

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ

На правах рукописи

Пожидаев Иван Вячеславович

**АССОЦИАТИВНЫЙ АНАЛИЗ И ПРЕДИКТОРНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ
АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ,
СЕРОТОНИНОВЫХ И МУСКАРИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ
У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ С ПОЗДНЕЙ ДИСКИНЕЗИЕЙ**

3.1.17 – Психиатрия и наркология, биологические науки

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата биологических наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Иванова Светлана Александровна

Томск, 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	18
1.1 Тардивная дискинезия как побочный эффект антипсихотической терапии: клинические проявления и гипотетические механизмы развития.....	18
1.1.1 Общие представления о шизофрении и стратегиях терапии	18
1.1.2 Механизм действия антипсихотических препаратов.....	22
1.1.3 Тардивная дискинезия как наиболее серьезный двигательный нежелательный эффект фармакотерапии	25
1.1.4 Патогенез тардивной дискинезии.....	30
1.2 Фармакогенетические аспекты антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии при шизофрении, характеристика возможных генов-кандидатов и их полиморфных вариантов	35
1.2.1 Краткий обзор фармакогенетических исследований ТД.....	35
1.2.2 Гены адренергических, серотониновых и мускариновых рецепторов как потенциальные гены-кандидаты ТД.....	39
1.2.2.1 Гены адренергических рецепторов	39
1.2.2.2 Гены серотониновых рецепторов.....	43
1.2.2.3 Гены мускариновых рецепторов	47
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	51
2.1 Характеристика анализируемых выборок	51
2.2 Экспериментальные методы	55
2.2.1 Выделение ДНК	55
2.2.2 Генотипирование полиморфных вариантов генов адренергических, глутаматных и мускариновых рецепторов.....	56
2.3 Статистическая обработка результатов	60
2.3.1 Первичная обработка. Ассоциативный анализ	60
2.3.2 Логистическая регрессия. Модели прогнозирования риска. Оценка регуляторного потенциала.....	61
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.....	64
3.1 Социодемографическая, половозрастная и клиническая характеристика групп пациентов.....	64
3.2 Характеристика полиморфных вариантов исследуемых генов	67
3.3 Ассоциативный анализ полиморфных вариантов исследуемых генов с тардивной дискинезией	77
3.3.1 Исследование ассоциаций аллельных вариантов серотониновых рецепторов с тардивной дискинезией	77
3.3.2 Исследование полиморфизма генов мускариновых рецепторов с тардивной дискинезией.....	83

3.3.3 Исследование ассоциаций полиморфных вариантов генов адренергических рецепторов с тардивной дискинезией	86
3.4 Ассоциативный анализ аллельных вариантов генов нейротрансмиссии с орофациальным типом тардивной дискинезии	88
3.4.1 Исследование полиморфизма генов серотониновых рецепторов при орофациальном типе тардивной дискинезии	88
3.4.2 Исследование полиморфизма генов мускариновых рецепторов при орофациальном типе тардивной дискинезии	92
3.4.3 Исследование аллельных вариантов генов адренергических рецепторов при орофациальном типе тардивной дискинезии	95
3.5 Ассоциативный анализ полиморфных вариантов исследуемых генов со смешанным типом тардивной дискинезии.....	95
3.5.1 Ассоциативный анализ генов серотониновых рецепторов для смешанного типа тардивной дискинезии	96
3.5.2 Ассоциативный анализ генов мускариновых рецепторов для смешанного типа тардивной дискинезии	99
3.5.3 Ассоциативный анализ генов адренергических рецепторов для смешанного типа тардивной дискинезии	101
3.6 Ассоциативный анализ аллельных вариантов исследуемых генов между группами пациентов с орофациальным и смешанным типами тардивной дискинезии	102
3.6.1 Ассоциативный анализ генов серотониновых рецепторов между группами орофациального и смешанного типов тардивной дискинезии	102
3.6.2 Ассоциативный анализ генов мускариновых рецепторов между группами орофациального и смешанного типов тардивной дискинезии	106
3.6.3 Ассоциативный анализ генов адренергического рецептора между группами орофациального и смешанного типов тардивной дискинезии	108
3.7 Ассоциативный анализ полиморфных вариантов исследуемых генов и сравнение результатов выборок.....	109
3.8 Построение математической модели прогнозирования риска развития для фенотипа тардивной дискинезии.....	143
3.9 Аннотация биологических путей и молекулярных механизмов.....	150
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	162
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	168
ВЫВОДЫ.....	169
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	171
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	172
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	205

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы и степень разработанности темы

Шизофрения является одним из наиболее сложных психических заболеваний, поскольку характеризуется целым спектром психических нарушений, сочетанием позитивной и негативной симптоматики, прогрессирующей течения, высокой инвалидизацией и многофакторной природой (Тиганов А.С., 1999; Шмуклер А.Б., 2021; Костюк Г.П. и др., 2023; Zai C.C. et al., 2018; Jauhar S., Johnstone M., McKenna P.J., 2022; Cheng Y. et al., 2024). Вопросы этиологии, патогенетических факторов и терапевтической эффективности купирования болезни остаются актуальными (Семке А.В. и др., 2009; Хритинин Д.Ф. и др., 2012; Корнетова Е.Г. и др., 2018; Воронов А.И., Савотин Я.А., 2021; Шмуклер А.Б., 2021; Sacabelos R., 2020; Oskolkova S.N., 2022). Антипсихотические препараты являются основной группой фармакологических средств для лечения шизофрении (Мосолов С.Н., 2012; Сиволап Ю.П., 2019; Huhn M. et al., 2019; Corell C.U., 2020). Помимо основного терапевтического действия они вызывают ряд побочных эффектов, которые приводят к социальной стигматизации, существенно снижают качество жизни пациента и отрицательно сказываются на эффективности терапии (Цыганков Б.Д., Агасарян Э.Г., 2006; Краснов В.Н., Гурович И.Я., Мосолов С.Н., 2007; Иванов М.В., 2014; Сюняков Т.С., 2021; Малин Д.И., Рывкин П.В., Булатова Д.Р., 2023; Медведев В.Э., 2023; Dilks S. et al., 2019; Rekhi G., Tay J., Lee J. 2022).

Поздняя (тардивная) дискинезия (ТД) – это серьёзный и потенциально необратимый побочный эффект длительного воздействия антипсихотиков, характеризующийся непроизвольными движениями туловища, конечностей и орофациальных мышц (Корнетова Е.Г. и др., 2014; Lerer B. et al., 2005; Hauser R.A. et al., 2020; Takeuchi H., Mori Y., Tsutsumi Y., 2022; Szalisznyó K., Silverstein D.N., 2023). К развитию ТД наиболее часто приводит длительное применение конвенциональных антипсихотиков (галоперидол, аминазин и др.) (Остроумова Т.М. и др., 2020; Захаров Д.В., Буряк Ю.В., Михайлов В.А.,

2022; Al Hadithy A.F.Y. et al., 2009). На протяжении десятилетий проводятся исследования по изучению распространенности ТД. Один из первых метаанализов, включающий 39 187 субъектов из 76 исследований, показал, что общая распространенность ТД составляет около 24.2% (Yassa R., Ananth J., 1981; Yassa R., Jeste D.V., 1992). В 2017 году зарубежными исследователями был проведен метаанализ (Carbon M. et al., 2017), в который было включено 41 научное исследование, с суммарным количеством пациентов около 11 тысяч человек, получавших терапию нейролептиками, по результатам которого было установлено, что средняя частота встречаемости ТД составляет 25.3%. Частота встречаемости ТД на фоне применения конвенциональных антипсихотиков составляет 30%, при этом зарубежные авторы приводят также высокие цифры (20%) встречаемости ТД и у пациентов на фоне терапии антипсихотиками второго поколения (Carbon M. et al., 2017). В более поздних исследованиях было установлено, что у 32% пациентов с шизофренией, получающих конвенциональные антипсихотики, наблюдаются такие двигательные побочные эффекты, как ТД (Tammenmaa-Aho I. et al., 2018). Систематический обзор и метаанализ, проведенный Т. Ali et al. (2021) по экстрапирамидным побочным эффектам, вызванным антипсихотиками, продемонстрировал, что рассчитанная совокупная распространенность экстрапирамидных эффектов, наблюдающиеся среди пациентов, принимающих антипсихотические препараты, составляла 37%. В частности, распространенность паркинсонизма, акатизии и поздней дискинезии, вызванных антипсихотическими препаратами, составила 20%, 11% и 7% соответственно (Ali T. et al., 2021).

Согласно литературным данным отечественных исследователей, в России конвенциональные антипсихотические препараты, используемые для длительного применения, назначаются подавляющему большинству пациентов с шизофренией (около 70–80%), в связи с чем симптоматика двигательных побочных эффектов наблюдается у 20–30% пациентов (Краснов В.Н., Гурович И.Я., Мосолов С.Н., 2007; Быков Ю.В., Беккер Р.А., 2022). Кроме того, существуют данные по применению антипсихотиков второго поколе-

ния, которые показывают, что несмотря на пониженную частоту развития ТД, по сравнению с конвенциональными антипсихотиками, проблема риска развития ТД также сохраняется (Carbon M. et al., 2018; Alhamoud A.H. et al., 2022; Misawa F., Fujii Y., Takeuchi H., 2022; Rokon A.E. et al., 2022). В связи с этим, проблема нежелательных двигательных реакций у больных шизофренией в России имеет важное социальное значение и обуславливает необходимость исследований.

На развитие ТД может оказывать влияние ряд факторов, в том числе возраст, пол, этническая принадлежность, продолжительность воздействия антипсихотиков и другое (McEvoy J. et al., 2019; Bezard E., 2020; Punctaichira T.J. et al., 2020; Yee M., Espiridion E.D., Gurski J., 2020). В литературе представлены патофизиологические гипотезы ТД, однако ни одна из них не была признана достаточно убедительной. Рассматривается ряд биологических механизмов, лежащих в основе патофизиологии ТД, включая серотонинергическую и дофаминергическую дисфункции, недостаточность гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), глутаматную эксайтотоксичность, нарушения антиоксидантной защиты и др. (Бойко А.С., 2004; Быков Ю.В., Беккер Р.А., 2023; Andreassen O.A., Jorgensen H.A., 1994, 2000; Tsai G., 1998; Loonen A.J., Ivanova S.A., 2013; Frei K., 2019; Caroff S.N., 2022; Takeuchi H., Mori Y., Tsutsumi Y., 2022; Badarny S., Nassar R., Badarny Y., 2023; Baminawatta A., Correll C.U., 2023; Loonen A., 2023; Rissardo J.P. et al., 2023; Uludag K. et al., 2023).

Генетическая составляющая вносит существенный вклад в развитие неблагоприятных реакций организма человека на лекарственные соединения (Сычев Д.А. и др., 2006; Кукес В.Г. и др., 2007; Насырова Р.Ф. и др., 2015; Федоренко О.Ю. и др., 2017; Иванова С.А. и др., 2018; Кибитов А.О. и др., 2018; Кибитов А.О., Рукавишников Г.В., Мазо Г.Э., Крупицкий Е.М., 2020; Гареева А.Э. и др., 2021; Teng Y., 2023). Патогенез ТД и экстрапирамидных двигательных расстройств в целом недостаточно изучен, однако уже убедительно продемонстрировано участие генетических факторов (Иванова С.А. и

др., 2015; Кирничная К.А. и др., 2015; Вайман Е.Э., Шнайдер Н.А., Незнанов Н.Г., Насырова Р.Ф., 2020; Шнайдер Н.А. и др., 2022; Segman R.H. et al., 1999, 2001; Frei K., 2019; Zai C.C. [et al.], 2018; Ward K.M., Citrome L., 2018; Loonen A.J.M, Wilffert B., Ivanova S.A., 2019; Ayyagari R. et al., 2020; Levchenko A. [et al.], 2021; Vaiman E.E., Shnayder N.A., Novitsky M.A. et al., 2021). Литературные данные демонстрируют их несомненное значение в развитии и течении ТД (Федоренко О.Ю., Иванова С.А., Корнетова Е.Г., 2023; Lee H.J., Kang S.G., 2011; Frei K., 2019; Islam F. et al., 2021; Lim K. et al., 2021). В связи с тем, что генетическая компонента вносит значимый вклад до 25% (Frei K., 2019) в развитие нежелательных реакций организма на терапию, дальнейшее развитие в XXI веке получили фармакогенетические исследования, которые связаны с изучением полиморфных вариантов генов, кодирующих ферменты метаболизма антипсихотиков, генов-мишеней действия антипсихотических препаратов и генов, которые могут быть потенциально вовлечены в патогенетические механизмы ТД (Zai C.C. et al., 2019; Lim K. et al., 2021; Fedorenko O.Yu. et al., 2022).

В течение двух последних десятилетий были проведены исследования множества генов-кандидатов (Ivanova S.A. et al., 2012, 2015, 2016; Fedorenko O.Y. et al., 2014; Miura I. et al., 2014; MacNeil R.R., Muller D.J., 2016; Lanning R. et al., 2017; Kanahara N., Nakata Y., Iyo M., 2020; Maes M.S. et al., 2021). Активно исследуются гены, белковые продукты которых влияют на фармакодинамику лекарственных препаратов. Так, например, существуют исследования, которые показывают ассоциации между полиморфными вариантами генов системы цитохромов, гена белка множественной лекарственной устойчивости в отношении их влияния на фармакодинамику лекарств (Ellingrod V.L. et al., 2002; Takao T. et al., 2006; Lee H.J., Kang S.G., 2011; Naumovska Z. et al., 2015; Ivanova S.A. et al., 2016; Meltzer H.Y., 2017). Направление по разработке эффективных методов для развития индивидуализированной фармакотерапии является приоритетным и будет способствовать улучшению качества жизни пациентов (Кибитов А.О., 2018; Сычев Д.А., 2019; Waln O.,

Jankovic J., 2013; Tenback D.E., Bakker P.R., van Harten P.N., 2015; Uludag K., 2023).

При исследовании патогенеза ТД, в большей степени изучены гены дофаминергической и серотонинергической систем (Meltzer H.Y., 2017). При этом работы по изучению генов адренергических и мускариновых рецепторов представлены единичными и противоречивыми исследованиями (Cho C.H., Lee H.J., 2013; Levesque C. et al., 2017; Boiko A.S. et al., 2019).

Фенотипически ТД представлена двумя клиническими формами: орофациальной и лимботранкальной, и гипотетически каждая из этих форм может иметь свои генетические особенности. Ряд авторов, применяя синдромальный подход, отдельно выделяют сочетанный или комбинированный подтип ТД (Корнетова Е.Г. и др., 2015). В исследовании Al Hadithy et al., при изучении Ser9Gly (*DRD3*) и Cys23Ser (*HTR2C*) показана ассоциация для лимботранкального типа ТД (Al Hadithy A.F.Y. et al., 2009, 2010). Также в другом исследовании, проведенном на мышах, было показано протективное действие фитоканнабиноидов в отношении орофациального типа ТД (Sonego A.B., Prado D.D.S., Guimarães F.S., 2021). В работе Punchaichira T.J. et al. была выявлена ассоциация полиморфного варианта гена, участвующего в дофаминовой нейротрансмиссии и кальций-зависимом сигнальном пути с орофациальным и лимботранкальным фенотипами (Punchaichira T.J. et al., 2023). В целом, в отношении фармакогенетических факторов различных типов дискинезий, исследования практически отсутствуют.

В настоящее время генетические исследования развития лекарственно-индуцированной ТД имеют ряд ограничений: малые по объему выборки пациентов, что связано с биоэтическими проблемами участия больных с тяжелыми психическими нарушениями; меньшее применение конвенциональных антипсихотиков в сравнении с антипсихотиками второго поколения в высокоразвитых странах. В основном общие выборки пациентов в исследовании составляют: 193 больных хронической шизофренией (Lu J.Y. et al., 2018); 153 европеоидных больных шизофренией (Zai C.C. et al., 2016, 2017); 178 евро-

пеоидных больных шизофренией (Lanning R. et al., 2017); 70 европеоидных больных шизофренией (Koola M.M. et al., 2014); 217 больных с хронической шизофренией (Zai C.C. et al., 2013); 280 корейских больных шизофренией (Kim I.S. et al., 2012; Kang S.G. et al., 2013; Son W.Y. et al., 2014); 136 европеоидных пациентов, из которых у 59 наблюдалась ТД (Maes M.S. et al., 2021); 76 пациентов индийской национальности с ТД и 95 пациентов без ТД (Punchaichira T.J. et al., 2023); 216 китайских пациентов, включающих 59 пациентов с ТД и 157 с отсутствием ТД (Jiang Q. et al., 2023; Lu C. et al., 2023; Chi J. et al., 2024). В зарубежном исследовании 2012 года анализировались гены *PPP1R1B*, *BDNF*, *DRD3*, *DRD2*, *HTR2A*, *HTR2C*, *COMT*, *MnSOD*, *CYP1A2* и *RGS2* у 168 пациентов с шизофренией на наличие или отсутствие ассоциаций с ТД. Авторы получили отрицательные результаты, однако подтвердили тезис о необходимости формирования крупных выборок для последующих исследований в данной тематике (Bakker P.R. et al., 2012).

Фармакогенетические исследования ТД необходимы для определения генетических механизмов аномальных дискинетических движений и двигательных расстройств в целом (Lee H.J., Kang S.G., 2011; Caroff S.N. et al., 2021). Идентификация генетических особенностей развития ТД позволит осуществлять персонализированное лечение, в том числе на основе математического прогнозирования и применения искусственного интеллекта (Ozdemir V. et al., 2006; Sonogo A.B., Prado D.D.S., Guimarães F.S., 2021; Uludag K., 2023).

На данный момент не существует методов, которые помогли бы предотвратить или отсрочить манифестацию ТД. Данный факт подтверждает актуальность проблемы прогнозирования риска развития ТД при назначении антипсихотической терапии.

Таким образом, в настоящий момент остро обозначена проблема изучения механизмов ТД и индивидуальной терапевтической стратегии, основанной на оценке генетических факторов с учетом и других факторов риска. Решение этой проблемы позволит улучшить эффективность терапии и каче-

ство жизни пациентов (Kane J.M., Correll C.U., 2010; Lugg W., 2021; Caroff S.N. et al., 2021; Röpke J. et al., 2021; Sonogo A.B., Prado D.D.S., Guimarães F.S., 2021).

Цель работы: выявить вклад полиморфизма генов адренергических, серотониновых и мускариновых рецепторов в развитие антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии и её подтипов у больных шизофренией и оценить предикторный потенциал SNP-маркеров.

Задачи исследования:

1. Изучить полиморфизм генов адренергических, серотониновых и мускариновых рецепторов и выявить их гаплотипическую структуру у больных шизофренией европеоидного происхождения Сибирского региона.
2. Выполнить ассоциативный анализ SNP-маркеров и гаплотипов генов адренергических, серотониновых и мускариновых рецепторов с тардивной дискинезией у больных шизофренией.
3. Оценить генетическую структуру подверженности к развитию различных подтипов тардивной дискинезии – орофациального и смешанного, включающего орофациальный и лимботранкальный типы.
4. Провести аннотацию биологических процессов и молекулярных путей белковых продуктов генов значимых для развития тардивной дискинезии и оценить регуляторный потенциал ассоциированных с заболеванием SNP-маркеров.
5. Построить математическую модель оценки риска возникновения тардивной дискинезии у больных шизофренией на основе полиморфных вариантов генов адренергической, серотониновой и мускариновой систем и негенетических факторов.

Научная новизна исследования

Впервые проведено ассоциативное исследование полиморфных вариантов генов адренергических, серотониновых и мускариновых рецепторов как потенциальных генетических предикторов риска развития тардивной дискинезии. Выявлены генетические варианты, вносящие вклад в развитие

тардивной дискинезии и её подтипов у больных шизофренией. Впервые продемонстрированы ассоциации SNP-маркеров и гаплотипов генов, кодирующих *HTR2A*, *HTR2C*, *CHRM2* и *ADRA1A* рецепторы с антипсихотик-индуцированной поздней дискинезией. По результатам анализа подтверждена гипотеза о вовлечённости полиморфных вариантов исследуемых генов в возникновение тардивной дискинезии орофациального и смешанного типов. Полиморфизм гена адренергического рецептора *ADRA1A* связан с развитием смешанного подтипа тардивной дискинезии, характеризующегося коморбидностью орофациальной и лимботранкальной клинических форм.

В результате оценки регуляторного потенциала полиморфных вариантов, показавших статистически значимые ассоциации с тардивной дискинезией, было обнаружено, что основные биологические процессы связаны с химической синаптической передачей и сигнальными серотониновыми рецепторами и G-белками.

Полученные результаты вносят вклад в знания о патогенетических механизмах формирования антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии.

Для прогноза риска возникновения тардивной дискинезии у больных шизофренией рассчитана математическая модель, включающая полиморфные варианты генов адренергической, серотониновой и мускариновой систем, половозрастные и клинические факторы. Данная модель может служить основой создания панели генетических маркеров для фармакогенетического тестирования пациентов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Продemonстрирована роль исследуемых аллельных вариантов генов в патогенезе антипсихотик-индуцированной поздней дискинезии. Новые ассоциативные данные расширяют фундаментальные знания и могут служить основой для дальнейшего исследования молекулярных механизмов развития нежелательных реакций антипсихотической терапии. Разработана компьютерная математическая модель, позволяющая на основе определения поли-

морфных вариантов, оценивать риск возникновения тардивной дискинезии у пациентов с шизофренией, получающих антипсихотическую терапию. Научно-практическая ценность разработанной модели в том, что она расширяет возможности терапевтического подхода, позволяет персонализировать терапию и, в случае повышенного риска, назначать антипсихотические препараты, для которых менее характерны экстрапирамидные побочные эффекты.

Разработано пособие для врачей «Тардивная дискинезия у больных шизофренией: факторы риска и модель прогноза с применением генетического тестирования: Пособие для врачей» (2019). Создана и запатентована «Программа поддержки принятия врачебных решений выбора антипсихотической терапии для лечения больных шизофренией с учётом риска развития тардивной дискинезии» (свидетельство государственной регистрации №2023682918).

Запатентована база данных «Клинические и фармакогенетические характеристики больных шизофренией с тардивной дискинезией» RU 2019620697. База данных может использоваться в научных исследованиях особенностей тардивной дискинезии у пациентов с шизофренией и для прогнозирования риска двигательных нежелательных реакций на основе молекулярно-генетического тестирования.

Полученные результаты могут быть применимы в научно-образовательном процессе при обучении студентов, ординаторов и аспирантов в вузах медицинских и биологических профилей и научно-исследовательских институтах.

Методология и методы исследования

Исследование носило междисциплинарный характер. В исследование были включены представители русской национальности, проживающие в регионе Сибири, находившиеся на стационарном лечении в клиниках НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (г.Томск), ОГБУЗ «Томская клиническая психиатрическая больница» (г.Томск) и ГКУЗ КО «Кемеровская областная клиническая психиатрическая больница» (г.Кемерово). В соответ-

ствии с методологией фармакогенетических работ, исследование носило кросс-секционный характер. Больные шизофренией были разделены на две группы в соответствии с критериями ТД: с тардивной дискинезией и без ТД. Дальнейшее разделение пациентов на подтипы было проведено с использованием синдромального подхода.

Для всех обследуемых лиц было проведено изучение комплекса психометрических и фармакогенетических показателей. Исследование выполнено на базе лаборатории молекулярной генетики и биохимии (руководитель лаборатории – профессор, д-р мед. наук С.А. Иванова) и отделения эндогенных расстройств (руководитель отделения – д-р мед. наук Е.Г. Корнетова) НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (директор – академик РАН, профессор, д-р мед наук Н.А. Бохан).

Основные методы исследования

1. Клинические методы: клинико-психопатологический и психометрический (PANSS – шкала позитивных и негативных синдромов, AIMS – шкала оценки непроизвольных движений) методы. Исследования с использованием медицинской документации (истории болезней, медицинские карты).

2. Лабораторные методы:

2.1. Выделение ДНК из цельной крови.

2.2. Генотипирование 54 полиморфных вариантов 12 генов нейромедиаторных рецепторов проводилось методом ПЦР на амплификаторах StepOnePlus Real-Time PCR System, QuantStudio 5 PCR System Life Technologies (Applied Biosystems, США) и с помощью масс-спектрометра SEQUENOM MassARRAY Analyzer 4 (Agena Bioscience, США).

3. Биоинформационный анализ (Expression atlas, Genotype–Tissue Expression portal, STRING, Gene Ontology, PROMO 3.0.2, dbSNP, Ensembl, GWAS NHGRI–EBI, HuGE Navigator).

4. Методы математической статистики для обработки полученного массива данных.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Полиморфизм генов адренергических, серотониновых и мускариновых рецепторов *HTR2A*, *CHRM2* и *ADRA1A* у больных шизофренией влияет на риск развития лекарственно-индуцированной тардивной дискинезии, орофациального и смешанного подтипов.
2. Полиморфизм гена адренергического рецептора *ADRA1A* связан с развитием смешанного подтипа тардивной дискинезии, характеризующегося коморбидностью орофациальной и лимботранкальной клинических форм.
3. Математическая модель прогноза риска развития тардивной дискинезии у больных шизофренией, включающая полиморфные варианты генов серотониновых, мускариновых и адренергических рецепторов *HTR2A*, *CHRM2* и *ADRA1A*, пол, возраст и длительность заболевания, позволяет прогнозировать течение шизофрении без развития лекарственно-индуцированной тардивной дискинезии.
4. При развитии тардивной дискинезии основными биологическими процессами и молекулярными путями являются «сигнальный путь рецептора серотонина», «химическая синаптическая передача», «сигнальный путь рецептора, связанный с G-белком», «межклеточная передача сигналов» и «ответ на эндогенный раздражитель». Для выявленных в исследовании значимых полиморфных вариантов генов имеются сайты связывания транскрипционных факторов, регулирующих ряд биологических процессов, которые добавляются или исчезают при однонуклеотидных заменах.

Апробация результатов

Степень достоверности результатов, использованных в кандидатской диссертации, адекватна ввиду качественно и количественно исследуемых выборок пациентов. Достаточность объёма определялась в дизайне исследования математически. Использовались современные методы и оборудование для выполнения молекулярно-биологических экспериментов. Обработка результатов производилась с применением актуальных статистических пакетов и языка программирования R.

Полученные результаты исследований были представлены в виде устных и стендовых докладов на конференциях, симпозиумах и конгрессах регионального, всероссийского и международного уровней: 31th ECNP Congress (Barcelona, Spain, 2018), The 11th International Multiconference Bioinformatics Of Genome Regulation And Structure\Systems Biology (BGRS\SB–2018), Biomarkers in psychiatry: identification and future directions: Russian conference with international participation and workshop of junior scientists (Tomsk, 12–13 May, 2016), World Congress of Psychiatric Genetics, (October 11–15, 2021); научно-практической клинической конференции НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (Томск, 18 ноября 2022 г.); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Психиатрическая генетика: современные возможности и перспективы трансляции в клиническую практику» (Санкт-Петербург, 2 декабря 2022 г.); VI международной научно-практической конференции «Новое поколение: достижения и результаты молодых ученых в реализации научных исследований» (Самара, 5 сентября 2023 г.); научно-практической конференции «Биопсихосоциальная парадигма в современной психиатрии: Новые грани и перспективы развития», посвященной 115-летию Томской клинической психиатрической больницы (Томск, 26–27 октября 2023 г.).

Исследования выполнены при поддержке грантов РНФ № 14-35-00023 «Лаборатория фармакогенетических исследований персонализированной терапии психических и нейродегенеративных расстройств» (2014–2016 гг.), РНФ № 17-75-10055 «Фармакогенетика тардивной дискинезии при шизофрении: роль полиморфизмов генов мускариновых, адренергических и глутаматных рецепторов» (2017–2019 гг.) и стипендии Президента РФ для молодых учёных и аспирантов, осуществляющих перспективные научные исследования и разработки по приоритетным направлениям модернизации российской экономики СП–2492.2018.4 (2018–2020 гг.).

Личный вклад автора

Все представленные в диссертации результаты получены лично автором. Автором разработан дизайн исследования, проведен анализ литературы, выполнены все молекулярно-генетические исследования, проведен анализ клинических данных больных шизофренией и статистическая обработка результатов. Клиническая верификация диагнозов, психометрическое обследование и фармакотерапия больных шизофренией осуществлялась врачами-психиатрами. Публикации, представленные в данной работе, были написаны в соавторстве. Роль автора в статьях, где он не являлся первым автором или автором для переписки, обозначена как «выполнение выделения ДНК, генотипирование, статистическая обработка результатов, участие в написании статей».

Объём и структура диссертации

Диссертационная работа построена традиционно и состоит из таких разделов как «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты исследований», «Заключение», «Выводы», списков сокращений, использованной литературы и приложений. Изложение диссертации занимает 207 страниц, включает в себя иллюстративный (графический и схематический) материалы (13 рисунков и 62 таблицы). Список литературы содержит 360 источников литературы, из которых 57 российских и 303 зарубежных.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует шифру специальности 3.1.17 – «Психиатрия и наркология», биологические науки и областям исследования п. №3 – Общие патогенетические основы психической патологии, зависимости от психоактивных веществ и нехимических аддикций. Этиология и факторы риска. Роль нейрофизиологических, нейробиологических, генетических, молекулярно-биологических, иммунологических, токсикологических, патоморфологических, конституциональных, индивидуально психологических, психосоциальных и других факторов в патогенезе, клинике, течении и прогнозе психических и наркологических заболеваний, сексуальных

расстройств и п. №6 – «Терапия психических и наркологических расстройств. Разработка методов прогноза, маркеров безопасности и эффективности психофармакотерапии и немедикаментозных методов лечения».

Публикации

По теме диссертации опубликована 21 научная работа, из которых 14 статей в рецензируемых журналах (в том числе 5 статей в журналах, индексируемых в Web of Science и Scopus, и 8 статей в журналах из списка, рекомендованных ВАК), тезисы в материалах отечественных и зарубежных конференций, пособие для врачей, свидетельство о регистрации программы для ЭВМ и свидетельство о регистрации базы данных.

Глава 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Тардивная дискинезия как побочный эффект антипсихотической терапии: клинические проявления и гипотетические механизмы развития

1.1.1 Общие представления о шизофрении и стратегиях терапии

Шизофрения является сложным психическим заболеванием, зачастую приводящем к инвалидизации. В основном она характеризуется галлюцинациями, бредом, нарушениями коммуникации, снижением мотивации к каким-либо действиям (Rovný R., Besterciová D., Riečanský I., 2020). В настоящее время проблема психических заболеваний, в частности шизофрении, обозначена достаточно хорошо, и вот уже в течение нескольких десятилетий продолжает привлекать внимание учёных. Несмотря на относительно низкий уровень заболеваемости (медианное значение 15.2 человек на 100 000 человек в год) шизофрения является одной из основных проблем психиатрии (Hany M. et al., 2023). Существенным моментом является тот факт, что, во-первых, шизофрения дебютирует в раннем зрелом возрасте, причём возраст дебюта имеет половые различия, и, во-вторых, практически у 70% заболевших, даже при оптимальном лечении, симптоматика может сохраняться или подвергаться флуктуациям (American Psychiatric Association, 2013; Stilo S.A., Murray R.M. 2019).

Шизофрения обычно проявляется в раннем взрослом возрасте или в позднем подростковом возрасте. Мужчины имеют более ранний возраст начала, чем женщины, и также склонны испытывать более серьезную форму болезни с более негативными симптомами и в целом худшим исходом (McCutcheon R.A., Reis Marques T., Howes O.D., 2020; Solmi M. et al., 2022).

Этиология и патогенез шизофрении до сих пор остаются невыясненными, однако у исследователей не вызывает сомнения тот факт, что она является не только мультифакторным заболеванием, но и имеет сильную генетическую компоненту, так как наибольшим фактором риска является поло-

жительный семейный анамнез, а также влияние эпигенетических эффектов, которые опосредуют связь генотип-фенотип.

В последнее время был достигнут определенный прогресс в выявлении генов, повышающих риск развития шизофрении. В 2002 году группа генетиков deCODE в Исландии выявила гаплотип в гене *neuregulin 1* (*NRG1*), который, по-видимому, удваивал риск заболевания, и данные результаты были успешно воспроизведены впоследствии в Шотландии и Уэльсе, Южной Африке и Китае (Nakouarson H., Gulcher J.R., Stefansson K., 2003). Другими генами восприимчивости являются дисбиндин (*DTNBP1*) и *DISC1*. Вероятно, что многие гены риска имеют малый эффект и каждый из них относительно распространен в общей популяции. Заболевшие люди, скорее всего, наследуют несколько генов риска, которые при определенном взаимодействии друг с другом и факторами окружающей среды способны вызвать развитие шизофрении при преодолении некоего критического порога (Шмакова А.А. и др., 2023).

Исследуются не только в отношении шизофрении, но и типов её течения гены, кодирующие транспортеры аминокислот, например *SLC1A2*. Показано, что с непрерывным типом течения шизофрении установлены ассоциации аллельных вариантов rs1042113 и rs12294045 этого гена (Полтавская Е.Г. и др., 2022).

Помимо этого, в отношении шизофрении исследуются гены, которые так или иначе связаны с функционированием рецепторов дофамина. Так, например, в исследовании отечественных авторов, хоть и не было показано в отношении гена *ANKK1* статистически значимых ассоциаций, однако в зарубежной литературе существуют исследования, которые показывают статистически значимые ассоциации (Федоренко О.Ю. и др., 2020; Karimian S.S. et al., 2020; Habibzadeh P. et al., 2021). Также эту связку генов (*DRD/ANKK1*) используют при исследовании синдрома дефицита при шизофрении (Michalczyk A. et al., 2020).

Особый интерес исследователей проявляется и в отношении иммуногенетики шизофрении и иммуновоспалительного профиля (Ветлугина Т.П., 2020; Ключник Т.П. и др., 2021; Малашенкова И.К. и др., 2021; Голимбет В.Е., Ключник Т.П., 2022). Так была установлена роль одного из генов комплекса С4А из генов главного комплекса гистосовместимости, участвующие в функционировании иммунной системы, которая заключается в формировании синапсов и их аномальной элиминации (Голимбет В.Е., 2023; Шмакова А.А. и др., 2023).

Терапевтический арсенал для лечения шизофрении вырос и разнообразился в течение полувека с момента появления хлорпромазина и начала фармакологической эры в психиатрии. За последнее десятилетие большое внимание, уделяемое лечению шизофрении и связанных с ней побочных эффектов, было сосредоточено на новом поколении антипсихотических средств (Rognoni C., Bertolani A., Jommi C., 2021; de Bartolomeis A. et al., 2022; Płaza O. et al., 2022; Sabé M. et al., 2023). Реинтродукция клозапина явилась важным шагом вперед и привела к распространению «атипичных» или антипсихотических препаратов второго поколения, включая рисперидон, оланзапин, кветиапин, zipразидон, сертиндол и зотепин. Считается, что многие антипсихотики второго поколения (атипичные и частичные агонисты дофамина) обладают преимуществами по сравнению с препаратами первого поколения при лечении шизофрении. Однако фармакологические свойства, которые обеспечивают различные терапевтические эффекты антипсихотических препаратов нового поколения, остаются неясными (Torrìsi S.A. et al., 2020). Соответственно, многие клиницисты назначают новые антипсихотики второго поколения в качестве препаратов первой линии для острой и поддерживающей терапии шизофрении. Тем не менее, до сих пор эти преимущества рассматривались как дополнительные и не обязательно существенные. Кроме того, опасения по поводу побочных эффектов, таких как экстрапирамидные расстройства, были дополнены другими неблагоприятными побочными эффектами, включая метаболический синдром (в частности, увеличение веса),

гипергликемию и дислипидемию. В настоящее время наука находится в процессе определения как полных клинических профилей новых лекарств и химических соединений, так и новых подходов к синтезу этих веществ с точки зрения степени их терапевтической эффективности и влияния на исход болезни, включая когнитивные, аффективные, суицидальные, субъективные реакции, социальные и профессиональные функции, экономическую эффективность (Capuzzi E. et al., 2023; Jaśkowska J. et al., 2023; Meyer J.M., Correll C.U., 2023; Villanueva R., 2023). Несмотря на то, что интенсивные исследования новых антипсихотических препаратов привели к более глубокому пониманию их биохимических эффектов, фармакологические механизмы, лежащие в основе их различных терапевтических свойств, остаются неизвестными.

Также, если рассматривать исторический контекст, то можно выделить систематический обзор, посвящённый первичному двигательному фенотипу при шизофрении, в частности (Hirjak D. et al., 2018). Авторы констатируют, что исходно двигательные дисфункции, сопровождавшие шизофрению, были замаскированы при появлении специфических лекарственных препаратов – двигательные дисфункции и экстрапиримидные симптомы были объединены в одну группу, что снизило интерес к ним и, соответственно, уменьшило их значимость (Hirjak D. et al., 2018). Авторы проанализировали исследования, в которых, в качестве исследуемых групп были лица с высокой склонностью к психозам, субъекты с шизотипическими чертами, родственники первой линии относительно пациентов (Hirjak D. et al., 2015). По итогам авторами было выявлено, что исследования нейровизуализации при шизофрении выявили структурные и функциональные нейронные пути, связанные с первичным двигательным фенотипом, которые включают в себя подкорковые структуры, области коры головного мозга, а также цепочки двигательных нейронов (Hirjak D. et al., 2017, 2018).

Препараты для лечения шизофрении, как первого, так и второго поколений, вызывают ряд побочных эффектов, которые влияют как на качество

терапии, так и на качество жизни пациента. Одним из таких побочных эффектов является тардивная дискинезия. Термин «дискинезия» относится к непроизвольным мышечным движениям, которые могут варьироваться от легкого дрожания до неконтролируемых движений всего тела (Cornett E.M. et al., 2017). Поздняя (тардивная) дискинезия (ТД) получила свое название ввиду медленных непроизвольных движений лица, губ, языка, туловища и конечностей. ТД чаще всего встречается у индивидуумов, которые находятся на длительном лечении дофаминергическими антагонистическими препаратами. Общая статистика распространённости данного экстрапирамидного расстройства такова, что встречается у 20%–50% пациентов, принимающих антипсихотики (Waln O., Jankovic J., 2013; Lim K. et al., 2021). Существуют данные, где проводилось сравнение по частоте вызываемых экстрапирамидных эффектов при применении конвенциональных антипсихотиков и антипсихотиков второго поколения, которые свидетельствуют о том, что использование препаратов второго поколения вызывает экстрапирамидные нарушения в два раза реже, чем использование препаратов первого поколения (Никитина А.Ю., Левин О.С., 2021; Федоренко О.Ю., Иванова С.А., Корнетова Е.Г., 2023; Haddad P.M., Das A., Keyhani S., Chaudhry I.B., 2012).

1.1.2 Механизм действия антипсихотических препаратов

Антипсихотические препараты широко используются для лечения шизофрении и входят в основной перечень психофармакологических соединений, применяемых в психиатрии (Owen M.J., Sawa A., Mortensen P.B., 2016; Haddad P.M., Correll C.U., 2018). Шизофрения может проявляться посредством бредовых, кататонических и галлюцинаторных признаков, для устранения которых успешно применяются нейролептики (Ellenbroek B.A., 2012). Как уже было отмечено ранее, существуют конвенциональные и антипсихотики второго поколения (типичные и атипичные соответственно). В современной практической медицине всё чаще используются атипичные нейролептики. Множество пациентов, в период ремиссии, проходят поддержива-

ющий курс терапии нейролептиками. Однако, по сравнению со стандартной терапией, она проводится как сниженными дозами назначаемых антипсихотиков, так и различными препаратами с пролонгирующим действием (Автенюк А.С. и др., 2018; Vasan S., Abdijadid S., 2018).

Через призму клинико-фармакологической активности нейролептиков можно определить несколько детерминирующих параметров. Например, чрезвычайно высокую важность приобретает связь «общего» нейролептического действия (уменьшение выраженности психоза, сдерживание прогрессивности) и исходного подавляющего эффекта (ускоренная локализация галлюцинаторно-бредового или маниакального возбуждения) (Owen M.J., Sawa A., Mortensen P.B., 2016).

Антипсихотическое действие нейролептиков связывают преимущественно с блокадой D2-рецепторов и трансформацией активности дофаминовой трансмиссии, что в свою очередь может обуславливать побочные эффекты из экстрапирамидного спектра, а также гиперпролактинемию (Amato D., Vernon A.C., Papaleo F., 2018). Фармакологическое влияние на разные дофаминовые пути в ЦНС может продуцировать клинические эффекты от блокирования дофаминовых D2-рецепторов. Дофаминергическая нейротрансмиссия является важным компонентом, подавление её в мезолимбическом тракте и вызывает эффект от применения антипсихотика. Экстрапирамидные побочные эффекты возникают, если происходит седация в нигростриальной области, а гиперпролактинемия возникает на фоне угнетения в тубероинфундулярном тракте (Haddad P.M., Correll C.U., 2018). Исследования показали, что у пациентов с шизофренией происходит уменьшение дофаминергической активности в мезокортикальных структурах (Loonen A.J., Ivanova S.A., 2013).

В структурах головного мозга происходит связывание нейролептических препаратов с дофаминовыми D2-рецепторами различными способами (Lau C.I. et al., 2013). Антипсихотические препараты второго поколения обладают пониженным воздействием на нигростриальную систему. Более того, они отличаются селективностью относительно воздействия касательно как

мезолимбической, так и мезокортикальной систем мозга (Brimblecombe K.R., Cragg S.J., 2017). Исследователями также было определено, что антипсихотические препараты второго поколения блокируют и дофаминовые рецепторы, и 5HT₂-серотониновые рецепторы. В механизме действия антипсихотиков второго поколения особая роль принадлежит связи между заблокированными дофаминовыми и серотониновыми рецепторами (Aringhierì S. et al., 2018). Было выяснено, что компенсаторный эффект, проявляющийся в увеличении концентрации дофамина в нигростриальной системе, обусловлен блокированием 5HT₂-серотониновых рецепторов (Inoue R. et al., 2016). Данный факт, в свою очередь, приводит к тому, что эксплицированность двигательных побочных эффектов, вызванной активной способностью антипсихотиков блокировать дофаминовые рецепторы, значительно уменьшается.

Показано, что экстрапирамидная активность сильно варьирует от используемых нейролептиков (Залялова З.А., 2023; Rybakowski J.K. et al., 2014). Способность приводить к возникновению экстрапирамидных побочных эффектов увеличивается в зависимости от химической основы нейролептика; вероятность, что конвенциональные антипсихотики повлекут за своим применением побочные эффекты, возрастает от алифатических к пиперазиновым производным фенотиазина, и к бутиферонам (Pringsheim T. et al., 2018; Walther S., Stegmayer K., 2018).

Однако и антипсихотические препараты второго поколения характеризуются дозозависимым эффектом относительно их роли в дебюте экстрапирамидных расстройств (Dorfman B.J., Jimenez-Shahed J., 2021). Пациенты с шизофренией с обнаруженной резидуальной церебральной органической недостаточностью представляют исключения, поскольку относительно небольшие дозы используемых препаратов могут привести к появлению двигательных побочных эффектов (Sonego A.B., Prado D.D.S., Guimarães F.S., 2021).

Испытания пяти антипсихотических препаратов (галоперидол, амисульприд, оланзапин, кветиапин и zipрасидон) при первом эпизоде шизо-

френии показали, что исходная частота экстрапирамидных симптомов у пациентов была следующей: паркинсонизм – 10,8%, акатизия – 10,0%, дистония – 1,8%, дискинезия – 0,6%. Частота паркинсонизма была выше у пациентов, кратковременно принимавших антипсихотические препараты (≤ 2 недели) по сравнению с пациентами, не принимавшими антипсихотики; положительно коррелировала с интенсивностью отрицательных симптомов и отрицательно с депрессивными симптомами. После одного месяца лечения увеличение паркинсонизма было самым высоким у пациентов, получавших галоперидол (+ 13%), акатизии – у пациентов, получавших зипрасидон (+ 14%), и 10,1% пациентов принимали антихолинергические препараты, чаще всего в группе с галоперидолом (24%). Через год у 60% пациентов уменьшился как паркинсонизм, так и акатизия: частота паркинсонизма составляла 3%, самая высокая в группе галоперидола (9,1%), акатизия составляла 3%, самая высокая в группе кветиапина (7,5%), а 4% пациентов принимали антихолинергические препараты, чаще всего в группе с галоперидолом (10,5%) (Rybakowski J.K. et al., 2014). Полученные результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с первой стадией шизофрении в течение первого года антипсихотического лечения (в данном случае амисульприд, галоперидол в низких дозах, оланзапин, кветиапин и зипрасидон), экстрапирамидные симптомы присутствовали в качестве поддающихся коррекции клинических проблем (Rybakowski J.K. et al., 2014; Dorfman B.J., Jimenez-Shahed J., 2021).

1.1.3 Тардивная дискинезия как наиболее серьезный двигательный нежелательный эффект фармакотерапии

ТД занимает особое положение среди побочных эффектов нейролептиков (Rakesh G. et al., 2017). В диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам пятого издания (DSM-V) классифицируют ТД как расстройство движения, вызванное лекарствами, которое может развиваться после краткосрочного и долгосрочного использования лекарств, а также после прекращения, изменения или сокращения количества лекарств

(American Psychiatric Association, 2013). Во всех случаях данный побочный эффект должен сохраняться как минимум в течение 1 месяца после прекращения приема лекарств для точной постановки диагноза. Хотя определение ТД, содержащееся в DSM-V, полезно для диагностики, связанной с дофаминовыми антагонистами, это определение не соответствует более широкому спектру лекарственных средств, которые также могут способствовать появлению ТД (Meltzer H.Y., 2013).

Впервые ТД, как непреднамеренное двигательное расстройство, была описана Schönecker (Schönecker M., 1957) всего через 5 лет после введения в психиатрическую практику антипсихотического лечения фенотиазинами (Mackay A.V.P., 1982; Caroff S.N., Ungvari G.S., Cunningham Owens D.G., 2018). Позднее возникновение ТД во время лечения фенотиазином было впервые отмечено коллективом исследователей Sigwald (Sigwald J. et al., 1959), а введение термина «поздняя дискинезия» относится к Faurbye (Faurbye A. et al., 1964). С тех пор было проведено множество исследований и опубликовано множество статей, исследующих эпидемиологию, клиническую феноменологию, профилактику, лечение и/или патогенетический механизм этого двигательного расстройства, включая несколько обзорных статей в фармакогеномике (Lanning R.K., Zai C.C., Müller D.J., 2016; Zai C.C. et al., 2018; McEvoy J.P., 2020; Caroff S.N. et al., 2021; Guimarães F.S., 2021; Lim K. et al., 2021; Maes M.S. et al., 2021; Sonogo A.B., Prado D.D.S., Röpke J. et al., 2021).

ТД характеризуется произвольными повторяющимися движениями, которые обычно бывают резкими и нерегулярными по своей природе (Loonen A.J., van Praag H.M., 2007). Движения могут затрагивать язык, губы и челюсть, а также лоб, веки (мигание), нижнюю часть лица и горло (орофациальная дискинезия); шею, туловище (раскачивающиеся движения), также могут быстро повторно сокращаться верхние и нижние конечности (периферическая или лимботранкальная дискинезия). При вовлечении диафрагмы и межреберных мышц дискинетические движения приводят к урчащим, хра-

пящим, стонущим, шмыгающим шумам (респираторная дискинезия) (Tenback D.E., Bakker P.R., van Harten P.N., 2015). Этот последний тип обычно не рассматривается в эпидемиологических или лечебных исследованиях. В самом начале исследования было предложено представление о ТД как о гиперкинезе хореиформного типа, который вовлекает как язык, так и всю орофациальную область. Это следует считать «классической» ТД (Waln O., Jankovic J., 2013).

Клиническая картина и течение ТД не определены однозначно. У пациентов, получающих антипсихотические препараты, могут одновременно с ТД возникать некоторые другие экстрапирамидные расстройства (Loonen A.J.M. et al., 2000; Loonen A.J.M. et al., 2001). Эти двигательные расстройства могут также иметь позднее течение и часто сопровождают ТД, что может затруднять правильную диагностику случаев дискинезии в эпидемиологических исследованиях (Waln O., Jankovic J., 2013; D'Abreu A., Akbar U., Friedman J.H., 2018). Известно, что дискинезия возникает спонтанно, особенно у пожилых людей (Clark G.T., Ram S., 2007), а также у больных шизофренией, не принимающих лекарственные препараты в частности (Pappa S., Dazzan P., 2009), и у их прямых родственников (Koning J.P. et al., 2010). Эта спонтанно возникающая дискинезия может скрывать распространенность истинно вызванных антипсихотиками двигательных расстройств.

Также ряд авторов выделяют позднюю оромандибулярную дискинезию, в которую вовлечена нижняя половина лица. Она вызывается длительным приёмом конвенциональных антипсихотических препаратов, метоклопрамида, а также существуют описанные случаи на фоне приёма селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, что в общем и целом также указывает на блокировку дофаминовых рецепторов в области базальных ганглиев (Чернуха Т.Н., Лихачев С.А., Навоша С.А., 2016).

Развитие ТД ведет к нарушению социальной жизни пациентов, снижению работоспособности, и формированию дополнительной стигматизации пациентов с психическими расстройствами (Корнетова Е.Г. и др., 2014; Van

Hasselt F.M., 2013; Meyer J.M., 2016; Macaluso M., Flynn A., Preskorn S.H., 2017).

По данным зарубежных исследований, частота возникновения поздних дискинезий как побочных эффектов, сопутствующих терапии, находится на отметке в 20–30% от общего числа больных. При этом, для лиц молодого возраста частота составляет 5%; для лиц пожилого возраста, при прочих равных условиях терапии – 25–30% (Loonen A.J., Ivanova S.A., 2013).

Выделяют два типа ТД: если движения затрагивают язык, губы и челюсть, а также лоб, веки (моргание), нижнюю часть лица и горло – это ороральная дискинезия; если же движения затрагивают шею, туловище (качательные движения), а также верхние и нижние конечности демонстрируют быстрые повторяющиеся сокращения – это периферическая или лимбическая дискинезия (Loonen A.J.M., Wilffert B., Ivanova S.A., 2019).

Медикаментозная дискинезия может быть острой, но чаще бывает запоздалой, что означает её отсроченное появление при продолжении лечения. Некоторые другие лекарственно-индуцированные двигательные расстройства также могут иметь запоздалое течение и, более того, ТД часто сопровождается, например, паркинсонизмом или акатизией (Waln O., Jankovic J., 2013; D'Abreu A., Akbar U., Friedman J.H., 2018). Антипсихотические препараты не только могут вызывать этот побочный эффект, но также могут подавлять или маскировать это расстройство (D'Abreu A., Akbar U., Friedman J.H., 2018). В одной из первых статей по ТД, Uhrbrand и Faurbye описали, что у некоторых пациентов дискинезия впервые появилась или даже ухудшилась после отмены препарата (Uhrbrand L., Faurbye A., 1960). Поскольку большинство пациентов нуждаются в длительном антипсихотическом лечении, многие случаи ТД становятся очевидными только после снижения дозы или перехода на меньший уровень дозировки другого препарата (D'Abreu A., Akbar U., Friedman J.H., 2018). Кроме того, поскольку большинство пациентов используют антипсихотики в течение многих лет и полипрагмазия не является редкостью в повседневной практике, нейролептическая нагрузка может прояв-

ляться неконтролируемо (Meyer J.M., 2016). Вышеприведенные факты снижают валидность и надежность исследований, посвященных заболеваемости, распространенности, факторам риска и течению ТД, и поэтому могут снижать значимость вклада генетических факторов, которые могут быть использованы в качестве диагностического маркера для предотвращения или минимизации риска заболевания (Loonen A.J.M., Wilffert B., Ivanova S.A., 2019).

В мета-анализе 41 исследования, с общим числом пациентов более 11 тысяч, было показано, что средняя частота ТД составляет 25,3% (Carbon M. et al., 2017). Частота встречаемости ТД на фоне применения антипсихотических препаратов первого поколения составляет 30%, при этом авторы приводят высокие цифры (20%) встречаемости тардивной дискинезии и у пациентов на фоне терапии антипсихотиками второго поколения.

Также существует статистика по возникновению нежелательных побочных эффектов на фоне приёма антипсихотиков второго поколения (Loughlin A.M. et al., 2019; Caroff S.N. et al., 2020; Citrome L. et al., 2021). Ретроспективное исследование Loughlin A.M. с соавторами проводилось со включением 1314 пациентов, которые получали антипсихотики второго поколения – кветиапин, рисперидон, арипипразол, оланзапин. Показано, что данные пациенты, хоть и принимали антипсихотики второго поколения, однако, в большинстве своём также имели риск развития ТД на уровне 0.8%–1.9%. Несмотря на то, что эта оценка ниже ранее опубликованной, авторы отмечают, что ранние исследования в отношении ТД и её распространённости, отражают картину, характерную для США или же исследования, которые проводились до широкого распространения и внедрения в клиническую практику антипсихотических препаратов второго поколения (Loughlin A.M. et al., 2019). Еще одно исследование, посвящённое ТД у пожилых людей, принимающих антипсихотические препараты, показало, что, во-первых, более старший возраст является более предрасполагающим к развитию ТД; во-вторых, что несмотря на рекомендации назначения антипсихотиков второго поколения, риск развития ТД при их приёме сохраняется на уровне 6%, что

является достаточно большим показателем (Citrome L. et al., 2021). Можно выделить также отечественный научный труд, в котором авторы также указывают, что применение конвенциональных антипсихотиков чаще вызывает ТД на фоне их аффинитета к дофаминовым рецепторам, однако авторы отмечают, что применение антипсихотиков второго поколения не исключает возникновения ТД (Никитина А.Ю., Левин О.С., 2021).

Диагноз ТД ставят в случаях, когда соблюдаются следующие критерии: 1) возникает вследствие длительного (более 3 месяцев) приема нейролептика; 2) стойко сохраняется после отмены препарата (в течение нескольких месяцев или лет) (Marsden C.D., Mindham R.H., Mackay A.V., 1986). Исследователями были выделены несколько отличительных свойств ТД: 1) проявление симптоматики, характерной для ТД, происходит в результате снижения дозировок антипсихотических препаратов, либо их полной отмены; 2) характерное снижение симптомокомплекса, или полное его угасание наблюдается при повторном использовании антипсихотиков, или увеличения их дозировки; 3) усиление симптоматики ТД может быть обусловлено холинолитиками, которые не помогают пациентам с шизофренией (Bashir H.H., Jankovic J., 2020).

1.1.4 Патогенез тардивной дискинезии

Патогенетические процессы до сих пор остаются не выявленными в отношении экстрапирамидных осложнений, и для ранних, и для поздних синдромов. ТД, скорее всего, является результатом нарушения регуляции в так называемых дорсальных экстрапирамидных кортико-стриарно-таламо-кортикальных (КСТК) контурах (Loonen A.J.M., Ivanova S.A., 2013). Контур КСТК, содержащие путамен в качестве стриарной станции входа в базальные ганглии, регулируют интенсивность (амплитуду и скорость) произвольных сокращений мышц. Активность этих контуров КСТК, в свою очередь, в основном регулируется восходящими дофаминергическими нигростриарными нейронами. Однако восходящий серотонинергический вход также модулирует активность контуров КСТК (Loonen A.J.M., Ivanova S.A., 2016). 5-

Гидрокситриптами́н (5-НТ, серотонин) –содержащие волокна, происходящие из ядер верхней части ствола мозга, широко представлены в среднем и переднем мозге (Loonen A.J.M., Ivanova S.A., 2013, 2016). Они тесно связаны, например, с компактной частью черной субстанции, дорсальным полосатым телом и лобной корой головного мозга, рядом со многими другими структурами. Воздействуя на несколько компонентов контуров КСТК, они модулируют свою деятельность. Кроме того, они влияют на активность контуров КСТК косвенно через стриарные интернейроны и модулируя реакцию на стресс (Loonen A.J.M., Ivanova S.A., 2016).

Экстрапирамидные расстройства, подобные ТД, объясняются дисфункцией экстрапирамидной системы. Можно выделить три различных экстрапирамидных отдела, каждый из которых имеет многочисленные параллельные отделы: миндалевидный, вентральный и дорсальный (Loonen A.J.M., Ivanova S.A., 2018; Loonen A.J.M., Ivanova S.A., 2019). Дорсальный экстрапирамидный контур регулирует интенсивность когнитивных и двигательных программ. Вентральный экстрапирамидный контур включает в себя прилежащее ядро и вентральный паллидум и регулирует интенсивность поведения, направленного на поиск вознаграждения и избегание страданий (Loonen A.J.M., Ivanova S.A., 2018; Loonen A.J.M., Ivanova S.A., 2019). Первое деление часто не считается экстрапирамидным контуром, хотя его можно считать первичным (Loonen A.J.M., Ivanova S.A., 2015; Loonen A.J.M., Ivanova S.A., 2016). Экстрапирамидный контур состоит из последовательно соединенных глутаматергических и ГАМК-эргических нейронов. Прямые и косвенные пути начинаются от стриатума через различные типы средних ГАМК-нейронов проекции. Активация непрямого пути в итоге приводит к ограничению амплитуды и скорости, в то время как стимуляция прямого пути усиливает движения. Прямой путь несут возбуждающие рецепторы дофамина 1-го типа, а не прямой путь – ингибирующие 2-го типа. Следовательно, активация дофаминергических нигростриатальных волокон всегда приводит к увеличению кинезов (Loonen A.J.M., Wilffert B., Ivanova S.A., 2019).

При подавлении дофаминергической нейротрансмиссии характерным признаком является возникновение гиперкинеза относительно применения конвенциональных антипсихотиков, блокирующих дофаминовые рецепторы. Последующее увеличение синтеза и высвобождения дофамина является компенсаторной реакцией в ответ на блокаду рецепторов, и в последствии которое способствует непосредственной активации свободных D1-рецепторов, или же гиперчувствительных D2-рецепторов (Vasan S., Padhy R.K., 2023).

Глутаматергическая система занимает особое положение в контексте патогенеза экстрапирамидных синдромов (Бойко А.С., 2014; Fedorenko O. Yu. et al., 2022). ГАМК-эргические нейроны подвергаются эксайтотоксическому воздействию больших количеств высвобожденного глутамата в результате блокирования дофаминовых рецепторов, которые регулируют деятельность глутаматергических кортикостриарных терминалей. Однако чрезмерная активность глутаматергических субталамических нейронов также демонстрирует вредоносное влияние. На фоне этого происходит активация процессов окислительного стресса и развитие дисбаланса в нейротрансмиттерной системе. Нарушение энергетического метаболизма нейронов происходит благодаря такому свойству нейролептиков как липофильность, что даёт им возможность внедряться в клеточные мембраны (Loonen A.J.M., Wilffert B., Ivanova S.A., 2019).

Вероятно, что этот процесс является комплексным, и в него может быть вовлечено множество процессов и механизмов, в том числе и аутоиммунные. Простагландины и воспалительные цитокины играют важную роль в патогенезе психических расстройств, нейродегенеративных заболеваний с двигательными нарушениями, таких как болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона и болезнь Альцгеймера. Влияние антипсихотиков на параметры нейровоспаления может быть как противовоспалительным, так и способствовать усилению или возникновению нового нейровоспаления, существуют различия между типичными и атипичными антипсихотиками в зависимости от их рецепторного профиля. Доза, длительность введения и исходный ба-

ланс воспалительных и противовоспалительных систем также влияют на реакцию нейровоспаления на антипсихотики (Лобачева О.А. и др., 2019; Сахаров А.В. и др., 2021; Voiko A.S et al., 2021). Исследователями было показано, что образование антирецепторных антител со стимулирующим и блокирующим действием возможно в результате аутоимунной деятельности на уровне дофаминовых рецепторов в структуре дофаминовой системы. У пациентов с шизофренией, развивших тардивные двигательные расстройства после длительной антипсихотической терапии, уровни воспалительных и противовоспалительных цитокинов, а также простагландинов в плазме крови значительно отличаются от пациентов без таких расстройств (Быков Ю.В., Беккер Р.А. 2023; Wu Q. et al., 2022).

Ещё одним из направлений исследований ТД является электроэнцефалографическое (ЭЭГ) обследование пациентов с данным двигательным расстройством. Авторы ранних исследований не показали значимых различий, связанных с патологическими изменениям и в ЭЭГ – так или иначе большинство показаний были в пределах нормы или с лёгкими, незначительными отклонениями в пределах нормы исследуемой возрастной группы пациентов с ТД. Также существует исследование, проведённое отечественными авторами с целью сравнительного анализа ЭЭГ между пациентами с шизофренией с ТД и без ТД. Группы пациентов с ТД и без ТД не имели статистически значимых различий в клинических характеристиках между этими группами. Анализ электроэнцефалограммы показал, что у больных шизофренией с ТД были обнаружены аномальные паттерны на ЭЭГ в 68% случаев, в то время как у больных без ТД такие паттерны были обнаружены у 61,5% пациентов. Критерий χ^2 выявил статистически значимые различия по частоте встречаемости эпилептиформных паттернов между группами пациентов – 24% у больных с ТД против 7,7% у больных без ТД, где полученный уровень значимости равен 0.014 (Галкин С.А., Корнетова Е.Г., Бохан Н.А., 2023).

Существует простая классификация симптомов, которые опосредуются антипсихотическими препаратами, блокирующими дофаминовые рецепторы – ранние и поздние (Marsden C.D., Mindham R.H., Mackay A.V., 1986).

Для ранних симптомов характерна манифестация после начала терапии антипсихотиками в период первых нескольких дней или недель. После отмены лекарства, или замены его на антипсихотик второго поколения, они имеют свойство регрессировать. Также они могут выражаться в таких проявлениях как ранний тремор, острая акатизия или острая дистония, или злокачественный нейролептический синдром (Islam F. et al., 2021).

Поздние же симптомы обладают стойкостью, или даже необратимостью, и обнаруживаются в результате долгосрочного лечения антипсихотическими препаратами, обычно более 3 месяцев, или иногда даже через малое время после его отмены. Наиболее вероятно, с точки зрения клинической демонстрации, экстрапирамидные поздние симптомы проявляются как ТД, тремор, тики, паркинсонизм, дистония или акатизия (Lim K. et al., 2021).

Сложности диагностики нейролептических синдромов, а также их терапии обусловлены диверсификацией их клинических проявлений и течения. Главным образом это относится к пациентам в клиниках, для которых нет возможности произвести отмену назначенного нейролептика или снизить его дозировку на почве остроты эндогенного заболевания. В качестве примера можно привести описанный клинический случай, где по данным дифференциальной диагностики у пациента было выявлено, в том числе, сочетание тардивной дискинезии и тардивной оромандибулярной дистонии (Рахим Е.Г. и др., 2021).

Попытка определить биомаркеры, которые могли бы предсказать предрасположенность к развитию ТД у отдельных пациентов, используя эпидемиологические данные в качестве отправной точки не даст плодотворные результаты. Для выяснения возможных фармакологических механизмов, объясняющих патогенез двигательных расстройств или изменяющих интенсив-

ность их симптомов лучше применить данные фармакогенетических исследований.

1.2 Фармакогенетические аспекты антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии при шизофрении, характеристика возможных генов-кандидатов и их полиморфных вариантов

1.2.1 Краткий обзор фармакогенетических исследований ТД

Исследование генов рецепторов или второстепенных мессенджеров, которые метаболизируют лекарственные соединения ферментов, гематоэнцефалического барьера или локусов, предрасполагающих к шизофрении, является главенствующим направлением в фармакогенетических исследованиях (Насырова Р.Ф., Иванов М.В., Незнанов Н.Г., 2015; Kanahara N., Nakata Y., Iyo M., 2020; Islam F. et al., 2021; Lim K. et al., 2021).

Терапевтический эффект антипсихотических препаратов, или их метаболитов, основан на связи с их потенциальными мишенями в ЦНС, главным образом с дофаминовыми и серотониновыми рецепторами. К рецепторам нейротрансмиттеров (адренергическим, гистаминовым, глутаматным, дофаминовым, мускариновым и серотониновым) антипсихотики также имеют аффинитет. Таким образом, фармакодинамические свойства антипсихотиков ответственны как за их терапевтические эффекты, так и за их нежелательные эффекты.

Определение протекторных и предрасполагающих эффектов генотипов и аллелей необходимо как для снижения риска возникновения побочных эффектов, так и для увеличения эффективности действия антипсихотических средств. Зарубежными исследователями были обнаружены гены, белковые продукты которых влияют не только на терапевтический ответ, но и вызывают побочные нежелательные реакции: серотониновых рецепторов, белка множественной лекарственной устойчивости, дофаминовых рецепторов, регуляторы передачи сигналов G-белков, катехол-О-метилтрансферазы, лептина и лептинового рецептора, аполипопротеина E (Lv. Z et al., 2016; Hernandez

G. et al., 2019; Punchaichira T.J. et al., 2020). Однако результаты исследований по фармакогенетике часто бывают противоречивы в силу неоднородности обследованных групп по численному составу, этнической принадлежности и половозрастным характеристикам.

Особенно интенсивно изучался ген дофаминального рецептора *D3* (*DRD3*) в качестве гена кандидата развития ТД (Иванова С.А. и др., 2015; Segman R. et al., 1999; Ozdemir V. et al., 2001; Lerer B. et al., 2002). У человека методом *in situ* гибридизации установлена локализация гена *DRD3* на хромосоме 3q13.3 (Le Coniat M. et al., 1991). Как конвенциональные, так и антипсихотики второго поколения могут быть связаны с помощью дофаминовых *D3*-рецепторов. Однако основной их особенностью, в сравнении с другими дофаминовыми рецепторами, является тот факт, что они располагаются в лимбической области, которая участвует в регуляции эмоций, а также в патогенезе шизофрении (Martinez A. et al., 2021).

По данным некоторых фармакологических исследований двигательная активность подвергается угнетающему воздействию со стороны дофаминовых *D3*-рецепторов. Было показано, что избирательный агонист дофаминального *D3*-рецептора R-(1) 7-ОН-DPAT, при введении в прилежащее ядро мозга крыс, способствует активному ингибированию передвижения (Kling-Petersen T. et al., 1995).

Опубликованы данные об ассоциации различных вариантов генов с орофациальной и лимботранкальной дискинезиями (Al Hadithy A.F.Y. et al., 2009). В данных работах авторы выдвинули гипотезу о вовлечённости аллельных вариантов генов серотонина и дофамина в патогенез ТД и впервые получили статистически значимые результаты в отношении исследуемых вариантов генов *DRD3*, *HTR2A* и *HTR2C* (Ser9Gly, –1438GNA, и Cys23Ser, соответственно). При использовании в статистических расчётах двухкомпонентных моделей и лог-нормальной регрессии было найдено, что исследуемые варианты гена *DRD3* и *HTR2C* ассоциированы с повышенным риском возникновения лимботранкального типа ТД, в то время как аллельные

варианты гена *HTR2A* не показали статистически значимых ассоциаций с подтипами ТД (Al Hadithy A.F.Y. et al., 2009, 2010).

При исследовании дофаминовых рецепторов в отношении патогенеза ТД исследуются и системы, которые являются, в том числе, участниками межклеточных каскадов реакций, запускаемых дофаминовыми рецепторами, например гены *AKT1* и *GSK3B* (Zai C.C. et al., 2008; Park S.W. et al., 2009; Souza R.P. et al., 2010; Levchenko A. et al., 2019). В исследовании Levchenko A. не показано участие данных генов в патогенеза ТД у пациентов с шизофренией (Levchenko A. et al., 2019). Подобных исследований в литературе совсем немного.

Наряду с изучением дофаминовых рецепторов, особый интерес вызывают исследования серотониновых рецепторов. Можно выделить семь типов 5-НТ рецепторов (HTR), большинство из которых имеет несколько подтипов. Все, кроме одного (HTR3), являются рецепторами, связанными с G-белком семейства типа А (Hannon J., Hoyer D., 2008; Loonen A.J.M., Ivanova S.A., 2016). Наиболее изучена роль при ТД генов рецепторов *HTR1A*, *HTR2A* и *HTR2C* (Meltzer H.Y., 2012; Huot P. et al., 2013).

В нескольких фармакогенетических исследованиях эффективности терапии шизофрении было показано, что гены серотонинергической системы связаны с эффективностью терапии клозапином и рисперидоном, а также имеют меньшее влияние на ответ на терапию оланзапином. Показано, что локус –759-СТ гена *5-HT2C* ассоциирован с увеличением веса в ответ на терапию антипсихотиками (Ma X. et al., 2014; Zhang J.P. et al., 2016; Chen Y. et al., 2020).

В исследовании Segman R.H. и соавторов было показано, что частота аллеля Ser, полиморфного варианта Cys23Ser гена серотонинового рецептора 2C-типа *HTR2C*, значимо выше в группе пациентов с ТД (27,2 %), чем в группах пациентов без ТД (14,6 %) и здоровых лиц (14,2 %). Вклад аллелей (гомозиготы ser-ser и гетерозиготы cys-ser) данного гена в манифестацию орофациального типа ТД был показан с помощью множественного регресси-

онного анализа (Segman R.H. et al., 2000; Utsunomiya K. et al., 2012; MacNeil R.R., Müller D.J., 2016).

В более поздних работах представлена информация с отрицательными результатами об ассоциации данных полиморфных вариантов с шизофренией (Li X.N. et al., 2020).

Также активный интерес исследователей сосредоточен вокруг гена катехол-О-метилтрансферазы – *COMT*, который кодирует фермент, ответственный за распад катехоламинов, в том числе дофамина. В исследовании, проведённом на китайской популяции для трёх аллельных вариантов было показано, что суммированные баллы по AIMS статистически значимо выше у носителей генотипа AA варианта rs4680; носители генотипов GC и CC варианта rs4818 имели более высокие баллы по AIMS в отношении оценки орофациальных непреднамеренных движений (Chi J. et al., 2024).

Можно выделить коллектив отечественных исследователей, которые провели изучение и поиск потенциальных генетических мишеней как в отношении шизофрении, так и в отношении ряда побочных эффектов, вызванных антипсихотическими препаратами, включая и ТД (Иванова С.А., 2018; Федоренко О.Ю., Иванова С.А., Корнетова Е.Г., 2023). Были показаны статистически значимые ассоциации полиморфного варианта rs7633291 гена *DRD3* с орофациальным и лимботранкальными типами ТД. Также, при сравнении русской и голландской популяций были показаны значимые результаты в отношении аллельного варианта rs1345423 гена *GRIN2A* в отношении общего фенотипа ТД (Ivanova S.A. et al., 2016). Помимо этого была показана ассоциация ТД с гаплотипом CAT полиморфных вариантов rs1042113, rs10768121 и rs12361171 гена *SLC1A2* (Fedorenko O.Yu. et al., 2022).

В другом фармакогенетическом исследовании изучался полиморфизм гена *ANKK1/DRD2* с тяжестью экстрапирамидных побочных эффектов у пациентов с расстройствами шизофренического спектра, принимающими галоперидол. При этом у пациентов был определен, по гену *CYP2D6*, экстенсивный тип метаболизаторов. Показано, что минорный аллель С связан с более

высокими баллами шкал оценки экстрапирамидных расстройств (BARS и SAS), а также минорный аллель Del –141C Ins/Del связан с более выраженным клиническим буфером по шкале CGI (Kibitov A.A. et al., 2022).

Анализ литературных данных свидетельствует, что до последнего времени, в качестве основных генов-кандидатов ТД, вызванной антипсихотическими препаратами, рассматривались гены дофамин-, серотонин-, ГАМК- и глутаматергического пути (Lee H.J., Kang S.G., 2011; Koning J.P. et al., 2012; Naumovska Z. et al., 2015; Lanning R.K., Zai C.C., Müller D.J., 2016; Meltzer H.Y., 2017; Fedorenko O.Yu. et al., 2019; Teng Y. et al., 2023), в то время как гены других нейромедиаторных рецепторов оставались вне поля зрения исследований.

1.2.2 Гены адренергических, серотониновых и мускариновых рецепторов как потенциальные гены-кандидаты ТД

1.2.2.1 Гены адренергических рецепторов

Адренергическая нейрональная система мозга состоит из нейронов, которые синтезируют норадреналин с клеточными телами в понтинном и мозговом стволе мозга (Loonen A.J.M., 2013; Loonen A.J.M., Ivanova S.A., 2016). Около половины из них локализованы в комплексе locus coeruleus (LC), который на сегодняшний день является наиболее важным адренергическим центром мозга. Хотя некоторые не LC-нейроны могут иннервировать дорсальный стриатум (Speciale S.G. et al., 1978), их количество должно быть небольшим, так как содержание норадреналина в дорсальном стриатуме низкое по сравнению с другими областями переднего мозга (Broch O.J., Marsden S.A., 1972; Speciale S.G. et al., 1978). Обнаружено, что LC-нейроны не иннервируют хвостатое ядро (Room P., Postema F., Korf J., 1981). Вентральный стриатум, в частности оболочечная часть прилежащего ядра, в значительной степени иннервируется адренергическими терминалями, а сердцевинная часть практически лишена норадренергических волокон (Berridge C.W. et al.,

1997). Ранее было описано, что эти адренергические волокна могут играть важную роль в возникновении акатизии (Loonen A.J.M., Stahl S.A., 2011).

