4436578 гена *DRD2* с повышением массы тела у пациентов с шизофренией, длительно принимающих атипичные антипсихотики [48].

Таким образом, обобщая имеющиеся в литературе данные, можно констатировать факт, что доказанным является причастность генов, регулирующих нейромедиаторные рецепторы к механизмам развития лекарственно-индуцированных побочных реакций у больных шизофренией принимающих антипсихотическую терапию. Разработка и внедрение в клиническую практику фармакогенетических тестов, основанных на данных генотипирования, позволит индивидуализировать применяемую фармакотерапию и повысить качество жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

- Mueser K. T., McGurk S. R. Schizophrenia / Lancet. — 2004 Jun 19. — Vol.363 (9426). — P. 2063–72.
- Семке А. В., Ветлугина Т. П., Иванова С. А., Рахмазова Л. Д., Гуткевич Е. В., Лобачева О. А., Корнетова Е. Г. Биопсихосоциальные основы и адапционно-компенсаторные механизмы шизофрении в регионе Сибири // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. — 2009. — № 5(56). — P. 15–20.
- Мосолов С. Н. Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрении // Рус. мед. журн. — 2004. — Т. 12, № 10. — С. 646–652.
- Miyamoto S., Duncan G. E., Marx C. E., Lieberman J. A. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs // Mol.Psychiatry. — 2005. — Vol. 10. — P. 79–104.
- Arranz M. J., de Leon J. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizophrenia: a review of last decade of research // Mol.Psychiatry. — 2007. — Vol. 12. — P. 707–747.
- Сычев Д. А., Раменская Г. В., Игнатъев И. В., Кукуес В. Г. Клиническая фармакогенетика // под ред. В. Г. Кукуеса, В. П. Бочкова. М.: ГЭОТАР-Медиа. — 2007. — 248 с.
- 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. — Т. 1, № 76. — С. 12–16.
- Кибитов А. О., Иващенко Д. В., Сычев Д. А. Фармакогенетический подход к повышению эффективности и безопасности антипсихотической фармакотерапии шизофрении // Современная терапия психических расстройств. — 2017. — № 1. — С. 2–13.
- Loonen A. J. M., Ivanova S. A. New insights into the mechanism of drug-induced dyskinesia // CNS Spectrums. — 2013. — Vol. 18(1). — P. 15–20.
- Carbon M., Hsieh C. H., Kane J. M., Correll C. U. Tardive Dyskinesia Prevalence in the Period of Second-Generation Antipsychotic Use: A Meta-Analysis // J Clin Psychiatry. — 2017 Mar. — Vol.78(3). — P. 264–278.
- Steen V. M., Løvlie R., MacEwan T., McCreadie R. G. Dopamine D3-receptor gene variant and susceptibility to tardive dyskinesia in schizophrenic patients // Mol Psychiatry. — 1997 Mar. — Vol.2(2). — P. 139–45.
- Segman R., Neeman T., Heresco-Levy U., Finkel B., Karagichev L., Schlafman M., Dorevitch A., Yakir A., Lerner A., Shelevoy A., Lerer B. Genotypic association between the dopamine D3 receptor and tardive dyskinesia in chronic schizophrenia // Mol Psychiatry. — 1999 May. — Vol.4(3). — P. 247–53.
- Tsai H. T., North K. E., West S. L., Poole C. The DRD3 rs6280 polymorphism and prevalence of tardive dyskinesia: a meta-analysis // Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. — 2010. — Vol. 153B, N. 1. — P. 57–66.
- Al Hadithy A. F., Ivanova S. A., Pechlivanoglou P., Semke A., Fedorenko O., Kornetova E., Ryadovaya L., Brouwers J. R., Wilffert B., Bruggeman R., Loonen A. J. Tardive dyskinesia and DRD3, HTR2A and HTR2C gene polymorphisms in Russian psychiatric inpatients from Siberia // Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry. — 2009. — Vol. 33, N. 3. — P. 475–481.
- Иванова С. А., Федоренко О. Ю., Бохан Н. А., Боярко Е. Г., Семке А. В., Сорокина В. А., Говорин Н. В., Абрамов Д. Е. Роль полиморфизма гена дофамина рецептора DRD3 в развитии поздней дискинезии при шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. — 2015. — Т. 25, № 1 — С. 5–8.
- Bakker P. R., Al Hadithy A. F., Amin N., van Duijn C. M., van Os J., van Harten P. N. Antipsychotic-induced movement disorders in long-stay psychiatric patients and 45 tag SNPs in 7 candidate genes: a prospective study // PLoS One. — 2012. — Vol.7(12). — e50970.
- Иванова С. А., Федоренко О. Ю., Бохан Н. А., Луцен А. Фармакогенетика тардивной дискинезии // Томск: Изд-во «Новые печатные технологии». — 2015. — 120 с.

