

# БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.895.8:611.81:575.174.015.3

Для цитирования: Федоренко О.Ю., Иванова С.А., Корнетова Е.Г. Роль полиморфизма генов дофаминовой и глутаматной систем в клинической гетерогенности шизофрении и развитии антипсихотик-индуцированных побочных эффектов. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2023. № 1 (118). С. 5-13. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1\(118\)-5-13](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1(118)-5-13)

## Роль полиморфизма генов дофаминовой и глутаматной систем в клинической гетерогенности шизофрении и развитии антипсихотик-индуцированных побочных эффектов

**Федоренко О.Ю., Иванова С.А., Корнетова Е.Г.**

*НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр  
Российской академии наук  
Россия, 634014, Томск, ул. Алеутская, 4*

### РЕЗЮМЕ

**Цель:** поиск генетических маркеров риска развития и неблагоприятного течения шизофрении, а также побочных эффектов антипсихотической терапии для совершенствования ранней диагностики и персонализированных подходов к терапии данного контингента пациентов. **Материалы и методы.** Комплексное клинико-биологическое обследование выполнено на базе НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, Томской клинической психиатрической больницы, Кемеровской областной психиатрической больницы. Состояние пациентов (n=850), проходивших в 2012-2022 гг. стационарное лечение, на момент обследования соответствовало диагностическим критериям шизофрении (F20) по МКБ-10. Психопатологическую симптоматику оценивали по шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS) и модифицированному варианту карты стандартизированного описания больного шизофренией. Выраженность побочных двигательных расстройств на фоне фармакотерапии оценивали по шкале AIMS. Концентрацию пролактина в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. **Обсуждение.** В статье представлены результаты собственных исследований в области генетики клинической гетерогенности шизофрении и фармакогенетики антипсихотик-индуцированных побочных эффектов в парадигме дизрегуляции дофаминовой и глутаматной нейротрансмиттерных систем. Выявлены ассоциации полиморфных вариантов генов дофаминовой и глутаматной систем с неблагоприятными клиническими фенотипами шизофрении, а именно с ранним возрастом начала заболевания, непрерывным типом течения и лидирующей негативной симптоматикой, а также с сопутствующими поведенческими паттернами (злоупотребление алкоголем и зависимость от табака). Показаны ассоциации полиморфных вариантов генов дофаминовой и глутаматной систем с риском развития тардивной дискинезии, гиперпролактинемии и метаболического синдрома у больных шизофренией, получающих длительную антипсихотическую терапию. Полученные фундаментальные данные могут послужить основой для разработки новых медицинских технологий.

**Ключевые слова:** шизофрения, генетика, фармакогенетика, дофаминовая система, глутаматная система.

### ВВЕДЕНИЕ

Шизофрения представляет собой серьезную медико-социальную проблему в связи с высокой распространенностью, хроническим течением, тяжелыми психическими нарушениями в виде позитивной (бред, галлюцинации, дезорганизация мышления), негативной (апатия, абулия) и когнитивной (дефицит внимания, нарушение рабочей памяти) симптоматики, приводящих к инвалидизации пациентов [1, 2, 3, 4, 5].

Основными гипотезами патогенеза шизофрении являются нарушения дофаминовой и глутаматной нейротрансмиттерных систем [6]. Обе теории изначально основывались на непрямых доказательствах фармакологических исследований, впоследствии подтвержденных посмертными исследованиями, а также ПЭТ-визуализацией in

vivo головного мозга пациентов [7, 8, 9, 10, 11, 12]. Наследственная предрасположенность к шизофрении и её полигенный характер хорошо документированы [13, 14, 15, 16], в связи с чем особый интерес представляет поиск генетической основы ведущих симптомокомплексов этого психического расстройства.

Основным методом лечения шизофрении является антипсихотическая терапия, зачастую вызывающая широкий спектр побочных эффектов (двигательные, эндокринные, метаболические и другие расстройства), в основе которых в 20-95% случаев лежат генетические особенности организма, в связи с чем фармакогенетические исследования риска развития нежелательных явлений антипсихотической терапии в настоящее время представляются актуальными [17, 18, 19].