Несколько исследований также были посвящены полиморфизму гена *DBH* (Sun H. et al., 2013; Zhou N. et al., 2013; Hui L. et al., 2015; Hui L. et al., 2017), но ни одно из них не показало связи с ТД или её подтипами.

Следует иметь в виду, что вышеприведенные результаты не исключают возможного влияния адренергической системы на тяжесть симптомов ТД. Временное влияние на активность кортикостриатальных, таламостриатальных и/или нигростриатальных нейронов может повлиять на интенсивность дискинезий (Loonen A.J.M., Wilffert B., Ivanova S.A., 2019).

Ген *ADRβ1* (adrenoceptor beta 1) относится к адренергическим рецепторам (подтипы альфа-1, альфа-2, бета-1 и бета-2), которые представляют собой прототипическое семейство гуаниновых нуклеотидсвязывающих регуляторных белковых рецепторов, которые опосредуют физиологические эффекты гормона адреналина и нейромедиатора норадреналина. Бета-1 адренорецепторы преимущественно расположены в сердце. Было показано, что специфические полиморфизмы этого гена влияют на частоту сердечных сокращений в состоянии покоя и могут быть вовлечены в развитие сердечной недостаточности (Gene *ADRβ1*, NCBI Gene Base, 2019). Рецепторы, связанные со следовыми аминами, представляют собой родопсин-подобные рецепторы, связанные с G-белком семейства типа А. Следовые амины участвуют в модуляции нейронных, сердечных и сосудистых функций и потенциально связаны с неврологическими расстройствами, такими как шизофрения и болезнь Паркинсона. Подтип следовых аминов 1, один из наиболее хорошо охарактеризованных на сегодняшний день, активируется следовыми аминами тирамином, фенилэтиламином, октопамином, а также тиронаминами, дофамином и психоактивными веществами. К сожалению, эффекты следовых аминов на передачу сигналов двух гомологичных β-адренергических рецепторов 1 (*ADRB1*) и 2 (*ADRB2*) типов еще подробно не выяснены (Kleinau G. et al.,

2011). Отдельно данный адренергический рецептор не исследовался в отношении ТД и её подтипов.

Ген *ADRA1A* (adrenoceptor alpha 1A), кодирует альфа-1-адренергические рецепторы (альфа-1-AR), которые являются членами суперсемейства G-связанных рецепторов. Они активируют митогенные ответы и регулируют рост и пролиферацию многих клеток. Существует 3 подтипа альфа-1-AR: альфа-1A, -1B и -1D, каждый из которых передает сигнал через G-белки семейства Gq / 11, и разные подтипы демонстрируют разные паттерны активации. Этот ген кодирует альфа-1A-адренергический рецептор. Альтернативный сплайсинг этого гена генерирует четыре варианта транскрипта, которые кодируют четыре разные изоформы с разными С-концами, но имеющие сходные свойства связывания лиганда (Gene *ADRA1A*, NCBI Gene Base, 2019). Адренергические рецепторы альфа-1A (a1A) являются важными мишенями для антипсихотиков второго поколения и могут влиять на клинический исход антипсихотического лечения, включая побочные реакции. Эти рецепторы частично отвечают за контроль над энергетическими процессами и способствуют регуляции тонуса сосудов (Correll C.U., Malhotra A.K., 2004). Было описано, что прямой антагонизм рецепторов a1A способствует подавлению положительной симптоматики и опосредует активацию дофаминовых нейронов, уменьшая чувствительность мезолимбических нейронов к различным проблемам, таким образом связывая эти рецепторы с антипсихотической активностью и связанными с ними экстрапирамидными расстройствами (Svensson T.H., 2003; Ma J., Ye N., Cohen B.M., 2006). Дополнительные данные свидетельствуют о том, что выраженные эффекты клозапина, блокирующие альфа1- и альфа2-адренорецепторы, в целом могут служить для стабилизации нарушенной регуляции дофаминергической системы при шизофрении, позволяя повысить эффективность лечения. (Svensson T.H., 2003; Cahir M., Mawhinney T., King D.J., 2004). Было также описано, что прямой антипсихотический антагонизм адренергических a1A рецепторов увеличивает адипогенез, уменьшает расход энергии и повышает риск увеличения веса

(Basile V.S. et al., 2001). Увеличение рецепторов $\alpha 1A$ связано с повышенным кровяным давлением, тогда как блокирование рецепторов $\alpha 1A$ ослабляет гипертонию и гиперлипидемию (Fajardo N., Deshaies Y., 1998; Reja V., Goodchild A.K., Pilowsky P.M., 2002). Генетическая изменчивость в генах, кодирующих рецептор $\alpha 1A$, может способствовать или влиять на эти эффекты (Clark D.A. et al., 2005; Saiz P.A. et al., 2008; Hohman T.J. et al., 2016). Существуют исследования, которые подтверждают принадлежность полиморфных вариантов гена *ADRA1A* к патогенетическим процессам шизофрении и осложнениями терапии. Коллектив китайских исследователей, во главе с Cheng C. исследовали четыре полиморфизма данного гена адренорецептора с тяжестью метаболического синдрома у пациентов с шизофренией и обнаружили, что носительство варианта Arg347 предрасполагает к более тяжёлому течению метаболических нарушений (Cheng C. et al., 2012). Чуть ранее, в 2008 году, также на китайской популяции были проведены исследования пяти промоторных вариантов гена *ADRA1A* на выборке в 480 пациентов и 480 человек контроля, в котором было показано, что никаких статистически значимых ассоциаций ни при ассоциативном анализе, ни при анализе гаплотипов найдено не было (Huang K. et al., 2008). При поиске более ранних исследований можно упомянуть также исследование 2005 года, в котором учёные провели исследование восьми полиморфных вариантов данного гена, и для двух из них, -563GA и -9625GA, были найдены ассоциации с шизофренией и шизоаффективными расстройствами (Clark D.A. et al., 2005). Единственное исследование конкретно полиморфных вариантов с ТД и её подтипами было проведено в 2008 году, в котором были обнаружены статистически значимые ассоциации, но после применения коррекции на множественные сравнения они стали незначимыми, что не позволило поддержать гипотезу авторов о значимой роли полиморфных вариантов гена данного адренергического рецептора в ожирении, а также других побочных эффектах, вызванных терапией антипсихотическими препаратами (Saiz P.A. et al., 2008).

1.2.2.2 Гены серотониновых рецепторов

Ген *HTR1A* кодирует рецептор, связанный с G-белком, для 5-гидрокситриптамина (серотонина) и принадлежит к подсемейству рецепторов 5-гидрокситриптамина. Серотонин участвует в ряде физиологических процессов и патологических состояний. Инактивация этого гена у мышей приводит к поведению, соответствующему повышенной тревожности и стрессовой реакции (Gene *HTR1A*, NCBI Gene Base, 2021). Исследований данного гена с ТД в научной литературе не представлено.

Ген *HTR2A* кодирует один из рецепторов серотонина, нейромедиатора, выполняющего множество функций. Полиморфизмы в этом гене связаны с предрасположенностью к шизофрении и обсессивно–компульсивным расстройствам, а также с ответом на антидепрессант циталопрам у пациентов с большим депрессивным расстройством (БДР). Пациенты с БДР, у которых также есть мутация в интроне 2 этого гена, демонстрируют значительно сниженный ответ на циталопрам, поскольку этот антидепрессант подавляет экспрессию этого гена (Gene *HTR2A*, NCBI Gene Base, 2021). Результаты исследований в отношении связи данного гена с ТД представлены в литературе. Существуют данные по нескольким выборкам и популяциям, однако они немногочисленны и содержат противоречивые данные. Например, исследование Segman R.H., где была показана ассоциация данного гена с ТД (Segman R.H. et al., 2001). Исследование Basile V.S. также проводилось на пациентах с ТД, однако авторами не было найдено статистически значимых ассоциаций в отношении вклада данного гена в патогенез ТД (Basile V.S. et al., 2001). Коллектив Wilffert B. исследовали гены серотониновых и дофаминовых рецепторов, включая и данный ген, на карибско-африканской популяции. Выявили, что комбинации аллелей серотониновых рецепторов соответствуют более высоким баллам по AIMS. Также данное исследование показывает отчётливую разницу между карибско–африканской выборкой и европеоидной (Wilffert B. et al., 2009). Следует отметить коллектив авторов Hsieh C.J., которые в своём исследовании, на тайваньской популяции, продемонстрировали

ассоциации генотипов с пониженным риском развития ТД (Hsieh C.J. et al., 2011).

Продукт гена *HTR3A* принадлежит к суперсемейству рецепторов лиганд-зависимых ионных каналов. Этот ген кодирует субъединицу А рецептора типа 3 для 5-гидрокситриптамина, биогенного гормона, который функционирует как нейротрансмиттер, гормон и митоген. Этот рецептор вызывает быстрые деполяризующие реакции в нейронах после активации. Гетеромерная комбинация субъединиц А и В необходима для обеспечения полных функциональных характеристик этого рецептора, иначе рецепторы имеют очень низкие проводимость и амплитуду ответа. Были идентифицированы транскрипты, которые кодируют различные изоформы белка (Gene *HTR3A*, NCBI Gene Base, 2021). Существуют единичные исследования в отношении данного гена и его вклада в патогенез ТД. Так исследование на корейской популяции не подтвердило вклад данного гена в патогенез ТД (Kang S.G. et al., 2013).

Белок, кодируемый *HTR1B* безинтронным геном, представляет собой рецептор серотонина (5-гидрокситриптамина), связанный с G-белком. Связывание лиганда активирует вторичные мессенджеры, которые ингибируют активность аденилатциклазы и регулируют высвобождение серотонина, дофамина и ацетилхолина в головном мозге. Кодируемый белок, предположительно, может осуществлять вклад в нервно-психические расстройства и поэтому часто является мишенью антидепрессантов и иных психотерапевтических препаратов (Gene *HTR1B*, NCBI Gene Base, 2021). Данный ген не исследовался в отношении вклада в патогенез ТД.

Продукт гена *HTR3B* принадлежит к суперсемейству рецепторов лиганд-зависимых ионных каналов. Этот ген кодирует субъединицу В рецептора типа 3 для 5-гидрокситриптамина. Этот рецептор вызывает быстрые деполяризующие реакции в нейронах после активации. Он не функционирует как гомомерный комплекс, но пентагетеромерный комплекс с субъединицей А (*HTR3A*) отображает полные функциональные характеристики этого рецеп-

тора (Gene *HTR3B*, NCBI Gene Base, 2021). В отношении данного гена в литературе также отсутствуют данные по исследованиям с ТД.

Ген *HTR6* кодирует белок, принадлежащий к семейству белков, связанных с семьей трансмембранными G-белками рецепторов. Кодируемый белок соединяется с альфа-субъединицей Gs и стимулирует аденилатциклазу для активации циклического АМФ-зависимого сигнального пути. Считается, что этот рецептор регулирует передачу холинергических нейронов в головном мозге. Некоторые антидепрессанты и нейролептики обладают высоким сродством к этому рецептору (Gene *HTR6*, NCBI Gene Base, 2021). По литературным данным существуют единичные исследования данного гена, одно из которых было проведено на японской популяции, не подтвердившее вклад данного гена в патогенез ТД (Ohmori O. et al., 2002).

Серотонин представляет собой моноаминовый нейромедиатор, действие которого опосредовано не менее 13 рецепторов. Они связаны с G-белком семейства типа A, которое включает моноаминовые рецепторы и комбинацию лиганд-управляемых ионных каналов (Hannon J., Hoyer D., 2008). 5-HT_{1A} представляет собой постсинаптический рецептор в лимбических структурах переднего мозга и соматодендритный ауторецептор 5-HT нейронов ядер шва. 5-HT_{1A} также экспрессируется холинергическими нейронами головного мозга и желудочно-кишечного тракта, ингибирует возбуждение нейронов и высвобождение нейротрансмиттеров через связанные с Gi / o-белком K⁺ каналы (каналы GIRK) (Hannon J., Hoyer D., 2008). Рецепторы типа 5-HT₂ широко распространены в головном мозге (Leysen J.E., 2004), но также играют важную роль в сократимости сосудов (5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}), моторной функции толстой кишки (5-HT_{2B}) и мочеиспускании (5-HT_{2C}). (Hannon J., Hoyer D., 2008; Lychkova A.É., 2013; Matsumoto–Miyai K., Yoshizumi M., Kawatani M., 2015; Loonen A.J.M., Ivanova S.A., 2016, 2018; Padhariya K. et al., 2017). Подтипы 5-HT₂ связаны с Gq / 11, который увеличивает уровни инозитол-1,4,5-трифосфата и способствует деполяризации нейронов, но из-за активации ГАМК-ергических интернейронов часто инги-

бирует их мишени (Loonen A.J.M., Ivanova S.A., 2016). Характеристикой 5-HT_{2C} (и, в меньшей степени, 5-HT_{2A}) является конститутивная активность, которая позволяет клозапину оказывать обратные агонистические эффекты (Aloyo V.J. et al., 2009). Подтипы 5-HT₃ экспрессируются центральными и периферическими нейронами, где они вызывают быструю деполяризацию / реполяризацию путем открытия неселективных катионных каналов (Hannon J., Hoyer D., 2008). 5-HT₃ в нижней части ствола мозга состоит из субъединиц 5-HT_{3A}, тогда как подтипы 5-HT₃ на периферических (вегетативных и соматосенсорных) нейронах оказывают глубокое влияние на сердечно-сосудистую систему и регулируют моторику и секрецию во всей желудочно-кишечной системе. Этот периферический 5-HT₃ состоит из гетеромерной комбинации субъединиц 5-HT_{3A} и 5-HT_{3B} (Hannon J., Hoyer D., 2008).

Несколько генов HTR участвуют в регуляции метаболического гомеостаза, включая *HTR1B*, *HTR1F*, *HTR2A / 2C*, *HTR3* и *HTR6* (Namkung J., Kim H., Park S., 2015; Voigt J.P., Fink H., 2015; Wyler S.C. et al., 2017). Поскольку у метаболического синдрома есть значительный генетический компонент (Stančáková A., Laakso M., 2014; Karunakaran S., Clee S.M., 2018), гены, кодирующие эти рецепторы 5-HT, могут считаться хорошими кандидатами для исследований генетических ассоциаций, особенно направленных на изучение молекулярного механизма, ответственного за увеличение веса, вызванное лекарствами. Чаще всего изучаются однонуклеотидные полиморфизмы генов *HTR2A* и *HTR2C*, поскольку считается, что влияние антипсихотиков второго поколения на гипоталамический 5-HT_{2A / 2C}, в частности, способствует увеличению веса, вызванному приемом лекарств (Kroeze W.K. et al., 2003; Panariello F., De Luca V., de Bartolomeis A., 2011; Ballon J.S. et al., 2014; Namkung J., Kim H., Park S., 2015). Более того, полиморфные варианты гена *HTR2A* связаны с более высоким индексом массы тела (ИМТ) (Li P. et al., 2014), большей окружностью талии и другими компонентами метаболического синдрома (Halder I. et al., 2007). Однонуклеотидный полиморфизм гена *HTR2C* также связан с ожирением, увеличением веса и ИМТ (Yuan X. et al.,

2000; Opgen-Rhein C. et al., 2010; Chen C. et al., 2013). В исследовании Yuan et al. (2000) было идентифицировано несколько гаплотипов промоторной области *HTR2C*, ассоциированных с ожирением и диабетом. Фармакогенетическое исследование других генов серотонинергической системы (*HTR3A*, *HTR3B*) не выявило ассоциации с увеличением веса, вызванным антипсихотиками (Zai C.C. et al., 2016).

Изучение ассоциации функциональных генетических вариантов с конкретными клиническими явлениями может быть использовано для выяснения их основы (Loonen A.J.M., Wilffert B., Ivanova S.A., 2019).

1.2.2.3 Гены мускариновых рецепторов

Гены *CHRM1* (cholinergic receptor muscarinic 1), *CHRM2* (cholinergic receptor muscarinic 2), *CHRM4* (cholinergic receptor muscarinic 4) относятся к мускариновым холинергическим рецепторам, которые принадлежат к большому семейству рецепторов, связанных с G-белком. Функциональное разнообразие этих рецепторов определяется связыванием ацетилхолина и включает клеточные ответы, такие как ингибирование аденилатциклазы, дегенерация фосфоинозитидов и опосредование калиевых каналов. Мускариновые рецепторы влияют на многие эффекты ацетилхолина в центральной и периферической нервной системе. Мускариновый холинергический рецептор 1 участвует в опосредовании вагусно-индуцированного бронхоспазма и в кислотной секреции желудочно-кишечного тракта; ген, кодирующий этот рецептор, локализован в 11q13. Мускариновый холинергический рецептор 2 участвует в опосредовании брадикардии и снижении сократимости сердца. Несколько вариантов транскрипта были описаны для этого гена (Gene *CHRM1*, NCBI Gene Base, 2021; Gene *CHRM2*, NCBI Gene Base, 2021; Gene *CHRM4*, NCBI Gene Base, 2021).

Холинергические интернейроны составляют лишь около 1–2% всех стриатальных нервных клеток, но тем не менее они превращают стриатум в наиболее обогащенную ацетилхолином структуру ЦНС. Эти гигантские ас-

пиновые интернейроны, вероятно, соответствуют тонически активным нейронам, идентифицированным по записям *in vivo* в путамене приматов (Deffains M., Bergman H., 2015; Apicella P., 2017). Это означает, что нейроны проявляют спонтанную активность, при которой базальная активность может повышаться и понижаться с помощью синаптического ввода. Холинергические интернейроны широко разветвляются и широко распространяются по всему ганглию (Lim S.A., Kang U.J., McGehee D.S., 2014). Хотя и стриосомы, и матрица содержат эти нейроны, они распределены неравномерно и могут по-разному реагировать на специфический ввод (Inoue R. et al., 2016; Brimblecombe K.R., Cragg S.J., 2017). Ацетилхолин стимулирует как стриальные никотиновые, так и мускариновые рецепторы.

Мускариновые рецепторы более широко распространены и могут быть разделены на возбуждающие рецепторы класса M1 (M1, M3, M5) и ингибиторные рецепторы класса M2 (M2, M4) (Goldberg J.A., Ding J.B., Surmeier D.J., 2012; Lim S.A., Kang U.J., McGehee D.S., 2014). Блокирование этих мускариновых рецепторов неселективно с помощью антихолинергических препаратов, таких как тригексифенидил (циклодол) (Bolden C., Cusack B., Richelson E., 1992), является обычной процедурой при лечении вызванного антипсихотическими препаратами паркинсонизма и дистонии. Однако сопутствующее профилактическое антихолинергическое лечение экстрапирамидных побочных эффектов считается одним из факторов риска развития ТД (Jankelowitz S.K., 2013), хотя Altamura A.C. не обнаружили значительной связи между употреблением антихолинергических препаратов и распространенностью ТД. С другой стороны, некоторые исследования предполагают улучшение ТД с прекращением приема антихолинергических препаратов (Altamura A.C., Cavallaro R., Regazzetti M.G., 1990; Desmarais J.E., Beauclair L., Margolese H.C., 2012).

Функционирование средних шипиковых нейронов регулируется посредством связывания мускариновых рецепторов; данные показывают, что средние шипиковые нейроны экспрессируют никотиновые рецепторы только

в очень ограниченной степени (Abudukeyoumu N. et al., 2019). Имеются данные о том, что холинергические интернейроны по-разному влияют на средние шипиковые нейроны прямого и непрямого пути из-за различий в их переносчиках, возбуждающих M1 и ингибирующих рецепторов M4 (Bernard V., Normand E., Bloch B., 1992; Santiago M.P., Potter L.T., 2001; Yan Z., Flores-Hernandez J., Surmeier D.J., 2001). Средние шипиковые нейроны как прямого, так и непрямого пути несут оба типа мускариновых рецепторов, хотя рецепторы M1 распределены одинаково, ингибиторные рецепторы M4 гораздо более распространены в средних шипиковых нейронах прямого пути. M2-рецепторы являются преимущественно мускариновыми ауторецепторами (Hersch S.M. et al., 1994). Также ГАМК-ергические интернейроны ингибируются через рецепторы M2 (Hersch S.M. et al., 1994). То же самое относится к таламостриатальным и кортикостриатальным глутаматергическим терминалям. Однако эти глутаматергические терминали могут, как и дофаминергические терминали, также стимулироваться никотиновыми рецепторами (Hersch S.M. et al., 1994). То же самое верно для нескольких типов стриатальных ГАМК-ергических интернейронов, которые, однако, могут также получать холинергический вклад от волокон, происходящих из ствола мозга (Tepper J.M. et al., 2018).

Ингибирование мускариновых рецепторов было связано с различными нервно-психическими расстройствами, включая делирий (Hsieh T.T. et al., 2008; Campbell N. et al., 2009), деменцию (Campbell N. et al., 2009; Jiang S. et al., 2014), депрессию (Drevets W.C., Zarate C.A., Jr, Furey M.L., 2013; Jeon W.J. et al., 2015), биполярное расстройство (Jeon W.J. et al. 2015; Van Enkhuizen J. et al., 2015) и шизофрению (McKinzie D.L., Bymaster F.P., 2012). В частности, было обнаружено, что генный полиморфизм в рецепторе M1 (*CHRM1*) связан с психиатрическими симптомами и когнитивной функцией у пациентов с шизофренией (Liao D.L. et al., 2003; Cropley V.L. et al., 2015), в рецепторе M4 (*CHRM4*) с шизофренией (Scarr E. et al., 2013; Qvist P. et al., 2017), и в мускариновом рецепторе M2-типа с деятельностью вегетативной нервной системы

у больных шизофренией при использовании высоких доз антипсихотиков (Gibbons A., Dean B., 2016; Miyauchi M. et al., 2016; Sakata K., Overacre A.E., 2017; Zhang J. et al., 2018; Chandravanshi L.P., Gupta R., Shukla R.K., 2019).

Таким образом, посредством анализа литературных данных зарубежных и отечественных экспериментов было показано, что фармакогенетика ТД и её подтипов являет собой многомерную и комплексную тему, изучение которой проводится не только с помощью клинических и медицинских подходов, но и с помощью молекулярно–генетического исследования.

Представлено множество проанализированной информации, которая подтверждает вклад изучаемых генов в патогенез самой шизофрении, причём данные получены для различных популяций (Cheng C. et al., 2012; Lett T.A. et al., 2012; Sugawara H. et al., 2015; Kim D.D. et al., 2017; Grubor M. et al., 2020; Grunina M.N. et al., 2020; Rovný R., Besterciová D., Riečanský I., 2020; Morozova A. et al., 2021).

Существующие данные изучения полиморфных вариантов потенциальных генов-кандидатов гипотетически позволяют предположить вовлечённость адренергических, глутаматных и мускариновых рецепторов в патогенез ТД. Однако, ввиду немногочисленности подобных данных, полученные результаты являются противоречивыми, что обуславливает актуальность настоящего исследования.

Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Характеристика анализируемых выборок

Научное исследование было выполнено в соответствии с принципами и требованиями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов, принятой в 2000 году. Для осуществления включения пациентов в исследование, с соблюдением всех этических принципов и правил, пользовались протоколом, одобренным и принятым комитетом по Биомедицинской этике НИИ психического здоровья Томского НИМЦ.

Анализ клинического материала проведен у пациентов с верифицированным диагнозом шизофрении (F20 по МКБ-10), проходивших лечение в стационарах психиатрического профиля и длительно получающих антипсихотическую терапию. Исследование носило сплошной кросс-секционный характер и было проведено на базе отделений Томской областной клинической психиатрической больницы, Кемеровской областной клинической психиатрической больницы и клиник НИИ психического здоровья. Применение данной методологии позволяет адекватно оценить истинную распространенность изучаемого побочного эффекта в рутинной психиатрической практике и выявить факторы риска. Включение пациентов в исследование проводилось с учетом этических норм, у всех обследуемых лиц было получено информированное согласие на проведение исследования. Диагностическая оценка и клиническая верификация диагнозов осуществлялась врачами-психиатрами с применением клинико-психопатологического, клинико-катамнестического и экспериментально-психопатологического методов. Для обследования были использованы стандартные международные психометрические инструменты, включая шкалу позитивных и негативных синдромов (PANSS).

Были использованы следующие критерии включения: подтверждённый диагноз «шизофрения» согласно МКБ-10; применение антипсихотических препаратов, возраст пациентов от 18 лет до 65 включительно; принадлежность к славянскому этносу. Пациенты имели верифицированные диагнозы: F20.0 – параноидная шизофрения, F20.5 – остаточная шизофрения (резидуальное шизофреническое состояние), F20.6 – простой тип шизофрении.

Критерии невключения в исследование: отказ от участия в исследовании; наличие коморбидных соматических и неврологических болезней с проявлением экстрапирамидной симптоматики; принадлежность к отличной от славянской этнической группе (татары, буряты, монголы и др.).

Для каждого пациента, включенного в исследование, были заполнены стандартизированные клинические карты.

Необходимым условием для включения пациентов было получение антипсихотической терапии. Терапию конвенциональными антипсихотиками получали 194 пациента. Наиболее распространенный конвенциональный антипсихотик был галоперидол, который использовался у 110 пациентов. Другие виды лечения включали перорально хлорпромазин (CPZ), хлорпротиксен, трифлуоперазин и зуклопентиксол, и/или пролонгированного действия галоперидол-, зуклопентиксол- и флупентиксол-деканат. В общей сложности 172 пациента получали антипсихотики второго поколения: рисперидон, клозапин, кветиапин, оланзапин, амисульприд, палиперидон и сертиндол. С целью стандартизации исследования побочных действий антипсихотиков использовался хлорпромазиновый эквивалент. Различные комбинации конвенциональных и антипсихотиков второго поколения были использованы в терапии у 83 пациентов.

В связи с тем, что ТД развивается при длительном применении антипсихотической терапии, из обследованной группы пациентов были исключены пациенты с неполной анамнестической информацией.

Общая схема дизайна исследования представлена на рисунке ниже (рис. 1).



Рисунок 1 – Дизайн научного исследования.

Обследование пациентов для диагностики дискинезий проводилось с использованием стандартизированной международной шкалы патологических непреднамеренных движений (Abnormal Involuntary Movement Scale – AIMS) позволяющей диагностировать наличие дискинезии и степень ее выраженности (Приложение 1). Данная шкала состоит из 12 пунктов, однако всего лишь 7 пунктов представляют собой основу для диагностики. Оценка каждого момента производится по следующей системе: 0 – отсутствие нарушений; 1 – минимальные нарушения; 2 – слабо выраженные нарушения; 3 – умеренно выраженные нарушения; 4 – сильно выраженные нарушения. В соответствии с международным критерием Schooler and Kane диагностируется ТД. Для постановки данного диагноза необходимо, чтобы у обследованного пациента было 3 балла по одному из пунктов, либо по 2 балла по двум пунктам минимум. В соответствии с критериями исследователей и для удобства баллы подверглись преобразованию в бинарный признак (наличие/отсутствие ТД) (Schooler N.R., Kane J.M., 1982).

В соответствии с международным критерием Schooler and Kane, ТД была диагностирована у 121 пациента из 449 обследованных больных.

С помощью программы G-power были рассчитаны показатели необходимого объёма выборки, а также размер эффекта выборки. Так было получено, что при значении $\alpha = 0.05$, стандартной мощности, принятой за 80%, параметром allocation ratio = 2, который отвечает за то, будут ли выборки одинаковыми по объёму или разными, и размером эффекта Cohen's $d = 0.28$ необходимые минимальные значения для групп выборки составили 119 человек и 239 соответственно. Таким образом мы показали, что наши группы в 121 человек и 328 человек соответственно достигают минимального размера эффекта и достаточной мощности. Далее, чтобы проверить размер эффекта и мощность, мы провели анализ чувствительности для наших групп. Параметры α и мощности были такими же, значения количества человек были подставлены 121 и 328 соответственно. Так, для нашей выборки было получено значение Cohen's $d = 0.27$, что соответствует минимальному размеру эффекта

выборки и соотносится со значением, полученным нами в предыдущем анализе.

Фенотипически отличающиеся друг от друга формы ТД, орофациальная и лимботранкальная, вероятно имеющие различную генетическую природу, являются отличительной чертой данного исследования. Суммирование первых четырёх пунктов по шкале AIMS применено для оценки орофациальной тардивной дискинезии, т.к. эти показатели включают анализ мимики лица и области рта. Суммирование пунктов с пятого по седьмой использованы для оценки выраженности лимботранкальной дискинезии (движение туловища и конечностей). Количество человек, имеющих орофациальный тип ТД равняется 52; имеющих лимботранкальный тип ТД – 8. Следует учесть, что также был 61 пациент, у которых имелись характерные признаки и орофациального и лимботранкального типов ТД. С учётом синдромального подхода было принято решение выделить пациентов с проявлениями, типичными как для орофациальной, так и для лимботранкальной ТД в отдельную группу «смешанного» типа ТД (Корнетова Е.Г. и др., 2015).

2.2 Экспериментальные методы

Экспериментальная часть исследования была проведена на базе лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ с использованием оборудования, входящего в ЦКП «Медицинская геномика» (выделение ДНК, определение качества и количества ДНК, проведение ПЦР в режиме реального времени), и в отделении геномного анализа Университета Гронингена, Нидерланды (масс-спектрометрическое генотипирование).

2.2.1 Выделение ДНК

У каждого пациента, включенного в исследование, был взят биологический материал для последующих лабораторных манипуляций. Периферическая венозная кровь, в объёме 10 мл, была получена с использованием ва-

куум-содержащих пробирок с антикоагулянтом ЭДТА (Vacuette EDTA). Выделение геномной ДНК производилось с использованием стандартного фенол-хлороформного протокола из лейкоцитов периферической крови (Sambrook J., Russell D.W., 2006) (Приложение 2).

Последующее хранение образцов выделенной ДНК производилось в mQ-воде при -20°C . Качество и количество полученной ДНК оценивали с помощью спектрофлуориметра Qubit 2.0 (ThermoFisher Scientific, США) посредством набора Qubit™ dsDNA HS Assay Kit (ThermoFisher Scientific, США).

2.2.2 Генотипирование полиморфных вариантов генов адренергических, глутаматных и мускариновых рецепторов

Генотипирование однонуклеотидных полиморфных вариантов проводилось посредством времяпролётной масс-спектрометрии (MALDI-TOF) на генетическом анализаторе Sequenom MASS-Array Analyzer 4 в отделении геномного анализа университета Гронингена (Гронинген, Нидерланды) (Sequenom, 2006). Варианты, не включенные в панели генотипирования с помощью масс-спектрометрии, были прогенотипированы на амплификаторах QuantStudio 5 и StepOnePlus (Applied Biosystems) с использованием коммерческих наборов TaqMan (ThermoFisher).

Схема генотипирования с помощью времяпролётной масс-спектрометрии представлена в Приложении 3.

Как следует из схемы, генотипирование с помощью масс-спектрометрии состоит из нескольких этапов. Первым из них является проведение ПЦР для наработки амплификата с праймерами, подобранными для интересующей нас области. Следующим этапом было проведение SAP-реакции, основным смыслом которой является очистка полученного амплификата от неинкорпорированных дезоксинуклеотид-трифосфатов посредством дефосфорилирования щелочной фосфатазой (shrimp alkaline phosphatase, SAP), которые остаются после предыдущего этапа. Далее произ-

водится вторая мультиплексная ПЦР, основной сутью которой является мультиплексное удлинение пролонгирующих праймеров посредством инкорпорации модифицированного дидезокситрифосфата с модифицированной массой. Именно благодаря модифицированной массе пролонгирующих праймеров существует возможность определения генотипа для интересующего однонуклеотидного полиморфизма. Одним из важнейших условий является дизайн праймеров – он должен быть выполнен так, чтобы масса пролонгирующих праймеров для разных SNP отличалась минимум на 30Да, а также отличалась на 5Да для ампликонов разных аллелей одного SNP. Экспериментальная часть была выполнена в соответствии с официальным протоколом (Sequenom, 2006).

Основной принцип данного метода заключается в том, что полученные протонированные ионы в газовой фазе путём возбуждения молекул образца энергией лазерного света, проходящего сквозь матрицу, поглощающую свет в УФ-диапазоне (Уилсон К., Дж. Уолкер, 2015). Сама же матрица представляет собой органическое соединение с сопряжёнными связями, которое образует с образцом однородную смесь. Данный метод матрично-активированной лазерной десорбции\ионизации позволяет проводить ионизацию крупных молекул без какой-либо их деградации. Лазерное излучение длится несколько наносекунд, поглощается молекулами матрицы, что приводит к быстрому нагреванию области вокруг зоны облучения и возбуждения электронов матрицы. Находящиеся поблизости молекулы образца в условиях поддерживающегося в масс-спектрометре глубокого вакуума превращаются в газообразные протонированные молекулы (Уилсон К., Дж. Уолкер, 2015). Вспышка лазера приводит к ионизации как молекул матрицы, так и исследуемых биомолекул. Далее заряженные частицы движутся к детектору через пролётную трубку, разделяясь по времени пролёта определенного расстояния, и время пролёта пропорционально соотношению массы частицы к её заряду. Максимальная чувствительность данного метода достигается посредством соответствия концентрации образцов определенным значениям.

Особенностью технологии определения аллельных вариантов с помощью масс-спектрометрии является тот факт, что при подборе пролонгирующего праймера масса должна различаться минимум на 30 Да для полиморфных вариантов и, минимум, на 5 Да между ампликонами аллелей. Данный факт играет ключевую роль при выборе исследуемых аллельных вариантов, а также при подготовке панелей для генотипирования на масс-спектрометре. Ввиду того, что генотипирование с помощью масс-спектрометрического анализатора требует подбора полиморфных вариантов так, чтобы была возможность сделать дизайн с разнесением по молекулярной массе, в результате чего часть однонуклеотидных полиморфизмов не вошли в итоговые панели. Однако они были прогенотипированы с помощью ПЦР в реальном времени с помощью технологии TaqMan на приборах StepOnePlus и QuantStudio 5 (Applied Biosystems), с использованием готовых наборов реагентов (праймеров и буфера) от ThermoFisher Scientific.

Выбор полиморфных вариантов производился на основе литературного анализа: на основе уже проведённых ассоциативных исследований у больных шизофренией и на основе собственного поиска с использованием открытых баз данных по критериям: локализация, регуляторные элементы, сайты связывания транскрипционных факторов, частота редкого аллеля у европеоидов. Результаты стратегии выбора маркеров представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика исследуемых полиморфизмов

Ген	SNP	Ассоциация в GWAS / Локализация маркера / Частота минорного аллеля
1	2	3
Серотониновые рецепторы		
<i>HTR1A</i>	rs10042486	PMID: 23495896, 22064163, 22120873, 25822479
<i>HTR1A</i>	rs749099	3 prime UTR variant
<i>HTR1A</i>	rs1364043	PMID: 25822479
<i>HTR1A</i>	rs1800042	PMID: 20075642
<i>HTR1A</i>	rs6295	PMID: 22890315, 26926882, 28027114
<i>HTR2A</i>	rs6314	PMID: 32086104
<i>HTR2A</i>	rs6313	PMID: 27598719, 32462699, 25287874
<i>HTR2A</i>	rs1928040	PMID: 19758789, 19937159, 19428704
<i>HTR2A</i>	rs6311	PMID: 23317793, 27598719 / регуляторный регион
<i>HTR2A</i>	rs6312	PMID: 18330705

Продолжение таблицы 1

1	2	3
<i>HTR2A</i>	rs7997012	PMID: 32819202, 31019472, 26544898
<i>HTR2A</i>	rs9316233	PMID: 21172166, 24944790, 24881125
<i>HTR2A</i>	rs2224721	PMID: 22738351, 27521242
<i>HTR3A</i>	rs1176713	PMID: 18622264, 21184810
<i>HTR3A</i>	rs33940208	PMID: 23757001, 23290502
<i>HTR3A</i>	rs1062613	PMID: 201682655 / prime UTR variant
<i>HTR1B</i>	rs6298	PMID: 21937687, 29275155
<i>HTR1B</i>	rs6296	PMID: 26505676, 25652393
<i>HTR1B</i>	rs130058	PMID: 22933845, 22005095, 28025020 / TF binding site
<i>HTR3B</i>	rs1176744	PMID: 21172166, 21184810
<i>HTR6</i>	rs1805054	PMID: 27217270, 23733030
<i>HTR2C</i>	rs3813929	PMID: 28405133, 27853387
<i>HTR2C</i>	rs569959	частота минорного аллеля у европеоидов более 5%
<i>HTR2C</i>	rs5946189	частота минорного аллеля у европеоидов более 5%
<i>HTR2C</i>	rs4911871	частота минорного аллеля у европеоидов более 5%
<i>HTR2C</i>	rs6318	PMID: 30333852, 25732952
<i>HTR2C</i>	rs12858300	PMID: 26543368 / частота минорного аллеля у европеоидов более 5%
<i>HTR2C</i>	rs17326429	частота минорного аллеля у европеоидов более 5%
<i>HTR2C</i>	rs1801412	3 prime UTR variant
Мускариновые рецепторы		
<i>CHRM1</i>	rs2067479	частота минорного аллеля у европеоидов более 5%
<i>CHRM1</i>	rs2186410	частота минорного аллеля у европеоидов более 5%
<i>CHRM1</i>	rs544978	частота минорного аллеля у европеоидов более 5%
<i>CHRM1</i>	rs2067477	PMID: 26481978, 30654302
<i>CHRM1</i>	rs542269	PMID: 27923235
<i>CHRM1</i>	rs2075748	PMID: 27923235
<i>CHRM2</i>	rs2061174	PMID: 19181679; частота минорного аллеля у европеоидов более 5%
<i>CHRM2</i>	rs2350780	PMID: 17996044, 18634760
<i>CHRM2</i>	rs324640	PMID: 20351719 / частота минорного аллеля у европеоидов более 5%
<i>CHRM2</i>	rs324650	PMID: 19181679 / частота минорного аллеля у европеоидов более 5%
<i>CHRM2</i>	rs7810473	PMID: 27923235 / частота минорного аллеля у европеоидов более 5%
<i>CHRM2</i>	rs1824024	PMID: 24755993, 28611364
<i>CHRM2</i>	rs1378650	частота минорного аллеля у европеоидов более 5%
<i>CHRM2</i>	rs2350786	частота минорного аллеля у европеоидов более 5%
<i>CHRM4</i>	rs2229163	частота минорного аллеля у европеоидов более 5%
<i>CHRM4</i>	rs2067482	PMID: 23490763
<i>CHRM4</i>	rs11823766	3 Prime UTR Variant
<i>CHRM4</i>	rs16938502	PMID: 23490763
<i>CHRM4</i>	rs35646260	PMID: 23490763
<i>CHRM4</i>	rs7107481	PMID: 23490763

Продолжение таблицы 1

1	2	3
<i>CHRM4</i>	rs16938505	PMID: 23490763
<i>CHRM4</i>	rs72910092	PMID: 23490763 / 3 Prime UTR Variant
Адренергические рецепторы		
<i>ADRA1A</i>	rs2036108	частота минорного аллеля у европеоидов более 5%
<i>ADRA1A</i>	rs472865	частота минорного аллеля у европеоидов более 5%
<i>ADRB1</i>	rs1801253	частота минорного аллеля у европеоидов более 5%

Примечание – PMID – идентификационный номер научного исследования в базе данных PubMed.

При выборе аллельных вариантов для исследования в стратегию выбора не был заложен какой-то определяющий фактор или их сочетание, так это позволило отобрать не только наиболее широко исследуемые варианты, но и часть редких, упомянутых или использованных в единичных исследованиях.

2.3 Статистическая обработка результатов

2.3.1. Первичная обработка. Ассоциативный анализ

Статистическая обработка полученных результатов генотипирования была проведена в несколько этапов. Первоначально результаты для однонуклеотидных полиморфизмов были проверены по таким критериям как процент успешно прогенотипированных образцов для каждого SNP, частота минорного аллеля, а также на соответствие распределению частот генотипов ожидаемому при условии соблюдения равновесия Харди-Вайнберга. Последующий статистический анализ выполнен в программной среде R 3.6.2 (<https://cran.r-project.org/>) с использованием как базовых, функций, так и дополнительных пакетов, таких как PredictABEL, leaps, SNPassoc, epiR и gvlma. Пакет «SNPassoc» содержит все необходимые функции для обработки и анализа генетических данных в ассоциативном анализе, такие как перекодировка всех данных, возможность получить оригинальные значения уровня значимости, а также скорректированные с помощью поправки, провести оценку распределения частот на соответствие закону Харди-Вайнберга, рассчитать отношение шансов и 95% доверительные интервалы для генотипов и аллелей; остальные пакеты были использованы для построения и диагностики матема-

тической модели оценки возникновения риска на основе логистической регрессии.

Анализ соответствия частот генотипов, ожидаемым при равновесии Харди-Вайнберга выполнен с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. В случаях, когда в какой-либо из ячеек было менее пяти наблюдений, использовали точный критерий Фишера.

Ассоциативный анализ был выполнен с помощью критерия хи-квадрат и точного критерия Фишера.

Для оценки связи генетических полиморфизмов с клиническими признаками, такими как длительность заболевания, возраст манифестации, использована логистическая регрессия с включением ковариат.

Проверка статистических гипотез проводилась для 5%-го уровня значимости. Для оценки типа реализации эффекта изучаемых полиморфных вариантов в отношении риска развития заболевания рассчитан параметр отношения шансов. Статистическую значимость полученных значений для отношения шансов оценивали с помощью 95% доверительного интервала.

С помощью анализа сцепления исследовали и сравнивали структуры гаплотипов в нашем исследовании со структурой европеоидной популяции. Для анализа использовалась программа Haploview 4.0. Для разбиения использовали стандартные параметры – полиморфные варианты должны находиться на одной хромосоме и быть на расстоянии друг от друга не более 500Кб.

2.3.2 Логистическая регрессия. Модели прогнозирования риска. Оценка регуляторного потенциала

Для проведения анализа генотипы были перекодированы в значение 0, 1 и 2 в зависимости от количества редкого аллеля.

Построение прогностической модели для диагноза ТД в группе пациентов с шизофренией проводилось в несколько этапов: проведение логистической регрессии с включением в модель полиморфных вариантов генов ад-

ренергических, серотониновых и мускариновых рецепторов, а также негенетических ковариат, таких как пол, возраст, длительность заболевания, возраст начала заболевания, хлорпромазиновый эквивалент, тяжесть заболевания.

Расчеты проведены в программной среде R с помощью базовых функций, а также пакетов PredictABEL, leaps, gvlma и epiR. Пакет «PredictABEL» обладает практически теми же самыми функциями, что и стандартная функция «glm», однако является более удобным ввиду включенного в пакет функционала, который позволяет не только быстро строить и диагностировать модели, но также и получать графики и все расчётные значения этих моделей. Пакет «gvlma» использовался для проверки построенных моделей на основные допущения и проверки, такие как нормальность, независимость остатков, линейность и гомоскедастичность. Из пакета «leaps» использовали функцию regsubsets для поиска лучшей комбинации ковариат. Из пакета «epiR» использовали функцию epi.tests для расчёта показателей производительности модели.

Для оценки регуляторного потенциала генов, которые потенциально связаны с ТД, был использован атлас экспрессии (<https://www.ebi.ac.uk/gxa/home>), чтобы определить гены с высокой экспрессией в различных структурах мозга. Затем были исследованы связи между выбранными однонуклеотидными полиморфизмами и экспрессией генов (eQTL) с использованием данных проекта Genotype-Tissue Expression (GTEx) (<http://www.gtexportal.org/>). Для построения сети межбелковых взаимодействий исследуемых генов был использован онлайн-сервис STRING (<https://string-db.org/>). В сеть были добавлены все исследуемые гены для получения более полной оценки и исследования всех генов вместе. Для анализа особенностей построенной сети была проведена функциональная аннотация генов с помощью дополнительных инструментов в STRING, а именно: определены биологические процессы и молекулярные функции, в которые потенциально вовлечены исследуемые гены, с использованием функционала базы

данных Gene Ontology (<https://geneontology.org/>). Для достижения наиболее значимых результатов были выбраны пять биологических путей и пять молекулярных функций с наименьшим значением поправки на ложноположительные результаты. Для поиска сайтов связывания транскрипционных факторов был использован онлайн-сервис PROMO 3.0.2 (https://alggen.lsi.upc.edu/recerca/menu_recerca.html). Последовательности анализировались с максимальной степенью несходства матриц в 5%. Исходные последовательности у аллельных вариантов, которые были статистически значимыми в отношении ассоциации с ТД, были взяты с базы dbSNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>), с фланкирующими последовательностями по 25 нуклеотидов с каждой стороны. Последовательности анализировались сначала с референсным аллелем, а затем с альтернативным, что позволило оценить, какие сайты связывания транскрипционных факторов появляются или исчезают при однонуклеотидном полиморфизме и оценить степень их значимости для исследуемой гипотезы.

Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Социодемографическая, половозрастная и клиническая характеристика групп пациентов

В исследование были включены лица от 18 до 65 лет. Медиана возраста в общей группе составила 40 [32; 53] лет. Длительность заболевания у пациентов составила 13 [6; 22] лет. Негативный симптомокомплекс преобладал у 175 человек (39.0%); позитивный – у 231 человека (51.4%). Не установлен преобладающий симптомокомплекс у 30 человек (6.7%). Конвенциональные антипсихотики принимали 194 пациента (43.2%); антипсихотики второго поколения – 172 (38.3%). Комбинированную терапию получали 83 больных (18.5%).

В зависимости от наличия лекарственно–индуцированных двигательных расстройств исследуемая выборка была разделена на две группы: 121 пациент с ТД (основная группа) и 328 пациентов без ТД (группа сравнения). Медиана возраста больных с ТД оказалась значимо выше ($p < 0.001$), чем у пациентов без данного нарушения (48 [37.5; 58] и 37 [31; 48], соответственно (табл. 2). Вероятно, что кроме собственно возрастного фактора в развитие нежелательных двигательных расстройств вносит вклад длительность применения антипсихотической терапии.

Таблица 2 – Половозрастные и клинические характеристики пациентов с шизофренией с ТД и без ТД

Характеристики		Пациенты без ТД (n=328)	Пациенты с ТД (n=121)	p
Пол	Мужчины, n (%)	152 (46.3%)	71 (58.7%)	0.027*
	Женщины, n (%)	176 (53.7%)	50 (41.3%)	
Возраст, годы		37 [31; 48]	48 [37.5; 58]	<0.001
Возраст манифестации шизофрении, годы		24 [20; 30]	25 [20; 32]	0.974
Длительность заболевания, годы		11 [5; 18]	20 [12; 29.5]	<0.001

Примечание – сравнение между группами по разным показателям было выполнено с помощью t–критерия Стьюдента; * – значение с поправкой Йетса.

Анализ возраста манифестации заболевания в сравниваемых группах не выявил значимых статистических различий между группами. В целом воз-

раст манифестации по частоте возникновения шизофрении соответствовал интервалам, описанным в литературе.

В обеих группах преобладали пациенты с длительностью заболевания более 10 лет. Было выявлено, что у больных с ТД длительность заболевания составила 20 [12; 29.5] лет по сравнению с пациентами без двигательных расстройств (11 [5; 18] лет; $p < 0.001$) (табл. 3).

Таблица 3 – Распределение пациентов с тардивной дискинезией и без нее в зависимости от ведущей симптоматики (n, %)

Ведущая симптоматика	Без ТД	ТД	P
Негативная симптоматика, n (%)	118 (37.2%)	57 (47.9%)	0.051
Позитивная симптоматика, n (%)	173 (54.6%)	58 (48.7%)	
Не установлена, n (%)	26 (8.2%)	4 (3.4%)	

Примечание – сравнение между группами по разным показателям было выполнено с помощью t-критерия Стьюдента.

Согласно результатам сравнения соотношений преобладающих симптомокомплексов по шкале PANSS, в обеих группах преобладал позитивный симптомокомплекс, однако в группе с ТД пациентов с негативной симптоматикой было больше на уровне статистической тенденции, практически достигающей уровня значимости ($p = 0.051$) (табл. 3). Эти данные согласуются с результатами Zhang W., Wang D., Zhou H. (2023), которые показали, что у пациентов с ТД были более высокие общие баллы PANSS и подшкалы негативных симптомов PANSS; в работе Zhang X.Y., Chen D.C., Qi L.Y. (2009) ТД была связана с негативными симптомами по PANSS у обоих полов и с возрастом.

При анализе назначенной антипсихотической фармакотерапии в обеих группах выявлено, что конвенциональные антипсихотики получали около 40% пациентов (табл. 4). Применение антипсихотиков второго поколения значимо преобладало в группе без ТД по сравнению с пациентами с двигательными расстройствами ($p < 0.010$). Комбинированную терапию (полипрагмазию) в группе без дискинезии получали наименьшее количество пациентов, в то время как в основной группе пациентов комбинированную терапию получала примерно треть всех пациентов ($p < 0.010$).

Таблица 4 – Антипсихотическая терапия больных шизофренией с тардивной дискинезией и без ТД (n, %).

Тип терапии	Без ТД	ТД	Р
Классические антипсихотики, n (%)	145 (44.2%)	49 (40.4%)	0.010
Атипичные антипсихотики, n (%)	136 (41.5%)	36 (29.8%)	
Комбинированная терапия, n (%)	47 (14.3%)	36 (29.8%)	

Примечание – сравнение между группами по разным показателям было выполнено с помощью t–критерия Стьюдента.

Для оценки влияния антипсихотической терапии все дозировки назначаемых препаратов были пересчитаны на хлорпромазиновый эквивалент (CPZeq). Было выявлено, что у пациентов с ТД наблюдается значимо более высокий уровень CPZeq (500 [286.2; 750]) по сравнению с показателем больных без двигательных расстройств (396 [200; 750]) ($p=0.021$).

Таким образом, анализ половозрастных, ряда клинических и фармакологических показателей заболевания показал, что группа пациентов с ТД характеризуется более старшим возрастом и большей длительностью заболевания, что позволяет нам рассматривать данные показатели в качестве факторов риска.

Пациенты с ТД имели большую антипсихотическую нагрузку, выраженную в хлорпромазиновом эквиваленте, и в фармакотерапии преобладало назначение конвенциональных антипсихотиков и комбинированное назначение препаратов различных классов.

Одним из потенциальных факторов риска, о котором пишут большинство авторов подобных фармакогенетических, а также клинических исследований, является пол. Целый ряд работ показывает, что именно женский пол является фактором риска (Корнетова Е.Г. и др., 2014; Бойко А.С., 2016; Tenback D.E., van Harten P.N., van Os J., 2009; Correll C.U., Kane J.M., Citrome L.L., 2017; Solmi M., Pigato G., Kane J.M., Correll C.U., 2018; Frei K., 2019; Patel R.S., Mansuri Z., Chopra A., 2019; Saklad S.R., 2020). В то же время имеются абсолютно противоположные данные в отношении мужского пола. Такие экстрапирамидные проявления как ТД регистрировались у мужчин, получающих антипсихотическую терапию в 2.12 раза чаще чем у женщин (Asif

U., Saleem Z., Yousaf M., 2018). Общая распространенность ТД в китайской популяции больных шизофренией составила 33.7% с показателями 39.2% (138/352) у мужчин и 22.4% (38/170) у женщин ($\chi^2 = 14.6$, $p < 0.0001$, OR = 2.06, 95%CI [1.32–3.16]) (Zhang X.Y., Chen D.C., Qi L.Y., 2009). Большая частота у мужчин показана и в других работах (Xiang Y.T., Wang C.Y., Si T.M., 2011; Zhang W., Wang D., Zhou H., 2023). По мнению Zhang W., Wang D., Zhou H. (2023) женский пол может оказывать защитное действие на когнитивные нарушения у пациентов с шизофренией, вызванные ТД.

Согласно результатам нашего исследования частота ТД у мужчин в 1.6 раза выше и фактором риска является мужской пол.

3.2 Характеристика полиморфных вариантов исследуемых генов

Проведено генотипирование для следующих полиморфных вариантов генов в исследуемых группах больных с ТД и без побочного эффекта, подробные характеристики которых представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Характеристики однонуклеотидных полиморфных вариантов изучаемых генов

Ген	SNP	Хромосома: позиция	Регион расположения	Аллели	Частота минорного аллеля по данным Ensembl	Собственная частота минорного аллеля
1	2	3	4	5	6	7
Серотониновые рецепторы						
<i>HTR1A</i>	rs10042486	5:63965502	интрон	C/T	0.35 (C)	0.48
<i>HTR1A</i>	rs749099	5:63958009	интрон	C/T	0.35 (C)	0.47
<i>HTR1A</i>	rs1364043	5:63955024	межгенное пространство	T/G	0.33 (G)	0.25
<i>HTR1A</i>	rs1800042	5:63960902	экзон	C/A/T	< 0.01 (T)	0.003
<i>HTR1A</i>	rs6295	5:63962738	интрон	C/G	0.45 (C)	0.47
<i>HTR2A</i>	rs6314	13:46834899	экзон	G/A	0.07 (A)	0.26*
<i>HTR2A</i>	rs6313	13:46895805	экзон	G/A	0.44 (A)	0.27*
<i>HTR2A</i>	rs1928040	13:46873101	интрон	G/A	0.45 (G)	0.26*
<i>HTR2A</i>	rs6311	13:46897343	интрон	C/T	0.44 (T)	0.34
<i>HTR2A</i>	rs6312	13:46896689	экзон	C/T	0.08 (C)	0.42*
<i>HTR2A</i>	rs7997012	13:46837850	интрон	A/G	0.27 (A)	0.34
<i>HTR2A</i>	rs9316233	13:46859220	интрон	C/G/T	0.30 (G)	0.05*

Продолжение таблицы 5

1	2	3	4	5	6	7
<i>HTR2A</i>	rs2224721	13:46858019	интрон	T/G	0.34 (T)	0.50
<i>HTR3A</i>	rs1176713	11:113989703	экзон	A/G	0.28 (G)	0.05*
<i>HTR3A</i>	rs33940208	11:113975355	экзон	C/T	0.14 (T)	0.22
<i>HTR3A</i>	rs1062613	11:113975284	интрон	T/C	0.25 (T)	0.25
<i>HTR1B</i>	rs6298	6:77463275	экзон	G/A	0.34 (A)	0.15*
<i>HTR1B</i>	rs6296	6:77462543	экзон	C/G	0.34 (G)	0.28
<i>HTR1B</i>	rs130058	6:77463564	экзон	T/A/G	0.18 (A)	0.11
<i>HTR3B</i>	rs1176744	11:113932306	экзон	A/C	0.35 (C)	0.22
<i>HTR6</i>	rs1805054	1:19666020	экзон	C/T	0.17 (T)	0.11
<i>HTR2C</i>	rs3813929	X:114584047	межгенное пространство	C/G/T	0.13 (T)	0.04*
<i>HTR2C</i>	rs569959	X:114585887	интрон	C/G/T	0.31 (C)	0.16*
<i>HTR2C</i>	rs5946189	X:114837657	интрон	C/T	0.19 (C)	0.05*
<i>HTR2C</i>	rs4911871	X:114762580	интрон	A/G	0.17 (G)	0.23
<i>HTR2C</i>	rs6318	X:114731326	экзон	C/G/T	0.17 (C)	0.02*
<i>HTR2C</i>	rs12858300	X:114662932	интрон	G/C	0.03 (C)	0.22*
<i>HTR2C</i>	rs17326429	X:114591899	интрон	G/A	0.13 (A)	0.13
<i>HTR2C</i>	rs1801412	X:114908141	интрон	T/G	0.06 (G)	0.21*
Мускариновые рецепторы						
<i>CHRM1</i>	rs2067479	11:62909880	экзон	G/A/C	0.02 (A)	0.04
<i>CHRM1</i>	rs2186410	11:62917945	экзон	G/A	0.09 (A)	0.14
<i>CHRM1</i>	rs544978	11:62917758	интрон	C/A	0.19 (C)	0.34*
<i>CHRM1</i>	rs2067477	11:62910834	экзон	G/T	0.08 (T)	0.14
<i>CHRM1</i>	rs542269	11:62918065	экзон	C/T	0.16 (C)	0.24
<i>CHRM1</i>	rs2075748	11:62920797	интрон	C/T	0.14 (T)	0.17
<i>CHRM2</i>	rs2061174	7:136976653	интрон	G/A/C	0.49 (G)	0.34
<i>CHRM2</i>	rs2350780	7:136908222	интрон	G/A	0.41 (G)	0.35
<i>CHRM2</i>	rs324640	7:137004249	интрон	G/A/T	0.39 (A)	0.45
<i>CHRM2</i>	rs324650	7:137008914	интрон	T/A	0.41 (A)	0.48
<i>CHRM2</i>	rs7810473	7:136911710	интрон	A/G/T	0.29 (G)	0.42
<i>CHRM2</i>	rs1824024	7:136958947	интрон	C/A	0.44 (C)	0.33
<i>CHRM2</i>	rs1378650	7:137020404	интрон	A/C/G	0.41 (G)	0.49
<i>CHRM2</i>	rs2350786	7:136991823	интрон	A/G/T	0.43 (A)	0.28
<i>CHRM4</i>	rs2229163	11:46385307	экзон	G/A	0.05 (A)	–
<i>CHRM4</i>	rs2067482	11:46385217	экзон	G/A	0.11 (A)	0.17
<i>CHRM4</i>	rs11823766	11:46384947	межгенное пространство	C/T	–	–
<i>CHRM4</i>	rs16938502	11:46385310	экзон	G/A	–	–
<i>CHRM4</i>	rs35646260	11:46386495	экзон	T/C	< 0.01	–
<i>CHRM4</i>	rs7107481	11:46386223	экзон	T/C	–	–
<i>CHRM4</i>	rs16938505	11:46385799	экзон	G/A	< 0.01	0.001
<i>CHRM4</i>	rs72910092	11:46384943	межгенное пространство	C/T	0.01 (T)	0.04

Продолжение таблицы 5

1	2	3	4	5	6	7
Адренергические рецепторы						
<i>ADRA1A</i>	rs2036108	8:26805583	интрон	C/G/T	0.27 (Т)	0.19
<i>ADRA1A</i>	rs472865	8:26840954	интрон	T/A/C	0.16 (Т)	0.13
<i>ADRB1</i>	rs1801253	10:114045297	экзон	G/C	0.30 (G)	0.19

Примечание – референсная частота минорного аллеля из базы Ensembl для европеоидов; символом «*» помечены частоты, которые отличаются от референсных из базы Ensembl.

Из приведённой выше характеристики частот из собственного исследования и данных проекта «1000 геномов», для большей части полиморфизмов частоты минорного аллеля совпадают или же находятся в небольшом отклонении в пределах величин, показанных для европеоидных популяций. Вариация частот, которые отличаются в большую или меньшую сторону, вероятно объясняется связью этих локусов с шизофренией.

Для дальнейшего анализа необходимо было проверить распределение частот генотипов на соответствие распределению по закону Харди-Вайнберга с помощью критерия хи-квадрат за исключением полиморфных вариантов гена *HTR2C*, которые располагаются на X-хромосоме. Варианты мономорфные, с отсутствующими данными или низкой частотой минорного аллеля были исключены из дальнейшего анализа. Результаты данной проверки представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Проверка изучаемых полиморфных вариантов на соответствие распределению по закону Харди-Вайнберга

	Ген	rs номер	χ^2	P
1	2	3	4	5
Серотониновые рецепторы				
1	<i>HTR1A</i>	rs10042486	0.8951	0.3441
2	<i>HTR1A</i>	rs749099	0.8946	0.3442
3	<i>HTR1A</i>	rs1364043	0.4037	0.5252
4	<i>HTR1A</i>	rs1800042	0.0051	0.9429
5	<i>HTR1A</i>	rs6295	0.7278	0.3936
6	<i>HTR2A</i>	rs6313	0.0449	0.8322
7	<i>HTR2A</i>	rs1928040	2.6809	0.1016
8	<i>HTR2A</i>	rs6311	0.0448	0.8324
9	<i>HTR2A</i>	rs6312	1.2067	0.2720
10	<i>HTR2A</i>	rs7997012	2.0294	0.1543

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5
11	<i>HTR2A</i>	rs6314	1.0782	0.2991
12	<i>HTR2A</i>	rs9316233	1.0053	0.3160
13	<i>HTR2A</i>	rs2224721	1.9234	0.1655
14	<i>HTR3A</i>	rs1176713	0.8621	0.3532
15	<i>HTR3A</i>	rs33940208	0.1910	0.6621
16	<i>HTR3A</i>	rs1062613	0.0822	0.7744
17	<i>HTR1B</i>	rs6298	0.0587	0.8086
18	<i>HTR1B</i>	rs6296	0.0000	1.0000
19	<i>HTR1B</i>	rs130058	0.0166	0.8976
20	<i>HTR3B</i>	rs1176744	7.9878	0.0047*
21	<i>HTR6</i>	rs1805054	0.0201	0.8873
Мускариновые рецепторы				
22	<i>CHRM1</i>	rs2067479	0.9278	0.3354
23	<i>CHRM1</i>	rs2186410	6.9692	0.0083*
24	<i>CHRM1</i>	rs544978	145.1660	<0.001*
25	<i>CHRM1</i>	rs2067477	7.0398	0.0080*
26	<i>CHRM1</i>	rs542269	1.4693	0.2255
27	<i>CHRM1</i>	rs2075748	0.0000	1.0000
28	<i>CHRM2</i>	rs2061174	1.9024	0.1678
29	<i>CHRM2</i>	rs2350780	0.6983	0.4033
30	<i>CHRM2</i>	rs324640	1.5377	0.2150
31	<i>CHRM2</i>	rs324650	0.2249	0.6353
32	<i>CHRM2</i>	rs7810473	1.5338	0.2155
33	<i>CHRM2</i>	rs1824024	3.3392	0.0676
34	<i>CHRM2</i>	rs1378650	0.0000	1.0000
35	<i>CHRM2</i>	rs2350786	0.0000	1.0000
36	<i>CHRM4</i>	rs2229163	Мономорфный	
37	<i>CHRM4</i>	rs2067482	0.0000	1.0000
38	<i>CHRM4</i>	rs11823766	Мономорфный	
39	<i>CHRM4</i>	rs16938502	Мономорфный	
40	<i>CHRM4</i>	rs35646260	Мономорфный	
41	<i>CHRM4</i>	rs7107481	Мономорфный	
42	<i>CHRM4</i>	rs16938505	0.0006	0.9808
43	<i>CHRM4</i>	rs72910092	0.6582	0.4172
Адренергические рецепторы				
44	<i>ADRA1A</i>	rs2036108	2.9065	0.0882
45	<i>ADRA1A</i>	rs472865	1.6064	0.2050
46	<i>ADRB1</i>	rs1801253	7.8805	0.0050*

Примечание – варианты, не прошедшие проверку, отмечены символом «*».

Как следует из результатов относительно проверки распределения частот на соответствие ожидаемому по закону Харди-Вайнберга, не все результаты удовлетворяют данному условию и потому локусы rs2186410, rs544978, rs2067477 гена *CHRM1*; rs1801253 гена *ADRB1*; rs1176744 гена *HTR3B* были исключены из дальнейшего ассоциативного анализа и не использовались для построения моделей.

Исследование структуры гаплотипов для гена *ADRA1A* не показало наличия блоков сцепления (рис. 2). Это позволяет заключить, что частоты аллелей данных локусов распределены случайно, что хорошо согласуется с данными по структуре гаплотипов в отношении европеоидной популяции на основе данных из 3-й фазы проекта «1000 геномов».

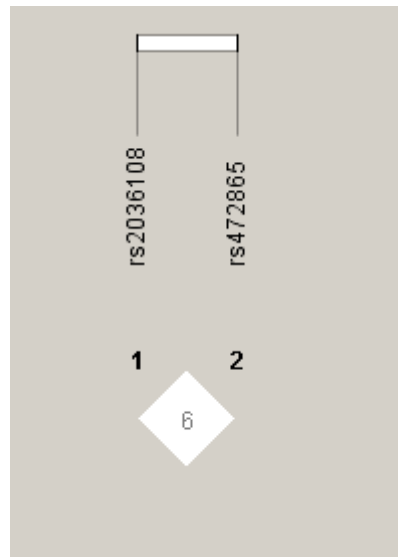


Рисунок 2 – Результат анализа сцепления аллельных вариантов для гена *ADRA1A*.

Определение структуры гаплотипов для гена *CHRM1* показало, что блоков сцепления нет. Полученные нами данные в отношении rs542269 и rs2075748 демонстрируют, что оба локуса имеют высокий показатель $D' = 0.862$ и низкий показатель $r^2 = 0.05$ (рис. 3). Данные результаты согласуются с результатами по исследованию структуры европейской популяции в проекте «1000 геномов» ($D' = 0.999$, $r^2 = 0.13$).

При исследовании структуры гаплотипов гена *CHRM2* были получены результаты, представленные на рисунке 4.

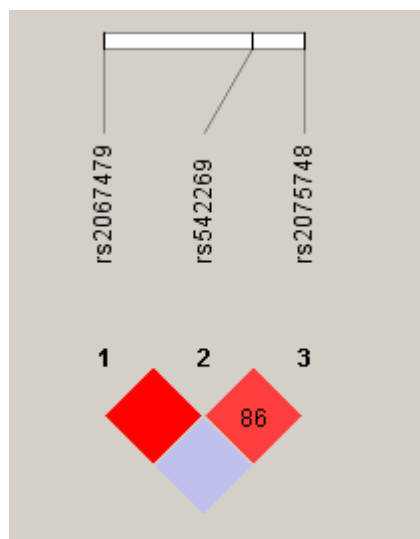


Рисунок 3 – Результат анализа сцепления аллельных вариантов для гена *CHRM1*.

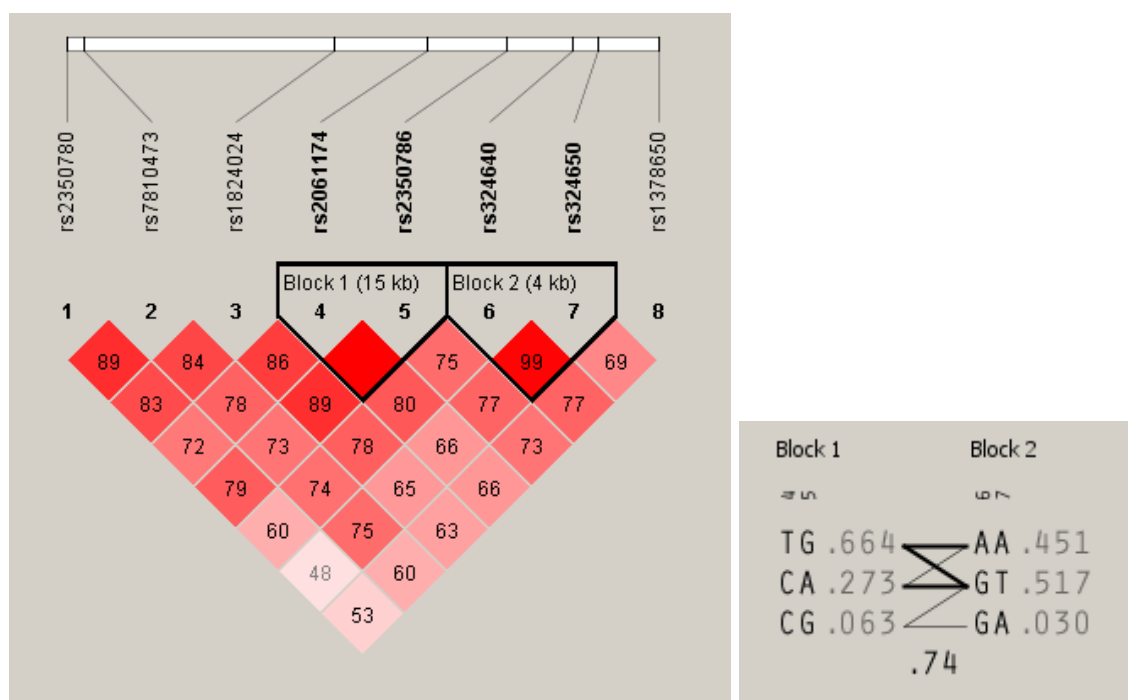


Рисунок 4 – Результат анализа сцепления аллельных вариантов для гена *CHRM2*.

На данном рисунке представлены 2 блока сильного сцепления (блок 1: rs2061174, rs2350768), блок 2 (rs324640, rs324650) ($D' = 1.000$, $r^2 = 0.74$; $D' = 0.999$, $r^2 = 0.876$ соответственно). Результаты по анализу неравновесного сцепления хорошо согласуются с общими данными по структуре гаплотипов у европеоидов как для первого блока ($D' = 1.000$, $r^2 = 0.884$), так и для второго ($D' = 1.000$, $r^2 = 0.941$).

При исследовании структуры гаплотипов гена *CHRM4* не было выявлено блоков сцепления, вероятно в результате низкой частоты минорного аллеля в популяции (рис. 5). Подобных данных для европеоидов из проекта «1000 геномов» также найдено не было.

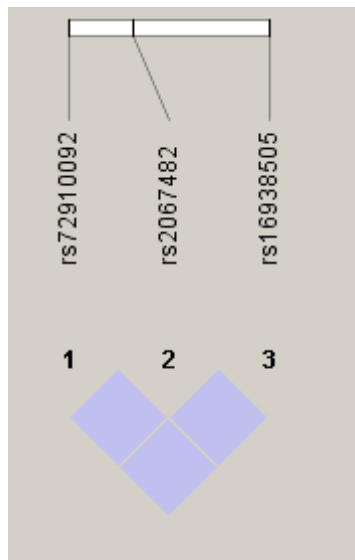


Рисунок 5 – Результат анализа сцепления аллельных вариантов для гена *CHRM4*.

Проведение анализа по исследованию структуры гена *HTR1A* выявило блок сцепления, представленный на рисунке 6.

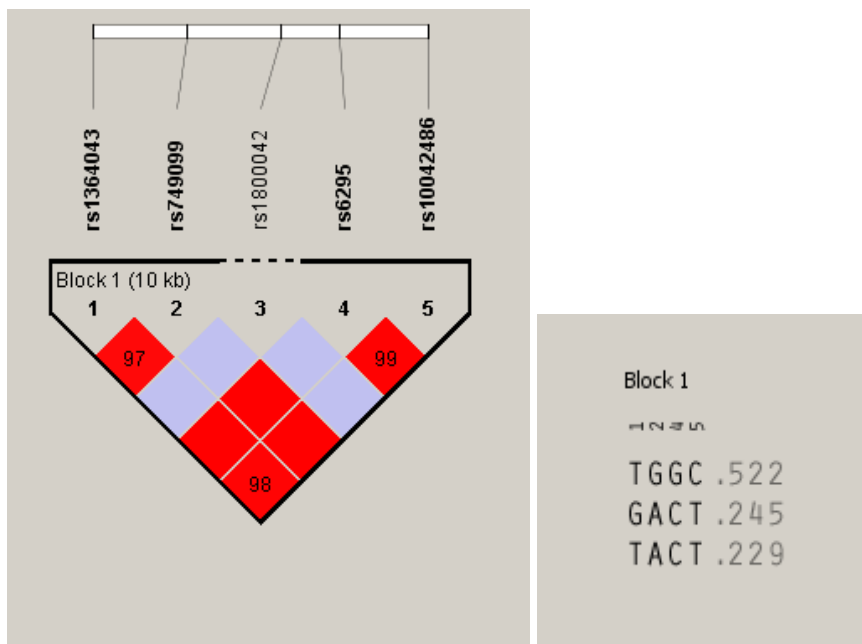


Рисунок 6 – Результат анализа сцепления аллельных вариантов для гена *HTR1A*.

Данный блок включает в себя 4 аллельных варианта – rs1364043, rs749099, rs6295 и rs10042486. Примечательно, что вариант rs1800042 находится посреди этого блока сцепления, но в него не включен. Полученные результаты хорошо согласуются с результатами проекта «1000 геномов» для европеоидной популяции. В блоке на рисунке вариант rs749099 находится в сильном сцеплении с вариантами rs6295 и rs10042486 ($D' = 1.000$, $r^2 = 0.991$; $D' = 1.000$, $r^2 = 0.991$ соответственно), что отлично согласуется с данными «1000 геномов» для европейской популяции ($D' = 1.000$, $r^2 = 1.000$ для каждого варианта).

Анализ сцепления для гена *HTR1B* показал результаты, характерные для структуры гаплотипов европеоидов проекта «1000 геномов». Вариант rs6296 имеет сильное сцепление с вариантом rs6298 ($D' = 1.000$, $r^2 = 0.994$), и достаточно слабые коэффициенты корреляции в отношении других пар вариантов ($r^2 = 0.149$), что также согласуется с мировыми данными (рис. 7).

