

# Тардивная дискинезия: успехи современной фармакогенетики

О.Ю. Федоренко, С.А. Иванова, А.В. Семке, Н.А. Бохан

НИИ психического здоровья Томского НИМЦ

## РЕЗЮМЕ.

Тардивная дискинезия (ТД) является серьезным побочным эффектом долгосрочного воздействия антипсихотических препаратов. Она характеризуется непроизвольными движениями туловища, конечностей и орофациальных мышц. Основные фармакогенетические исследования лекарственно индуцированной ТД проводятся по направлениям выявления ассоциаций полиморфных вариантов генов системы метаболизма ксенобиотиков, генов нейромедиаторных рецепторов и генов окислительного стресса. В статье представлены последние достижения фармакогенетических исследований ТД у больных шизофренией с учетом клинической гетерогенности этого двигательного расстройства. Современная фармакогенетика является перспективным инструментом развития технологий персонализированной терапии больных шизофренией на основе определения генетического профиля пациента.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** тардивная дискинезия, шизофрения, антипсихотики, полиморфизм генов.

**КОНТАКТ:** f\_o\_y@mail.ru

Основным способом лечения шизофрении является длительная антипсихотическая терапия, которая улучшает долгосрочный прогноз заболевания и способствует его переходу в состояние ремиссии [15, 20, 58]. Отметим, что кроме основного антипсихотического действия нейролептики обладают спектром побочных эффектов [10, 55].

История вопроса уходит к началу применения первого поколения антипсихотических препаратов в 50-е годы прошлого века, когда врачи стали выявлять больных, страдающих орофациальными дискинезиями, или патологическими непроизвольными движениями губ, челюсти, языка и реже голосовой щели, а также извивающимися движениями мышц туловища и конечностей [67, 70]. Термин «поздняя дискинезия» или «тардивная дискинезия» (ТД) был предложен Fairbairn с соавторами в 1964 г. [33] с учетом отсроченности возникновения этих симптомов после длительного приема антипсихотических препаратов. Под ТД понимают любой гиперкинез, если он удовлетворяет двум основным критериям: во-первых, возникает вследствие длительного приема нейролептика, во-вторых, стойко сохраняется после отмены препарата [9, 53]. Было показано, что заболеваемость ТД составляет уже 5 % после 1 года болезни, 27 % через 5 лет, 43 % после 10 лет, 52 % после 15 лет применения типичных антипсихотиков [54, 74]. По данным А. O'Brien, риск развития ТД через год приема атипичных антипсихотиков составляет 7 %, типичных – 23 % [63].

Воздействие так называемых типичных антипсихотических препаратов (галоперидол, хлорпромазин, хлорпромазин, трифлуоперазин и др.) считается основным фактором риска развития поздней дискинезии. Для этих препаратов распространенность ТД у больных шизофренией составляет по одним данным 32 % [43], по другим – 53 % [63]. Типичные нейролептики действуют преимущественно через блокаду дофаминовых D<sub>2</sub>-рецепторов в мезокортиколимбической системе мозга [60], участвующих в регуляции и выражении эмоций, а также в способности плани-

ровать и организовывать как целенаправленное, так и подкрепленное системой вознаграждения поведение. Тардивная дискинезия предположительно возникает в результате усиления активности дофаминовых D<sub>2</sub>-подобных рецепторов, расположенных за пределами мезокортиколимбической системы, в частности в экстрапирамидной или нигростриатной области (базальные ганглии и их соединения) [61].

В 1980–1990-х годах появилось второе поколение антипсихотических препаратов, главное место среди которых принадлежало прототипному препарату клозапину. Такие антипсихотические препараты (например, оланзапин, рисперидон, кветиапин и зипразон) называются атипичными и реже приводят к ТД [63]. Тем не менее принадлежность антипсихотика к группе атипичных отнюдь не означает отсутствие ТД. Масштабные рандомизированные исследования показывают, что средний уровень ТД при применении атипичных нейролептиков равен 2,1 %, при этом 0,8 % приходится на взрослых в возрасте до 50 лет, 5,3 % составляют лица из числа тех, кто старше 50 лет [32].

В России проблема ТД имеет повышенную социальную значимость в связи с тем, что около 70–80 % больных шизофренией получают терапию традиционными нейролептиками, которые вызывают экстрапирамидную симптоматику у 50–70 % пациентов [10, 20]. Двигательные побочные эффекты, в свою очередь, осложняют течение основного заболевания, усиливая выраженность негативных, когнитивных и аффективных расстройств, и приводят к дополнительной социальной стигматизации больных, ухудшают качество жизни пациентов и являются причиной их отказа от терапии.

Разработка методов, позволяющих индивидуализировать психофармакотерапию, является одной из важнейших задач клинической фармакологии и биологической психиатрии на современном этапе [7, 12, 53].

Генетические особенности являются причиной от 20 до 95 % всех неблагоприятных реакций организма

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 14-35-00023 «Лаборатория фармакогенетических исследований персонализированной терапии психических и нейродегенеративных расстройств».

человека на лекарственные соединения [16, 19]. Патогенез двигательных нейролептических осложнений до настоящего времени не ясен, однако показано, что особая роль принадлежит генетическим факторам, которые могут быть основой предрасположенности к развитию ТД у многих пациентов [48].

Основные фармакогенетические исследования лекарственно-индуцированной ТД проводятся по направлениям выявления ассоциаций полиморфизмов генов системы метаболизма ксенобиотиков (гены первой и второй фаз метаболизма антипсихотиков), генов нейромедиаторных рецепторов и генов окислительного стресса. Самые первые работы по фармакогенетике ТД, датированные 1997 г., были связаны именно с изучением полиморфизмов генов дофаминовых рецепторов и цитохромов [71]. Исследования в этом направлении продолжаются до настоящего времени [4, 5, 48].

## Полиморфизмы генов нейромедиаторных рецепторов

Появление гиперкинеза при применении нейролептиков, блокирующих  $D_2$ -рецепторы, позволяет говорить об угнетении дофаминергической нейротрансдачи. Помимо того, в ответ на блокаду рецепторов компенсаторно усиливаются синтез и высвобождение дофамина, который активирует незаблокированные  $D_1$ - или гиперчувствительные  $D_2$ -рецепторы. Развитие тех или иных клинических эффектов блокады  $D_2$ -рецепторов зависит от воздействия на различные дофаминергические пути в центральной нервной системе (ЦНС). Угнетение нейротрансмиссии в мезолимбической системе ответственно за развитие собственно антипсихотического эффекта, в нигростриальной области – за экстрапирамидные побочные эффекты [8, 54]. В мезокортикальных структурах у больных шизофренией наблюдается снижение дофаминергической активности. Антипсихотические препараты не одинаково связываются с  $D_2$ -рецепторами в разных структурах мозга. Одни вещества обладают сильным сродством и блокируют рецепторы на длительное время, другие, напротив, быстро высвобождаются из мест связывания [11, 66].

Фармакогенетические исследования направлены на изучение молекулярных путей, связанных с механизмами действия антипсихотиков. Дофамин имеет несколько подтипов рецепторов ( $D_1$ – $D_5$ ), но только  $D_2$ ,  $D_3$  и  $D_4$  интенсивно исследуются в отношении фармакогенетики побочных эффектов. Традиционные нейролептики (в частности, галоперидол) связываются главным образом с  $D_2$ -рецепторами, в то время как атипичные антипсихотики имеют другой профиль сродства к рецепторам, включая рецепторы 5-HT<sub>2A</sub> и 5-HT<sub>2C</sub> [72]. Генетические вариации в нейромедиаторных рецепторах могут влиять на индивидуальную чувствительность к развитию ТД.