В данной статье представлены результаты, полученные за последние 10 лет в лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ в области генетических исследований дофаминовой и глутаматной нейротрансмиттерных систем в аспекте патогенеза клинической гетерогенности шизофрении и нежелательных явлений, вызванных приемом антипсихотических препаратов.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Поиск генетических маркеров риска развития и неблагоприятного течения шизофрении, а также побочных эффектов антипсихотической терапии для совершенствования ранней диагностики и персонализированных подходов к терапии данного контингента пациентов.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное клинико-биологическое обследование 850 пациентов, проходивших в 2012-2022 гг. стационарное лечение в отделении эндогенных расстройств НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, Томской клинической психиатрической больницы, Кемеровской областной психиатрической больницы. Психическое состояние пациентов на момент обследования соответствовало диагностическим критериям шизофрении (F20) по МКБ-10. Оценку клинико-психопатологической симптоматики проводили с использованием шкалы позитивных и негативных синдромов (PANSS) и модифицированного варианта карты стандартизированного описания больного шизофренией. Выраженность побочных двигательных расстройств на фоне фармакотерапии оценивалась по шкале AIMS (оценка патологических непроизвольных движений). Баллы по шкалам 1-4 AIMS характеризуют орофациолингвальную дискинезию, баллы по шкалам 5-7 – тораколумбальную дискинезию. Определение концентрации пролактина в сыворотке крови проводили иммуноферментным методом. Критерием гиперпролактинемии считали концентрацию пролактина для мужчин – выше 20 нг/мл, для женщин – выше 25 нг/мл [20]. Метаболический синдром верифицировали согласно критериям IDF (2006) [21].

Контрольную группу составили 420 соматически и психически здоровых лиц, соответствующих по полу и возрасту обследуемым пациентам. Отбор здоровых лиц проводили на основе углубленного опроса с помощью Анкеты обследования здоровых лиц. Все участники обследования дали информированное согласие на участие в клинико-генетическом исследовании.

Генотипирование полиморфных вариантов генов проводили с помощью the MassARRAY® Analyzer 4 by Agena Bioscience™, набором SEQUENOM Consumables iPLEX Gold 384 и мето-

дом ПЦР в реальном времени на амплификаторах StepOnePlus™ Real-Time PCR System и Applied Biosystems™ QuantStudio™ 5 Real-Time PCR System (Applied Biosystems, США) с использованием наборов TaqMan1 Validated SNP Genotyping Assay (Applied Biosystems, США).

Статистическую обработку проводили с помощью программы SPSS (версия 20.0) и программы R 4.0.4 с использованием базовых функций и пакета статистического анализа гаплотипов haplo.stats в зависимости от поставленных задач. Распределение генотипов на соответствие равновесию Харди-Вайнберга проверено с помощью критерия Пирсона хи-квадрат. Для межгрупповых сравнений частот генотипов или аллелей использовали критерий хи-квадрат и при необходимости точный критерий Фишера (при уровне статистической значимости  $p < 0,05$ ). Оценку ассоциации генотипов и аллелей изучаемых полиморфных вариантов генов с клиническим фенотипом проводили с использованием отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ) и с помощью логистической регрессии.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

#### Генетические исследования клинической гетерогенности шизофрении

Выполнено исследование ассоциации 50 полиморфных вариантов генов кандидатов, кодирующих глутаматные рецепторы (*GRIN2A*, *GRIN2B*, *GRIK4*, *GRM3*, *GRM7*, *GRM8*) и глутаматные транспортеры (*SLC1A2*, *SLC17A7*) (рис. 1) с клинической гетерогенностью шизофрении, включая возраст начала заболевания (ранний, взрослый), ведущую психопатологическую симптоматику (позитивная, негативная), тип течения (эпизодический, непрерывный), а также сопутствующие устойчивые поведенческие паттерны (злоупотребление алкоголем, зависимость от табака).

Ранее нами обнаружена ассоциация полиморфных вариантов *GRIN2A* rs7206256\*А, *GRIN2A* rs1164446\*GG/G, *GRIN2B* rs7313149\*А с ранним началом (до 18 лет) шизофрении [22]. Показано, что шизофрения с дебютом в детско-подростковом возрасте имеет более неблагоприятный прогноз по сравнению с заболеванием, начавшимся после полового созревания [23]. В долгосрочной перспективе многие пациенты с дебютом в детском возрасте ожидаемо будут иметь плохую социальную адаптируемость и тяжелые функциональные нарушения. Профилактика и раннее вмешательство до/в начале развития психических расстройств улучшают прогноз [24]. Полученные результаты могут быть потенциально полезны для семей с психическим бременем при прохождении пренатального генетического консультирования по поводу психических расстройств.