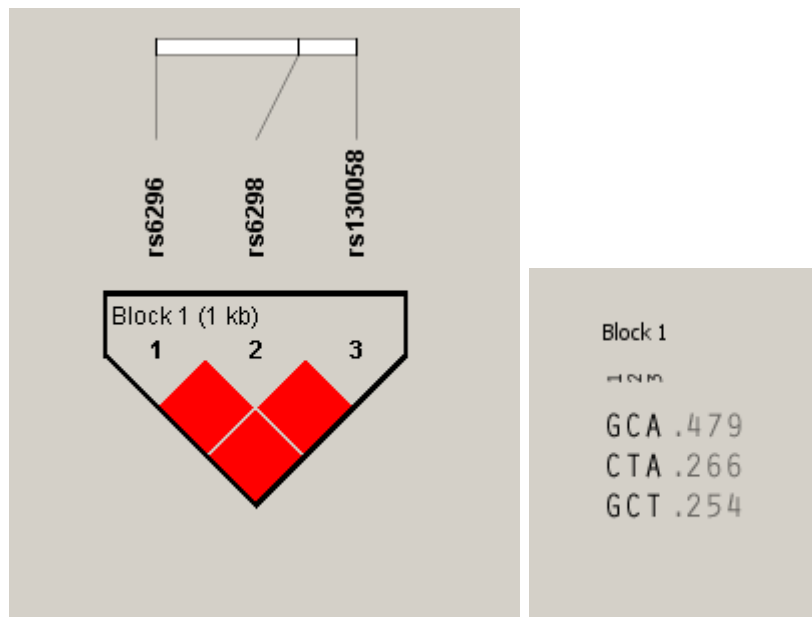


Рисунок 7 – Результат анализа сцепления аллельных вариантов для гена *HTR1B*.

Исследование структуры гаплотипов для гена *HTR2A* выявило 2 блока сцепления, представленных на рисунке 8. Толстыми и тонкими линиями на рисунке показаны сочетания гаплотипов в смежных блоках.

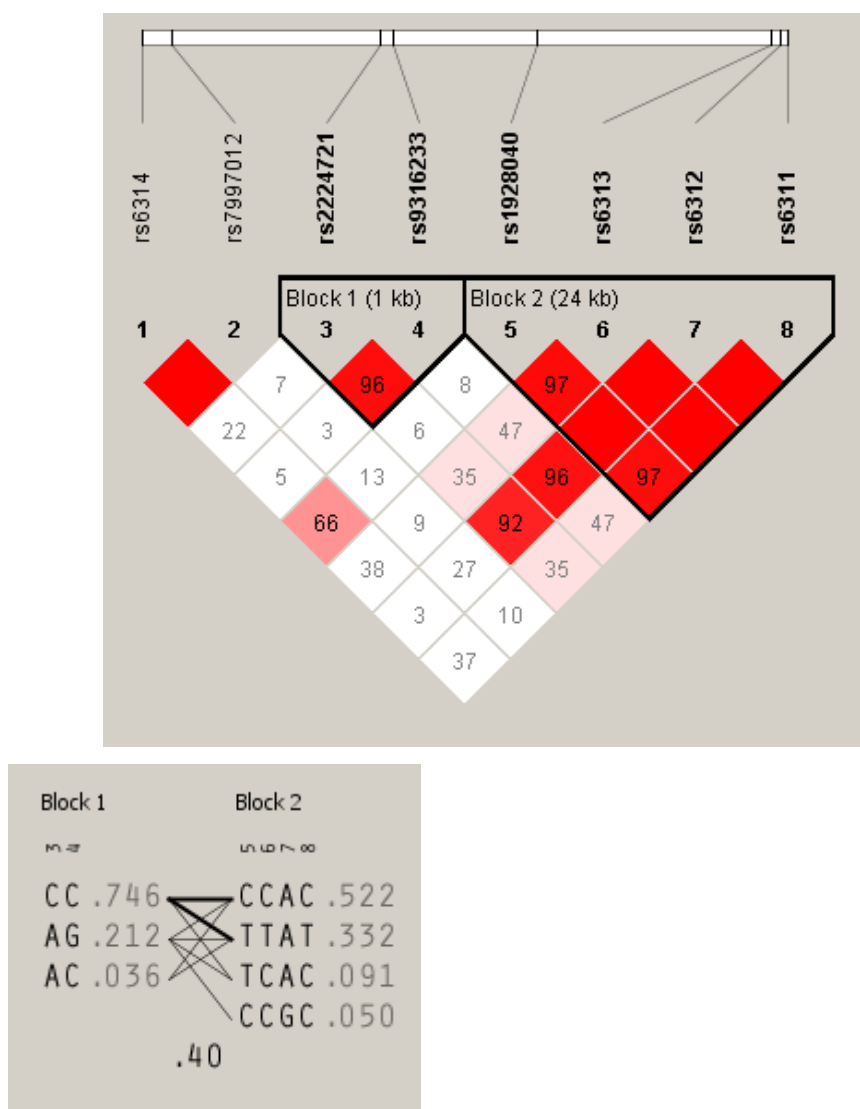


Рисунок 8 – Результат анализа сцепления аллельных вариантов для гена *HTR2A*.

Данные блоки хорошо соотносятся с результатами структуры гаплотипов для европеоидов из проекта «1000 геномов».

При исследовании структуры для гена серотонинового рецептора *HTR3A* не было выявлено блоков сцепления, однако результат, представленный на рисунке 9 демонстрирует зависимость локусов rs33940208 и rs1176713, хоть и с достаточно низким коэффициентом r^2 ($D' = 0.912$, $r^2 = 0.058$). Данные результаты согласуются с подобными данными для европеоидов по проекту «1000 геномов».

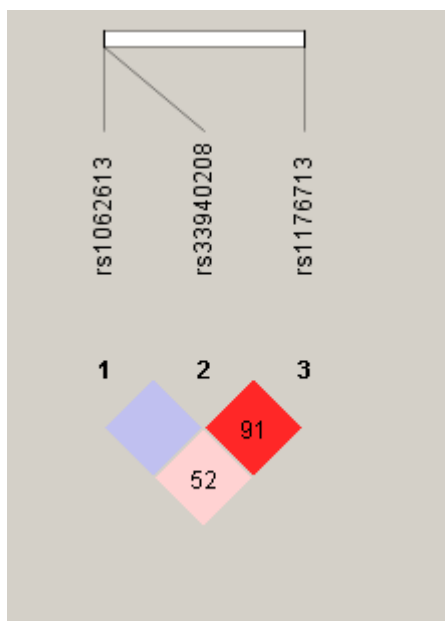


Рисунок 9 – Результат анализа сцепления аллельных вариантов для гена *HTR3A*.

Исследование структуры гаплотипов для гена *HTR2C* также показало один блок сцепления для локусов rs3813929, rs569959, rs17326429. Данные, представленные на рисунке 10, полученные для этого гена, согласуются с данными по структуре гаплотипов для европеоидов проекта «1000 геномов».

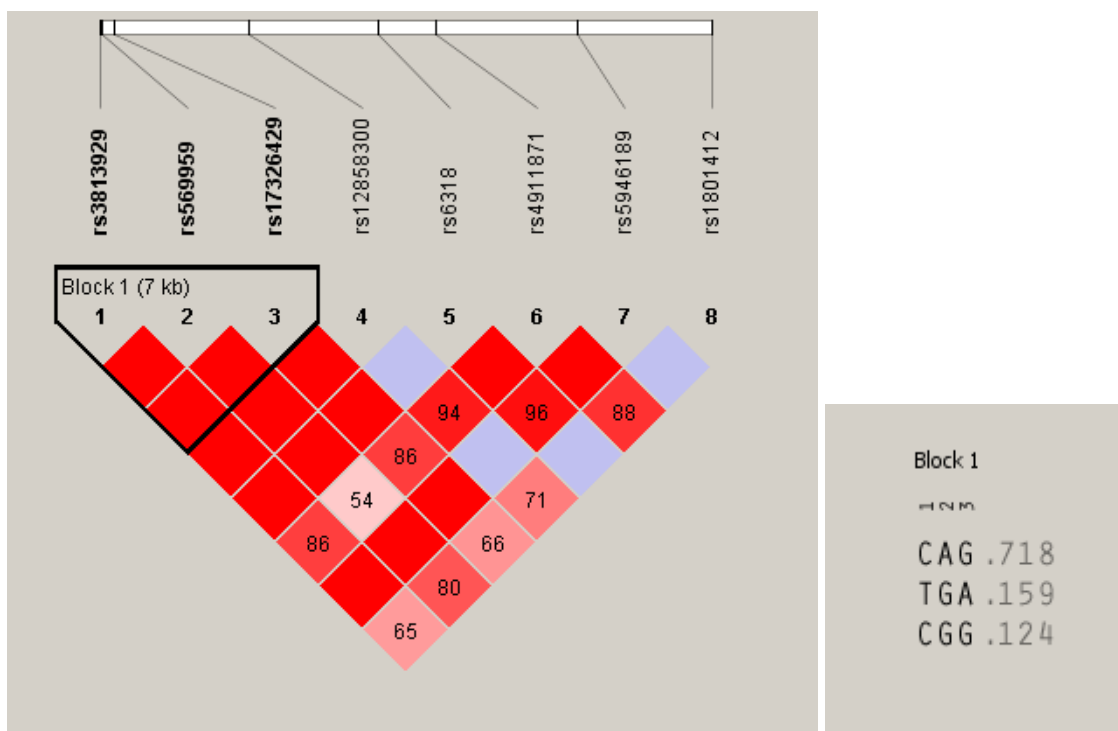


Рисунок 10 – Результат анализа сцепления аллельных вариантов для гена *HTR2C*.

В целом можно заключить, что проведённая проверка по структуре гаплотипов для исследуемых полиморфных вариантов показала, что данные, полученные в исследовании, хорошо согласуются с данными из проекта «1000 геномов» в отношении европеоидов.

3.3 Ассоциативный анализ полиморфных вариантов исследуемых генов с тардивной дискинезией

Изучение полиморфных вариантов генов нейротрансмиссии в отношении ТД является необходимым этапом обработки и анализа информации, которая может помочь в изучении патогенетической природы данного побочного эффекта антипсихотической терапии.

3.3.1 Исследование ассоциаций аллельных вариантов серотониновых рецепторов с тардивной дискинезией

Проведен ассоциативный анализ полиморфных вариантов генов серотониновых рецепторов с ТД. Характеристики полиморфных вариантов представлены в таблице 5 и таблице 6.

В результате статистического анализа частоты аллелей и генотипов для полиморфного варианта rs1928040 гена *HTR2A* значимо различались между группами пациентов с шизофренией без ТД и с ТД ($p=0.020$ и $p=0.015$ соответственно) (табл. 7), а также было показано, что носительство аллеля Т ($OR=1.46$; табл. 7) увеличивает риск развития ТД.

Таблица 7 – Результаты ассоциативного анализа для пациентов с шизофренией для группы с отсутствием ТД и группы с ТД для аллельных вариантов генов серотониновых рецепторов

Аллельный вариант. Ген	Генотипы/аллели	Пациенты с шизофренией, n (%)	Пациенты с шизофренией с ТД, n (%)	OR	95%CI	χ^2	p
1	2	3	4	5	6	7	8
rs10042486. <i>HTR1A</i>	CC	98 (30.0%)	30 (24.8%)	0.77	[0.48 – 1.24]	1.867	0.393
	CT	150 (45.9%)	64 (52.9%)	1.32	[0.87 – 2.01]		
	TT	79 (24.1%)	27 (22.3%)	0.90	[0.55 – 1.48]		
	C	0.529	0.512	0.94	[0.70 – 1.26]	0.198	0.656
	T	0.471	0.488	1.07	[0.80 – 1.44]		

Продолжение таблицы 7

1	2	3	4	5	6	7	8
rs749099. <i>HTR1A</i>	GG	98 (30.0%)	31 (25.6%)	0.80	[0.50 – 1.29]	1.311	0.519
	AG	151 (46.2%)	63 (52.1%)	1.27	[0.83 – 1.92]		
	AA	78 (23.8%)	27 (22.3%)	0.92	[0.56 – 1.51]		
	G	0.531	0.517	0.95	[0.70 – 1.27]	0.142	0.707
	A	0.469	0.483	1.06	[0.79 – 1.42]		
rs1364043. <i>HTR1A</i>	TT	181 (55.4%)	75 (62.5%)	1.34	[0.88 – 2.06]	3.564	0.168
	GT	126 (38.5%)	35 (29.2%)	0.66	[0.42 – 1.03]		
	GG	20 (6.1%)	10 (8.3%)	1.40	[0.63 – 3.07]		
	T	0.746	0.771	1.14	[0.81 – 1.62]	0.570	0.450
	G	0.254	0.229	0.87	[0.62 – 1.24]		
rs1800042. <i>HTR1A</i>	GG	320 (99.4%)	119 (99.2%)	0.74	[0.07 – 8.28]	0.414	0.813
	AG	2 (0.6%)	1 (0.8%)	1.34	[0.12 – 14.96]		
	G	0.997	0.996	0.74	[0.07 – 8.25]	0.058	0.809
	A	0.003	0.004	1.34	[0.12 – 14.88]		
rs6295. <i>HTR1A</i>	GG	97 (29.8%)	31 (25.8%)	0.82	[0.51 – 1.32]	1.360	0.507
	GC	151 (46.3%)	63 (52.5%)	1.28	[0.84 – 1.95]		
	CC	78 (23.9%)	26 (21.7%)	0.88	[0.53 – 1.45]		
	G	0.529	0.521	0.97	[0.72 – 1.30]	0.050	0.824
	C	0.471	0.479	1.03	[0.77 – 1.39]		
rs6313. <i>HTR2A</i>	CC	144 (44.0%)	54 (44.6%)	1.02	[0.67 – 1.56]	0.537	0.764
	CT	147 (45.0%)	51 (42.1%)	0.89	[0.59 – 1.36]		
	TT	36 (11.0%)	16 (13.3%)	1.23	[0.66 – 2.31]		
	C	0.665	0.657	0.96	[0.70 – 1.32]	0.053	0.820
	T	0.335	0.343	1.04	[0.76 – 1.42]		
rs1928040. <i>HTR2A</i>	CC	110 (38.7%)	35 (29.2%)	0.65	[0.41 – 1.03]	7.867	0.020
	TC	126 (44.4%)	54 (45.0%)	1.35	[0.82 – 2.21]		
	TT	48 (16.9%)	31 (25.8%)	2.03	[1.12 – 3.66]		
	C	0.609	0.517	0.69	[0.51 – 0.93]	5.931	0.015
	T	0.391	0.483	1.46	[1.08 – 1.98]		
rs6311. <i>HTR2A</i>	CC	143 (43.8%)	53 (44.2%)	1.01	[0.66 – 1.54]	0.529	0.768
	TC	147 (45.1%)	51 (42.5%)	0.90	[0.59 – 1.37]		
	TT	36 (11.1%)	16 (13.3%)	1.24	[0.66 – 2.33]		
	C	0.664	0.654	0.96	[0.70 – 1.31]	0.080	0.780
	T	0.336	0.346	1.05	[0.77 – 1.43]		
rs6312. <i>HTR2A</i>	AA	293 (90.2%)	107 (89.9%)	0.97	[0.48 – 1.96]	0.006	0.941
	GA	32 (9.8%)	12 (10.1%)	1.03	[0.51 – 2.07]		
	A	0.951	0.950	0.98	[0.49 – 1.93]	0.01	0.940
	G	0.049	0.050	1.03	[0.52 – 2.03]		
rs7997012. <i>HTR2A</i>	AA	76 (23.4%)	30 (25.0%)	1.09	[0.67 – 1.78]	0.362	0.835
	AG	173 (53.2%)	65 (54.2%)	1.04	[0.68 – 1.58]		
	GG	76 (23.4%)	25 (20.8%)	0.86	[0.52 – 1.44]		
	A	0.500	0.521	1.09	[0.81 – 1.46]	0.300	0.580
	G	0.500	0.479	0.92	[0.68 – 1.24]		

Продолжение таблицы 7

1	2	3	4	5	6	7	8
rs6314.HTR2A	CC	273 (91.3%)	96 (87.3%)	0.65	[0.33 – 1.30]	2.897	0.235
	TC	26 (8.7%)	14 (12.7%)	1.53	[0.77 – 3.05]		
	C	0.957	0.936	0.67	[0.34 – 1.31]	1.405	0.236
	T	0.043	0.064	1.50	[0.77 – 2.92]		
rs9316233.HTR2A	CC	183 (60.4%)	66 (58.9%)	0.94	[0.61 – 1.46]	0.186	0.911
	GC	109 (36.0%)	41 (36.6%)	1.03	[0.66 – 1.61]		
	GG	11 (3.6%)	5 (4.5%)	1.24	[0.42 – 3.65]		
	C	0.784	0.772	0.94	[0.65 – 1.35]	0.130	0.720
	G	0.216	0.228	1.07	[0.74 – 1.54]		
rs2224721.HTR2A	CC	180 (55.2%)	65 (54.1%)	0.96	[0.63 – 1.46]	0.309	0.857
	CA	129 (39.6%)	50 (41.7%)	1.09	[0.71 – 1.67]		
	AA	17 (5.2%)	5 (4.2%)	0.79	[0.29 – 2.19]		
	C	0.750	0.750	1.00	[0.71 – 1.40]	0.001	0.981
	A	0.250	0.250	1.00	[0.71 – 1.41]		
rs1176713.HTR3A	TT	194 (59.3%)	73 (60.8%)	1.06	[0.69 – 1.63]	0.453	0.797
	CT	111 (33.9%)	41 (34.2%)	1.01	[0.65 – 1.57]		
	CC	22 (6.8%)	6 (5.0%)	0.73	[0.29 – 1.85]		
	T	0.763	0.779	1.10	[0.77 – 1.56]	0.260	0.610
	C	0.237	0.221	0.91	[0.64 – 1.30]		
rs33940208.HTR3A	CC	306 (95.0%)	117 (98.3%)	3.06	[0.69 – 13.51]	4.777	0.092
	TC	16 (5.0%)	2 (1.7%)	0.33	[0.07 – 1.44]		
	C	0.975	0.992	3.01	[0.69 – 13.18]	2.350	0.125
	T	0.025	0.008	0.33	[0.08 – 1.46]		
rs1062613.HTR3A	CC	190 (62.7%)	65 (57.5%)	0.81	[0.52 – 1.25]	0.951	0.622
	CT	98 (32.3%)	42 (37.2%)	1.24	[0.79 – 1.94]		
	TT	15 (5.0%)	6 (5.3%)	1.08	[0.41 – 2.85]		
	C	0.789	0.761	0.85	[0.59 – 1.23]	0.740	0.390
	T	0.211	0.239	1.17	[0.82 – 1.68]		
rs6298.HTR1B	CC	175 (53.5%)	68 (56.2%)	1.11	[0.73 – 1.70]	1.372	0.504
	CT	130 (39.8%)	42 (34.7%)	0.81	[0.52 – 1.24]		
	TT	22 (6.7%)	11 (9.1%)	1.39	[0.65 – 2.95]		
	C	0.734	0.736	1.01	[0.72 – 1.41]	0.010	0.960
	T	0.266	0.264	0.99	[0.71 – 1.39]		
rs6296.HTR1B	GG	173 (52.9%)	67 (55.8%)	1.13	[0.74 – 1.71]	1.497	0.473
	CG	132 (40.4%)	42 (35.0%)	0.80	[0.51 – 1.23]		
	CC	22 (6.7%)	11 (9.2%)	1.40	[0.66 – 2.98]		
	G	0.731	0.733	1.01	[0.72 – 1.40]	0.010	0.943
	C	0.269	0.267	0.99	[0.71 – 1.40]		
rs130058.HTR1B	AA	172 (56.8%)	59 (52.2%)	0.83	[0.54 – 1.28]	2.391	0.303
	TA	114 (37.6%)	43 (38.1%)	1.02	[0.65 – 1.59]		
	TT	17 (5.6%)	11 (9.7%)	1.81	[0.82 – 4.00]		
	A	0.756	0.712	0.80	[0.57 – 1.13]	1.630	0.211
	T	0.244	0.288	1.25	[0.89 – 1.76]		

Продолжение таблицы 7

1	2	3	4	5	6	7	8
rs1805054. <i>HTR6</i>	CC	199 (61.6%)	74 (62.2%)	1.02	[0.71 – 1.47]	0.013	0.993
	TC	110 (34.1%)	40 (33.6%)	0.98	[0.63 – 1.53]		
	TT	14 (4.3%)	5 (4.2%)	0.97	[0.34 – 2.75]		
	C	0.786	0.790	1.02	[0.71 – 1.47]	0.007	0.908
	T	0.214	0.210	0.98	[0.68 – 1.41]		

Примечание – ТДобщ – тардивная дискинезия; OR – отношение шансов; 95%CI (lower, upper) – 95% доверительный интервал (нижняя и верхняя границы интервала).

Для выявления генотипа, вносящего наибольший вклад в предрасположенность к ТД и подтверждения полученных результатов, были проведены сравнения частот гомозиготных генотипов против объединённых гетерозиготных и альтернативных гомозиготных генотипов между группами. Для данного полиморфного варианта увеличивает риск развития ТД генотип ТТ (OR=1.71, p=0.040; табл. 8).

Таблица 8 – Результат сравнения частот гомозиготных генотипов против объединённых гетерозиготных и альтернативных гомозиготных генотипов для rs1928040 гена *HTR2A*

Генотипы	Больные без ТД	Больные с ТДобщ	OR, 95%CI	p
CC	110 (0.387)	35 (0.292)	0.65 [0.41– 1.03]	0.068
TC+TT	174 (0.613)	85 (0.708)		
TT	48 (0.169)	31 (0.258)	1.71 [1.02 – 2.86]	0.040
CC+TC	236 (0.831)	89 (0.742)		

Примечание – OR – отношение шансов, 95%CI – 95% доверительный интервал (нижняя и верхняя границы).

При анализе полиморфных вариантов гена *HTR2C*, расположенных на X-хромосоме, необходимо было дополнительно разделить группы по полу. Для группы женщин с шизофренией была выявлена ассоциация для rs12858300 для аллелей (p = 0.020), которая показала, что аллель С повышает риск развития ТД у женщин (OR=2.61, p=0.020) (Таблица 6). Аллель С является минорным для данного полиморфного варианта, соответственно в группах сравнения не так много человек, что обуславливает необходимость исследовать его дальше в группе женщин на больших выборках для установления его вклада в патогенез ТД. При дополнительном анализе данного полиморфного варианта по открытым онлайн базам данных было обнаружено, что

частота в европеоидных популяциях минорного аллеля С для rs12858300 составляет 6%. В наших исследуемых группах было идентифицировано небольшое число носителей данного аллеля. Данный факт обуславливает проведение дополнительных исследований на выборках большего объема для подтверждения вклада генотипов и аллелей в патогенез ТД.

Для аллельного варианта rs1801412 гена *HTR2C* в группе женщин была выявлена ассоциация как для генотипов ($p = 0.027$), так и для аллелей ($p = 0.031$). Было показано, что носительство аллеля Т уменьшает риск развития ТД ($OR=0.34$, $p=0.031$), что справедливо, соответственно, и для носительства генотипа ТТ ($OR=0.32$, $p=0.027$).

Анализ полиморфных вариантов на наличие ассоциаций не показал статистически значимых результатов в группах мужчин с шизофренией с ТД и без ТД. Результаты представлены в таблице (табл. 9).

Таблица 9 – Результаты ассоциативного анализа аллельных вариантов гена *HTR2C* для групп пациентов с отсутствием ТД и с наличием ТД в зависимости от половой принадлежности

Аллельный вариант. Ген	Генотипы/аллели	Пациенты с шизофренией, n (%)	Пациенты с шизофренией с ТД, n (%)	OR	95%CI	χ^2	p
1	2	3	4	5	6	7	8
rs3813929. <i>HTR2C</i> женщины	CC	118 (67.0%)	35 (70.0%)	1.15	[0.58 – 2.27]	0.204	0.903
	CT	55 (31.3%)	14 (28.0%)	0.86	[0.43 – 1.71]		
	TT	3 (1.7%)	1 (2.0%)	1.18	[0.12 – 11.57]		
	C	0.827	0.840	1.10	[0.60 – 2.01]	0.010	0.760
	T	0.173	0.160	0.91	[0.50 – 1.66]		
rs3813929. <i>HTR2C</i> мужчины	C/–	124 (86.7%)	62 (88.6%)	1.19	[0.64 – 2.21]	0.290	0.590
	T/–	19 (13.3%)	8 (11.4%)	0.84	[0.45 – 1.57]		
rs569959. <i>HTR2C</i> женщины	AA	87 (49.4%)	24 (48.0%)	0.94	[0.50 – 1.77]	0.186	0.911
	GA	81 (46.0%)	23 (46.0%)	1.00	[0.53 – 1.88]		
	GG	8 (4.6%)	3 (6.0%)	1.34	[0.34 – 5.25]		
	A	0.724	0.710	0.93	[0.57 – 1.52]	0.080	0.780
	G	0.276	0.290	1.07	[0.66 – 1.75]		
rs569959. <i>HTR2C</i> мужчины	A/–	99 (69.2%)	53 (74.6%)	1.31	[0.83 – 2.06]	1.350	0.240
	G/–	44 (30.8%)	18 (25.4%)	0.76	[0.49 – 1.20]		
rs5946189. <i>HTR2C</i> женщины	TT	144 (82.3%)	40 (80.0%)	0.86	[0.39 – 1.91]	0.489	0.783
	TC	30 (17.1%)	10 (20.0%)	1.21	[0.54 – 2.68]		
	CC	1 (0.6%)	0 (0.0%)	–	–		
	T	0.909	0.900	0.91	[0.43 – 1.91]	0.069	0.804
	C	0.091	0.100	1.10	[0.52 – 2.33]		
rs5946189. <i>HTR2C</i> мужчины	C/–	17 (12.0%)	9 (12.7%)	1.07	[0.58 – 1.97]	0.040	0.830
	T/–	125 (88.0%)	62 (87.3%)	0.94	[0.51 – 1.73]		

Продолжение таблицы 9

1	2	3	4	5	6	7	8
rs4911871. <i>HTR2C</i> женщины	AA	110 (62.9%)	27 (55.1%)	0.73	[0.38 – 1.38]	1.213	0.545
	GA	61 (34.9%)	20 (40.8%)	1.29	[0.67 – 2.47]		
	GG	4 (2.2%)	2 (4.1%)	1.82	[0.32 – 10.24]	1.060	0.302
	A	0.803	0.755	0.76	[0.45 – 1.29]		
	G	0.197	0.245	1.32	[0.78 – 2.24]		
rs4911871. <i>HTR2C</i> мужчины	A/–	112 (76.8%)	55 (77.5%)	0.98	[0.61 – 1.59]	0.011	0.941
	G/–	32 (23.2%)	16 (22.5%)	1.02	[0.63 – 1.65]		
rs6318. <i>HTR2C</i> женщины	GG	143 (81.7%)	38 (79.2%)	0.85	[0.38 – 1.88]	0.504	0.777
	GC	31 (17.7%)	10 (20.8%)	1.22	[0.55 – 2.71]		
	CC	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0.00		0.075	0.774
	G	0.906	0.896	0.90	[0.42 – 1.89]		
	C	0.094	0.104	1.12	[0.53 – 2.36]		
rs6318. <i>HTR2C</i> мужчины	C/–	18 (12.5%)	9 (12.7%)	1.02	[0.55 – 1.86]	0.001	0.960
	G/–	126 (87.5%)	62 (87.3%)	0.98	[0.54 – 1.80]		
rs12858300. <i>HTR2C</i> женщины	GG	162 (92.6%)	45 (91.8%)	0.33	[0.14 – 0.80]	0.291	0.865
	GC	13 (7.4%)	4 (8.2%)	1.11	[0.34 – 3.56]		
	G	0.957	0.896	0.38	[0.17 – 0.88]	5.424	0.020
	C	0.043	0.104	2.61	[1.13 – 6.02]		
rs12858300. <i>HTR2C</i> мужчины	G/–	141 (96.6%)	67 (94.4%)	0.59	[0.16 – 2.28]	0.586	0.444
	C/–	5 (3.4%)	4 (5.6%)	1.68	[0.44 – 6.47]		
rs17326429. <i>HTR2C</i> женщины	GG	118 (67.0%)	34 (69.4%)	1.11	[0.56 – 2.21]	0.145	0.930
	AG	55 (31.3%)	14 (28.6%)	0.88	[0.44 – 1.77]		
	AA	3 (1.7%)	1 (2.0%)	1.20	[0.12 – 11.81]	0.046	0.820
	G	0.827	0.837	1.07	[0.59 – 1.96]		
	A	0.173	0.163	0.93	[0.51 – 1.70]		
rs17326429. <i>HTR2C</i> мужчины	G/–	122 (85.9%)	62 (87.3%)	1.13	[0.62 – 2.05]	0.160	0.690
	A/–	20 (14.1%)	9 (12.7%)	0.89	[0.49 – 1.61]		
rs1801412. <i>HTR2C</i> женщины	TT	167 (94.9%)	42 (85.7%)	0.32	[0.11 – 0.92]	4.882	0.027
	GT	9 (5.1%)	7 (14.3%)	3.09	[1.09 – 8.79]		
	T	0.974	0.929	0.34	[0.12 – 0.94]	4.646	0.031
	G	0.026	0.071	2.93	[1.06 – 8.08]		
rs1801412. <i>HTR2C</i> мужчины	T/–	135 (95.1%)	66 (94.3%)	0.86	[0.35 – 2.09]	0.120	0.730
	G/–	7 (4.9%)	4 (5.7%)	1.17	[0.48 – 2.86]		

Примечание – ТДобщ – тардивной дискинезии; OR – отношение шансов; 95%CI (lower, upper) – 95% доверительный интервал (нижняя и верхняя границы интервала).

Таким образом было показано, что аллельные варианты гена серотонинового рецептора гена *HTR2C* вносят значимый вклад в развитие ТД и показывают, что женский пол выступает в качестве защитного фактора от данного побочного двигательного эффекта у пациентов с шизофренией.

3.3.2 Исследование полиморфизма генов мускариновых рецепторов с тардивной дискинезией

Далее был проведен ассоциативный анализ следующих полиморфных вариантов генов мускариновых рецепторов с ТД, список и характеристики которых представлены в таблицах 5 и 6.

При ассоциативном анализе полиморфных вариантов генов мускариновых рецепторов было выявлено различие частот генотипов в группах пациентов с шизофренией с ТД и с шизофренией без ТД для полиморфного варианта rs1824024 гена *CHRM2* ($p = 0.049$; табл. 10).

Таблица 10 – Результаты ассоциативного анализа аллельных вариантов генов мускариновых рецепторов для группы пациентов с отсутствием ТД и группы с ТД

Аллельный вариант. Ген	Генотипы/ аллели	Пациенты с шизофренией, n (%)	Пациенты с шизофренией с ТД, n (%)	OR	95%CI	χ^2	p
1	2	3	4	5	6	7	8
rs2067479. <i>CHRM1</i>	CC	295 (90.2%)	114 (94.2%)	1.77	[0.76 – 4.12]	1.311	0.252
	TC	32 (9.8%)	7 (5.8%)	0.57	[0.24 – 1.32]		
	C	0.951	0.971	1.73	[0.75 – 3.98]	1.718	0.190
	T	0.049	0.029	0.58	[0.25 – 1.33]		
rs542269. <i>CHRM1</i>	TT	166 (54.8%)	67 (60.4%)	1.26	[0.81 – 1.96]	1.070	0.586
	CT	123 (40.6%)	39 (35.1%)	0.79	[0.50 – 1.25]		
	CC	14 (4.6%)	5 (4.5%)	0.97	[0.34 – 2.77]		
	T	0.751	0.779	1.17	[0.81 – 1.69]	0.720	0.400
	C	0.249	0.221	0.85	[0.59 – 1.23]		
rs2075748. <i>CHRM1</i>	GG	223 (68.4%)	80 (66.7%)	0.92	[0.59 – 1.44]	0.179	0.915
	GA	94 (28.8%)	36 (30.0%)	1.06	[0.67 – 1.67]		
	AA	9 (2.8%)	4 (3.3%)	1.21	[0.37 – 4.02]		
	G	0.828	0.817	0.92	[0.63 – 1.36]	0.160	0.690
	A	0.172	0.183	1.08	[0.74 – 1.59]		
rs2061174. <i>CHRM2</i>	TT	144 (44.0%)	60 (49.6%)	1.25	[0.82 – 1.90]	5.633	0.060
	TC	134 (41.0%)	53 (43.8%)	1.12	[0.74 – 1.71]		
	CC	49 (15.0%)	8 (6.6%)	0.40	[0.18 – 0.88]		
	T	0.645	0.715	1.38	[1.00 – 1.90]	3.840	0.050
	C	0.355	0.285	0.73	[0.53 – 1.00]		
rs2350780. <i>CHRM2</i>	AA	142 (43.4%)	53 (43.8%)	1.02	[0.67 – 1.55]	1.467	0.480
	AG	139 (42.5%)	56 (46.3%)	1.17	[0.77 – 1.77]		
	GG	46 (14.1%)	12 (9.9%)	0.67	[0.34 – 1.32]		
	A	0.647	0.669	1.11	[0.81 – 1.51]	0.400	0.530
	G	0.353	0.331	0.90	[0.66 – 1.24]		

Продолжение таблицы 10

1	2	3	4	5	6	7	8
rs324640. <i>CHRM2</i>	GG	103 (31.5%)	37 (30.8%)	0.97	[0.62 – 1.52]	0.038	0.981
	GA	153 (46.8%)	56 (46.7%)	1.03	[0.65 – 1.51]		
	AA	71 (21.7%)	27 (22.5%)	1.06	[0.63 – 1.73]		
	G	0.549	0.542	0.97	[0.72 – 1.31]	0.040	0.850
	A	0.451	0.458	1.03	[0.77 – 1.39]		
rs324650. <i>CHRM2</i>	TT	88 (27.0%)	34 (28.3%)	1.07	[0.67 – 1.70]	0.171	0.918
	AT	159 (48.8%)	59 (49.2%)	1.02	[0.67 – 1.54]		
	AA	79 (24.2%)	27 (22.5%)	0.91	[0.55 – 1.49]		
	T	0.514	0.529	1.06	[0.79 – 1.43]	0.170	0.680
	A	0.486	0.471	0.94	[0.70 – 1.26]		
rs7810473. <i>CHRM2</i>	AA	99 (35.0%)	44 (37.6%)	1.12	[0.72 – 1.75]	0.292	0.864
	AG	131 (46.3%)	51 (43.6%)	0.90	[0.58 – 1.38]		
	GG	53 (18.7%)	22 (18.8%)	1.00	[0.58 – 1.74]		
	A	0.581	0.594	1.05	[0.77 – 1.44]	0.110	0.740
	G	0.419	0.406	0.95	[0.70 – 1.30]		
rs1824024. <i>CHRM2</i>	TT	152 (46.6%)	57 (47.5%)	1.04	[0.68 – 1.58]	6.035	0.049
	GT	125 (38.4%)	55 (45.8%)	1.36	[0.89 – 2.08]		
	GG	49 (15.0%)	8 (6.7%)	0.40	[0.19 – 0.88]		
	T	0.658	0.704	1.24	[0.90 – 1.70]	1.658	0.198
	G	0.342	0.296	0.81	[0.59 – 1.12]		
rs1378650. <i>CHRM2</i>	CC	76 (25.0%)	33 (29.5%)	1.25	[0.77 – 2.03]	1.933	0.380
	CT	159 (52.3%)	50 (44.6%)	0.74	[0.48 – 1.14]		
	TT	69 (22.7%)	29 (25.9%)	0.97	[0.72 – 1.96]		
	C	0.512	0.518	1.03	[0.75 – 1.39]	0.030	0.870
	T	0.488	0.482	0.97	[0.72 – 1.32]		
rs2350786. <i>CHRM2</i>	GG	155 (51.2%)	60 (54.5%)	1.15	[0.74 – 1.78]	1.198	0.549
	GA	122 (40.3%)	44 (40.0%)	0.99	[0.63 – 1.54]		
	AA	26 (8.5%)	6 (5.5%)	0.61	[0.25 – 1.54]		
	G	0.713	0.745	1.18	[0.83 – 1.68]	0.850	0.360
	A	0.287	0.255	0.85	[0.60 – 1.20]		
rs2067482. <i>CHRM4</i>	CC	224 (68.9%)	79 (66.4%)	0.89	[0.57 – 1.39]	1.489	0.475
	CT	90 (27.7%)	38 (31.9%)	1.22	[0.78 – 1.93]		
	TT	11 (3.4%)	2 (1.7%)	0.49	[0.11 – 2.23]		
	C	0.828	0.824	0.97	[0.66 – 1.44]	0.020	0.880
	T	0.172	0.176	1.03	[0.70 – 1.52]		
rs16938505. <i>CHRM4</i>	GG	317 (99.7%)	115 (100.0%)	1.00	–	0.000	1.000
	GA	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0.00	–		
	G	0.999	1.000	–	–	0.000	1.000
	A	0.001	0.000	0.00	–		
rs72910092. <i>CHRM4</i>	CC	300 (92.0%)	113 (94.2%)	1.40	[0.59 – 3.31]	0.587	0.443
	CT	26 (8.0%)	7 (5.8%)	0.71	[0.30 – 1.69]		
	C	0.960	0.971	1.38	[0.59 – 3.23]	0.561	0.448
	T	0.040	0.029	0.72	[0.31 – 1.69]		

Примечание – ТДобщ – тардивной дискинезии; OR – отношение шансов; 95%CI (lower, upper) – 95% доверительный интервал (нижняя и верхняя границы интервала).

Для определения весомого вклада определённого генотипа было проведено объединение и сравнение генотипов для варианта rs1824024 гена *CHRM2*. В результате сравнения было выяснено, что носительство генотипа GG понижает риск развития ТД (OR=0.40, p=0.022; табл. 11).

Таблица 11 – Результат сравнения объединённых генотипов для rs1824024 гена *CHRM2*

Генотипы	Больные без ТД	Больные с ТДобщ	OR, 95%CI	p
TT	152 (0.446)	57 (0.475)	1.03 [0.68 – 1.57]	0.891
GT+GG	173 (0.534)	63 (0.525)		
GG	49 (0.150)	8 (0.067)	0.40 [0.19 – 0.88]	0.022
GT+TT	276 (0.850)	112 (0.933)		

Примечание – OR – отношение шансов, 95%CI – 95% доверительный интервал (нижняя и верхняя границы).

Принимая во внимание факт, что для полиморфного варианта rs2061174 гена *CHRM2* значения хи-квадрата и уровня значимости находятся на уровне статистической тенденции, они также были проанализированы посредством объединения генотипов для выяснения, какой из них вносит наибольший вклад. В результате было показано, что генотип CC rs2061174 гена *CHRM2* связан со снижением риска развития ТД у больных шизофренией (OR=0.40, p=0.021; табл. 12).

Таблица 12 – Результат сравнения частот объединённых генотипов для rs2061174 гена *CHRM2*

Генотипы	Больные без ТД	Больные с ТДобщ	OR, 95%CI	p
TT	144 (0.440)	60 (0.496)	1.24 [0.82 – 1.89]	0.308
TC+CC	182 (0.560)	61 (0.504)		
CC	49 (0.150)	8 (0.066)	0.40 [0.18 – 0.87]	0.021
TC+TT	277 (0.850)	113 (0.934)		

Примечание – OR – отношение шансов, 95%CI – 95% доверительный интервал (нижняя и верхняя границы).

Таким образом были показаны не только статистически значимые ассоциации, но и эффекты от носительства определённых генотипов при ТД.

3.3.3 Исследование ассоциаций полиморфных вариантов генов адренергических рецепторов с тардивной дискинезией

Выполнен ассоциативный анализ полиморфных вариантов rs2036108 и rs472865 гена адренергического рецептора *ADRA1A* с ТД.

В результате ассоциативного анализа выявлены различия в частотах генотипов и аллелей для варианта rs2036108 гена *ADRA1A* ($p = 0.028$ и $p = 0.040$ соответственно; табл. 13). Было показано, что носительство генотипа АА предрасполагает к развитию ТД ($OR=4.29$, $p=0.028$), соответственно и аллеля А ($OR=1.46$, $p=0.040$; табл. 14).

Таблица 13 – Результаты ассоциативного анализа аллельных вариантов генов адренергических рецепторов для группы пациентов с отсутствием ТД и группы с ТД

Аллельный вариант. Ген	Генотипы/аллели	Пациенты с шизофренией, n (%)	Пациенты с шизофренией с ТДобщ, n (%)	OR	95%CI	χ^2	p
rs2036108. <i>ADRA1A</i>	GG	217 (66.4%)	69 (58.0%)	0.70	[0.45 – 1.08]	7.169	0.028
	AG	106 (32.4%)	44 (37.0%)	1.22	[0.79 – 1.90]		
	AA	4 (1.2%)	6 (5.0%)	4.29	[1.19 – 15.47]		
	G	0.826	0.765	0.69	[0.48 – 0.98]	4.207	0.040
	A	0.172	0.235	1.46	[1.02 – 2.09]		
rs472865. <i>ADRA1A</i>	CC	245 (75.4%)	90 (75.6%)	1.01	[0.62 – 1.65]	0.008	0.996
	CT	77 (23.7%)	28 (23.5%)	0.99	[0.60 – 1.63]		
	TT	3 (0.9%)	1 (0.9%)	0.91	[0.09 – 8.83]		
	C	0.872	0.874	1.01	[0.65 – 1.59]	0.004	0.950
	T	0.128	0.126	0.99	[0.63 – 1.54]		

Примечание – ТДобщ – тардивной дискинезии; OR – отношение шансов; 95%CI (lower, upper) – 95% доверительный интервал (нижняя и верхняя границы интервала).

Для того, чтобы удостовериться в наибольшем вкладе генотипа АА для полиморфного rs2036108 гена *ADRA1A* и подтвердить, что носительство генотипа АА предрасполагает к развитию ТД, было проведено сравнение частот по объединённым генотипам. В результате сравнения было подтверждено, что генотип АА повышает риск развития тардивной дискинезии ($OR = 4.27$, $p=0.027$; табл. 14). Однако ввиду низкой частоты аллеля А и, как следствие, носительства генотипа АА, данный результат порождает необходимость подтверждения на выборке большего объёма.

Таблица 14 – Результат сравнения частот объединённых генотипов для rs2036108 гена *ADRA1A*

Генотипы	Больные без ТД	Больные с ТДобщ	OR, 95%CI	p
GG	217 (0.664)	69 (0.580)	0.69 [0.45 – 1.07]	0.095
AG+AA	109 (0.336)	50 (0.420)		
AA	4 (0.012)	6 (0.050)	4.27 [1.19 – 15.42]	0.027
AG+GG	322 (0.988)	113 (0.950)		

Примечание – OR – отношение шансов, 95%CI – 95% доверительный интервал (нижняя и верхняя границы).

Следующим этапом был проведён ассоциативный анализ на основе структуры гаплотипов в отношении ТД для каждого гена. Результаты представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Результаты ассоциативного анализа между гаплотипами и общим диагнозом тардивной дискинезии

Ген	Гаплотип	Частота	OR	95%CI	p
<i>HTR1A</i>	ref CGTGG	0.520	1.00	–	–
	TAGGC	0.245	0.94	[0.65 – 1.34]	0.720
	TATGC	0.228	1.19	[0.82 – 1.73]	0.352
<i>HTR2A</i>	ref CCCCCAACC	0.254	1.00	–	–
	CCCCAGCC	0.175	1.08	[0.59 – 1.95]	0.808
	CTTTAACC	0.124	2.10	[1.08 – 4.08]	0.029*
	CTTTAGCC	0.132	0.81	[0.44 – 1.48]	0.489
<i>HTR3A</i>	ref TCC	0.688	1.00	–	–
	CCC	0.071	0.89	[0.46 – 1.71]	0.728
	CCT	0.143	1.05	[0.69 – 1.61]	0.815
	TCT	0.078	1.15	[0.64 – 2.09]	0.639
<i>HTR1B</i>	ref CGA	0.479	1.00	–	–
	CGT	0.254	1.24	[0.86 – 1.79]	0.255
	TCA	0.266	1.06	[0.74 – 1.52]	0.738
<i>HTR2C</i>	ref CATAGGGT	0.645	1.00	–	–
	CATGGGGT	0.067	1.20	[0.76 – 1.89]	0.426
	CGCACGGT	0.105	1.10	[0.75 – 1.62]	0.629
	TGTGGGAT	0.101	0.91	[0.59 – 1.41]	0.668
<i>CHRM1</i>	ref CTG	0.588	1.00	–	–
	CCG	0.197	0.96	[0.64 – 1.45]	0.859
	CTA	0.172	1.05	[0.70 – 1.58]	0.797
<i>CHRM2</i>	ref TAAAGTCG	0.328	1.00	–	–
	CGGTAGTA	0.169	0.92	[0.59 – 1.45]	0.723
	TAGTATCG	0.056	1.07	[0.52 – 2.19]	0.857
	TAGTATTG	0.125	1.29	[0.78 – 2.15]	0.324
<i>CHRM4</i>	ref CGC	0.789	1.00	–	–
	TGC	0.173	1.00	[0.68 – 1.49]	0.989
<i>ADRA1A</i>	ref GC	0.714	1.00	–	–
	AC	0.159	1.81	[1.18 – 2.78]	0.007*
	GT	0.096	1.39	[0.76 – 2.52]	0.283

Примечание – OR – отношение шансов, 95%CI – доверительный интервал [нижняя и верхняя границы]; ref – референсный гаплотип, для них отсутствуют значения 95% доверительного интервала и p; символ «*» – обозначает статистически значимые результаты в отношении ассоциации гаплотипа с ТД.

В результате было обнаружено, что гаплотип СТТТААСС гена *HTR2A* ассоциирован с ТД и является предрасполагающим к этому побочному двигательному эффекту ($OR = 1.08$, $p = 0.029$). Была найдена статистически значимая ассоциация для гаплотипа АС гена *ADRA1A* ($OR = 1.81$, $p = 0.007$), которая также способствует повышенному риску развития ТД.

3.4 Ассоциативный анализ аллельных вариантов генов нейротрансмиссии с орофациальным типом тардивной дискинезии

Исследование полиморфизма генов в отношении различных типов ТД может помочь понять, является ли генетическая природа её типов (орофациального и смешанного) различной, или же существуют определённые пересечения.

3.4.1 Исследование полиморфизма генов серотониновых рецепторов при орофациальном типе тардивной дискинезии

Ассоциативный анализ позволил выявить ассоциацию между полиморфным вариантом rs1928040 гена *HTR2A* в отношении аллелей между группами пациентов с шизофренией с орофациальным типом ТД и без неё, а именно было продемонстрировано, что носительство аллеля Т способствует повышенному риску возникновения орофациального типа ТД ($OR=1.56$, $p=0.038$). Результаты для остальных полиморфных вариантов в отношении орофациального типа ТД являются отрицательными и представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Результаты ассоциативного анализа аллельных вариантов генов серотониновых рецепторов для группы пациентов без ТД и группы с орофациальным типом ТД

Аллельный вариант. Ген	Генотипы аллели	Пациенты с шизофренией, n (%)	Пациенты с шизофренией с ТДор, n (%)	OR	95%CI	χ^2	p
1	2	3	4	5	6	7	8
rs10042486. <i>HTR1A</i>	CC	98 (30.0%)	12 (23.1%)	0.70	[0.35 – 1.39]	1.388	0.500
	CT	150 (45.9%)	28 (53.8%)	1.52	[0.74 – 3.14]		
	TT	79 (24.2%)	12 (23.1%)	1.24	[0.53 – 2.91]		
	C	0.529	0.500	0.89	[0.59 – 1.35]	0.304	0.582
	T	0.471	0.500	1.12	[0.74 – 1.70]		
rs749099. <i>HTR1A</i>	GG	98 (30.0%)	12 (23.1%)	0.70	[0.35 – 1.39]	1.331	0.514
	AG	151 (46.2%)	28 (53.8%)	1.51	[0.74 – 3.12]		
	AA	78 (23.9%)	12 (23.1%)	1.26	[0.54 – 2.95]		
	G	0.531	0.500	0.88	[0.58 – 1.34]	0.337	0.562
	A	0.469	0.500	1.13	[0.75 – 1.71]		

Продолжение таблицы 16

1	2	3	4	5	6	7	8
rs1364043. <i>HTR1A</i>	TT	181 (55.4%)	31 (59.6%)	1.19	[0.66 – 2.16]	0.731	0.694
	GT	126 (38.5%)	17 (32.7%)	0.79	[0.42 – 1.48]		
	GG	20 (6.1%)	4 (7.7%)	1.17	[0.37 – 3.65]		
	T	0.746	0.760	1.07	[0.66 – 1.74]	0.086	0.769
	G	0.254	0.240	0.93	[0.57 – 1.51]		
rs1800042. <i>HTR1A</i>	GG	321 (99.4%)	50 (98.0%)	0.31	[0.03 – 3.50]	1.918	0.383
	AG	2 (0.6%)	1 (2.0%)	3.21	[0.29 – 36.06]		
	G	0.997	0.990	0.31	[0.03 – 3.49]	0.992	0.319
	A	0.003	0.010	3.19	[0.29 – 35.48]		
rs6295. <i>HTR1A</i>	GG	97 (29.8%)	12 (23.1%)	0.71	[0.36 – 1.41]	1.268	0.531
	GC	151 (46.3%)	28 (53.8%)	1.50	[0.73 – 3.09]		
	CC	78 (23.9%)	12 (23.1%)	1.24	[0.53 – 2.92]		
	G	0.529	0.500	0.89	[0.59 – 1.35]	0.305	0.580
	C	0.471	0.500	1.12	[0.74 – 1.70]		
rs6313. <i>HTR2A</i>	CC	144 (44.0%)	22 (42.3%)	0.93	[0.52 – 1.68]	0.056	0.972
	CT	147 (45.0%)	24 (46.2%)	1.07	[0.57 – 1.99]		
	TT	36 (11.0%)	6 (11.5%)	1.09	[0.41 – 2.89]		
	C	0.665	0.654	0.95	[0.62 – 1.47]	0.051	0.821
	T	0.335	0.346	1.05	[0.68 – 1.63]		
rs1928040. <i>HTR2A</i>	CC	110 (38.6%)	13 (25.0%)	0.53	[0.27 – 1.04]	4.213	0.122
	TC	127 (44.6%)	26 (50.0%)	1.73	[0.85 – 3.53]		
	TT	48 (16.8%)	13 (25.0%)	2.29	[0.99 – 5.31]		
	C	0.609	0.500	0.64	[0.42 – 0.98]	4.308	0.038
	T	0.391	0.500	1.56	[1.02 – 2.37]		
rs6311. <i>HTR2A</i>	CC	143 (43.9%)	22 (42.3%)	0.94	[0.52 – 1.70]	0.046	0.977
	TC	147 (45.1%)	24 (46.2%)	1.06	[0.57 – 1.98]		
	TT	36 (11.0%)	6 (11.5%)	1.08	[0.41 – 2.87]		
	C	0.664	0.654	0.96	[0.62 – 1.48]	0.042	0.837
	T	0.336	0.346	1.05	[0.68 – 1.62]		
rs6312. <i>HTR2A</i>	AA	293 (90.2%)	45 (90.0%)	0.98	[0.36 – 2.65]	0.055	0.973
	GA	32 (9.8%)	5 (10.0%)	1.02	[0.38 – 2.75]		
	A	0.951	0.950	0.98	[0.37 – 2.59]	0.001	0.974
	G	0.049	0.050	1.02	[0.39 – 2.67]		
rs7997012. <i>HTR2A</i>	AA	76 (23.4%)	10 (19.6%)	0.80	[0.38 – 1.67]	0.394	0.821
	AG	173 (53.2%)	29 (56.9%)	1.27	[0.59 – 2.75]		
	GG	76 (23.4%)	12 (23.5%)	1.20	[0.49 – 2.94]		
	A	0.5	0.480	0.92	[0.61 – 1.40]	0.136	0.713
	G	0.5	0.520	1.08	[0.71 – 1.64]		
rs6314. <i>HTR2A</i>	CC	274 (91.3%)	44 (89.8%)	0.84	[0.30 – 2.29]	0.628	0.730
	TC	26 (8.7%)	5 (10.2%)	1.20	[0.44 – 3.28]		
	C	0.957	0.949	0.84	[0.32 – 2.25]	0.117	0.732
	T	0.043	0.051	1.19	[0.44 – 3.17]		
rs9316233. <i>HTR2A</i>	CC	183 (60.4%)	33 (66.0%)	1.27	[0.68 – 2.39]	1.585	0.453
	GC	109 (36.0%)	14 (28.0%)	0.71	[0.36 – 1.39]		
	GG	11 (3.6%)	3 (6.0%)	1.51	[0.40 – 5.71]		
	C	0.784	0.800	1.10	[0.65 – 1.87]	0.134	0.715
	G	0.216	0.200	0.91	[0.54 – 1.54]		
rs2224721. <i>HTR2A</i>	CC	180 (55.2%)	30 (57.7%)	1.11	[0.61 – 2.00]	0.792	0.673
	CA	129 (39.6%)	18 (34.6%)	0.84	[0.45 – 1.57]		
	AA	17 (5.2%)	4 (7.7%)	1.41	[0.44 – 4.48]		
	C	0.75	0.750	1.00	[0.62 – 1.61]	0.000	1.000
	A	0.25	0.250	1.00	[0.62 – 1.61]		
rs1176713. <i>HTR3A</i>	TT	194 (59.3%)	30 (57.7%)	0.93	[0.52 – 1.69]	0.948	0.623
	CT	111 (33.9%)	20 (38.5%)	1.17	[0.63 – 2.15]		
	CC	22 (6.8%)	2 (3.8%)	0.59	[0.13 – 2.63]		
	T	0.763	0.769	1.04	[0.63 – 1.69]	0.019	0.889
	C	0.237	0.231	0.97	[0.59 – 1.58]		

Продолжение таблицы 16

1	2	3	4	5	6	7	8
rs33940208. <i>HTR3A</i>	CC	307 (95.0%)	50 (100.0%)	1.00	–	3.879	0.144
	TC	16 (5.0%)	0 (0.0%)	–	–		
	C	0.975	1.000	–	–	–	–
	T	0.025	0.000	–	–		
rs1062613. <i>HTR3A</i>	CC	190 (62.7%)	29 (58.0%)	0.82	[0.45 – 1.51]	0.853	0.653
	CT	98 (32.3%)	17 (34.0%)	1.14	[0.60 – 2.17]		
	TT	15 (5.0%)	4 (8.0%)	1.75	[0.54 – 5.63]		
	C	0.789	0.750	0.80	[0.49 – 1.32]	0.760	0.383
	T	0.211	0.250	1.24	[0.76 – 2.04]		
rs6298. <i>HTR1B</i>	CC	175 (53.5%)	30 (57.7%)	1.18	[0.66 – 2.14]	2.374	0.305
	CT	130 (39.8%)	16 (30.8%)	0.72	[0.38 – 1.37]		
	TT	22 (6.7%)	6 (11.5%)	1.59	[0.60 – 4.25]		
	C	0.734	0.731	0.98	[0.62 – 1.57]	0.005	0.946
	T	0.266	0.269	1.02	[0.64 – 1.62]		
rs6296. <i>HTR1B</i>	GG	173 (52.9%)	30 (57.7%)	1.21	[0.67 – 2.19]	2.549	0.280
	CG	132 (40.4%)	16 (30.8%)	0.70	[0.37 – 1.34]		
	CC	22 (6.7%)	6 (11.5%)	1.57	[0.59 – 4.20]		
	G	0.731	0.731	1.00	[0.63 – 1.59]	0.001	0.998
	C	0.269	0.269	1.00	[0.63 – 1.60]		
rs130058. <i>HTR1B</i>	AA	172 (56.8%)	24 (47.1%)	0.68	[0.37 – 1.23]	1.719	0.423
	TA	114 (37.6%)	23 (45.1%)	1.45	[0.78 – 2.69]		
	TT	17 (5.6%)	4 (7.8%)	1.69	[0.52 – 5.43]		
	A	0.756	0.696	0.74	[0.47 – 1.17]	1.647	0.199
	T	0.244	0.304	1.35	[0.85 – 2.14]		
rs1805054. <i>HTR6</i>	CC	199 (61.6%)	28 (56.0%)	0.79	[0.43 – 1.45]	0.662	0.718
	TC	110 (34.1%)	19 (38.0%)	1.23	[0.66 – 2.30]		
	TT	14 (4.3%)	3 (6.0%)	1.52	[0.41 – 5.63]		
	C	0.786	0.750	0.81	[0.50 – 1.33]	0.671	0.413
	T	0.214	0.250	1.23	[0.75 – 2.00]		

Примечание – ТДор – орофациальный тип тардивной дискинезии; OR – отношение шансов; 95%CI (lower, upper) – 95% доверительный интервал (нижняя и верхняя границы интервала).

В результате статистического анализа полиморфных вариантов гена *HTR2C*, расположенных на X-хромосоме, в группе женщин была обнаружена статистически значимая ассоциация для варианта rs1801412 ($p = 0.027$ и $p = 0.009$ для генотипов и аллелей соответственно). Также было установлено, что носительство генотипа TT и аллеля T способствует снижению риску возникновения орофациального типа ТД у женщин (для генотипов OR = 0.20, $p=0.027$; для аллелей OR=0.22, $p=0.009$). Для остальных вариантов данного гена нами не было выявлено статистически значимых ассоциаций. Результаты представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Результаты ассоциативного анализа аллельных вариантов гена *HTR2C* для группы пациентов без ТД и группы с орофациальным типом ТД зависимости от половой принадлежности

Аллельный вариант. Ген	Генотипы/аллели	Пациенты с шизофренией, n (%)	Пациенты с шизофренией с ТДор, n (%)	OR	95%CI	χ^2	p
1	2	3	4	5	6	7	8
rs3813929. <i>HTR2C</i> женщины	CC	118 (67.0%)	11 (55.0%)	0.60	[0.24 – 1.53]	1.367	0.505
	CT	55 (31.2%)	9 (45.0%)	1.76	[0.69 – 4.48]		
	TT	3 (1.7%)	0 (0.0%)	–	–		
	C	0.827	0.775	0.72	[0.33 – 1.59]	0.655	0.418
	T	0.173	0.225	1.38	[0.63 – 3.06]		
rs3813929. <i>HTR2C</i> мужчины	C/–	130 (86.7%)	28 (87.5%)	1.08	[0.34 – 3.40]	0.213	0.899
	T/–	20 (13.3%)	4 (12.5%)	0.93	[0.29 – 2.93]		
rs569959. <i>HTR2C</i> женщины	AA	87 (49.5%)	9 (45.0%)	0.84	[0.33 – 2.12]	0.142	0.932
	GA	81 (46.0%)	10 (50.0%)	1.19	[0.46 – 3.09]		
	GG	8 (4.5%)	1 (5.0%)	1.21	[0.14 – 10.79]		
	A	0.724	0.700	0.89	[0.43 – 1.82]	0.107	0.744
	G	0.276	0.300	1.13	[0.55 – 2.30]		
rs569959. <i>HTR2C</i> мужчины	A/–	103 (69.6%)	23 (71.9%)	1.12	[0.48 – 2.60]	0.452	0.798
	G/–	45 (30.4%)	9 (28.1%)	0.90	[0.38 – 2.09]		
rs5946189. <i>HTR2C</i> женщины	TT	144 (82.3%)	18 (90.0%)	1.94	[0.43 – 8.78]	1.071	0.585
	TC	30 (17.1%)	2 (10.0%)	0.53	[0.12 – 2.42]		
	CC	1 (0.6%)	0 (0.0%)	–	–		
	T	0.909	0.950	1.91	[0.44 – 8.30]	0.774	0.379
	C	0.091	0.050	0.52	[0.12 – 2.27]		
rs5946189. <i>HTR2C</i> мужчины	C/–	17 (11.3%)	5 (15.6%)	1.45	[0.49 – 4.26]	1.341	0.512
	T/–	133 (88.7%)	27 (84.4%)	0.69	[0.23 – 2.03]		
rs4911871. <i>HTR2C</i> женщины	AA	110 (62.9%)	8 (40.0%)	0.39	[0.15 – 1.01]	3.897	0.142
	GA	61 (34.9%)	11 (55.0%)	2.48	[0.95 – 6.49]		
	GG	4 (2.2%)	1 (5.0%)	3.44	[0.34 – 34.49]		
	A	0.803	0.675	0.51	[0.25 – 1.04]	3.534	0.060
	G	0.197	0.325	1.96	[0.96 – 4.00]		
rs4911871. <i>HTR2C</i> мужчины	A/–	116 (76.8%)	24 (75.0%)	0.91	[0.37 – 2.19]	0.382	0.826
	G/–	35 (23.2%)	8 (25.0%)	1.10	[0.46 – 2.68]		
rs6318. <i>HTR2C</i> женщины	GG	143 (81.7%)	18 (90.0%)	2.01	[0.44 – 9.12]	1.076	0.584
	GC	31 (17.7%)	2 (10.0%)	0.51	[0.11 – 2.32]		
	CC	1 (0.6%)	0 (0.0%)	–	–		
	G	0.906	0.95	1.98	[0.46 – 8.57]	0.862	0.353
	C	0.094	0.05	0.51	[0.12 – 2.19]		
rs6318. <i>HTR2C</i> мужчины	C/–	18 (11.8%)	5 (15.6%)	1.38	[0.47 – 4.03]	1.137	0.566
	G/–	134 (88.2%)	27 (84.4%)	0.73	[0.25 – 2.12]		
rs12858300. <i>HTR2C</i> женщины	GG	163 (92.6%)	16 (84.2%)	0.43	[0.11 – 1.65]	2.782	0.249
	GC	13 (7.4%)	3 (15.8%)	2.35	[0.61 – 9.13]		
	G	0.963	0.921	0.45	[0.12 – 1.65]	1.539	0.215
	C	0.037	0.079	2.24	[0.61 – 8.22]		
rs12858300. <i>HTR2C</i> мужчины	C/–	5 (3.4%)	2 (6.2%)	1.88	[0.35 – 10.15]	1.456	0.483
	G/–	141 (96.6%)	30 (93.8%)	0.53	[0.10 – 2.87]		
rs17326429. <i>HTR2C</i> женщины	GG	118 (67.0%)	10 (52.6%)	0.55	[0.21 – 1.42]	1.761	0.414
	AG	55 (31.3%)	9 (47.4%)	1.93	[0.74 – 5.02]		
	AA	3 (1.7%)	0 (0.0%)	–	–		
	G	0.827	0.763	0.68	[0.30 – 1.50]	0.94	0.332
	A	0.173	0.237	1.48	[0.67 – 3.29]		

Продолжение таблицы 17

1	2	3	4	5	6	7	8
rs17326429. <i>HTR2C</i> мужчины	A/–	21 (14.3%)	4 (12.5%)	0.86	[0.27 – 2.69]	0.473	0.789
	G/–	126 (85.7%)	28 (87.5%)	1.17	[0.37 – 3.67]		
rs1801412. <i>HTR2C</i> женщины	TT	167 (94.9%)	15 (78.9%)	0.20	[0.06 – 0.73]	7.252	0.027
	GT	9 (5.1%)	4 (21.1%)	4.95	[1.36 – 17.99]		
	T	0.974	0.895	0.22	[0.07 – 0.76]	6.76	0.009
	G	0.026	0.105	4.48	[1.31 – 15.33]		
rs1801412. <i>HTR2C</i> мужчины	G/–	7 (4.9%)	2 (6.5%)	1.34	[0.26 – 6.78]	0.629	0.730
	T/–	136 (95.1%)	29 (93.5%)	0.75	[0.15 – 3.78]		

Примечание – ТДор – орофациальный тип тардивной дискинезии; OR – отношение шансов; 95%CI (lower, upper) – 95% доверительный интервал (нижняя и верхняя границы интервала).

Результаты ассоциативного анализа, уровень значимости которых был чуть больше выбранного значения в 0.05, также могут быть дополнительно проанализированы в будущих исследованиях.

3.4.2 Исследование полиморфизма генов мускариновых рецепторов при орофациальном типе тардивной дискинезии

В результате проведённой статистической обработки данных нами были обнаружены ассоциации для генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs2061174 и rs1824024 гена *CHRM2* в отношении орофациального типа ТД ($p=0.008$ и $p=0.008$ соответственно). Также было определено, что носительство генотипов CC и GG для вариантов rs2061174 и rs1824024 соответственно, снижает риск развития орофациального типа ТД у пациентов с шизофренией ($OR = 0.12$, $p=0.008$; $OR = 0.12$, $p=0.008$). Для остальных полиморфных вариантов генов мускариновых рецепторов не было обнаружено ассоциации для исследуемых групп. Результаты для ассоциативного анализа мускариновых рецепторов представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Результаты ассоциативного анализа аллельных вариантов генов мускариновых рецепторов для группы пациентов без ТД и группы с орофациальным типом ТД

Аллельный вариант. Ген	Генотипы/ аллели	Пациенты с шизофренией, n (%)	Пациенты с шизофренией с ТДор, n (%)	OR	95%CI	χ^2	p
1	2	3	4	5	6	7	8
rs2067479. <i>CHRM1</i>	CC	295 (90.2%)	50 (96.2%)	2.71	[0.63 – 11.67]	4.152	0.125
	TC	32 (9.8%)	2 (3.8%)	0.37	[0.09 – 1.59]		
	C	0.951	0.981	2.62	[0.62 – 11.12]	1.847	0.174
	T	0.049	0.019	0.38	[0.09 – 1.61]		

Продолжение таблицы 18

1	2	3	4	5	6	7	8
rs542269. <i>CHRM1</i>	TT	166 (54.8%)	33 (66.0%)	1.60	[0.86 – 3.00]	2.605	0.272
	CT	123 (40.6%)	16 (32.0%)	0.65	[0.34 – 1.24]		
	CC	14 (4.6%)	1 (2.0%)	0.36	[0.05 – 2.83]		
	T	0.751	0.820	1.51	[0.88 – 2.60]	2.256	0.133
	C	0.249	0.180	0.66	[0.38 – 1.14]		
rs2075748. <i>CHRM1</i>	GG	223 (68.4%)	33 (63.5%)	0.80	[0.44 – 1.48]	0.553	0.759
	GA	94 (28.8%)	17 (32.7%)	1.22	[0.65 – 2.30]		
	AA	9 (2.8%)	2 (3.8%)	1.50	[0.31 – 7.26]		
	G	0.828	0.798	0.82	[0.49 – 1.38]	0.562	0.453
	A	0.172	0.202	1.22	[0.73 – 2.05]		
rs2061174. <i>CHRM2</i>	TT	144 (44.0%)	25 (48.1%)	1.18	[0.65 – 2.11]	9.616	0.008
	TC	134 (41.0%)	26 (50.0%)	1.12	[0.62 – 2.03]		
	CC	49 (15.0%)	1 (1.9%)	0.12	[0.02 – 0.89]		
	T	0.645	0.731	1.49	[0.94 – 2.37]	2.911	0.088
	C	0.355	0.269	0.67	[0.42 – 1.06]		
rs2350780. <i>CHRM2</i>	AA	142 (43.4%)	21 (40.4%)	0.88	[0.49 – 1.60]	2.553	0.279
	AG	139 (42.5%)	27 (51.9%)	1.31	[0.71 – 2.43]		
	GG	46 (14.1%)	4 (7.7%)	0.59	[0.19 – 1.80]		
	A	0.647	0.663	1.08	[0.70 – 1.67]	0.110	0.741
	G	0.353	0.337	0.93	[0.60 – 1.44]		
rs324640. <i>CHRM2</i>	GG	103 (31.5%)	14 (26.9%)	0.80	[0.42 – 1.54]	0.901	0.637
	GA	153 (46.8%)	28 (53.8%)	1.35	[0.68 – 2.68]		
	AA	71 (21.7%)	10 (19.3%)	1.04	[0.44 – 2.46]		
	G	0.549	0.538	0.96	[0.63 – 1.45]	0.040	0.842
	A	0.451	0.462	1.04	[0.69 – 1.58]		
rs324650. <i>CHRM2</i>	TT	88 (27.0%)	14 (26.9%)	1.00	[0.52 – 1.93]	0.732	0.694
	AT	159 (48.8%)	28 (53.8%)	1.11	[0.55 – 2.21]		
	AA	79 (24.2%)	10 (19.3%)	0.80	[0.33 – 1.89]		
	T	0.514	0.538	1.10	[0.73 – 1.67]	0.218	0.640
	A	0.486	0.462	0.91	[0.60 – 1.37]		
rs7810473. <i>CHRM2</i>	AA	99 (35.0%)	20 (38.5%)	1.16	[0.63 – 2.14]	0.429	0.807
	AG	131 (46.3%)	24 (46.2%)	0.91	[0.47 – 1.73]		
	GG	53 (18.7%)	8 (15.3%)	0.75	[0.31 – 1.81]		
	A	0.581	0.615	1.15	[0.75 – 1.77]	0.422	0.516
	G	0.419	0.385	0.87	[0.57 – 1.33]		
rs1824024. <i>CHRM2</i>	TT	152 (46.6%)	25 (49.0%)	1.10	[0.61 – 1.99]	9.684	0.008
	GT	125 (38.4%)	25 (49.0%)	1.22	[0.67 – 2.22]		
	GG	49 (15.0%)	1 (2.0%)	0.12	[0.02 – 0.94]		
	T	0.658	0.735	1.44	[0.90 – 2.31]	2.379	0.123
	G	0.342	0.265	0.69	[0.43 – 1.11]		
rs1378650. <i>CHRM2</i>	CC	76 (25.0%)	10 (20.0%)	0.75	[0.36 – 1.57]	1.412	0.494
	CT	159 (52.3%)	25 (50.0%)	1.19	[0.55 – 2.61]		
	TT	69 (22.7%)	15 (30.0%)	1.65	[0.70 – 3.92]		
	C	0.512	0.450	0.78	[0.51 – 1.19]	1.300	0.254
	T	0.488	0.550	1.28	[0.84 – 1.96]		
rs2350786. <i>CHRM2</i>	GG	155 (51.2%)	26 (53.1%)	1.08	[0.59 – 1.98]	3.429	0.180
	GA	122 (40.3%)	22 (44.9%)	1.08	[0.58 – 1.99]		
	AA	26 (8.5%)	1 (2.0%)	0.23	[0.03 – 1.76]		
	G	0.713	0.755	1.24	[0.76 – 2.03]	0.744	0.388
	A	0.287	0.245	0.81	[0.49 – 1.32]		

Продолжение таблицы 18

1	2	3	4	5	6	7	8
rs2067482. <i>CHRM4</i>	CC	224 (68.9%)	37 (74.0%)	1.28	[0.65 – 2.52]	0.677	0.713
	CT	90 (27.7%)	12 (24.0%)	0.81	[0.40 – 1.62]		
	TT	11 (3.4%)	1 (2.0%)	0.55	[0.07 – 4.39]		
	C	0.828	0.860	1.28	[0.70 – 2.33]	0.647	0.421
	T	0.172	0.140	0.78	[0.43 – 1.43]		
rs16938505. <i>CHRM4</i>	GG	318 (99.7%)	47 (100.0%)	1.00	–	0.000	1.000
	GA	1 (0.3%)	0 (0.0%)	–	–		
	G	0.998	1.000	–	–	–	–
	A	0.002	0.000	–	–		
rs72910092. <i>CHRM4</i>	CC	300 (92.0%)	49 (94.2%)	1.42	[0.41 – 4.86]	1.141	0.565
	CT	26 (8.0%)	3 (5.8%)	0.71	[0.21 – 2.42]		
	C	0.960	0.971	1.40	[0.42 – 4.71]	0.296	0.586
	T	0.040	0.029	0.72	[0.21 – 2.41]		

Примечание – ТДор – орофациальный тип тардивной дискинезии; OR – отношение шансов; 95%CI (lower, upper) – 95% доверительный интервал (нижняя и верхняя границы интервала).

Для выявления наибольшего вклада генотипов для вариантов rs2061174 и rs1824024 гена *CHRM2* было проведено объединение генотипов. В результате было выявлено, что генотип CC варианта rs2061174 снижает риск развития орофациальной ТД (OR=0.11, p=0.032), и носительство генотипа GG варианта rs1824024 также снижает риск развития орофациального типа ТД (OR=0.11, p = 0.033) (табл. 19).

Таблица 19 – Результат сравнения частот объединённых генотипов для rs2061174 и rs1824024 гена *CHRM2*

Вариант.Ген	Генотипы	Больные без ТД	Больные с ТДор	OR, 95%CI	p
rs2061174. <i>CHRM2</i>	TT	144 (0.440)	25 (0.481)	1.18	0.586
	TC+CC	183 (0.560)	27 (0.519)	[0.66 – 2.12]	
	CC	49 (0.150)	1 (0.019)	0.11	0.032
	TC+TT	278 (0.850)	51 (0.981)	[0.02 – 0.82]	
rs1824024. <i>CHRM2</i>	TT	152 (0.466)	25 (0.490)	1.10	0.750
	GT+GG	174 (0.534)	26 (0.510)	[0.61 – 1.99]	
	GG	49 (0.150)	1 (0.020)	0.11	0.033
	GT+TT	277 (0.850)	50 (0.980)	[0.02 – 0.84]	

Примечание – OR – отношение шансов, 95%CI – 95% доверительный интервал (нижняя и верхняя границы).

