

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ДОФАМИНОВОГО РЕЦЕПТОРА DRD3 В РАЗВИТИИ ПОЗДНЕЙ ДИСКИНЕЗИИ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

**С.А. Иванова, О.Ю. Федоренко, Н.А. Бохан,
Е.Г. Боярко, А.В. Семке,
В.А. Сорокина, Н.В. Говорин, Д.Е. Абрамов**

*Федеральное государственное бюджетное учреждение
научно-исследовательский институт психического здоровья
Сибирского отделения Российской академии медицинских наук,
Национальный исследовательский Томский политехнический университет,
Кемеровская областная клиническая психиатрическая больница,
Читинская государственная медицинская академия,
Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения
Томская клиническая психиатрическая больница,
Национальный исследовательский Томский государственный университет*

Основным способом лечения шизофрении является длительная антипсихотическая терапия, которая улучшает долгосрочный прогноз заболевания и способствует его переходу в состояние ремиссии [3, 26]. Больные шизофренией вынуждены принимать антипсихотическую терапию в течение длительного времени, зачастую в течение всей жизни. Кроме основного антипсихотического действия, нейролептики обладают спектром побочных эффектов, включая двигательные нарушения [4].

В России проблема побочных эффектов нейролептиков имеет повышенную социальную значимость в связи с тем, что около 70–80% больных шизофренией получают терапию традиционными нейролептиками, которые зачастую приводят к развитию двигательных расстройств. Экстрапирамидная симптоматика (в том числе поздняя, тардивная дискинезия – ТД) наблюдается у 20–30% пациентов, получающих традиционные нейролептики, характеризуется непроизвольными, повторяющимися, нерегулярными движениями вследствие поражения мышц рта, лица, конечностей и туловища [20, 21]. 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 пациента и являются причиной отказа пациентов от терапии [5, 29].

Показана важная роль генетических факторов в предрасположенности к развитию двигательных нарушений у многих пациентов [1, 2, 6, 7, 13, 14, 18, 23, 25, 30].

Дофаминергическая гипотеза патогенеза шизофрении объясняет психотические симптомы (частично) повышением дофаминергической нейротрансмиссии [12, 17]. Эта гипотеза основана на терапевтическом эффекте антипсихотических препаратов, являющихся антагонистами дофаминовых рецепторов [11]. Развитие тардивной дискинезии также связано с дисрегуляцией дофаминергической системы, в первую очередь, с долговременным нарушением чувствительности дофаминовых рецепторов [9, 16]. Эти данные свидетельствуют о том, что дофаминергическая дисрегуляция у больных шизофренией, с одной стороны, увеличивает вероятность возникновения позитивных психотических симптомов, а с другой стороны, развития симптомов дискинезии.

Результаты исследований генов дофаминергической системы в отношении патогенеза дискинезии недостаточны и часто противоречивы [15, 27]. Мета-анализ не позволяет сделать заключительный вывод о конкретных генетических вариантах, связанных с поздней дискинезией.

Целью настоящего исследования явилось изучение возможной ассоциации между полиморфным вариантом rs7633291 дофаминового рецептора *DRD3* и развитием различных клинических форм ТД.

Материалы и методы

Обследовано 431 больных шизофренией русской национальности Сибирского региона (269 муж. – 62,4% и 162 жен. – 37,6%), проходивших курс стационарного лечения в отделении эндогенных расстройств ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН, отделениях Кемеровской областной клинической психиатрической больницы, Читинской областной клинической психиатрической больницы и Томской клинической психиатрической больницы и длительно получающих терапию антипсихотическими препаратами.

У всех обследуемых лиц было получено информированное согласие на проведение исследования в соответствии с этическими принципам ведения исследований человека, согласно протоколу, утвержденному комитетом по Биомедицинской этике ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН и в соответствии с Хельсинской декларацией.

Психопатологическая симптоматика описывалась, согласно руководству «Оценочный перечень симптомов и глоссарий для психических расстройств» для МКБ-10. В группу обследуемых лиц были включены пациенты с диагнозами: параноидная шизофрения – F20.0, резидуальная шизофрения – F20.5 и простая шизофрения – F20.6. Возраст пациентов варьировал от 20 до 60 лет, средний возраст больных шизофренией составил $41,5 \pm 15,3$ лет. Средняя продолжительность заболевания к моменту исследования составила $16,4 \pm 13,5$ лет.