Р и с у н о к 1. Обобщенное представление изученных генов глутаматных рецепторов и транспортеров относительно кодируемых ими белков и расположения в глутаматергическом синапсе

Стабильная негативная симптоматика, а также непрерывный характер течения заболевания связаны с более высокой степенью прогрессирования шизофрении. Получены новые данные об ассоциации *GRIN2A* rs11644461, rs8057394, *GRIN2B* rs7313149, *SLC1A2* rs1042113, rs12294045 с непрерывным типом течения шизофрении [25, 26]. Аллель *GRIN2A* rs8057394\*G является относительным фактором риска развития непрерывного типа течения шизофрении, а аллели *GRIN2A* rs11644461\*Т и *GRIN2B* rs7313149\*Т обладают протективным действием против развития непрерывного типа шизофрении [25]. Обнаружено, что с непрерывным типом течения шизофрении ассоциированы *SLC1A2* rs1042113\*С/СТ, а также *SLC1A2* rs12294045\*СТ [26].

Установлена номинально значимая связь между негативными симптомами шизофрении и *SLC17A7* rs62126236. Аллель *SLC17A7* rs62126236\*Т обладает протективным действием в отношении преобладающих негативных симптомов при шизофрении. Суммарные баллы по шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS) оказались в значительной степени связаны с *GRIN2A* rs9788936 после поправки на множественное тестирование ( $p=0,001$ ) [25].

При изучении сопутствующих поведенческих паттернов у больных шизофренией выявлены ассоциации аллелей *GRIN2A* rs9788936\*А и *GRIN2B* rs10845838\*G со злоупотреблением алкоголем.

Установлено, что генотип *GRIN2A* rs8049651\*AG проявляет протективные свойства относительно формирования табачной зависимости у больных шизофренией [27].

Нами была проверена гипотеза об ассоциации с шизофренией гена белка 1, содержащего анкириновый повтор и киназный домен» (*ANKK1*, англ. – ankyrin repeat and kinase domain containing 1), который имеет тесную связь с функционированием гена дофаминового рецептора типа D2 (*DRD2*). Полиморфный вариант *ANKK1* rs2734849 модулирует плотность экспрессии рецепторов дофамина DRD2 посредством регуляции фактора транскрипции NF-κB. Согласно полученным результатам по материалам обследования русской популяции Сибирского региона, функциональный полиморфизм *ANKK1* rs2734849 не ассоциирован с шизофренией [28].

В результате GWAS исследования выявлены общие генетические механизмы самой шизофрении и поздней дискинезии [29], что подтверждает гипотезу о промежуточном двигательном фенотипе шизофрении. Почти все обнаруженные гены необходимы для нормального функционирования головного мозга. Например, ген *FOXP1*, действуя как репрессор транскрипции, участвует в дифференцировке дофаминовых нейронов в среднем мозге [30] и средних шипиковых нейронов в стриатуме [31].

### Фармакогенетические исследования нежелательных явлений антипсихотической терапии шизофрении

Экстрапирамидная симптоматика (в том числе поздняя, тардивная дискинезия) наблюдается у 20-30% пациентов с шизофренией, принимающих конвенциональные антипсихотические препараты. Она проявляется непроизвольными, повторяющимися, нерегулярными движениями вследствие поражения мышц рта, лица, конечностей и туловища [32]. Выявлены ассоциации полиморфного варианта rs7633291 гена дофаминового рецептора *DRD3* с развитием клинически/фенотипически разных (орофациолингвальная и тораколумбальная) форм тардивной дискинезии у больных шизофренией [33]. Фармакогенетические особенности дофаминовой и глутаматной систем, участвующие в развитии тардивной дискинезии при шизофрении, были проанализированы в сравнительном аспекте в двух попу-

ляциях – российской и голландской. В соответствии с полученными результатами выявлено несколько значимых ассоциаций с поздней дискинезией, но в обеих популяциях пациентов обнаружена единственная ассоциация – с *GRIN2A* rs1345423 [34]. Таким образом, прямая модуляция дофаминовых рецепторов типа 2 маловероятно отвечает за защитное влияние атипичных антипсихотиков в отношении тардивной дискинезии. В продолжение этих исследований позднее были продемонстрированы ассоциации полиморфных вариантов гена *GRIN2A* с тардивной дискинезией в отношении rs8057394\*GC, rs7206256\*AA [35]. Кроме того, у больных шизофренией обнаружена ассоциация между антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезией и гаплотипом, состоящим из аллелей CAT полиморфных вариантов rs1042113, rs10768121 и rs12361171 гена *SLC1A2* (табл. 1) [36].