Необходимо отметить, что некоторые результаты ассоциативного анализа мускариновых рецепторов с орофациальным типом ТД несмотря на то, что не достигают выбранного значения уровня значимости, находятся на уровне статистической тенденции.

3.4.3 Исследование аллельных вариантов генов адренергических рецепторов при орофациальном типе тардивной дискинезии

В результате ассоциативного анализа не было выявлено статистически значимых ассоциаций для полиморфных вариантов генов адренергических рецепторов между исследуемыми группами. Результаты ассоциативного анализа представлены в таблице 20.

Таблица 20 – Результаты ассоциативного анализа аллельных вариантов генов адренергических рецепторов для группы пациентов без ТД и группы с орофациальным типом ТД

Аллельный вариант. Ген	Генотипы/ аллели	Пациенты с шизофренией, n (%)	Пациенты с шизофренией с ТДор, n (%)	OR	95%CI	χ^2	p
rs2036108.ADR1A	GG	217 (66.4%)	37 (71.2%)	1.25	[0.66 – 2.38]	2.475	0.290
	AG	106 (32.4%)	13 (25.0%)	0.72	[0.37 – 1.41]		
	AA	4 (1.2%)	2 (3.8%)	2.93	[0.52 – 16.59]		
	G	0.826	0.837	1.08	[0.62 – 1.89]	0.074	0.786
	A	0.174	0.163	0.93	[0.53 – 1.62]		
rs472865.ADR1A	CC	245 (75.4%)	38 (76.0%)	1.03	[0.52 – 2.07]	0.000	1.000
	CT	77 (23.7%)	12 (24.0%)	1.00	[0.50 – 2.02]		
	TT	3 (0.9%)	0 (0.0%)	–	–		
	C	0.872	0.880	1.07	[0.56 – 2.05]	0.046	0.830
	T	0.128	0.120	0.93	[0.49 – 1.78]		

Примечание – ТДор – орофациальный тип тардивной дискинезии; OR – отношение шансов; 95%CI (lower, upper) – 95% доверительный интервал (нижняя и верхняя границы интервала).

Ввиду отсутствия ассоциаций необходимо дальнейшее исследование полиморфных вариантов генов адренергических рецепторов при орофациальном типе ТД.

3.5 Ассоциативный анализ полиморфных вариантов исследуемых генов со смешанным типом тардивной дискинезии

Исследование смешанного типа ТД представляет собой интерес ввиду практически полного отсутствия в литературных данных подобных сведений. Далее выполнен ассоциативный анализ в отношении смешанного типа ТД и полиморфных вариантов генов нейротрансмиссии.

3.5.1 Ассоциативный анализ генов серотониновых рецепторов для смешанного типа тардивной дискинезии

При исследовании ассоциаций между группами пациентов с шизофренией со смешанным типом ТД и без ТД не было обнаружено статистически значимых результатов в поддержку гипотезы о вовлечённости данных генетических вариантов генов серотониновых рецепторов, результаты которого представлены в таблице 21.

Таблица 21 – Результаты ассоциативного анализа аллельных вариантов генов серотониновых рецепторов для группы пациентов без ТД и группы со смешанным типом ТД

Аллельный вариант. Ген	Генотипы/ аллели	Пациенты с шизофренией, n (%)	Пациенты с шизофренией с ТДмикс, n (%)	OR	95%CI	χ^2	p
1	2	3	4	5	6	7	8
rs10042486.HTR1A	CC	98 (30%)	17 (27.9%)	0.9	[0.49 – 1.66]	1.677	0.432
	CT	150 (45.9%)	33 (54.1%)	1.27	[0.67 – 2.4]		
	TT	79 (24.2%)	11 (18%)	0.8	[0.36 – 1.81]		
	C	0.529	0.549	1.08	[0.74 – 1.6]	0.167	0.683
	T	0.471	0.451	0.92	[0.63 – 1.36]		
rs749099.HTR1A	GG	98 (30%)	18 (29.5%)	0.98	[0.54 – 1.78]	1.230	0.541
	AG	151 (46.2%)	32 (52.5%)	1.15	[0.61 – 2.17]		
	AA	78 (23.9%)	11 (18%)	0.77	[0.34 – 1.72]		
	G	0.531	0.557	1.11	[0.76 – 1.64]	0.297	0.586
	A	0.469	0.443	0.9	[0.61 – 1.32]		
rs1364043.HTR1A	TT	181 (55.4%)	39 (65%)	1.5	[0.84 – 2.66]	3.274	0.195
	GT	126 (38.5%)	16 (26.7%)	0.59	[0.32 – 1.1]		
	GG	20 (6.1%)	5 (8.3%)	1.16	[0.41 – 3.28]		
	T	0.746	0.783	1.23	[0.77 – 1.97]	0.750	0.386
	G	0.254	0.217	0.81	[0.51 – 1.3]		
rs1800042.HTR1A	GG	321 (99.4%)	61 (100%)	1	–	0	1
	AG	2 (0.6%)	0	0	–		
	G	0.997	1	0	–	0	1
	A	0.003	0	0	–		
rs6295.HTR1A	GG	97 (29.8%)	18 (30%)	1.01	[0.55 – 1.85]	1.782	0.410
	GC	151 (46.3%)	32 (53.3%)	1.14	[0.61 – 2.15]		
	CC	78 (23.9%)	10 (16.7%)	0.69	[0.3 – 1.58]		
	G	0.529	0.567	1.16	[0.79 – 1.72]	0.574	0.449
	C	0.471	0.433	0.86	[0.58 – 1.27]		
rs6313.HTR2A	CC	144 (44%)	32 (52.5%)	1.4	[0.81 – 2.43]	3.253	0.197
	CT	147 (45%)	20 (32.8%)	0.61	[0.33 – 1.12]		
	TT	36 (11%)	9 (14.8%)	1.13	[0.49 – 2.57]		
	C	0.665	0.689	1.11	[0.73 – 1.69]	0.254	0.614
	T	0.335	0.311	0.9	[0.59 – 1.36]		
rs1928040.HTR2A	CC	110 (38.6%)	22 (36.7%)	0.92	[0.52 – 1.64]	3.132	0.209
	TC	127 (44.6%)	22 (36.7%)	0.87	[0.46 – 1.65]		
	TT	48 (16.8%)	16 (26.7%)	1.67	[0.8 – 3.45]		
	C	0.609	0.55	0.79	[0.53 – 1.17]	1.425	0.233
	T	0.391	0.45	1.27	[0.86 – 1.89]		

Продолжение таблицы 21

1	2	3	4	5	6	7	8
rs6311. <i>HTR2A</i>	CC	143 (43.9%)	31 (51.7%)	1.37	[0.79 – 2.37]	3.028	0.220
	TC	147 (45.1%)	20 (33.3%)	0.63	[0.34 – 1.15]		
	TT	36 (11%)	9 (15%)	1.15	[0.5 – 2.64]		
	C	0.664	0.683	1.09	[0.72 – 1.66]	0.169	0.681
	T	0.336	0.317	0.92	[0.6 – 1.39]		
rs6312. <i>HTR2A</i>	AA	293 (90.2%)	54 (88.5%)	0.84	[0.35 – 2.01]	0.705	0.703
	GA	32 (9.8%)	7 (11.5%)	1.19	[0.5 – 2.83]		
	A	0.951	0.943	0.85	[0.37 – 1.97]	0.142	0.706
	G	0.049	0.057	1.18	[0.51 – 2.73]		
rs7997012. <i>HTR2A</i>	AA	76 (23.4%)	19 (31.1%)	1.48	[0.81 – 2.7]	1.664	0.435
	AG	173 (53.2%)	30 (49.2%)	0.69	[0.37 – 1.31]		
	GG	76 (23.4%)	12 (19.7%)	0.63	[0.29 – 1.39]		
	A	0.5	0.557	1.26	[0.85 – 1.86]	1.353	0.245
	G	0.5	0.443	0.79	[0.54 – 1.17]		
rs6314. <i>HTR2A</i>	CC	274 (91.3%)	44 (83%)	0.46	[0.2 – 1.06]	5.022	0.081
	TC	26 (8.7%)	9 (17%)	2.16	[0.95 – 4.9]		
	C	0.957	0.915	0.49	[0.22 – 1.07]	3.304	0.069
	T	0.043	0.085	2.05	[0.93 – 4.5]		
rs9316233. <i>HTR2A</i>	CC	183 (60.4%)	26 (48.1%)	0.61	[0.34 – 1.09]	2.916	0.233
	GC	109 (36%)	26 (48.1%)	1.68	[0.93 – 3.04]		
	GG	11 (3.6%)	2 (3.7%)	1.28	[0.27 – 6.1]		
	C	0.784	0.722	0.72	[0.45 – 1.14]	1.992	0.158
	G	0.216	0.278	1.39	[0.88 – 2.22]		
rs2224721. <i>HTR2A</i>	CC	180 (55.2%)	29 (48.3%)	0.76	[0.44 – 1.32]	3.468	0.177
	CA	129 (39.6%)	30 (50%)	1.44	[0.83 – 2.52]		
	AA	17 (5.2%)	1 (1.7%)	0.37	[0.05 – 2.85]		
	C	0.75	0.733	0.92	[0.59 – 1.43]	0.149	0.699
	A	0.25	0.267	1.09	[0.7 – 1.7]		
rs1176713. <i>HTR3A</i>	TT	194 (59.3%)	38 (63.3%)	1.18	[0.67 – 2.09]	0.464	0.793
	CT	111 (33.9%)	19 (31.7%)	0.87	[0.48 – 1.59]		
	CC	22 (6.7%)	3 (5%)	0.70	[0.2 – 2.44]		
	T	0.763	0.792	1.18	[0.73 – 1.9]	0.467	0.494
	C	0.237	0.208	0.85	[0.53 – 1.36]		
rs33940208. <i>HTR3A</i>	CC	307 (95%)	60 (98.4%)	3.13	[0.41 – 24.03]	3.253	0.197
	TC	16 (5%)	1 (1.6%)	0.32	[0.04 – 2.46]		
	C	0.975	0.992	3.07	[0.4 – 23.39]	1.302	0.254
	T	0.025	0.008	0.33	[0.04 – 2.48]		
rs1062613. <i>HTR3A</i>	CC	190 (62.7%)	32 (58.2%)	0.83	[0.46 – 1.48]	2.201	0.333
	CT	98 (32.3%)	22 (40%)	1.33	[0.74 – 2.42]		
	TT	15 (5%)	1 (1.8%)	0.40	[0.05 – 3.1]		
	C	0.789	0.782	0.96	[0.59 – 1.57]	0.027	0.870
	T	0.211	0.218	1.04	[0.64 – 1.71]		
rs6298. <i>HTR1B</i>	CC	175 (53.5%)	34 (55.7%)	1.09	[0.63 – 1.9]	0.382	0.826
	CT	130 (39.8%)	22 (36.1%)	0.87	[0.49 – 1.56]		
	TT	22 (6.7%)	5 (8.2%)	1.17	[0.41 – 3.3]		
	C	0.734	0.738	1.02	[0.66 – 1.58]	0.007	0.931
	T	0.266	0.262	0.98	[0.63 – 1.52]		
rs6296. <i>HTR1B</i>	GG	173 (52.9%)	33 (55%)	1.09	[0.63 – 1.89]	0.398	0.820
	CG	132 (40.4%)	22 (36.7%)	0.87	[0.49 – 1.57]		
	CC	22 (6.7%)	5 (8.3%)	1.19	[0.42 – 3.37]		
	G	0.731	0.733	1.01	[0.65 – 1.57]	0.003	0.956
	C	0.269	0.267	0.99	[0.64 – 1.53]		
rs130058. <i>HTR1B</i>	AA	172 (56.8%)	29 (53.7%)	0.88	[0.49 – 1.58]	1.990	0.370
	TA	114 (37.6%)	19 (35.2%)	0.99	[0.53 – 1.85]		
	TT	17 (5.6%)	6 (11.1%)	2.09	[0.76 – 5.75]		
	A	0.756	0.713	0.80	[0.51 – 1.27]	0.894	0.344
	T	0.244	0.287	1.25	[0.79 – 1.97]		

Продолжение таблицы 21

1	2	3	4	5	6	7	8
rs1805054. <i>HTR6</i>	CC	199 (61.6%)	40 (65.6%)	1.19	[0.67 – 2.11]	0.406	0.816
	TC	110 (34.1%)	19 (31.1%)	0.86	[0.47 – 1.56]		
	TT	14 (4.3%)	2 (3.3%)	0.71	[0.16 – 3.25]		
	C	0.786	0.811	1.17	[0.72 – 1.91]	0.390	0.532
	T	0.214	0.189	0.86	[0.52 – 1.4]		

Примечание – ТДмикс – смешанный тип тардивной дискинезии; OR – отношение шансов; 95%CI (lower, upper) – 95% доверительный интервал (нижняя и верхняя границы интервала).

Исследование аллельных вариантов гена *HTR2C*, располагающихся на X-хромосоме, также не выявило статистически значимых ассоциаций в группах мужчин и женщин в отношении смешанного типа ТД. Результаты ассоциативного анализа представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Результаты ассоциативного анализа аллельных вариантов гена *HTR2C* для группы пациентов без ТД и группы со смешанным типом ТД в зависимости от половой принадлежности

Аллельный вариант. Ген	Генотипы/ аллели	Пациенты с шизофренией, n (%)	Пациенты с шизофренией с ТДмикс, n (%)	OR	95%CI	χ^2	p
1	2	3	4	5	6	7	8
rs3813929. <i>HTR2C</i> женщины	CC	118 (67%)	20 (80%)	1.97	[0.70 – 5.50]	1.14	0.565
	CT	55 (31.2%)	5 (20%)	0.54	[0.19 – 1.50]		
	TT	3 (1.7%)	0	–	–		
	C	0.827	0.9	1.89	[0.72 – 4.95]	1.714	0.190
	T	0.173	0.1	0.53	[0.20 – 1.39]		
rs3813929. <i>HTR2C</i> мужчины	C/–	130 (86.7%)	32 (88.9%)	1.23	[0.39 – 3.85]	0.666	0.717
	T/–	20 (13.3%)	4 (11.1%)	0.81	[0.26 – 2.54]		
rs569959. <i>HTR2C</i> женщины	AA	87 (49.4%)	12 (48%)	0.94	[0.41 – 2.18]	0.042	0.979
	GA	81 (46%)	12 (48%)	1.07	[0.46 – 2.53]		
	GG	8 (4.5%)	1 (4%)	0.91	[0.10 – 7.89]		
	A	0.724	0.72	0.98	[0.51 – 1.89]	0.004	0.948
	G	0.276	0.28	1.02	[0.53 – 1.98]		
rs569959. <i>HTR2C</i> мужчины	A/–	103 (69.6%)	28 (77.8%)	1.53	[0.65 – 3.61]	2.271	0.321
	G/–	45 (30.4%)	8 (22.2%)	0.65	[0.28 – 1.55]		
rs5946189. <i>HTR2C</i> женщины	TT	144 (82.3%)	18 (72%)	0.55	[0.21 – 1.44]	2.046	0.360
	TC	30 (17.1%)	7 (28%)	1.87	[0.72 – 4.86]		
	CC	1 (0.6%)	0	–	–		
	T	0.909	0.860	0.62	[0.26 – 1.49]	1.173	0.279
	C	0.091	0.140	1.62	[0.67 – 3.89]		
rs5946189. <i>HTR2C</i> мужчины	C/–	17 (11.3%)	4 (11.1%)	0.98	[0.31 – 3.11]	0.061	0.970
	T/–	133 (88.7%)	32 (88.9%)	1.02	[0.32 – 3.25]		
rs4911871. <i>HTR2C</i> женщины	AA	110 (62.9%)	15 (62.5%)	0.98	[0.41 – 2.38]	0.000	1.000
	GA	61 (34.9%)	9 (37.5%)	1.08	[0.45 – 2.62]		
	GG	4 (2.3%)	0	–	–		
	A	0.803	0.813	1.06	[0.49 – 2.30]	0.025	0.875
	G	0.197	0.188	0.94	[0.43 – 2.03]		
rs4911871. <i>HTR2C</i> мужчины	A/–	116 (76.8%)	29 (80.6%)	1.25	[0.50 – 3.10]	0.940	0.625
	G/–	35 (23.2%)	7 (19.4%)	0.80	[0.32 – 1.98]		
rs6318. <i>HTR2C</i> женщины	GG	143 (81.7%)	16 (69.6%)	0.51	[0.19 – 1.35]	2.692	0.260
	GC	31 (17.7%)	7 (30.4%)	2.02	[0.77 – 5.32]		
	CC	1 (0.6%)	0	–	–		
	G	0.906	0.848	0.58	[0.24 – 1.40]	1.500	0.221
	C	0.094	0.152	1.72	[0.71 – 4.16]		

Продолжение таблицы 22

1	2	3	4	5	6	7	8
rs6318. <i>HTR2C</i> мужчины	C/–	18 (11.8%)	4 (11.1%)	0.93	[0.29 – 2.94]	0.207	0.902
	G/–	134 (88.2%)	32 (88.9%)	1.07	[0.34 – 3.39]		
rs12858300. <i>HTR2C</i> женщины	GG	163 (92.6%)	24 (96%)	1.91	[0.24 – 15.3]	1.366	0.505
	GC	13 (7.4%)	1 (4%)	0.52	[0.07 – 4.18]		
	G	0.963	0.98	1.88	[0.24 – 14.68]	0.373	0.541
	C	0.037	0.02	0.53	[0.07 – 4.16]		
rs12858300. <i>HTR2C</i> мужчины	C/–	5 (3.4%)	2 (5.6%)	1.66	[0.31 – 8.92]	1.127	0.569
	G/–	141 (96.6%)	34 (94.4%)	0.60	[0.11 – 3.24]		
rs17326429. <i>HTR2C</i> женщины	GG	118 (67%)	20 (80%)	1.97	[0.70 – 5.50]	1.140	0.565
	AG	55 (31.2%)	5 (20%)	0.54	[0.19 – 1.50]		
	AA	3 (1.7%)	0	–	–	1.714	0.190
	G	0.827	0.900	1.89	[0.72 – 4.95]		
	A	0.173	0.100	0.53	[0.20 – 1.39]		
rs17326429. <i>HTR2C</i> мужчины	A/–	21 (14.3%)	4 (11.1%)	0.75	[0.24 – 2.34]	0.984	0.611
	G/–	126 (85.7%)	32 (88.9%)	1.33	[0.43 – 4.16]		
rs1801412. <i>HTR2C</i> женщины	TT	167 (94.9%)	22 (88%)	0.40	[0.10 – 1.57]	3.041	0.219
	GT	9 (5.1%)	3 (12%)	2.53	[0.64 – 10.06]		
	T	0.974	0.94	0.41	[0.11 – 1.57]	1.792	0.181
	G	0.026	0.06	2.43	[0.64 – 9.31]		
rs1801412. <i>HTR2C</i> мужчины	G/–	7 (4.9%)	2 (5.6%)	1.14	[0.23 – 5.75]	0.272	0.873
	T/–	136 (95.1%)	34 (94.4%)	0.87	[0.17 – 4.40]		

Примечание – ТДмикс – смешанный тип тардивной дискинезии; OR – отношение шансов; 95%CI (lower, upper) – 95% доверительный интервал (нижняя и верхняя границы интервала).

Вероятно, смешанный тип ТД не связан с полиморфными вариантами гена серотонинового рецептора, располагающихся на X-хромосоме.

3.5.2 Ассоциативный анализ генов мускариновых рецепторов для смешанного типа тардивной дискинезии

Исследование полиморфных вариантов генов мускариновых рецепторов не позволило подтвердить гипотезу об участии данных вариантов в патогенетических процессах, связанных с развитием смешанного типа ТД у пациентов с шизофренией. Результаты представлены в таблице 23.

Таблица 23 – Результаты ассоциативного анализа аллельных вариантов генов мускариновых рецепторов для группы пациентов без ТД и группы со смешанным типом ТД

Аллельный вариант. Ген	Гено-но- типы/ аллели	Пациенты с шизофренией, n (%)	Пациенты с шизофренией с ТДмикс, n (%)	OR	95%CI	χ^2	p
1	2	3	4	5	6	7	8
rs2067479. <i>CHRM1</i>	CC	295 (90.2%)	56 (91.8%)	1.21	[0.45 – 3.25]	0.734	0.693
	TC	32 (9.8%)	5 (8.2%)	0.82	[0.31 – 2.20]		
	C	0.951	0.959	1.20	[0.46 – 3.15]	0.143	0.705
	T	0.049	0.041	0.83	[0.32 – 2.18]		

Продолжение таблицы 23

1	2	3	4	5	6	7	8
rs542269.CHRM1	TT	166 (54.8%)	29 (54.7%)	1.00	[0.55 – 1.79]	0.775	0.679
	CT	123 (40.6%)	20 (37.7%)	0.93	[0.50 – 1.72]		
	CC	14 (4.6%)	4 (7.5%)	1.64	[0.50 – 5.32]		
	T	0.751	0.736	0.92	[0.58 – 1.48]	0.108	0.743
	C	0.249	0.264	1.08	[0.68 – 1.73]		
rs2075748.CHRM1	GG	223 (68.4%)	41 (68.3%)	1.00	[0.55 – 1.80]	0.060	0.970
	GA	94 (28.8%)	17 (28.3%)	0.98	[0.53 – 1.82]		
	AA	9 (2.8%)	2 (3.3%)	1.21	[0.25 – 5.80]		
	G	0.828	0.825	0.98	[0.59 – 1.63]	0.007	0.932
	A	0.172	0.175	1.02	[0.61 – 1.71]		
rs2061174.CHRM2	TT	144 (44%)	30 (49.2%)	1.23	[0.71 – 2.13]	0.796	0.672
	TC	134 (41%)	24 (39.3%)	0.86	[0.48 – 1.54]		
	CC	49 (15%)	7 (11.5%)	0.69	[0.28 – 1.66]		
	T	0.645	0.689	1.22	[0.80 – 1.84]	0.848	0.357
	C	0.355	0.311	0.82	[0.54 – 1.25]		
rs2350780.CHRM2	AA	142 (43.4%)	28 (45.9%)	1.11	[0.64 – 1.91]	0.134	0.935
	AG	139 (42.5%)	25 (41%)	0.91	[0.51 – 1.64]		
	GG	46 (14.1%)	8 (13.1%)	0.88	[0.38 – 2.07]		
	A	0.647	0.664	1.08	[0.72 – 1.62]	0.133	0.716
	G	0.353	0.336	0.93	[0.62 – 1.39]		
rs324640.CHRM2	GG	103 (31.5%)	21 (35%)	1.17	[0.66 – 2.09]	0.546	0.761
	GA	153 (46.8%)	25 (41.7%)	0.80	[0.43 – 1.51]		
	AA	71 (21.7%)	14 (23.3%)	0.97	[0.46 – 2.03]		
	G	0.549	0.558	1.04	[0.70 – 1.54]	0.036	0.849
	A	0.451	0.442	0.96	[0.65 – 1.42]		
rs324650.CHRM2	TT	88 (27%)	19 (31.7%)	1.25	[0.69 – 2.28]	0.554	0.758
	AT	159 (48.8%)	27 (45%)	0.79	[0.41 – 1.49]		
	AA	79 (24.2%)	14 (23.3%)	0.82	[0.39 – 1.74]		
	T	0.514	0.542	1.12	[0.76 – 1.65]	0.315	0.575
	A	0.486	0.458	0.89	[0.61 – 1.32]		
rs7810473.CHRM2	AA	99 (35%)	20 (35.1%)	1.00	[0.55 – 1.82]	0.193	0.908
	AG	131 (46.3%)	25 (43.9%)	0.94	[0.50 – 1.80]		
	GG	53 (18.7%)	12 (21.1%)	1.12	[0.51 – 2.47]		
	A	0.581	0.57	0.96	[0.64 – 1.44]	0.048	0.827
	G	0.419	0.43	1.05	[0.70 – 1.57]		
rs1824024.CHRM2	TT	152 (46.6%)	27 (44.3%)	0.91	[0.52 – 1.58]	0.983	0.612
	GT	125 (38.3%)	27 (44.3%)	1.22	[0.68 – 2.18]		
	GG	49 (15%)	7 (11.5%)	0.80	[0.33 – 1.96]		
	T	0.658	0.664	1.03	[0.68 – 1.55]	0.016	0.899
	G	0.342	0.336	0.97	[0.65 – 1.47]		
rs1378650.CHRM2	CC	76 (25%)	19 (35.2%)	1.63	[0.88 – 3.02]	2.552	0.279
	CT	159 (52.3%)	23 (42.6%)	0.58	[0.30 – 1.13]		
	TT	69 (22.7%)	12 (22.2%)	0.70	[0.31 – 1.54]		
	C	0.512	0.565	1.24	[0.82 – 1.87]	1.044	0.307
	T	0.488	0.435	0.81	[0.53 – 1.22]		
rs2350786.CHRM2	GG	155 (51.2%)	28 (52.8%)	1.07	[0.60 – 1.92]	0.135	0.935
	GA	122 (40.3%)	20 (37.7%)	0.91	[0.49 – 1.69]		
	AA	26 (8.6%)	5 (9.4%)	1.06	[0.38 – 3.01]		
	G	0.713	0.717	1.02	[0.65 – 1.61]	0.007	0.931
	A	0.287	0.283	0.98	[0.62 – 1.55]		
rs2067482.CHRM4	CC	224 (68.9%)	37 (60.7%)	0.70	[0.40 – 1.22]	2.764	0.251
	CT	90 (27.7%)	23 (37.7%)	1.55	[0.87 – 2.75]		
	TT	11 (3.4%)	1 (1.6%)	0.55	[0.07 – 4.39]		
	C	0.828	0.795	0.81	[0.50 – 1.31]	0.748	0.387
	T	0.172	0.205	1.24	[0.76 – 2.01]		

Продолжение таблицы 23

1	2	3	4	5	6	7	8
rs16938505. <i>CHRM4</i>	GG	318 (99.7%)	60 (100%)	1.00	–	0	1
	GA	1 (0.3%)	0	0	–		
	G	0.998	1	0	–	–	–
	A	0.002	0	0	–		
rs72910092. <i>CHRM4</i>	CC	300 (92%)	56 (93.3%)	1.21	[0.41 – 3.61]	0.649	0.723
	CT	26 (8%)	4 (6.7%)	0.82	[0.28 – 2.45]		
	C	0.96	0.967	1.20	[0.41 – 3.52]	0.116	0.733
	T	0.04	0.033	0.83	[0.28 – 2.42]		

Примечание – ТДмикс – смешанный тип тардивной дискинезии; OR – отношение шансов; 95%CI (lower, upper) – 95% доверительный интервал (нижняя и верхняя границы интервала).

Немногочисленные исследования смешанного типа ТД в литературе обуславливают необходимость дальнейшего его изучения.

3.5.3 Ассоциативный анализ генов адренергических рецепторов для смешанного типа тардивной дискинезии

При исследовании полиморфных вариантов генов адренергических рецепторов была выявлена ассоциация для варианта rs2036108 гена *ADRA1A* как для генотипов, так и для аллелей ($p = 0.008$ и $p = 0.004$ соответственно). Полученные результаты позволяют заключить, что носительство генотипа AA и аллеля A повышают риск развития смешанного типа ТД у пациентов с шизофренией (OR = 7.48, $p=0.008$; OR = 1.92, $p=0.004$ соответственно). Результаты представлены в таблице 24.

Таблица 24 – Результаты ассоциативного анализа аллельных вариантов генов адренергических рецепторов для группы пациентов без ТД и группы со смешанным типом ТД

Аллельный вариант. Ген	Генотипы/аллели	Пациенты с шизофренией, n (%)	Пациенты с шизофренией с ТДмикс, n (%)	OR	95%CI	χ^2	p
rs2036108. <i>ADRA1A</i>	GG	217 (66.4%)	29 (49.2%)	0.49	[0.28 – 0.86]	9.599	0.008
	AG	106 (32.4%)	26 (44.1%)	1.84	[1.03 – 3.27]		
	AA	4 (1.2%)	4 (6.8%)	7.48	[1.77 – 31.55]		
	G	0.826	0.712	0.52	[0.33 – 0.82]	8.358	0.004
	A	0.174	0.288	1.92	[1.23 – 3.00]		
rs472865. <i>ADRA1A</i>	CC	245 (75.4%)	46 (75.4%)	1.00	[0.53 – 1.89]	0.235	0.889
	CT	77 (23.7%)	14 (23%)	0.97	[0.51 – 1.86]		
	TT	3 (0.9%)	1 (1.6%)	1.78	[0.18 – 17.44]		
	C	0.872	0.869	0.97	[0.55 – 1.72]	0.011	0.917
	T	0.128	0.131	1.03	[0.58 – 1.83]		

Примечание – ТДмикс – смешанный тип тардивной дискинезии; OR – отношение шансов; 95%CI (lower, upper) – 95% доверительный интервал (нижняя и верхняя границы интервала).

В результате объединения генотипов было выявлено, что наибольший вклад в предрасположенность к ТД смешанного типа вносит генотип AA (OR = 5.87, $p=0.006$). Результаты объединения генотипов представлены в таблице 25.

Таблица 25 – Результат сравнения частот объединённых генотипов для rs2036108 гена *ADRA1A*

Генотипы	Больные без ТД	Больные с ТДмикс	OR, 95%CI	p
GG	217 (0.664)	29 (0.492)	0.49 [0.28 – 0.86]	0.011
AG+AA	110 (0.336)	30 (0.508)		
AA	4 (0.012)	4 (0.068)	5.87 [1.43 – 24.18]	0.006
AG+GG	323 (0.988)	55 (0.932)		

Примечание – OR – отношение шансов, 95%CI – 95% доверительный интервал [нижняя и верхняя границы].

Таким образом можно сделать заключение, что найденные статистические значимые ассоциации для полиморфных вариантов гена адренергического рецептора *ADRA1A* имеют отношение к ТД смешанного типа.

3.6 Ассоциативный анализ аллельных вариантов исследуемых генов между группами пациентов с орофациальным и смешанным типами тардивной дискинезии

Одним из последних этапов ассоциативного анализа являлось сравнение групп пациентов с ТД с различными типами (орофациальным и смешанным) между собой на выявление наличия статистически значимых результатов и определение эффектов от носительства определённых генотипов и аллелей.

3.6.1 Ассоциативный анализ генов серотониновых рецепторов между группами орофациального и смешанного типов тардивной дискинезии

При исследовании и сравнении групп пациентов с шизофренией с орофациальным типом ТД и смешанным типом ТД не было обнаружено статистически значимых ассоциаций для исследуемых полиморфных вариантов генов серотониновых рецепторов. Результаты ассоциативного анализа представлены в таблице 26.

Таблица 26 – Результаты ассоциативного анализа аллельных вариантов генов серотониновых рецепторов для группы пациентов с орофациальным типом ТД и группы со смешанным типом ТД

Аллельный вариант. Ген	Гено-но-типы/аллели	Пациенты с шизофренией с ТДор, n (%)	Пациенты с шизофренией с ТДмикс, n (%)	OR	95%CI	χ^2	p
1	2	3	4	5	6	7	8
rs10042486. <i>HTR1A</i>	CC	12 (23.1%)	17 (27.9%)	1.29	[0.55 – 3.03]	0.603	0.740
	CT	28 (53.8%)	33 (54.1%)	0.83	[0.34 – 2.03]		
	TT	12 (23.1%)	11 (18%)	0.65	[0.21 – 1.95]		
	C	0.5	0.549	1.22	[0.72 – 2.06]	0.545	0.460
	T	0.5	0.451	0.82	[0.49 – 1.39]		
rs749099. <i>HTR1A</i>	GG	12 (23.1%)	18 (29.5%)	1.4	[0.60 – 3.26]	0.801	0.670
	AG	28 (53.8%)	32 (52.5%)	0.76	[0.31 – 1.85]		
	AA	12 (23.1%)	11 (18%)	0.61	[0.20 – 1.83]		
	G	0.5	0.557	1.26	[0.75 – 2.13]	0.742	0.389
	A	0.5	0.443	0.79	[0.47 – 1.34]		
rs1364043. <i>HTR1A</i>	TT	31 (59.6%)	39 (65%)	1.26	[0.58 – 2.71]	0.486	0.784
	GT	17 (32.7%)	16 (26.7%)	0.75	[0.33 – 1.72]		
	GG	4 (7.7%)	5 (8.3%)	0.99	[0.25 – 4.02]		
	T	0.76	0.783	1.14	[0.61 – 2.14]	0.178	0.673
	G	0.24	0.217	0.87	[0.47 – 1.63]		
rs1800042. <i>HTR1A</i>	GG	50 (98%)	61 (100%)	1	–	1.573	0.455
	AG	1 (2%)	0	0	–		
	G	0.99	1	0	–		
	A	0.01	0	0	–	0	1
rs6295. <i>HTR1A</i>	GG	12 (23.1%)	18 (30%)	1.43	[0.61 – 3.34]	1.085	0.581
	GC	28 (53.8%)	32 (53.3%)	0.76	[0.31 – 1.85]		
	CC	12 (23.1%)	10 (16.7%)	0.56	[0.18 – 1.69]		
	G	0.5	0.567	1.31	[0.77 – 2.22]	0.996	0.318
	C	0.5	0.433	0.76	[0.45 – 1.30]		
rs6313. <i>HTR2A</i>	CC	22 (42.3%)	32 (52.5%)	1.5	[0.71 – 3.17]	2.113	0.348
	CT	24 (46.2%)	20 (32.8%)	0.57	[0.26 – 1.28]		
	TT	6 (11.5%)	9 (14.8%)	1.03	[0.32 – 3.31]		
	C	0.654	0.689	1.17	[0.67 – 2.04]	0.307	0.580
	T	0.346	0.311	0.85	[0.49 – 1.49]		
rs1928040. <i>HTR2A</i>	CC	13 (25%)	22 (36.7%)	1.74	[0.77 – 3.94]	2.413	0.299
	TC	26 (50%)	22 (36.7%)	0.5	[0.21 – 1.22]		
	TT	13 (25%)	16 (26.7%)	0.73	[0.27 – 1.98]		
	C	0.5	0.55	1.22	[0.72 – 2.07]	0.559	0.455
	T	0.5	0.45	0.82	[0.48 – 1.39]		
rs6311. <i>HTR2A</i>	CC	22 (42.3%)	31 (51.7%)	1.46	[0.69 – 3.08]	1.932	0.381
	TC	24 (46.2%)	20 (33.3%)	0.59	[0.26 – 1.32]		
	TT	6 (11.5%)	9 (15%)	1.06	[0.33 – 3.43]		
	C	0.654	0.683	1.14	[0.65 – 2.00]	0.219	0.640
	T	0.346	0.317	0.88	[0.50 – 1.53]		
rs6312. <i>HTR2A</i>	AA	45 (90%)	54 (88.5%)	0.86	[0.25 – 2.89]	0.439	0.803
	GA	5 (10%)	7 (11.5%)	1.17	[0.35 – 3.93]		
	A	0.95	0.943	0.86	[0.27 – 2.81]	0.058	0.809
	G	0.05	0.057	1.16	[0.36 – 3.76]		
rs7997012. <i>HTR2A</i>	AA	10 (19.6%)	19 (31.1%)	1.85	[0.77 – 4.46]	1.963	0.375
	AG	29 (56.9%)	30 (49.2%)	0.54	[0.22 – 1.37]		
	GG	12 (23.5%)	12 (19.7%)	0.53	[0.17 – 1.59]		
	A	0.48	0.557	1.36	[0.80 – 2.31]	1.32	0.251
	G	0.52	0.443	0.73	[0.43 – 1.24]		

Продолжение таблицы 26

1	2	3	4	5	6	7	8
rs6314. <i>HTR2A</i>	CC	44 (89.8%)	44 (83%)	0.56	[0.17 – 1.79]	2.299	0.317
	TC	5 (10.2%)	9 (17%)	1.8	[0.56 – 5.80]		
	C	0.949	0.915	0.58	[0.19 – 1.79]	0.915	0.339
	T	0.051	0.085	1.73	[0.56 – 5.34]		
rs9316233. <i>HTR2A</i>	CC	33 (66%)	26 (48.1%)	0.48	[0.22 – 1.06]	4.536	0.104
	GC	14 (28%)	26 (48.1%)	2.36	[1.03 – 5.40]		
	GG	3 (6%)	2 (3.7%)	0.85	[0.13 – 5.44]		
	C	0.8	0.722	0.65	[0.34 – 1.24]	1.72	0.190
	G	0.2	0.278	1.54	[0.81 – 2.94]		
rs2224721. <i>HTR2A</i>	CC	30 (57.7%)	29 (48.3%)	0.69	[0.32 – 1.45]	4.405	0.111
	CA	18 (34.6%)	30 (50%)	1.72	[0.79 – 3.75]		
	AA	4 (7.7%)	1 (1.7%)	0.26	[0.03 – 2.45]		
	C	0.75	0.733	0.92	[0.50 – 1.67]	0.081	0.776
	A	0.25	0.267	1.09	[0.60 – 1.99]		
rs1176713. <i>HTR3A</i>	TT	30 (57.7%)	38 (63.3%)	1.27	[0.59 – 2.71]	0.598	0.741
	CT	20 (38.5%)	19 (31.7%)	0.75	[0.34 – 1.65]		
	CC	2 (3.8%)	3 (5%)	1.18	[0.19 – 7.55]		
	T	0.769	0.792	1.14	[0.60 – 2.15]	0.164	0.685
	C	0.231	0.208	0.88	[0.47 – 1.65]		
rs33940208. <i>HTR3A</i>	CC	50 (100%)	60 (98.4%)	1	–	0	1
	TC	0	1 (1.6%)	0	–		
	C	1	0.992	0	–	–	–
	T	0	0.008	0	–		
rs1062613. <i>HTR3A</i>	CC	29 (58%)	32 (58.2%)	1.01	[0.46 – 2.19]	2.48	0.289
	CT	17 (34%)	22 (40%)	1.17	[0.52 – 2.63]		
	TT	4 (8%)	1 (1.8%)	0.23	[0.02 – 2.15]		
	C	0.75	0.782	1.19	[0.63 – 2.27]	0.296	0.586
	T	0.25	0.218	0.84	[0.44 – 1.59]		
rs6298. <i>HTR1B</i>	CC	30 (57.7%)	34 (55.7%)	0.92	[0.44 – 1.95]	0.575	0.750
	CT	16 (30.8%)	22 (36.1%)	1.21	[0.54 – 2.73]		
	TT	6 (11.5%)	5 (8.2%)	0.74	[0.20 – 2.66]		
	C	0.731	0.738	1.04	[0.57 – 1.87]	0.014	0.906
	T	0.269	0.262	0.97	[0.53 – 1.74]		
rs6296. <i>HTR1B</i>	GG	30 (57.7%)	33 (55%)	0.9	[0.42 – 1.90]	0.613	0.736
	CG	16 (30.8%)	22 (36.7%)	1.25	[0.56 – 2.82]		
	CC	6 (11.5%)	5 (8.3%)	0.76	[0.21 – 2.74]		
	G	0.731	0.733	1.01	[0.56 – 1.83]	0.002	0.966
	C	0.269	0.267	0.99	[0.55 – 1.79]		
rs130058. <i>HTR1B</i>	AA	24 (47.1%)	29 (53.7%)	1.31	[0.61 – 2.81]	1.171	0.557
	TA	23 (45.1%)	19 (35.2%)	0.68	[0.30 – 1.54]		
	TT	4 (7.8%)	6 (11.1%)	1.24	[0.31 – 4.91]		
	A	0.696	0.713	1.08	[0.60 – 1.96]	0.072	0.789
	T	0.304	0.287	0.92	[0.51 – 1.67]		
rs1805054. <i>HTR6</i>	CC	28 (56%)	40 (65.6%)	1.5	[0.69 – 3.23]	1.238	0.538
	TC	19 (38%)	19 (31.1%)	0.7	[0.32 – 1.56]		
	TT	3 (6%)	2 (3.3%)	0.47	[0.07 – 2.98]		
	C	0.75	0.811	1.43	[0.76 – 2.72]	1.226	0.268
	T	0.25	0.189	0.7	[0.37 – 1.32]		

Примечание – ТДор – орофациальный тип тардивной дискинезии; ТДмикс – смешанный тип тардивной дискинезии; OR – отношение шансов; 95%CI (lower, upper) – 95% доверительный интервал (нижняя и верхняя границы интервала).

При исследовании полиморфных вариантов гена *HTR2C*, которые располагаются на X-хромосоме, не было выявлено ассоциаций в отношении ис-

следуемых групп, что не позволяет нам сделать заключение о вовлечённости данных вариантов в патогенез типов ТД ни у мужчин, ни у женщин. Результаты представлены в таблице 27.

Таблица 27 – Результаты ассоциативного анализа аллельных вариантов гена *HTR2C* для группы пациентов с орофациальным типом ТД и группы со смешанным типом ТД в зависимости от половой принадлежности

Аллельный вариант. Ген	Генотипы/ аллели	Пациенты с шизофренией с ТДор, n (%)	Пациенты с шизофренией с ТДмикс, n (%)	OR	95%CI	χ^2	p
1	2	3	4	5	6	7	8
rs3813929. <i>HTR2C</i> женщины	CC	11 (55%)	20 (80%)	3.27	[0.88 – 12.22]	5.282	0.071
	CT	9 (45%)	5 (20%)	0.31	[0.08 – 1.14]		
	C	0.775 (0%)	0.9 (0%)	2.61	[0.80 – 8.55]	2.643	0.104
	T	0.225 (0%)	0.1 (0%)	0.38	[0.12 – 1.25]		
rs3813929. <i>HTR2C</i> мужчины	C/–	28 (87.5%)	32 (88.9%)	1.14	[0.26 – 5.00]	0.303	0.859
	T/–	4 (12.5%)	4 (11.1%)	0.88	[0.20 – 3.83]		
rs569959. <i>HTR2C</i> женщины	AA	9 (45%)	12 (48%)	1.13	[0.35 – 3.67]	0.055	0.973
	GA	10 (50%)	12 (48%)	0.9	[0.27 – 3.00]		
	GG	1 (5%)	1 (4%)	0.75	[0.04 – 13.68]		
	A	0.7 (0%)	0.72 (0%)	1.1	[0.44 – 2.75]	0.043	0.835
	G	0.3 (0%)	0.28 (0%)	0.91	[0.36 – 2.27]		
rs569959. <i>HTR2C</i> мужчины	A/–	23 (71.9%)	28 (77.8%)	1.37	[0.46 – 4.12]	1.107	0.575
	G/–	9 (28.1%)	8 (22.2%)	0.73	[0.24 – 2.19]		
rs5946189. <i>HTR2C</i> женщины	TT	18 (90%)	18 (72%)	0.29	[0.05 – 1.57]	4.200	0.122
	TC	2 (10%)	7 (28%)	3.5	[0.64 – 19.19]		
	T	0.95 (0%)	0.86 (0%)	0.32	[0.06 – 1.65]	2.000	0.157
	C	0.05 (0%)	0.14 (0%)	3.09	[0.61 – 15.80]		
rs5946189. <i>HTR2C</i> мужчины	C/–	5 (15.6%)	4 (11.1%)	0.68	[0.16 – 2.77]	1.076	0.584
	T/–	27 (84.4%)	32 (88.9%)	1.48	[0.36 – 6.07]		
rs4911871. <i>HTR2C</i> женщины	AA	8 (40%)	15 (62.5%)	2.5	[0.74 – 8.45]	3.487	0.175
	GA	11 (55%)	9 (37.5%)	0.44	[0.13 – 1.49]		
	GG	1 (5%)	0 (0%)	0	–		
	A	0.675 (0%)	0.813 (0%)	2.09	[0.78 – 5.57]	2.200	0.138
	G	0.325 (0%)	0.188 (0%)	0.48	[0.18 – 1.28]		
rs4911871. <i>HTR2C</i> мужчины	A/–	24 (75%)	29 (80.6%)	1.38	[0.44 – 4.36]	1.084	0.582
	G/–	8 (25%)	7 (19.4%)	0.72	[0.23 – 2.29]		
rs6318. <i>HTR2C</i> женщины	GG	18 (90%)	16 (69.6%)	0.25	[0.05 – 1.40]	4.786	0.091
	GC	2 (10%)	7 (30.4%)	3.94	[0.71 – 21.76]		
	G	0.95 (0%)	0.848 (0%)	0.29	[0.06 – 1.50]	2.384	0.123
	C	0.05 (0%)	0.152 (0%)	3.41	[0.67 – 17.47]		
rs6318. <i>HTR2C</i> мужчины	C/–	5 (15.6%)	4 (11.1%)	0.68	[0.16 – 2.77]	1.076	0.584
	G/–	27 (84.4%)	32 (88.9%)	1.48	[0.36 – 6.07]		

Продолжение таблицы 27

1	2	3	4	5	6	7	8
rs12858300.HTR2C женщины	GG	16 (84.2%)	24 (96%)	4.5	[0.43 – 47.18]	3.482	0.175
	GC	3 (15.8%)	1 (4%)	0.22	[0.02 – 2.33]		
	G	0.921 (0%)	0.98 (0%)	4.2	[0.42 – 42.08]	1.729	0.189
	C	0.079 (0%)	0.02 (0%)	0.24	[0.02 – 2.39]		
rs12858300.HTR2C мужчины	C/–	2 (6.2%)	2 (5.6%)	0.88	[0.12 – 6.66]	0.203	0.903
	G/–	30 (93.8%)	34 (94.4%)	1.13	[0.15 – 8.55]		
rs17326429.HTR2C женщины	GG	10 (52.6%)	20 (80%)	3.6	[0.95 – 13.62]	5.866	0.053
	AG	9 (47.4%)	5 (20%)	0.28	[0.07 – 1.05]		
	G	0.763 (0%)	0.9 (0%)	2.79	[0.85 – 9.17]	3.022	0.082
	A	0.237 (0%)	0.1 (0%)	0.36	[0.11 – 1.18]		
rs17326429.HTR2C мужчины	A/–	4 (12.5%)	4 (11.1%)	0.88	[0.20 – 3.83]	0.303	0.859
	G/–	28 (87.5%)	32 (88.9%)	1.14	[0.26 – 5.00]		
rs1801412.HTR2C женщины	TT	15 (78.9%)	22 (88%)	1.96	[0.38 – 10.03]	1.743	0.418
	GT	4 (21.1%)	3 (12%)	0.51	[0.10 – 2.62]		
	T	0.895 (0%)	0.94 (0%)	1.84	[0.39 – 8.78]	0.604	0.437
	G	0.105 (0%)	0.06 (0%)	0.54	[0.11 – 2.58]		
rs1801412.HTR2C мужчины	G/–	2 (6.5%)	2 (5.6%)	0.85	[0.11 – 6.44]	0.261	0.877
	T/–	29 (93.5%)	34 (94.4%)	1.17	[0.16 – 8.85]		

Примечание – ТДор – орофациальный тип тардивной дискинезии; ТДмикс – смешанный тип тардивной дискинезии; OR – отношение шансов; 95%CI (lower, upper) – 95% доверительный интервал (нижняя и верхняя границы интервала).

Несмотря на то, что в стратифицированных по полу группах не было найдено статистически значимых различий между группами с ТД с орофациальным типом и с ТД со смешанным типом, полученные ранее в этом же исследовании результаты в отношении группы женщин могут указывать на необходимость дальнейших исследований.

3.6.2 Ассоциативный анализ генов мускариновых рецепторов между группами орофациального и смешанного типов тардивной дискинезии

В результате ассоциативного анализа нами не было выявлено статистически значимых ассоциаций между исследуемыми группами с разными типами ТД и полиморфными вариантами генов мускариновых рецепторов, что не позволяет нам определить их роль в патогенезе ТД и манифестации её типов. Результаты представлены в таблице 28.

Таблица 28 – Результаты ассоциативного анализа аллельных вариантов генов мускариновых рецепторов для группы пациентов с орофациальным типом ТД и группы со смешанным типом ТД

Аллельный вариант. Ген	Гено-но-типы/аллели	Пациенты с шизофренией с ТДор, n (%)	Пациенты с шизофренией с ТДмикс, n (%)	OR	95%CI	χ^2	p
1	2	3	4	5	6	7	8
rs2067479. <i>CHRM1</i>	CC	50 (96.2%)	56 (91.8%)	0.45	[0.08 – 2.41]	2.22	0.330
	TC	2 (3.8%)	5 (8.2%)	2.23	[0.41 – 12.02]		
	C	0.981	0.959	0.46	[0.09 – 2.42]	0.885	0.347
	T	0.019	0.041	2.18	[0.41 – 11.48]		
rs542269. <i>CHRM1</i>	TT	33 (66%)	29 (54.7%)	0.62	[0.28 – 1.38]	2.544	0.280
	CT	16 (32%)	20 (37.7%)	1.42	[0.62 – 3.25]		
	CC	1 (2%)	4 (7.5%)	4.55	[0.48 – 43.07]	2.101	0.147
	T	0.82	0.736	0.61	[0.31 – 1.19]		
rs2075748. <i>CHRM1</i>	C	0.18	0.264	1.64	[0.84 – 3.19]	0.295	0.863
	GG	33 (63.5%)	41 (68.3%)	1.24	[0.57 – 2.72]		
	GA	17 (32.7%)	17 (28.3%)	0.80	[0.36 – 1.82]	0.265	0.607
	AA	2 (3.8%)	2 (3.3%)	0.80	[0.11 – 6.02]		
	G	0.798	0.825	1.19	[0.61 – 2.33]		
rs2061174. <i>CHRM2</i>	A	0.202	0.175	0.84	[0.43 – 1.64]	4.88	0.087
	TT	25 (48.1%)	30 (49.2%)	1.05	[0.50 – 2.19]		
	TC	26 (50%)	24 (39.3%)	0.77	[0.36 – 1.66]	0.485	0.486
	CC	1 (1.9%)	7 (11.5%)	5.83	[0.67 – 50.66]		
	T	0.731	0.689	0.81	[0.46 – 1.45]		
rs2350780. <i>CHRM2</i>	C	0.269	0.311	1.23	[0.69 – 2.19]	1.722	0.423
	AA	21 (40.4%)	28 (45.9%)	1.25	[0.59 – 2.65]		
	AG	27 (51.9%)	25 (41%)	0.69	[0.32 – 1.52]	0.002	0.994
	GG	4 (7.7%)	8 (13.1%)	1.50	[0.40 – 5.65]		
	A	0.663	0.664	1.00	[0.58 – 1.74]		
rs324640. <i>CHRM2</i>	G	0.337	0.336	1.00	[0.57 – 1.74]	1.677	0.432
	GG	14 (26.9%)	21 (35%)	1.46	[0.65 – 3.29]		
	GA	28 (53.8%)	25 (41.7%)	0.60	[0.25 – 1.41]	0.089	0.766
	AA	10 (19.2%)	14 (23.3%)	0.93	[0.32 – 2.68]		
	G	0.538	0.558	1.08	[0.64 – 1.84]		
rs324650. <i>CHRM2</i>	A	0.462	0.442	0.92	[0.54 – 1.56]	0.877	0.645
	TT	14 (26.9%)	19 (31.7%)	1.26	[0.55 – 2.85]		
	AT	28 (53.8%)	27 (45%)	0.71	[0.30 – 1.70]	0.002	0.962
	AA	10 (19.2%)	14 (23.3%)	1.03	[0.36 – 2.99]		
	T	0.538	0.542	1.01	[0.60 – 1.72]		
rs7810473. <i>CHRM2</i>	A	0.462	0.458	0.99	[0.58 – 1.67]	0.596	0.742
	AA	20 (38.5%)	20 (35.1%)	0.86	[0.40 – 1.89]		
	AG	24 (46.2%)	25 (43.9%)	1.04	[0.45 – 2.40]	0.46	0.498
	GG	8 (15.4%)	12 (21.1%)	1.50	[0.51 – 4.45]		
	A	0.615	0.57	0.83	[0.48 – 1.43]		
rs1824024. <i>CHRM2</i>	G	0.385	0.43	1.21	[0.70 – 2.07]	4.322	0.115
	TT	25 (49%)	27 (44.3%)	0.83	[0.39 – 1.74]		
	GT	25 (49%)	27 (44.3%)	1.00	[0.46 – 2.16]	1.338	0.247
	GG	1 (2%)	7 (11.5%)	6.48	[0.74 – 56.47]		
	T	0.735	0.664	0.71	[0.4 – 1.27]		
rs1378650. <i>CHRM2</i>	G	0.265	0.336	1.41	[0.79 – 2.51]	3.103	0.212
	CC	10 (20%)	19 (35.2%)	2.17	[0.89 – 5.29]		
	CT	25 (50%)	23 (42.6%)	0.48	[0.19 – 1.25]	2.739	0.098
	TT	15 (30%)	12 (22.2%)	0.42	[0.14 – 1.24]		
	C	0.45	0.565	1.59	[0.92 – 2.74]		
	T	0.55	0.435	0.63	[0.36 – 1.09]		

Продолжение таблицы 28

1	2	3	4	5	6	7	8
rs2350786. <i>CHRM2</i>	GG	26 (53.1%)	28 (52.8%)	0.99	[0.45 – 2.16]	2.923	0.232
	GA	22 (44.9%)	20 (37.7%)	0.84	[0.38 – 1.89]		
	AA	1 (2%)	5 (9.4%)	4.64	[0.51 – 42.42]		
	G	0.755	0.717	0.82	[0.44 – 1.53]	0.38	0.538
	A	0.245	0.283	1.22	[0.65 – 2.27]		
rs2067482. <i>CHRM4</i>	CC	37 (74%)	37 (60.7%)	0.54	[0.24 – 1.22]	2.425	0.298
	CT	12 (24%)	23 (37.7%)	1.92	[0.83 – 4.41]		
	TT	1 (2%)	1 (1.6%)	1.00	[0.06 – 16.59]		
	C	0.86	0.795	0.63	[0.31 – 1.29]	1.599	0.206
	T	0.14	0.205	1.58	[0.77 – 3.24]		
rs72910092. <i>CHRM4</i>	CC	49 (94.2%)	56 (93.3%)	0.86	[0.18 – 4.02]	0.338	0.845
	CT	3 (5.8%)	4 (6.7%)	1.17	[0.25 – 5.47]		
	C	0.971	0.967	0.86	[0.19 – 3.94]	0.037	0.847
	T	0.029	0.033	1.16	[0.25 – 5.31]		

Примечание – ТДор – орофациальный тип тардивной дискинезии; ТДмикс – смешанный тип тардивной дискинезии; OR – отношение шансов; 95%CI (lower, upper) – 95% доверительный интервал (нижняя и верхняя границы интервала).

3.6.3 Ассоциативный анализ генов адренергического рецептора между группами орофациального и смешанного типов тардивной дискинезии

В результате анализа данных была выявлена ассоциация для полиморфного варианта rs2036108 гена адренергического рецептора *ADRA1A* в отношении аллелей ($p = 0.028$). Также было установлено, что носительство аллеля А повышает риск развития ТД смешанного типа ($OR = 2.07$, $p=0.028$). Для варианта rs472865 гена *ADRA1A* не было выявлено статистически значимых ассоциаций. Результаты данного этапа анализа представлены в таблице 29.

Таблица 29 – Результаты ассоциативного анализа аллельных вариантов генов адренергических рецепторов для группы пациентов с орофациальным типом ТД и группы со смешанным типом ТД

Аллельный вариант. Ген	Гено- типы/ аллели	Пациенты с шизофренией с ТДор, n (%)	Пациенты с шизофренией с ТДмикс, n (%)	OR	95%CI	χ^2	p
rs2036108. <i>ADRA1A</i>	GG	37 (71.2%)	29 (49.2%)	0.39	[0.18 – 0.86]	5.627	0.060
	AG	13 (25%)	26 (44.1%)	2.55	[1.12 – 5.82]		
	AA	2 (3.8%)	4 (6.8%)	2.55	[0.44 – 14.92]		
	G	0.837	0.712	0.48	[0.25 – 0.93]	4.856	0.028
	A	0.163	0.288	2.07	[1.08 – 3.99]		
rs472865. <i>ADRA1A</i>	CC	38 (76%)	46 (75.4%)	0.97	[0.40 – 2.32]	0.000	1.000
	CT	12 (24%)	14 (23%)	0.96	[0.40 – 2.33]		
	TT	0 (0.0%)	1 (1.6%)	–	–		
	C	0.88	0.869	0.90	[0.41 – 2.01]	0.062	0.803
	T	0.12	0.131	1.11	[0.50 – 2.46]		

Примечание – ТДор – орофациальный тип тардивной дискинезии; ТДмикс – смешанный тип тардивной дискинезии; OR – отношение шансов; 95%CI (lower, upper) – 95% доверительный интервал (нижняя и верхняя границы интервала).

3.7 Ассоциативный анализ полиморфных вариантов исследуемых генов и сравнение результатов выборок

Важным этапом исследования является выполнение выравнивания выборки по половозрастным и клиническим показателям для того, чтобы исключить влияние «внешних» факторов на результаты ассоциативного исследования. Достигнуть этого можно с применением стандартизации путём сравнения значений в результатах, полученных в исходной выборке и подобных значений в стандартизованной выборке. Прежде всего анализ следует начать с усечения группы сравнения так, чтобы она была сопоставима по возрасту, возрасту манифестации и длительности заболевания группе исследуемой с ТД. В таблице 30 представлены половозрастные и клинические характеристики для стандартизованной выборки в 315 человек.

Таблица 30 – Клинические характеристики исследуемых групп для выборки в 315 человек

Характеристики		Пациенты без ТД (n=194)	Пациенты с ТД (n=121)	P
Пол	Мужчины, n (%)	78 (40.2%)	71 (58.7%)	0.002*
	Женщины, n (%)	116 (59.8%)	50 (41.3%)	
Возраст, годы		43.5 [36; 53]	48 [37.5; 58]	0.068
Возраст манифестации шизофрении, годы		24 [20; 30]	25 [20; 32]	0.437
Длительность заболевания, годы		17 [13; 24]	20 [12; 29.5]	0.231

Примечание – символом «*» отмечены различия.

При исследовании характеристик стандартизированной выборки в 315 человек было выявлено отсутствие различий в таких клинических показателях как возраст манифестации и длительность заболевания, а также отсутствие различий по возрасту, что позволяет сделать заключение о гомогенности исследуемых групп и исключить влияние клинических показателей на дальнейшие выводы о результатах ассоциативного анализа.

Следующим действием проверялось распределение частот исследуемых полиморфных вариантов в отношении соответствия по закону Харди-Вайнберга.

Таблица 31 – Результаты анализа на соответствие распределению по закону Харди–Вайнберга для аллельных вариантов в выборке в 315 человек

Аллельный вариант. Ген	Выборка в 315 человек	
	χ^2	p
rs10042486. <i>HTR1A</i>	0.823	0.364
rs749099. <i>HTR1A</i>	0.824	0.364
rs1364043. <i>HTR1A</i>	0.096	0.756
rs1800042. <i>HTR1A</i>	–	–
rs6295. <i>HTR1A</i>	1.042	0.307
rs6313. <i>HTR2A</i>	0.263	0.608
rs1928040. <i>HTR2A</i>	2.472	0.116
rs6311. <i>HTR2A</i>	0.410	0.522
rs6312. <i>HTR2A</i>	–	–
rs7997012. <i>HTR2A</i>	1.844	0.175
rs6314. <i>HTR2A</i>	–	–
rs9316233. <i>HTR2A</i>	0.249	0.618
rs2224721. <i>HTR2A</i>	0.541	0.462
rs1176713. <i>HTR3A</i>	0.026	0.871
rs33940208. <i>HTR3A</i>	–	–
rs1062613. <i>HTR3A</i>	0.000	1.000
rs2067479. <i>CHRM1</i>	–	–
rs2186410. <i>CHRM1</i>	5.815	0.016
rs544978. <i>CHRM1</i>	120.143	0.000
rs2067477. <i>CHRM1</i>	5.031	0.025
rs542269. <i>CHRM1</i>	0.433	0.510
rs2075748. <i>CHRM1</i>	0.925	0.336
rs2061174. <i>CHRM2</i>	0.255	0.613
rs2350780. <i>CHRM2</i>	0.242	0.623
rs324640. <i>CHRM2</i>	1.554	0.213
rs324650. <i>CHRM2</i>	0.627	0.428
rs7810473. <i>CHRM2</i>	0.736	0.391
rs1824024. <i>CHRM2</i>	1.020	0.312
rs1378650. <i>CHRM2</i>	0.120	0.729
rs2350786. <i>CHRM2</i>	0.080	0.777
rs2229163. <i>CHRM4</i>	–	–
rs2067482. <i>CHRM4</i>	0.037	0.848
rs11823766. <i>CHRM4</i>	–	–
rs16938502. <i>CHRM4</i>	–	–
rs35646260. <i>CHRM4</i>	–	–
rs7107481. <i>CHRM4</i>	–	–
rs16938505. <i>CHRM4</i>	–	–
rs72910092. <i>CHRM4</i>	–	–
rs6298. <i>HTR1B</i>	0.022	0.882
rs6296. <i>HTR1B</i>	0.022	0.881
rs130058. <i>HTR1B</i>	0.196	0.658
rs1801253. <i>ADRB1</i>	5.290	0.021
rs2036108. <i>ADRA1A</i>	0.034	0.853
rs472865. <i>ADRA1A</i>	2.256	0.133
rs1176744. <i>HTR3B</i>	4.202	0.040
rs1805054. <i>HTR6</i>	0.272	0.602

Исходя из результатов, представленных в таблице 31, можно заключить, что в стандартизированной группе результаты сравнения частот на соответствие закону Харди-Вайнберга не пересекают уровень значимости $p < 0.05$ и все пригодны для дальнейшего статистического анализа.

Исходя из результатов по сравнению значений хи-квадрата и p -значения в отношении распределения частот на соответствие закону Харди-Вайнберга между группами в 449 человек и 315 человек, можно заключить, что частоты в стандартизированной группе не отличаются от таковых в исходной группе в 449 человек. Это даёт основание продолжить сравнительный анализ результатов групп, а также ассоциативный анализ для стандартизированной выборки в 315 человек (табл. 32).

Таблица 32 – Сравнение результатов в отношении распределения частот в соответствии с законом Харди-Вайнберга для выборки в 449 человек и выборке в 315 человек

Аллельный вариант. Ген	Выборка в 315 человек		Выборка в 449 человек		Различия
	χ^2	p	χ^2	p	
1	2	3	4	5	6
rs10042486.HTR1A	0.823	0.364	0.895	0.344	
rs749099.HTR1A	0.824	0.364	0.895	0.344	
rs1364043.HTR1A	0.096	0.756	0.404	0.525	
rs1800042.HTR1A	–	–	–	–	
rs6295.HTR1A	1.042	0.307	0.728	0.394	
rs6313.HTR2A	0.263	0.608	0.045	0.832	
rs1928040.HTR2A	2.472	0.116	2.681	0.102	
rs6311.HTR2A	0.410	0.522	0.045	0.832	
rs6312.HTR2A	–	–	–	–	
rs7997012.HTR2A	1.844	0.175	2.029	0.154	
rs6314.HTR2A	–	–	–	–	
rs9316233.HTR2A	0.249	0.618	1.005	0.316	
rs2224721.HTR2A	0.541	0.462	1.923	0.165	
rs1176713.HTR3A	0.026	0.871	0.862	0.353	
rs33940208.HTR3A	–	–	–	–	
rs1062613.HTR3A	0.000	1.000	0.082	0.774	
rs2067479.CHRM1	–	–	–	–	
rs2186410.CHRM1	5.815	0.016	6.969	0.008	
rs544978.CHRM1	120.143	0.000	145.166	0.000	
rs2067477.CHRM1	5.031	0.025	7.040	0.008	
rs542269.CHRM1	0.433	0.510	1.469	0.225	
rs2075748.CHRM1	0.925	0.336	0.000	1.000	
rs2061174.CHRM2	0.255	0.613	1.902	0.168	
rs2350780.CHRM2	0.242	0.623	0.698	0.403	
rs324640.CHRM2	1.554	0.213	1.538	0.215	

Продолжение таблицы 32

1	2	3	4	5	6
rs324650. <i>CHRM2</i>	0.627	0.428	0.225	0.635	
rs7810473. <i>CHRM2</i>	0.736	0.391	1.534	0.216	
rs1824024. <i>CHRM2</i>	1.020	0.312	3.339	0.068	
rs1378650. <i>CHRM2</i>	0.120	0.729	0.000	1.000	
rs2350786. <i>CHRM2</i>	0.080	0.777	0.000	1.000	
rs2229163. <i>CHRM4</i>	—	—	—	—	
rs2067482. <i>CHRM4</i>	0.037	0.848	0.000	1.000	
rs11823766. <i>CHRM4</i>	—	—	—	—	
rs16938502. <i>CHRM4</i>	—	—	—	—	
rs35646260. <i>CHRM4</i>	—	—	—	—	
rs7107481. <i>CHRM4</i>	—	—	—	—	
rs16938505. <i>CHRM4</i>	—	—	—	—	
rs72910092. <i>CHRM4</i>	—	—	—	—	
rs6298. <i>HTR1B</i>	0.022	0.882	0.059	0.809	
rs6296. <i>HTR1B</i>	0.022	0.881	0.000	1.000	
rs130058. <i>HTR1B</i>	0.196	0.658	0.017	0.898	
rs1801253. <i>ADRB1</i>	5.290	0.021	7.881	0.005	
rs2036108. <i>ADRA1A</i>	0.034	0.853	2.906	0.088	
rs472865. <i>ADRA1A</i>	2.256	0.133	1.606	0.205	
rs1176744. <i>HTR3B</i>	4.202	0.040	7.988	0.005	
rs1805054. <i>HTR6</i>	0.272	0.602	0.020	0.887	

Примечание – столбец «Различия» призван показать отличающиеся результаты, символ «*» в этом столбце ставится, если р–значение отличается в одной из выборок от р–значения в другой выборке.

Далее был проведён статистический анализ в отношении исследуемых полиморфных вариантов генов адренергических, серотониновых и мускариновых рецепторов и тардивной дискинезии, а также её подтипов. Характеристики исследуемых аллельных вариантов представлены в таблице 5 и таблице 6.

Таблица 33 – Результаты ассоциативного анализа для пациентов с шизофренией для группы с отсутствием ТД и группы с общим диагнозом ТД для генов серотониновых рецепторов

Аллельный вариант. Ген	Генотипы/ аллели	Пациенты с шизофренией, n (%)	Пациенты с шизофренией с ТДобщ, n (%)	OR	95%CI	χ^2	p
1	2	3	4	5	6	7	8
rs10042486. <i>HTR1A</i>	CC	65 (33.5%)	30 (24.8%)	0.65	[0.39 – 1.09]	2.095	0.351
	CT	84 (43.3%)	64 (52.9%)	1.65	[0.96 – 2.84]		
	TT	45 (23.2%)	27 (22.3%)	1.30	[0.68 – 2.48]		
	C	0.552	0.512	0.85	[0.62 – 1.18]	0.919	0.338
	T	0.448	0.488	1.17	[0.85 – 1.61]		
rs749099. <i>HTR1A</i>	GG	65 (33.5%)	31 (25.6%)	0.68	[0.41 – 1.13]	1.989	0.370
	AG	85 (43.8%)	63 (52.1%)	1.55	[0.91 – 2.66]		
	AA	44 (22.7%)	27 (22.3%)	1.29	[0.68 – 2.45]		
	G	0.554	0.517	0.86	[0.62 – 1.19]	0.848	0.357
	A	0.446	0.483	1.16	[0.84 – 1.61]		

Продолжение таблицы 33

1	2	3	4	5	6	7	8
rs1364043. <i>HTR1A</i>	TT	108 (55.7%)	75 (62.5%)	1.33	[0.83 – 2.11]	0.841	0.657
	GT	77 (39.7%)	35 (29.2%)	0.65	[0.40 – 1.08]		
	GG	9 (4.6%)	10 (8.3%)	1.60	[0.62 – 4.13]		
	T	0.755	0.771	1.09	[0.75 – 1.59]	0.200	0.654
	G	0.245	0.229	0.92	[0.63 – 1.34]		
rs1800042. <i>HTR1A</i>	GG	192 (99.0%)	119 (99.2%)	1.24	[0.11 – 13.82]	0.302	0.806
	AG	2 (1.0%)	1 (0.8%)	0.81	[0.07 – 8.99]		
	G	0.995	0.996	1.24	[0.11 – 13.73]	0.030	0.861
	A	0.005	0.004	0.81	[0.07 – 8.95]		
rs6295. <i>HTR1A</i>	GG	65 (33.3%)	31 (25.8%)	0.70	[0.42 – 1.16]	1.354	0.508
	GC	84 (43.1%)	63 (52.5%)	1.57	[0.92 – 2.69]		
	CC	46 (23.6%)	26 (21.7%)	1.19	[0.62 – 2.26]		
	G	0.549	0.521	0.89	[0.65 – 1.23]	0.465	0.495
	C	0.451	0.479	1.12	[0.81 – 1.54]		
rs6313. <i>HTR2A</i>	CC	91 (46.9%)	54 (44.6%)	0.91	[0.58 – 1.44]	1.359	0.507
	CT	83 (42.8%)	51 (42.1%)	1.04	[0.64 – 1.68]		
	TT	20 (10.3%)	16 (13.3%)	1.35	[0.64 – 2.82]		
	C	0.683	0.657	0.89	[0.63 – 1.25]	0.457	0.499
	T	0.317	0.343	1.12	[0.80 – 1.58]		
rs1928040. <i>HTR2A</i>	CC	69 (41.1%)	35 (29.2%)	0.59	[0.36 – 0.97]	9.099	0.011
	TC	73 (43.4%)	54 (45.0%)	1.46	[0.85 – 2.50]		
	TT	26 (15.5%)	31 (25.8%)	2.35	[1.21 – 4.55]	7.128	0.008
	C	0.628	0.517	0.63	[0.45 – 0.89]		
	T	0.372	0.483	1.58	[1.13 – 2.21]		
rs6311. <i>HTR2A</i>	CC	92 (47.4%)	53 (44.2%)	0.88	[0.56 – 1.39]	1.716	0.424
	TC	82 (42.3%)	51 (42.5%)	1.08	[0.66 – 1.76]		
	TT	20 (10.3%)	16 (13.3%)	1.39	[0.66 – 2.91]		
	C	0.686	0.654	0.87	[0.62 – 1.22]	0.665	0.415
	T	0.314	0.346	1.15	[0.82 – 1.62]		
rs6312. <i>HTR2A</i>	AA	175 (90.2%)	107 (89.9%)	0.97	[0.45 – 2.07]	0.137	0.934
	GA	19 (9.8%)	12 (10.1%)	1.03	[0.48 – 2.21]		
	A	0.951	0.950	0.97	[0.46 – 2.04]	0.007	0.935
	G	0.049	0.050	1.03	[0.49 – 2.16]		
rs7997012. <i>HTR2A</i>	AA	48 (24.7%)	30 (25.0%)	1.01	[0.60 – 1.72]	0.117	0.943
	AG	105 (54.1%)	65 (54.2%)	0.99	[0.57 – 1.72]		
	GG	41 (21.2%)	25 (20.8%)	0.98	[0.50 – 1.92]		
	A	0.518	0.521	1.01	[0.73 – 1.40]	0.005	0.946
	G	0.482	0.479	0.99	[0.72 – 1.36]		
rs6314. <i>HTR2A</i>	CC	171 (92.9%)	96 (87.3%)	0.52	[0.24 – 1.15]	4.426	0.109
	TC	13 (7.1%)	14 (12.7%)	1.92	[0.87 – 4.25]		
	C	0.965	0.936	0.54	[0.25 – 1.17]	2.519	0.112
	T	0.035	0.064	1.86	[0.86 – 4.03]		
rs9316233. <i>HTR2A</i>	CC	111 (59.7%)	66 (58.9%)	0.97	[0.60 – 1.56]	0.221	0.895
	GC	67 (36.0%)	41 (36.6%)	1.03	[0.63 – 1.69]		
	GG	8 (4.3%)	5 (4.5%)	1.05	[0.33 – 3.35]		
	C	0.777	0.772	0.97	[0.66 – 1.45]	0.017	0.897
	G	0.223	0.228	1.03	[0.69 – 1.53]		
rs2224721. <i>HTR2A</i>	CC	105 (53.8%)	65 (54.2%)	1.01	[0.64 – 1.60]	0.752	0.687
	CA	77 (39.5%)	50 (41.7%)	1.05	[0.65 – 1.68]		
	AA	13 (6.7%)	5 (4.1%)	0.62	[0.21 – 1.82]		
	C	0.736	0.750	1.08	[0.74 – 1.56]	0.154	0.695
	A	0.264	0.250	0.93	[0.64 – 1.34]		
rs1176713. <i>HTR3A</i>	TT	117 (60.3%)	73 (60.8%)	1.02	[0.64 – 1.63]	0.164	0.921
	CT	67 (34.5%)	41 (34.2%)	0.98	[0.60 – 1.60]		
	CC	10 (5.2%)	6 (5.0%)	0.96	[0.34 – 2.76]		
	T	0.776	0.779	1.02	[0.69 – 1.50]	0.010	0.921
	C	0.224	0.221	0.98	[0.67 – 1.44]		

Продолжение таблицы 33

1	2	3	4	5	6	7	8
rs33940208. <i>HTR3A</i>	CC	184 (94.8%)	117 (98.3%)	3.18	[0.68 – 14.77]	4.616	0.099
	TC	10 (5.2%)	2 (1.7%)	0.31	[0.07 – 1.46]		
	C	0.974	0.992	3.12	[0.68 – 14.37]	2.367	0.124
	T	0.026	0.008	0.32	[0.07 – 1.47]		
rs1062613. <i>HTR3A</i>	CC	116 (62.4%)	65 (57.5%)	0.82	[0.51 – 1.32]	1.824	0.402
	CT	62 (33.3%)	42 (37.2%)	1.21	[0.74 – 1.98]		
	TT	8 (4.3%)	6 (5.3%)	1.34	[0.45 – 4.03]		
	C	0.790	0.761	0.85	[0.57 – 1.25]	0.700	0.403
	T	0.210	0.239	1.18	[0.80 – 1.76]		
rs6298. <i>HTR1B</i>	CC	108 (55.7%)	68 (56.2%)	1.02	[0.65 – 1.61]	1.270	0.530
	CT	78 (40.2%)	42 (34.7%)	0.86	[0.53 – 1.39]		
	TT	8 (4.1%)	11 (9.1%)	2.18	[0.84 – 5.70]		
	C	0.758	0.736	0.89	[0.62 – 1.29]	0.391	0.532
	T	0.242	0.264	1.12	[0.78 – 1.63]		
rs6296. <i>HTR1B</i>	GG	107 (55.2%)	67 (55.8%)	1.03	[0.65 – 1.63]	1.240	0.538
	CG	79 (40.7%)	42 (35.0%)	0.85	[0.52 – 1.38]		
	CC	8 (4.1%)	11 (9.2%)	2.20	[0.84 – 5.74]		
	G	0.755	0.733	0.89	[0.62 – 1.29]	0.373	0.541
	C	0.245	0.267	1.12	[0.78 – 1.62]		
rs130058. <i>HTR1B</i>	AA	103 (55.4%)	59 (52.2%)	0.88	[0.55 – 1.41]	1.855	0.396
	TA	71 (38.2%)	43 (38.1%)	1.06	[0.64 – 1.74]		
	TT	12 (6.4%)	11 (9.7%)	1.60	[0.66 – 3.85]		
	A	0.745	0.712	0.85	[0.59 – 1.23]	0.745	0.388
	T	0.255	0.288	1.18	[0.81 – 1.71]		
rs1805054. <i>HTR6</i>	CC	122 (62.9%)	74 (62.2%)	0.97	[0.61 – 1.55]	0.494	0.781
	TC	66 (34.0%)	40 (33.6%)	1.00	[0.61 – 1.63]		
	TT	6 (3.1%)	5 (4.2%)	1.37	[0.41 – 4.66]		
	C	0.799	0.790	0.95	[0.64 – 1.41]	0.074	0.785
	T	0.201	0.210	1.06	[0.71 – 1.57]		

Примечание – ТДобщ – тардивная дискинезия; OR – отношение шансов; 95%CI – 95% доверительный интервал (нижняя и верхняя границы интервала).