18. 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. — 4:2050312116643673.
19. Loonen A. J. M., Ivanova S. A. Role of 5-HT_{2C} receptors in dyskinesia // *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* — 2016. — Vol. 8, Issue 1, — P. 5–10.
20. Lanning R. K., Zai C. C., Müller D. J. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia: an updated review of the literature // *Pharmacogenomics.* — 2016 Aug. — Vol. 17(12). — P. 1339–51.
21. Loonen A. J. M., Wilffert B., Ivanova S. A. Putative role of pharmacogenetics to elucidate the mechanism of tardive dyskinesia in schizophrenia // *Pharmacogenomics.* — 2019. — Vol. 20(17). — P. 1199–1223.
22. Ivanova S. A., Loonen A. J., Pechlivanoglou P., Freidin M. B., Al Hadithy A. F., Rudikov E. V., Zhukova I. A., Govorin N. V., Sorokina V. A., Fedorenko O. Y., Alifirova V. M., Semke A. V., Brouwers J. R., Wilffert B. NMDA receptor genotypes associated with the vulnerability to develop dyskinesia // *Transl Psychiatry.* — 2012. — Vol. 2. — e67.
23. Crowley J. J., Kim Y., Szatkiewicz J. P., Pratt A. L., Quackenbush C. R., Adkins D. E., van den Oord E., Bogue M. A., Yang H., Wang W., Threadgill D. W., de Villena F. P., McLeod H. L., Sullivan P. F. Genome-wide association mapping of loci for antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms in mice // *Mamm Genome.* — 2012 Jun. — Vol. 23(5–6). — P. 322–35.
24. Saiz P. A., Susce M. T., Clark D. A., Kerwin R. W., Molero P., Arranz M. J., de Leon J. An investigation of the alpha1A-adrenergic receptor gene and antipsychotic-induced side-effects // *Hum Psychopharmacol.* — 2008. — Vol. 23(2). — P. 107–14.
25. Boiko A. S., Ivanova S. A., Pozhidaev I. V., Freidin M. B., Osmanova D. Z., Fedorenko O. Y., Semke A. V., Bokhan N. A., Wilffert B., Loonen A. J. M. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia in schizophrenia: The role of CHRM1 and CHRM2 muscarinic receptors // *World J Biol Psychiatry.* — 2019. — Vol. 9. — P. 1–6.
26. Горобец Л. Н., Мазо Г. Э. Гиперпролактинемия при использовании антипсихотиков второго поколения: принципы профилактики, диагностики и коррекции // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева.* — 2017. — № 1. — С. 63–69.
27. Корнетова Е. Г., Дмитриева Е. Г., Тигунцев В. В., Гончарова А. А., Полежаев П. К., Иванова С. А., Семке А. В. Гиперпролактинемия у больных шизофренией, получающих галоперидол и рисперидон: клинико-социальный аспект // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии.* — 2019. — № 2(103). — С. 90–97.
28. Ajmal A., Joffe H., Nachtigall L. B. Psychotropic-induced hyperprolactinemia: a clinical review // *Psychosomatics.* — 2014. — Vol. 55(1). — P. 29–36.
29. Вялова Н. М., Иванов М. В., Иванова С. А., Бойко А. С., Бохан Н. А., Чомский А. И., Сосин Д. Н., Насырова П. Ф. Ассоциации полиморфизмов генов CYP2D6 и HTR2C с развитием гиперпролактинемии у больных шизофренией на фоне антипсихотической терапии // *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева.* — 2014. — Vol. 3. — P. 8–13.
30. 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 5HT_{2C} (–759 C>T) Genetic Polymorphisms in Patients with Schizophrenia // *J Pharmacol Pharmacother.* — 2017. — Vol. 8(1). — P. 28–32.
31. Yasui-Furukori N., Saito M., Tsuchimine S., Nakagami T., Sato Y., Sugawara N., Kaneko S. Association between dopamine-related polymorphisms and plasma concentrations of prolactin during risperidone treatment in schizophrenic patients // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* — 2008. — Vol. 1, Issue 32(6). — P. 1491–5.
32. Charan A., Shewade D. G., Rajkumar R. P., Chandrasekaran A. Relation between serum prolactin levels and antipsychotic response to risperidone in patients with schizophrenia // *Psychiatry Res.* — 2016. — Vol. 240. — P. 209–213.
33. Gassó P., Mas S., Bioque M., Cabrera B., Lobo A., González-Pinto A., Díaz-Caneja C. M., Corripio I., Vieta E., Castro-Fornieles J., Sarró S., Mané A., Sanjuan J., Llerena A., Lafuente A., Saiz-Ruiz J., Bernardo M. Impact of NTRK2, DRD2 and ACE polymorphisms on prolactin levels in antipsychotic-treated patients with first-episode psychosis // *J Psychopharmacol.* — 2018. — Vol. 32(6). — P. 702–710.
34. Koller D., Belmonte C., Saiz-Rodríguez M., Zubiaur P., Román M., Ochoa D., Abad-Santos F. Effects of aripiprazole on circadian prolactin secretion related to pharmacogenetics in healthy volunteers // *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* — 2019. — bcpt.13323.
35. Osmanova D. Z., Freidin M. B., Fedorenko O. Yu., Pozhidaev I. V., Boiko A. S., Vyvalova N. M., Tiguntsev V. V., Kornetova E. G., Loonen A. J. M., Semke A. V., Wilffert B., Bokhan N. A., Ivanova S. A. A pharmacogenetic study of patients with schizophrenia from West Siberia gets insight into dopaminergic mechanisms of antipsychotic-induced hyperprolactinemia // *BMC Medical Genetics.* — 2019. — Vol. 20 (Suppl 1). — P. 47.
36. Ma L., Xiang Q., Zhou S., Tan Y., Zhang X., Yang T., Xie Q., Mu G., Zhao X., Zhou Y., Li S., Cui Y. Association of dopamine D2 receptor gene polymorphisms with prolactin levels related to risperidone treatment: A systematic review and meta-analysis // *J Clin Pharm Ther.* — 2019. — Vol. 44. — P. 1–10.
37. Miura I., Zhang J. P., Hagi K., Lencz T., Kane J., Yabe H., Malhotra A., Correll Ch. Variants in the DRD2 locus and antipsychotic-related prolactin levels: A meta-analysis // *Psychoneuroendocrinology.* — 2016. — Vol. 72. — P. 1–10.
38. Koponen H. J., Hakko H. H., Saari K. M., Lindeman S. M., Karvonen K. M., Isohanni M. K., Lauren L. H., Savolainen M. J., Järvelin M. R. The prevalence and predictive value of individual criteria for metabolic syndrome in schizophrenia: a Northern Finland 1966 Birth Cohort Study // *The World Journal of Biological Psychiatry.* — 2010. — Vol. 11(2 Pt2). — P. 262–7.
39. Lee J. S., Kwon J. S., Kim D., Kim S. W., Kim J. J., Kim J. H., Nam H. J., Ryu S., Park I. H., An S. K., Oh H. S., Won S., Lee K., Lee K. Y., Lee S. H., Lee Y. S., Yi J. S., Hong K. S., Joo Y. H. Prevalence of metabolic syndrome in patients with schizophrenia in Korea: a multicenter nationwide cross-sectional study // *Psychiatry investigation.* — 2017. — Vol. 14(1). — P. 44–50.
40. Hrovatin K., Kunej T., Dolžan V. Genetic variability of serotonin pathway associated with schizophrenia onset, progression, and treatment // *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* — 2019. — ajmg.b.32766.
41. Kuzman M. R., Medved V., Bozina N., Hotujac L., Sain I., Bilusic H. The influence of 5-HT_{2C} and MDR1 genetic polymorphisms on antipsychotic-induced weight gain in female schizophrenic patients // *Psychiatry Res.* — 2008. — Vol. 160(3). — P. 308–15.