Т а б л и ц а 1. Результаты регрессионного анализа ассоциации гаплотипов гена *SLC1A2* (SNP rs1042113, rs10768121 и rs12361171) с тардивной дискинезией

Гаплотип	Частота	Отношение шансов	95% ДИ	p-values
TCA	0,3805	1,00 (Ref)		
CAT	0,2731	1,57	1,15–2,14	p=0,0048
TAT	0,3311	1,16	0,84–1,60	p=0,3570
Rare	0,0152	0,74	0,21–2,54	p=0,6296

П р и м е ч а н и е. При проведении исследования сделаны поправки на возраст и пол; редкие гаплотипы с частотой  $p < 0,01$  объединены.

Ещё одним нежелательным явлением, связанным с приемом антипсихотических препаратов, является гиперпролактинемия, которая диагностируется приблизительно у 50% больных. Среди атипичных антипсихотиков чаще других гиперпролактинемия вызывает рисперидон (до 90% случаев) [37]. Секреция пролактина находится под постоянным ингибирующим контролем дофамина. Антипсихотические препараты закономерно повышают секрецию пролактина, блокируя дофаминовые D2-рецепторы в гипофизе. Итоги нашего исследования не подтвердили гипотезу участия полиморфного варианта гена дофаминового рецептора *DRD2* rs6275 в развитии антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии [38]. Вместе с тем *DRD1* rs936461\*A, *DRD2* rs6277\*T продемонстрированы в качестве относительных факторов риска развития этого побочного эффекта антипсихотической терапии у больных шизофренией [39]. Выявлена ассоциация между полиморфным вариантом rs1799836 гена моноаминоксидазы В (*MAOB*), участвующим в метаболизме дофамина в мозге, и гиперпролактинемией у мужчин с шизофренией. Кроме того, варианты rs40184 и rs3863145 в гене дофаминового транспортера *SLC6A3* связаны с гиперпролактинемией в подгруппе пациентов, принимающих риспери-

дон/палиперидон [40]. Установлена ассоциация *ANKK1* rs2734849\*C с гиперпролактинемией у больных шизофренией [41].

На основании полученных результатов нами разработана прогностическая модель с включением 13 генетических маркеров: rs1176744 (*HTR3B*), rs10042486 (*HTR1A*), rs936461 (*DRD4*), rs179997 (*ATXN1*), rs1076562 (*DRD2*), rs3773678 (*DRD3*), rs167771 (*DRD3*), rs1587756 (*DRD3*), rs134655 (*KREMEN1*), rs3892097 (*CYP2D6\*4*), rs1341239 (*PRL*), rs4975646 (*SLC6A3*), rs13333066 (*SLC6A2*), а также негенетических факторов, таких как пол, возраст и доза антипсихотика в хлорпромазиновом эквиваленте (CPZeq) [42].

Нами разработана новая медицинская технология, в которой представлен метод поддержки принятия решения о тактике назначения антипсихотической фармакотерапии с учетом риска развития гиперпролактинемии у больных шизофренией на основе запатентованной компьютерной программы (Свидетельство о государственной регистрации программы RU 2021614034 «Программа поддержки принятия врачебных решений выбора антипсихотической терапии для лечения больных шизофренией с учётом риска развития гиперпролактинемии») [43], алгоритм использования которой заключается во вводе соответ-

ствующих фенотипических, клинических и генетических данных с последующим автоматическим вычислением риска развития гиперпролактинемии при лечении больных шизофренией с включением препаратов с высоким пролактогенным эффектом, таких как рисперидон, и на фоне приема других антипсихотических препаратов [44].