Результаты исследований фармакодинамической составляющей фенотипа ТД в отношении генов дофаминовой системы часто противоречат друг другу. Так, ассоциация между DRD2 Taq1A SNP и ТД убедительно показана в двух мета-анализах на основании результатов нескольких независимых исследований

с привлечением больших когорт пациентов [28, 79]. При анализе результатов генотипирования 1256 пациентов (507 с ТД и 749 без ТД) был показан высокий риск развития ТД у носителей аллеля А2 и генотипа А2/А2 [79]. При сравнении пациентов, имеющих гомозиготный (А1/А1) или гетерозиготный генотип (А1/А2), с пациентами, имеющими генотип А2/А2, продемонстрировано увеличение на 50 % риска развития ТД (отношение шансов равно 1,50) [79]. Второй мета-анализ 764 пациентов (297 с ТД и 467 без ТД), включающий четыре исследования, подтвердил наличие достоверных ассоциаций [28]. Однако последний отчет по анализу генотипирования 710 пациентов, которые были включены в исследование CATIE (207 с ТД и 503 без ТД), не выявил ассоциаций Taq1A SNP и ТД [80]. Ассоциации полиморфных вариантов C957T (rs6277) и C939T (rs6275) гена DRD2 с ТД, продемонстрированные в европеоидной популяции [45], не были обнаружены в корейской популяции [65], т. е. даже мета-анализ не позволяет сделать заключительный вывод о наличии или отсутствии конкретных генетических вариантов DRD2, связанных с поздней дискинезией [46, 65, 69, 75].

Другие полиморфизмы в гене DRD2, включая 141C Ins/Del и Ser311Cys, не нашли подтверждения своего влияния на развитие ТД [28, 79], несмотря на многообещающую роль в предикции клинического ответа на антипсихотическую терапию.

Наиболее информативными и непротиворечивыми являются результаты фармакогенетических исследований в отношении гена DRD3, кодирующего  $D_3$ -рецептор, который связывает как традиционные, так и атипичные антипсихотики [61].

Обнаружено, что мРНК и белок рецептора DRD3 локализованы в вентральном стриатуме и вентральном путамене в базальных областях мозга, которые вовлечены в регуляцию движения [73]. С одной стороны, фармакологические исследования свидетельствуют об угнетающем влиянии DRD3-рецепторов на двигательную активность. Т. Kling-Petersen и его коллеги обнаружили, что R-(1) 7-OH-DPAT, селективный агонист DRD3, ингибирует передвижения при введении в прилежащее ядро мозга крыс. С другой стороны, антагонисты DRD3 увеличивают двигательную активность [44]. С этим согласуется факт гиперактивности DRD3 нокаутных мышей [23].

Посмертное исследование больных шизофренией, ранее получавших типичные антипсихотические препараты, показало увеличение количества DRD3-рецепторов в базальных ганглиях на 45–56 % по сравнению с контрольной группой [59]. Все эти данные свидетельствуют об определенной роли DRD3 в регуляции моторики [64].

Ген DRD3 содержит сайт в экзоне, где однонуклеотидная замена в положении 9 приводит к аминокислотной замене серина глицином (Ser9Gly). Функциональное изучение этого Ser9Gly-полиморфизма показало аллельные различия по аффинности к дофамину [57]. В частности, обнаружено, что сродство к дофамину у клеток, гомозиготных по глицину, значительно выше, чем у клеток с гетерозиготами и серин/серин-гомозиготами [57]. Вполне вероятно, что замещение полярного остатка серина неполярным остатком глицина может изменять третичную струк-

туру рецептора DRD3, влияя таким образом на его аффинность связывания дофамина.

В конце 1990-х была установлена ассоциация аллеля Глицин 9 (Gly9) полиморфизма Серин-9-Глицин (Ser9Gly) гена DRD3 как с предрасположенностью, так и с тяжестью ТД у больных шизофренией, получающих терапию типичными антипсихотиками [29, 71]. Носительство Gly-аллеля, который имеет значительно большее сродство к дофамину, предрасполагает к развитию поздней дискинезии и ассоциация именно этого полиморфного варианта гена DRD3 с поздней дискинезией выявлена у больных шизофренией [77, 81]. Показано, что тяжесть ТД была больше у пациентов – носителей гомозиготного по глицину варианта DRD3 по сравнению с серин/серин-гомозиготами или серин/глицин-гетерозиготами [29]. Фармакогенетическое тестирование полиморфизма Ser9Gly стало коммерчески доступным и может использоваться при выборе типичных или атипичных антипсихотических препаратов. В то же время остаются открытыми многие важные медицинские и этические вопросы относительно его массового клинического применения [69].

Наши исследования свидетельствуют о существовании ассоциации полиморфного варианта Ser9Gly гена дофамина рецептора DRD3 с риском развития лимботоракальной формы ТД у больных шизофренией на фоне приема нейролептической терапии [25]. 9Gly-аллель является предрасполагающим, т. е. его носительство достоверно повышает риск развития лимботоракальной дискинезии [6]. Кроме того, нами получены данные о достоверном повышении частоты встречаемости генотипа AA полиморфного варианта rs7633291 гена дофамина рецептора DRD3 у больных шизофренией с орофациальной ТД по сравнению с больными шизофренией с тороколумбальной ТД [4].

Гены серотониновых рецепторов HTR2A и HTR2C могут быть также фармакогенетически важными для развития лекарственно-индуцированных двигательных расстройств, поскольку эти рецепторы оказывают регулирующее воздействие на дофаминергические пути в областях мозга, связанных с экстрапирамидными побочными эффектами нейролептиков [49, 52]. В исследовании В. Leger с коллегами (2005) обнаружена сильная ассоциация полиморфного варианта T102C гена серотонинового рецептора HTR2A (rs6313) с ТД в смешанной этнической выборке больных шизофренией. Эта интересная находка была реплицирована С.С. Hsieh с коллегами в тайваньской популяции [37].

В исследовании Z. Zhang с коллегами (2003) на китайской популяции показаны значимые различия в частотах аллелей -697G/C полиморфизма в гене HTR2C у мужчин, страдающих шизофренией с ТД, по сравнению с мужчинами, страдающими шизофренией без ТД. Повышение частоты -697C варианта в промоторной области гена HTR2C, вероятно, может быть предрасполагающим фактором для восприимчивости к возникновению ТД у китайских пациентов мужского пола, страдающих шизофренией [81].

Другими исследователями показана значимая корреляция между генотипом CC для полиморфизма T102C гена 5-HTR2A и развитием ТД [49]. Обнаружено, что у пациенток пожилого возраста является защит-

ным носительство аллеля -759T гена HTR2C против развития паркинсонизма, индуцированного антипсихотиками, во время лечения галоперидолом [45].

А. Gunes с коллегами (2008) генотипировали образцы ДНК 99 мужчин-европеоидов с хронической шизофренией и 112 здоровых мужчин по полиморфным вариантам -997 G/A (rs3813928), -759 C/T (rs3813929), -697 G/C (rs518147) и Cys23Ser (rs6318) гена HTR2C. Частоты аллелей -997A, -759T и -697C не различались среди пациентов с шизофренией и здоровых мужчин, в то время как среди пациентов с экстрапирамидными побочными расстройствами частота аллеля 23Ser была значимо выше, чем среди пациентов с шизофренией без двигательных расстройств и здоровых добровольцев. Аналогичная тенденция наблюдалась для гаплотипа -997G, -759C, -697C и 23Ser [36].