42. Lett T.A., Wallace T.J., Chowdhury N.I., Tiwari A. K., Kennedy J. L., Müller D. J. Pharmacogenetics of antipsychotic- induced weight gain: review and clinical implications // *Mol. Psychiatry*. — 2012. — Vol.7(3). — P. 242–66.
43. Malan-Müller S., Kilian S., van den Heuvel L. L., Bardien S., Asmal L., Warnich L., Emsley R. A., Hemmings S. M., Seedat S. A systematic review of genetic variants associated with metabolic syndrome in patients with schizophrenia // *Schizophr Res*. — 2016. — Vol.170(1). — P. 1–17.
44. Mulder H., Cohen D., Scheffer H., Gispens-de Wied C., Arends J., Wilmink F. W., Franke B., Egberts A. C. HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: a replication study // *J Clin Psychopharmacol*. — 2009. — Vol.29(1). — P. 16–20.
45. Sicard M.N., Zai C. C., Tiwari A. K., Souza R. P., Meltzer H. Y., Lieberman J. A., Kennedy J. L., Müller D. J. Polymorphisms of the HTR2C gene and antipsychotic-induced weight gain: an update and meta-analysis // *Pharmacogenomics*. — 2010. — Vol.11(11). — P. 1561–71.
46. Risselada A.J., Mulder H., Heerdink E. R., Egberts T. C. Pharmacogenetic testing to predict antipsychotic- induced weight gain: a systematic review // *Pharmacogenomics*. — 2011. — Vol.12(8). — P. 1213–27.
47. Pinto J.A.F., Freitas P.H.B., Nunes F.D.D., Granjeiro P.A., Santos L.L.D., Machado R. M. Prevalence of polymorphisms in the ANKK1, DRD2, DRD3 genes and metabolic syndrome in refractory schizophrenia // *Rev Lat Am Enfermagem*. — 2018. — Vol.26. — e2983.
48. Hong C.J., Liou Y.J., Bai Y.M., Chen T.T., Wang Y. C., Tsai S. J. Dopamine receptor D2 gene is associated with weight gain in schizophrenic patients under long- term atypical antipsychotic treatment // *Pharmacogenet. Genomics*. — 2010. — Vol.20(6). — P. 359–66.

© Бойко Анастасия Сергеевна (anastasya-iv@yandex.ru),

Пожидаев Иван Вячеславович (craig1408@yandex.ru), Падерина Диана Закировна (osmanovadiana@mail.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Национальный исследовательский Томский государственный университет