Метаболический синдром широко распространен у больных шизофренией, получающих длительную антипсихотическую терапию [45, 46]. Нами получены данные об ассоциации функционального полиморфного варианта rs1799732 гена *DRD2* с лекарственно-индуцированным метаболическим синдромом у больных шизофренией женщин [47].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проводимые генетические и фармакогенетические исследования, в том числе дофамина и глутаматной нейротрансмиттерных систем, участвующих в патогенезе шизофрении, и лекарственно-индуцированных побочных эффектов антипсихотической терапии, имеют персонализированную направленность и позволяют создавать основу для разработки новых медицинских технологий, способствующих повышению эффективности диагностики и терапии, снижению риска развития её нежелательных явлений и улучшающих качество жизни пациентов.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

### СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

В исследовании соблюдены принципы информированного согласия и этических стандартов, разработанных в соответствии с Хельсинской декларацией ВМА. Одобрено Локальным этическим комитетом при НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол № 142 от 14.05.2021 г.).

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено в рамках темы по основному плану НИР «Биопсихосоциальные механизмы патогенеза и клинического полиморфизма, адаптационный потенциал и предикторы эффективности терапии у больных с психическими и поведенческими расстройствами в регионе Сибири (№ ГР 122020200054-8) и при финансовой поддержке РНФ (грант № 21-15-00212 «Роль метилирования ДНК и полиморфизма генов глутаматергической системы в клинике, когнитивном дефиците и терапии шизофрении»).

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Шмуклер А.Б. Шизофрения. М. : Изд-во ГЭОТАР-Медиа, 2017. 176 с. Shmukler AB. Schizophrenia. Moscow: GEOTAR-Media Publishing House, 2017:176 (in Russian).
2. Бохан Н.А., Семке А.В., Корнетова Е.Г., Корнетов А.Н., Гончарова А.А., Мальцева Ю.Л. Клинико-динамические механизмы инициального периода подтипа шизофрении с ведущим негативным симптомокомплексом. Бюллетень медицинской науки. 2018. № 3 (11). С. 46-52. Bokhan NA, Semke AV, Kornetova EG, Kornetov AN, Goncharova AA, Maltseva YuL. Clinical and dynamic mechanisms of the initial period of the subtype of schizophrenia with a leading negative symptom complex. Bulletin of Medical Science. 2018;3(11):46-52 (in Russian).
3. Coyle JT. Schizophrenia: Basic and Clinical. Adv Neurobiol. 2017;15:255-280. doi: 10.1007/978-3-319-57193-5\_9. PMID: 28674984.
4. Корнетова Е.Г., Семке А.В., Корнетов А.Н., Иванова С.А., Лобачева О.А., Семенюк К.А., Бойко А.С., Бохан Н.А. Шизофрения: биопсихосоциальная модель и конституционально-биологический подход. Томск: Изд-во ООО «Интегральный переплет», 2018. 174 с. Kornetova EG, Semke AV, Kornetov AN, Ivanova SA, Lobacheva OA, Semenyuk KA, Boiko AS, Bokhan NA. Schizophrenia: biopsychosocial model and constitutional-biological approach. Tomsk: Printing House Integrated Casework, 2018:174 (in Russian).
5. Velligan DI, Rao S. The Epidemiology and global burden of schizophrenia. J Clin Psychiatry. 2023 Jan 18;84(1):MS21078COM5. doi: 10.4088/JCP.MS21078COM5. PMID: 36652681.
6. Buck SA, Quincy Erickson-Oberg M, Logan RW, Freyberg Z. Relevance of interactions between dopamine and glutamate neurotransmission in schizophrenia. Mol Psychiatry. 2022 Sep;27(9):3583-3591. doi: 10.1038/s41380-022-01649-w. Epub 2022 Jun 10. PMID: 35681081; PMCID: PMC9712151.
7. Seeman P. Schizophrenia and dopamine receptors. Eur Neuropsychopharmacol. 2013 Sep;23(9):999-1009. doi: 10.1016/j.euroneuro.2013.06.005. Epub 2013 Jul 13. PMID: 23860356.
8. Howes O, McCutcheon R, Stone J. Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21st century. J Psychopharmacol. 2015 Feb;29(2):97-115. doi: 10.1177/0269881114563634. Epub 2015 Jan 13. PMID: 25586400; PMCID: PMC4902122.
9. Brisch R, Saniotis A, Wolf R, Biellau H, Bernstein HG, Steiner J, Bogerts B, Braun K, Jankowski Z, Kumaratilake J, Henneberg M, Gos T. The role of dopamine in schizophrenia from a neurobiological and evolutionary perspective: old fashioned, but still in vogue. Front Psychiatry. 2014 May 19;5:47. doi: 10.3389/fpsy.2014.00047. PMID: 24904434; PMCID: PMC4032934.
10. McCutcheon RA, Abi-Dargham A, Howes OD. Schizophrenia, Dopamine and the Striatum: From Biology to Symptoms. Trends Neurosci. 2019 Mar;42(3):205-220. doi: 10.1016/j.tins.2018.12.004. Epub 2019 Jan 6. PMID: 30621912; PMCID: PMC6401206.