Наши исследования подтверждают ассоциации полиморфных вариантов гена серотонинового рецептора HTR2C с риском развития лимботоракальной формы ТД у больных шизофренией русской популяции на фоне приема нейролептической терапии [24]. 23Ser-аллель является протективным в отношении риска развития лимботоракальной дискинезии [6, 56]. Выявлен повышенный риск развития ТД у больных шизофренией носителей 102C-варианта гена 5-HT2A и 23Ser-варианта (для женщин) гена 5-HT2C в африканской популяции [78]. R.H. Segman с соавторами (2000), изучая ассоциацию между полиморфизмами Cys23Ser (5-HT2C), Ser9Gly (DRD3) и ТД, обнаружили, что у больных шизофренией с ТД значимо выше частота аллеля Ser гена 5-HT2C по сравнению с группой больных шизофренией без побочных двигательных расстройств и психически здоровых людей. Множественный регрессионный анализ показал вклад аллелей Ser гена 5-HT2C и Gly гена DRD3 в развитие орофациолингвальной ТД [68].

R.M. Kostrzewa с коллегами (2007) на животной модели показали вовлеченность серотониновых нейронов в развитие ТД и предложили антагонисты 5-HT-рецепторов (в частности, антагонисты 5-HT2C-рецепторов) в качестве рационального подхода для лечения ТД. Ожидалось, что появление атипичных нейролептиков, имеющих низкое сродство к дофаминовым рецепторам и действующих на серотониновые рецепторы 2A и 2C, резко снизит распространенность побочных двигательных расстройств, однако, согласно современным исследованиям, заболеваемость ТД все еще высока [24].

## **Полиморфизмы генов ферментов биотрансформации лекарственных средств**

Если рассматривать проблемы побочных эффектов лекарств безотносительно к ТД, то общеизвестно, что по результатам фармакогенетических исследований наибольшее клиническое значение имеет полиморфизм генов, контролирующих синтез и работу ферментов биотрансформации лекарственных средств [16, 19, 51]. Экспрессия различных аллельных вариантов генов, кодирующих изоферменты системы цитохромов P450, приводит к синтезу форм

с измененной активностью, что, в свою очередь, может быть причиной как замедления, так и ускорения метаболизма лекарственных соединений [48].

CYP2D6 – это один из наиболее интенсивно изучаемых генов в качестве генов – кандидатов риска развития побочных эффектов [39, 50, 61, 82]. С клинической точки зрения носители полиморфизмов данного гена (в зависимости от количества копий) подразделяются на медленные, средние, быстрые и ультрабыстрые метаболайзеры. Важно учитывать, что у лиц с подобными генетическими дефектами (медленные метаболайзеры) отмечается существенный рост рисков побочных эффектов. Перечень психотропных средств, метаболизируемых CYP2D6, весьма широк и представлен классическими и атипичными антипсихотиками [14, 35].

Кроме исследований CYP2D6 в отношении развития ТД исследуются другие ферменты семейства цитохромов P450, такие как CYP2C19 и CYP1A2 [28, 51, 62]. CYP1A2 участвует в метаболизме таких антипсихотиков, как клозапин, хлорпромазин, оланзапин и др. Ген CYP1A2 локализован на хромосоме 15q24.1 и содержит нефункциональные полиморфизмы; некоторые из них ассоциированы с развитием ТД. Фермент CYP1A2 может быть индуцирован курением: два полиморфных варианта, \*1F (-163C>A) и \*1C (-3860G>A), действуют на индуцибельность фермента, т. е. свойство синтезироваться только на появление субстрата, превращение которого он катализирует [82]. В более ранних исследованиях было показано, что длительно принимающие антипсихотики пациенты с генотипом \*1F C/C более подвержены развитию синдромов ТД, чем носители аллеля \*1F A, особенно среди курящих пациентов [30]. В наших исследованиях показано, что у больных шизофренией лимботоракальная форма ТД была ассоциирована с полиморфным вариантом CYP1A2 (-63C>A, rs762551) гена CYP1A2, а носители генотипа C/C имеют более высокий средний балл по шкале AIMS (пункты 5–7), чем носители генотипов A/C или A/A. Эти результаты подтверждают гипотезу о том, что курение может снизить уровни не только клозапина, но и других классических и атипичных нейролептиков в плазме крови, и этот эффект наиболее выражен у носителей CYP1A2 \*1F (-163C>A) полиморфизма [42].

Идентификация у больных соответствующего аллельного варианта, приводящего к изменениям фармакокинетики и фармакодинамики лекарственного препарата, позволяет прогнозировать фармакологический ответ на данный препарат и корректировать схему лечения, значительно повышая его эффективность и безопасность.

## Полиморфизмы генов окислительного стресса

В связи с развитием дисбаланса в нейротрансмиттерной системе при шизофрении активируются процессы окислительного стресса [17, 21, 31]. Благодаря своей липофильности антипсихотики способны встраиваться в клеточные мембраны и нарушать метаболизм нейронов [47]. В последние годы показано, что окислительный стресс и снижение антиоксидантной защиты способствуют гибели нейронов [47] и могут быть ассоциированы с развитием ТД [13, 22].

Достаточно большое количество фармакогенетических исследований направлено на поиск ассоциаций полиморфизмов генов, кодирующих основные ферменты антиоксидантной защиты. Убедительно продемонстрированы ассоциации полиморфных вариантов гена MnSOD, кодирующего митохондриальный энзим супероксиддисмутазу, вовлеченную в окислительный метаболизм [28, 80]. Замена аланина валином (Ala9Val), приводит к снижению функциональной активности MnSOD в митохондриях. Особый интерес в отношении ТД представляет фермент глутатионтрансфераза, которая выполняет функции как антиоксидантного фермента, так и фермента, участвующего во второй фазе метаболизма ксенобиотиков [26].

Интерес к генетическим исследованиям ТД по данным PubMed за последние годы не только не ослабевает, но и существенно вырос. Достаточно интенсивно проводится поиск ассоциаций новых отдельных генов с ТД, таких как генов NMDA-рецепторов [1, 41], мозгового нейротрофического фактора [27], аденозин A2A-рецептора [38], глутаматергической системы [7, 40, 41, 62], нейрональных протеинкиназных сигнальных путей [34] и др.

Обобщая имеющиеся в литературе данные, можно констатировать факт, что доказанным является причастность генов, регулирующих дофаминовые рецепторы как основные мишени действия традиционных антипсихотиков к механизмам развития ТД. По остальным генам литературные данные являются неоднозначными, результаты исследований зачастую зависят от размеров выборки, этнической принадлежности и других факторов. Тем не менее фармакогенетические и фармакогеномные исследования имеют перспективу в рамках концепции персонализированной терапии и будут направлены на разработку молекулярно-диагностических маркеров для прогнозирования риска развития ТД, что позволит применять индивидуальную терапевтическую тактику.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бойко А.С., Пожидаев И.В., Черевко Н.А., Иванова С.А. Полиморфизмы гена NMDA-рецептора у больных шизофренией с tardivnoy diskeneziei // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1. – С. 231–234.
2. Иванова С.А., Бойко А.С., Федоренко О.Ю., Шхигорева Ю.Г., Рудиков Е.В., Бородюк Ю.Н., Семке А.В., Бокхан Н.А. Полиморфизм гена фермента глутатион-S-трансферазы и двигательные нарушения у больных шизофренией // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9. – С. 650–654.
3. Иванова С.А., Федоренко О.Ю., Бокхан Н.А., Боярко 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. 5–8.
4. Иванова С.А., Федоренко О.Ю., Бокхан Н.А., Лунен А. Фармакогенетика tardivnoy diskenezii. – Томск: Новые печатные технологии, 2015. – 120 с.