В качестве психотропной терапии пациенты получали препараты в виде монотерапии или их комбинаций: традиционные антипсихотики (галоперидол, хлорпротиксен и т.д.) и атипичные нейролептики (рисперидон, оланзапин, кветиапин). Антипсихотическая терапия была пересчитана в хлорпромазиновые эквиваленты [8]. Средняя антипсихотическая доза составила $717 \pm 770,3$ мг в хлорпромазиновом эквиваленте в день на момент осмотра.

Выраженность побочных двигательных расстройств на фоне проводимой фармакотерапии оценивалась по стандартной международной шкале AIMS (оценка патологических непроизвольных движений). Баллы AIMS были трансформированы в бинарную форму (наличие или отсутствие дискинезии), согласно критерию N.R.Schooler and J.M.Kane's [24]. Баллы по шкалам 1–4 AIMS характеризуют орорациолингвальную дискинезию, баллы по шкалам 5–7 – дискинезию конечностей и туловища.

Контрольную группу составили 175 человек (101 муж. – 57,7% и 74 жен. – 42,3%) русской наци-

ональности Сибирского региона без психических расстройств и соматической патологии в стадии обострения.

ДНК выделяли из венозной крови с ЭДТА сорбентным методом с использованием набора фирмы «Медиген», согласно протоколу производителя. Генотипирование rs7633291 гена дофамина рецептора *DRD3* по методу ПЦР в реальном времени проводили с помощью набора фирмы «Applied Biosystems» на приборе StepOne Plus («Applied Biosystems», USA).

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием критериев χ^2 Пирсона и Крускала-Уоллиса с помощью пакета программ SPSS 17.0 for Windows. Соответствие распределения частот аллелей и генотипов равновесию Харди-Вайнберга проверяли по критерию χ^2 .

Результаты

На первом этапе проведен анализ распределения частот генотипов и аллелей rs7633291 гена дофамина рецептора *DRD3* у больных шизофренией при сравнении со здоровыми лицами контрольной группы. При генотипировании группы больных шизофренией по полиморфному варианту rs7633291 гена дофамина рецептора *DRD3* были получены следующие частоты генотипов: AA – 76,1%, AC – 22,2%, CC – 1,7%, что соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2=0,00$; $p=1$). В группе контроля частоты генотипов по полиморфному варианту rs7633291 составили: AA – 73,9%, AC – 23,9%, CC – 2,3%, что также соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2=0,00$; $p=1$).

По данным проекта HarMap [28], частота A аллеля в европейской популяции составляет 0,77. Выявленная в настоящем исследовании частота A аллеля близка к частотам в различных европейских популяциях и в целом соответствует данным литературы. Распределение частот аллелей было следующим: A – 87,2% и 85,8%, C – 12,8% и 14,2% ($p=0,610$) в группе пациентов и в контрольной группе соответственно. Достоверных различий между группами больных шизофренией и здоровых доноров в отношении распределения частот генотипов ($\chi^2=0,294$, $p=0,863$) и аллелей ($\chi^2=0,27$, $p=0,610$) полиморфного варианта rs7633291 гена дофамина рецептора *DRD3* выявлено не было.

Распределение генотипов и аллелей rs7633291 гена дофамина рецептора *DRD3* у больных шизофренией в зависимости от наличия общей тардивной дискинезии представлено в табл. 1. При изучении

Таблица 1

Распределение генотипов и аллелей rs7633291 гена дофамина рецептора *DRD3* у больных шизофренией в зависимости от наличия тардивной дискинезии

Группы	Генотипы			χ^2 (p)	Аллели		χ^2 (p)
	AA	AC	CC		A	C	
Больные шизофренией без ТД (n=262)	199 76,0%	58 22,1%	5 1,9%	$\chi^2=0,272$ $p=0,873$	456 87,0%	68 13,0%	$\chi^2=0,060$ $p=0,810$
Больные шизофренией с ТД (n=161)	123 76,4%	36 22,4%	2 1,2%		282 87,6%	40 12,4%	

ассоциации полиморфного варианта rs7633291 гена дофамина рецептора *DRD3* с развитием общей ТД у больных шизофренией не было выявлено достоверных различий.