11. McCutcheon R, Beck K, Jauhar S, Howes OD. Defining the locus of dopaminergic dysfunction in schizophrenia: a meta-analysis and test of the mesolimbic hypothesis. *Schizophr Bull.* 2018 Oct 17;44(6):1301-1311. doi: 10.1093/schbul/sbx180. PMID: 29301039; PMCID: PMC5933516.
12. Uno Y, Coyle JT. Glutamate hypothesis in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2019 May;73(5):204-215. doi: 10.1111/pcn.12823. Epub 2019 Mar 6. PMID: 30666759.
13. Fedorenko OY, Golimbet VE, Ivanova SA, Levchenko A, Gainetdinov RR, Semke AV, Simutkin GG, Gareeva AE, Glotov AS, Gryaznova A, Iourov IY, Krupitsky EM, Lebedev IN, Mazo GE, Kaleda VG, Abramova LI, Oleichik IV, Nasykhova YA, Nasyrova RF, Nikolishin AE, Kasyanov ED, Rukavishnikov GV, Timerbulatov IF, Brodyansky VM, Vorsanova SG, Yurov YB, Zhilyaeva TV, Sergeeva AV, Blokhina EA, Zvartau EE, Blagonravova AS, Aftanas LI, Bokhan NA, Kekelidze ZI, Klimenko TV, Anokhina IP, Khusnutdinova EK, Klyushnik TP, Neznanov NG, Stepanov VA, Schulze TG, Kibitov AO. Opening up new horizons for psychiatric genetics in the Russian Federation: moving toward a national consortium. *Mol Psychiatry.* 2019 Aug;24(8):1099-1111. doi: 10.1038/s41380-019-0354-z. Epub 2019 Jan 21. PMID: 30664668; PMCID: PMC6756082.
14. Zamanpoor M. Schizophrenia in a genomic era: a review from the pathogenesis, genetic and environmental etiology to diagnosis and treatment insights. *Psychiatr Genet.* 2020 Feb;30(1):1-9. doi: 10.1097/YPG.0000000000000245. PMID: 31764709.
15. Голимбет В.Е., Ключник Т.П. Молекулярно-генетический и иммунологический аспекты формирования психопатологических симптомов при шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022. Т. 122, № 10. С. 66-71. Golimbet VE, Klyushnik TP. Molecular-genetic and immunological aspects of the formation of psychopathological symptoms in schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2022;122(10):66-71. doi: 10.17116/jnevro202212210166 (in Russian).
16. Owen M.J. Genomic insights into schizophrenia. *Royal Society Open Science.* 2023; 10(2): 230125. doi: 10.1098/rsos.230125.
17. Насырова Р.Ф., Иванов М.В., Незнанов Н.Г. Введение в психофармакогенетику. СПб. : Издательский центр СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2015. 272 с. Nasyrova RF, Ivanov MV, Neznanov NG. Introduction to psychopharmacogenetics. St. Petersburg: Publishing Center of St. Petersburg VM Bekhterev SRPNI, 2015. 272 p. (in Russian).
18. Кибитов А.О., Мазо Г.Э. Метаболические побочные эффекты атипичных антипсихотиков: межиндивидуальная вариабельность и генетический риск. *Социальная и клиническая психиатрия.* 2018. Т. 28, № 1. С. 90-100. Kibitov AO, Mazo GE. Metabolic side effects of atypical antipsychotics: interindividual variability and genetic risk. *Social and Clinical Psychiatry.* 2018;28(1):90-100 (in Russian).
19. Elsheikh SSM, Müller DJ, Pouget JG. Pharmacogenetics of Antipsychotic Treatment in Schizophrenia. *Methods Mol Biol.* 2022;2547:389-425. doi: 10.1007/978-1-0716-2573-6\_14. PMID: 36068471.
20. Peuskens J, Pani L, Detraux J, De Hert M. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review. *CNS Drugs.* 2014 May;28(5):421-53. doi: 10.1007/s40263-014-0157-3. PMID: 24677189; PMCID: PMC4022988.
21. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* 2006 May;23(5):469-80. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x. PMID: 16681555.
22. Poltavskaya EG, Fedorenko OY, Kornetova EG, Loonen AJM, Kornetov AN, Bokhan NA, Ivanova SA. Study of Early Onset Schizophrenia: Associations of *GRIN2A* and *GRIN2B* Polymorphisms. *Life (Basel).* 2021 Sep 22;11(10):997. doi: 10.3390/life11100997. PMID: 34685369; PMCID: PMC8540378.
23. Musket CW, Kuo SS, Rupert PE, Almasy L, Gur RC, Prasad K, Wood J, Roalf DR, Gur RE, Nimgaonkar VL, Pogue-Geile MF. Why does age of onset predict clinical severity in schizophrenia? A multiplex extended pedigree study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2020 Oct;183(7):403-411. doi: 10.1002/ajmg.b.32814. Epub 2020 Aug 19. PMID: 32812349; PMCID: PMC8728945.
24. Solmi M, Radua J, Olivola M, Croce E, Soardo L, Salazar de Pablo G, Il Shin J, Kirkbride JB, Jones P, Kim JH, Kim JY, Carvalho AF, Seeman MV, Correll CU, Fusar-Poli P. Age at onset of mental disorders worldwide: large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies. *Mol Psychiatry.* 2022 Jan;27(1): 281-295. doi: 10.1038/s41380-021-01161-7. Epub 2021 Jun 2. PMID: 34079068; PMCID: PMC8960395.
25. Poltavskaya EG, Kornetova EG, Freidin MB, Pozhidaev IV, Paderina DZ, Bocharova AV, Semke AV, Bokhan NA, Ivanova SA, Fedorenko OYu. The role of glutamatergic gene polymorphisms in the clinical phenotypes of schizophrenia. *Genes.* 2023;14:575. doi:10.3390/genes14030575.
26. Полтавская Е.Г., Корнетова Е.Г., Герасимова В.И., Бочарова А.В., Иванова С.А., Федоренко О.Ю. Исследование ассоциации полиморфизма гена *SLC1A2* с типом течения шизофрении. *Медицинская генетика.* 2022. Т. 21, № 8. С. 27-30. Poltavskaya EG, Kornetova EG, Gerasimova VI, Bocharova AV, Ivanova SA, Fedorenko OYu. Associations of *SLC1A2* gene polymorphisms with the type of schizophrenia. *Medical Genetics.* 2022;21(8):27-30. doi: 10.25557/2073-7998.2022.08.27-30 (in Russian).