Из результатов таблицы 33 видно, что показана ассоциация полиморфного варианта rs1928040 гена *HTR2A* для генотипов и аллелей ($p=0.011$ и $p=0.008$ соответственно). Так, носители генотипа CC, и аллеля C имеют сниженный риск развития ТД (OR=0.59, $p=0.011$; OR=0.63, $p=0.008$ соответственно).

Таблица 34 – Результаты ассоциативного анализа аллельных вариантов гена *HTR2C* для группы пациентов с отсутствием ТД и группы с ТД в зависимости от половой принадлежности

Аллельный вариант. Ген	Генотипы/ аллели	Пациенты с шизофренией, n (%)	Пациенты с шизофренией с ТДобщ, n (%)	OR	95%CI	χ^2	p
1	2	3	4	5	6	7	8
rs3813929. <i>HTR2C</i> женщины	CC	74 (63.2%)	35 (70.0%)	1.36	[0.67 – 2.76]	0.802	0.670
	CT	41 (35.0%)	14 (28.0%)	0.72	[0.35 – 1.49]		
	TT	2 (1.8%)	1 (2.0%)	1.06	[0.09 – 12.05]		
	C	0.808	0.840	1.25	[0.67 – 2.34]	0.490	0.484
	T	0.192	0.160	0.80	[0.43 – 1.50]		

Продолжение таблицы 34

1	2	3	4	5	6	7	8
rs3813929. <i>HTR2C</i> мужчины	C/-	67 (87.0%)	62 (87.3%)	1.03	[0.39 – 2.70]	0.092	0.955
	T/-	10 (13.0%)	9 (12.7%)	0.97	[0.37 – 2.55]		
rs569959. <i>HTR2C</i> женщины	AA	54 (46.2%)	24 (48.0%)	1.08	[0.55 – 2.09]	0.128	0.938
	GA	57 (48.7%)	23 (46.0%)	0.91	[0.46 – 1.80]		
	GG	6 (5.1%)	3 (6.0%)	1.12	[0.26 – 4.88]		
	A	0.705	0.710	1.02	[0.61 – 1.71]	0.008	0.929
	G	0.295	0.290	0.98	[0.58 – 1.64]		
rs569959. <i>HTR2C</i> мужчины	A/-	52 (67.5%)	53 (74.6%)	1.42	[0.69 – 2.90]	2.158	0.340
	G/-	25 (32.5%)	18 (25.4%)	0.71	[0.35 – 1.45]		
rs5946189. <i>HTR2C</i> женщины	TT	95 (81.9%)	40 (80.0%)	0.88	[0.38 – 2.05]	0.529	0.768
	TC	20 (17.2%)	10 (20.0%)	1.19	[0.51 – 2.76]		
	CC	1 (0.9%)	0 (0.0%)	–	–		
	T	0.905	0.900	0.94	[0.43 – 2.07]	0.021	0.884
	C	0.095	0.100	1.06	[0.48 – 2.33]		
rs5946189. <i>HTR2C</i> мужчины	C/-	10 (13.2%)	9 (12.7%)	0.96	[0.37 – 2.51]	0.144	0.931
	T/-	66 (86.8%)	62 (87.3%)	1.04	[0.40 – 2.74]		
rs4911871. <i>HTR2C</i> женщины	AA	71 (61.2%)	27 (55.1%)	0.78	[0.40 – 1.53]	0.530	0.767
	GA	41 (35.3%)	20 (40.8%)	1.28	[0.64 – 2.57]		
	GG	4 (3.5%)	2 (4.1%)	1.31	[0.23 – 7.60]		
	A	0.789	0.755	0.83	[0.47 – 1.44]	0.454	0.500
	G	0.211	0.245	1.21	[0.69 – 2.12]		
rs4911871. <i>HTR2C</i> мужчины	A/-	61 (78.2%)	55 (77.5%)	0.96	[0.44 – 2.08]	0.181	0.913
	G/-	17 (21.8%)	16 (22.5%)	1.04	[0.48 – 2.26]		
rs6318. <i>HTR2C</i> женщины	GG	95 (81.9%)	38 (79.2%)	0.84	[0.36 – 1.95]	0.552	0.759
	GC	20 (17.2%)	10 (20.8%)	1.25	[0.54 – 2.92]		
	CC	1 (0.9%)	0 (0.0%)	–	–		
	G	0.905	0.896	0.90	[0.41 – 1.98]	0.067	0.795
	C	0.095	0.104	1.11	[0.50 – 2.44]		
rs6318. <i>HTR2C</i> мужчины	C/-	11 (14.1%)	9 (12.7%)	0.88	[0.34 – 2.28]	0.450	0.798
	G/-	67 (85.9%)	62 (87.3%)	1.13	[0.44 – 2.91]		
rs12858300. <i>HTR2C</i> женщины	GG	109 (93.2%)	45 (91.8%)	0.83	[0.24 – 2.88]	0.533	0.766
	GC	8 (6.8%)	4 (8.2%)	1.21	[0.35 – 4.22]		
	G	0.966	0.959	0.83	[0.24 – 2.83]	0.087	0.768
	C	0.034	0.041	1.20	[0.35 – 4.09]		
rs12858300. <i>HTR2C</i> мужчины	C/-	2 (2.6%)	4 (5.6%)	2.21	[0.39 – 12.45]	2.074	0.355
	G/-	74 (97.4%)	67 (94.4%)	0.45	[0.08 – 2.55]		
rs17326429. <i>HTR2C</i> женщины	GG	74 (63.3%)	34 (69.4%)	1.32	[0.64 – 2.69]	0.667	0.716
	AG	41 (35.0%)	14 (28.6%)	0.74	[0.36 – 1.54]		
	AA	2 (1.7%)	1 (2.0%)	1.09	[0.10 – 12.42]		
	G	0.808	0.837	1.22	[0.65 – 2.28]	0.388	0.533
	A	0.192	0.163	0.82	[0.44 – 1.53]		
rs17326429. <i>HTR2C</i> мужчины	A/-	11 (14.3%)	9 (12.7%)	0.87	[0.34 – 2.24]	0.511	0.775
	G/-	66 (85.7%)	62 (87.3%)	1.15	[0.45 – 2.96]		
rs1801412. <i>HTR2C</i> женщины	TT	112 (95.7%)	42 (85.7%)	0.27	[0.08 – 0.89]	6.954	0.031
	GT	5 (4.3%)	7 (14.3%)	3.73	[1.12 – 12.41]		
	T	0.979	0.929	0.28	[0.09 – 0.92]	4.969	0.026
	G	0.021	0.071	3.52	[1.09 – 11.39]		
rs1801412. <i>HTR2C</i> мужчины	T/-	72 (96.0%)	66 (94.3%)	0.69	[0.15 – 3.19]	0.924	0.630
	G/-	3 (4.0%)	4 (5.7%)	1.45	[0.31 – 6.74]		

Примечание – TДобш – тардивная дискинезия; OR – отношение шансов; 95%CI – 95% доверительный интервал (нижняя и верхняя границы интервала).

Ассоциативный анализ для аллельных вариантов гена *HTR2C* проводился в группах мужчин и женщин отдельно, поскольку данный ген располагается на X-хромосоме, и позволил выявить ассоциацию в группе женщин

для полиморфного варианта rs1801412 для генотипов и аллелей ($p=0.031$ и $p=0.026$ соответственно). Можно сделать заключение, что в женской группе носители генотипа ТТ и аллеля Т имеют сниженный риск развития ТД ($OR=0.27$, $p=0.031$; $OR=0.28$, $p=0.026$) (табл. 34).

Таблица 35 – Результаты ассоциативного анализа аллельных вариантов генов мускариновых рецепторов для группы пациентов с отсутствием ТД и группы с ТД

Аллельный вариант. Ген	Генотипы/ аллели	Пациенты с шизофренией, n (%)	Пациенты с шизофренией с ТДобщ, n (%)	OR	95%CI	χ^2	p
1	2	3	4	5	6	7	8
rs2067479.CHRM1	CC	171 (88.1%)	114 (94.2%)	2.19	[0.91 – 5.27]	5.458	0.065
	TC	23 (11.9%)	7 (5.8%)	0.46	[0.19 – 1.10]		
	C	0.941	0.971	2.12	[0.89 – 5.01]	3.028	0.082
	T	0.059	0.029	0.47	[0.20 – 1.12]		
rs542269.CHRM1	TT	107 (57.5%)	67 (60.4%)	1.12	[0.70 – 1.81]	0.700	0.705
	CT	71 (38.2%)	39 (35.1%)	0.88	[0.53 – 1.44]		
	CC	8 (4.3%)	5 (4.5%)	1.00	[0.31 – 3.18]	0.136	0.712
	T	0.766	0.779	1.08	[0.72 – 1.60]		
	C	0.234	0.221	0.93	[0.62 – 1.38]		
rs2075748.CHRM1	GG	131 (67.2%)	80 (66.7%)	0.98	[0.60 – 1.58]	0.703	0.704
	GA	61 (31.3%)	36 (30.0%)	0.97	[0.59 – 1.59]		
	AA	3 (1.5%)	4 (3.3%)	2.18	[0.48 – 10.01]	0.136	0.712
	G	0.828	0.817	0.92	[0.61 – 1.41]		
	A	0.172	0.183	1.08	[0.71 – 1.65]		
rs2061174.CHRM2	TT	81 (41.8%)	60 (49.6%)	1.37	[0.87 – 2.17]	6.848	0.033
	TC	83 (42.8%)	53 (43.8%)	0.86	[0.53 – 1.39]		
	CC	30 (15.4%)	8 (6.6%)	0.36	[0.15 – 0.84]	4.647	0.031
	T	0.631	0.715	1.46	[1.03 – 2.07]		
	C	0.369	0.285	0.68	[0.48 – 0.97]		
rs2350780.CHRM2	AA	80 (41.2%)	53 (43.8%)	1.11	[0.70 – 1.76]	2.363	0.307
	AG	84 (43.3%)	56 (46.3%)	1.01	[0.62 – 1.63]		
	GG	30 (15.5%)	12 (9.9%)	0.60	[0.28 – 1.28]	1.070	0.301
	A	0.629	0.669	1.20	[0.85 – 1.68]		
	G	0.371	0.331	0.84	[0.60 – 1.17]		
rs324640.CHRM2	GG	59 (30.4%)	37 (30.8%)	1.02	[0.62 – 1.67]	0.331	0.847
	GA	89 (45.9%)	56 (46.7%)	1.00	[0.59 – 1.70]		
	AA	46 (23.7%)	27 (22.5%)	0.94	[0.50 – 1.75]	0.040	0.842
	G	0.534	0.542	1.03	[0.75 – 1.43]		
	A	0.466	0.458	0.97	[0.70 – 1.34]		
rs324650.CHRM2	TT	52 (26.9%)	34 (28.3%)	1.07	[0.64 – 1.78]	1.280	0.527
	AT	90 (46.6%)	59 (49.2%)	1.00	[0.58 – 1.73]		
	AA	51 (26.5%)	27 (22.5%)	0.81	[0.43 – 1.53]	0.418	0.518
	T	0.503	0.529	1.11	[0.81 – 1.54]		
	A	0.497	0.471	0.90	[0.65 – 1.24]		
rs7810473.CHRM2	AA	58 (34.7%)	44 (37.6%)	1.13	[0.69 – 1.85]	0.414	0.813
	AG	79 (47.3%)	51 (43.6%)	0.85	[0.50 – 1.44]		
	GG	30 (18.0%)	22 (18.8%)	0.97	[0.49 – 1.90]	0.059	0.808
	A	0.584	0.594	1.04	[0.74 – 1.46]		
	G	0.416	0.406	0.96	[0.68 – 1.35]		
rs1824024.CHRM2	TT	85 (43.8%)	57 (47.5%)	1.16	[0.73 – 1.83]	4.835	0.089
	GT	77 (39.7%)	55 (45.8%)	1.07	[0.66 – 1.72]		
	GG	32 (16.5%)	8 (6.7%)	0.37	[0.16 – 0.87]	3.027	0.082
	T	0.637	0.704	1.36	[0.96 – 1.92]		
	G	0.363	0.296	0.74	[0.52 – 1.04]		

Продолжение таблицы 35

1	2	3	4	5	6	7	8
rs1378650. <i>CHRM2</i>	CC	47 (25.3%)	33 (29.5%)	1.24	[0.73 – 2.09]	0.284	0.868
	CT	96 (51.6%)	50 (44.6%)	0.74	[0.42 – 1.30]		
	TT	43 (23.1%)	29 (25.9%)	0.96	[0.50 – 1.84]		
	C	0.511	0.518	1.03	[0.74 – 1.43]	0.028	0.867
	T	0.489	0.482	0.97	[0.70 – 1.35]		
rs2350786. <i>CHRM2</i>	GG	91 (48.9%)	60 (54.5%)	1.25	[0.78 – 2.01]	3.685	0.158
	GA	75 (40.3%)	44 (40.0%)	0.89	[0.54 – 1.46]		
	AA	20 (10.8%)	6 (5.5%)	0.46	[0.17 – 1.20]		
	G	0.691	0.745	1.31	[0.90 – 1.91]	2.006	0.157
	A	0.309	0.255	0.76	[0.52 – 1.11]		
rs2067482. <i>CHRM4</i>	CC	132 (67.7%)	79 (66.4%)	0.94	[0.58 – 1.53]	0.161	0.923
	CT	56 (28.7%)	38 (31.9%)	1.13	[0.69 – 1.86]		
	TT	7 (3.6%)	2 (1.7%)	0.48	[0.10 – 2.36]		
	C	0.821	0.824	1.02	[0.67 – 1.56]	0.009	0.924
	T	0.179	0.176	0.98	[0.64 – 1.49]		
rs72910092. <i>CHRM4</i>	CC	179 (91.8%)	113 (94.2%)	1.44	[0.58 – 3.62]	1.709	0.426
	CT	16 (8.2%)	7 (5.8%)	0.69	[0.28 – 1.74]		
	C	0.959	0.971	1.42	[0.58 – 3.51]	0.594	0.441
	T	0.041	0.029	0.70	[0.28 – 1.73]		

Примечание – ТДобщ – тардивная дискинезия; OR – отношение шансов; 95%CI – 95% доверительный интервал (нижняя и верхняя границы интервала).

В отношении результатов ассоциативного анализа для аллельных вариантов мускариновых рецепторов была выявлена ассоциация для варианта rs2061174 гена *CHRM2* ($p=0.033$ и $p=0.031$ соответственно). Было установлено, что носители генотипа CC и аллеля C имеют пониженный риск развития ТД общего типа ($OR=0.36$, $p=0.033$; $OR=0.68$, $p=0.031$).

Для полиморфного варианта rs2036108 гена адренергического рецептора *ADRA1A* показана ассоциация с ТД ($p=0.015$ и $p=0.015$ для генотипов и аллелей соответственно). Носители аллеля G и генотипа GG имеют пониженный риск развития ТД ($OR=0.61$, $p=0.015$; $OR=0.57$, $p=0.015$).

Таблица 36 – Результаты ассоциативного анализа аллельных вариантов генов адренергических рецепторов для групп пациентов с отсутствием ТД и групп с ТД

Аллельный вариант. Ген	Генотипы/ аллели	Пациенты с шизофренией, n (%)	Пациенты с шизофренией с ТДобщ, n (%)	OR	95%CI	χ^2	p
rs2036108. <i>ADRA1A</i>	GG	137 (70.6%)	69 (58.0%)	0.57	[0.36 – 0.93]	8.438	0.015
	AG	53 (27.3%)	44 (37.0%)	1.65	[1.01 – 2.70]		
	AA	4 (2.1%)	6 (5.0%)	2.98	[0.81 – 10.90]		
	G	0.843	0.765	0.61	[0.40 – 0.91]	5.917	0.015
	A	0.157	0.235	1.65	[1.10 – 2.47]		
rs472865. <i>ADRA1A</i>	CC	144 (73.8%)	90 (75.6%)	1.10	[0.65 – 1.86]	0.492	0.782
	CT	50 (25.6%)	28 (23.5%)	0.90	[0.53 – 1.53]		
	TT	1 (0.6%)	1 (0.9%)	1.60	[0.10 – 25.90]		
	C	0.867	0.874	1.07	[0.66 – 1.73]	0.069	0.793
	T	0.133	0.126	0.94	[0.58 – 1.52]		

Примечание – ТДобщ – тардивная дискинезия; OR – отношение шансов; 95%CI – 95% доверительный интервал (нижняя и верхняя границы интервала).

Следующим этапом статистического анализа было выявление ассоциаций для орофациального типа ТД в стандартизованной группе. Результаты представлены в таблицах 37, 38, 39, 40.

Таблица 37 – Результаты ассоциативного анализа для пациентов с шизофренией для группы с отсутствием ТД и группы с орофациальным типом ТД для генов серотониновых рецепторов

Аллельный вариант. Ген	Генотипы/ аллели	Пациенты с шизофренией, n (%)	Пациенты с шизофренией с ТДор, n (%)	OR	95%CI	χ^2	p
1	2	3	4	5	6	7	8
rs10042486.HTR1A	CC	66 (32.0%)	29 (26.6%)	0.77	[0.46 – 1.29]	0.011	0.995
	CT	89 (43.2%)	59 (54.1%)	1.51	[0.87 – 2.61]		
	TT	51 (24.8%)	21 (19.3%)	0.94	[0.48 – 1.83]		
	C	0.536	0.537	1.00	[0.72 – 1.39]	0.001	0.994
	T	0.464	0.463	1.00	[0.72 – 1.39]		
rs749099.HTR1A	GG	66 (32.0%)	30 (27.5%)	0.81	[0.48 – 1.34]	0.093	0.954
	AG	90 (43.7%)	58 (53.2%)	1.42	[0.82 – 2.44]		
	AA	50 (24.3%)	21 (19.3%)	0.92	[0.47 – 1.80]		
	G	0.539	0.541	1.01	[0.73 – 1.40]	0.003	0.953
	A	0.461	0.459	0.99	[0.71 – 1.38]		
rs1364043.HTR1A	TT	115 (55.8%)	68 (63.0%)	1.35	[0.83 – 2.17]	1.462	0.481
	GT	80 (38.8%)	32 (29.6%)	0.68	[0.41 – 1.12]		
	GG	11 (5.4%)	8 (7.4%)	1.23	[0.47 – 3.21]		
	T	0.752	0.778	1.15	[0.78 – 1.70]	0.501	0.479
	G	0.248	0.222	0.87	[0.59 – 1.28]		
rs1800042.HTR1A	GG	204 (99.0%)	107 (99.1%)	1.05	[0.09 – 11.70]	0.063	0.969
	AG	2 (1.0%)	1 (0.9%)	0.95	[0.09 – 10.63]		
	G	0.995	0.995	1.05	[0.09 – 11.63]	0.002	0.969
	A	0.005	0.005	0.95	[0.09 – 10.58]		
rs6295.HTR1A	GG	66 (32.0%)	30 (27.5%)	0.81	[0.48 – 1.34]	0.189	0.910
	GC	89 (43.2%)	58 (53.2%)	1.43	[0.83 – 2.47]		
	CC	51 (24.8%)	21 (19.3%)	0.91	[0.47 – 1.76]		
	G	0.536	0.541	1.02	[0.73 – 1.42]	0.014	0.907
	C	0.464	0.459	0.98	[0.71 – 1.36]		
rs6313.HTR2A	CC	94 (45.6%)	51 (46.8%)	1.05	[0.66 – 1.67]	0.541	0.763
	CT	91 (44.2%)	43 (39.4%)	0.87	[0.53 – 1.43]		
	TT	21 (10.2%)	15 (13.8%)	1.32	[0.62 – 2.77]		
	C	0.677	0.665	0.95	[0.67 – 1.34]	0.094	0.759
	T	0.323	0.335	1.06	[0.75 – 1.50]		
rs1928040.HTR2A	CC	72 (40.0%)	32 (29.6%)	0.63	[0.38 – 1.05]	8.444	0.015
	TC	80 (44.4%)	47 (43.5%)	1.32	[0.76 – 2.29]		
	TT	28 (15.6%)	29 (26.9%)	2.33	[1.20 – 4.53]		
	C	0.622	0.514	0.64	[0.46 – 0.90]	6.511	0.011
	T	0.378	0.486	1.56	[1.11 – 2.19]		
rs6311.HTR2A	CC	95 (46.1%)	50 (46.3%)	1.01	[0.63 – 1.61]	0.826	0.662
	TC	90 (43.7%)	43 (39.8%)	0.91	[0.55 – 1.50]		
	TT	21 (10.2%)	15 (13.9%)	1.36	[0.64 – 2.86]		
	C	0.680	0.662	0.92	[0.65 – 1.31]	0.199	0.655
	T	0.320	0.338	1.08	[0.76 – 1.54]		
rs6312.HTR2A	AA	187 (90.8%)	95 (88.8%)	0.80	[0.37 – 1.73]	1.093	0.579
	GA	19 (9.2%)	12 (11.2%)	1.24	[0.58 – 2.67]		
	A	0.954	0.944	0.81	[0.39 – 1.71]	0.297	0.586
	G	0.046	0.056	1.23	[0.58 – 2.58]		

Продолжение таблицы 37

1	2	3	4	5	6	7	8
rs7997012.HTR2A	AA	51 (24.8%)	27 (25.0%)	1.01	[0.59 – 1.74]	0.036	0.982
	AG	112 (54.4%)	58 (53.7%)	0.98	[0.56 – 1.72]		
	GG	43 (20.8%)	23 (21.3%)	1.01	[0.51 – 2.01]		
	A	0.519	0.519	1.00	[0.72 – 1.39]	0.001	0.983
	G	0.481	0.481	1.00	[0.72 – 1.40]		
rs6314.HTR2A	CC	181 (93.3%)	86 (86.0%)	0.44	[0.20 – 0.98]	6.182	0.046
	TC	13 (6.7%)	14 (14.0%)	2.27	[1.02 – 5.03]		
	C	0.966	0.930	0.46	[0.21 – 1.00]	4.012	0.045
	T	0.034	0.070	2.17	[1.00 – 4.71]		
rs9316233.HTR2A	CC	121 (61.4%)	56 (55.4%)	0.78	[0.48 – 1.27]	2.190	0.335
	GC	68 (34.5%)	40 (39.6%)	1.27	[0.77 – 2.10]		
	GG	8 (4.1%)	5 (5.0%)	1.35	[0.42 – 4.31]		
	C	0.787	0.752	0.82	[0.55 – 1.23]	0.903	0.342
	G	0.213	0.248	1.21	[0.81 – 1.81]		
rs2224721.HTR2A	CC	113 (54.9%)	57 (52.3%)	0.90	[0.57 – 1.44]	0.196	0.907
	CA	80 (38.8%)	47 (43.1%)	1.16	[0.72 – 1.88]		
	AA	13 (6.3%)	5 (4.6%)	0.76	[0.26 – 2.24]		
	C	0.743	0.739	0.98	[0.67 – 1.42]	0.013	0.909
	A	0.257	0.261	1.02	[0.70 – 1.49]		
rs1176713.HTR3A	TT	124 (60.2%)	66 (61.1%)	1.04	[0.64 – 1.67]	0.406	0.816
	CT	71 (34.5%)	37 (34.3%)	0.98	[0.60 – 1.61]		
	CC	11 (5.3%)	5 (4.6%)	0.85	[0.28 – 2.56]		
	T	0.774	0.782	1.05	[0.70 – 1.56]	0.054	0.816
	C	0.226	0.218	0.95	[0.64 – 1.42]		
rs33940208.HTR3A	CC	195 (94.7%)	106 (99.1%)	5.98	[0.76 – 46.95]	6.894	0.032
	TC	11 (5.3%)	1 (0.9%)	0.17	[0.02 – 1.31]		
	C	0.973	0.995	5.84	[0.75 – 45.56]	3.634	0.057
	T	0.027	0.005	0.17	[0.02 – 1.33]		
rs1062613.HTR3A	CC	122 (61.9%)	59 (57.8%)	0.84	[0.52 – 1.37]	1.248	0.536
	CT	66 (33.5%)	38 (37.3%)	1.19	[0.72 – 1.97]		
	TT	9 (4.6%)	5 (4.9%)	1.15	[0.37 – 3.58]		
	C	0.787	0.765	0.88	[0.59 – 1.32]	0.382	0.537
	T	0.213	0.235	1.14	[0.76 – 1.70]		
rs6298.HTR1B	CC	113 (54.9%)	63 (57.8%)	1.13	[0.71 – 1.80]	0.104	0.949
	CT	83 (40.3%)	37 (33.9%)	0.80	[0.49 – 1.31]		
	TT	10 (4.8%)	9 (8.3%)	1.61	[0.62 – 4.18]		
	C	0.750	0.748	0.99	[0.68 – 1.44]	0.004	0.950
	T	0.250	0.252	1.01	[0.69 – 1.48]		
rs6296.HTR1B	GG	112 (54.4%)	62 (57.4%)	1.13	[0.71 – 1.81]	0.099	0.951
	CG	84 (40.8%)	37 (34.3%)	0.80	[0.48 – 1.31]		
	CC	10 (4.8%)	9 (8.3%)	1.63	[0.63 – 4.21]		
	G	0.748	0.745	0.99	[0.68 – 1.44]	0.004	0.952
	C	0.252	0.255	1.01	[0.69 – 1.48]		
rs130058.HTR1B	AA	111 (56.6%)	51 (49.5%)	0.75	[0.47 – 1.21]	3.332	0.189
	TA	72 (36.7%)	42 (40.8%)	1.27	[0.77 – 2.10]		
	TT	13 (6.7%)	10 (9.7%)	1.67	[0.69 – 4.07]		
	A	0.750	0.699	0.77	[0.53 – 1.13]	1.790	0.181
	T	0.250	0.301	1.29	[0.89 – 1.88]		
rs1805054.HTR6	CC	131 (63.6%)	65 (60.7%)	0.89	[0.55 – 1.43]	0.914	0.633
	TC	68 (33.0%)	38 (35.5%)	1.13	[0.69 – 1.85]		
	TT	7 (3.4%)	4 (3.8%)	1.15	[0.33 – 4.08]		
	C	0.801	0.785	0.91	[0.60 – 1.36]	0.220	0.639
	T	0.199	0.215	1.10	[0.73 – 1.65]		

Примечание – ТДор – орофациальный тип тардивной дискинезии; OR – отношение шансов; 95%CI – 95% доверительный интервал (нижняя и верхняя границы интервала).

В таблице 37 ассоциации были показаны для нескольких аллельных вариантов. Два варианта гена *HTR2A* (rs1928040, rs6314) показали ассоциацию как по генотипам, так и по аллелям ($p=0.015$, $p=0.011$; $p=0.046$, $p=0.045$ соответственно). Для варианта rs1928040 также показано, что носители генотипа ТТ и аллеля Т имеют повышенный риск развития орофациального типа ТД ($OR=2.33$, $p=0.015$; $OR=1.56$, $p=0.011$). Для варианта rs6314 в отношении аллелей невозможно сделать однозначного заключения, какой аллель как влияет на возникновение орофациального типа ТД, однако показано, что носители генотипа СС имеют пониженный риск развития орофациального типа ТД ($OR=0.44$, $p=0.046$). Для гена *HTR3A*, варианта rs33940208 показана статистически значимая ассоциация в отношении генотипов ($p=0.032$). Однако сделать вывод о влиянии конкретного генотипа на пониженный или повышенный риск развития орофациального типа ТД не представляется возможным.

Далее проводился ассоциативный анализ в отношении полиморфных вариантов гена *HTR2C*, результаты которого представлены в таблице 38.

Таблица 38 – Результаты ассоциативного анализа аллельных вариантов гена *HTR2C* для групп пациентов с отсутствием диагноза ТД и групп с орофациальным типом ТД в зависимости от половой принадлежности

Аллельный вариант. Ген	Генотипы/ аллели	Пациенты с шизофренией, n (%)	Пациенты с шизофренией с ТДор, n (%)	OR	95%CI	χ^2	p
1	2	3	4	5	6	7	8
rs3813929. <i>HTR2C</i> женщины	CC	79 (63.7%)	30 (69.8%)	1.31	[0.62 – 2.77]	0.724	0.696
	CT	42 (33.9%)	13 (30.2%)	0.82	[0.38 – 1.73]		
	TT	3 (2.4%)	0 (0.0%)	–	–		
	C	0.806	0.849	1.35	[0.69 – 2.63]	0.768	0.381
	T	0.194	0.151	0.74	[0.38 – 1.45]		
rs3813929. <i>HTR2C</i> мужчины	C/–	71 (86.6%)	58 (87.9%)	1.12	[0.42 – 2.98]	0.410	0.815
	T/–	11 (13.4%)	8 (12.1%)	0.89	[0.34 – 2.36]		
rs569959. <i>HTR2C</i> женщины	AA	57 (46.0%)	21 (48.8%)	1.12	[0.56 – 2.25]	0.140	0.933
	GA	60 (48.4%)	20 (46.5%)	0.90	[0.44 – 1.84]		
	GG	7 (5.6%)	2 (4.7%)	0.78	[0.15 – 4.03]		
	A	0.702	0.721	1.10	[0.64 – 1.89]	0.115	0.735
	G	0.298	0.279	0.91	[0.53 – 1.57]		
rs569959. <i>HTR2C</i> мужчины	A/–	56 (68.3%)	49 (74.2%)	1.34	[0.65 – 2.75]	1.703	0.427
	G/–	26 (31.7%)	17 (25.8%)	0.75	[0.36 – 1.54]		
rs5946189. <i>HTR2C</i> женщины	TT	100 (81.3%)	35 (81.4%)	1.01	[0.41 – 2.45]	0.000	1.000
	TC	22 (17.9%)	8 (18.6%)	1.04	[0.42 – 2.55]		
	CC	1 (0.8%)	0 (0.0%)	–	–		
	T	0.902	0.907	1.05	[0.45 – 2.44]	0.015	0.902
	C	0.098	0.093	0.95	[0.41 – 2.20]		

Продолжение таблицы 38

1	2	3	4	5	6	7	8
rs5946189. <i>HTR2C</i> мужчины	C/–	10 (12.3%)	9 (13.6%)	1.12	[0.43 – 2.94]	0.405	0.817
	T/–	71 (87.7%)	57 (86.4%)	0.89	[0.34 – 2.34]		
rs4911871. <i>HTR2C</i> женщины	AA	76 (61.8%)	22 (52.4%)	0.68	[0.34 – 1.38]	1.744	0.418
	GA	42 (34.1%)	19 (45.2%)	1.56	[0.76 – 3.21]		
	GG	5 (4.1%)	1 (2.4%)	0.69	[0.08 – 6.23]		
	A	0.789	0.750	0.80	[0.45 – 1.44]	0.542	0.462
	G	0.211	0.250	1.24	[0.70 – 2.22]		
rs4911871. <i>HTR2C</i> мужчины	A/–	64 (77.1%)	52 (78.8%)	1.10	[0.50 – 2.41]	0.431	0.806
	G/–	19 (22.9%)	14 (21.2%)	0.91	[0.42 – 1.98]		
rs6318. <i>HTR2C</i> женщины	GG	100 (81.3%)	33 (80.5%)	0.95	[0.39 – 2.32]	0.292	0.864
	GC	22 (17.9%)	8 (19.5%)	1.10	[0.45 – 2.71]		
	CC	1 (0.8%)	0 (0.0%)	–	–		
	G	0.902	0.902	1.00	[0.43 – 2.32]	0.000	1.000
	C	0.098	0.098	1.00	[0.43 – 2.32]		
rs6318. <i>HTR2C</i> мужчины	C/–	11 (13.3%)	9 (13.6%)	1.03	[0.40 – 2.66]	0.112	0.946
	G/–	72 (86.7%)	57 (86.4%)	0.97	[0.38 – 2.49]		
rs12858300. <i>HTR2C</i> женщины	GG	116 (93.5%)	38 (90.5%)	0.66	[0.19 – 2.30]	1.315	0.518
	GC	8 (6.5%)	4 (9.5%)	1.53	[0.44 – 5.35]		
	G	0.968	0.952	0.67	[0.20 – 2.27]	0.425	0.514
	C	0.032	0.048	1.50	[0.44 – 5.11]		
rs12858300. <i>HTR2C</i> мужчины	C/–	2 (2.5%)	4 (6.1%)	2.55	[0.45 – 14.37]	2.596	0.273
	G/–	79 (97.5%)	62 (93.9%)	0.39	[0.07 – 2.21]		
rs17326429. <i>HTR2C</i> женщины	GG	79 (63.7%)	29 (69.0%)	1.27	[0.60 – 2.69]	0.729	0.695
	AG	42 (33.9%)	13 (31.0%)	0.84	[0.40 – 1.79]		
	AA	3 (2.4%)	0 (0.0%)	–	–		
	G	0.806	0.845	1.31	[0.67 – 2.56]	0.629	0.428
	A	0.194	0.155	0.76	[0.39 – 1.49]		
rs17326429. <i>HTR2C</i> мужчины	A/–	12 (14.6%)	8 (12.1%)	0.80	[0.31 – 2.10]	0.845	0.656
	G/–	70 (85.4%)	58 (87.9%)	1.24	[0.48 – 3.25]		
rs1801412. <i>HTR2C</i> женщины	TT	119 (96.0%)	35 (83.3%)	0.21	[0.06 – 0.70]	8.957	0.011
	GT	5 (4.0%)	7 (16.7%)	4.76	[1.42 – 15.93]		
	T	0.980	0.917	0.23	[0.07 – 0.73]	7.188	0.007
	G	0.020	0.083	4.42	[1.36 – 14.32]		
rs1801412. <i>HTR2C</i> мужчины	G/–	3 (3.8%)	4 (6.2%)	1.68	[0.36 – 7.81]	1.373	0.503
	T/–	77 (96.2%)	61 (93.8%)	0.59	[0.13 – 2.76]		

Примечание – ТДор – орофациальный тип тардивной дискинезии; OR – отношение шансов; 95%CI – 95% доверительный интервал (нижняя и верхняя границы интервала).

В отношении аллельного варианта rs1801412 гена *HTR2C* для группы женщин показана ассоциация с орофациальным типом ТД как для аллелей, так и для генотипов ($p=0.007$ и $p=0.011$ соответственно). Также установлено, что в группе женщин носители генотипа ТТ и аллеля Т имеют пониженный риск развития орофациального типа ТД ($OR=0.21$, $p=0.011$; $OR=0.23$, $p=0.007$). Для остальных вариантов данного гена не было найдено статистически значимых результатов. Не было установлено ассоциаций с данным типом ТД ни для одного аллельного варианта в группе мужчин.

Таблица 39 – Результаты ассоциативного анализа аллельных вариантов генов мускариновых рецепторов для групп пациентов с отсутствием ТД и группы с орофациальным типом ТД

Аллельный вариант. Ген	Генотипы/ аллели	Пациенты с шизофренией, n (%)	Пациенты с шизофренией с ТДор, n (%)	OR	95%CI	χ^2	p
1	2	3	4	5	6	7	8
rs2067479. <i>CHRM1</i>	CC	181 (87.9%)	104 (95.4%)	2.87	[1.07 – 7.73]	7.648	0.022
	TC	25 (12.1%)	5 (4.6%)	0.35	[0.13 – 0.94]		
	C	0.939	0.977	2.75	[1.04 – 7.29]	4.478	0.034
	T	0.061	0.023	0.36	[0.14 – 0.96]		
rs542269. <i>CHRM1</i>	TT	112 (57.1%)	62 (61.4%)	1.19	[0.73 – 1.95]	0.913	0.634
	CT	76 (38.8%)	34 (33.6%)	0.81	[0.49 – 1.35]		
	CC	8 (4.1%)	5 (5.0%)	1.13	[0.35 – 3.60]		
	T	0.765	0.782	1.10	[0.73 – 1.66]	0.215	0.643
	C	0.235	0.218	0.91	[0.60 – 1.37]		
rs2075748. <i>CHRM1</i>	GG	139 (67.4%)	72 (66.1%)	0.94	[0.57 – 1.53]	1.166	0.558
	GA	64 (31.1%)	33 (30.3%)	1.00	[0.60 – 1.65]		
	AA	3 (1.5%)	4 (3.6%)	2.57	[0.56 – 11.81]		
	G	0.830	0.812	0.88	[0.58 – 1.35]	0.324	0.569
	A	0.170	0.188	1.13	[0.74 – 1.73]		
rs2061174. <i>CHRM2</i>	TT	90 (43.7%)	51 (46.8%)	1.13	[0.71 – 1.81]	3.248	0.197
	TC	86 (41.7%)	50 (45.9%)	1.03	[0.63 – 1.67]		
	CC	30 (14.6%)	8 (7.3%)	0.47	[0.20 – 1.10]		
	T	0.646	0.697	1.26	[0.89 – 1.80]	1.701	0.192
	C	0.354	0.303	0.79	[0.56 – 1.13]		
rs2350780. <i>CHRM2</i>	AA	88 (42.7%)	45 (41.3%)	0.94	[0.59 – 1.51]	0.460	0.794
	AG	88 (42.7%)	52 (47.7%)	1.16	[0.70 – 1.90]		
	GG	30 (14.6%)	12 (11.0%)	0.78	[0.37 – 1.67]		
	A	0.641	0.651	1.05	[0.74 – 1.48]	0.070	0.791
	G	0.359	0.349	0.95	[0.68 – 1.35]		
rs324640. <i>CHRM2</i>	GG	62 (30.1%)	34 (31.5%)	1.07	[0.64 – 1.77]	1.365	0.505
	GA	93 (45.1%)	52 (48.1%)	1.02	[0.59 – 1.75]		
	AA	51 (24.8%)	22 (20.4%)	0.79	[0.41 – 1.51]		
	G	0.527	0.556	1.12	[0.81 – 1.56]	0.475	0.491
	A	0.473	0.444	0.89	[0.64 – 1.24]		
rs324650. <i>CHRM2</i>	TT	54 (26.3%)	32 (29.6%)	1.18	[0.70 – 1.97]	2.909	0.234
	AT	95 (46.3%)	54 (50.0%)	0.96	[0.55 – 1.66]		
	AA	56 (27.4%)	22 (20.4%)	0.66	[0.34 – 1.28]		
	T	0.495	0.546	1.23	[0.88 – 1.71]	1.483	0.223
	A	0.505	0.454	0.81	[0.59 – 1.13]		
rs7810473. <i>CHRM2</i>	AA	63 (35.2%)	39 (37.1%)	1.09	[0.66 – 1.80]	0.815	0.665
	AG	82 (45.8%)	48 (45.7%)	0.95	[0.55 – 1.61]		
	GG	34 (19.0%)	18 (17.2%)	0.86	[0.43 – 1.72]		
	A	0.581	0.600	1.08	[0.76 – 1.53]	0.197	0.657
	G	0.419	0.400	0.92	[0.65 – 1.31]		
rs1824024. <i>CHRM2</i>	TT	94 (45.6%)	48 (44.4%)	0.95	[0.60 – 1.52]	1.859	0.395
	GT	80 (38.8%)	52 (48.2%)	1.27	[0.78 – 2.08]		
	GG	32 (15.6%)	8 (7.4%)	0.49	[0.21 – 1.14]		
	T	0.650	0.685	1.17	[0.82 – 1.66]	0.763	0.382
	G	0.350	0.315	0.86	[0.60 – 1.22]		
rs1378650. <i>CHRM2</i>	CC	53 (26.9%)	27 (26.7%)	0.99	[0.58 – 1.70]	0.886	0.642
	CT	99 (50.3%)	47 (46.6%)	0.93	[0.52 – 1.66]		
	TT	45 (22.8%)	27 (26.7%)	1.18	[0.61 – 2.29]		
	C	0.520	0.500	0.92	[0.66 – 1.29]	0.220	0.639
	T	0.480	0.500	1.08	[0.77 – 1.52]		

Продолжение таблицы 39

1	2	3	4	5	6	7	8
rs2350786.CHRM2	GG	99 (50.5%)	52 (52.0%)	1.06	[0.66 – 1.72]	1.498	0.473
	GA	77 (39.3%)	42 (42.0%)	1.04	[0.63 – 1.72]		
	AA	20 (10.2%)	6 (6.0%)	0.57	[0.22 – 1.51]		
	G	0.702	0.730	1.15	[0.79 – 1.68]	0.523	0.470
	A	0.298	0.270	0.87	[0.59 – 1.27]		
rs2067482.CHRM4	CC	140 (67.6%)	71 (66.4%)	0.94	[0.58 – 1.55]	0.060	0.971
	CT	60 (29.0%)	34 (31.8%)	1.12	[0.67 – 1.86]		
	TT	7 (3.4%)	2 (1.8%)	0.56	[0.11 – 2.78]		
	C	0.821	0.822	1.01	[0.65 – 1.55]	0.001	0.971
	T	0.179	0.178	0.99	[0.64 – 1.53]		
rs72910092.CHRM4	CC	190 (92.2%)	102 (93.6%)	1.23	[0.49 – 3.08]	0.833	0.660
	CT	16 (7.8%)	7 (6.4%)	0.81	[0.32 – 2.05]		
	C	0.961	0.968	1.22	[0.49 – 3.01]	0.183	0.669
	T	0.039	0.032	0.82	[0.33 – 2.03]		

Примечание – ТДор – орофациальный тип тардивной дискинезии; OR – отношение шансов; 95%CI – 95% доверительный интервал (нижняя и верхняя границы интервала).

Для большинства полиморфных вариантов генов мускариновых рецепторов не было выявлено ассоциаций с орофациальным типом ТД, однако для варианта rs2067479 показаны ассоциации как для генотипов, так и для аллелей ($p=0.022$ и $p=0.034$ соответственно). Установлено, что носители генотипа CC и аллеля C ($OR=2.87$, $p=0.022$; $OR=2.75$, $p=0.034$) имеют повышенный риск развития ТД орофациального типа (табл. 39).

Таблица 40 – Результаты ассоциативного анализа аллельных вариантов генов адренергических рецепторов для группы пациентов с отсутствием ТД и группы с орофациальным типом ТД

Аллельный вариант.Ген	Генотипы/аллели	Пациенты с шизофренией, n (%)	Пациенты с шизофренией с ТДор, n (%)	OR	95%CI	χ^2	p
rs2036108.ADR1A	GG	143 (69.4%)	63 (58.9%)	0.63	[0.39 – 1.03]	5.927	0.052
	AG	58 (28.2%)	39 (36.4%)	1.53	[0.92 – 2.52]		
	AA	5 (2.4%)	5 (4.7%)	2.27	[0.63 – 8.12]		
	G	0.835	0.771	0.67	[0.44 – 1.00]	3.787	0.052
	A	0.165	0.229	1.50	[1.00 – 2.27]		
rs472865.ADR1A	CC	153 (73.9%)	81 (75.7%)	1.10	[0.64 – 1.89]	0.436	0.804
	CT	53 (25.6%)	25 (23.4%)	0.89	[0.52 – 1.54]		
	TT	1 (0.5%)	1 (0.9%)	1.89	[0.12 – 30.60]		
	C	0.867	0.874	1.06	[0.65 – 1.74]	0.055	0.814
	T	0.133	0.126	0.94	[0.58 – 1.54]		

Примечание – ТДор – орофациальный тип тардивной дискинезии; OR – отношение шансов; 95%CI – 95% доверительный интервал (нижняя и верхняя границы интервала).

При исследовании ассоциаций полиморфных вариантов генов адренергических рецепторов с орофациальным типом ТД не было найдено статистически значимых результатов, что отражено в таблице 40.

Следующим этапом анализа было исследование вклада полиморфных вариантов исследуемых генов в патогенез смешанного типа ТД, результаты которого представлены в таблицах 41, 42, 43, 44.

Таблица 41 – Результаты ассоциативного анализа для пациентов с шизофренией для группы с отсутствием диагноза ТД и группы со смешанным типом ТД для генов серотониновых рецепторов

Аллельный вариант. Ген	Генотипы/ аллели	Пациенты с шизофренией, n (%)	Пациенты с шизофренией с ТДмкс, n (%)	OR	95%CI	χ^2	p
1	2	3	4	5	6	7	8
rs10042486.HTR1A	CC	65 (33.5%)	17 (27.9%)	0.77	[0.41 – 1.45]	0.072	0.965
	CT	84 (43.3%)	33 (54.1%)	1.50	[0.77 – 2.93]		
	TT	45 (23.2%)	11 (18.0%)	0.93	[0.40 – 2.18]		
	C	0.552	0.549	0.99	[0.66 – 1.49]	0.002	0.963
	T	0.448	0.451	1.01	[0.67 – 1.52]		
rs749099.HTR1A	GG	65 (33.5%)	18 (29.5%)	0.83	[0.44 – 1.55]	0.100	0.951
	AG	85 (43.8%)	32 (52.5%)	1.36	[0.70 – 2.63]		
	AA	44 (22.7%)	11 (18.0%)	0.90	[0.39 – 2.10]		
	G	0.554	0.557	1.01	[0.67 – 1.53]	0.004	0.950
	A	0.446	0.443	0.99	[0.66 – 1.49]		
rs1364043.HTR1A	TT	108 (55.7%)	39 (65.0%)	1.48	[0.81 – 2.70]	1.302	0.522
	GT	77 (39.7%)	16 (26.7%)	0.58	[0.30 – 1.10]		
	GG	9 (4.6%)	5 (8.3%)	1.54	[0.49 – 4.87]		
	T	0.755	0.783	1.17	[0.72 – 1.92]	0.401	0.527
	G	0.245	0.217	0.85	[0.52 – 1.40]		
rs1800042.HTR1A	GG	192 (99.0%)	61 (100.0%)	–	–	0.000	1.000
	AG	2 (1.0%)	0 (0.0%)	–	–		
	G	0.995	1.000	–	–		
	A	0.005	0.000	–	–		
rs6295.HTR1A	GG	65 (33.3%)	18 (30.0%)	0.86	[0.46 – 1.61]	0.605	0.739
	GC	84 (43.1%)	32 (53.3%)	1.38	[0.71 – 2.67]		
	CC	46 (23.6%)	10 (16.7%)	0.79	[0.33 – 1.86]		
	G	0.549	0.567	1.08	[0.71 – 1.62]	0.120	0.729
	C	0.451	0.433	0.93	[0.62 – 1.40]		
rs6313.HTR2A	CC	91 (46.9%)	32 (52.5%)	1.25	[0.70 – 2.22]	0.186	0.911
	CT	83 (42.8%)	20 (32.8%)	0.69	[0.36 – 1.29]		
	TT	20 (10.3%)	9 (14.7%)	1.28	[0.53 – 3.10]		
	C	0.683	0.689	1.03	[0.66 – 1.59]	0.013	0.909
	T	0.317	0.311	0.97	[0.63 – 1.51]		
rs1928040.HTR2A	CC	69 (41.1%)	22 (36.7%)	0.83	[0.45 – 1.53]	3.680	0.159
	TC	73 (43.4%)	22 (36.7%)	0.95	[0.48 – 1.86]		
	TT	26 (15.5%)	16 (26.6%)	1.93	[0.88 – 4.24]		
	C	0.628	0.550	0.72	[0.47 – 1.10]	2.255	0.133
	T	0.372	0.450	1.38	[0.91 – 2.11]		
rs6311.HTR2A	CC	92 (47.4%)	31 (51.7%)	1.19	[0.66 – 2.12]	0.072	0.965
	TC	82 (42.3%)	20 (33.3%)	0.72	[0.38 – 1.37]		
	TT	20 (10.3%)	9 (15.0%)	1.34	[0.55 – 3.24]		
	C	0.686	0.683	0.99	[0.64 – 1.54]	0.002	0.963
	T	0.314	0.317	1.01	[0.65 – 1.57]		
rs6312.HTR2A	AA	175 (90.2%)	54 (88.5%)	0.84	[0.33 – 2.10]	0.690	0.708
	GA	19 (9.8%)	7 (11.5%)	1.19	[0.48 – 2.99]		
	A	0.951	0.943	0.85	[0.35 – 2.06]	0.136	0.713
	G	0.049	0.057	1.18	[0.48 – 2.88]		

Продолжение таблицы 41

1	2	3	4	5	6	7	8
rs7997012. <i>HTR2A</i>	AA	48 (24.7%)	19 (31.1%)	1.38	[0.73 – 2.59]	1.676	0.433
	AG	105 (54.1%)	30 (49.2%)	0.72	[0.37 – 1.41]		
	GG	41 (21.2%)	12 (19.7%)	0.74	[0.32 – 1.70]		
	A	0.518	0.557	1.17	[0.78 – 1.76]	0.576	0.448
	G	0.482	0.443	0.85	[0.57 – 1.28]		
rs6314. <i>HTR2A</i>	CC	171 (92.9%)	44 (83.0%)	0.37	[0.15 – 0.93]	6.451	0.040
	TC	13 (7.1%)	9 (17.0%)	2.69	[1.08 – 6.70]		
	C	0.965	0.915	0.39	[0.16 – 0.95]	4.571	0.033
	T	0.035	0.085	2.53	[1.05 – 6.10]		
rs9316233. <i>HTR2A</i>	CC	111 (59.7%)	26 (48.1%)	0.63	[0.34 – 1.15]	2.981	0.225
	GC	67 (36.0%)	26 (48.1%)	1.66	[0.89 – 3.09]		
	GG	8 (4.3%)	2 (3.8%)	1.07	[0.21 – 5.32]		
	C	0.777	0.722	0.75	[0.46 – 1.21]	1.389	0.239
	G	0.223	0.278	1.34	[0.82 – 2.18]		
rs2224721. <i>HTR2A</i>	CC	105 (53.8%)	29 (48.3%)	0.80	[0.45 – 1.43]	0.095	0.954
	CA	77 (39.5%)	30 (50.0%)	1.41	[0.78 – 2.54]		
	AA	13 (6.7%)	1 (1.7%)	0.28	[0.03 – 2.22]		
	C	0.736	0.733	0.99	[0.62 – 1.57]	0.003	0.956
	A	0.264	0.267	1.01	[0.64 – 1.61]		
rs1176713. <i>HTR3A</i>	TT	117 (60.3%)	38 (63.3%)	1.14	[0.62 – 2.07]	0.673	0.714
	CT	67 (34.5%)	19 (31.7%)	0.87	[0.47 – 1.63]		
	CC	10 (5.2%)	3 (5.0%)	0.92	[0.24 – 3.53]		
	T	0.776	0.792	1.10	[0.67 – 1.81]	0.135	0.714
	C	0.224	0.208	0.91	[0.55 – 1.50]		
rs33940208. <i>HTR3A</i>	CC	184 (94.8%)	60 (98.4%)	3.26	[0.41 – 26.00]	3.279	0.194
	TC	10 (5.2%)	1 (1.6%)	0.31	[0.04 – 2.44]		
	C	0.974	0.992	3.20	[0.41 – 25.26]	1.359	0.244
	T	0.026	0.008	0.31	[0.04 – 2.47]		
rs1062613. <i>HTR3A</i>	CC	116 (62.4%)	32 (58.2%)	0.84	[0.46 – 1.55]	0.337	0.845
	CT	62 (33.3%)	22 (40.0%)	1.29	[0.69 – 2.40]		
	TT	8 (4.3%)	1 (1.8%)	0.45	[0.05 – 3.76]		
	C	0.790	0.782	0.95	[0.57 – 1.59]	0.037	0.848
	T	0.210	0.218	1.05	[0.63 – 1.76]		
rs6298. <i>HTR1B</i>	CC	108 (55.7%)	34 (55.7%)	1.00	[0.56 – 1.79]	0.871	0.647
	CT	78 (40.2%)	22 (36.1%)	0.90	[0.49 – 1.65]		
	TT	8 (4.1%)	5 (8.2%)	1.99	[0.61 – 6.47]		
	C	0.758	0.738	0.90	[0.56 – 1.43]	0.200	0.655
	T	0.242	0.262	1.11	[0.70 – 1.77]		
rs6296. <i>HTR1B</i>	GG	107 (55.2%)	33 (55.0%)	0.99	[0.56 – 1.78]	0.955	0.620
	CG	79 (40.7%)	22 (36.7%)	0.90	[0.49 – 1.67]		
	CC	8 (4.1%)	5 (8.3%)	2.03	[0.62 – 6.62]		
	G	0.755	0.733	0.89	[0.56 – 1.42]	0.233	0.629
	C	0.245	0.267	1.12	[0.70 – 1.79]		
rs130058. <i>HTR1B</i>	AA	103 (55.4%)	29 (53.7%)	0.93	[0.51 – 1.72]	1.309	0.520
	TA	71 (38.1%)	19 (35.2%)	0.95	[0.49 – 1.83]		
	TT	12 (6.5%)	6 (11.1%)	1.78	[0.61 – 5.14]		
	A	0.745	0.713	0.85	[0.53 – 1.37]	0.433	0.510
	T	0.255	0.287	1.17	[0.73 – 1.89]		
rs1805054. <i>HTR6</i>	CC	122 (62.9%)	40 (65.6%)	1.12	[0.61 – 2.05]	0.561	0.756
	TC	66 (34.0%)	19 (31.1%)	0.88	[0.47 – 1.64]		
	TT	6 (3.1%)	2 (3.3%)	1.02	[0.20 – 5.24]		
	C	0.799	0.811	1.08	[0.65 – 1.82]	0.091	0.762
	T	0.201	0.189	0.92	[0.55 – 1.55]		

Примечание – ТДмикс – смешанный тип тардивной дискинезии; OR – отношение шансов; 95%CI – 95% доверительный интервал (нижняя и верхняя границы интервала).

В отношении варианта rs6314 гена *HTR2A* показана статистически значимая ассоциация для генотипов и аллелей ($p=0.040$ и $p=0.033$). Было установлено, что носители генотипа CC и аллеля C имеют сниженный риск развития ТД смешанного типа ($OR=0.37$, $p=0.040$; $OR=0.39$, $p=0.033$) (табл. 41).

Таблица 42 – Результаты ассоциативного анализа аллельных вариантов гена *HTR2C* для группы пациентов с отсутствием ТД и группы со смешанным типом ТД в зависимости от половой принадлежности

Аллельный вариант. Ген	Генотипы/ аллели	Пациенты с шизофренией, n (%)	Пациенты с шизофренией с ТДмикс, n (%)	OR	95%CI	χ^2	p
1	2	3	4	5	6	7	8
rs3813929. <i>HTR2C</i> женщины	CC	74 (63.3%)	20 (80.0%)	2.32	[0.81 – 6.64]	2.553	0.279
	CT	41 (35.0%)	5 (20.0%)	0.45	[0.16 – 1.29]		
	TT	2 (1.7%)	0 (0.0%)	–	–		
	C	0.808	0.900	2.14	[0.80 – 5.71]	2.420	0.120
	T	0.192	0.100	0.47	[0.18 – 1.24]		
rs3813929. <i>HTR2C</i> мужчины	C/–	67 (87.0%)	32 (88.9%)	1.19	[0.35 – 4.10]	0.507	0.776
	T/–	10 (13.0%)	4 (11.1%)	0.84	[0.24 – 2.88]		
rs569959. <i>HTR2C</i> женщины	AA	54 (46.2%)	12 (48.0%)	1.08	[0.45 – 2.56]	0.073	0.964
	GA	57 (48.7%)	12 (48.0%)	0.95	[0.39 – 2.29]		
	GG	6 (5.1%)	1 (4.0%)	0.75	[0.08 – 6.82]		
	A	0.705	0.720	1.08	[0.55 – 2.12]	0.044	0.834
	G	0.295	0.280	0.93	[0.47 – 1.83]		
rs569959. <i>HTR2C</i> мужчины	A/–	52 (67.5%)	28 (77.8%)	1.68	[0.67 – 4.22]	2.716	0.257
	G/–	25 (32.5%)	8 (22.2%)	0.59	[0.24 – 1.49]		
rs5946189. <i>HTR2C</i> женщины	TT	95 (81.9%)	18 (72.0%)	0.57	[0.21 – 1.53]	1.862	0.394
	TC	20 (17.2%)	7 (28.0%)	1.85	[0.68 – 5.01]		
	CC	1 (0.9%)	0 (0.0%)	–	–		
	T	0.905	0.860	0.64	[0.26 – 1.60]	0.910	0.340
	C	0.095	0.140	1.55	[0.62 – 3.87]		
rs5946189. <i>HTR2C</i> мужчины	C/–	10 (13.2%)	4 (11.1%)	0.83	[0.24 – 2.83]	0.555	0.758
	T/–	66 (86.8%)	32 (88.9%)	1.21	[0.35 – 4.16]		
rs4911871. <i>HTR2C</i> женщины	AA	71 (61.2%)	15 (62.5%)	1.06	[0.43 – 2.62]	0.000	1.000
	GA	41 (35.3%)	9 (37.5%)	1.04	[0.42 – 2.58]		
	GG	4 (3.4%)	0 (0.0%)	–	–		
	A	0.789	0.813	1.16	[0.53 – 2.56]	0.136	0.712
	G	0.211	0.188	0.86	[0.39 – 1.90]		
rs4911871. <i>HTR2C</i> мужчины	A/–	61 (78.2%)	29 (80.6%)	1.15	[0.43 – 3.09]	0.513	0.774
	G/–	17 (21.8%)	7 (19.4%)	0.87	[0.32 – 2.32]		
rs6318. <i>HTR2C</i> женщины	GG	95 (81.9%)	16 (69.6%)	0.51	[0.18 – 1.38]	2.423	0.298
	GC	20 (17.2%)	7 (30.4%)	2.08	[0.76 – 5.71]		
	CC	1 (0.9%)	0 (0.0%)	–	–		
	G	0.905	0.848	0.58	[0.23 – 1.46]	1.351	0.245
	C	0.095	0.152	1.71	[0.69 – 4.28]		
rs6318. <i>HTR2C</i> мужчины	C/–	11 (14.1%)	4 (11.1%)	0.76	[0.22 – 2.58]	0.842	0.656
	G/–	67 (85.9%)	32 (88.9%)	1.31	[0.39 – 4.45]		
rs12858300. <i>HTR2C</i> женщины	GG	109 (93.2%)	24 (96.0%)	1.76	[0.21 – 14.75]	1.100	0.577
	GC	8 (6.8%)	1 (4.0%)	0.57	[0.07 – 4.75]		
	G	0.966	0.980	1.73	[0.21 – 14.19]	0.270	0.603
	C	0.034	0.020	0.58	[0.07 – 4.72]		
rs12858300. <i>HTR2C</i> мужчины	C/–	2 (2.6%)	2 (5.6%)	2.18	[0.29 – 16.11]	1.592	0.451
	G/–	74 (97.4%)	34 (94.4%)	0.46	[0.06 – 3.40]		

Продолжение таблицы 42

1	2	3	4	5	6	7	8
rs17326429. <i>HTR2C</i> женщины	GG	74 (63.3%)	20 (80.0%)	2.32	[0.81 – 6.64]	2.553	0.279
	AG	41 (35.0%)	5 (20.0%)	0.45	[0.16 – 1.29]		
	AA	2 (1.7%)	0 (0.0%)	–	–		
	G	0.808	0.900	2.14	[0.80 – 5.71]	2.420	0.120
	A	0.192	0.100	0.47	[0.18 – 1.24]		
rs17326429. <i>HTR2C</i> мужчины	A/–	11 (14.3%)	4 (11.1%)	0.75	[0.22 – 2.54]	0.897	0.639
	G/–	66 (85.7%)	32 (88.9%)	1.33	[0.39 – 4.52]		
rs1801412. <i>HTR2C</i> женщины	TT	112 (95.7%)	22 (88.0%)	0.33	[0.07 – 1.47]	3.575	0.167
	GT	5 (4.3%)	3 (12.0%)	3.05	[0.68 – 13.72]		
	T	0.979	0.940	0.34	[0.08 – 1.48]	2.246	0.134
	G	0.021	0.060	2.92	[0.68 – 12.66]		
rs1801412. <i>HTR2C</i> мужчины	G/–	3 (4.0%)	2 (5.6%)	1.41	[0.23 – 8.85]	0.668	0.716
	T/–	72 (96.0%)	34 (94.4%)	0.71	[0.11 – 4.44]		

Примечание – ТДмикс – смешанный тип тардивной дискинезии; OR – отношение шансов; 95%CI – 95% доверительный интервал (нижняя и верхняя границы интервала).

Для полиморфных вариантов гена *HTR2C* не обнаружено статистически значимых ассоциаций ни в группе мужчин, ни в группе женщин, которые позволили бы подтвердить вклад аллельных вариантов данного гена в развитие смешанного типа ТД.

Таблица 43 – Результаты ассоциативного анализа аллельных вариантов генов мускариновых рецепторов для группы пациентов с отсутствием ТД и группы со смешанным типом ТД

Аллельный вариант. Ген	Генотипы/ аллели	Пациенты с шизофренией, n (%)	Пациенты с шизофренией с ТДмикс, n (%)	OR	95%CI	χ^2	p
1	2	3	4	5	6	7	8
rs2067479. <i>CHRM1</i>	CC	171 (88.1%)	56 (91.8%)	1.51	[0.55 – 4.15]	1.774	0.412
	TC	23 (11.9%)	5 (8.2%)	0.66	[0.24 – 1.83]		
	C	0.941	0.959	1.47	[0.55 – 3.97]	0.599	0.439
	T	0.059	0.041	0.68	[0.25 – 1.82]		
rs542269. <i>CHRM1</i>	TT	107 (57.5%)	29 (54.7%)	0.89	[0.48 – 1.65]	1.332	0.514
	CT	71 (38.2%)	20 (37.7%)	1.04	[0.55 – 1.98]		
	CC	8 (4.3%)	4 (7.6%)	1.84	[0.52 – 6.56]		
	T	0.766	0.736	0.85	[0.52 – 1.39]	0.414	0.520
	C	0.234	0.264	1.18	[0.72 – 1.93]		
rs2075748. <i>CHRM1</i>	GG	131 (67.2%)	41 (68.3%)	1.05	[0.57 – 1.96]	0.139	0.933
	GA	61 (31.3%)	17 (28.3%)	0.89	[0.47 – 1.69]		
	AA	3 (1.5%)	2 (3.4%)	2.13	[0.34 – 13.19]		
	G	0.828	0.825	0.98	[0.57 – 1.68]	0.007	0.935
	A	0.172	0.175	1.02	[0.60 – 1.75]		
rs2061174. <i>CHRM2</i>	TT	81 (41.8%)	30 (49.2%)	1.35	[0.76 – 2.41]	2.651	0.266
	TC	83 (42.8%)	24 (39.3%)	0.78	[0.42 – 1.45]		
	CC	30 (15.4%)	7 (11.5%)	0.63	[0.25 – 1.59]		
	T	0.631	0.689	1.29	[0.83 – 1.99]	1.321	0.250
	C	0.369	0.311	0.78	[0.50 – 1.20]		
rs2350780. <i>CHRM2</i>	AA	80 (41.2%)	28 (45.9%)	1.21	[0.68 – 2.16]	1.402	0.496
	AG	84 (43.3%)	25 (41.0%)	0.85	[0.46 – 1.58]		
	GG	30 (15.5%)	8 (13.1%)	0.76	[0.31 – 1.86]		
	A	0.629	0.664	1.17	[0.76 – 1.79]	0.494	0.482
	G	0.371	0.336	0.86	[0.56 – 1.32]		

Продолжение таблицы 43

1	2	3	4	5	6	7	8
rs324640.CHRM2	GG	59 (30.4%)	21 (35.0%)	1.23	[0.67 – 2.27]	0.866	0.649
	GA	89 (45.9%)	25 (41.7%)	0.79	[0.41 – 1.54]		
	AA	46 (23.7%)	14 (23.3%)	0.86	[0.39 – 1.86]		
	G	0.534	0.558	1.11	[0.73 – 1.67]	0.227	0.633
	A	0.466	0.442	0.90	[0.60 – 1.37]		
rs324650.CHRM2	TT	52 (26.9%)	19 (31.7%)	1.26	[0.67 – 2.36]	1.509	0.470
	AT	90 (46.6%)	27 (45.0%)	0.82	[0.42 – 1.62]		
	AA	51 (26.5%)	14 (23.3%)	0.75	[0.34 – 1.66]		
	T	0.503	0.542	1.17	[0.78 – 1.76]	0.559	0.454
	A	0.497	0.458	0.85	[0.57 – 1.29]		
rs7810473.CHRM2	AA	58 (34.7%)	20 (35.1%)	1.02	[0.54 – 1.91]	0.438	0.803
	AG	79 (47.3%)	25 (43.8%)	0.92	[0.47 – 1.81]		
	GG	30 (18.0%)	12 (21.1%)	1.16	[0.50 – 2.69]		
	A	0.584	0.570	0.95	[0.62 – 1.45]	0.065	0.799
	G	0.416	0.430	1.06	[0.69 – 1.63]		
rs1824024.CHRM2	TT	85 (43.8%)	27 (44.3%)	1.02	[0.57 – 1.82]	1.019	0.601
	GT	77 (39.7%)	27 (44.3%)	1.10	[0.60 – 2.04]		
	GG	32 (16.5%)	7 (11.4%)	0.69	[0.27 – 1.74]		
	T	0.637	0.664	1.13	[0.73 – 1.73]	0.302	0.583
	G	0.363	0.336	0.89	[0.58 – 1.36]		
rs1378650.CHRM2	CC	47 (25.3%)	19 (35.2%)	1.61	[0.84 – 3.07]	2.262	0.323
	CT	96 (51.6%)	23 (42.6%)	0.59	[0.29 – 1.19]		
	TT	43 (23.1%)	12 (22.2%)	0.69	[0.30 – 1.59]		
	C	0.511	0.565	1.24	[0.81 – 1.91]	0.981	0.322
	T	0.489	0.435	0.80	[0.52 – 1.24]		
rs2350786.CHRM2	GG	91 (48.9%)	28 (52.8%)	1.17	[0.63 – 2.15]	0.974	0.614
	GA	75 (40.3%)	20 (37.7%)	0.87	[0.45 – 1.66]		
	AA	20 (10.8%)	5 (9.5%)	0.81	[0.28 – 2.36]		
	G	0.691	0.717	1.13	[0.70 – 1.83]	0.266	0.606
	A	0.309	0.283	0.88	[0.55 – 1.42]		
rs2067482.CHRM4	CC	132 (67.7%)	37 (60.7%)	0.74	[0.41 – 1.33]	1.280	0.527
	CT	56 (28.7%)	23 (37.7%)	1.47	[0.80 – 2.69]		
	TT	7 (3.6%)	1 (1.6%)	0.51	[0.06 – 4.27]		
	C	0.821	0.795	0.85	[0.51 – 1.41]	0.398	0.528
	T	0.179	0.205	1.18	[0.71 – 1.96]		
rs72910092.CHRM4	CC	179 (91.8%)	56 (93.3%)	1.25	[0.40 – 3.90]	0.732	0.694
	CT	16 (8.2%)	4 (6.7%)	0.80	[0.26 – 2.49]		
	C	0.959	0.967	1.24	[0.41 – 3.78]	0.144	0.704
	T	0.041	0.033	0.81	[0.26 – 2.46]		

Примечание – ТДмикс – смешанный тип тардивной дискинезии; OR – отношение шансов; 95%CI – 95% доверительный интервал (нижняя и верхняя границы интервала).

Статистический анализ сравнения частот генотипов и аллелей между группами со смешанным типом ТД и без ТД в отношении мускариновых рецепторов не показал ассоциаций, которые бы указывали на вклад исследуемых аллельных вариантов в патогенез ТД смешанного типа.

При изучении полиморфных вариантов генов адренергических рецепторов была выявлена статистически значимая ассоциация для rs2036108 гена *ADRA1A* для генотипов и аллелей ($p=0.002$ и $p=0.001$ соответственно). Таким образом носители генотипа GG и аллеля G обладают пониженным риском

развития смешанного типа ТД (OR=0.40, p=0.002; OR=0.46, p=0.001). Результаты представлены в таблице 44.

Таблица 44 – Результаты ассоциативного анализа аллельных вариантов генов адренергических рецепторов для групп пациентов с отсутствием ТД и группы со смешанным типом ТД

Аллельный вариант. Ген	Генотипы/ аллели	Пациенты с шизофренией, n (%)	Пациенты с шизофренией с ТДмикс, n (%)	OR	95%CI	χ^2	p
rs2036108.ADR1A	GG	137 (70.6%)	29 (49.2%)	0.40	[0.22 – 0.73]	12.704	0.002
	AG	53 (27.3%)	26 (44.1%)	2.32	[1.25 – 4.30]		
	AA	4 (2.1%)	4 (6.7%)	4.72	[1.12 – 19.99]		
	G	0.843	0.712	0.46	[0.28 – 0.75]	10.170	0.001
	A	0.157	0.288	2.17	[1.34 – 3.52]		
rs472865.ADR1A	CC	144 (73.8%)	46 (75.4%)	1.09	[0.56 – 2.11]	0.106	0.948
	CT	50 (25.6%)	14 (23.0%)	0.88	[0.44 – 1.73]		
	TT	1 (0.6%)	1 (1.6%)	3.13	[0.19 – 51.05]		
	C	0.867	0.869	1.02	[0.56 – 1.86]	0.004	0.950
	T	0.133	0.131	0.98	[0.54 – 1.79]		

Примечание – ТДмикс – смешанный тип тардивной дискинезии; OR – отношение шансов; 95%CI – 95% доверительный интервал (нижняя и верхняя границы интервала).

Заключительным этапом ассоциативного анализа в стандартизированной группе было сравнение групп с орофациальным и смешанным типами ТД. Результаты данного сравнения представлены в таблицах 45, 46, 47, 48.