В связи с тем, что фенотипически тардивная дискинезия проявляется различными клиническими подтипами, был проведен анализ ассоциации генотипов и аллелей полиморфного варианта rs7633291 гена дофамина рецептора *DRD3* между больными шизофренией с наличием орофациальной ТД и больными шизофренией с наличием тораколумбальной ТД. Орофациальная ТД включает произвольные движения мышц рта и лица и может нарушать процессы глотания и приема пищи, в то время как тораколумбальная ТД проявляется в непреднамеренных хореоподобных движениях туловища и конечностей, которые могут вызвать нарушения походки и падения.

Распределения частот генотипов полиморфного варианта rs7633291 гена дофамина рецептора *DRD3* у больных шизофренией с орофациальной ТД и у больных шизофренией с тораколумбальной ТД соответствовали равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2=0,04$; $p=0,83$ и $\chi^2=0,39$; $p=0,53$ соответственно). Сравнение частот генотипов в этих двух группах пациентов выявило существенное повышение частоты встречаемости генотипа АА у больных шизофренией с орофациальной ТД по сравнению с больными шизофренией с тораколумбальной ТД (84,1% и 65,6% соответственно, $p=0,040$) (табл. 2). Отношение шансов для носителей АА генотипа составило 2,78 ($p=0,040$, 95% CI=1,03–7,50). Аналогичное достоверное различие было получено и в отношении распределения частот аллелей полиморфного варианта rs7633291 гена дофамина рецептора *DRD3*: А – 92,1% и 79,7%, С – 7,9% и 20,3% ($\chi^2=6,110$; $p=0,010$) у больных шизофренией с орофациальной ТД и у больных шизофренией с тораколумбальной ТД соответственно (табл. 2).

Таким образом, проведенное исследование позволило выявить ассоциации полиморфного варианта rs7633291 гена дофамина рецептора *DRD3* с развитием клинически/фенотипически разных (орофациальной и тораколумбальной) ТД у больных шизофренией.

Обсуждение

Тардивная дискинезия (ТД) является серьезным побочным эффектом длительной антипсихотической терапии у больных шизофренией. Двигательные лекарственно-индуцированные расстройства существенно ухудшают качество жизни пациентов и зачастую являются причиной отказа от приема нейролептиков. Патогенез двигательных нейролептических осложнений до настоящего времени не ясен, тем не менее, выявлена особая роль генетических факторов, которые могут быть основой чувствительности к развитию ТД у многих пациентов.

Показано, что развитие ТД связано с дисрегуляцией дофаминергической системы, в первую очередь, с долговременным нарушением чувствительности дофаминовых рецепторов [2, 9, 15, 16, 27]. Вместе с тем, полученные результаты часто являются противоречивыми.

Мы не выявили ассоциации полиморфного варианта rs7633291 гена дофамина рецептора *DRD3* с развитием шизофрении. Наши данные согласуются с результатами группы ученых из Канады, которые номинально обнаружили значительную генотипную ассоциацию rs7633291 с развитием шизофрении, но не получили подтверждения после применения поправки на множественность сравнений [32].

Далее проведено исследование вклада полиморфного варианта rs7633291 гена дофамина рецептора *DRD3* в различные типы ТД у больных шизофренией. Накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что орофациальная и тораколумбальная ТД являются двумя различными клиническими синдромами с разными клиническими особенностями, факторами риска, прогнозами и возможно, генетической предрасположенностью [6, 31].

Несмотря на то, что точные механизмы ТД не до конца выяснены, была постулирована роль гиперактивности дофаминергической нейротрансмиссии в базальных ганглиях и увеличения активности дофаминовых D2-подобных рецепторов (D2, D3, D4) в патофизиологии этого расстройства. Поэтому исследования по генетической ассоциации фармакодинамической компоненты фенотипа ТД в первую очередь сфокусировались на генах дофаминовой системы. Особенно интенсивно изучался *DRD3* в качестве гена кандидата ТД.

Таблица 2

Распределение генотипов и аллелей rs7633291 гена дофамина рецептора *DRD3* у больных шизофренией в зависимости от наличия орофациальной или тораколумбальной тардивной дискинезии

Группы	Генотипы			χ^2 (p)	Аллели		χ^2 (p)
	AA	AC	CC		A	C	
Больные шизофренией с орофациальной ТД (n=63)	53	10	0	$\chi^2=6,463$ $p=0,040^*$	116	10	$\chi^2=6,110$ $p=0,010^*$
	84,1%	15,9%	0,0%		92,1%	7,9%	
Больные шизофренией с тораколумбальной ТД (n=32)	21	9	2		51	13	
	65,6%	28,1%	6,3%		79,7%	20,3%	

Примечания: * – достоверность различий между больными шизофренией с орофациальной ТД и больными шизофренией с тораколумбальной ТД ($p<0,05$).