## REFERENCES

1. Boiko A.S., Pozhidaev I.V., Cherevko N.A., Ivanova S.A. Polimorfizmy gena NMDA-retseptora u bol'nykh shizofreniei s tardivnoy diskeneziei // Fundamental'nye issledovaniya. – 2015. – № 1. – S. 231–234.
2. Ivanova S.A., Boiko A.S., Fedorenko O.Yu., Shchigoreva Yu.G., Rudikov E.V., Borodyuk Yu.N., Semke A.V., Bokhan N.A. Polimorfizm gena fermenta glutation-S-transferazy i dvigatel'nye narusheniya u bol'nykh shizofreniei // Fundamental'nye issledovaniya. – 2013. – № 9. – S. 650–654.
3. Ivanova S.A., Fedorenko O.Yu., Bokhan N.A., Boyarko E.G., Semke A.V., Sorokina V.A., Govorin N.V., Abramov D.E. Rol' polimorfizma gena dofaminovogo retseptora DRD3 v razvitiy pozdnei diskinezii pri shizofrenii // Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya. – 2015. – T. 25, № 1 – S. 5–8.
4. Ivanova S.A., Fedorenko O.Yu., Bokhan N.A., Lunen A. Farmakogenetika tardivnoy diskenezii. – Tomsk: Novye pechatnye tekhnologii, 2015. – 120 s.