Таблица 45 – Результаты ассоциативного анализа для пациентов с шизофренией для группы с орофациальным типом ТД и группы со смешанным типом ТД для генов серотониновых рецепторов

Аллельный вариант. Ген	Генотипы/ аллели	Пациенты с шизофренией с ТДор, n (%)	Пациенты с шизофренией с ТДмикс, n (%)	OR	95%CI	χ^2	p
1	2	3	4	5	6	7	8
rs10042486.HTR1A	CC	12 (23.1%)	17 (27.9%)	1.29	[0.55 – 3.03]	1.639	0.441
	CT	28 (53.8%)	33 (54.1%)	0.83	[0.34 – 2.03]		
	TT	12 (23.1%)	11 (18.0%)	0.65	[0.21 – 1.95]		
	C	0.500	0.549	1.22	[0.72 – 2.06]	0.545	0.460
	T	0.500	0.451	0.82	[0.49 – 1.39]		
rs749099.HTR1A	GG	12 (23.1%)	18 (29.5%)	1.40	[0.60 – 3.26]	1.977	0.372
	AG	28 (53.8%)	32 (52.5%)	0.76	[0.31 – 1.85]		
	AA	12 (23.1%)	11 (18.0%)	0.61	[0.20 – 1.83]		
	G	0.500	0.557	1.26	[0.75 – 2.13]	0.742	0.389
	A	0.500	0.443	0.79	[0.47 – 1.34]		
rs1364043.HTR1A	TT	31 (59.6%)	39 (65.0%)	1.26	[0.58 – 2.71]	0.726	0.696
	GT	17 (32.7%)	16 (26.7%)	0.75	[0.33 – 1.72]		
	GG	4 (7.7%)	5 (8.3%)	0.99	[0.25 – 4.02]		
	T	0.760	0.783	1.14	[0.61 – 2.14]	0.178	0.673
	G	0.240	0.217	0.87	[0.47 – 1.63]		
rs1800042.HTR1A	GG	50 (98.0%)	61 (100.0%)	–	–	1.573	0.455
	AG	1 (2.0%)	0 (0.0%)	–	–		
	G	0.990	1.000	–	–	1.201	0.273
	A	0.010	0.000	–	–		

Продолжение таблицы 45

1	2	3	4	5	6	7	8
rs6295. <i>HTR1A</i>	GG	12 (23.1%)	18 (30.0%)	1.43	[0.61 – 3.34]	2.419	0.298
	GC	28 (53.8%)	32 (53.3%)	0.76	[0.31 – 1.85]		
	CC	12 (23.1%)	10 (16.7%)	0.56	[0.18 – 1.69]		
	G	0.500	0.567	1.31	[0.77 – 2.22]	0.996	0.318
	C	0.500	0.433	0.76	[0.45 – 1.30]		
rs6313. <i>HTR2A</i>	CC	22 (42.3%)	32 (52.5%)	1.50	[0.71 – 3.17]	1.021	0.600
	CT	24 (46.2%)	20 (32.8%)	0.57	[0.26 – 1.28]		
	TT	6 (11.5%)	9 (14.7%)	1.03	[0.32 – 3.31]		
	C	0.654	0.689	1.17	[0.67 – 2.04]	0.307	0.580
	T	0.346	0.311	0.85	[0.49 – 1.49]		
rs1928040. <i>HTR2A</i>	CC	13 (25.0%)	22 (36.7%)	1.74	[0.77 – 3.94]	1.452	0.484
	TC	26 (50.0%)	22 (36.7%)	0.50	[0.21 – 1.22]		
	TT	13 (25.0%)	16 (26.6%)	0.73	[0.27 – 1.98]		
	C	0.500	0.550	1.22	[0.72 – 2.07]	0.559	0.455
	T	0.500	0.450	0.82	[0.48 – 1.39]		
rs6311. <i>HTR2A</i>	CC	22 (42.3%)	31 (51.7%)	1.46	[0.69 – 3.08]	0.839	0.657
	TC	24 (46.2%)	20 (33.3%)	0.59	[0.26 – 1.32]		
	TT	6 (11.5%)	9 (15.0%)	1.06	[0.33 – 3.43]		
	C	0.654	0.683	1.14	[0.65 – 2.00]	0.219	0.640
	T	0.346	0.317	0.88	[0.50 – 1.53]		
rs6312. <i>HTR2A</i>	AA	45 (90.0%)	54 (88.5%)	0.86	[0.25 – 2.89]	0.439	0.803
	GA	5 (10.0%)	7 (11.5%)	1.17	[0.35 – 3.93]		
	A	0.950	0.943	0.86	[0.27 – 2.81]	0.058	0.809
	G	0.050	0.057	1.16	[0.36 – 3.76]		
rs7997012. <i>HTR2A</i>	AA	10 (19.6%)	19 (31.1%)	1.85	[0.77 – 4.46]	2.886	0.236
	AG	29 (56.9%)	30 (49.2%)	0.54	[0.22 – 1.37]		
	GG	12 (23.5%)	12 (19.7%)	0.53	[0.17 – 1.59]		
	A	0.480	0.557	1.36	[0.80 – 2.31]	1.320	0.251
	G	0.520	0.443	0.73	[0.43 – 1.24]		
rs6314. <i>HTR2A</i>	CC	44 (89.8%)	44 (83.0%)	0.56	[0.17 – 1.79]	2.299	0.317
	TC	5 (10.2%)	9 (17.0%)	1.80	[0.56 – 5.80]		
	C	0.949	0.915	0.58	[0.19 – 1.79]	0.915	0.339
	T	0.051	0.085	1.73	[0.56 – 5.34]		
rs9316233. <i>HTR2A</i>	CC	33 (66.0%)	26 (48.1%)	0.48	[0.22 – 1.06]	3.481	0.175
	GC	14 (28.0%)	26 (48.1%)	2.36	[1.03 – 5.40]		
	GG	3 (6.0%)	2 (3.8%)	0.85	[0.13 – 5.44]		
	C	0.800	0.722	0.65	[0.34 – 1.24]	1.720	0.190
	G	0.200	0.278	1.54	[0.81 – 2.94]		
rs2224721. <i>HTR2A</i>	CC	30 (57.7%)	29 (48.3%)	0.69	[0.32 – 1.45]	0.543	0.762
	CA	18 (34.6%)	30 (50.0%)	1.72	[0.79 – 3.75]		
	AA	4 (7.7%)	1 (1.7%)	0.26	[0.03 – 2.45]		
	C	0.750	0.733	0.92	[0.50 – 1.67]	0.081	0.776
	A	0.250	0.267	1.09	[0.60 – 1.99]		
rs1176713. <i>HTR3A</i>	TT	30 (57.7%)	38 (63.3%)	1.27	[0.59 – 2.71]	0.763	0.683
	CT	20 (38.5%)	19 (31.7%)	0.75	[0.34 – 1.65]		
	CC	2 (3.8%)	3 (5.0%)	1.18	[0.19 – 7.55]		
	T	0.769	0.792	1.14	[0.60 – 2.15]	0.164	0.685
	C	0.231	0.208	0.88	[0.47 – 1.65]		
rs33940208. <i>HTR3A</i>	CC	50 (100.0%)	60 (98.4%)	–	–	0.000	1.000
	TC	0 (0.0%)	1 (1.6%)	–	–		
	C	1.000	0.992	–	–	0.823	0.364
	T	0.000	0.008	–	–		
rs1062613. <i>HTR3A</i>	CC	29 (58.0%)	32 (58.2%)	1.01	[0.46 – 2.19]	1.094	0.579
	CT	17 (34.0%)	22 (40.0%)	1.17	[0.52 – 2.63]		
	TT	4 (8.0%)	1 (1.8%)	0.23	[0.02 – 2.15]		
	C	0.750	0.782	1.19	[0.63 – 2.27]	0.296	0.586
	T	0.250	0.218	0.84	[0.44 – 1.59]		

Продолжение таблицы 45

1	2	3	4	5	6	7	8
rs6298. <i>HTR1B</i>	CC	30 (57.7%)	34 (55.7%)	0.92	[0.44 – 1.95]	0.184	0.912
	CT	16 (30.8%)	22 (36.1%)	1.21	[0.54 – 2.73]		
	TT	6 (11.5%)	5 (8.2%)	0.74	[0.20 – 2.66]		
	C	0.731	0.738	1.04	[0.57 – 1.87]	0.014	0.906
	T	0.269	0.262	0.97	[0.53 – 1.74]		
rs6296. <i>HTR1B</i>	GG	30 (57.7%)	33 (55.0%)	0.90	[0.42 – 1.90]	0.066	0.968
	CG	16 (30.8%)	22 (36.7%)	1.25	[0.56 – 2.82]		
	CC	6 (11.5%)	5 (8.3%)	0.76	[0.21 – 2.74]		
	G	0.731	0.733	1.01	[0.56 – 1.83]	0.002	0.966
	C	0.269	0.267	0.99	[0.55 – 1.79]		
rs130058. <i>HTR1B</i>	AA	24 (47.1%)	29 (53.7%)	1.31	[0.61 – 2.81]	0.465	0.793
	TA	23 (45.1%)	19 (35.2%)	0.68	[0.30 – 1.54]		
	TT	4 (7.8%)	6 (11.1%)	1.24	[0.31 – 4.91]		
	A	0.696	0.713	1.08	[0.60 – 1.96]	0.072	0.789
	T	0.304	0.287	0.92	[0.51 – 1.67]		
rs1805054. <i>HTR6</i>	CC	28 (56.0%)	40 (65.6%)	1.50	[0.69 – 3.23]	2.647	0.266
	TC	19 (38.0%)	19 (31.1%)	0.70	[0.32 – 1.56]		
	TT	3 (6.0%)	2 (3.3%)	0.47	[0.07 – 2.98]		
	C	0.750	0.811	1.43	[0.76 – 2.72]	1.226	0.268
	T	0.250	0.189	0.70	[0.37 – 1.32]		

Примечание – ТДор – орофациальный тип тардивной дискинезии; ТДмикс – смешанный тип тардивной дискинезии; OR – отношение шансов; 95%CI – 95% доверительный интервал (нижняя и верхняя границы интервала).

По результатам анализа, представленным в таблице 45, не было найдено различий между частотами генотипов и аллелей у пациентов с шизофренией с орофациальным и со смешанным типами ТД при исследовании аллельных вариантов генов серотониновых рецепторов.

Таблица 46 – Результаты ассоциативного анализа аллельных вариантов гена *HTR2C* для группы с орофациальным типом ТД и группы со смешанным типом ТД в зависимости от половой принадлежности

Аллельный вариант. Ген	Генотипы/ аллели	Пациенты с шизофренией с ТДор, n (%)	Пациенты с шизофренией с ТДмикс, n (%)	OR	95%CI	χ^2	p
1	2	3	4	5	6	7	8
rs3813929. <i>HTR2C</i> женщины	CC	11 (55.0%)	20 (80.0%)	3.27	[0.88 – 12.22]	5.282	0.071
	CT	9 (45.0%)	5 (20.0%)	0.31	[0.08 – 1.14]		
	C	0.775	0.900	2.61	[0.80 – 8.55]	2.643	0.104
	T	0.225	0.100	0.38	[0.12 – 1.25]		
rs3813929. <i>HTR2C</i> мужчины	C/–	28 (87.5%)	32 (88.9%)	1.14	[0.26 – 5.00]	0.303	0.859
	T/–	4 (12.5%)	4 (11.1%)	0.88	[0.20 – 3.83]		
rs569959. <i>HTR2C</i> женщины	AA	9 (45.0%)	12 (48.0%)	1.13	[0.35 – 3.67]	0.055	0.973
	GA	10 (50.0%)	12 (48.0%)	0.90	[0.27 – 3.00]		
	GG	1 (5.0%)	1 (4.0%)	0.75	[0.04 – 13.68]		
	A	0.700	0.720	1.10	[0.44 – 2.75]	0.043	0.835
	G	0.300	0.280	0.91	[0.36 – 2.27]		
rs569959. <i>HTR2C</i> мужчины	A/–	23 (71.9%)	28 (77.8%)	1.37	[0.46 – 4.12]	1.107	0.575
	G/–	9 (28.1%)	8 (22.2%)	0.73	[0.24 – 2.19]		
rs5946189. <i>HTR2C</i> женщины	TT	18 (90.0%)	18 (72.0%)	0.29	[0.05 – 1.57]	4.200	0.122
	TC	2 (10.0%)	7 (28.0%)	3.50	[0.64 – 19.19]		
	T	0.950	0.860	0.32	[0.06 – 1.65]	2.000	0.157
	C	0.050	0.140	3.09	[0.61 – 15.8]		

Продолжение таблицы 46

1	2	3	4	5	6	7	8
rs5946189. <i>HTR2C</i> мужчины	C/–	5 (15.6%)	4 (11.1%)	0.68	[0.16 – 2.77]	1.076	0.584
	T/–	27 (84.4%)	32 (88.9%)	1.48	[0.36 – 6.07]		
rs4911871. <i>HTR2C</i> женщины	AA	8 (40.0%)	15 (62.5%)	2.50	[0.74 – 8.45]	3.487	0.175
	GA	11 (55.0%)	9 (37.5%)	0.49	[0.15 – 1.64]		
	GG	1 (5.0%)	0 (0.0%)	–	–		
	A	0.675	0.813	2.09	[0.78 – 5.57]	2.200	0.138
	G	0.325	0.188	0.48	[0.18 – 1.28]		
rs4911871. <i>HTR2C</i> мужчины	A/–	24 (75.0%)	29 (80.6%)	1.38	[0.44 – 4.36]	1.084	0.582
	G/–	8 (25.0%)	7 (19.4%)	0.72	[0.23 – 2.29]		
rs6318. <i>HTR2C</i> женщины	GG	18 (90.0%)	16 (69.6%)	0.25	[0.05 – 1.40]	4.786	0.091
	GC	2 (10.0%)	7 (30.4%)	3.94	[0.71 – 21.76]		
	G	0.950	0.848	0.29	[0.06 – 1.50]	2.384	0.123
	C	0.050	0.152	3.41	[0.67 – 17.47]		
rs6318. <i>HTR2C</i> мужчины	C/–	5 (15.6%)	4 (11.1%)	0.68	[0.16 – 2.77]	1.076	0.584
	G/–	27 (84.4%)	32 (88.9%)	1.48	[0.36 – 6.07]		
rs12858300. <i>HTR2C</i> женщины	GG	16 (84.2%)	24 (96.0%)	4.50	[0.43 – 47.18]	3.482	0.175
	GC	3 (15.8%)	1 (4.0%)	0.22	[0.02 – 2.33]		
	G	0.921	0.980	4.20	[0.42 – 42.08]	1.729	0.189
	C	0.079	0.020	0.24	[0.02 – 2.39]		
rs12858300. <i>HTR2C</i> мужчины	C/–	2 (6.2%)	2 (5.6%)	0.88	[0.12 – 6.66]	0.203	0.903
	G/–	30 (93.8%)	34 (94.4%)	1.13	[0.15 – 8.55]		
rs17326429. <i>HTR2C</i> женщины	GG	10 (52.6%)	20 (80.0%)	3.60	[0.95 – 13.62]	5.866	0.053
	AG	9 (47.4%)	5 (20.0%)	0.28	[0.07 – 1.05]		
	G	0.763	0.900	2.79	[0.85 – 9.17]	3.022	0.082
	A	0.237	0.100	0.36	[0.11 – 1.18]		
rs17326429. <i>HTR2C</i> мужчины	A/–	4 (12.5%)	4 (11.1%)	0.88	[0.20 – 3.83]	0.303	0.859
	G/–	28 (87.5%)	32 (88.9%)	1.14	[0.26 – 5.00]		
rs1801412. <i>HTR2C</i> женщины	TT	15 (78.9%)	22 (88.0%)	1.96	[0.38 – 10.03]	1.743	0.418
	GT	4 (21.1%)	3 (12.0%)	0.51	[0.10 – 2.62]		
	T	0.895	0.940	1.84	[0.39 – 8.78]	0.604	0.437
	G	0.105	0.060	0.54	[0.11 – 2.58]		
rs1801412. <i>HTR2C</i> мужчины	G/–	2 (6.5%)	2 (5.6%)	0.85	[0.11 – 6.44]	0.261	0.877
	T/–	29 (93.5%)	34 (94.4%)	1.17	[0.16 – 8.85]		

Примечание – ТДор – орофациальный тип тардивной дискинезии; ТДмикс – смешанный тип тардивной дискинезии; OR – отношение шансов; 95%CI – 95% доверительный интервал (нижняя и верхняя границы интервала).

При сравнении частот генотипов и аллелей в группах мужчин и женщин, для полиморфных вариантов гена *HTR2C* не было найдено статистически значимых различий между сравниваемыми группами с орофациальным и смешанным типами ТД при шизофрении (табл. 46).

Таблица 47 – Результаты ассоциативного анализа аллельных вариантов генов мускариновых рецепторов для группы с орофациальным типом ТД и группы со смешанным типом ТД

Аллельный вариант. Ген	Генотипы/ аллели	Пациенты с шизофренией с ТДор, n (%)	Пациенты с шизофренией с ТДмикс, n (%)	OR	95%CI	χ^2	p
1	2	3	4	5	6	7	8
rs2067479.CHRM1	CC	50 (96.2%)	56 (91.8%)	0.45	[0.08 – 2.41]	2.220	0.330
	TC	2 (3.8%)	5 (8.2%)	2.23	[0.41 – 12.02]		
	C	0.981	0.959	0.46	[0.09 – 2.42]	0.885	0.347
	T	0.019	0.041	2.18	[0.41 – 11.48]		
rs542269.CHRM1	TT	33 (66.0%)	29 (54.7%)	0.62	[0.28 – 1.38]	3.888	0.143
	CT	16 (32.0%)	20 (37.7%)	1.42	[0.62 – 3.25]		
	CC	1 (2.0%)	4 (7.6%)	4.55	[0.48 – 43.07]		
	T	0.820	0.736	0.61	[0.31 – 1.19]	2.101	0.147
	C	0.180	0.264	1.64	[0.84 – 3.19]		
rs2075748.CHRM1	GG	33 (63.5%)	41 (68.3%)	1.24	[0.57 – 2.72]	0.997	0.608
	GA	17 (32.7%)	17 (28.3%)	0.80	[0.36 – 1.82]		
	AA	2 (3.8%)	2 (3.4%)	0.80	[0.11 – 6.02]		
	G	0.798	0.825	1.19	[0.61 – 2.33]	0.265	0.607
	A	0.202	0.175	0.84	[0.43 – 1.64]		
rs2061174.CHRM2	TT	25 (48.1%)	30 (49.2%)	1.05	[0.50 – 2.19]	1.512	0.469
	TC	26 (50.0%)	24 (39.3%)	0.77	[0.36 – 1.66]		
	CC	1 (1.9%)	7 (11.5%)	5.83	[0.67 – 50.66]		
	T	0.731	0.689	0.81	[0.46 – 1.45]	0.485	0.486
	C	0.269	0.311	1.23	[0.69 – 2.19]		
rs2350780.CHRM2	AA	21 (40.4%)	28 (45.9%)	1.25	[0.59 – 2.65]	0.012	0.994
	AG	27 (51.9%)	25 (41.0%)	0.69	[0.32 – 1.52]		
	GG	4 (7.7%)	8 (13.1%)	1.50	[0.40 – 5.65]		
	A	0.663	0.664	1.00	[0.58 – 1.74]	0.001	0.994
	G	0.337	0.336	1.00	[0.57 – 1.74]		
rs324640.CHRM2	GG	14 (26.9%)	21 (35.0%)	1.46	[0.65 – 3.29]	0.521	0.771
	GA	28 (53.8%)	25 (41.7%)	0.60	[0.25 – 1.41]		
	AA	10 (19.3%)	14 (23.3%)	0.93	[0.32 – 2.68]		
	G	0.538	0.558	1.08	[0.64 – 1.84]	0.089	0.766
	A	0.462	0.442	0.92	[0.54 – 1.56]		
rs324650.CHRM2	TT	14 (26.9%)	19 (31.7%)	1.26	[0.55 – 2.85]	0.078	0.962
	AT	28 (53.8%)	27 (45.0%)	0.71	[0.30 – 1.70]		
	AA	10 (19.3%)	14 (23.3%)	1.03	[0.36 – 2.99]		
	T	0.538	0.542	1.01	[0.60 – 1.72]	0.002	0.962
	A	0.462	0.458	0.99	[0.58 – 1.67]		
rs7810473.CHRM2	AA	20 (38.5%)	20 (35.1%)	0.86	[0.40 – 1.89]	1.341	0.512
	AG	24 (46.1%)	25 (43.9%)	1.04	[0.45 – 2.40]		
	GG	8 (15.4%)	12 (21.1%)	1.50	[0.51 – 4.45]		
	A	0.615	0.570	0.83	[0.48 – 1.43]	0.460	0.498
	G	0.385	0.430	1.21	[0.70 – 2.07]		
rs1824024.CHRM2	TT	25 (49.0%)	27 (44.3%)	0.83	[0.39 – 1.74]	3.017	0.221
	GT	25 (49.0%)	27 (44.3%)	1.00	[0.46 – 2.16]		
	GG	1 (2.0%)	7 (11.4%)	6.48	[0.74 – 56.47]		
	T	0.735	0.664	0.71	[0.40 – 1.27]	1.338	0.247
	G	0.265	0.336	1.41	[0.79 – 2.51]		
rs1378650.CHRM2	CC	10 (20.0%)	19 (35.2%)	2.17	[0.89 – 5.29]	4.426	0.109
	CT	25 (50.0%)	23 (42.6%)	0.48	[0.19 – 1.25]		
	TT	15 (30.0%)	12 (22.2%)	0.42	[0.14 – 1.24]		
	C	0.450	0.565	1.59	[0.92 – 2.74]	2.739	0.098
	T	0.550	0.435	0.63	[0.36 – 1.09]		

Продолжение таблицы 47

1	2	3	4	5	6	7	8
rs2350786.CHRM2	GG	26 (53.1%)	28 (52.8%)	0.99	[0.45 – 2.16]	1.290	0.525
	GA	22 (44.9%)	20 (37.7%)	0.84	[0.38 – 1.89]		
	AA	1 (2.0%)	5 (9.5%)	4.64	[0.51 – 42.42]		
	G	0.755	0.717	0.82	[0.44 – 1.53]	0.380	0.538
	A	0.245	0.283	1.22	[0.65 – 2.27]		
rs2067482.CHRM4	CC	37 (74.0%)	37 (60.7%)	0.54	[0.24 – 1.22]	3.411	0.182
	CT	12 (24.0%)	23 (37.7%)	1.92	[0.83 – 4.41]		
	TT	1 (2.0%)	1 (1.6%)	1.00	[0.06 – 16.59]		
	C	0.860	0.795	0.63	[0.31 – 1.29]	1.599	0.206
	T	0.140	0.205	1.58	[0.77 – 3.24]		
rs16938505.CHRM4	GG	–	–	–	–	–	–
	GA	–	–	–	–		
	G	–	–	–	–	–	–
	A	–	–	–	–		
rs72910092.CHRM4	CC	49 (94.2%)	56 (93.3%)	0.86	[0.18 – 4.02]	0.338	0.845
	CT	3 (5.8%)	4 (6.7%)	1.17	[0.25 – 5.47]		
	C	0.971	0.967	0.86	[0.19 – 3.94]	0.037	0.847
	T	0.029	0.033	1.16	[0.25 – 5.31]		

Примечание – ТДор – орофациальный тип тардивной дискинезии; ТДмикс – смешанный тип тардивной дискинезии; OR – отношение шансов; 95%CI – 95% доверительный интервал (нижняя и верхняя границы интервала).

При исследовании аллельных вариантов генов мускариновых рецепторов на предмет поиска различий в частотах генотипов и аллелей в группах с орофациальным и смешанным типами ТД не было выявлено статистически значимых ассоциаций (табл. 47).

Таблица 48 – Результаты ассоциативного анализа аллельных вариантов генов адренергических рецепторов для группы с орофациальным типом ТД и группы со смешанным типом ТД

Аллельный вариант. Ген	Генотипы/ аллели	Пациенты с шизофренией с ТДор, n (%)	Пациенты с шизофренией с ТДмикс, n (%)	OR	95%CI	χ^2	p
rs2036108.ADR1A	GG	37 (71.2%)	29 (49.2%)	0.39	[0.18 – 0.86]	7.309	0.026
	AG	13 (25.0%)	26 (44.1%)	2.55	[1.12 – 5.82]		
	AA	2 (3.8%)	4 (6.7%)	2.55	[0.44 – 14.92]		
	G	0.837	0.712	0.48	[0.25 – 0.93]	4.856	0.028
	A	0.163	0.288	2.07	[1.08 – 3.99]		
rs472865.ADR1A	CC	38 (76.0%)	46 (75.4%)	0.97	[0.40 – 2.32]	0.000	1.000
	CT	12 (24.0%)	14 (23.0%)	0.96	[0.40 – 2.33]		
	TT	0 (0.0%)	1 (1.6%)	–	–		
	C	0.880	0.869	0.90	[0.41 – 2.01]	0.062	0.803
	T	0.120	0.131	1.11	[0.50 – 2.46]		

Примечание – ТДор – орофациальный тип тардивной дискинезии; ТДмикс – смешанный тип тардивной дискинезии; OR – отношение шансов; 95%CI – 95% доверительный интервал (нижняя и верхняя границы интервала).

В отношении полиморфного варианта rs2036108 гена *ADRA1A* показана статистически значимая ассоциация для генотипов и аллелей ($p=0.026$ и $p=0.028$ соответственно). Установлено, что носители генотипа GG и аллеля G

имеют сниженный риск развития орофациального типа ТД ($OR=0.39$, $p=0.026$; $OR=0.48$, $p=0.028$).

Финальным этапом данного раздела является сравнение характеристик исследуемых групп, а именно – выборки в 449 человек и стандартизированной выборки в 315 человек для установления, являются ли полученные результаты достоверными, с точки зрения генетики и не подвергаются ли они влиянию каких-либо иных факторов.

Сначала в таблице 49 представлены результаты сравнения половозрастных и клинических характеристик.

Таблица 49 – Сравнение характеристик между выборкой в 449 человек и выборкой в 315 человек

Характеристики	Выборка в 449 человек	Выборка в 315 человек
Пол	$p=0.027$;	$p=0.002$;
Возраст, годы	$p<0.001$;	$p=0.068$;
Возраст манифестации шизофрении, годы	$p=0.974$;	$p=0.437$;
Длительность заболевания, годы	$p<0.001$;	$p=0.231$;

Примечание – сравниваются показатели p -значения.

В данной таблице произведено сравнение статистических показателей клинических характеристик между группами сравнения для каждой из выборок – для исходной выборки в 449 человек и для стандартизированной выборки в 315 человек. Исходя из результатов в таблице можно заключить, что стандартизированная выборка в 315 человек не имеет различий по возрасту, возрасту манифестации и длительности заболевания, что означает гомогенность в плане клинических показателей и позволяет делать выводы в отношении потенциальных различий в генетике при проведении ассоциативного анализа.

Таблица 50 – Сравнение результатов ассоциативного анализа для выборок в 315 человек и в 449 человек для ТД

Полиморфный вариант.Ген	Выборка в 315 человек		Выборка в 449 человек		Различия
	χ^2	p	χ^2	p	
1	2	3	4	5	6
rs10042486.HTR1A	2.095	0.351	1.867	0.393	
rs749099.HTR1A	1.989	0.370	1.311	0.519	
rs1364043.HTR1A	0.841	0.657	3.564	0.168	

Продолжение таблицы 50

1	2	3	4	5	6
rs1800042. <i>HTR1A</i>	0.302	0.806	0.414	0.813	
rs6295. <i>HTR1A</i>	1.354	0.508	1.360	0.507	
rs6313. <i>HTR2A</i>	1.359	0.507	0.537	0.764	
rs1928040. <i>HTR2A</i>	9.099	0.011	7.867	0.020	
rs6311. <i>HTR2A</i>	1.716	0.424	0.529	0.768	
rs6312. <i>HTR2A</i>	0.137	0.934	0.006	0.941	
rs7997012. <i>HTR2A</i>	0.117	0.943	0.362	0.835	
rs6314. <i>HTR2A</i>	4.426	0.109	2.897	0.235	
rs9316233. <i>HTR2A</i>	0.221	0.895	0.186	0.911	
rs2224721. <i>HTR2A</i>	0.752	0.687	0.309	0.857	
rs1176713. <i>HTR3A</i>	0.164	0.921	0.453	0.797	
rs33940208. <i>HTR3A</i>	4.616	0.099	4.777	0.092	
rs1062613. <i>HTR3A</i>	1.824	0.402	0.951	0.622	
rs2067479. <i>CHRM1</i>	5.458	0.065	1.311	0.252	
rs2186410. <i>CHRM1</i>	2.520	0.284	0.947	0.623	
rs544978. <i>CHRM1</i>	0.185	0.912	0.300	0.861	
rs2067477. <i>CHRM1</i>	2.616	0.270	1.423	0.491	
rs542269. <i>CHRM1</i>	0.700	0.705	1.070	0.586	
rs2075748. <i>CHRM1</i>	0.703	0.704	0.179	0.915	
rs2061174. <i>CHRM2</i>	6.848	0.033	5.633	0.060	*
rs2350780. <i>CHRM2</i>	2.363	0.307	1.467	0.480	
rs324640. <i>CHRM2</i>	0.331	0.847	0.038	0.981	
rs324650. <i>CHRM2</i>	1.280	0.527	0.171	0.918	
rs7810473. <i>CHRM2</i>	0.414	0.813	0.292	0.864	
rs1824024. <i>CHRM2</i>	4.835	0.089	6.035	0.049	*
rs1378650. <i>CHRM2</i>	0.284	0.868	1.933	0.380	
rs2350786. <i>CHRM2</i>	3.685	0.158	1.198	0.549	
rs2229163. <i>CHRM4</i>	–	–	–	–	
rs2067482. <i>CHRM4</i>	0.161	0.923	1.489	0.475	
rs11823766. <i>CHRM4</i>	–	–	–	–	
rs16938502. <i>CHRM4</i>	–	–	–	–	
rs35646260. <i>CHRM4</i>	–	–	–	–	
rs7107481. <i>CHRM4</i>	–	–	–	–	
rs16938505. <i>CHRM4</i>	–	–	–	–	
rs72910092. <i>CHRM4</i>	1.709	0.426	0.587	0.443	
rs6298. <i>HTR1B</i>	1.270	0.530	1.372	0.504	
rs6296. <i>HTR1B</i>	1.240	0.538	1.497	0.473	
rs130058. <i>HTR1B</i>	1.855	0.396	2.391	0.303	
rs1801253. <i>ADRB1</i>	3.340	0.188	1.551	0.461	
rs2036108. <i>ADRA1A</i>	8.438	0.015	7.169	0.028	
rs472865. <i>ADRA1A</i>	0.492	0.782	0.008	0.996	
rs1176744. <i>HTR3B</i>	5.352	0.069	4.020	0.134	
rs1805054. <i>HTR6</i>	0.494	0.781	0.013	0.993	

Примечание – столбец «Различия» призван показать отличающиеся результаты, символ «*» в этом столбце ставится, если р-значение отличается в одной из выборок от р-значения в другой выборке.

Как следует из результатов сравнения, представленных в таблице 50, в стандартизированной выборке появляется ассоциация с ТД для rs2061174 гена *CHRM2* и в то же время теряется ассоциация для rs1824024 гена *CHRM2*. Наиболее вероятное объяснение для этих различий заключается в том, что группа сравнения была значительно уменьшена, на 134 человека, что способствовало незначительному изменению частот и в результате привело к иным результатам для данных полиморфных вариантов. В отношении других аллельных вариантов в отношении ТД результаты остались неизменными.

Таблица 51 – Сравнение результатов ассоциативного анализа для выборок в 315 человек и в 449 человек для орофациального типа ТД

Полиморфный вариант.Ген	Выборка в 315 человек		Выборка в 449 человек		Различия
	χ^2	p	χ^2	p	
1	2	3	4	5	6
rs10042486. <i>HTR1A</i>	0.011	0.995	1.388	0.500	
rs749099. <i>HTR1A</i>	0.093	0.954	1.331	0.514	
rs1364043. <i>HTR1A</i>	1.462	0.481	0.731	0.694	
rs1800042. <i>HTR1A</i>	0.063	0.969	1.918	0.383	
rs6295. <i>HTR1A</i>	0.189	0.910	1.268	0.531	
rs6313. <i>HTR2A</i>	0.541	0.763	0.056	0.972	
rs1928040. <i>HTR2A</i>	8.444	0.015	4.213	0.122	*
rs6311. <i>HTR2A</i>	0.826	0.662	0.046	0.977	
rs6312. <i>HTR2A</i>	1.093	0.579	0.055	0.973	
rs7997012. <i>HTR2A</i>	0.036	0.982	0.394	0.821	
rs6314. <i>HTR2A</i>	6.182	0.046	0.628	0.730	*
rs9316233. <i>HTR2A</i>	2.190	0.335	1.585	0.453	
rs2224721. <i>HTR2A</i>	0.196	0.907	0.792	0.673	
rs1176713. <i>HTR3A</i>	0.406	0.816	0.948	0.623	
rs33940208. <i>HTR3A</i>	6.894	0.032	3.879	0.144	*
rs1062613. <i>HTR3A</i>	1.248	0.536	0.853	0.653	
rs2067479. <i>CHRM1</i>	7.648	0.022	4.152	0.125	*
rs2186410. <i>CHRM1</i>	2.067	0.356	0.241	0.886	
rs544978. <i>CHRM1</i>	0.009	0.995	5.227	0.073	
rs2067477. <i>CHRM1</i>	1.615	0.446	0.799	0.671	
rs542269. <i>CHRM1</i>	0.913	0.634	2.605	0.272	
rs2075748. <i>CHRM1</i>	1.166	0.558	0.553	0.759	
rs2061174. <i>CHRM2</i>	3.248	0.197	9.616	0.008	*
rs2350780. <i>CHRM2</i>	0.460	0.794	2.553	0.279	
rs324640. <i>CHRM2</i>	1.365	0.505	0.901	0.637	
rs324650. <i>CHRM2</i>	2.909	0.234	0.732	0.694	
rs7810473. <i>CHRM2</i>	0.815	0.665	0.429	0.807	
rs1824024. <i>CHRM2</i>	1.859	0.395	9.684	0.008	*
rs1378650. <i>CHRM2</i>	0.886	0.642	1.412	0.494	
rs2350786. <i>CHRM2</i>	1.498	0.473	3.429	0.180	
rs2229163. <i>CHRM4</i>	—	—	—	—	
rs2067482. <i>CHRM4</i>	0.060	0.971	0.677	0.713	

Продолжение таблицы 51

1	2	3	4	5	6
rs11823766. <i>CHRM4</i>	—	—	—	—	
rs16938502. <i>CHRM4</i>	—	—	—	—	
rs35646260. <i>CHRM4</i>	—	—	—	—	
rs7107481. <i>CHRM4</i>	—	—	—	—	
rs16938505. <i>CHRM4</i>	—	—	—	—	
rs72910092. <i>CHRM4</i>	0.833	0.660	1.141	0.565	
rs6298. <i>HTR1B</i>	0.104	0.949	2.374	0.305	
rs6296. <i>HTR1B</i>	0.099	0.951	2.549	0.280	
rs130058. <i>HTR1B</i>	3.332	0.189	1.719	0.423	
rs1801253. <i>ADRB1</i>	3.598	0.165	0.906	0.636	
rs2036108. <i>ADRA1A</i>	5.927	0.052	2.475	0.290	
rs472865. <i>ADRA1A</i>	0.436	0.804	0.000	1.000	
rs1176744. <i>HTR3B</i>	4.148	0.126	0.810	0.667	
rs1805054. <i>HTR6</i>	0.914	0.633	0.662	0.718	

Примечание – столбец «Различия» показывает отличающиеся результаты, символ «*» в этом столбце ставится, если р–значение отличается в одной из выборок от р–значения в другой выборке.

Как следует из результатов таблицы 51, по итогу сравнения полученных результатов в разных выборках в отношении орофациального типа ТД можно заключить, что «новые» ассоциации в стандартизированной выборке появляются для трёх аллельных вариантов rs1928040 гена *HTR2A*, rs6314 гена *HTR2A*, rs33940208 гена *HTR3A* серотониновых рецепторов и одного варианта rs2067479 гена *CHRM1*. Однако также следует отметить и то, что в стандартизированной выборке утрачиваются ассоциации для rs2061174 гена *CHRM2* и rs1824024 гена *CHRM2*. Стандартизированная выборка располагает уменьшенной группой сравнения, что, вероятно, для частот некоторых полиморфизмов играет критическую роль и, таким образом, позволяет как обнаружить новые ассоциации, так и «утратить» имеющиеся. Также следует отметить, что из всего анализа сравнения наибольшее количество изменений обнаружено именно для анализа в отношении орофациального типа ТД, и в результате чего можно выдвинуть предположение, что данный тип ТД является более «чувствительным» к анализу и для него необходимо применять иной методологический подход.

Таблица 52 – Сравнение результатов ассоциативного анализа для выборок в 315 человек и в 449 человек для смешанного типа ТД

Полиморфный вариант.Ген	Выборка в 315 человек		Выборка в 449 человек		Различия
	χ^2	p	χ^2	p	
rs10042486.HTR1A	0.072	0.965	1.677	0.432	
rs749099.HTR1A	0.100	0.951	1.230	0.541	
rs1364043.HTR1A	1.302	0.522	3.274	0.195	
rs1800042.HTR1A	0.000	1.000	0.000	1.000	
rs6295.HTR1A	0.605	0.739	1.782	0.410	
rs6313.HTR2A	0.186	0.911	3.253	0.197	
rs1928040.HTR2A	3.680	0.159	3.132	0.209	
rs6311.HTR2A	0.072	0.965	3.028	0.220	
rs6312.HTR2A	0.690	0.708	0.705	0.703	
rs7997012.HTR2A	1.676	0.433	1.664	0.435	
rs6314.HTR2A	6.451	0.040	5.022	0.081	*
rs9316233.HTR2A	2.981	0.225	2.916	0.233	
rs2224721.HTR2A	0.095	0.954	3.468	0.177	
rs1176713.HTR3A	0.673	0.714	0.464	0.793	
rs33940208.HTR3A	3.279	0.194	3.253	0.197	
rs1062613.HTR3A	0.337	0.845	2.201	0.333	
rs2067479.CHRM1	1.774	0.412	0.734	0.693	
rs2186410.CHRM1	4.095	0.129	2.121	0.346	
rs544978.CHRM1	2.113	0.348	2.600	0.272	
rs2067477.CHRM1	5.490	0.064	3.779	0.151	
rs542269.CHRM1	1.332	0.514	0.775	0.679	
rs2075748.CHRM1	0.139	0.933	0.060	0.970	
rs2061174.CHRM2	2.651	0.266	0.796	0.672	
rs2350780.CHRM2	1.402	0.496	0.134	0.935	
rs324640.CHRM2	0.866	0.649	0.546	0.761	
rs324650.CHRM2	1.509	0.470	0.554	0.758	
rs7810473.CHRM2	0.438	0.803	0.193	0.908	
rs1824024.CHRM2	1.019	0.601	0.983	0.612	
rs1378650.CHRM2	2.262	0.323	2.552	0.279	
rs2350786.CHRM2	0.974	0.614	0.135	0.935	
rs2229163.CHRM4	–	–	–	–	
rs2067482.CHRM4	1.280	0.527	2.764	0.251	
rs11823766.CHRM4	–	–	–	–	
rs16938502.CHRM4	–	–	–	–	
rs35646260.CHRM4	–	–	–	–	
rs7107481.CHRM4	–	–	–	–	
rs16938505.CHRM4	–	–	–	–	
rs72910092.CHRM4	0.732	0.694	0.649	0.723	
rs6298.HTR1B	0.871	0.647	0.382	0.826	
rs6296.HTR1B	0.955	0.620	0.398	0.820	
rs130058.HTR1B	1.309	0.520	1.990	0.370	
rs1801253.ADRB1	0.781	0.677	0.399	0.819	
rs2036108.ADRA1A	12.704	0.002	9.599	0.008	
rs472865.ADRA1A	0.106	0.948	0.235	0.889	
rs1176744.HTR3B	4.496	0.106	2.807	0.246	
rs1805054.HTR6	0.561	0.756	0.406	0.816	

Примечание – столбец «Различия» показывает отличающиеся результаты, символ «*» в этом столбце ставится, если p–значение значимо отличается в одной из выборок от p–значения в другой выборке.

При анализе сравнения результатов для двух выборок необходимо отметить, что в стандартизированной выборке, в отношении ассоциативного анализа смешанного типа ТД для аллельного варианта rs6314 гена *HTR2A* появляется ассоциация, которой не было при использовании исходной выборки в 449 человек (табл. 52). В данном случае можно предположить, что уменьшение группы сравнения привело к тому, что ранее появившаяся тенденция в исходной выборке проявилась в ассоциации в стандартизированной выборке. В отношении остальных вариантов все результаты остались без изменений и в целом они совпадают.

Таблица 53 – Сравнение результатов ассоциативного анализа для выборок в 315 человек и в 449 человек между орофациальным и смешанным типами ТД

Полиморфный вариант. Ген	Выборка в 315 человек		Выборка в 449 человек		Различия
	χ^2	p	χ^2	p	
1	2	3	4	5	6
rs10042486. <i>HTR1A</i>	1.639	0.441	0.603	0.740	
rs749099. <i>HTR1A</i>	1.977	0.372	0.801	0.670	
rs1364043. <i>HTR1A</i>	0.726	0.696	0.486	0.784	
rs1800042. <i>HTR1A</i>	1.573	0.455	1.573	0.455	
rs6295. <i>HTR1A</i>	2.419	0.298	1.085	0.581	
rs6313. <i>HTR2A</i>	1.021	0.600	2.113	0.348	
rs1928040. <i>HTR2A</i>	1.452	0.484	2.413	0.299	
rs6311. <i>HTR2A</i>	0.839	0.657	1.932	0.381	
rs6312. <i>HTR2A</i>	0.439	0.803	0.439	0.803	
rs7997012. <i>HTR2A</i>	2.886	0.236	1.963	0.375	
rs6314. <i>HTR2A</i>	2.299	0.317	2.299	0.317	
rs9316233. <i>HTR2A</i>	3.481	0.175	4.536	0.104	
rs2224721. <i>HTR2A</i>	0.543	0.762	4.405	0.111	
rs1176713. <i>HTR3A</i>	0.763	0.683	0.598	0.741	
rs33940208. <i>HTR3A</i>	0.000	1.000	0.000	1.000	
rs1062613. <i>HTR3A</i>	1.094	0.579	2.480	0.289	
rs2067479. <i>CHRM1</i>	2.220	0.330	2.220	0.330	
rs2186410. <i>CHRM1</i>	1.339	0.512	1.339	0.512	
rs544978. <i>CHRM1</i>	3.077	0.215	2.451	0.294	
rs2067477. <i>CHRM1</i>	4.284	0.117	4.284	0.117	
rs542269. <i>CHRM1</i>	3.888	0.143	2.544	0.280	
rs2075748. <i>CHRM1</i>	0.997	0.608	0.295	0.863	
rs2061174. <i>CHRM2</i>	1.512	0.469	4.880	0.087	
rs2350780. <i>CHRM2</i>	0.012	0.994	1.722	0.423	
rs324640. <i>CHRM2</i>	0.521	0.771	1.677	0.432	
rs324650. <i>CHRM2</i>	0.078	0.962	0.877	0.645	
rs7810473. <i>CHRM2</i>	1.341	0.512	0.596	0.742	
rs1824024. <i>CHRM2</i>	3.017	0.221	4.322	0.115	
rs1378650. <i>CHRM2</i>	4.426	0.109	3.103	0.212	
rs2350786. <i>CHRM2</i>	1.290	0.525	2.923	0.232	

Продолжение таблицы 53

1	2	3	4	5	6
rs2229163. <i>CHRM4</i>	—	—	—	—	
rs2067482. <i>CHRM4</i>	3.411	0.182	2.425	0.298	
rs11823766. <i>CHRM4</i>	—	—	—	—	
rs16938502. <i>CHRM4</i>	—	—	—	—	
rs35646260. <i>CHRM4</i>	—	—	—	—	
rs7107481. <i>CHRM4</i>	—	—	—	—	
rs16938505. <i>CHRM4</i>	—	—	—	—	
rs72910092. <i>CHRM4</i>	0.338	0.845	0.338	0.845	
rs6298. <i>HTR1B</i>	0.184	0.912	0.575	0.750	
rs6296. <i>HTR1B</i>	0.066	0.968	0.613	0.736	
rs130058. <i>HTR1B</i>	0.465	0.793	1.171	0.557	
rs1801253. <i>ADRB1</i>	1.730	0.421	1.739	0.421	
rs2036108. <i>ADRA1A</i>	7.309	0.026	5.627	0.060	*
rs472865. <i>ADRA1A</i>	0.000	1.000	0.000	1.000	
rs1176744. <i>HTR3B</i>	1.858	0.395	1.858	0.395	
rs1805054. <i>HTR6</i>	2.647	0.266	1.238	0.538	

При сравнении результатов выборки в 449 человек и стандартизованной выборки в 315 человек, представленных в таблице 53, в отношении ассоциативного анализа между группами орофациального типа ТД и смешанного типа ТД было выявлено единственное отличие для полиморфного варианта rs2036108 гена *ADRA1A*. Следует учесть, что в исходной выборке в 449 человек уровень значимости для данного варианта был $p=0.060$, что указывает на тенденцию к ассоциации, которая проявила себя в стандартизованной выборке в 315 человек. Всё остальные результаты не претерпели изменений с уменьшением группы сравнения, статистически значимых ассоциаций не утрачено и не добавилось.

Как следует из результатов сравнения в таблице 54, проведённый ассоциативный анализ в группах в 449 человек и в 315 человек в отношении полиморфных вариантов гена серотонинового рецептора *HTR2C*, ни в одной из групп мужчин отличий в результатах не выявлено.

Таблица 54 – Сравнение результатов ассоциативного анализа для выборок в 315 человек и в 449 человек в отношении аллельных вариантов гена *HTR2C*

Аллельный вариант. Ген	Выборка в 315 человек (мужчины)		Выборка в 449 человек (мужчины)		Различия
Орофациальный тип ТД					
	χ^2	P	χ^2	p	
rs3813929.HTR2C	0.410	0.815	0.213	0.899	
rs569959.HTR2C	1.703	0.427	0.452	0.798	
rs5946189.HTR2C	0.405	0.817	1.341	0.512	
rs4911871.HTR2C	0.431	0.806	0.382	0.826	
rs6318.HTR2C	0.112	0.946	1.137	0.566	
rs12858300.HTR2C	2.596	0.273	1.456	0.483	
rs17326429.HTR2C	0.845	0.656	0.473	0.789	
rs1801412.HTR2C	1.373	0.503	0.629	0.730	
Тардивная дискинезия					
	χ^2	P	χ^2	p	
rs3813929.HTR2C	0.092	0.955	0.290	0.590	
rs569959.HTR2C	2.158	0.340	1.350	0.240	
rs5946189.HTR2C	0.144	0.931	0.040	0.830	
rs4911871.HTR2C	0.181	0.913	0.011	0.941	
rs6318.HTR2C	0.450	0.798	0.001	0.960	
rs12858300.HTR2C	2.074	0.355	0.586	0.444	
rs17326429.HTR2C	0.511	0.775	0.160	0.690	
rs1801412.HTR2C	0.924	0.630	0.120	0.730	
Смешанный тип против орофациального типа ТД					
	χ^2	P	χ^2	p	
rs3813929.HTR2C	0.303	0.859	0.303	0.859	
rs569959.HTR2C	1.107	0.575	1.107	0.575	
rs5946189.HTR2C	1.076	0.584	1.076	0.584	
rs4911871.HTR2C	1.084	0.582	1.084	0.582	
rs6318.HTR2C	1.076	0.584	1.076	0.584	
rs12858300.HTR2C	0.203	0.903	0.203	0.903	
rs17326429.HTR2C	0.303	0.859	0.303	0.859	
rs1801412.HTR2C	0.261	0.877	0.261	0.877	
Смешанный тип ТД					
	χ^2	P	χ^2	p	
rs3813929.HTR2C	0.507	0.776	0.666	0.717	
rs569959.HTR2C	2.716	0.257	2.271	0.321	
rs5946189.HTR2C	0.555	0.758	0.061	0.970	
rs4911871.HTR2C	0.513	0.774	0.940	0.625	
rs6318.HTR2C	0.842	0.656	0.207	0.902	
rs12858300.HTR2C	1.592	0.451	1.127	0.569	
rs17326429.HTR2C	0.897	0.639	0.984	0.611	
rs1801412.HTR2C	0.668	0.716	0.272	0.873	

Примечание – столбец «Различия» показывает отличающиеся результаты, символ «*» в этом столбце ставится, если р-значение отличается в одной из выборок от р-значения в другой выборке.

Так можно заключить, что уменьшение исходной выборки в 449 человек до 315 человек не повлекло значимых изменений в результатах в отношении ассоциативного анализа для исследуемых полиморфных вариантов в отношении ТД и её подтипов. Проведенный сравнительный анализ указывает, что различия в половозрастных и клинических характеристиках, присущие выборке в 449 человек и отсутствующие в выборке в 315 человек не вносят значимых коррективов, и существенно не влияют на исследования фармакогенетических особенностей ТД и её подтипов у пациентов с шизофренией.

3.8 Построение математической модели прогнозирования риска развития для фенотипа тардивной дискинезии

Для проведения логистической регрессии необходимо было очистить данные от всех пропущенных значений. Исходная выборка включала в себя 449 пациентов для исследования, однако выборка с исключенными пропущенными значениями включала уже 296 человек. В качестве основного и единственного фенотипа была использована ТД (93 мужчины и 114 женщин без ТД, 55 мужчин и 34 женщины – с ТД).

Прежде всего была проведена диагностика регрессионной модели для обнаружения наилучшего набора и сочетания аллельных вариантов с помощью алгоритма «лучшего подмножества» (best-subset). Таким образом был выполнен поиск наилучшей модели для предсказания комбинации полиморфизмов (на основании величины коэффициента детерминации R^2) без учета ковариат. Затем были проведены расчеты эффективности диагностики/предсказания фенотипа на основании величины AUC для двух моделей, основанных на анализе только выбранных генетических вариантов и комбинации генетических и негенетических факторов. Значение AUC получено с помощью процедуры кросс-валидации (10-fold). Для наилучшей модели (согласно величине AUC) были рассчитаны показатели производительности: чувствительность (SE), специфичность (SP), общая точность (ACC), положи-

тельное и отрицательное предсказательные значения (PPV и NPV соответственно). Для всех статистик рассчитаны 95% доверительные интервалы.

Модель для ТД включала наилучший набор полиморфизмов: rs2061174 гена *CHRM2*, rs6313 и rs1928040 гена *HTR2A*, и rs2036108 гена *ADRA1A*. Наиболее высокое значение AUC достигнуто для комбинации полиморфизмов и негенетических ковариат, таких как пол, возраст, длительность заболевания (AUC = 0.761). Полученная модель показывает высокий уровень негативного предсказания (высокая специфичность), то есть позволяет с высокой вероятностью отвергнуть риск развития ТД, но не обладает достаточной производительностью, чтобы уверенно предсказать риск развития ТД. Также следует отметить тот факт, что алгоритм лучшего подмножества проводит оценку всех возможных комбинаций ковариат, заданных для него. Для каждой ковариаты выполняется оценка её вклада в текущую модель. По итогам вычислений получается техническая таблица, в которой отражены комбинации ковариат и их суммарный вклад в характеристику модели. Так, при оценке текущей модели не были включены такие ковариаты как тяжесть заболевания по PANSS и хлорпромазиновый эквивалент, поскольку модели, включающие данные ковариаты имели заметно худшие характеристики производительности и не рассматривались в данном исследовании. Результаты анализа представлены в таблицах 55, 56, а также рисунке 11.

Таблица 55 – Значения AUC для моделей с ТД

Модель	AUC	95%CI lower	95%CI upper
Только полиморфные варианты	0.644	0.577	0.712
Полиморфные варианты+негенетические ковариаты	0.761	0.704	0.819

Примечание – AUC – площадь под кривой; 95%CI (lower, upper) – доверительный интервал (нижняя и верхняя границы)

Таблица 56 – Показатели производительности для модели ТД, включающей полиморфизмы и ковариаты

Показатели производительности	Значение	95%CI lower	95%CI upper
Чувствительность (SE)	0.60000000	0.146632800	0.94725505
Специфичность (SP)	0.92439863	0.887774165	0.95201675
Диагностическая точность (ACC)	0.91891892	0.881759347	0.94736014
Положительное предсказательное значение (PPV)	0.12000000	0.025465397	0.31219031
Отрицательное предсказательное значение (NPV)	0.99261993	0.973596389	0.99910499

Примечание – 95%CI (lower, upper) – доверительный интервал (нижняя и верхняя границы).

В целом предиктивный потенциал оказался выше у модели, включающей комбинацию как генетических, так и негенетических факторов. Обе протестированные модели в рамках фенотипа ТД имеют высокий потенциал для негативного предсказания – низкого риска развития тардивной дискинезии.

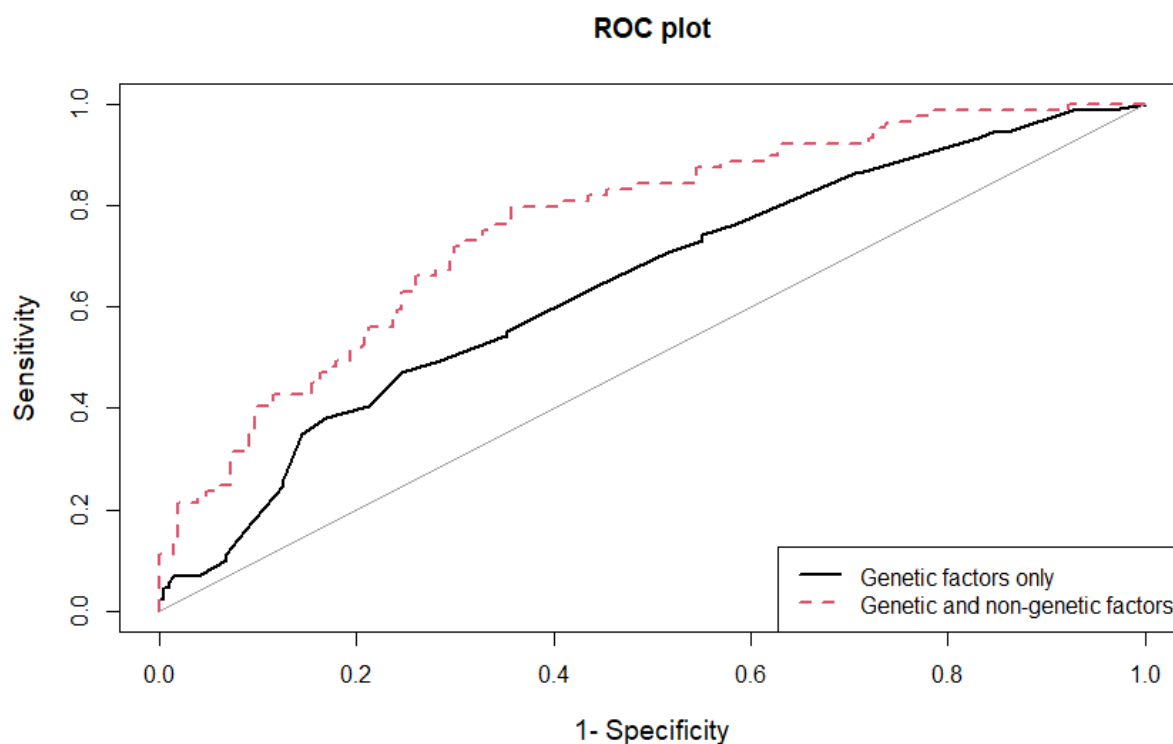


Рисунок 11 – График AUC моделей для общей тардивной дискинезии.

Для наглядного примера использования модели в реальной практике можно привести два клинических примера далее.

Клинический случай 1. Пациентка Д., 1971 г.р.

Диагноз: Шизофрения, параноидная форма, эпизодический тип течения. F20.01

Наследственность не отягощена. Росла и развивалась соответственно возрасту, окончила среднюю школу, работала парикмахером, замужем не была.

С 22 лет изменилась в поведении, стала замкнутой, боялась выходить на улицу, считала, что подвергается преследованию и воздействию со стороны бывших одноклассников, испытывала мужской голос в голове. В 1993 году был поставлен диагноз шизофрения. С этого времени неоднократно госпитализировалась в клиники НИИ психического здоровья.

Регоспитализации были связаны с плохой приверженностью к противорецидивной терапии. Пациентка самостоятельно отменяла приём антипсихотических препаратов из-за указанных побочных явлений, вследствие чего актуализировались бредовые идеи преследования, воздействия. Настоящее ухудшение также связано с тем, что пациентка полностью прекратила приём препаратов. Появилось ощущение, что близкие люди хотят ей навредить и делать всё назло. Появились суицидальные мысли. Вновь поступила во 2-е отделение клиник НИИ психического здоровья.

Психическое состояние при поступлении: Выглядит тревожно. Во время беседы говорит тихо, часто смотрит в сторону. При обсуждении дебюта заболевания раздражается от упоминания родственников, которые её «со свету сжить хотят». Обнаруживает пассивные суицидальные мысли, признает, что «всем будет лучше, если меня не станет». Галлюцинаций не обнаруживает. Критика к своему состоянию неполная.

Получала лечение: клозапин 200 мг, галоперидол 15 мг, тригексифенидил 6 мг. В результате лечения состояние стабилизировалось: редуцировались бредовые идеи, появилась чёткая критика к своему состоянию, суицидальных мыслей более не обнаруживает. В процессе лечения пациентка отмечала учащённые головные боли по типу мигрени, общий балл по шкале AIMS при выписке — 0.

Результаты фармакогенетического тестирования пациентки

В результате фармакогенетического тестирования были получены следующие результаты: для *CHRM2* – rs2061174 – TT; для *HTR2A* – rs1928040 – TT; для *HTR2A* – rs6313 – CT; для *ADRA1A* – rs2036108 – GG.

При проведении расчётов и подстановки необходимых показателей в математическую модель (пол – женский; возраст пациентки – 52 года на момент обследования; длительность заболевания – 30 лет на момент обследования и полиморфизмы генов), вероятность тардивной дискинезии p составила 0.20741; $p < 0,5$. Это соответствует низкому шансу развития тардивной дискинезии, что подтвердилось данными объективного обследования.

Клинический случай 2. Пациентка П., 1962 г.р.

Диагноз: Шизофрения, параноидная форма, эпизодический тип течения. F20.01

Наследственность не отягощена. Росла и развивалась соответственно возрасту, после окончания средней школы прошла обучение в техникуме, выучилась на бухгалтера, вышла замуж в 23 года, в 24 года родила дочь, род проходили физиологично. В 30 лет разошлась с мужем из-за его злоупотребления алкоголем. С 31 года проживает с сожителем.

Впервые под наблюдение психиатров попала в 1995 году, когда в состоянии острого психотического состояния была госпитализирована по скорой помощи в Алтайскую краевую клиническую психиатрическую больницу г. Барнаула. Беспокоили мужские и женские голоса внутри головы, считала, что подвергается воздействию со стороны сожителя, наблюдались двигательные кататонические проявления в виде выраженного возбуждения, сменяющегося субступорозным состоянием. Была негативистична, за внешностью не следила, отказывалась от гигиенических процедур, кричала, плакала.

После выписки наблюдалась хорошая ремиссия, пациентка продолжала работать, была адаптирована в семейной жизни. Однако из-за конфликтов с сожителем возникло обострение симптоматики, и П. была госпитализирована повторно. Прошла аналогичный курс лечения, прилежно принимала все назначенные препараты.

Настоящая госпитализация седьмая по счёту, обострение развилось на фоне резкого заболевания дочери (подозрение на рассеянный склероз), в связи с чем пациентка переживала за её здоровье, появились мысли о нежелании жить, рецидивировали бредовые идеи преследования и воздействия со стороны сожителя.

Психическое состояние при поступлении: Выглядит раздражённо. Во время беседы говорит нарочито пренебрежительно, не смотрит на собеседника, желает поскорее уйти. Одета неопрятно, волосы растрёпаны, ощущается неприятный запах. Пребывание в стационаре тяготит. Высказывает пассивные суицидальные мысли: «Зачем мне без неё [дочери] жить?». Галлюцинаций не обнаруживает. Критика формальная.

Получала лечение: кветиапин 800 мг, купирующая терапия галоперидолом 20 мг в/м, тригексифенидил 6 мг. В результате лечения состояние стабилизировалось: исчезли кататонические проявления, появились некоторое благодушие и осознанная критика к своему состоянию, суицидальных мыслей более не обнаруживает. В процессе лечения отмечались слабовыраженные непроизвольные движения челюстями по типу жевания и минимально заметные причмокивания, общий балл по шкале AIMS при выписке — 3.

Результаты фармакогенетического тестирования пациентки

В результате фармакогенетического тестирования были получены следующие результаты: для *CHRM2* – rs2061174 – CC; для *HTR2A* – rs1928040 – TT; для *HTR2A* – rs6313 – TT; для *ADRA1A* – rs2036108 – GG.

При проведении расчётов и подстановки необходимых показателей в математическую модель (пол – женский; возраст пациентки – 61 год на момент обследования; длительность заболевания – 30 лет на момент обследования и полиморфизмы генов), вероятность тардивной дискинезии р составила

0,29328; $p < 0,5$. Это соответствует низкому шансу развития тардивной дискинезии, что подтвердилось данными объективного обследования.

Полиморфный вариант rs2061174 гена *CHRM2* расположен в интроне; его функциональная роль не до конца изучена, однако было продемонстрировано, что он в значительной степени связан с риском развития тяжелой депрессии, алкоголизма и нарушения когнитивных способностей (Wang J.C. et al., 2004; Luo X. et al., 2005, 2007; Thongket P. et al., 2016). Рецептор *CHRM2* имеет относительно низкую распространенность в стриатуме по сравнению с *CHRM1* и *CHRM4* (Lim S.A, Kang U.J., McGehee D.S., 2014). *CHRM2* является, главным образом, ингибирующим ауторецептором холинергических интернейронов и, кроме того, ингибирует глутаматергические таламостриатальные и кортикостриатальные терминалы на средних шипиковых нейронах прямого и непрямого пути (Goldberg J.A., Ding J.B., Surmeier D.J., 2012; Lim S.A., Kang U.J., McGehee D.S., 2014). Поскольку холинергические интернейроны проявляют спонтанную активность, неактивность *CHRM2* теоретически может привести к развитию ТД. Бездействие М2-рецепторов увеличивает холинергическую стимуляцию М1- и М4-рецепторов на средних шипиковых нейронах и возбуждающих никотинергических рецепторах на глутаматергических и дофаминергических терминалах. Менее активный *CHRM2* увеличивает высвобождение глутамата из таламостриатальных и кортикостриатальных терминалов. Поскольку ингибирующие *CHRM4*-рецепторы менее распространены по непрямому пути, то эти нейроны будут более уязвимы для глутаматергической (избыточной) стимуляции, чем средние шипиковые нейроны с прямым путем. Ранее, в 2013 году, авторы А. Loonen и S. Ivanova предположили, что нейротоксичность непрямого пути может объяснить развитие ТД (Loonen A.J.M., Ivanova S.A., 2013). Повышенная глутаматергическая активность и / или повышенная чувствительность к глутаматергической активации могут привести к большей вероятности достижения нейротоксических эффектов. Однако это не связано с использованием антихолинергических препаратов, поскольку они неселективно блокируют все

подтипы мускариновых рецепторов (Bolden C., Cusack B., Richelson E., 1992). По данным настоящего исследования генотип СС и аллель С rs2061174 являются протективными относительно развития ТД.

Вариант rs6313 гена *HTR2A* является синонимичным и располагается в кодирующей области, в то время как вариант rs1928040 этого же гена располагается в интроне (Howe K.L. et al., 2021). По литературным данным не имеется исследований, проведенных в отношении этих аллельных вариантов для ТД.

Для гена *HTR2A* существуют немногочисленные исследования поиска ассоциаций его полиморфных вариантов с ТД (Basile V.S. et al., 2001; Lerer B. et al., 2005; Lee H.J., Kang S.G., 2011; Bakker P.R. et al., 2012). Результаты, полученные в ходе этих исследований, представляются противоречивыми, потому что ассоциации обнаруживаются либо в специфических выборках (Voke O. et al., 2007; Wilffert B. et al., 2009), либо не обнаруживаются вовсе (Basile V.S. et al., 2001). Большинство авторов этих исследований постулируют, что множество новых антипсихотических препаратов направлено на блокировку рецепторов серотонина 5-HT_{2A}. Более того, эти рецепторы были обнаружены в базальных ганглиях мозга, которые ответственны за антипсихотик-индуцированные расстройства. Однако авторы едины во мнении, что природа лекарственно-индуцированной ТД является сложной и многоуровневой, и требует новых подходов к генетическому анализу (Basile V.S. et al., 2001). По данным настоящего исследования rs6313 гена *HTR2A* не ассоциирован с ТД, а генотип ТТ и аллель Т аллельного варианта rs1928040 данного гена увеличивают риск развития ТД.

Вариант rs2036108 гена *ADRA1A* также располагается в интроне (Howe K.L. et al., 2021). В результате литературного поиска было найдено единичное исследование данного адренергического рецептора с ТД в контексте изучения целого спектра лекарственно-индуцированных побочных эффектов (Saiz P.A. et al., 2008). Авторы данного исследования, на выборке в 427 человек, провели статистический анализ в отношении ассоциации данного типа

адренергического рецептора с несколькими побочными эффектами. Обнаруженные ими ассоциации не подтвердились после проведения коррекции на множественное тестирование. Было показано, что носительство генотипа AA rs2036108 гена *ADRA1A* предрасполагает к развитию смешанного типа ТД.

Таким образом, был проведён ассоциативный анализ полиморфных вариантов генов адренергических, серотониновых и мускариновых рецепторов в отношении ТД у пациентов с шизофренией Сибирского региона, который выявил ряд статистически значимых различий между группами пациентов без ТД и с ТД. В дополнение к основному статистическому анализу была построена предиктивная модель для ТД с включением в неё генетических и негенетических факторов, и данная модель показала высокий риск негативного предсказания.

3.9 Аннотация биологических путей и молекулярных механизмов

Для исследуемых генов необходимо было изучить, в каких структурах мозга выявлен наибольший уровень экспрессии, для чего использовался атлас экспрессии. Результаты поиска и оценки уровней экспрессии исследуемых генов в различных структурах мозга представлены в таблице 57.

Таблица 57 – Уровни экспрессии исследуемых генов в различных отделах мозга

Ген	Где экспрессируется в мозге	Уровень экспрессии, TPM
1	2	3
<i>ADRA1A</i>	Базальный ганглий	4
<i>ADRA1A</i>	Мозжечок	6
<i>ADRA1A</i>	Лобная доля	2
<i>ADRA1A</i>	Гиппокамп	1
<i>ADRA1A</i>	Гипоталамус	1
<i>ADRA1A</i>	Префронтальная кора	3
<i>ADRA1A</i>	Путамен	0.7
<i>CHRM1</i>	Амигдала	12
<i>CHRM1</i>	Базальный ганглий	14
<i>CHRM1</i>	Гиппокамп	11
<i>CHRM1</i>	Путамен	23
<i>CHRM2</i>	Мозжечок	4
<i>CHRM2</i>	Гиппокамп	1
<i>CHRM2</i>	Гипоталамус	1
<i>CHRM4</i>	Амигдала	1
<i>CHRM4</i>	Мозжечок	4

Продолжение таблицы 57

1	2	3
<i>CHRM4</i>	Гипоталамус	1
<i>CHRM4</i>	Гипофиз	3
<i>CHRM4</i>	Путамен	11
<i>HTR1A</i>	Амигдала	3
<i>HTR1A</i>	Мозжечок	4
<i>HTR1A</i>	Гиппокамп	2
<i>HTR1A</i>	Гипоталамус	0.6
<i>HTR1B</i>	Амигдала	0.6
<i>HTR1B</i>	Базальный ганглий	4
<i>HTR1B</i>	Мозжечок	5
<i>HTR1B</i>	Гипоталамус	1
<i>HTR1B</i>	Путамен	1
<i>HTR2A</i>	Амигдала	4
<i>HTR2A</i>	Базальный ганглий	5
<i>HTR2A</i>	Мозжечок	5
<i>HTR2A</i>	Гиппокамп	7
<i>HTR2A</i>	Гипоталамус	3
<i>HTR3A</i>	Амигдала	0.6
<i>HTR3A</i>	хвостатое ядро	2
<i>HTR3A</i>	Гиппокамп	2
<i>HTR3A</i>	Путамен	1
<i>HTR3B</i>	Амигдала	1
<i>HTR6</i>	хвостатое ядро	3
<i>HTR6</i>	Путамен	3

Примечание – TPM(Transcripts per million) – единица измерения экспрессии.

В соответствии с атласом экспрессии (<https://www.ebi.ac.uk/gxa/home>), гены *CHRM1*, *CHRM2*, *CHRM4*, *HTR1A*, *HTR2A*, *HTR1B*, *HTR6* и *ADRA1A* имеют высокий уровень экспрессии в различных структурах мозга; *HTR3A* имеет низкий уровень экспрессии в структурах мозга(хвостатое ядро, гиппокамп); *HTR3B* имеет крайне низкий уровень экспрессии в почти всех структурах мозга, ниже 0.5 TPM, однако в амигдале имеет 1 TPM.

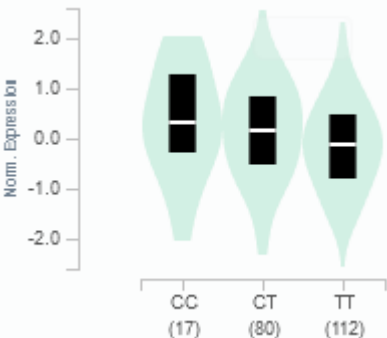
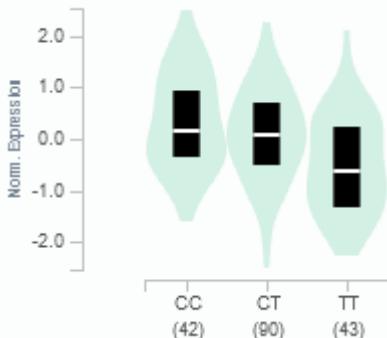
Далее для оценки регуляторного потенциала исследовали связи всех исследуемых однонуклеотидных полиморфизмов с экспрессией генов (eQTL) с помощью данных проекта Genotype-Tissue Expression (GTEx) (<http://www.gtexportal.org/>). Поскольку почти все исследованные гены имеют высокий уровень экспрессии в структурах мозга, исследуя регуляторный потенциал, получили следующие результаты (табл. 58).

Таблица 58 – Результаты исследования регуляторного потенциала связи маркеров с экспрессией генов

Кодировка	Ген	Аллельный вариант	P	Ткань
ENSG00000162194.12	<i>LBHD1</i>	rs542269	2.10E-07	Мозг – Мозжечок
ENSG00000164197.11	<i>RNF180</i>	rs10042486	9.70E-08	Мозг – полушарие мозжечка
ENSG00000164197.11	<i>RNF180</i>	rs749099	9.70E-08	Мозг – полушарие мозжечка
ENSG00000164197.11	<i>RNF180</i>	rs6295	1.90E-07	Мозг – полушарие мозжечка
ENSG00000164197.11	<i>RNF180</i>	rs10042486	0.00002	Мозг – Путамен (базальные ганглии)
ENSG00000164197.11	<i>RNF180</i>	rs749099	0.00002	Мозг – Путамен (базальные ганглии)
ENSG00000164197.11	<i>RNF180</i>	rs6295	0.000012	Мозг – Путамен (базальные ганглии)
ENSG00000165912.15	<i>PACSIN3</i>	rs2067482	0.000033	Мозг – Мозжечок
ENSG00000180425.11	<i>C11orf71</i>	rs33940208	0.00003	Мозг – Nucleus accumbens (базальные ганглии)

Представленные в таблице 59 графики для каждого аллельного варианта демонстрируют, как изменяется экспрессия в зависимости от генотипа.