Дофаминовые *DRD3* рецепторы вовлечены в терапевтические и побочные эффекты антипсихотиков, генетические варианты в этих рецепторах могут влиять на индивидуальную чувствительность к ТД [22]. Имеются данные об ассоциации полиморфизма Ser9Gly гена *DRD3* с ТД [6, 10, 19, 31]. В настоящем исследовании впервые были получены новые данные о достоверном повышении частоты встречаемости генотипа AA у больных шизофренией с орофациальной ТД по сравнению с больными шизофренией с тораколумбальной ТД. Отношение шансов для носителей AA генотипа составило 2,78

($p=0,040$, 95% CI=1,03–7,50). Полученные результаты вносят вклад в раскрытие патофизиологических основ ТД при шизофрении, подтверждают фармакогенетические отличия орофациальной и тораколумбальной ТД и подчеркивают ее клиническую гетерогенность.

Работа поддержана грантом РФФИ № 12-04-33072 «Патогенез двигательных нарушений у больных эндогенными психическими расстройствами на фоне антипсихотической терапии: роль фармакогенетических факторов».

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. Иванова С.А., Федоренко О.Ю., Рудилов Е.В., Семке А.В. Фармакогенетика поздней дискинезии // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2013. Т. 78, № 3. С. 5–9.
3. Краснов В.Н., Гурович И.Я., Мосолов С.Н., Шмуклер А.Б. Стандарты оказания помощи больным шизофренией. М., 2006. 54 с.
4. Мосолов С.Н. Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрении // Русский медицинский журнал. 2004. Т. 12, № 10. С. 646–652.
5. Семке А.В., Рахмазова Л.Д., Лобачева О.А., Иванова С.А., Гуткевич Е.В. Клинические и биологические факторы формирования адаптации больных шизофренией // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2006. Т. 42, №3. С. 17–21.
6. 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 // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2009. Vol. 33, N 3. P. 475–481.
7. Al Hadithy A.F., Ivanova S.A., Pechlivanoglou P., Wilffert B., Semke A., Fedorenko O., Kornetova E., Ryadovaya L., Brouwers J.R., Loonen A.J. Missense polymorphisms in three oxidative-stress enzymes (*GSTP1*, *SOD2*, and *GPX1*) and dyskinesias in Russian psychiatric inpatients from Siberia // Hum. Psychopharmacol. 2010. Vol. 25, N 1. P. 84–91.
8. Andreasen N.C., Pressler M., Nopoulos P., Miller D., Ho B.C. Antipsychotic dose equivalents and dose-years: a standardized method for comparing exposure to different drugs // Biol. Psychiatry. 2010. Vol. 67, N 3. P. 255–262.
9. Aquino C.C., Lang A.E. Tardive dyskinesia syndromes: current concepts // Parkinsonism and Related Disorders. 2014. Vol. 20, Suppl. 1. P. 113–117.
10. Bakker P.R., van Harten P.N., van Os J. Antipsychotic-induced tardive dyskinesia and the Ser9Gly polymorphism in the *DRD3* gene: a meta-analysis // Schizophr. Res. 2006. Vol. 83, N 2–3. P. 185–192.
11. Boyd K.N., Mailman R.B. Dopamine receptor signaling and current and future antipsychotic drugs // Current antipsychotics. Handbook of Experimental Pharmacology / G. Gross, M.A. Geyer (Eds.). 2012. P. 53–86.
12. Howes O.D., Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III – the final common pathway // Schizophr. Bull. 2009. Vol. 35, N 3. P. 549–562.
13. Ivanova S.A., Loonen A.J.M., Pechlivanoglou P., Freidin M.B., Al Hadithy A.F.Y., Rudikov E.V., Zhukova I.A., Govorin N.V., Sorokina V.A., Fedorenko O.Y., Alifirova V.M., Semke A.V., Brouwers J.R.B.J., Wilffert B. NMDA receptor genotypes associated with the vulnerability to develop dyskinesia // Translational Psychiatry. 2012. e67. N 2. URL: <http://www.nature.com/tp/journal/v2/n1/full/tp201166a.html>.