5. Иванова С.А., Федоренко О.Ю., Рудиков Е.В., Семке А.В. Фармакогенетика поздней дискинезии // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2013. – Т. 78, № 3. – С. 5–9.
6. Иванова С.А., Федоренко О.Ю., Рядовая Л.А., Корнетова Е.Г., Рудиков Е.В., Семке А.В., Лунен А. Полиморфизмы генов нейромедиаторного обмена у больных шизофренией с двигательными расстройствами // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2009. – № 5. – С. 31–34.
7. 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.
8. Карлсон А., Лекрубье И., Мосолов С.Н. Дофаминовая теория патогенеза шизофрении: руководство для врачей. – Лондон, 2004. – 176 с.
9. Корнетова Е.Г., Бойко А.С., Бородюк Ю.Н., Семке А.В. Тардивная дискинезия у больных шизофренией: клиника и факторы риска. – Томск: Новые печатные технологии, 2014. – 106 с.
10. Мосолов С.Н. Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрении // Рус. мед. журн. – 2004. – Т. 12, № 10. – С. 646–652.
11. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Капилетти С.Г. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям // Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике) / под ред. С.Н. Мосолова. М., 2012. С. 11–61.
12. Насырова Р.Ф., Иванов М.В., Незнанов Н.Г. Введение в психофармакогенетику. – СПб: Издат. центр СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2015. – 272 с.
13. Патент РФ № 2447832, 15.12.2010. Иванова С.А., Смирнова Л.П., Семке А.В., Кротенко Н.М., Рудиков Е.В., Иванова А.С., Корнетова Е.Г. Способ прогнозирования риска развития поздней дискинезии при нейролептической терапии больных шизофренией.
14. Психофармакологические и противозипелитические препараты, разрешенные к применению в России / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Бином, 2004.
15. Семке А.В., Ветлугина Т.П., Рахматова Л.Д., Иванова С.А., Счастный Е.Д., Федоренко О.Ю., Лобачева О.А., Гуткевич Е.В., Корнетова Е.Г., Даниленко О.А. Биологические и клинико-социальные механизмы развития шизофрении (итоги комплексной темы НИР ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН, 2009–2012 гг.) // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2013. – Т. 79, № 4. – С. 18–25.
16. Середин С.Б. Лекции по фармакогенетике. – М.: МИА, 2004. – 303 с.
17. Смирнова Л.П., Кротенко Н.В., Кротенко Н.М., Логинов В.Н., Духан М.В., Иванова С.А., Мальцева Ю.Л. Активность антиоксидантных ферментов в эритроцитах больных психическими и неврологическими расстройствами // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2008. – № 1. – С. 133–135.
18. Стандарты оказания помощи больным шизофренией. Московский НИИ психиатрии Росздрава / под ред. В.Н. Краснова, И.Я. Гуровича, С.Н. Мосолова, А.Б. Шмуклера. – М., 2006. – 54 с.
19. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика / под ред. В.Г. Кукеса, В.П. Бочкова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 248 с.
20. Психиатрическая помощь больным шизофренией: клиническое руководство / под ред. В.Н. Краснова, И.Я. Гуровича, С.Н. Мосолова и соавт. – М.: Медпрактика, 2007. – 260 с.
21. Узбеков М.Г., Мисонянский Э.Ю., Шмуклер А.Б., Гурович И.Я., Грызунов Ю.А., Смолина Н.В., Калинин В.В., Соколова Т.Н., Москвитина Т.А., Шевченко В.А. Активность моноаминоксидазы и показатели эндогенной интоксикации у больных с первым эпизодом шизофрении // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2009. – Т. 109, № 5. – С. 48–52.
22. Шчигорева Ю.Г., Бойко А.С., Кротенко Н.М., Смирнова Л.П., Корнетова Е.Г., Семке А.В., Иванова С.А. Глутатион как критерий прогноза риска лекарственной поздней дискинезии у больных шизофренией // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2012. – № 6. – С. 75–78.
23. Accili D., Fishburn C.S., Drago J., Steiner H., Lachowicz J.E., Park B.H., Gauda E.B., Lee E.J., Cool M.H., Sibley D.R., Gerfen C.R., Westphal H., Fuchs S. A targeted mutation of the D3 dopamine receptor gene is associated with hyperactivity in mice // Proc Natl Acad Sci USA. – 1996. – Vol. 93. – P. 1945–1949.
24. Aquino C.C., Lang A.E. Tardive dyskinesia syndromes: current concepts // Parkinsonism and Related Disorders. – 2014. – Vol. 20, Suppl. 1. – S. 113–117.
25. Al Hadithy A.F., Ivanova S.A., Pechlivanoglou P., Semke A., Fedorenko O., Kornetova E., Ryadovaya L., Brouwers J.R., Wilflert 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, No. 3. – P. 475–481.
26. Al Hadithy A.F.Y., Wilflert B., Brouwers J.R.B.J., Loonen A.J.M., Ivanova S.A., Semke A., Fedorenko O., Kornetova E., Ryadovaya L., Pechlivanoglou P. Missense polymorphisms in three oxidative-stress enzymes (GSTP1, SOD2, AND GPX1) and dyskinesias in Russian psychiatric inpatients from Siberia // Human Psychopharmacology. – 2010. – Vol. 25, No. 1. – P. 84–91.
27. Bakker P.R., Bakker E., Amin N., van Duijn C.M., van Os J., van Harten P.N. Candidate Gene-Based Association Study of Antipsychotic-Induced Movement Disorders in Long-Stay Psychiatric Patients: A Prospective Study // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, No. 5. – e36561.
28. Bakker P.R., van Harten P.N., van Os J. Antipsychotic-induced tardive dyskinesia and polymorphic variations in COMT, DRD2, CYP1A2 and MnSOD genes: a meta-analysis of pharmacogenetic interactions // Molecular psychiatry. – 2008. – Vol. 13, No. 5. – P. 544–556.
29. Basile V.S., Masellis M., Badri F., Paterson A.D., Meltzer H.Y., Lieberman J.A. et al. Association of the Msc1 polymorphism of the dopamine D3 receptor gene with tardive dyskinesia in schizophrenia // Neuropsychopharmacology. – 1999. – Vol. 21, No. 1. – P. 17–27.
30. Basile V.S., Ozdemir V., Masellis M. et al. A functional polymorphism of the cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) gene: association with tardive dyskinesia in schizophrenia // Molecular psychiatry. – 2000. – Vol. 5, No. 4. – P. 410–417.
31. Calabrese V., Giordano J., Crupi R., Di Paola R., Ruggieri M., Bianchini R., Ontario M.L., Cuzzocrea S., Calabrese E.J. Hormesis, cellular stress response and neuroinflammation in schizophrenia: Early onset versus late onset state // J Neurosci Res. – 2016. – No. 11. – P. 1–12.
5. Ivanova S.A., Fedorenko O.Yu., Rudikov E.V., Semke A.V. Farmakogenetika pozdnei diskinezii // Sibirskii vestnik psikiatrii i narkologii. – 2013. – T. 78, № 3. – S. 5–9.