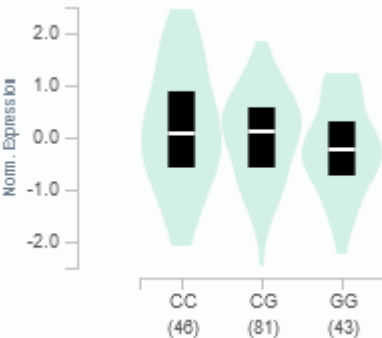
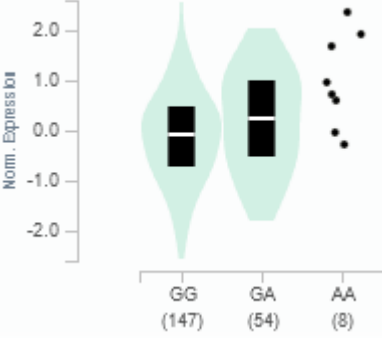
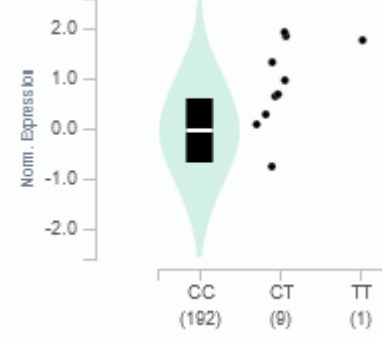
Таблица 59 – Данные по экспрессии по исследуемым генам

Название изучаемого гена, rs	Изменение экспрессии в зависимости от генотипов	Название регулируемого гена, ткань	Медиана экспрессии в зависимости от генотипа	p
<i>CHRM1</i> , rs542269		LBHD1, мозжечок	CC – 0.3030 CT – 0.1438 TT – 0.1317 C – референсный аллель, T – альтернативный	2.10E-07
<i>HTR1A</i> , rs10042486		RNF180, полушарие мозжечка	CC – 0.1576 CT – 0.06414 TT – 0.6218 C – референсный аллель, T – альтернативный	9.70E-08

Продолжение таблицы 59

<i>HTR1A</i> , rs10042486		RNF180, путамен (базальные ганглии)	CC – 0.05868 CT – 0.1175 TT – – 0.2292 C – референс- ный аллель, T – альтерна- тивный	0.00002
<i>HTR1A</i> , rs749099		RNF180, полушарие мозжечка	CC – 0.1576 CT – 0.06414 TT – – 0.6218 C – референс- ный аллель, T – альтерна- тивный	9.70E– 08
<i>HTR1A</i> , rs749099		RNF180, путамен (базальные ганглии)	CC – 0.05868 CT – 0.1175 TT – – 0.2292 C – референс- ный аллель, T – альтерна- тивный	0.00002
<i>HTR1A</i> , rs6295		RNF180, полушарие мозжечка	CC – 0.2153 CG – 0.06414 GG – – 0.6392 C – референс- ный аллель, G – альтерна- тивный	1.90E– 07

Продолжение таблицы 59

<i>HTR1A</i> , rs6295		RNF180, пу- тамен (ба- зальные ганглии)	CC – 0.05868 CG – 0.1249 GG – 0.2443 C – референ- сный аллель, G – альтерна- тивный	0.000012
<i>CHRM4</i> , rs2067482		PACSIN3, мозжечок	GG – -0.08365 GA – 0.2227 AA – NA G – референ- сный аллель, A – альтерна- тивный	0.000033
<i>HTR3A</i> , rs33940208		C11orf71, прилежащее ядро (ба- зальные ганглии)	CC – -0.04941 CT – NA TT – NA C – референ- сный аллель, T – альтерна- тивный	0.00003

Так было обнаружено, что вариант rs542269 гена *CHRM1*, варианты rs10042486, rs6295, rs749099 *HTR1A*, вариант rs2067482 гена *CHRM4* и вариант rs33940208 *HTR3A* оказывают влияние на экспрессию генов, представленных в таблицах 58 и 59. Уровень значимости влияния для всех найденных eQTL находится $p < 0.0001$.

Проверка полиморфных вариантов, которые как в нашем исследовании, так и по данным литературы ассоциированы с развитием ТД на предмет, являются ли они eQTL локусами, показала отсутствие информации в базе данных проекта Genotype-Tissue Expression, в частности ни один из вариантов

гена *HTR2A* не является локусом количественного признака несмотря на то, что в нашем исследовании присутствует ассоциированный гаплотип.

Для построения и определения сети межбелковых взаимодействий исследуемых генов использовался онлайн-сервис STRING. Для построения сети было принято решение добавить в неё все исследуемые гены, чтобы иметь более полную оценку. Схема представлена на рисунке 12.

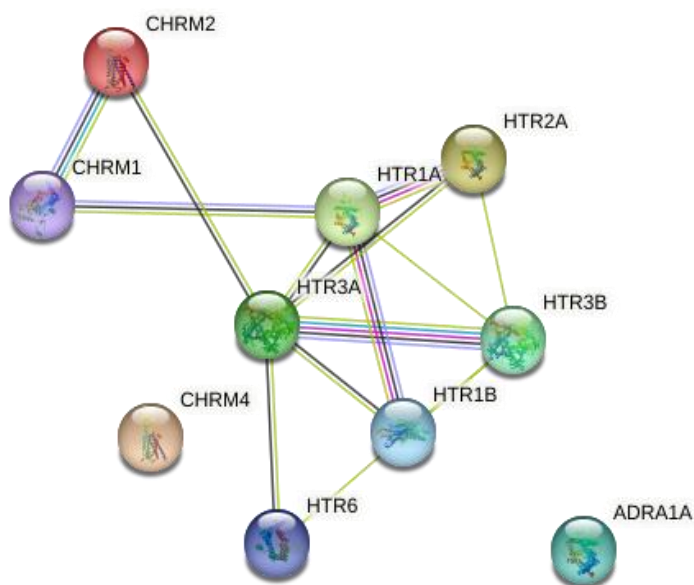


Рисунок 12 – Сети межбелковых взаимодействий (по базе данных STRING, URL: <http://string-db.org>). Вершинами на рисунке являются белки исследуемых генов *CHRM1*, *CHRM2*, *CHRM4*, *ADRA1A*, *ADRB1*, *HTR1A*, *HTR2A*, *HTR3A*, *HTR1B*, *HTR3B*, *HTR6*. Линиями показано наличие данных о вероятном существовании связи между ними. Разными цветами обозначаются разные типы свидетельств: достоверно известные (“Known interactions”: из проверенных баз данных, экспериментально подтверждённые); предсказанные (“Predicted interactions”: соседство генов, сшивки генов, совместная встречаемость генов). Также связи обнаружены при коэкспрессии, проверке гомологии белков и анализе частот совместных упоминаний белков в статьях (textmining).

В результате анализа белок-белковых взаимодействий исследуемых генов была обнаружена статистически значимая связь, уровень значимости составил $p < 1.0e-16$ и означает, что имеются межбелковые взаимодействия, даже не смотря на то, что белки генов *CHRM4* и *ADRA1A* не включены в данную сеть прямыми взаимодействиями.

В построенной сети, по данным сервиса, реализуется множество связей, и, исходя из структуры, можно выделить два, относительно расположения и группировки, кластера. В первый входят гены мускариновых рецепто-

ров *CHRM1*, *CHRM2*, а во второй – гены серотониновых рецепторов (*HTR1A*, *HTR2A*, *HTR3A*, *HTR1B*, *HTR3B*, *HTR6*). В соответствии с данными по базе NuGE Navigator, гены первого кластера активно изучаются при таких заболеваниях как алкоголизм, когнитивные расстройства, биполярное расстройство. Гены же второго кластера, по данным этой же базы, наиболее вовлечены в процессы, изучаемые при биполярном расстройстве, шизофрении и депрессии.

Для изучения особенностей построенной сети белок–белковых взаимодействий, была проведена функциональная аннотация генов с помощью дополнительных инструментов в STRING, для определения биологических процессов и молекулярных функций, в которые потенциально вовлечены исследуемые гены. Для этой аннотации использовался функционал базы данных Gene Ontology. Были выбраны пять биологических путей и пять молекулярных функций с наименьшим значением *p* с поправкой FDR для достижения наиболее значимых результатов, которые представлены в таблицах 60 и 61.

Таблица 60 – Классификация биологических путей в соответствии с базой данных Gene Ontology

Классификатор	Биологический путь	Гены, задействованные в этом пути	FDR
GO:0007210	Сигнальный путь рецептора серотонина	<i>HTR1A</i> , <i>HTR2A</i> , <i>HTR3A</i> , <i>HTR1B</i> , <i>HTR3B</i> , <i>HTR6</i> ; <i>CHRM1</i> , <i>CHRM2</i> , <i>CHRM4</i> ;	1.22e–19
GO:0007268	Химическая синаптическая передача	<i>HTR1A</i> , <i>HTR2A</i> , <i>HTR3A</i> , <i>HTR1B</i> , <i>HTR3B</i> , <i>HTR6</i> ; <i>CHRM1</i> , <i>CHRM2</i> , <i>CHRM4</i> ;	1.44e–11
GO:0007187	Сигнальный путь рецептора, связанный с G–белком, связанный с вторичным мессенджером циклических нуклеотидов	<i>HTR1A</i> , <i>HTR2A</i> , <i>HTR1B</i> , <i>HTR6</i> ; <i>CHRM1</i> , <i>CHRM2</i> , <i>CHRM4</i> ; <i>ADRA1A</i>	4.02e–11
GO:0007267	Межклеточная передача сигналов	<i>HTR1A</i> , <i>HTR2A</i> , <i>HTR3A</i> , <i>HTR1B</i> , <i>HTR3B</i> , <i>HTR6</i> ; <i>CHRM1</i> , <i>CHRM2</i> , <i>CHRM4</i> ; <i>ADRA1A</i>	3.83e–10
GO:0009719	Ответ на эндогенный раздражитель	<i>HTR1A</i> , <i>HTR2A</i> , <i>HTR3A</i> , <i>HTR1B</i> , <i>HTR3B</i> , <i>HTR6</i> ; <i>CHRM1</i> , <i>CHRM2</i> , <i>CHRM4</i> ; <i>ADRA1A</i>	3.62e–09

Примечание – GO:***** – классификатор в соответствии с принятой классификацией в базе Gene Ontology; FDR – значение уровня значимости с поправкой FDR в отношении аннотированных генов исследованного биологического пути.

Таблица 61 – Классификация молекулярных функций в соответствии с базой данных Gene Ontology

Классификатор	Молекулярная функция	Гены, задействованные в этой функции	FDR
GO:0008227	Активность аминного рецептора, связанного с G-белком	<i>HTR1A, HTR2A, HTR1B, HTR6; CHRM1, CHRM2, CHRM4; ADRA1A</i>	2.48E–16
GO:0030594	Активность рецептора нейротрансмиттера	<i>HTR1A, HTR2A, HTR3A, HTR1B, HTR3B, HTR6; CHRM1, CHRM2, CHRM4;</i>	2.48E–16
GO:0004993	Активность рецептора серотонина, связанная с G-белком	<i>HTR1A, HTR2A, HTR1B, HTR6; CHRM1, CHRM2, CHRM4;</i>	9.08E–15
GO:0004888	Активность трансмембранного сигнального рецептора	<i>HTR1A, HTR2A, HTR3A, HTR1B, HTR3B, HTR6; CHRM1, CHRM2, CHRM4; ADRA1A</i>	7.05E–10
GO:0051378	Связывание серотонина	<i>HTR1A, HTR2A, HTR3A, HTR1B</i>	1.39E–08

Примечание – GO:***** – классификатор в соответствии с принятой классификацией в базе Gene Ontology; FDR – значение уровня значимости с поправкой FDR в отношении аннотированных генов исследованной биологической функции.

В результате анализа сайтов связывания транскрипционных факторов, для ассоциированных полиморфных вариантов генов *HTR2A*, *HTR2C*, *CHRM2* и *ADRA1A* были получены результаты, представленные в таблице 62.

Как видно из результатов данного анализа, для изученных вариантов существуют сайты связывания, которые добавляются или же наоборот, исчезают, при однонуклеотидной замене.

Так для варианта rs1801412 гена *HTR2C* сайты связывания для транскрипционных факторов рецептора прогестерона А и рецептора прогестерона В, имеющиеся в последовательности с референсным аллелем, исчезают для последовательности с альтернативным аллелем. Сами по себе факторы транскрипции рецептора прогестерона А и В являются ядерными рецепторами, которые играют важную роль в регуляции экспрессии генов в ответ на гормон прогестерон. Рецептор прогестерона В (PRV) является членом семейства рецепторов стероидных гормонов, которое также включает рецепторы для эстрогенов, андрогенов и глюкокортикоидов. PRV экспрессируется в различных тканях, включая матку, грудь и яичники, и участвует в регуляции различных биологических процессов, включая пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток. PRV активируется путем связывания с прогестероном, который вызывает конформационные изменения, позволяющие PRV связы-

ваться со специфическими последовательностями ДНК, известными как элементы прогестеронового ответа (PRE), в промоторных областях целевых генов.

Таблица 62 – Результат анализа сайтов связывания факторов транскрипции

Ген. Полиморфизм	Последовательность	Аллели	Транскрипционные факторы
rs1928040. <i>HTR2A</i>	CTTCAGAGACAAA TTCTCATTCAAA <u>V</u> G TGAAATGATCTTC AGTTATGAGTG	С – референсный	GR-beta, C/EBPbeta
		Т – альтернативный	GR-beta, C/EBPbeta
rs1801412. <i>HTR2C</i>	ATAGCTTTTCACTT CTTAAGGACAG <u>V</u> G TTCAAATTCTGATT ATTACAACAA	Т – референсный	GR-beta, FOXP3, C/EBPbeta, TFII-I, IRF-2, PR B*, PR A*, AR*
		G – альтернативный	GR-beta, FOXP3, C/EBPbeta, TFII-I, IRF-2, RXR-alpha**, RAR-beta**, GR-alpha**
rs2061174. <i>CHRM2</i>	AGAAACCACATAG GAGCCTATTCTC <u>V</u> T GCATCAGGTCTGA GCTTTTGAGGG	Т – референсный	GR-alpha, C/EBPbeta, GR-beta
		С – альтернативный	GR-alpha, C/EBPbeta, GR-beta
rs1824024. <i>CHRM2</i>	CAAGTTTGAAAAA TTTGAGCATATG <u>V</u> C CCTCGGTATGGTCT CTCTGAGGCC	Т – референсный	C/EBPbeta, TFIID, GR-beta, AP-2alpha, YY1, TFII-I*
		G – альтернативный	C/EBPbeta, TFIID, GR-beta, AP-2alpha, YY1
rs2036108. <i>ADRA1A</i>	AAGACATTAGTGT TATTACAGATT <u>V</u> GAAACAGGCATGA GAGGCTAAGTAA	G – референсный	GR-alpha, AP-2alpha, XBP-1, GR-beta, HOXD9, HOXD10, PR B, PR A, STAT4*, c-Ets-1*
		A – альтернативный	GR-alpha, AP-2alpha, XBP-1, GR-beta, HOXD9, HOXD10, PR B, PR A

Примечание – V – показано место, где находится однонуклеотидный полиморфизм; * – транскрипционный фактор, который имеет сайт связывания на последовательности референсного аллеля, но пропадает при исследовании последовательности альтернативного аллеля; ** – сайт связывания транскрипционного фактора, который отсутствует на последовательности референсного аллеля, но появляется при исследовании последовательности альтернативного аллеля.

Аберрантная экспрессия или функция PRB связана с рядом заболеваний (Giangrande P.H., McDonnell D.P., 1999). PRA и PRB – это две изоформы рецептора прогестерона, которые возникают в результате альтернативного сплайсинга одного и того же гена. В PRA отсутствует специфический домен, обнаруженный в PRB, что влияет на его способность связываться с ДНК и регулировать экспрессию генов. PRA и PRB имеют различный характер экспрессии и функции в разных тканях, и соотношение PRA и PRB имеет важное значение для определения клеточного ответа на прогестерон. Учитывая

важную роль PRA и PRB в регуляции экспрессии генов и их потенциал в качестве терапевтической мишени, являются предметом постоянных исследований в области репродуктивной медицины. По литературным данным не было обнаружено каких-либо исследований в отношении данных факторов для ТД.

В то же время, при исследовании последовательности с альтернативным аллелем появляются сайты связывания таких транскрипционных факторов как RXR-alpha, RAR-beta, GR-alpha. GR-альфа, также известный как глюкокортикоидный рецептор альфа, – это белок, относящийся к суперсемейству ядерных рецепторов, являющихся факторами транскрипции. Он кодируется геном *NR3C1* и экспрессируется во многих тканях организма, включая мозг. GR-alpha активируется при связывании глюкокортикоидных гормонов, таких как кортизол, и играет важную роль в регуляции широкого спектра физиологических процессов, включая иммунную функцию, метаболизм и реакцию на стресс. Дисрегуляция функции GR-alpha связана с многочисленными заболеваниями, включая депрессию, тревогу и нарушения обмена веществ (Mahboub B. et al., 2022). RXR-α (Retinoid X receptor-alpha) – это ядерный рецептор, который играет важную роль в регуляции генов и липидного обмена. Этот белок является членом семейства ядерных рецепторов, которые связываются с ретиноидами, стероидами, гормонами щитовидной железы и другими молекулами для регуляции экспрессии генов. RXR-α образует гетеродимер с другими ядерными рецепторами, включая рецепторы для витамина D, ретиноидов, гормонов щитовидной железы и других, что позволяет ему участвовать в регуляции широкого спектра биологических процессов, включая липидный обмен, рост и развитие, а также иммунные функции. Мутации в гене *RXRA* могут приводить к различным заболеваниям, таким как ишемический инсульт, атеросклероз, диабет и различные виды рака (Philpott J. et al., 2022). RAR-beta (Retinoic Acid Receptor beta) – ядерный рецептор, играющий важную роль в регуляции экспрессии генов, особенно в ответ на ретиноевую кислоту (РА), производное витамина А. RAR-beta является членом семейства

рецепторов ретиноевой кислоты, которое также включает RAR-alpha и RAR-gamma. RAR-beta широко экспрессируется в различных тканях и органах, включая кожу, легкие, печень и кишечник. Он участвует в регуляции многих биологических процессов, включая дифференциацию клеток, эмбриональное развитие, зрение и иммунный ответ. Аберрантная экспрессия или дисфункция RAR-beta связана с целым рядом заболеваний и патологических состояний (Caron V. et al., 2023).

При исследовании последовательностей с референсным и альтернативным аллелями для варианта rs1824024 гена *CHRM2* было обнаружено, что имеющийся у референсного аллеля сайт транскрипционного фактора TFII-I пропадает при однонуклеотидной замене. TFII-I, также известный как фактор транскрипции II I, является фактором транскрипции, который играет важную роль в регуляции экспрессии генов. Он кодируется геном *GTF2I* и экспрессируется во многих тканях организма, включая мозг. TFII-I участвует в различных клеточных процессах, включая репарацию ДНК, регуляцию клеточного цикла и иммунную функцию. Кроме того, было показано, что он взаимодействует с другими транскрипционными факторами и коактиваторами, модулируя экспрессию определенных генов. Дисрегуляция функции TFII-I была связана с рядом заболеваний нарушения нейроразвития, одним из которых является синдром Вильямса (Roy A.L., 2021). Для данного фактора существует множество исследований и в отношении иммунных функций.

В отношении последовательностей варианта rs2036108 гена *ADRA1A* было обнаружено, что в последовательности с альтернативным аллелем теряются сайты таких транскрипционных факторов как STAT4 и c-Ets-1, которые присутствовали в последовательности с референсным аллелем. STAT4 (Signal Transducer and Activator of Transcription 4) – это фактор транскрипции, который играет важную роль в регуляции иммунных реакций. Он является членом семейства транскрипционных факторов STAT, в которое также входят STAT1, STAT2, STAT3 и STAT5. STAT4 экспрессируется преимущественно в иммунных клетках, включая Т-клетки, В-клетки, дендритные клет-

ки и естественные клетки-киллеры. Он активируется цитокинами, такими как интерлейкин-12 (IL-12) и интерфероны I типа, которые вырабатываются во время вирусных и бактериальных инфекций, и способствует дифференцировке и активации Th1 клеток, подмножества Т-клеток, которые играют ключевую роль в клеточно-опосредованном иммунном ответе. Аберрантная экспрессия или функция STAT4 была связана с несколькими аутоиммунными заболеваниями, включая ревматоидный артрит, системную красную волчанку и рассеянный склероз. Полиморфизмы STAT4 также связаны с восприимчивостью к инфекциям, таким как вирусы гепатита В и С. Учитывая его важную роль в регуляции иммунных реакций и потенциал в качестве терапевтической мишени, STAT4 является предметом постоянных исследований в таких областях, как аутоиммунные заболевания и инфекционные болезни (Yang C. et al., 2020). C-Ets-1 (cellular E26 transformation-specific-1) – это транскрипционный фактор, играющий важную роль в регуляции экспрессии генов. Он является членом семейства транскрипционных факторов ETS, в которое также входят ETS-2, PU.1, FLI-1 и другие. C-Ets-1 участвует в регуляции широкого спектра биологических процессов, включая клеточную пролиферацию, дифференцировку, миграцию и апоптоз. Он связывается со специфическими последовательностями ДНК, известными как ETS-связывающие сайты, в промоторных областях целевых генов и регулирует их экспрессию. Аберрантная экспрессия или функция с-Ets-1 связана с рядом заболеваний, включая аутоиммунные заболевания и воспаление (Lee T.L. et al., 2021).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данная диссертационная работа посвящена изучению генетических факторов, ассоциированных с развитием ТД у больных шизофренией европеоидного происхождения Сибирского региона. В изученной группе были охарактеризованы полиморфные варианты генов серотониновых, мускариновых и адренергических рецепторов, а также гаплотипическая структура регионов генома, включающих изученные SNP-маркеры.

Настоящее исследование было подготовлено и основано на следующих пунктах: для отбора генов и их аллельных вариантов проводилось исследование источников зарубежной и отечественной литературы, а также в каталоге опубликованных GWAS Национального института по исследованию генома человека (NHGRI-EBI, The NHGRI-EBI Catalog of human genome-wide association studies) и в базе по генетическим ассоциациям и эпидемиологии генома человека (HuGE Navigator, Public Health Genomics and Precision Health Knowledge Base); организация и создание генетической панели для мультиплексного анализа; проведён ассоциативный анализ для 54 SNP 12 генов с разделением групп по наличию–отсутствию ТД, её подтипов, а также с учётом положения исследуемых однонуклеотидных полиморфизмов в геноме.

Полученные результаты анализа частот вариантов у пациентов с шизофренией с ТД, европеоидного происхождения, набранных в Сибирском регионе, показали, что для большинства изученных полиморфных вариантов генов серотониновых, мускариновых и адренергических рецепторов частоты не отличаются от других европеоидных популяций. Имеющиеся отличия связаны с возможной ассоциированностью локуса с шизофренией. Эти данные важны для понимания генетической основы лекарственно–индуцированной ТД при шизофрении и ее связи с рассматриваемыми генами, поскольку они показывают, что вариации в этих генах не являются специфичными для данной популяции.

В результате ассоциативного анализа между группами пациентов с шизофренией с ТД и без неё были показаны статистически значимые различия

для следующих полиморфных вариантов: rs1928040 гена *HTR2A*, варианта rs1801412 гена *HTR2C* в группе женщин, rs12858300 гена *HTR2C*, rs1824024 гена *CHRM2*, rs2036108 гена *ADRA1A*. Также генотип CC rs2061174 гена *CHRM2* связан со снижением риска развития ТД у больных шизофренией.

Проведение анализа гаплотипов исследуемых генов в отношении ассоциированности с ТД выявило следующие результаты: гаплотип СТТТААСС гена *HTR2A* ассоциирован с ТД и предрасполагает к её возникновению; гаплотип АС гена *ADRA1A* повышает риск развития ТД.

ТД делится на подтипы: орофациальный тип и лимботранкальный тип. Ввиду особенностей постановки диагноза и уточнения типа, в настоящем исследовании были выделены орофациальный и смешанный тип. Смешанный тип ТД был выделен на основе синдромального подхода. При исследовании группы пациентов с орофациальным типом ТД были обнаружены следующие статистически значимые различия для аллельных вариантов: rs1928040 гена *HTR2A*, rs1801412 гена *HTR2C* в группе женщин, rs2061174 и rs1824024 гена *CHRM2*.

При сравнении групп пациентов с шизофренией с ТД смешанного типа и без ТД было выявлено, что для варианта rs2036108 гена *ADRA1A* носительство генотипа АА и аллеля А повышают риск развития смешанного типа ТД.

При сравнении групп пациентов с орофациальным типом и смешанным типом ТД была выявлена ассоциация для полиморфного варианта rs2036108 гена адренергического рецептора *ADRA1A* и было показано, что носительство аллеля А повышает риск развития ТД смешанного типа.

Чтобы произвести построение математической модели для прогнозирования риска ТД у пациентов с шизофренией данные были предварительно подготовлены, затем была построена логистическая регрессия с включением ковариат, произведена диагностика модели и вычислены необходимые показатели точности предсказания, чувствительности и специфичности. В результате наилучших показателей удалось достичь при построении модели, включающей как генетические, так и негенетические ковариаты. Полученная мо-

дель демонстрирует высокую специфичность, что означает ее способность с высокой точностью идентифицировать отсутствие риска развития ТД. Однако, несмотря на это, модель не обладает достаточной чувствительностью и производительностью, чтобы достоверно предсказывать риск развития ТД.

Аннотация биологических путей и молекулярных механизмов исследуемых генов возможна благодаря множеству открытых биоинформатических инструментов с обширными базами данных, такими как STRING, GO, Expression Atlas и PROMO. Использование такого комбинаторного подхода при анализе генов и белков позволило выявить связи, которые не могли быть обнаружены при использовании только ассоциативного анализа, ориентированного на отдельные SNP-маркеры. При анализе биологических процессов выявлено, что исследуемые гены задействованы в сигнальных путях серотониновых рецепторов, межклеточной передаче сигналов, участие в ответе на эндогенные раздражители, а также задействованы в сигнальном пути рецептора, связанного с G-белком, который связан со вторичным мессенджером циклических нуклеотидов. При исследовании белков, кодируемых выбранными генами, было выяснено, что они объединяются в общую сеть, в которой можно выделить два кластера, связанных между собой через белок, кодируемый геном *HTR3A*. Данный белок играет важную роль в передаче нервных импульсов в центральной и периферической нервной системах. Некоторые научные исследования связывают изменения в гене *HTR3A* с различными психическими расстройствами, включая шизофрению, депрессию и тревожные расстройства. Более того, некоторые генетические варианты *HTR3A* могут влиять на индивидуальную чувствительность к лекарственным препаратам. Это же подтверждается и тем фактом, что аннотированные молекулярные функции исследуемого набора генов связаны с G-белками, трансмембранными сигнальными рецепторами и связыванием серотонина.

Оценка регуляторного потенциала статистически значимых одонуклеотидных полиморфизмов посредством анализа их последовательностей для референсного и альтернативного аллелей показала, что приобретаемые или

утрачиваемые сайты связывания транскрипционных факторов могут иметь значимый вклад в патогенез ТД и шизофрении. Так, транскрипционные факторы, в основном, относятся к ядерным рецепторам, экспрессируются во множестве тканей, включая мозг. Несмотря на то, что исследований в отношении ТД при шизофрении нет, они активно исследуются как потенциальные мишени в регенеративной медицине.

На основании литературных данных и полученных собственных результатов была построена гипотетическая схема, отражающая участие факторов риска и фармакогенетических особенностей в формировании ТД при шизофрении на фоне длительной антипсихотической терапии (рис. 13).

Антипсихотик-индуцированная ТД у больных шизофренией имеет многофакторную и сложную природу. Частота встречаемости ТД неоднородна в зависимости от региона мира и этнической принадлежности.

Терапевтический эффект и нежелательные побочные реакции антипсихотических препаратов, или их метаболитов, основаны на связи с их потенциальными мишенями в ЦНС, главным образом с дофаминовыми и серотониновыми рецепторами. К рецепторам нейротрансмиттеров (адренергическим, гистаминовым, глутаматным, дофаминовым, мускариновым и серотониновым) антипсихотики также имеют аффинитет.

Анализ ряда клинических и фармакологических показателей заболевания, а также половозрастных характеристик выявил, что группа пациентов с ТД характеризуется более старшим возрастом и большей длительностью заболевания, что позволяет нам рассматривать данные показатели в качестве факторов риска. Устойчивым фактором риска, подтверждённым и в нашем исследовании является возраст (Caroff S.N. et al., 2020).

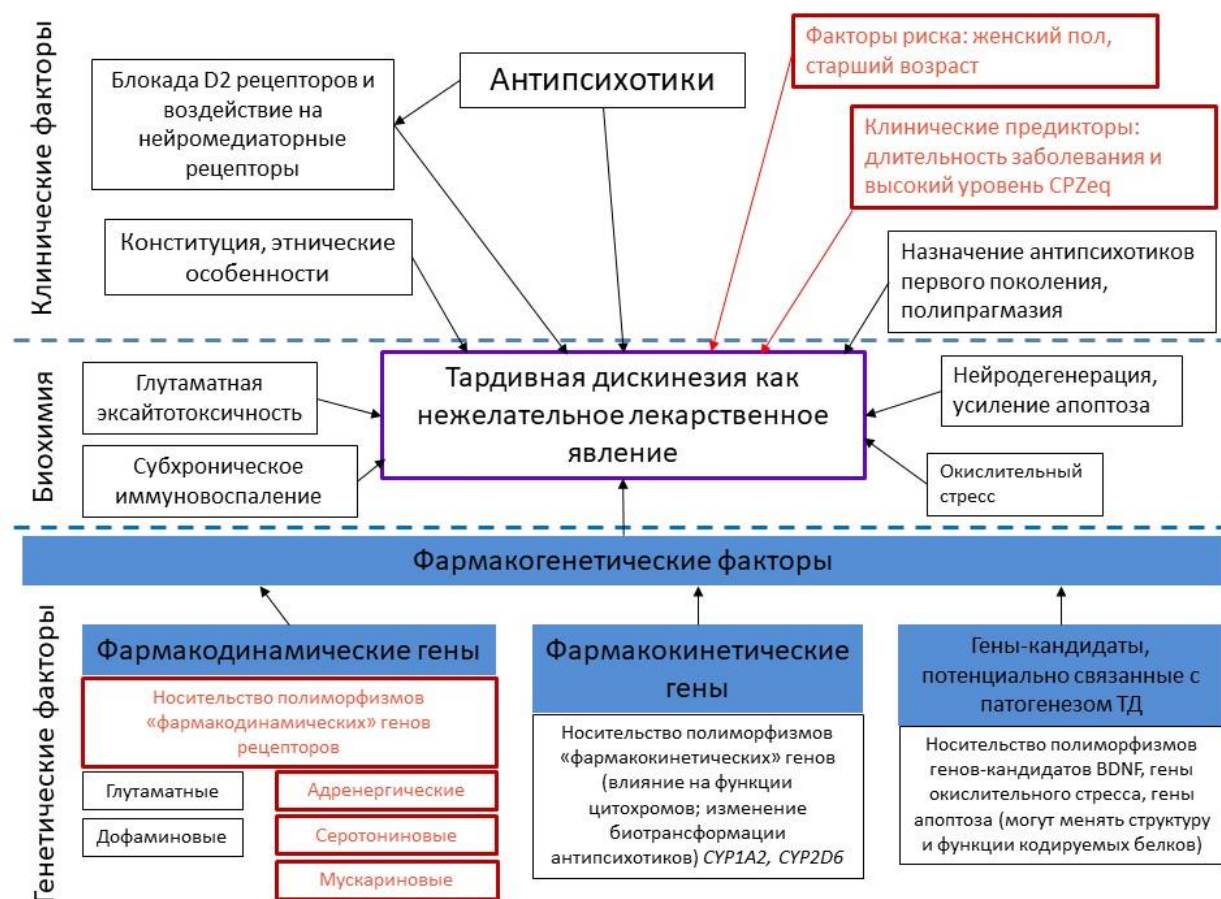


Рисунок 13 – Гипотетическая схема, отражающая участие факторов риска, и фармакогенетических особенностей в формировании ТД при шизофрении на фоне длительной антипсихотической терапии. Примечание – в блоках, обведенных красными границами, представлены результаты собственных исследований.

Еще из одним из потенциальных факторов риска, о котором пишут большинство авторов подобных фармакогенетических, а также клинических исследований, следует отнести женский пол (Tenback D.E., van Harten P.N., van Os J., 2009; Correll C.U., Kane J.M., Citrome L.L., 2017; Solmi M., Pigato G., Kane J.M., Correll C.U., 2018; Frei K., 2019; Patel R.S., Mansuri Z., Chopra A., 2019; Saklad S.R., 2020). Однако имеются абсолютно противоположные данные в отношении мужского пола. Такие экстрапирамидные проявления как ТД регистрировались у мужчин, получающих антипсихотическую терапию в 2.12 раза чаще чем у женщин (Asif U., Saleem Z., Yousaf M., 2018).

Пациенты с ТД имели большую антипсихотическую нагрузку, выраженную в хлорпромазиновом эквиваленте, и в фармакотерапии преобладало

назначение конвенциональных антипсихотиков и комбинированное назначение препаратов различных классов.

Существует целый ряд гипотез развития ТД, в частности гипотезы постулирующие нейродегенеративную природу, вызванную повышенной нейрональной гибелью в следствии глутаматной эксайтотоксичности, активации окислительного стресса, нейроиммуновоспаления и других нейродеструктивных процессов.

Генетическая составляющая вносит существенный вклад в развитие неблагоприятных реакций организма человека на лекарственные соединения (Сычев Д.А. и др., 2006; Кукес В.Г. и др., 2007; Насырова Р.Ф. и др., 2015; Федоренко О.Ю. и др., 2017; Иванова С.А. и др., 2018; Кибитов А.О. и др., 2018, 2020). Патогенез ТД и экстрапирамидных двигательных расстройств недостаточно изучен, однако, в соответствии с исследованиями, хорошо продемонстрирована роль генетических факторов (Иванова С.А. и др., 2015; Ward K.M., Citrome L., 2018; Loonen A.J.M, Wilffert B., Ivanova S.A., 2019; Ayuagari R. et al., 2020; Vaiman E.E., Shnayder N.A., Novitsky M.A. et al., 2021). Литературные данные демонстрируют их несомненное значение в развитии и течении ТД (Lee H.J., Kang S.G., 2011; Frei K., 2019; Islam F. et al., 2021).

В проведенном исследовании впервые показано, что полиморфизм генов серотониновых, мускариновых и адренергических рецепторов *HTR2A*, *CHRM2* и *ADRA1A* у больных шизофренией влияет на риск развития лекарственно-индуцированной ТД общего типа, а также орофациального и смешанного подтипов.

Резюмируя описание гипотетических механизмов, можно сделать заключение, что формирование ТД у больных шизофренией на фоне антипсихотической терапии представляет собой совокупность целого ряда факторов риска, социо-демографических, клинических, фармакотерапевтических особенностей с участием широкого спектра нейродеструктивных процессов и вовлеченностью генетических компонентов ответа на антипсихотическую терапию.

На основании полученных результатов можно сформулировать **рекомендации** по итогам выполненного исследования:

1. Использовать персонализированный подход при выборе психофармакотерапевтической тактики: при прогнозируемом риске развития ТД у больных шизофренией отдавать предпочтение антипсихотикам второго поколения (клозапин, оланзапин и др.).

2. При определении фармакотерапевтической тактики в отношении больных шизофренией использовать математическую прогностическую модель с высоким потенциалом предсказания негативного риска, включающей генетические и негенетические факторы для назначения высокоэффективных антипсихотических препаратов, независимо от их потенциального влияния на двигательные расстройства.

3. Проведение в клинической психиатрической практике мониторинга по AIMS у пациентов, принимающих антипсихотики с использованием адекватных терапевтических дозировок и предпочтения монотерапии антипсихотиками с целью профилактики развития tardive dyskinesia.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Тема будет разработана для остальных расстройств шизофренического спектра и при других психических расстройствах, в случаях применения антипсихотической терапии.

Дальнейшее выявление комплекса фармакогенетических маркеров предоставляет обширные возможности для проведения различных корреляционных и факторных исследований с целью уточнения патогенетических механизмов и закономерностей формирования ТД, разработку алгоритма поддержки принятия врачебных решений и поиска новых терапевтических мишеней.

ВЫВОДЫ

1. Частоты изученных полиморфных вариантов генов серотониновых, мускариновых и адренергических рецепторов у больных шизофренией европеоидного происхождения Сибирского региона, и гаплотипическая структура регионов генома, включающих изученные SNP-маркеры, не отличается от других европеоидных популяций.
2. С тардивной дискинезией у больных шизофренией ассоциированы SNP-маркеры и гаплотипы генов, кодирующих серотониновые (*HTR2A*, *HTR2C*) мускариновые (*CHRM2*) и адренергические (*ADRA1A*) рецепторы: – повышают риск развития аллель Т и генотип ТТ rs1928040 гена *HTR2A*, аллель С rs12858300 гена *HTR2C* у женщин, аллель А и генотип АА rs2036108 гена *ADRA1A*; – снижают риск развития аллель Т и генотип ТТ rs1801412 гена *HTR2C* у женщин, генотипы GG и CC rs1824024 и rs2061174 гена *CHRM2*.
3. К развитию орофациальной формы тардивной дискинезии предрасполагает аллель Т rs1928040 гена *HTR2A*; снижают риск развития аллель Т и генотип ТТ rs1801412 гена *HTR2C* у женщин, генотипы GG и CC rs1824024 и rs2061174 гена *CHRM2*.
4. Белки исследованных генов объединены в общую сеть с выделением кластера, содержащего гены мускариновых рецепторов и кластера, содержащего гены серотониновых рецепторов, аннотацией биологических путей (межклеточная передача, ответ на эндогенный раздражитель, сигнальный путь рецептора серотонина, сигнальный путь рецептора, связанный с G-белком) и молекулярных функций (активность рецептора нейротрансмиттера, активность аминного рецептора и рецептора серотонина, связанных с G-белком, активность трансмембранного сигнального рецептора и связывание серотонина).
5. Построенная предиктивная модель на основе логистической регрессии, включающая пол, возраст, длительность заболевания, аллельные варианты rs2061174 гена *CHRM2*, rs1928040 гена *HTR2A*, rs6313 гена *HTR2A* и

rs2036108 гена *ADRA1A*, обладает высоким потенциалом предсказания протекания шизофрении без развития тардивной дискинезии.

6. Вариант rs1801412 гена *HTR2C* при анализе последовательности с референсным и альтернативным аллелями теряет сайты связывания таких транскрипционных факторов как PR A, PR B, AR, однако приобретает сайты связывания для факторов RXR-alpha, RAR-beta, GR-alpha; вариант rs1824024 гена *CHRM2* утрачивает сайт связывания транскрипционного фактора TFII-I при однонуклеотидной замене; вариант rs2036108 гена *ADRA1A* утрачивает сайты связывания для факторов транскрипции STAT4, c-Ets-1.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

AIMS – Шкала патологических непреднамеренных движений (Abnormal Involuntary Movement Scale)

95% CI – 95% доверительный интервал (confidence interval)

CPZeq – хлорпромазиновый эквивалент (chlorpromazine equivalent)

DSM-IV – диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам четвертого издания (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders IV)

OR – отношение шансов (odds ratio)

SNP – однонуклеотидный полиморфизм (single nucleotide polymorphism)

TRIS – трис(гидроксиметил)аминометан (N-tris(hydroxymethyl)-aminomethane)

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ИМТ – индекс массы тела

КСТК – кортико-стриарно-таламо-кортикальный

МКБ-10 – международная классификация болезней 10-го пересмотра

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ТД – тардивная дискинезия

ЦНС – центральная нервная система

ЭДТА – этилендиаминтетраацетат

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ связи генетических факторов с риском развития шизофрении / А.А. Шмакова, Е.В. Семина, Е.А. Нейфельд, Б.Д. Цыганков, М.Н. Карагяур // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2023. – Т. 123, № 2. – С. 26–36.
2. Ассоциация полиморфизма ANKK1 с шизофренией: отрицательные результаты генетического исследования. / О.Ю. Федоренко, Д.З. Падерина, И.В. Пожидаев., Бойко А.С., Е.Г. Корнетова, Н.А. Бохан, С.А. Иванова // Медицинская генетика. – 2020. – Т. 19, № 2 (211). – С. 11–16.
3. Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике) / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – 1080 с.
4. Биопсихосоциальные основы и адаптационно-компенсаторные механизмы шизофрении в регионе Сибири / А.В. Семке, Т.П. Ветлугина, С.А. Иванова, Л.Д. Рахмазова, Е.В. Гуткевич, О.А. Лобачева, Е.Г. Корнетова // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2009. – №. 5. – С. 15–20.
5. Бойко, А. С. Клинико-биологические особенности тардивной дискинезии у больных шизофренией на фоне длительной антипсихотической терапии: Автореф. дисс. на соискание учёной степени к.мед.н. Томск, 2016. 22 с.
6. Бойко, А.С. Окислительный стресс и глутаматергическая эксайтотоксичность в развитии лекарственно-индуцированной тардивной дискинезии / А.С. Бойко // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10–6. – С. 1220–1226.
7. Быков, Ю.В. Тардивные (поздние) двигательные расстройства как тяжелое осложнение психофармакотерапии. Часть II – патофизиология / Ю.В. Быков, Р.А. Беккер // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2023. – Т. 25, № 1. – С. 6–25.
8. Быков, Ю.В. Тардивные (поздние) двигательные расстройства как тяжёлое осложнение психофармакотерапии. Часть I – История, клиника, диагностика / Ю.В. Быков, Р.А. Беккер // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2022. – Т. 24, № 3. – С. 5–19.
9. Ветлугина, Т.П. Иммунопатология при шизофрении: итоги исследования в НИИ психического здоровья Томского НИМЦ / Т.П. Ветлугина // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2020. – № 4(109). – С. 5-14.
10. Влияние экстрапирамидных антипсихотик–индуцированных нарушений на комплаенс пациента с шизофренией (клинический случай) / Е.Г. Рахим, Е.Г. Корнетова, А.А. Гончарова, А.Н. Корнетов, А.В. Семке // Бюллетень сибирской медицины. – 2021. – Т. 20, №4. – С. 211–217.

11. Воронов, А.И. Три порочных круга патогенеза шизофрении (новые принципы лечения шизофрении, основанные на новом понимании её патогенеза) / А.И. Воронов, Я.А. Савотин // Академический журнал Западной Сибири. – 2021. – Т. 17, № 2(91). – С. 29–33.
12. Галкин, С.А. Электроэнцефалографическое обследование больных шизофренией с тардивной дискинезией / С.А. Галкин, Е.Г. Корнетова, Н.А. Бохан // Социальная и клиническая психиатрия. – 2023. – Т. 33, №3. – С. 31–35.
13. Гены-кандидаты, участвующие в развитии антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии у пациентов с шизофренией / Е.Э. Вайман, Н.А. Шнайдер, Н.Г. Незнанов, Р.Ф. Насырова // Нервно-мышечные болезни. 2020;10(3):10-26. DOI 10.17650/2222-8721-2020-10-3-10-26.
14. Голимбет, В.Е. Иммуногенетика шизофрении в свете современных геномных исследований / В.Е. Голимбет // Психиатрия. – 2023. – Т. 21, №5. – С. 40-46.
15. Голимбет, В.Е. Молекулярно-генетический и иммунологический аспекты формирования психопатологических симптомов при шизофрении / В.Е. Голимбет, Т.П. Ключник // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022;122(10):66–71.
16. Диагностика и лечение психических и наркологических расстройств: современные подходы: Сборник методических рекомендаций / сост. Н.В. Семенова, под общ. ред. Н.Г. Незнанова. – СПб.: Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2018. – 448 с.
17. Залялова, З.А. Тардивная дискинезия. / З.А. Залялова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2023. – Т. 123, №7. – С.25–31.
18. Захаров, Д.В. Поздние (тардивные) нейролептик-индуцированные дискинезии / Д.В. Захаров, Ю.В. Буряк, В.А. Михайлов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – Т. 122, № 1. – С. 31–35.
19. Иванов, М. В. Антипсихотики / М. В. Иванов / Рациональная фармакотерапия в психиатрической практике. Руководство для практикующих врачей // под общ. ред. Ю.А. Александровского, Н.Г. Незнанова. – М.: Литтерра, 2014. – С. 142-175.
20. Иванова, С.А. Фармакогенетика антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии у больных шизофренией / С.А. Иванова // Психическое здоровье. 2018;(4):19–21. DOI: 10.25557/2074-014X.2018.04.19-21.
21. Изменение некоторых провоспалительных хемокинов, цитокинов и показателей нейродеструкции в крови у пациентов с первым эпизодом шизофрении при терапии антипсихотиками / А.В. Сахаров, И.В. Мындускин, П.П. Терешков [и др.] // Российский психиатрический журнал. – 2021. – № 4. – С. 61-67.

22. Иммуноэндокринные нарушения у больных шизофренией в процессе антипсихотической терапии / О.А. Лобачева, Т.П. Ветлугина, Е.Г. Корнетова, А.В. Семке // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т. 13, № 2-1(22). – С. 374-376.
23. Исследование ассоциации полиморфизма гена SLC1A2 с типом течения шизофрении / Е.Г. Полтавская, Е.Г. Корнетова, В.И. Герасимова, А.В. Бочарова, С.А. Иванова, О.Ю. Федоренко // Медицинская генетика. – 2022. – Т. 21, № 8. – С. 27–30.
24. Кибитов, А.О. Фармакогенетика в психиатрии: ожидания, реальность и дорожная карта / А.О. Кибитов // Психическое здоровье. – 2018. – Т. 16. – № 4 (143). – С. 27–30.
25. Клиническая фармакогенетика системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств: дань моде или прикладное направление? / Д.А. Сычев, И.В. Игнатъев, Н.А. Гасанов, В.Г. Кукес // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2006. – № 4(26). – С. 21-26.
26. Клинические и социальные факторы риска тардивной дискинезии у пациентов с шизофренией в процессе лечения антипсихотиками / Е.Г. Корнетова, А.В. Семке, Е.Г. Дмитриева, Ю.Н. Бородюк, А.С. Бойко // Бюллетень сибирской медицины. – 2015. – Т. 14, №1. – С. 32–39.
27. Лекарственная тардивная дискинезия / Т.М. Остроумова, В.А. Толмачева, О.Д. Остроумова, В.А. Парфенов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – Т. 12, № 1. – С. 81–86.
28. Малин, Д.И. Синдром удлиненного интервала QT при применении антипсихотических и антидепрессивных препаратов / Д.И. Малин, П.В. Рывкин, Д.Р. Булатова // Современная терапия психических расстройств. – 2023. – № 2. – С. 48–56.
29. Медведев, В.Э. Комплексная терапия шизофрении: проблемы и решения / В.Э. Медведев // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2023. – Т. 25, № 5. – С. 29–42.
30. Насырова, Р.Ф. Введение в психофармакогенетику / Р.Ф. Насырова, М.В. Иванов, Н.Г. Незнанов. – СПб.: Издательский центр СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева. – 2015. – 272 с.
31. Нейробиология шизофрении и клинико-психопатологические корреляты (к построению клинико-биологической модели) / Т.П. Ключник, А.Б. Смулевич, С.А. Зозуля, Е.И. Воронова // Психиатрия. – 2021. – Т. 19, №1. – С. 6-15.
32. Нейроиммунные аспекты шизофрении с выраженными негативными симптомами: новые маркеры диагностики фенотипов болезни / И.К. Малашенкова, В.Л. Ушаков, Н.В. Захарова, С.А. Крынский, Д.П. Огурцов, Н.А. Хайлов, Е.И. Чекулаева, А.Ю. Ратушный, С.И. Карташов, Г.П. Ко-

- стюк, Н.А. Дидковский // Современные технологии в медицине. – 2021. – Т. 13, № 6. – С. 24-35.
33. Никитина, А.Ю. Современные подходы к предупреждению и лечению лекарственных дискинезий / А.Ю. Никитина, О.С. Левин // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2021. – № 1–2. – С. 27–35.
 34. Принципы и методы биохимии и молекулярной биологии / ред. К. Уилсон и Дж. Уолкер; пер. с англ. – 2-е изд. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015. – 848 с.
 35. Психиатрическая помощь больным шизофренией: Клиническое руководство / В.Н. Краснов, И.Я. Гурович, С.Н. Мосолов, А.Б. Шмуклер. – М.: Медпрактика-М, 2007. – 260 с.
 36. Расстройства шизофренического спектра: клинико-эпидемиологические аспекты / Г.П. Костюк, М.А. Солошенко, Л.А. Бурыгина, С.А. Голубев / 2-е изд., испр. и доп. – Москва: КДУ, Добросвет, 2023. – 128 с.
 37. Роль полиморфизма гена дофаминавого 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 // Социальная и клиническая психиатрия. – 2015. – Т. 25., № 1. – С. 5–9.
 38. Руководство по психиатрии / А.С. Тиганов, А.В. Снежневский, Д.Д. Орловская [и др.] / под ред. А.С. Тиганова. – М.: Медицина, 1999. – 712 с.
 39. Сиволап, Ю.П. Антипсихотики: лечение шизофрении и другие терапевтические возможности / Ю.П. Сиволап // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 10. – С. 74–78.
 40. Смулевич, А.Б. Шизофрения или группа эндогенных заболеваний? История и современность / А.Б. Смулевич // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – №115 (8). – С. 4–12.
 41. Современные достижения и направления перспективного развития генетики и фармакогенетики психических заболеваний / А.О. Кибитов, Г.В. Рукавишников, Г.Э. Мазо, Е.М. Крупницкий // Социальная и клиническая психиатрия. – 2020. – Т. 30, № 3. – С. 100–112.
 42. Современный взгляд на вопросы фармакогеномики антипсихотических препаратов в терапии шизофрении : Учебное пособие / А.Э. Гареева, Л.У. Джемилева, И.Ф. Тимербулатов [и др.]. – Уфа : Башкирский государственный медицинский университет, 2021. – 80 с.
 43. Сычев, Д.А. Клинико-фармакологические технологии персонализированной медицины: что сейчас и что будет? / Д.А. Сычев // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2019. – №4-1. – С. 24–25.

44. Сюняков, Т.С. Антипсихотики / Т.С. Сюняков // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2021. – Т. 23, № 3. – С. 4–15.
45. Тардивная дискинезия у больных шизофренией: клиника и факторы риска / Е.Г. Корнетова, А.С. Бойко, Ю.Н. Бородюк, А.В. Семке. – Томск, Издательство: Новые печатные технологии. – 2014. – 106 с.
46. Тардивная дискинезия: успехи современной фармакогенетики / О.Ю. Федоренко, С.А. Иванова, А.В. Семке, Н.А. Бохан // Современная терапия психических расстройств. 2017;(1):22-28.
47. Фармакогенетика антипсихотик-индуцированных экстрапирамидных расстройств / Н.А. Шнайдер, Е.Э. Вайман, Н.Г. Незнанов, Р.Ф. Насырова. – СПб.: «Издательство ДЕАН», 2022. – 288 с.
48. Фармакогенетика системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств: от теории к практике / В.Г. Кукес, Д.А. Сычев, Г.В. Раменская, И.В. Игнатъев // Биомедицина. – 2007. – №1(1). – С. 29–47.
49. Фармакогенетика тардивной дискинезии / С.А. Иванова, О.Ю. Федоренко, Н.А. Бохан, А. Лунен. – Томск: Изд-во «Новые печатные технологии», 2015. – 120 с.
50. Фармакогенетический подход к оценке риска развития индуцированных антипсихотиками экстрапирамидных нарушений / К.А. Кирничная, Д.Н. Сосин, М.В. Иванов, В.А. Михайлов, Д.В. Иващенко, Е.Е. Ершов, А.Е. Тараскина, Р.Ф. Насырова, Е.М. Крупицкий // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015;115(4-1):113-125.
51. Федоренко, О.Ю. Роль полиморфизма генов дофаминовой и глутаматной систем в клинической гетерогенности шизофрении и развитии антипсихотик-индуцированных побочных эффектов. / О.Ю. Федоренко, С.А. Иванова, Е.Г. Корнетова // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2023. – № 1 (118). – С. 5–13.
52. Хритинин, Д.Ф. Лечебно-реабилитационный потенциал больных шизофренией и их семей / Д.Ф. Хритинин, Д.С. Петров // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – №112 (5). – С. 70-76.
53. Цыганков, Б.Д. Современные и классические антипсихотические препараты: сравнительный анализ эффективности и безопасности / Б.Д. Цыганков, Э.Г. Агасарян // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2006. – №8 (6). – С. 31-37.
54. Чернуха, Т.Н. Орофациальные двигательные расстройства: подходы к диагностике и лечению / Т.Н. Чернуха, С.А. Лихачев, С.А. Навоша // Медицинские новости. – 2016. – № 1. – С. 9–12.
55. Шизофрения: биопсихосоциальная модель и конституционально-биологический подход / Е.Г. Корнетова, А.В. Семке, А.Н. Корнетов, С.А. Иванова, О.А. Лобачева, К.А. Семенюк, А.С. Бойко, Н.А. Бохан. – Томск: Изд-во «Интегральный Переплет», 2018. – 174 с.

56. Шмуклер, А.Б. Шизофрения: отдельная нозологическая единица или группа заболеваний? / А.Б. Шмуклер // Социальная и клиническая психиатрия. – 2021. – Т. 31, № 4. – С. 103–107.
57. Шмуклер, А.Б. Эволюция подходов к диагностике шизофрении: от Э. Крепелина к МКБ–11 / А.Б. Шмуклер // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2021. – Т. 23, № 4. – С. 4–8.
58. A genome-wide association study identifies a gene network associated with paranoid schizophrenia and antipsychotics-induced tardive dyskinesia / A. Levchenko, A. Kanapin, A. Samsonova, O.Y. Fedorenko, E.G. Kornetova, T. Nurgaliev, G.E. Mazo, A.V. Semke, A.O. Kibitov, N.A. Bokhan, R.R. Gainetdinov, S.A. Ivanova // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. – 2021. – Vol. 105. – P. 110–134.
59. A new synthetic ultrasound-assisted method for dibenzopines / J. Jaśkowska, A.K. Drabczyk, D. Kułaga, P. Zaręba, Z. Majka, P. Jodłowski // Heliyon. – 2023. – Vol.9, №7. – e18319.
60. Aberrant alternative splicing of *HTR2A* exon II in peripheral blood lymphocytes of drug-naïve schizophrenic patients / M.N. Grunina, M.A. Belinskaia, A.S. Zhuravlev, R.F. Nasyrova, E.M. Krupitsky, A.E. Taraskina, A.M. Zabolotina // Heliyon. – 2020. – Vol. 6, №12. – e05809.
61. Age at onset of mental disorders worldwide: large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies / M. Solmi, J. Radua, M. Olivola, E. Croce, L. Soardo, G. Salazar de Pablo, J. Il Shin, J.B. Kirkbride, P. Jones, J.H. Kim, J.Y. Kim, A.F. Carvalho, M.V. Seeman, C.U. Correll, P. Fusar-Poli // Mol. Psychiatry. – 2022. – Vol.27, №1. – P.281–295.
62. Altamura, A.C. Prevalence and risk factors for tardive dyskinesia: a study in an Italian population of chronic schizophrenics / A.C. Altamura, R. Cavallaro, M.G. Regazzetti // Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. – 1990. – Vol. 240. – P. 9–12.
63. Alzheimer's Disease Genetics Consortium. Discovery of gene–gene interactions across multiple independent data sets of late onset Alzheimer disease from the Alzheimer Disease Genetics Consortium / T.J. Hohman, W.S. Bush, L. Jiang, K.D. Brown-Gentry, E.S. Torstenson [et al.] // Neurobiol. Aging. – 2016. – Vol. 38. – P.141–150.
64. Amato, D. Dopamine, the antipsychotic molecule: A perspective on mechanisms underlying antipsychotic response variability / D. Amato, A.C. Vernon, F. Papaleo // Neurosci. Biobehav. Rev. – 2018. – Vol. 85. – P. 146–159.
65. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Arlington, VA: American Psychiatric Association. – 2013.
66. An investigation of the $\alpha 1A$ adrenergic receptor gene and antipsychotic-induced side effects / P.A. Saiz, M.T. Susce, D.A. Clark, R.W. Kerwin, P.

- Molero, M.J. Arranz, J. de Leon // *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* – 2008. – Vol. 23. – P. 107–114.
67. Andreassen, O.A. GM1 ganglioside attenuates the development of vacuous chewing movements induced by long-term haloperidol treatment of rats / O.A. Andreassen, H.A. Jorgensen // *Psychopharmacology.* – 1994. – Vol. 116. – P. 517–522.
 68. Andreassen, O.A. Neurotoxicity associated with neuroleptic-induced oraldyskinesias in rats. Implications for tardive dyskinesia / O.A. Andreassen, H.A. Jorgensen // *Prog. Neurobiol.* – 2000. – Vol. 61. – P. 525–541.
 69. Antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects in first episode psychosis: a systematic review of head-head comparisons / P.M. Haddad, A. Das, S. Keyhani, I.B. Chaudhry // *J. Psychopharmacol.* – 2012. – Vol. 26, 5 Suppl. – P. 15–26.
 70. Antipsychotic-induced movement disorders in long-stay psychiatric patients and 45 tag SNPs in 7 candidate genes: a prospective study / P.R. Bakker, A.F. Al Hadithy, N. Amin, C.M. van Duijn, J. van Os, P.N. van Harten // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, № 12. – e50970.
 71. Apicella, P. The role of the intrinsic cholinergic system of the striatum: what have we learned from TAN recordings in behaving animals / P. Apicella // *Neuroscience.* – 2017. – Vol. 360. – P. 81–94.
 72. Apolipoprotein serum levels related to metabolic syndrome in patients with schizophrenia / A.S. Boiko, I.A. Mednova, E.G. Kornetova, A.V. Semke, N.A. Bokhan, A.J.M. Loonen, S.A. Ivanova // *Heliyon.* – 2019. – Vol. 5, № 7. – e02033.
 73. Association between DBH 19bp insertion/deletion polymorphism and cognition in schizophrenia with and without tardive dyskinesia / L. Hui, M. Han, G.Z. Yin, Y. Zhang, X.F. Huang, Z.K. Qian, W.G. Gu, X.C. Gu, X.M. Zhu, J.C. Soares, Y. Ning, Y. Zheng, X.D. Du, X.Y. Zhang // *Schizophr. Res.* – 2017. – Vol. 182. – P. 104–109.
 74. Association between DRD2 and ANKK1 polymorphisms with the deficit syndrome in schizophrenia / A. Michalczyk, J. Pełka-Wysiecka, J. Kucharska-Mazur, M. Wroński, B. Misiak, J. Samochowiec // *Ann. Gen. Psychiatry.* – 2020. – Vol. 19. – P. 39.
 75. Association between the serotonin 2A receptor gene and tardive dyskinesia in chronic schizophrenia / R.H. Segman, U. Heresco-Levy, B. Finkel, T. Goltser, R. Shalem, M. Schlafman, A. Dorevitch, A. Yakir, D. Greenberg, A. Lerner, B. Lerer // *Mol Psychiatry.* – 2001. – Vol. 6, № 2. – P. 225–229.
 76. Association between the serotonin 2C receptor gene and tardive dyskinesia in chronic schizophrenia: additive contribution of 5-HT_{2C}ser and DRD3gly alleles to susceptibility / R.H. Segman, U. Heresco-Levy, B. Finkel, R. Inbar, T. Neeman, M. Schlafman, A. Dorevitch, A. Yakir, A. Lerner, T. Goltser, A.

- Shelevoy, B. Lerer // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2000. – Vol.152, № 4. – P.408–413.
77. Association of antipsychotic treatment switching in patients with schizophrenia, bipolar, and major depressive disorders / R. Ayyagari, D. Thomason, F. Mu, M. Philbin, B. Carroll // *J. Med. Econ.* – 2020. – Vol. 23, № 2. – P. 204–212.
 78. Association of Candidate Single Nucleotide Polymorphisms Related to Candidate Genes in Patients With Schizophrenia / S.S. Karimian, M.T. Akbari, S.S. Sadr, G. Javadi // *Basic Clin. Neurosci.* – 2020. – Vol. 11, №5. – P. 595–608.
 79. Association of cholinergic muscarinic 2 receptor gene polymorphisms with learning aptitude among medical and fine arts students / P. Thongket, C. Pleansiri, W. Thurakitwannakarn, W. Sukhumsirichart // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2016. – Vol. 99. – P. 201–205.
 80. Association of *HTR2C*, but not *LEP* or *INSIG2*, genes with antipsychotic-induced weight gain in a German sample / C. Opgen-Rhein, E.J. Brandl, D.J. Müller, A.H. Neuhaus, A.K. Tiwari, T. Sander, M. Dettling // *Pharmacogenomics.* – 2010. – Vol. 11. – P. 773–780.
 81. Association of muscarinic m1 receptor genetic polymorphisms with psychiatric symptoms and cognitive function in schizophrenic patients / D.L. Liao, C.J. Hong, H.M. Chen, Y.E. Chen, S.M. Lee, C.Y. Chang, H. Chen, S.J. Tsai // *Neuropsychobiology.* – 2003. – Vol. 48. – P. 72–76.
 82. Association of regulatory variants of dopamine β -hydroxylase with cognition and tardive dyskinesia in schizophrenia subjects / T.J. Panchaichira, A. Mukhopadhyay, P. Kukshal, T. Bhatia, S.N. Deshpande, B. Thelma // *Journal of Psychopharmacology.* – 2020. – Vol. 1. – P. 12.
 83. Association of serotonin 2A receptor and lack of association of CYP1A2 gene polymorphism with tardive dyskinesia in a Turkish population / O. Boke, S. Gunes, N. Kara, S. Aker, A.R. Sahin, Y. Basar, H. Bagci // *DNA Cell Biol.* – 2007. – Vol. 26, №8. – P.527–531.
 84. Association of tardive dyskinesia with variation in CYP2D6: Is there a role for active metabolites? / M.M. Koola, E.M. Tsapakis, P. Wright, S. Smith, R.W. Kerwin Rip, K.L. Nugent, K.J. Aitchison // *J. Psychopharmacol.* – 2014. – Vol. 28, № 7. – P. 665–670.
 85. Association of the *ADRA1A* gene and the severity of metabolic abnormalities in patients with schizophrenia / C. Cheng, H.J. Chiu, el-W. Loh, C.H. Chan, T.M. Hwu, Y.R. Liu, T.H. Lan // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2012. – Vol. 36, №1. – P.205–210.
 86. Association of the cholinergic muscarinic M2 receptor with autonomic nervous system activity in patients with schizophrenia on high-dose antipsychotics / M. Miyauchi, I. Kishida, A. Suda, Y. Shiraishi, S. Hattori, M. Fujibayashi,

- M. Taguri, C. Ishii, N. Ishii, T. Moritani, Y. Hirayasu // *Neuropsychobiology*. – 2016. – Vol. 74. – P. 60–67.
87. Association of the dopamine β -hydroxylase 19 bp insertion/deletion polymorphism with positive symptoms but not tardive dyskinesia in schizophrenia / N. Zhou, Q. Yu, X. Li, Y. Yu, C. Kou, W. Li, H. Xu, X. Luo, L. Zuo, T.R. Kosten, X.Y. Zhang // *Hum. Psychopharmacol.* – 2013. – Vol. 28. – P. 230–237.
 88. Association of the *HTR2C*-759CT polymorphism and antipsychotic-induced weight gain: a meta-analysis / Y. Chen, Y. Wang, X. Fang, Y. Zhang, L. Song, C. Zhang // *Gen. Psychiatr.* – 2020. – Vol. 33, №3. – e100192.
 89. Association of treatment-resistant schizophrenia with the G2677AT and C3435T polymorphisms in the ATP-binding cassette subfamily B member 1 gene / T. Takao, H. Tachikawa, Y. Kawanishi, T. Katano, B. Sen, M. Homma, Y. Kohda, K. Mizukami, T. Asada // *Psychiatr. Genet.* – 2006. – Vol. 16, № 2. – P.47–48.
 90. Association study between the neurexin-1 gene and tardive dyskinesia / R. Lanning, T.A. Lett, A.K. Tiwari, E.J. Brandl, V. de Luca, A.N. Voineskos, S.G. Potkin, J.A. Lieberman, H.Y. Meltzer, D.J. Müller, G. Remington, J.L. Kennedy, C.C. Zai // *Hum. Psychopharmacol.* – 2017. – Vol. 32, № 1.
 91. Association study indicates a protective role of phosphatidylinositol-4-phosphate-5-kinase against tardive dyskinesia / O.Y. Fedorenko, A.J. Loonen, F. Lang, V.A. Toshchakova, E.G. Boyarko, A.V. Semke [et.al.] // *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2014;18(6):pyu098. doi: 10.1093/ijnp/pyu098.
 92. Association study of Disrupted-In-Schizophrenia-1 gene variants and tardive dyskinesia / J.Y. Lu, A.K. Tiwari, G.C. Zai, A. Rastogi, S.A. Shaikh, D.J. Müller [et al.] // *Neurosci. Lett.* – 2018. – Vol. 686. – P. 17–22.
 93. Association Study of Serotonin 3 Receptor Subunit Gene Variants in Anti-psychotic-Induced Weight Gain / C.C. Zai, A.K. Tiwari, N.I. Chowdhury, E.J. Brandl, S.A. Shaikh, N. Freeman, J.A. Lieberman, H.Y. Meltzer, J.L. Kennedy, D.J. Müller // *Neuropsychobiology*. – 2016. – Vol. 74. – P. 169–175.
 94. Association study of the GSK-3B gene with tardive dyskinesia in European Caucasians / R.P. Souza, G. Remington, N.I. Chowdhury, M.K. Lau, A.N. Voineskos, J.A. Lieberman, H.Y. Meltzer, J.L. Kennedy // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2010. – Vol. 20, №10. – P. 688–694.
 95. Association study of the vesicular monoamine transporter gene SLC18A2 with tardive dyskinesia / C.C. Zai, A.K. Tiwari, M. Mazzoco, V. de Luca, D.J. Müller, S.A. Shaikh, F.W. Lohoff, N. Freeman, A.N. Voineskos, S.G. Potkin, J.A. Lieberman, H.Y. Meltzer, G. Remington, J.L. Kennedy // *J. Psychiatr. Res.* – 2013. – Vol. 47, № 11. – P. 1760–1765.

96. Associations between Catechol-O-methyltransferase (COMT) polymorphisms and cognitive impairments, psychiatric symptoms and tardive dyskinesia in schizophrenia / J. Chi, Y. Ma, M. Shi, C. Lu, Q. Jiang, Y. Li, X. Zhang, X. Shi, L. Wang, S. Li // *Brain Res.* – 2024. – Vol. 1826.: 148740. doi: 10.1016/j.brainres.2023.148740
97. Associations between polymorphisms in the cannabinoid receptor 1 gene, cognitive impairments and tardive dyskinesia in a Chinese population with schizophrenia / C. Lu, S. Li, Y. Li, X. Zhang, J. Chi, Q. Jiang, Y. Ma, X. Shi, L. Wang, J. Li // *Brain Res.* 2023 Dec 15;1821:148579. doi: 10.1016/j.brainres.2023.148579.
98. Associations of genetic polymorphisms and neuroimmune markers with some parameters of frontal lobe dysfunction in schizophrenia / A. Morozova, Y. Zorkina, K. Pavlov, O. Pavlova, O. Abramova [et al.] // *Front. Psychiatry.* – 2021. – Vol. 12.
99. Badarny, S. Tardive Syndrome Is a Mysterious Phenomenon with Different Clinical Manifestations-Review / S. Badarny, R. Nassar, Y. Badarny // *J. Clin. Med.* – 2023. – Vol.12, №4. – P. 7.
100. Baminiwatta, A. Historical developments, hotspots, and trends in tardive dyskinesia research: a scientometric analysis of 54 years of publications / A. Baminiwatta, C.U. Correll // *Front. Psychiatry.* – 2023. – Vol.14. – P. 21.
101. Bashir, H.H. Treatment of Tardive Dyskinesia / H.H. Bashir, J. Jankovic // *Neurologic Clinics.* – 2020. – Vol. 38, №2. – P. 379–396.
102. BDNF Val66Met polymorphism and antipsychotic-induced tardive dyskinesia occurrence and severity: a meta-analysis / I. Miura, J.P. Zhang, M. Nitta, T. Lencz, J.M. Kane, A.K. Malhotra, H. Yabe, C.U. Correll // *Schizophr. Res.* – 2014. – Vol. 152, № 2–3. – P. 365–372.
103. Bernard, V. Phenotypical characterization of the rat striatal neurons expressing muscarinic receptor genes / V. Bernard, E. Normand, B. Bloch // *J. Neurosci.* – 1992. – Vol. 12. – P. 3591–3600.
104. Bezard, E. Models of hyperkinetic disorders in primates / E. Bezard // *Journal of Neuroscience Methods.* – 2020. – Vol. 332. – epub108551.
105. Bolden, C. Antagonism by antimuscarinic and neuroleptic compounds at the five cloned human muscarinic cholinergic receptors expressed in Chinese hamster ovary cells / C. Bolden, B. Cusack, E. Richelson // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1992. – Vol. 260. – P. 576–580.
106. Brimblecombe, K.R. The striosome and matrix compartments of the striatum: a path through the labyrinth from neurochemistry toward function / K.R. Brimblecombe, S.J. Cragg // *ACS Chem. Neurosci.* – 2017. – Vol. 8. – P. 235–242.
107. Broch, O.J. Regional distribution of monoamines in the corpus striatum of the rat / O.J. Broch, C.A. Marsden // *Brain Res.* – 1972. – Vol. 38. – P. 425–428.

108. Cacabelos, R. Pharmacogenomics of drugs used to treat brain disorders / R. Cacabelos // *Expert Review of Precision Medicine and Drug Development*. – 2020. – P. 1–54.
109. Cahir, M. Differential region-specific regulation of central alpha 1-adrenoceptor binding following chronic haloperidol and clozapine administration in the rat / M. Cahir, T. Mawhinney, D.J. King // *Psychopharmacology*. – 2004. – Vol. 172, № 2. – P. 196–201.
110. Candidate gene-based association study of antipsychotic-induced movement disorders in long-stay psychiatric patients: a prospective study / P.R. Bakker, E. Bakker, N. Amin, C.M. van Duijn, J. van Os, P.N. van Harten // *PLoS One*. – 2012. – Vol.7, №5. – e36561.
111. Candidate Genes Encoding Dopamine Receptors as Predictors of the Risk of Antipsychotic-Induced Parkinsonism and Tardive Dyskinesia in Schizophrenic Patients / E.E. Vaiman, N.A. Shnayder, M.A. Novitsky, V.S. Dobrodeeva, P.S. Goncharova, E.N. Bochanova, M.R. Sapronova, T.E. Popova, A.A. Tappakhov, R.F. Nasyrova // *Biomedicines*. – 2021. – Vol. 9, №8. – P.879.
112. Cardiovascular Concern of 5-HT_{2B} Receptor and Recent Vistas in the Development of Its Antagonists / K. Padhariya, R. Bhandare, D. Canney, V. Velingkar // *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets*. – 2017. – Vol. 17. – P. 86–104.
113. Caroff, S.N. A new era in the diagnosis and treatment of tardive dyskinesia / S.N. Caroff // *CNS Spectr.* 2022 Oct 24;4:14. doi: 10.1017/S1092852922000992
114. Caroff, S.N. Historical perspectives on tardive dyskinesia / S.N. Caroff, G.S. Ungvari, D.G. Cunningham Owens // *J. Neurol. Sci.* – 2018. – Vol. 389. – P. 4–9.
115. Chandravanshi L.P., Gupta R., Shukla R.K. Arsenic-Induced Neurotoxicity by Dysfunctioning Cholinergic and Dopaminergic System in Brain of Developing Rats / D.E. Casey, J. Gerlach, G. Magelund, T.R. Christensen // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2019. – Vol. 189, №1. – P.118–133.
116. Cho, C.H. Oxidative stress and tardive dyskinesia: pharmacogenetic evidence / C.H. Cho, H.J. Lee // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. – 2013. – Vol. 46. – P. 207–213.
117. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence / T.T. Hshieh, T.G. Fong, E.R. Marcantonio, S.K. Inouye // *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* – 2008. – Vol. 63. – P. 764–772.
118. Cholinergic medication for antipsychotic-induced tardive dyskinesia / I. Tammenmaa-Aho, R. Asher, K. Soares-Weiser, H. Bergman // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2018. – Vol. 3.