14. Ivanova S., Hadithy A.F.Y., Al, Brazovskaya N., Semke A., Fedorenko O., Brouwers J.R.B.J., Wilffert B., Loonen A.J.M. No involvement of the adenosine A2A receptor in tardive dyskinesia in Russian psychiatric inpatients from Siberia // Hum. Psychopharmacol. 2012. N 27. P. 334–337.
15. Koning J.P., Tenback D.E., van Os J., Aleman A., Kahn R.S., van Harten P.N. Dyskinesia and parkinsonism in antipsychotic-naïve patients with schizophrenia, first-degree relatives and healthy controls: a meta-analysis // Schizophr. Bull. 2010. Vol. 36, N 4. P. 723–731.
16. Korczyn A.D. Pathophysiology of drug-induced dyskinesias // Neuropharmacology. 1972. Vol. 11, N 5. P. 601–607.
17. Lau C.I., Wang H.C., Hsu J.L., Liu M.E. Does the dopamine hypothesis explain schizophrenia? // Rev. Neurosci. 2013. Vol. 24, N 4. P. 389–400.
18. Lee H.J., Kang S.G. Genetics of tardive dyskinesia // Int. Rev. Neurobiol. 2011. Vol. 98. P. 231–264.
19. Lerer B., Segman R.H., Fangerau H., Daly A.K., Basile V.S., Cavallaro R., Aschauer H.N., McCreadie R.G., Ohlraun S., Ferrier 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, N 1. P. 105–119.
20. Loonen A.J., van Praag H.M. Measuring movement disorders in antipsychotic drug trials: the need to define a new standard // J. Clin. Psychopharmacology. 2007. Vol. 27, N 5. P. 423–430.
21. Loonen A.J., Ivanova S.A. New insights into the mechanism of drug-induced dyskinesia // CNS Spectrums. 2013. Vol. 18, N 1. P. 15–20.
22. Reynolds G.P. Receptor mechanisms in the treatment of schizophrenia // J. Psychopharmacol. 2004. Vol. 18, N 3. P. 340–345.
23. Reynolds G.P. The impact of pharmacogenetics on the development and use of antipsychotic drugs // Drug Discov. Today. 2007. Vol. 12, N 21–22. P. 953–959.
24. Schooler N.R., Kane J.M. Research diagnoses for tardive dyskinesia // Arch. Gen. Psychiatry. 1982. Vol. 39, N 4. P. 486–487.
25. Stober G., Ben-Shachar D., Cardon M., Falkai P., Fonteh A.N., Gawlik M., Glenthøj B.Y., Grunblatt E., Jablensky A., Kim Y.-K., Kornhuber J., McNeil T.F., Müller N., Oranje B., Saito T., Saoud M., Schmitt A., Schwartz M., Thome J., Uzbekov M., Durany N., Riederer P. Schizophrenia: From the brain to peripheral markers – A consensus paper of the WFSBP Task Force on biological markers // World J. Biol. Psychiatry. 2009. Vol. 10, N 2. P. 127–155.
26. Tandon R. Antipsychotics in the treatment of schizophrenia: an overview // J. Clin. Psychiatry. 2011. Vol. 72, Suppl. 1. P. 4–8.
27. Tenback D.E., van Harten P.N. Epidemiology and risk factors for (tardive) dyskinesia // Int. Rev. Neurobiology. 2011. Vol. 98. P. 211–230.
28. The International HapMap Consortium. A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs // Nature. 2007. N 449. P. 851–861.
29. Van Hasselt F.M. Improving the physical health of people with severe mental illness: the need for tailor made care and uniform evaluation of interventions. Groningen, NL: University of Groningen, dissertation. 2013. URL: <http://irs.ub.rug.nl/ppn/364410337>.
30. Wilffert B., Zaai R., Brouwers J.R. Pharmacogenetics as a tool in the therapy of schizophrenia // Pharmacy World and Science. 2005. Vol. 27, N 1. P. 20–30.
31. 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, N 6. P. 652–659.
32. Zai C.C., Manchia M., De Luca V., Tiwari A.K., Squassina A., Zai G.C., Strauss J., Shaikh S.A., Freeman N., Meltzer H.Y., Lieberman J., Le Foll B., Kennedy J.L. Association study of *BDNF* and *DRD3* genes in schizophrenia diagnosis using matched case-control and family based study designs // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2010. Vol. 34, N 8. P. 1412–1418.