6. Ivanova S.A., Fedorenko O.Yu., Ryadovaya L.A., Kornetova E.G., Rudikov E.V., Semke A.V., Lunen A. Polimorfizmy genov neiromediatornogo obmena u bol'nykh shizofreniei s dvigatel'nymi rasstroistvami // Sibirskii vestnik psikiatrii i narkologii. – 2009. – № 5. – S. 31–34.
7. Ivanova S.A., Fedorenko O.Yu., Smirnova L.P., Semke A.V. Poisk biomarkerov i razrabotka farmakogeneticheskikh podkhodov k personalizirovannoi terapii bol'nykh shizofreniei // Sibirskii vestnik psikiatrii i narkologii. – 2013. – № 1. – S. 12–16.
8. Karlson A., Lekrub'e I., Mosolov S.N. Dofaminovaya teoriya patogeneza shizofrenii: rukovodstvo dlya vrachei. – London, 2004. – 176 s.
9. Kornetova E.G., Boiko A.S., Borodyuk Yu.N., Semke A.V. Tardivnaya diskineziya u bol'nykh shizofreniei: klinika i faktory riska. – Tomsk: Novye pechatnye tekhnologii, 2014. – 106 s.
10. Mosolov S.N. Sovremennaya antipsikhoticheskaya farmakoterapiya shizofrenii // Rus. med. zhurn. – 2004. – T. 12, № 10. – S. 646–652.
11. Mosolov S.N., Tsukarzi E.E., Kapiletti S.G. Antipsikhoticheskaya farmakoterapiya shizofrenii: ot nauchnykh dannykh k klinicheskim rekomendatsiyam // Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstroistv (dokazatel'naya meditsina – klinicheskoi praktike) / pod red. S.N. Mosolova. M., 2012. S. 11–61.
12. Nasyrova R.F., Ivanov M.V., Neznanov N.G. Vvedenie v psikhofarmakogenetiku. – SPb: Izdat. tsentr SPb NIPNI im. V.M. Bekhtereva, 2015. – 272 s.
13. Patent RF № 2447832, 15.12.2010. Ivanova S.A., Smirnova L.P., Semke A.V., Krotenko N.M., Rudikov E.V., Ivanova A.S., Kornetova E.G. Sposob prognozirovaniya riska razvitiya pozdnei diskinezii pri neurolepticheskoi terapii bol'nykh shizofreniei.
14. Psikhofarmakologicheskie i protivoepilepticheskie preparaty, razreshennye k primeniyu v Rossii / pod red. S.N. Mosolova. – M.: Binom, 2004.
15. Semke A.V., Vetlugina T.P., Rakhmazova L.D., Ivanova S.A., Schastnyi E.D., Fedorenko O.Yu., Lobacheva O.A., Gutkevich E.V., Kornetova E.G., Danilenko O.A. Biologicheskie i kliniko-sotsialnye mekhanizmy razvitiya shizofrenii (itogi kompleksnoi temy NIR FGBU «NIIPZ» SO RAMN, 2009–2012 gg.) // Sibirskii vestnik psikiatrii i narkologii. – 2013. – T. 79, № 4. – S. 18–25.
16. Seredenin S.B. Leksii po farmakogenetike. – M.: MIA, 2004. – 303 s.
17. Smirnova L.P., Krotenko N.V., Krotenko N.M., Loginov V.N., Dukhan M.V., Ivanova S.A., Mal'tseva Yu.L. Aktivnost' antioksidantnykh fermentov v eritrotsitakh bol'nykh psikhicheskimi i neurologicheskimi rasstroistvami // Sibirskii vestnik psikiatrii i narkologii. – 2008. – № 1. – S. 133–135.
18. Standarty okazaniya pomoshchi bol'nym shizofreniei. Moskovskii NII psikiatrii Roszdruva / pod red. V.N. Krasnova, I.Ya. Gurovicha, S.N. Mosolova, A.B. Shmuklera. – M., 2006. – 54 s.
19. Sychev D.A., Ramenskaya G.V., Ignat'ev I.V., Kukes V.G. Klinicheskaya farmakogenetika / pod red. V.G. Kukes, V.P. Bochkova. – M.: GEOTAR-Media, 2007. – 248 s.
20. Psikhiatricheskaya pomoshch' bol'nym shizofreniei: klinicheskoe rukovodstvo / pod red. V.N. Krasnova, I.Ya. Gurovich, S.N. Mosolova i soavt. – M.: Medpraktika, 2007. – 260 s.
21. Uzbekov M.G., Misionzhnik E.Yu., Shmukler A.B., Gurovich I.Ya., Gryzunov Yu.A., Smolina N.V., Kalinina V.V., Sokolova T.N., Moskvitina T.A., Shevchenko V.A. Aktivnost' monoaminoksidazy i pokazateli endogennoi intoksikatsii u bol'nykh s pervym epizodom shizofrenii // Zhurnal neurologii i psikiatrii im. C.C. Korsakova. – 2009. – T. 109, № 5. – S. 48–52.
22. Shchigoreva Yu.G., Boiko A.S., Krotenko N.M., Smirnova L.P., Kornetova E.G., Semke A.V., Ivanova S.A. Glutation kak kriterii prognoza riska lekarstvennoi pozdnei diskinezii u bol'nykh shizofreniei // Sibirskii vestnik psikiatrii i narkologii. – 2012. – № 6. – S. 75–78.
23. Accili D., Fishburn C.S., Drago J., Steiner H., Lachowicz J.E., Park B.H., Gauda E.B., Lee E.J., Cool M.H., Sibley D.R., Gerfen C.R., Westphal H., Fuchs S. A targeted mutation of the D3 dopamine receptor gene is associated with hyperactivity in mice // Proc Natl Acad Sci USA. – 1996. – Vol. 93. – P. 1945–1949.
24. Aquino C.C., Lang A.E. Tardive dyskinesia syndromes: current concepts // Parkinsonism and Related Disorders. – 2014. – Vol. 20, Suppl. 1. – S. 113–117.
25. Al Hadithy A.F., Ivanova S.A., Pechlivanoglou P., Semke A., Fedorenko O., Kornetova E., Ryadovaya L., Brouwers J.R., Wilflert 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, No. 3. – P. 475–481.
26. Al Hadithy A.F.Y., Wilflert B., Brouwers J.R.B.J., Loonen A.J.M., Ivanova S.A., Semke A., Fedorenko O., Kornetova E., Ryadovaya L., Pechlivanoglou P. Missense polymorphisms in three oxidative-stress enzymes (GSTP1, SOD2, AND GPX1) and dyskinesias in Russian psychiatric inpatients from Siberia // Human Psychopharmacology. – 2010. – Vol. 25, No. 1. – P. 84–91.
27. Bakker P.R., Bakker E., Amin N., van Duijn C.M., van Os J., van Harten P.N. Candidate Gene-Based Association Study of Antipsychotic-Induced Movement Disorders in Long-Stay Psychiatric Patients: A Prospective Study // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, No. 5. – e36561.
28. Bakker P.R., van Harten P.N., van Os J. Antipsychotic-induced tardive dyskinesia and polymorphic variations in COMT, DRD2, CYP1A2 and MnSOD genes: a meta-analysis of pharmacogenetic interactions // Molecular psychiatry. – 2008. – Vol. 13, No. 5. – P. 544–556.
29. Basile V.S., Masellis M., Badri F., Paterson A.D., Meltzer H.Y., Lieberman J.A. et al. Association of the Msc1 polymorphism of the dopamine D3 receptor gene with tardive dyskinesia in schizophrenia // Neuropsychopharmacology. – 1999. – Vol. 21, No. 1. – P. 17–27.
30. Basile V.S., Ozdemir V., Masellis M. et al. A functional polymorphism of the cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) gene: association with tardive dyskinesia in schizophrenia // Molecular psychiatry. – 2000. – Vol. 5, No. 4. – P. 410–417.
31. Calabrese V., Giordano J., Crupi R., Di Paola R., Ruggieri M., Bianchini R., Ontario M.L., Cuzzocrea S., Calabrese E.J. Hormesis, cellular stress response and neuroinflammation in schizophrenia: Early onset versus late onset state // J Neurosci Res. – 2016. – No. 11. – P. 1–12.