119. Cholinergic modulation of striatal microcircuits / N. Abudukeyoumu, T. Hernandez-Flores, M. Garcia-Munoz, G.W. Arbuthnott // *Eur. J. Neurosci.* – 2019. – Vol. 49. – P. 604–622.
120. Cholinergic muscarinic M4 receptor gene polymorphisms: a potential risk factor and pharmacogenomic marker for schizophrenia / E. Scarr, J.Y. Um, T.F. Cowie, B. Dean // *Schizophr. Res.* – 2013. – Vol. 146. – P. 279–284.
121. *CHRM2* gene predisposes to alcohol dependence, drug dependence and affective disorders: results from an extended case–control structured association study / X. Luo, H.R. Kranzler, L. Zuo, S. Wang, H.P. Blumberg, J. Gelernter // *Hum. Mol. Genet.* – 2005. – Vol. 14. – P. 2421–2434.
122. *CHRM2* variation predisposes to personality traits of agreeableness and conscientiousness / X. Luo, H.R. Kranzler, L. Zuo, H. Zhang, S. Wang, J. Gelernter // *Hum. Mol. Genet.* – 2007. – Vol. 16. – P. 1557–1568.
123. Chromosomal localization of the human dopamine D3 receptor gene / M. Le Coniat, P. Sokoloff, J. Hillion, M.P. Martres, B. Giros, C. Pilon, J.C. Schwartz, R. Berger // *Hum Genet.* – 1991. – Vol. 87. – P.618–620.
124. Clark, G.T. Four oral motor disorders: bruxism, dystonia, dyskinesia and drug-induced dystonic extrapyramidal reactions / G.T. Clark, S. Ram // *Dent. Clin. North Am.* – 2007. – Vol. 51. – P. 225–243.
125. Clinical and functional heterogeneity associated with the disruption of retinoic acid receptor beta / V. Caron, N. Chassaing, N. Ragge, F. Boschann, A.M/ Ngu [et al.] // *Genet Med.* – 2023. – Vol.25, №8. – P.13.
126. Clinical risk factors for the development of tardive dyskinesia / M. Solmi, G. Pigato, J.M. Kane, C.U. Correll // *J. Neurol. Sci.* – 2018. – Vol. 389. – P. 21–27.
127. 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 / B. Lerer, R.H. Segman, E.C. Tan, V.S. Basile, R. Cavallaro[et al.] // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2005. – Vol. 8. – P. 411–425.
128. Comparative Effects of 11 Antipsychotics on Weight Gain and Metabolic Function in Patients With Acute Schizophrenia: A Dose-Response Meta-Analysis / M. Sabé, K. Pallis, M. Solmi, A. Crippa, O. Sentissi, S. Kaiser // *J. Clin. Psychiatry.* – 2023. – Vol.84, №2.
129. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi–episode schizophrenia: a systematic review and network meta–analysis / M. Huhn, A. Nikolakopoulou, J. Schneider-Thoma, M. Krause, M. Samara, N. Peter, T. Arndt, L. Bäckers, P. Rothe, A. Cipriani, J. Davis, G. Salanti, S. Leucht // *Lancet.* – 2019. – Vol.394(10202). – P.939–951.

130. Conditioned medium from adipose-derived stem cells attenuates ischemia/reperfusion-induced cardiac injury through the microRNA-221/222/PUMA/ETS-1 pathway / T.L. Lee, T.C. Lai, S.R. Lin, S.W. Lin, Y.C. Chen, C.M. Pu, I.T. Lee, J.S. Tsai, C.W. Lee, Y.L. Chen // *Theranostics*. – 2021. – Vol.11, №7. – P.3131–3149.
131. Continuous positive airway pressure therapy suppresses inflammatory cytokines and improves glucocorticoid responsiveness in patients with obstructive sleep apnea and asthma: A case-control study / B. Mahboub, Z. Kharaba, R.K. Ramakrishnan, N.S. Sharif Askari, L.I. Salameh [et al.] // *Ann Thorac. Med.* – 2022. – Vol.17, №3. – P.166–172.
132. Correlation of Blood Biochemical Markers with Tardive Dyskinesia in Schizophrenic Patients / Q. Wu, F. Yuan, S. Zhang, W. Liu, Q. Miao, X. Zheng, S. Lu, K. Hou // *Dis Markers*. 2022 Mar 8;2022:1767989.
133. Correll, C.U. Current Treatment Options and Emerging Agents for Schizophrenia / C.U. Correll // *J. Clin. Psychiatry*. – 2020. – Vol. 81, №3.
134. Correll, C.U. Epidemiology, Prevention, and Assessment of Tardive Dyskinesia and Advances in Treatment / C.U. Correll, J.M. Kane, L.L. Citrome // *J. Clin. Psychiatry*. – 2017. – Vol. 78, №8. – P. 1136–1147.
135. Correll, C.U., Malhotra A.K. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain / C.U. Correll // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2004. – Vol.174, №4. – P. 477–489.
136. Cumulative Burden of Illness in Veterans With Tardive Dyskinesia and Serious Mental Disorders / S.N. Caroff, S.H. Leong, C. Roberts, R.M. Berkowitz, E.C. Campbell // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2020. – Vol. 40, №1. – P. 38–45.
137. Current status of inverse agonism at serotonin_{2A} (5-HT_{2A}) and 5-HT_{2C} receptors / V.J. Aloyo, K.A. Berg, U. Spampinato, W.P. Clarke, J.A. Harvey // *Pharmacol. Ther.* – 2009. – Vol. 121. – P.160–173.
138. Cytochrome P450 1A2 Co-Determines Neuroleptic Load and May Diminish Tardive Dyskinesia by Increased Inducibility / S.A. Ivanova, V.A. Toshchakova, M.L. Filipenko, O.Y. Fedorenko, E.G. Boyarko, A.S. Boiko, A.V. Semke, N.A. Bokhan, L.I. Aftanas, A.J. Loonen // *World J. Biol. Psychiatry*. – 2015. – 16(3). – P. 200–205.
139. Cytokine Level Changes in Schizophrenia Patients with and without Metabolic Syndrome Treated with Atypical Antipsychotics / A.S. Boiko, I.A. Mednova, E.G. Kornetova [et al.] // *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021 May 9;14(5):446. doi: 10.3390/ph14050446.
140. D'Abreu, A. Tardive dyskinesia: epidemiology / A. D'Abreu, U. Akbar, J.H. Friedman // *J. Neurol. Sci.* – 2018. – Vol. 389. – P. 17–20.

141. Deffains, M. Striatal cholinergic interneurons and cortico–striatal synaptic plasticity in health and disease / M. Deffains, H. Bergman // *Mov. Disord.* – 2015. – Vol. 30. – P. 1014–1025.
142. Desmarais, J.E. Anticholinergics in the era of atypical antipsychotics: short-term or long-term treatment? / J.E. Desmarais, L. Beauclair, H.C. Margolese // *J. Psychopharmacol.* – 2012. – Vol. 26. – P. 1167–1174.
143. Differential modulation of Beta-adrenergic receptor signaling by trace amine–associated receptor 1 agonists / G. Kleinau, J. Pratzka, D. Nürnberg, A. Grüters, D. Führer-Sakel, H. Krude, J. Köhrle, T. Schöneberg, H. Biebertmann // *PLoS One.* – 2011. – Vol.6, №10. – e27073.
144. Differentiating tardive dyskinesia: a video–based review of antipsychotic–induced movement disorders in clinical practice / R.A. Hauser, J.M. Meyer, S.A. Factor, C.L. Comella, C.M. Tanner, R.M. Xavier, S.N. Caroff, L. Lundt // *CNS Spectr.* – 2022. – Vol.27, №2. – P.208–217.
145. Distribution of dopamine beta-hydroxylase-like immunoreactive fibers within the shell subregion of the nucleus accumbens / C.W. Berridge, T.L. Stratford, S.L. Foote, A.E. Kelley // *Synapse.* – 1997. – Vol. 27. – P. 230–241.
146. Distribution of m1-m4 muscarinic receptor proteins in the rat striatum: light and electron microscopic immunocytochemistry using subtype–specific antibodies / S.M. Hersch, C.A. Gutekunst, H.D. Rees, C.J. Heilman, A.I. Levey // *J. Neurosci.* – 1994. – Vol. 14, № 5, Pt 2. – P. 3351–3363.
147. Does the dopamine hypothesis explain schizophrenia? / C.I. Lau, H.C. Wang, J.L. Hsu, M.E. Liu // *Reviews in the neurosciences.* – 2013. – Vol. 24, № 4. – P. 389–400.
148. Dopamine, Cognitive Impairments and Second-Generation Antipsychotics: From Mechanistic Advances to More Personalized Treatments / S.A. Torrisi, S. Laudani, G. Contarini, A. De Luca, F. Geraci, F. Managò, F. Papaleo, S. Salomone, F. Drago, G.M. Leggio // *Pharmaceuticals (Basel).* – 2020. – Vol.13, №11. – P.365.
149. Dorfman, B.J. Deutetrabenazine for treatment of involuntary movements in patients with tardive dyskinesia / B.J. Dorfman, J. Jimenez-Shahed // *Expert Rev. Neurother.* – 2021. – Vol. 21, №1. – P. 9–20.
150. Drevets, W.C., Zarate C.A., Jr, Furey M.L. Antidepressant effects of the muscarinic cholinergic receptor antagonist scopolamine: a review / W.C. Drevets, C.A. Zarate Jr, M.L. Furey // *Biol. Psychiatry.* – 2013. – Vol. 273. – P. 1156–1163.
151. Dyskinesia and parkinsonism in antipsychotic-naïve patients with schizophrenia, first-degree relatives and healthy controls: a meta-analysis / J.P. Koning, D.E. Tenback, J. van Os, A. Aleman, R.S. Kahn, P.N. van Harten // *Schizophr. Bull.* – 2010. – Vol. 36. – P. 723–731.

152. Effect of rs1108580 of DBH and rs1006737 of CACNA1C on Cognition and Tardive Dyskinesia in a North Indian Schizophrenia Cohort / T.J. Punchaichira, P. Kukshal, T. Bhatia, S.N. Deshpande, B.K. Thelma // *Mol Neurobiol.* 2023 Dec;60(12):6826-6839. doi: 10.1007/s12035-023-03496-4.
153. Effect of tardive dyskinesia on quality of life in patients with bipolar disorder, major depressive disorder, and schizophrenia / J. McEvoy, S.K. Gandhi, A.A. Rizio, S. Maher, M. Kosinski, J.B. Bjorner, B. Carroll // *Quality of Life Research.* – 2019. – Vol. 28. – P. 3303–3312. doi: 10.1007/s11136-019-02269-8. Epub 2019 Aug 21. PMID: 31435866; PMCID: PMC6863950.
154. Effect of Varenicline on Tardive Dyskinesia: A Pilot Study / S.N. Caroff, A.R. Gutman, J. Northrop, S.H. Leong, Berkowitz R.M., Campbell E.C. // *Clin Psychopharmacol Neurosci.* – 2021. – Vol. 19, №2. – P.355–360.
155. Effects of quetiapine on DNA methylation in neuroblastoma cells / H. Sugawara, M. Bundo, T. Asai, F. Sunaga, J. Ueda, J. Ishigooka, K. Kasai, T. Kato, K. Iwamoto // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2015. – Vol. 56. – P. 117–121.
156. Ellenbroek, B.A. Psychopharmacological treatment of schizophrenia: what do we have, and what could we get? / B.A. Ellenbroek // *Neuropharmacology.* – 2012. – Vol. 62, №3. – P. 1371–1380.
157. Ellingrod, V.L. Abnormal movements and tardive dyskinesia in smokers and nonsmokers with schizophrenia genotyped for cytochrome P450 2D6 / V.L. Ellingrod, S.K. Schultz, S. Arndt // *Pharmacotherapy.* – 2002. – Vol. 22, № 11. – P. 1416–1419.
158. Ensembl 2021 / K.L. Howe, P. Achuthan, J. Allen, J. Allen, J. Alvarez-Jarreta [et al.] // *Nucleic Acids Res.* – 2021. – Vol. 49, D1. – P.884–891.
159. Evidence of common and specific genetic effects: association of the muscarinic acetylcholine receptor M2 (*CHRM2*) gene with alcohol dependence and major depressive syndrome / J.C. Wang, A.L. Hinrichs, H. Stock, J. Budde, R. Allen, S. Bertelsen, J.M. Kwon, W. Wu, D.M. Dick, J. Rice, K. Jones, J.I. Jr. Nurnberger, J. Tischfield, B. Porjesz, H.J. Edenberg, V. Hesselbrock, R. Crowe, M. Schuckit, H. Begleiter, T. Reich, A.M. Goate, L.J. Bierut // *Hum. Mol. Genet.* – 2004. – Vol. 13. – P. 1903–1911.
160. Extrapyramidal symptoms during treatment of first schizophrenia episode: results from EUFEST / J.K. Rybakowski, K. Vansteelandt, A. Remlinger-Molenda, W.W. Fleischhacker, R.S. Kahn, J. Peuskens, EUFEST Study Group // *J. Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2014. – Vol. 24, №9. – P. 1500–1505.
161. Fajardo, N. Long-term alpha1-adrenergic blockade attenuates diet-induced dyslipidemia and hyperinsulinemia in the rat / N. Fajardo, Y. Deshaies // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1998. – Vol. 32, № 6. – P. 913–919.

162. Familial occurrence of tardive dyskinesia / D.J. Müller, T.G. Schulze, M. Knapp, T. Held, H. Krauss, T. Weber [et al.] // *Acta. Psychiatr. Scand.* – 2001. – Vol. 104, № 5. – P. 375–379.
163. Forebrain catecholamine projections of the A5 cell group / S.G. Speciale, W.R. Crowley, T.L. O'Donohue, D.M. Jacobowitz // *Brain Res.* – 1978. – Vol. 154. – P. 128–133.
164. Frei, K. Tardive dyskinesia: Who gets it and why / K. Frei // *Parkinsonism Relat. Disord.* – 2019. – Vol. 59. – P.151–154.
165. Gaba transporter SLC6A11 gene polymorphism associated with tardive dyskinesia / W.Y. Son, H.J. Lee, H.K. Yoon, S.G. Kang, Y.M. Park, H.J. Yang, J.E. Choi, H. An, H.K. Seo, L. Kim // *Nord. J. Psychiatry.* – 2014. – Vol. 68, № 2. – P. 123–128.
166. Gamma-Acetylenic GABA intardive dyskinesia // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1980. – Vol. 37. – P. 1376–1379.
167. Gender differences in the prevalence, risk and clinical correlates of tardive dyskinesia in Chinese schizophrenia / X.Y. Zhang, D.C. Chen, L.Y. Qi, F. Wang, M.H. Xiu, S. Chen, G.Y. Wu, T.A. Kosten, T.R. Kosten // *Psychopharmacology (Berl).* – 2009. – Vol. 205, №4. – P. 647–654.
168. Genderwise clinical response of antipsychotics among schizophrenic patients: a prospective observational study from Lahore, Pakistan / U. Asif, Z. Saleem, M. Yousaf, H. Saeed, F.K. Hashmi, M. Islam, M.A. Hassali, F. Saleem // *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* – 2018. – Vol.22, №3. – P.177–183.
169. Gene *ADRA1A* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004 – [2021 06 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/148>
170. Gene *ADRβ1* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004 – [2021 06 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=ADR%CE%B21>
171. Gene *CHRM1* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004 – [2021 06 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1128>
172. Gene *CHRM2* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004 – [2021 06 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1129>
173. Gene *CHRM4* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004 – [2021 06 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1132>
174. Gene *HTR1A* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004 – [2021 06 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3350>

175. Gene *HTR1B* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004 – [2021 06 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3351>
176. Gene *HTR2A* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004 – [2021 06 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3356>
177. Gene *HTR3A* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004 – [2021 06 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3359>
178. Gene *HTR3B* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004 – [2021 06 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/9177>
179. Gene *HTR6* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004 – [2021 06 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3362>
180. Genes of the Glutamatergic System and Tardive Dyskinesia in Patients with Schizophrenia / O.Y. Fedorenko, D.Z. Paderina, E.G. Kornetova, E.G. Poltavskaya, I.V. Pozhidaev, A.A. Goncharova, M.B. Freidin, A.V. Bocharova, N.A. Bokhan, A.J.M. Loonen, S.A. Ivanova // *Diagnostics (Basel)*. – 2022. – Vol.12, №7. – P. 13.
181. Genetic association analysis of 30 genes related to obesity in a European American population / P. Li, H.K. Tiwari, W.Y. Lin, D.B. Allison, W.K. Chung, R.L. Leibel, N. Yi, N. Liu // *Int. J. Obes.* – 2014. – Vol. 38. – P. 724–729.
182. Genetic association analysis of 5-HT(6) receptor gene polymorphism (267C/T) with tardive dyskinesia / O. Ohmori, T. Shinkai, H. Hori, J. Nakamura // *Psychiatry Res.* – 2002. – Vol. 110, №2. – P. 97–102.
183. Genetic association between the dopamine D3 receptor gene polymorphism (Ser9Gly) and tardive dyskinesia in patients with schizophrenia: a reevaluation in East Asian populations / K. Utsunomiya, T. Shinkai, S. Sakata, K. Yamada, H.I. Chen, V. De Luca, R. Hwang, O. Ohmori, J. Nakamura // *Neurosci. Lett.* – 2012. – Vol. 507, №1. – P. 52–56.
184. Genetic association of BDNF val66met and GSK-3beta-50T/C polymorphisms with tardive dyskinesia / S.W. Park, J.G. Lee, B.G. Kong, S.J. Lee, C.H. Lee, J.I. Kim, Y.H. Kim // *Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2009. – Vol. 63, №4. – P. 433–439.
185. Genetic dissection of atypical antipsychotic-induced weight gain: novel preliminary data on the pharmacogenetic puzzle / V.S. Basile, M. Masellis, R.S. McIntyre, H.Y. Meltzer, J.A. Lieberman, J.L. Kennedy // *J. Clin. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 62 (Suppl 23). – P. 45–66.

186. 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 / J.P. Koning, J. Vehof, H. Burger, B. Wilffert, A. Al Hadithy, B. Alizadeh, P.N. van Harten, H. Snieder // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2012. – Vol. 219, №3. – P. 727–736.
187. Genetic study of eight AKT1 gene polymorphisms and their interaction with DRD2 gene polymorphisms in tardive dyskinesia / C.C. Zai, M.A. Romano-Silva, R. Hwang, G.C. Zai, V. Deluca, D.J. Müller, N. King, A.N. Voineskos, H.Y. Meltzer, J.A. Lieberman, S.G. Potkin, G. Remington, J.L. Kennedy // *Schizophr. Res.* – 2008. – Vol. 106(2–3). – P.248–252.
188. Genetic study of neuregulin 1 and receptor tyrosine-protein kinase erbB-4 in tardive dyskinesia / C.C. Zai, A.K. Tiwari, N.I. Chowdhury, Z. Yilmaz, V. de Luca, D.J. Müller, S.G. Potkin, J.A. Lieberman, H.Y. Meltzer, A.N. Voineskos, G. Remington, J.L. Kennedy // *World J. Biol. Psychiatry*. – 2019. – Vol. 20, № 1. – P. 91–95.
189. Genetic variability in serotonin receptor and transporter genes may influence risk for tardive dyskinesia in chronic schizophrenia / C.J. Hsieh, Y.C. Chen, M.S. Lai, C.J. Hong, K.L. Chien // *Psychiatry Res.* – 2011. – Vol.188, №1. – P.175–176.
190. Genetic variations in the serotonergic system contribute to body-mass index in Chinese adolescents / C. Chen, W. Chen, C. Chen, R. Moyzis, Q. He, X. Lei, J. Li, Y. Wang, B. Liu, D. Xiu [et al.] // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8. – e58717.
191. Genetics of tardive dyskinesia: Promising leads and ways forward / C.C. Zai, M.S. Maes, A.K. Tiwari, G.C. Zai, G. Remington, J.L. Kennedy // *J. Neurol. Sci.* – 2018. – Vol.389. – P. 28–34.
192. Genome wide study of tardive dyskinesia in schizophrenia / K. Lim, M. Lam, C. Zai, J. Tay, N. Karlsson, S.N. Deshpande, B.K. Thelma, N. Ozaki, T. Inada, K. Sim, S.A. Chong, T. Lencz, J. Liu, J. Lee // *Transl. Psychiatry*. – 2021. – Vol. 11, №1. – P.351.
193. Genotypic association between the dopamine D3 receptor and tardive dyskinesia in chronic schizophrenia / R. Segman, T. Neeman, U. Heresco-Levy, B. Finkel, L. Karagichev, M. Schlafman, A. Dorevitch, A. Yakir, A. Lerner, A. Shelevoy, B. Lerer // *Mol. Psychiatry*. – 1999. – Vol. 4. – P. 247–253.
194. Giangrande, P.H. The A and B isoforms of the human progesterone receptor: two functionally different transcription factors encoded by a single gene / P.H. Giangrande, D.P. McDonnell // *Recent Prog. Horm. Res.* – 1999. – Vol.54. – P.291–313.

195. Gibbons, A. The Cholinergic System: An Emerging Drug Target for Schizophrenia / A. Gibbons, B. Dean // *Curr. Pharm. Des.* – 2016. – Vol. 22, №14. – P.2124–2133.
196. Go, C.L. Delayed hits and misses in the diagnosis of Parkinson's disease / C.L. Go, R.L. Rosales // *Movement disorders.* – 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA: WILEY-BLACKWELL, 2013. – T. 28. – C. S386-S386.
197. Goldberg, J.A. Muscarinic modulation of striatal function and circuitry / J.A. Goldberg, J.B. Ding, D.J. Surmeier // *Handb. Exp. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 208. – P. 223–241.
198. H1–histamine receptor affinity predicts short–term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs / W.K. Kroeze, S.J. Hufeisen, B.A. Popadak, S.M. Renock, S. Steinberg, P. Ernsberger, K. Jayathilake, H.Y. Meltzer, B.L. Roth // *Neuropsychopharmacology.* – 2003. – Vol. 28. – P. 519–526.
199. Hakonarson, H. deCODE genetics, Inc / H. Hakonarson, J.R. Gulcher, K. Stefansson // *Pharmacogenomics.* – 2003. – Vol.4, №2. – P.209–215.
200. Hannon, J. Molecular biology of 5–HT receptors / J. Hannon, D. Hoyer // *Behav. Brain Res.* – 2008. – Vol. 195. – P. 198–213.
201. Heart-rate response to alpha2–adrenergic receptor antagonism by antipsychotics / D.D. Kim, D.J. Lang, D.E.R. Warburton, M.L. Woodward, R.F. White, A.M. Barr, W.G. Honer, R.M. Procyshyn // *Clin. Auton. Res.* – 2017. – Vol. 27, №6. – P. 407–410.
202. Heterogeneity and diversity of striatal GABAergic interneurons: update 2018 / J.M. Tepper, T. Koós, O. Ibáñez-Sandoval, F. Tecuapetla, T.W. Faust, M. Assous // *Front. Neuroanat.* – 2018. – Vol. 12. – P. 91.
203. *HTR1A, HTR1B, HTR2A, HTR2C* and *HTR6* Gene Polymorphisms and Extrapyramidal Side Effects in Haloperidol–Treated Patients with Schizophrenia / M. Grubor, M. Zivkovic, M. Sagud, M. Nikolac Perkovic, A. Mihaljevic–Peles, N. Pivac, D. Muck–Seler, D. Svob Strac // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21, №7. – P.2345.
204. *HTR2C* polymorphisms, olanzapine-induced weight gain and antipsychotic–induced metabolic syndrome in schizophrenia patients: a meta-analysis / X. Ma, T. Maimaitirexiti, R. Zhang, X. Gui, W. Zhang, G. Xu, G. Hu // *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* – 2014. – Vol. 18, №4. – P. 229–242.
205. Identification of polymorphic loci in the promoter region of the serotonin 5-HT_{2C} receptor gene and their association with obesity and type II diabetes / X. Yuan, K. Yamada, S. Ishiyama-Shigemoto, W. Koyama, K. Nonaka // *Diabetologia.* – 2000. – Vol.43. – P. 373–376.
206. Implications of Antipsychotic Use Antipsychotic–Induced Movement Disorders, with a Focus on Tardive Dyskinesia / S. Dilks, R.M. Xavier, C. Kelly, J. Johnson // *Nurs. Clin. N. Am.* – 2019. – Vol. 54. – P. 595–608.

207. Incidence of tardive dyskinesia in older adult patients treated with olanzapine or conventional antipsychotics / B.J. Kinon, S. Kollack-Walker, D. Jeste, S. Gupta, L. Chen, M. Case, J. Chen, V. Stauffer // *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* – 2015. – Vol. 28, № 1. – P. 67–79.
208. Investigating the association between common DRD2/ANKK1 genetic polymorphisms and schizophrenia: a meta-analysis / P. Habibzadeh, A. Nemati, H. Dastsooz, A. Taghipour-Sheshdeh, P. Mariam Paul, A. Sahraian, M. Ali Faghihi // *J. Genet.* – 2021. – Vol.100. – P.59.
209. Jankelowitz, S.K. Treatment of neurolept-induced tardive dyskinesia / S.K. Jankelowitz // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* – 2013. – Vol. 9. – P. 1371–1380.
210. Jauhar, S. Schizophrenia / S. Jauhar, M. Johnstone, P.J. McKenna // *Lancet.* – 2022. – Vol. 399(10323). – P.473–486.
211. Kanahara, N. A preliminary exome sequence in three patients with tardive dystonia / N. Kanahara, Y. Nakata, M. Iyo // *Psychiatr. Genet.* – 2020. – Vol. 30, № 2. – P. 57–59.
212. Kane, J.M. Past and present progress in the pharmacologic treatment of schizophrenia / J.M. Kane, C.U. Correll // *J. Clin. Psychiatry.* – 2010. – Vol. 71, № 9. – P. 1115–1124.
213. Karunakaran, S. Genetics of metabolic syndrome: Potential clues from wild-derived inbred mouse strains / S. Karunakaran, S.M. Clee // *Physiol. Genom.* – 2018. – Vol. 50. – P. 35–51.
214. Kling-Petersen, T. Effects on locomotor activity after local application of D3 preferring compounds in discrete areas of the rat brain / T. Kling-Petersen, E. Ljung, K. Svensson // *J. Neural. Transm. Gen. Sect.* – 1995. – Vol. 102. – P. 209–220.
215. Lack of association between serotonin-2A receptor gene (*HTR2A*) polymorphisms and tardive dyskinesia in schizophrenia / V.S. Basile, V. Ozdemir, M. Masellis, H.Y. Meltzer, J.A. Lieberman, S.G. Potkin, F.M. Macciardi, A. Petronis, J.L. Kennedy // *Mol Psychiatry.* – 2001. – Vol. 6, №2. – P.230–234.
216. Lanning, R.K. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia: an updated review of the literature / R.K. Lanning, C.C. Zai, D.J. Müller // *Pharmacogenomics.* – 2016. – Vol. 17. – P. 1339–1351.
217. Lee, H.J. Genetics of tardive dyskinesia / H.J. Lee, S.G. Kang // *Int. Rev. Neurobiol.* – 2011. – Vol. 98. – P. 231–264.
218. Levesque C., Hernandez G., Mahmoudi S., Calon F., Gasparini F., Gomez-Mancilla B., Blanchet P.J., Levesque D. Deficient striatal adaptation in aminergic and glutamatergic neurotransmission is associated with tardive dyskinesia in non-human primates exposed to antipsychotic drugs / C. Levesque, G. Hernandez, S. Mahmoudi, F. Calon, F. Gasparini, B. Gomez-Mancilla, P.J. Blanchet, D. Levesque // *Neuroscience.* – 2017. – Vol. 361. – P. 43–57.

219. Leysen, J.E. 5-HT₂ receptors / J.E. Leysen // *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.* – 2004. – Vol. 3. – P. 11–26.
220. Li, S. Genetic Susceptibility to Tardive Dyskinesia and Cognitive Impairments in Chinese Han Schizophrenia: Role of Oxidative Stress-Related and Adenosine Receptor Genes / S. Li // *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2023 Nov 20;19:2499-2509. doi: 10.2147/NDT.S427557.
221. Likelihood of mechanistic roles for dopaminergic, serotonergic and glutamatergic receptors in tardive dyskinesia: A comparison of genetic variants in two independent patient populations / S.A. Ivanova, A.J. Loonen, P.R. Bakker, M.B. Freidin, N.J. Ter Woerds, A.F. Al Hadithy, A.V. Semke, O.Y. Fedorenko, J.R. Brouwers, N.A. Bokhan, J. van Os, P.N. van Harten, B. Wilffert // *SAGE Open Med.* – 2016. – Vol. 11, № 4.
222. Lim, S.A. Striatal cholinergic interneuron regulation and circuit effects / S.A. Lim, U.J. Kang, D.S. McGehee // *Front. Synaptic Neurosci.* – 2014. – Vol. 6. – P. 22.
223. Loone, A.J.M. Circuits regulating pleasure and happiness: the evolution of the amygdalar-hippocampal–habenular connectivity in vertebrates / A.J.M. Loonen, S.A. Ivanova // *Front. Neurosci.* – 2016. – Vol. 10. – P. 510–539.
224. Loonen, A.J. Measuring movement disorders in antipsychotic drug trials: the need to define a new standard / A.J. Loonen, H.M. van Praag // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2007. – Vol. 27. – P. 423–430.
225. Loonen, A.J. New insights into the mechanism of drug induced dyskinesia / A.J. Loonen, S.A. Ivanova // *CNS Spectrums.* – 2013. – Vol. 18, № 1. – P. 15–20.
226. Loonen, A.J.M. Circuits regulating pleasure and happiness – Mechanisms of depression / A.J.M. Loonen, S.A. Ivanova // *Front. Hum. Neurosci.* – 2016. – Vol. 10. – P. 571.
227. Loonen, A.J.M. Circuits regulating pleasure and happiness: evolution and role in mental disorders / A.J.M. Loonen, S.A. Ivanova // *Acta. Neuropsychiatr.* – 2018. – Vol. 30. – P. 29–42.
228. Loonen, A.J.M. Circuits regulating pleasure and happiness: the evolution of reward-seeking and misery-fleeing behavioral mechanisms in vertebrates / A.J.M. Loonen, S.A. Ivanova // *Front. Neurosci.* – 2015. – Vol. 9. – P. 389–394.
229. Loonen, A.J.M. Evolution of circuits regulating pleasure and happiness with the habenula in control / A.J.M. Loonen, S.A. Ivanova // *CNS Spectr.* – 2019. – Vol. 24. – P. 233–238.
230. Loonen, A.J.M. Het beweeglijke brein. De neurowetenschappelijke achtergronden van de psychische functies / A.J.M. Loonen // Tweede Editie. Uitgeverij Mension, Haarlem, The Netherlands. – 2013. – 416p.

231. Loonen, A.J.M. New insights into the mechanism of drug-induced dyskinesia / A.J.M. Loonen, S.A. Ivanova // *CNS Spectr.* – 2013. – Vol. 18. – P. 15–20.
232. Loonen, A.J.M. Putative role of immune reactions in the mechanism of tardive dyskinesia / A.J.M. Loonen // *Brain Behav Immun Health.* 2023 Sep 23;33:100687. doi: 10.1016/j.bbih.2023.100687.
233. Loonen, A.J.M. Putative role of pharmacogenetics to elucidate the mechanism of tardive dyskinesia in schizophrenia / A.J.M. Loonen, B. Wilffert, S.A. Ivanova // *Pharmacogenomics.* – 2019. – Vol. 20, № 17. – P. 1199 – 1223.
234. Loonen, A.J.M. Role of 5-HT_{2C} receptors in dyskinesia / A.J.M. Loonen, S.A. Ivanova // *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* – 2016. – Vol. 8. – P. 5–10.
235. Loonen, A.J.M. The evolutionary old forebrain as site of action to develop new psychotropic drugs / A.J.M. Loonen, S.A. Ivanova // *J. Psychopharmacol.* – 2018. – Vol. 32. – P. 1277–1285.
236. Loonen, A.J.M. The mechanism of drug-induced akathisia / A.J.M. Loonen, S.A. Stahl // *CNS Spectr.* – 2011. – Vol. 16. – P. 7–10.
237. Lugg, W. Antipsychotic-induced supersensitivity – A reappraisal / W. Lugg // *Aust. N. Z. J. Psychiatry.* – 2021. – P. 1–8.
238. Lychkova, A.É. Serotonergic regulation of colonic motor function / A.É. Lychkova // *Ter. Arkh.* – 2013. – Vol. 85. – P. 89–92.
239. M1 muscarinic acetylcholine receptor in Alzheimer's disease / S. Jiang, Y. Li, C. Zhang, Y. Zhao, G. Bu, H. Xu, Y-W. Zhang // *Neurosci. Bull.* – 2014. – Vol. 30. – P. 295–307.
240. Ma, J. Expression of noradrenergic alpha1, serotonergic 5HT_{2a} and dopaminergic D₂ receptors on neurons activated by typical and atypical antipsychotic drugs / J. Ma, N. Ye, B.M. Cohen // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2006. – Vol.30, №4. – P. 647–657.
241. Macaluso, M. Tardive Dyskinesia: A Historical Perspective / M. Macaluso, A. Flynn, S.H. Preskorn // *J. Psychiatr. Pract.* – 2017. – Vol. 23, №2. – P. 121–129.
242. Mackay, A.V.P. Antischizophrenic drugs. In: *Drugs in Psychiatric Practice.* Tyrer PJ (Ed.) / A.V.P. Mackay // Butterworths, London, UK. – 1982. – P. 42–81.
243. MacNeil, R.R. Genetics of Common Antipsychotic-Induced Adverse Effects / R.R. MacNeil, D.J. Müller // *Mol. Neuropsychiatry.* – 2016. – Vol. 2, № 2. – P. 61–78.
244. Main interactions of dopamine and risperidone with the dopamine D₂ receptor / A. Martinez, P. García-Gutiérrez, R.A. Zubillaga, J. Garza, R. Vargas // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 2021. – Vol.23, № 26. – P.14224–14230.
245. Markers of glutamatergic neurotransmission and oxidative stress associated with tardive dyskinesia / G. Tsai, D.C. Goff, R.W. Chang, J. Flood, L. Baer,

- J.T. Coyle // *Am J Psychiatry*. 1998 Sep;155(9):1207-13. doi: 10.1176/ajp.155.9.1207.
246. Marsden, C.D. Extrapyramidal movement disorders produced by antipsychotic drugs / C.D. Marsden, R.H. Mindham, A.V. Mackay // *Psychopharmacology and treatment of schizophrenia*. – 1986. – Oxford: Univ. Pr.
 247. Matsumoto-Miyai, K. Regulatory Effects of 5-Hydroxytryptamine Receptors on Voiding Function / K. Matsumoto-Miyai, M. Yoshizumi, M. Kawatani // *Adv. Ther.* – 2015. – Vol. 32, Suppl. S1. – P. 3–15.
 248. McCutcheon, R.A. Schizophrenia-An Overview / R.A. McCutcheon, T. Reis Marques, O.D. Howes / J. McEvoy, S.K. Gandhi, A.A. Rizio, S. Maher, M. Kosinski, J.B. Bjorner, B. Carroll // *JAMA Psychiatry*. – 2020. – Vol.77, №2. – P.201–210.
 249. McEvoy, J.P. Selecting treatment for patients with tardive dyskinesia using safety and efficacy evidence / J.P. McEvoy // *J. Clin. Psychiatry*. – 2020. – Vol. 81, №6.
 250. McKinzie, D.L. Muscarinic mechanisms in psychotic disorders / D.L. McKinzie, F.P. Bymaster // *Handb. Exp. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 213. – P. 233–265.
 251. Medication-Induced Tardive Dyskinesia: A Review and Update / E.M. Cornett, M. Novitch, A.D. Kaye, V. Kata, A.M. Kaye // *Ochsner journal*. – 2017. – Vol. 17, Issue 2. – P. 162–172.
 252. Meltzer, H.Y. New Trends in the Treatment of Schizophrenia / H.Y. Meltzer // *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*. – 2017. – Vol. 16, № 8. – P. 900–906.
 253. Meltzer, H.Y. Serotonergic mechanisms as targets for existing and novel antipsychotics / H.Y. Meltzer // *Handb. Exp. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 212. – P. 87–124.
 254. Meltzer, H.Y. Update on typical and atypical antipsychotic drugs / H.Y. Meltzer // *Annu. Rev. Med.* – 2013. – Vol. 64. – P. 393–406.
 255. Meyer, J.M. Forgotten but not gone: new developments in the understanding and treatment of tardive dyskinesia / J.M. Meyer // *CNS Spectr.* – 2016. – Vol. 21, Suppl. 1. – P. 13–24.
 256. Meyer, J.M., Correll C.U. Increased Metabolic Potential, Efficacy, and Safety of Emerging Treatments in Schizophrenia / J.M. Meyer, C.U. Correll // *CNS Drugs*. – 2023. – Vol. 37, №7. – P. 545–570.
 257. Misawa, F. Tardive Dyskinesia and Long-Acting Injectable Antipsychotics: Analyses Based on a Spontaneous Reporting System Database in Japan / F. Misawa, Y. Fujii, H. Takeuchi // *J. Clin. Psychiatry*. – 2022. – Vol.83, №5.
 258. Missense polymorphisms in three oxidative-stress enzymes (GSTP1, SOD2, and GPX1) and dyskinesias in Russian psychiatric inpatients from Siberia / A.F.Y. Al Hadithy, S.A. Ivanova, P. Pechlivanoglou, B. Wilffert, A.V.

- Semke, O.Yu. Fedorenko, E.G. Kornetova, L. Ryadovaya, J.R.B.J. Brouwers, A.J.M. Loonen // *Hum. Psychopharmacol.* – 2010. – Vol. 25. – P. 84–91.
259. Molecular pathophysiology of metabolic effects of antipsychotic medications / J.S. Ballon, U. Pajvani, Z. Freyberg, R.L. Leibel, J.A. Lieberman // *Trends Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 25. – P.593–600.
 260. Molecular targets of atypical antipsychotics: From mechanism of action to clinical differences / S. Aringhieri, M. Carli, S. Kolachalam, V. Verdesca, E. Cini, M. Rossi, P.J. McCormick, G.U. Corsini, R. Maggio, M. Scarselli // *Pharmacol. Ther.* – 2018. – Vol. 192. – P. 20–41.
 261. Namkung, J. Peripheral Serotonin: A New Player in Systemic Energy Homeostasis / J. Namkung, H. Kim, S. Park // *Mol. Cells.* – 2015. – Vol. 38. – P. 1023–1028.
 262. Neurological symptoms in pharmacotherapy of psychoses / A. Faurbye, P.J. Rasch, P.B. Petersen, G. Brandborg, H. Pakkenberg // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1964. – Vol. 40. – P. 10–27.
 263. Nicotinic acetylcholine receptor-mediated GABAergic inputs to cholinergic interneurons in the striosomes and the matrix compartments of the mouse striatum / R. Inoue, T. Suzuki, K. Nishimura, M. Miura // *Neuropharmacology.* – 2016. – Vol. 105. – P. 318–328.
 264. NMDA receptor genotypes associated with the vulnerability to develop dyskinesia / S.A. Ivanova, A.J.M. Loonen, P. Pechlivanoglou, M.B. Freidin, A.F.Y. Al Hadithy, E.V. Rudikov, I.A. Zhukova, N.V. Govorin, V.A. Sorokina, O.Y. Fedorenko, V.M. Alifirova, A.V. Semke, J.R.B.J. Brouwers, B. Wilffert // *Translational Psychiatry.* – 2012. – №2(e67).
 265. No association between PAWR gene polymorphisms and tardive dyskinesia in schizophrenia patients / I.S. Kim, H.K. Yoon, S.G. Kang, Y.M. Park, Y.K. Kim, S.H. Kim, J.E. Choi, L. Kim, H.J. Lee // *Psychiatry Investig.* – 2012. – Vol. 9, № 2. – P. 191–194.
 266. No association between the Ser9Gly polymorphism of the dopamine receptor D3 gene and schizophrenia: a meta-analysis of family-based association studies / X.N. Li, J.L. Zheng, X.H. Wei, B.J. Wang, J. Yao // *BMC Med. Genet.* – 2020. – Vol. 21, №1. – P. 85.
 267. No association found between the promoter variants of *ADRA1A* and schizophrenia in the Chinese population / K. Huang, Y. Shi, W. Tang, R. Tang, S. Guo, Y. Xu, J. Meng, X. Li, G. Feng, L. He // *J. Psychiatr. Res.* – 2008. – Vol. 42, №5. – P. 384–388.
 268. No evidence so far of a major role of AKT1 and GSK3B in the pathogenesis of antipsychotic-induced tardive dyskinesia / A. Levchenko, N. Vyalova, I.V. Pozhidaev, A.S. Boiko, D.Z. Osmanova, O.Y. Fedorenko, A.V. Semke, N.A. Bokhan, B. Wilffert, A.J.M. Loonen, S.A. Ivanova // *Hum Psychopharmacol.* – 2019. – Vol. 34, №1.

269. Novel pharmacotherapy targeting the positive symptoms of schizophrenia / E. Capuzzi, A. Caldiroli, C. Quitadamo, F. Butturini, T. Surace, M. Clerici, M. Buoli // *Expert Opin Pharmacother.* – 2023. – Vol.10. – P. 1–26.
270. Opening up new horizons for psychiatric genetics in the Russian Federation: moving toward a national consortium / O.Y. Fedorenko, V.E. Golimbet, S.A. Ivanova, A. Levchenko, R.R. Gainetdinov, A.V. Semke, G.G. Simutkin [et.al.] // *Mol. Psychiatry.* – 2019. – Vol.24, №8. – P. 1099–1111.
271. Oskolkova, S.N. Schizophrenia: a Narrative Review of Etiological and Diagnostic Issues / S.N. Oskolkova // *Consortium Psychiatricum.* – 2022. – Vol. 3, №3. – P. 20–35.
272. Overview of Movement Disorders Secondary to Drugs / J.P. Rissardo, N. Vora, B. Mathew, V. Kashyap, S. Muhammad, A.L. Fornari Caprara // *Clin. Pract.* – 2023. – Vol.13, №4. – P. 959–976.
273. Owen, M.J. Schizophrenia / M.J. Owen, A. Sawa, P.B. Mortensen // *Lancet.* – 2016. – Vol. 388, №10039. – P. 86–97.
274. Panariello, F. Weight gain, schizophrenia and antipsychotics: New findings from animal model and pharmacogenomic studies / F. Panariello, V. De Luca, A. de Bartolomeis // *Schizophr. Res. Treatment.* – 2011. – Vol. 2011.
275. Pappa, S. Spontaneous movement disorders in antipsychotic-naïve patients with first-episode psychoses: a systematic review / S. Pappa, P. Dazzan // *Psychol. Med.* – 2009. – Vol. 39. – P. 1065–1076.
276. Patel, R.S. Analysis of risk factors and outcomes in psychiatric inpatients with tardive dyskinesia: A nationwide case–control study / R.S. Patel, Z. Mansuri, A. Chopra // *Heliyon.* – 2019. – Vol. 5, №5. – e01745.
277. Pharmacogenetic assessment of antipsychotic-induced movement disorders: contribution of the dopamine D3 receptor and cytochrome P450 1A2 genes / V. Ozdemir, V.S. Basile, M. Masellis, J.L. Kennedy // *J. Biochem. Biophys. Methods.* – 2001. – Vol. 47, № 1–2. – P. 151–157.
278. Pharmacogenetic Associations of Antipsychotic Drug–Related Weight Gain: A Systematic Review and Meta–analysis / J.P. Zhang, T. Lencz, R.X. Zhang, M. Nitta, L. Maayan, M. John, D.G. Robinson, W.W. Fleischhacker, R.S. Kahn, R.A. Ophoff, J.M. Kane, A.K. Malhotra, C.U. Correll // *Schizophr Bull.* – 2016. – Vol. 42, №6. – P. 1418–1437.
279. Pharmacogenetics and antipsychotic treatment response / Z. Naumovska, A.K. Nestorovska, A. Filipce, Z. Sterjev, K. Brezovska, A. Dimovski, L.J. Suturkova // *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki).* – 2015. – Vol. 36, № 1. – P. 53–67.
280. Pharmacogenetics and Schizophrenia-Can Genomics Improve the Treatment with Second-Generation Antipsychotics? / O. Płaza, P. Gałecki, A. Orzechowska, M. Gałecka, J. Sobolewska-Nowak, A. Szulc // *Biomedicines.* – 2022. – Vol. 10, №12. – P.18.

281. Pharmacogenetics for off-patent antipsychotics: reframing the risk for tardive dyskinesia and access to essential medicines / V. Ozdemir, E. Aklillu, S. Mee, L. Bertilsson, L.J. Albers, J.E. Graham, M. Caligiuri, J.B. Lohr, C. Reist // Expert Opin. Pharmacother. – 2006. – Vol. 7. – P. 119–133.
282. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain: review and clinical implications / T.A. Lett, T.J. Wallace, N.I. Chowdhury, A.K. Tiwari, J.L. Kennedy, D.J. Müller // Mol. Psychiatry. – 2012. – Vol. 17, №3. – P. 242–266.
283. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia: combined analysis of 780 patients supports association with dopamine D3 receptor gene Ser9Gly polymorphism / B. Lerer, R.H. Segman, H. Fangerau, A.K. Daly, V.S. Basile [et al.] // Neuropsychopharmacology. – 2002. – Vol. 27, № 1. – P. 105–119.
284. Pharmacogenetics-guided advances in antipsychotic treatment / F. Islam, X. Men, K. Yoshida, C.C. Zai, D.J. Müller // Clin. Pharmacol. Ther. – 2021. Sep;110(3):582-588. doi: 10.1002/cpt.2339. Epub 2021 Aug 18. PMID: 34129738.
285. Polymorphisms in the promoter region of the alpha1A-adrenoceptor gene are associated with schizophrenia/schizoaffective disorder in a Spanish isolate population / D.A. Clark, M.J. Arranz, I. Mata, J. López-Ilundain, F. Pérez-Nievas, R.W. Kerwin // Biol. Psychiatry. – 2005. – Vol. 58, №6. – P.435–439.
286. Possible association between DBH 19 bp insertion/deletion polymorphism and clinical symptoms in schizophrenia with tardive dyskinesia / L. Hui, M. Han, X.F. Huang, M.J. Ye, K. Zheng, J.C. He, M.H. Lv, B.H. Zhang, J.C. Soares, X.Y. Zhang // J. Neural. Transm. – 2015. – Vol. 122. – P. 907–914.
287. Protective role of endocannabinoid signaling in an animal model of haloperidol-induced tardive dyskinesia / J. Röpke, T.H. Ferreira-Vieira, L.P. Iglesias, L. Asth, F.M. Ribeiro, F.A. Moreira // Pharmacol. Biochem. Behav. – 2021. – Vol. 206. – P. 173–193.
288. Quatre cas de dyskinesie catrice a evolution prolongée secondaire à un traitement par les neuroleptiques / J. Sigwald, D. Bouttier, C. Raymondeaud, C. Piot // Rev. Neurol. – 1959. – Vol. 100. – P. 751–755.
289. RE1-silencing transcription factor controls the acute-to-chronic neuropathic pain transition and *CHRM2* receptor gene expression in primary sensory neurons / J. Zhang, S.R. Chen, H. Chen, H.L. Pan // J. Biol. Chem. – 2018. – Vol. 293, №49. – P. 19078–19091.
290. Reja, V. Catecholamine-related gene expression correlates with blood pressures in SHR / V. Reja, A.K. Goodchild, P.M. Pilowsky // Hypertension. – 2002. – Vol. 40, № 3. – P. 342–347.
291. Rekhi, G. Impact of drug-induced Parkinsonism and tardive dyskinesia on health-related quality of life in schizophrenia / G. Rekhi, J. Tay, J. Lee // J

Psychopharmacol. 2022 Feb;36(2):183-190. doi:
10.1177/02698811211055812.

292. RE-KINECT: A Prospective Study of the Presence and Healthcare Burden of Tardive Dyskinesia in Clinical Practice Settings / S.N. Caroff, K. Yeomans, W.R. Lenderking, A.J. Cutler, C.M. Tanner, H. Shalhoub, V. Pagé, J. Chen, E. Franey, C. Yonan // J. Clin. Psychopharmacol. – 2020. – Vol.40, №3. – P. 259–268.
293. Risperidone Abruption-Induced Tardive Dyskinesia in a Six-Year-Old Male Patient With Known Autism and Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Case Report / A.H. Alhamoud, A. Yatimi, S.A. Towheri, H.A. Sharahili, A.M. Hawas // Cureus. – 2022. – Vol.14, №11.
294. Rognoni, C. Second-Generation Antipsychotic Drugs for Patients with Schizophrenia: Systematic Literature Review and Meta-analysis of Metabolic and Cardiovascular Side Effects / C. Rognoni, A. Bertolani, C. Jommi // Clin. Drug Investig. – 2021. – Vol. 41, №4. – P.303–319.
295. Room, P. Divergent axon collaterals of rat locus coeruleus neurons: demonstration by a fluorescent double labeling technique / P. Room, F. Postema, J. Korf // Brain Res. – 1981. – Vol. 221. – P. 219–230.
296. Rovný, R. Genetic Determinants of Gating Functions: Do We Get Closer to Understanding Schizophrenia Etiopathogenesis? / R. Rovný, D. Besterciová, I. Riečanský // Front Psychiatry. – 2020. – Vol. 11.
297. Roy, A.L. Role of the multifunctional transcription factor TFII-I in DNA damage repair / A.L. Roy // DNA Repair (Amst). – 2021. – Vol.106.
298. RXR α Regulates the Development of Resident Tissue Macrophages / J. Philpott, S. Kazimierczyk, P. Korgaonkar, E. Bordt, J. Zois, C. Vasudevan, D. Meng, I. Bhatia, N. Lu, B. Jimena, C. Porter, B.J. Cherayil, N. Jain // Immunohorizons. – 2022. – Vol.6, №6. – P.366–372.
299. Sakata, K. Promoter IV-BDNF deficiency disturbs cholinergic gene expression of CHRNA5, CHRM2, and CHRM5: effects of drug and environmental treatments / K. Sakata, A.E. Overacre // J. Neurochem. – 2017. – Vol. 143, №1. – P. 49–64.
300. Saklad, S.R. Identifying Tardive Dyskinesia: Risk Factors, Functional Impact, and Diagnostic Tools / S.R. Saklad // J. Clin. Psychiatry. – 2020. – Vol. 81, №1.
301. Sambrook, J. Purification of nucleic acids by extraction with phenol:chloroform / J. Sambrook, D.W. Russell // CSH Protoc. – 2006. – Vol. 2006(1). – P. 4455.
302. Santiago, M.P. Biotinylated m4-toxin demonstrates more M4 muscarinic receptor protein on direct than indirect striatal projection neurons / M.P. Santiago, L.T. Potter // Brain Res. – 2001. – Vol. 894. – P. 12–20.

303. Schizophrenia / M. Hany, B. Rehman, Y. Azhar, J. Chapman // 2023. – Mar 20. In: StatPearls [Internet].
304. Schizophrenia-associated gene dysbindin-1 and tardive dyskinesia / M.S. Maes, J.Y. Lu, A.K. Tiwari, N. Freeman, V. de Luca, D.J. Müller, A.N. Voineskos, S.G. Potkin, J.A. Lieberman, H.Y. Meltzer, G. Remington, J.L. Kennedy, C.C. Zai // *Drug. Dev. Res.* – 2021 Aug;82(5):678-684. doi: 10.1002/ddr.21681. Epub 2020 May 11. PMID: 32394511.
305. Schönecker, M. Ein eigentümliches syndrom im oralen bereich bei megaphen application / M. Schönecker // *Nervenartz.* – 1957. – Vol. 28. – P. 550–553.
306. Schooler, N.R. Research diagnoses for tardive dyskinesia / N.R. Schooler, J.M. Kane // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1982. – Vol.39, Issue 4. – P.486–487.
307. Sequenom. iPLEX™ Gold Application Guide // Matrix, Samsung, Compact. 2006. – № Doc. 11555 R00 –100 p.
308. Serotonergic Control of Metabolic Homeostasis / S.C. Wyler, C.C. Lord, S. Lee, J.K. Elmquist, C. Liu // *Front. Cell Neurosci.* – 2017. – Vol. 11. – P. 277.
309. Serotonin Receptor 2A (*HTR2A*) Gene Polymorphisms Are Associated with Blood Pressure, Central Adiposity, and the Metabolic Syndrome / I. Halder, M.F. Muldoon, R.E. Ferrell, S.B. Manuck // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* – 2007. – Vol. 5. – P. 323–330.
310. Sex difference in association between tardive dyskinesia and cognitive deficits in patients with chronic schizophrenia / W. Zhang, D. Wang, H. Zhou, D. Chen, M. Xiu, L. Cui, X. Zhang // *Schizophr. Res.* – 2023. – Vol.255. – P. 140–147.
311. Sex differences in use of psychotropic drugs and drug-induced side effects in schizophrenia patients: findings of the Research on Asia Psychotropic Prescription (REAP) studies / Y.T. Xiang, C.Y. Wang, T.M. Si, E.H. Lee, Y.L. He, G.S. Ungvari, H.F. Chiu, S.Y. Yang, M.Y. Chong, N. Shinfuku, C.H. Tan, E.H. Kua, S. Fujii, K. Sim, K.H. Yong, J.K. Trivedi, E.K. Chung, P. Udomratn, K.Y. Chee, N. Sartorius // *Aust. N. Z. J. Psychiatry.* – 2011. – Vol. 45, №3. – P. 193–198.
312. Sonogo, A.B. PPAR γ receptors are involved in the effects of cannabidiol on orofacial dyskinesia and cognitive dysfunction induced by typical antipsychotic in mice / A.B. Sonogo, D.D.S. Prado, F.S. Guimarães // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2021. –Vol. 111.
313. Stančáková, A. Genetics of metabolic syndrome / A. Stančáková, M. Laakso // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2014. – Vol. 15. – P. 243–252.
314. STAT4: an immunoregulator contributing to diverse human diseases / C. Yang, H. Mai, J. Peng, B. Zhou, J. Hou, D. Jiang // *Int. J. Biol. Sci.* – 2020. – Vol.16, №9. – P.1575–1585.

315. Stilo, S.A. Non-Genetic Factors in Schizophrenia / S.A. Stilo, R.M. Murray // Curr. Psychiatry Rep. – 2019. – Vol.21, №10. – P.100.
316. Svensson, T.H. Alpha-adrenoceptor modulation hypothesis of antipsychotic atypicality / T.H. Svensson // Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. – 2003. – Vol.27, №7. – P. 1145–1158.
317. Szalisznyó, K. Why Does Tardive Dyskinesia Have Orofacial Predominance? A Network Analysis / K. Szalisznyó, D.N. Silverstein // Brain Topogr. – 2023. – Vol.36, №1. – P.99–105.
318. Takeuchi, H. Pathophysiology, prognosis and treatment of tardive dyskinesia / H. Takeuchi, Y. Mori, Y. Tsutsumi // Ther. Adv. Psychopharmacol. – 2022. – Vol. 12. 12:20451253221117313. doi: 10.1177/20451253221117313.
319. Tardive dyskinesia among patients using antipsychotic medications in customary clinical care in the United States / A.M. Loughlin, N. Lin, V. Abler, B. Carroll // PLoS One. – 2019 – Vol.14, №6.
320. Tardive dyskinesia and DRD3, *HTR2A* and *HTR2C* gene polymorphisms in Russian psychiatric inpatients from Siberia / A.F.Y. Al Hadithy, S.A. Ivanova, P. Pechlivanoglou, A.V. Semke, O.Yu. Fedorenko, E.G. Kornetova, L. Ryadovaya, J.R.B.J. Brouwers, B. Wilffert, R. Bruggeman, A.J.M. Loonen // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. – 2009. – Vol. 33. – P. 475–481.
321. Tardive Dyskinesia Following Low-Dose Risperidone / A.E. Rokon, F.A. Alsomali, M.A. Alrasheed, A.D. Alharbi, M.S. Alhamadh, A.M. Alqahtani, F.K. Alhamidy, M.R. Alotaibi // Cureus. – 2022. – Vol.14, №12.
322. Tardive Dyskinesia in Older Persons Taking Antipsychotics / L. Citrome, S.H. Isaacson, D. Larson, D. Kremens // Neuropsychiatr. Dis. Treat. – 2021. – Vol.17. – P. 3127–3134.
323. Tardive dyskinesia is associated with altered putamen Akt/GSK-3 β signaling in nonhuman primates / G. Hernandez, S. Mahmoudi, M. Cyr, J. Diaz, P.J. Blanchet, D. Lévesque // Mov. Disord. – 2019. – Vol. 34, №5. – P.717–726.
324. Tardive Dyskinesia Prevalence in the Period of Second-Generation Antipsychotic Use: A Meta-Analysis / M. Carbon, C.H. Hsieh, J.M. Kane, C.U. Correll // J. Clin. Psychiatry. – 2017. – Vol.78, № 3. – P.264–278.
325. Tardive dyskinesia risk with first- and second-generation antipsychotics in comparative randomized controlled trials: a meta-analysis / M. Carbon, J.M. Kane, S. Leucht, C.U. Correll // World Psychiatry. – 2018. – Vol.17, №3. – P.330–340.
326. Tardive dyskinesia: 21st century may bring new treatments to a forgotten disorder / G. Rakesh, A. Muzyk, S.T. Szabo, S. Gupta, C.U. Pae, P. Masand // Ann. Clin. Psychiatry. – 2017. – Vol. 29, №2. – P. 108–119.

327. Tenback, D.E. Non-therapeutic risk factors for onset of tardive dyskinesia in schizophrenia: a meta-analysis / D.E. Tenback, P.N. van Harten, J. van Os // *Mov. Disord.* – 2009. – Vol. 24, №16. – P. 2309–2315.
328. Tenback, D.E. Risk factors for tardive movement disorders in schizophrenia / D.E. Tenback, P.R. Bakker, P.N. van Harten // *Tijdschr. Psychiatr.* – 2015. – Vol. 57, № 2. – P. 120–124.
329. The ANKK1/DRD2 gene TaqIA polymorphism (rs1800497) is associated with the severity of extrapyramidal side effects of haloperidol treatment in CYP2D6 extensive metabolizers with schizophrenia spectrum disorders / A.A. Kibitov, E.M. Kiryanova, L.I. Salnikova, I.V. Bure, A.B. Shmukler, A.O. Kibitov // *Drug Metab. Pers. Ther.* – 2022. – Vol. 38, №2. – P. 133–142.
330. The Assessment and Treatment of Antipsychotic-Induced Akathisia / T. Pringsheim, D. Gardner, D. Addington, D. Martino, F. Morgante, L. Ricciardi, N. Poole, G. Remington, M. Edwards, A. Carson, T.R.E. Barnes // *Can. J. Psychiatry.* – 2018. – Vol. 63, №11. – P. 719 – 729.
331. The association between COMT Val158Met gene polymorphism and antipsychotic-induced tardive dyskinesia risk / Z. Lv, B. Rong, X. Tong, X. Li, X. Chen, X. Wang, Z. Li // *Int. J. Neurosci.* – 2016. – Vol. 126, №11. – P. 1044–1050.
332. The burden of depression, anxiety and schizophrenia among the older population in ageing and aged countries: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2019 / Y. Cheng, Y. Fang, J. Zheng, S. Guan, M. Wang, W. Hong // *Gen Psychiatr.* 2024 Jan 19;37(1):e101078. doi: 10.1136/gpsych-2023-101078.
333. The catecholaminergic-cholinergic balance hypothesis of bipolar disorder revisited / J. Van Enkhuizen, D.S. Janowsky, B. Olivier, A. Minassian, W. Perry, J.W. Young, M.A. Geyer // *Eur. J. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 753. – P. 114–126.
334. The cognitive impact of anticholinergics: a clinical review / N. Campbell, M. Boustani, T. Limbil, C. Ott, C. Fox, I. Maidment, C.C. Schubert, S. Munger, D. Fick, D. Miller, R. Gulati // *Clin. Interv. Aging.* – 2009. – Vol. 4. – P. 225–233.
335. The effect of a muscarinic receptor 1 gene variant on grey matter volume in schizophrenia / V.L. Cropley E. , Scarr, A. Fornito, P. Klauser, C.A. Bousman, R. Scott, M.J. Cairns, P.A. Tooney, C. Pantelis, B. Dean // *Psychiatry Res.* – 2015. – Vol. 234, №2. – P. 182–187.
336. The effect of rs1076560 (DRD2) and rs4680 (COMT) on tardive dyskinesia and cognition in schizophrenia subjects / T.J. Panchaichira, P. Kukshal, T. Bhatia, S.N. Deshpande, B.K. Thelma // *Psychiatr. Genet.* – 2020. – Vol. 30, №5. – P. 125–135.

337. The interaction of polymorphisms of IL10 and DBH was associated with general symptoms of PANSS with TD in Chinese Han schizophrenic patients / H. Sun, F. Wang, H. Fan, Q. Yan, K. Cui, W. Yuan, F. Zhao, L. Zhao, J. Yuan, F. Yang, T.R. Kosten, X.Y. Zhang // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8. – e70963.
338. The pharmacology of L-DOPA-induced dyskinesia in Parkinson's disease / P. Huot, T.H. Johnston, J.B. Koprach, S.H. Fox, J.M. Brotchie // *Pharmacol. Rev.* – 2013. – Vol. 65. – P. 171–222.
339. The Progress and Pitfalls of Pharmacogenetics-Based Precision Medicine in Schizophrenia Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis / Y. Teng, A. Sandhu, E.J. Liemburg, E. Naderi, B.Z. Alizadeh // *J. Pers. Med.* – 2023. – Vol. 13, №3. – P. 471.
340. 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 / B. Wilffert, A.F. Al Hadithy, V.J. Sing, G. Matroos, H.W. Hoek, J. van Os, R. Bruggeman, J.R. Brouwers, P.N. van Harten // *J. Psychopharmacol.* – 2009. – Vol. 23, №6. – P. 652–659.
341. The role of muscarinic receptors in the pathophysiology of mood disorders: a potential novel treatment? / W.J. Jeon, B. Dean, E. Scarr, A. Gibbons // *Curr. Neuropharmacol.* – 2015. – Vol. 13. – P. 739–749.
342. The schedule for the assessment of drug-induced movement disorders (SADIMoD): inter-rater reliability and construct validity / A.J.M. Loonen, C.H. Doorschot, D.A. van Hemert, M.C. Oostelblos, A.E. Sijben // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2001. – Vol. 4. – P. 347–360.
343. The schedule for the assessment of drug-induced movement disorders (SADIMoD): test-retest reliability and concurrent validity / A.J.M. Loonen, C.H. Doorschot, D.A. van Hemert, M.C. Oostelblos, A.E. Sijben // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2000. – Vol. 3, № 4. – P. 285–296.
344. The Schizophrenia-Associated BRD1 Gene Regulates Behavior, Neurotransmission, and Expression of Schizophrenia Risk Enriched Gene Sets in Mice / P. Qvist, J.H. Christensen, I. Vardya, A.P. Rajkumar, A. Mørk [et al.] // *Biol. Psychiatry*. – 2017. – Vol. 82, №1. – P. 62–76.
345. There is no evidence for an association between the serotonin receptor 3A gene C178T polymorphism and tardive dyskinesia in Korean schizophrenia patients / S.G. Kang, H.J. Lee, H.K. Yoon, S.N. Cho, Y.M. Park, L. Kim // *Nord. J. Psychiatry*. – 2013. – Vol. 67, №3. – P. 214–218.
346. Uhrbrand, L. Reversible and irreversible dyskinesia after treatment with perphenazine, chlorpromazine, reserpine and electroconvulsive therapy / L. Uhrbrand, A. Faurbye // *Psychopharmacologia*. – 1960. – Vol. 1. – P. 408–418.
347. Uludag, K. Tardive Dyskinesia Development, Superoxide Dismutase Levels, and Relevant Genetic Polymorphisms / K. Uludag, D.M. Wang, X.Y. Zhang

- // Oxid Med Cell Longev. 2022. Oct 28;2022:5748924. doi: 10.1155/2022/5748924.
348. Update on novel antipsychotics and pharmacological strategies for treatment-resistant schizophrenia / A. de Bartolomeis, M. Ciccarelli, L. Vellucci, M. Fornaro, F. Iasevoli, A. Barone // Expert Opin. Pharmacother. – 2022. – Vol.23, №18. – P.2035–2052.
 349. 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: Dissertation / F.M. Van Hasselt. – Groningen, NL: University of Groningen, 2013.
 350. Vasan, S. Atypical Antipsychotic Agents / S. Vasan, S. Abdijadid // Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. – 2018.
 351. Vasan, S. Tardive Dyskinesia / S. Vasan, R.K. Padhy // StatPearls [Internet]. – 2023. – Apr 24.
 352. Villanueva, R. Advances in the knowledge and therapeutics of schizophrenia, major depression disorder, and bipolar disorder from human brain organoid research / R. Villanueva // Front Psychiatry. – 2023. –Vol.14, №11 – P.784–794.
 353. Voigt, J.P. Serotonin controlling feeding and satiety / J.P. Voigt, H. Fink // Behav. Brain Res. – 2015. – Vol. 277. – P. 14–31.
 354. Waln, O. An update on tardive dyskinesia: from phenomenology to treatment / O. Waln, J. Jankovic // Tremor Other Hyperkinet. Mov. – 2013. – Vol. 2. – P. 3.
 355. Walther, S. Diagnosis and treatment of motor phenomena in schizophrenia spectrum disorders / S. Walther, K. Stegmayer // Ther. Umsch. – 2018. – Vol. 75, №1. – P. 31–36.
 356. Ward, K.M. Antipsychotic-Related Movement Disorders: Drug-Induced Parkinsonism vs. Tardive Dyskinesia – Key Differences in Pathophysiology and Clinical Management / K.M. Ward, L. Citrome // Neurol. Ther. – 2018. – Vol. 7, №2. – P. 233–248.
 357. Yan, Z. Coordinated expression of muscarinic receptor messenger RNAs in striatal medium spiny neurons / Z. Yan, J. Flores-Hernandez, D.J. Surmeier // Neuroscience. – 2001. – Vol. 103. – P. 1017–1024.
 358. Yassa, R. Familial tardive dyskinesia / R. Yassa, J. Ananth // Am. J. Psychiatry. – 1981. – Vol. 138. – P. 1618–1619.
 359. Yassa, R. Gender differences in tardive dyskinesia: a critical review of the literature / R. Yassa, D.V. Jeste // Schizophr. Bull. – 1992. – Vol. 18. – P. 701–715.

360. Yee, M. Use of Valbenazine in a 54–Year–Old Female with Severe Tardive Dyskinesia / M. Yee, E.D. Espiridion, J. Gurski // *Cureus*. – 2020. – Vol. 12, № 1. – e6801.

Шкала патологических, непреднамеренных движений (AIMS)

Дата обследования:		Инициалы пациента:				
МИМИКА ЛИЦА И ОБЛАСТИ РТА		(необходимо обвести в круг только один ответ)				
		0 = отсут- ствует	1 = мини- мально	2 = сла- бо	3 = уме- ренно	4 = сильно
1) Мышцы лица – например, движения лба, бровей, области вокруг глаз, щёк, включая движение бровей, мигание глазами, улыбку, гримасы		0	1	2	3	4
2) Губы и область вокруг глаз – например, когда больной морщится, надувает губы, прищмокивает		0	1	2	3	4
3) Челюсти – например, когда пациент что-то кусает, сжимает зубы, жуёт, открывает рот, делает боковые движения челюстями.		0	1	2	3	4
4) Язык – например, оценить только усиление движения языка в и изо рта, но НЕ неспособность поддерживать (доказать, продемонстрировать) движение		0	1	2	3	4
ДВИЖЕНИЯ КОНЕЧНОСТЯМИ						
5) Верхние конечности (плечи, руки, кисти, пальцы) – включая хорепоподобные движения (например, быстрые, объективно бесполезные, беспорядочные, спонтанные); атетонидные движения (например, медленные, беспорядочные, комплексные, извивающиеся). НЕ ВКЛЮЧАЯ тремор (например, повторяющиеся, регулярные, ритмичные)		0	1	2	3	4
6) Нижние конечности (ноги, колени, лодыжки, пальцы ног) – например, боковые движения коленей, постукивания стопой, удары пяткой, извивающиеся движения стопой, перестановка стоп.		0	1	2	3	4
ДВИЖЕНИЯ ТУЛОВИЩЕМ						
7) Шея, плечи, бедра – например, извивающиеся, качающиеся, поворачивающиеся движения, вращения тазом по кругу		0	1	2	3	4
ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ						
8) Выраженность (тяжесть) патологических движений	0	1	2	3	4	
9) Потеря трудоспособности из-за развития патологических движений	0	1	2	3	4	
ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ	Не осознает	Осознает, не огорчает	Осознает, незначительно огорчает	Осознает, огорчает умеренно	Осознает, сильно огорчает	
10) Осознание пациентом наличия патологических движений	0	1	2	3	4	
СОСТОЯНИЕ ЗУБОВ						
11) Имеются ли у больного в настоящее время проблемы с зубами и/или зубными протезами? (обвести в круг)						
0 = нет						

Протокол выделения ДНК фенол-хлороформным методом

Состав растворов:

I. SLR

10 мл 2M TRIS (pH 7.6)

10 мл 1M MgCl₂

6,6 мл 3M NaCl

Довести объем дистиллированной водой до 2 литров.

II. SLB

10 мл 2M TRIS (pH 7.6)

50 мл 0.4M EDTA (pH 8)

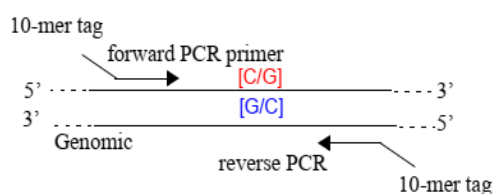
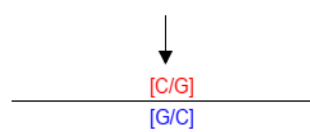
34 мл 3M NaCl

Довести объем дистиллированной водой до 2 литров.

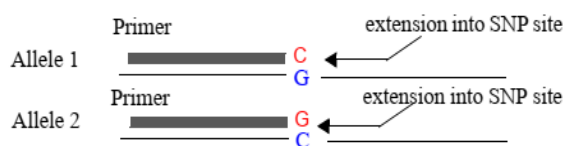
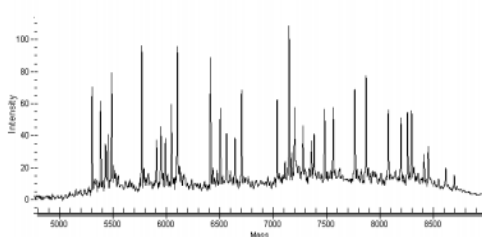
Ход работы:

1. Размороженную кровь аккуратно перемешать.
 2. 0,5 мл крови перенести в эппендорф на 1,5 мл и добавить 0,5 мл SLR. Перемешать на вортексе, центрифугировать при +40°C 6 минут при 10000 об/мин, после чего осторожно слить супернатант.
 3. Добавить 1 мл (до верха эппендорфа) SLR. Осадок разбить на вортексе. Центрифугировать 3 мин при 5000 об/мин при +40°C.
 4. Слить супернатант и последнюю каплю снять фильтровальной бумагой.
 5. Повторить пункты 4–5 пока осадок не приобретёт белый или бледно-розовый цвет (для относительно свежей крови), или грязно-красный цвет (для крови, подвергшейся длительному хранению). Три раза по 3 мин при 5000 об/мин.
 6. К осадку добавить 400 мкл SLB, тщательно разбить. Добавить по 40 мкл 10% SDS и 8 мкл протеиназы К. Аккуратно перемешать, переворачивая пробирку.
 7. Инкубировать 3 часа при 56 °C. Для лучшего растворения время инкубации можно увеличить до 5 часов.
 8. После инкубации пробирки охладить и внести в них по 200 мкл 6M NaCl и 500 мкл фенол/хлороформ/изоамиловый спирт смеси (25/24/1) и перемешивать в течение 8–10 мин. Это приводит к отделению ДНК от белков.
 9. Центрифугировать 15 мин при 10000 об/мин. В результате образуется интерфаза, состоящая из белков.
 10. Переместить водную фазу – раствор, содержащий ДНК – в чистый эппендорф.
 11. К супернатанту в чистом эппендорфе добавить 0,5 мл охлажденного 96% спирта и центрифугировать 5 мин при 10000 об/мин.
 12. Вращательными движениями накручиваем ДНК саму на себя.
 13. Центрифугировать (чтобы ДНК осела на дно эппендорфа), спирт слить.
 14. К осадку ДНК добавить 1 мл 70% спирта, перемешать и центрифугировать 30 сек. при 12000 об/мин.
 15. Слить спирт, последнюю каплю снять фильтровальной бумагой, подсушить ДНК на воздухе 5–10 мин (до исчезновения запаха спирта).
 16. Добавить 50 мкл H₂O и оставить на ночь при комнатной температуре для полного растворения ДНК.
- Полученные образцы хранятся в морозильной камере при t= –20 °C. Из них готовится рабочий раствор ДНК с концентрацией 50–100 нг/мкл.

**Схема проведения генотипирования
посредством масс-спектрометрии (MALDI-TOF)
на генетическом анализаторе Sequenom MASS-Array Analyzer 4
(схема из официального руководства к наборам iPLEX Gold Sequenom, 2006)**

Amplification**PCR Product**

SAP Treat-

SAP treatment to neutralize
unincorporated dNTPs**iPLEX Gold Reaction**iPLEX Gold cocktail containing
primer, enzyme, buffer, and
terminator nucleotidesSample conditioning, dispensing, and
MALDI-TOF MS**Spectrum**MALDI-TOF mass spectrometry
analysis

24-plex spectrum