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ДОФАМИНОВОГО РЕЦЕПТОРА DRD3 В РАЗВИТИИ ПОЗДНЕЙ ДИСКИНЕЗИИ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

С.А. Иванова, О.Ю. Федоренко, Н.А. Бохан, Е.Г. Боярко, А.В. Семке,
В.А. Сорокина, Н.В. Говорин, Д.Е. Абрамов

Основным методом терапии шизофрении является антипсихотическая терапия, которую пациенты вынуждены принимать в течение длительного времени. Поздняя или тардивная дискинезия (ТД) является побочным лекарственно индуцированным двигательным расстройством, существенно снижающим качество жизни пациента. Важная роль как в патогенезе шизофрении, так и ТД отводится нарушению дофаминергической нейротрансмиссии. Целью данной работы было исследование ассоциации полиморфного варианта rs7633291 дофаминового рецептора *DRD3* в развитии тардивной дискинезии при шизофрении. Были выявлены достоверные различия между пациентами с орофациальной ТД и пациентами с тораколло-

мальной ТД по распределению генотипов и аллелей полиморфного варианта rs7633291 дофаминового рецептора *DRD3*. Таким образом, полученные впервые результаты по ассоциации полиморфного варианта rs7633291 дофаминового рецептора *DRD3* с развитием тардивной дискинезии при шизофрении вносят вклад в раскрытие патофизиологических основ ТД при шизофрении, подтверждают фармакогенетические отличия орофациальной и тораколлоумбальной ТД и подчеркивают ее клиническую гетерогенность.

Ключевые слова: шизофрения, тардивная дискинезия, орофациальный и тораколлоумбальный субсиндромы, фармакогенетика, дофаминовый рецептор *DRD3*.

THE ROLE OF DOPAMINE RECEPTOR DRD3 POLYMORPHISM IN DEVELOPMENT OF TARDIVE DYSKINESIA IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

S.A. Ivanova, O.Yu. Fedorenko, N.A. Bokhan, E.G. Boyarko, A.V. Semke,
V.A. Sorokina, N.V. Govorin, D.E. Abramov

Antipsychotic medication happens to be the key treatment for schizophrenic patients, and many of them have to use these drugs for a long time. Tardive dyskinesia (TD) is an adverse motor effect of antipsychotics, a disorder that seriously interferes with patient's quality of life. Dopaminergic neurotransmission plays an important role in both pathogenesis of schizophrenia and TD. The goal of this investigation was to study the association of the polymorphic variant rs7633291 of the dopamine receptor *DRD3* in development of tardive dyskinesia in schizophrenia. Significant differences appear to exist between patients with orofacial vs. thoracolumbar TD, in terms of distribution

of genotypes and alleles of the polymorphic variant rs7633291 of the dopamine receptor *DRD3*. This is the first evidence of an association between the polymorphic variant rs7633291 of the dopamine receptor *DRD3* and development of tardive dyskinesia in schizophrenia that contributes to exploration of pathophysiological basis of TD in schizophrenia. The results confirm presence of pharmacogenetic differences for orofacial and thoracolumbar TD and stress the clinical heterogeneity of this disorder.

Key words: schizophrenia, tardive dyskinesia, orofacial and thoracolumbar subsyndromes, pharmacogenetics, dopamine receptor *DRD3*.

Иванова Светлана Александровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией молекулярной генетики и биохимии ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН; e-mail: Svetlana@mail.tomsknet.ru

Федоренко Ольга Юрьевна – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией фармакогенетики психических и нейродегенеративных расстройств ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН; e-mail: f_o_y@mail.ru

Бохан Николай Александрович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН; e-mail: bna909@gmail.com

Боярко Евгения Григорьевна – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и биохимии ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН; e-mail: chebezim@mail.ru

Семке Аркадий Валентинович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением эндогенных расстройств ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН; e-mail: asemke@mail.ru

Сорокина Вероника Альбертовна – кандидат медицинских наук, главный врач Кемеровской областной клинической психиатрической больницы; e-mail: sva@kokpb.org

Говорин Николай Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и психологии Читинской государственной медицинской академии; e-mail: govorin-nik@yandex.ru

Абрамов Дмитрий Евгеньевич – заместитель главного врача по медицинской части ОГБУЗ «Томской областной клинической психиатрической больницы»