32. Correll C.U., Leucht S., Kane J.M. Lower risk for tardive dyskinesia associated with second generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies // *Am J Psychiatry*. – 2004. – Vol. 161. – No. 3. – P. 414–425.
33. Faureby A., Rasch P.J., Petersen P.B., et al. Neurological symptoms in pharmacotherapy of psychoses // *Acta Psychiatr Scand*. – 1964. – Vol. 40. – P. 10–27.
34. Fedorenko O.Y., Loonen A.J., Lang F., Toshchakova V.A., Boyarko E.G., Semke A.V., Bokhan N.A., Govorin N.V., Aftanas L.I., Ivanova S.A. Association study indicates a protective role of phosphatidylinositol-4-phosphate-5-kinase against tardive dyskinesia // *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2015. – Vol. 18, No. 6. – P. 1–6.
35. Gaedigk A. Complexities of CYP2D6 gene analysis and interpretation // *Int Rev Psychiatry*. – 2013. – Vol. 25, No. 5. – P. 534–553.
36. Gunes A., Dahl M.L., Spina E., Scordo M.G. Further evidence for the association between 5-HT2C receptor gene polymorphisms and extrapyramidal side effects in male schizophrenic patients // *Eur J Clin Pharmacol*. – 2008. – Vol. 64, No. 5. – P. 477–482.
37. Hsieh C.J., Chen Y.C., Lai M.S., Hong C.J., Chien K.L. Genetic variability in serotonin receptor and transporter genes may influence risk for tardive dyskinesia in chronic schizophrenia // *Psychiatry Res*. – 2011. – Vol. 188, No. 1. – P. 175–176.
38. Ivanova S.A., Al Hadithy A.F.Y., Brazovskaya N., Semke A., Willfert B., Fedorenko O., Brouwers J.R.B.J., Loonen A.J.M. No involvement of the adenosine A2A receptor in tardive dyskinesia in Russian psychiatric inpatients from Siberia // *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. – 2012. – Vol. 27. – P. 334–337.
39. 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 // *Bull Exp Biol Med*. – 2016. – Vol. 160, No. 5. – P. 687–690.
40. 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., Willfert 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. – DOI: 10.1177/2050312116643673. – eCollection 2016.
41. 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., Willfert B. NMDA receptor genotypes associated with the vulnerability to develop dyskinesia // *Transl Psychiatry*. – 2012. – Vol. 2. – e67.
42. Ivanova S.A., Toshchakova V.A., Filipenko M.L., Fedorenko O.Y., Boyarko E.G., Boyko A.S., Semke A.V., Bokhan N.A., Aftanas L.I., Loonen A.J.M. Cytochrome P450 1A2 gene polymorphism may diminish tardive dyskinesia by increased inducibility // *The World Journal of Biological Psychiatry*. – 2015. – Vol. 16, No. 3. – P. 200–205.
43. Janno S., Holi M., Tuisku K., Wahlbeck K. Prevalence of neuroleptic-induced movement disorders in chronic schizophrenia inpatients // *Am J Psychiatry*. – 2004. – Vol. 161, No. 1. – P. 160–163.
44. Kling-Petersen T., Ljung E., Svensson K. Effects on locomotor activity after local application of D3 preferring compounds in discrete areas of the rat brain // *J Neural Transm Gen Sect*. – 1995. – Vol. 102. – P. 209–220.
45. Knol W., van Marum R.J., Jansen P.A., Strengman E., Al Hadithy A.F., Willfert B., Schobben A.F., Ophoff R.A., Egberts T.C. Genetic variation and the risk of haloperidol-related parkinsonism in elderly patients: a candidate gene approach // *J Clin Psychopharmacol*. – 2013. – Vol. 33, No. 3. – P. 405–410.
46. Koning J.P., Vehof J., Burger H., Willfert B., Al Hadithy A., Alizadeh B., van Harten P.N., Snieder H. 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. – Vol. 219, – No. 3. – P. 727–736.
47. Kropp S., Kern V., Lange K. et al. Oxidative stress during treatment with first- and second-generation antipsychotics // *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. – 2005. – Vol. 17. – P. 227–231.
48. Lanning R.K., Zai C.C., Müller D.J. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia: an updated review of the literature // *Pharmacogenomics*. – 2016. – Vol. 17, No. 12. – P. 1339–1351.
49. Lattuada E., Cavallaro R., Serretti A. et al. Tardive dyskinesia and DRD2, DRD3, DRD4, 5-HT2A variants in schizophrenia: an association study with repeated assessment // *Internat J Neuropsychopharmacology*. – 2004. – Vol. 7, No. 4. – P. 489–493.
50. Lee H.J., Kang S.G. Genetics of tardive dyskinesia // *Int Rev Neurobiol*. – 2011. – Vol. 98. – P. 231–264.
51. Lencz T., Malhotra A. K. Pharmacogenetics of antipsychotic side effects // *Dialogues in Clinical Neuroscience*. – 2009. – Vol. 11, No. 4. – P. 405–415.
52. Lerer B., Segman R. H., Tan E. C. et al. Combined analysis of 635 patients confirms an age-related association of the serotonin 2A receptor gene with tardive dyskinesia and specificity for the non-orofacial subtype // *Internat J Neuropsychopharmacology*. – 2005. – Vol. 8, No. 3. – P. 411–425.
53. Lerner P.P., Miodownik C., Lerner V. Tardive dyskinesia (syndrome): Current concept and modern approaches to its management // *Psychiatry Clin Neurosci*. – 2015. – Vol. 69, No. 6. – P. 321–334.
54. 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.
55. Loonen A.J.M., van Praag H.M. Measuring movement disorders in antipsychotic drug trials: the need to define a new standard // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2007. – Vol. 27, No. 5. – P. 423–430.
56. Loonen A.J.M., Ivanova S.A. Role of 5-HT2C receptors in dyskinesia // *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. – 2016. – Vol. 8, No. 1. – P. 5–10.
57. Lundstrom K., Turpin M.P. Proposed schizophrenia-related gene polymorphism: expression of the Ser9Gly mutant human dopamine D3 receptor with the Semliki Forest virus system // *Biochem Biophys Res Commun*. – 1996. – Vol. 225. – P. 1068–1072.
58. Maric N.P., Jovicic M.J., Mihaljevic M., Miljevic C. Improving Current Treatments for Schizophrenia // *Drug Dev Res*. – 2016. – Vol. 77, No. 7. – P. 357–367.
59. Meador-Woodruff J.H., Haroutunian V., Powchik P., Davidson M., Davis K.L., Watson S.J. Dopamine receptor transcript expression in striatum and prefrontal and occipital cortex // *Arch Gen Psychiatry*. – 1997. – Vol. 54. – P. 1089–1095.
32. Correll C.U., Leucht S., Kane J.M. Lower risk for tardive dyskinesia associated with second generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies // *Am J Psychiatry*. – 2004. – Vol. 161. – No. 3. – P. 414–425.
33. Faureby A., Rasch P.J., Petersen P.B., et al. Neurological symptoms in pharmacotherapy of psychoses // *Acta Psychiatr Scand*. – 1964. – Vol. 40. – P. 10–27.
34. Fedorenko O.Y., Loonen A.J., Lang F., Toshchakova V.A., Boyarko E.G., Semke A.V., Bokhan N.A., Govorin N.V., Aftanas L.I., Ivanova S.A. Association study indicates a protective role of phosphatidylinositol-4-phosphate-5-kinase against tardive dyskinesia // *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2015. – Vol. 18, No. 6. – P. 1–6.
35. Gaedigk A. Complexities of CYP2D6 gene analysis and interpretation // *Int Rev Psychiatry*. – 2013. – Vol. 25, No. 5. – P. 534–553.
36. Gunes A., Dahl M.L., Spina E., Scordo M.G. Further evidence for the association between 5-HT2C receptor gene polymorphisms and extrapyramidal side effects in male schizophrenic patients // *Eur J Clin Pharmacol*. – 2008. – Vol. 64, No. 5. – P. 477–482.
37. Hsieh C.J., Chen Y.C., Lai M.S., Hong C.J., Chien K.L. Genetic variability in serotonin receptor and transporter genes may influence risk for tardive dyskinesia in chronic schizophrenia // *Psychiatry Res*. – 2011. – Vol. 188, No. 1. – P. 175–176.
38. Ivanova S.A., Al Hadithy A.F.Y., Brazovskaya N., Semke A., Willfert B., Fedorenko O., Brouwers J.R.B.J., Loonen A.J.M. No involvement of the adenosine A2A receptor in tardive dyskinesia in Russian psychiatric inpatients from Siberia // *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. – 2012. – Vol. 27. – P. 334–337.
39. 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 // *Bull Exp Biol Med*. – 2016. – Vol. 160, No. 5. – P. 687–690.
40. 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., Willfert 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. – DOI: 10.1177/2050312116643673. – eCollection 2016.
41. 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., Willfert B. NMDA receptor genotypes associated with the vulnerability to develop dyskinesia // *Transl Psychiatry*. – 2012. – Vol. 2. – e67.
42. Ivanova S.A., Toshchakova V.A., Filipenko M.L., Fedorenko O.Y., Boyarko E.G., Boyko A.S., Semke A.V., Bokhan N.A., Aftanas L.I., Loonen A.J.M. Cytochrome P450 1A2 gene polymorphism may diminish tardive dyskinesia by increased inducibility // *The World Journal of Biological Psychiatry*. – 2015. – Vol. 16, No. 3. – P. 200–205.
43. Janno S., Holi M., Tuisku K., Wahlbeck K. Prevalence of neuroleptic-induced movement disorders in chronic schizophrenia inpatients // *Am J Psychiatry*. – 2004. – Vol. 161, No. 1. – P. 160–163.
44. Kling-Petersen T., Ljung E., Svensson K. Effects on locomotor activity after local application of D3 preferring compounds in discrete areas of the rat brain // *J Neural Transm Gen Sect*. – 1995. – Vol. 102. – P. 209–220.
45. Knol W., van Marum R.J., Jansen P.A., Strengman E., Al Hadithy A.F., Willfert B., Schobben A.F., Ophoff R.A., Egberts T.C. Genetic variation and the risk of haloperidol-related parkinsonism in elderly patients: a candidate gene approach // *J Clin Psychopharmacol*. – 2013. – Vol. 33, No. 3. – P. 405–410.
46. Koning J.P., Vehof J., Burger H., Willfert B., Al Hadithy A., Alizadeh B., van Harten P.N., Snieder H. 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. – Vol. 219, – No. 3. – P. 727–736.
47. Kropp S., Kern V., Lange K. et al. Oxidative stress during treatment with first- and second-generation antipsychotics // *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. – 2005. – Vol. 17. – P. 227–231.
48. Lanning R.K., Zai C.C., Müller D.J. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia: an updated review of the literature // *Pharmacogenomics*. – 2016. – Vol. 17, No. 12. – P. 1339–1351.
49. Lattuada E., Cavallaro R., Serretti A. et al. Tardive dyskinesia and DRD2, DRD3, DRD4, 5-HT2A variants in schizophrenia: an association study with repeated assessment // *Internat J Neuropsychopharmacology*. – 2004. – Vol. 7, No. 4. – P. 489–493.
50. Lee H.J., Kang S.G. Genetics of tardive dyskinesia // *Int Rev Neurobiol*. – 2011. – Vol. 98. – P. 231–264.
51. Lencz T., Malhotra A. K. Pharmacogenetics of antipsychotic side effects // *Dialogues in Clinical Neuroscience*. – 2009. – Vol. 11, No. 4. – P. 405–415.
52. Lerer B., Segman R. H., Tan E. C. et al. Combined analysis of 635 patients confirms an age-related association of the serotonin 2A receptor gene with tardive dyskinesia and specificity for the non-orofacial subtype // *Internat J Neuropsychopharmacology*. – 2005. – Vol. 8, No. 3. – P. 411–425.
53. Lerner P.P., Miodownik C., Lerner V. Tardive dyskinesia (syndrome): Current concept and modern approaches to its management // *Psychiatry Clin Neurosci*. – 2015. – Vol. 69, No. 6. – P. 321–334.
54. 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.
55. Loonen A.J.M., van Praag H.M. Measuring movement disorders in antipsychotic drug trials: the need to define a new standard // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2007. – Vol. 27, No. 5. – P. 423–430.
56. Loonen A.J.M., Ivanova S.A. Role of 5-HT2C receptors in dyskinesia // *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. – 2016. – Vol. 8, No. 1. – P. 5–10.
57. Lundstrom K., Turpin M.P. Proposed schizophrenia-related gene polymorphism: expression of the Ser9Gly mutant human dopamine D3 receptor with the Semliki Forest virus system // *Biochem Biophys Res Commun*. – 1996. – Vol. 225. – P. 1068–1072.
58. Maric N.P., Jovicic M.J., Mihaljevic M., Miljevic C. Improving Current Treatments for Schizophrenia // *Drug Dev Res*. – 2016. – Vol. 77, No. 7. – P. 357–367.
59. Meador-Woodruff J.H., Haroutunian V., Powchik P., Davidson M., Davis K.L., Watson S.J. Dopamine receptor transcript expression in striatum and prefrontal and occipital cortex // *Arch Gen Psychiatry*. – 1997. – Vol. 54. – P. 1089–1095.

60. Moore T.J., Furberg C.D. The Harms of Antipsychotic Drugs: Evidence from Key Studies // *Drug Saf.* – 2017. – Vol. 40, No. 1. – P. 3–14.
61. Müller D.J., Chowdhury N.I., Zai C.C. The pharmacogenetics of antipsychotic-induced adverse events // *Curr Opin Psychiatry.* – 2013. – Vol. 26, No. 2. – P. 144–150.
62. Müller D.J., Kekin I., Kao A.C., Brandl E.J. Towards the implementation of CYP2D6 and CYP2C19 genotypes in clinical practice: update and report from a pharmacogenetic service clinic // *Int Rev Psychiatry.* – 2013. – Vol. 25, No. 5. – P. 554–571.
63. O'Brien A. Comparing the risk of tardive dyskinesia in older adults with first-generation and second-generation antipsychotics: a systematic review and meta-analysis // *Int J Geriatr Psychiatry.* – 2016. – Vol. 31, No. 7. – P. 683–693.
64. Ozdemir V., Basile V.S., Masellis M., Kennedy J.L. Pharmacogenetic assessment of antipsychotic-induced movement disorders: contribution of the dopamine D3 receptor and cytochrome P450 1A2 genes // *J Biochem Biophys Methods.* – 2001. – Vol. 47, No. 1–2. – P. 151–157.
65. Park Y.M., Kang S.G., Choi J.E., Kim Y.K., Kim S.H., Park J.Y., Kim L., Lee H.J. No Evidence for an Association between Dopamine D2 Receptor Polymorphisms and Tardive Dyskinesia in Korean Schizophrenia Patients // *Psychiatry Investig.* – 2011. – Vol. 8, No. 1. – P. 49–54.
66. Reynolds G.P. Receptor mechanisms in the treatment of schizophrenia // *J Psychopharmacol.* – 2004. – No. 18. – P. 340–345.
67. Schonecker M. Paroxysmal dyskinesia as the effect of megaphen // *Nervenarzt.* – 1957. – Vol. 28, No. 12. – P. 550–553.
68. Segman R.H., Heresco-Levy U., Finkel B., Inbar R., Neeman T., Schlafman M., Dorevitch A., Yakir A., Lerner A., Goltser T., Shelevoy A., Lerer B. Association between the serotonin 2C receptor gene and tardive dyskinesia in chronic schizophrenia: additive contribution of 5-HT2C and DRD3 alleles to susceptibility // *Psychopharmacology.* – 2000. – Vol. 152, No. 4. – P. 408–413.
69. Shamy M.C., Zai C., Basile V.S., Kennedy J.L., Müller D.J., Masellis M. Ethical and Policy Considerations in the Application of Pharmacogenomic Testing for Tardive Dyskinesia: Case Study of the Dopamine D3 Receptor // *Curr Pharmacogenomics Person Med.* – 2011. – Vol. 9, No. 2. – P. 94–101.
70. Sigwald J., Bouttier D., Raymondeaud C. et al. 4 Cases of faciobucco-linguo-masticatory dyskinesia of prolonged development following treatment with neuroleptics // *Rev Neurol (Paris).* – 1959. – Vol. 100. – P. 751–755.
71. Steen V.M., Lovlie R., MacEwan T., McCreadie R.G. Dopamine D3-receptor gene variant and susceptibility to tardive dyskinesia in schizophrenic patients // *Mol Psychiatry.* – 1997. – Vol. 2, No. 2. – P. 139–145.
72. Sullivan L.C., Clarke W.P., Berg K.A. Atypical antipsychotics and inverse agonism at 5-HT2 receptors // *Curr Pharm Des.* – 2015. – Vol. 21, No. 26. – P. 3732–3738.
73. Suzuki M., Hurd Y.L., Sokoloff P., Schwartz J.C., Sedvall G. D3 dopamine receptor mRNA is widely expressed in the human brain // *Brain Res.* – 1988. – Vol. 779. – P. 58–74.
74. Tarsy D., Baldessarini R.J. Epidemiology of tardive dyskinesia: is risk declining with modern antipsychotics? // *Mov Disord.* – 2006. – Vol. 21, No. 5. – P. 589–598.
75. Tenback D.E., van Harten P.N. Epidemiology and risk factors for (tardive) dyskinesia // *International Review of Neurobiology.* – 2011. – Vol. 98. – P. 211–230.
76. Tsai H.T., Caroff S.N., Miller del D. et al. A candidate gene study of tardive dyskinesia in the CATIE schizophrenia trial. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* – 2010. – Vol. 153B, No. 1. – P. 336–340.
77. Tsai H.T., North K.E., West S.L. et al. The DRD3 rs6280 polymorphism and prevalence of tardive dyskinesia: a meta-analysis // *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* – 2010. – Vol. 153B, No. 1. – P. 57–66.
78. Wilffert B., Al Hadithy A.F., Sing V.J., Matroos G., Hoek H.W., van Os J., Bruggeman R., Brouwers J.R., van Harten P.N. The role of dopamine D3, 5-HT2A and 5-HT2C receptor variants as pharmacogenetic determinants in tardive dyskinesia in African-Caribbean patients under chronic antipsychotic treatment: Curacao extrapyramidal syndromes study IX // *J Psychopharmacol.* – 2009. – Vol. 23, No. 6. – P. 652–659.
79. Zai C.C., De Luca V., Hwang R.W. et al. Meta-analysis of two dopamine D2 receptor gene polymorphisms with tardive dyskinesia in schizophrenia patients // *Molecular psychiatry.* – 2007. – Vol. 12, No. 9. – P. 794–795.
80. Zai C.C., Tiwari A.K., Basile V. et al. Oxidative stress in tardive dyskinesia: genetic association study and meta-analysis of NADPH quinone oxidoreductase 1 (NQO1) and Superoxide dismutase 2 (SOD2, MnSOD) genes // *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry.* – 2010. – Vol. 34, No. 1. – P. 50–56.
81. Zhang Z., Hou G., Zhang X., Yao H., Sha W., Zhang X. Pharmacogenetic assessment of antipsychotic-induced tardive dyskinesia: contribution of 5-hydroxytryptamine 2C receptor gene and of a combination of dopamine D3 variant allele (Gly) and MnSOD wild allele (Val) // *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* – 2003. – Vol. 20, No. 2. – P. 98–102.
82. Zhang J.P., Malhotra A.K. Pharmacogenetics and Antipsychotics: Therapeutic Efficacy and Side Effects Prediction // *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* – 2011. – Vol. 7, No. 1. – P. 9–37.

## Tardive dyskinesia: advances of modern pharmacogenetics

O.Yu. Fedorenko, S.A. Ivanova, A.V. Semke, N.A. Bokhan

*Mental Health Research Institute, Tomsk NIMC*

### SUMMARY:

Tardive dyskinesia (TD) is a serious irreversible side effect of long-term exposure to antipsychotic medication characterized by involuntary trunk, limb and orofacial muscle movements. The main pharmacogenetic investigations of drug-induced TD are conducted to identify the association with gene polymorphism of xenobiotic metabolism system, neurotransmitter receptors and oxidative stress system. This review highlights recent advances in the pharmacogenetic investigation of TD in patients with schizophrenia, taking into account the clinical heterogeneity of this movement disorder. Modern pharmacogenetics is a promising tool for the development of personalized treatment technologies based on the genetic profile of the patient.

**KEY WORDS:** tardive dyskinesia; schizophrenia; antipsychotics; gene polymorphisms.

**CONTACT:** f\_o\_y@mail.ru