27. Тигунцев В.В., Герасимова В.И., Корнетова Е.Г., Федоренко О.Ю., Семке А.В., Корнетов А.Н. Ассоциации полиморфных вариантов генов GRIN2A и GRIN2B со злоупотреблением алкоголем и табаком у больных шизофренией. Бюллетень сибирской медицины. 2022. Т. 21, № 3. С. 105-111. Tiguntsev VV, Gerasimova VI, Kornetova EG, Fedorenko OYu, Semke AV, Kornetov AN. Associations of polymorphic variants of the GRIN2A and GRIN2B genes with alcohol and tobacco abuse in patients with schizophrenia. Bulletin of Siberian Medicine. 2022;21(3):105-111. doi: 10.20538/1682-0363-2022-3-105-111 (in Russian).
28. Федоренко О.Ю., Падерина Д.З., Пожидаев И.В., Бойко А.С., Корнетова Е.Г., Бохан Н.А., Иванова С.А. Ассоциация полиморфизма ANKK1 с шизофренией: отрицательные результаты генетического исследования. Медицинская генетика. 2020. Т. 19, № 2 (211). С. 11-16. Fedorenko OYu, Paderina DZ, Pozhidaev IV, Boiko AS, Kornetova EG, Bokhan NA, Ivanova SA. Association of ANKK1 polymorphism with schizophrenia: negative results of a genetic study. Medical Genetics. 2020;19,2(211):11-16. doi: 10.25557/2073-7998.2020.02.11-16 (in Russian).
29. Levchenko A, Kanapin A, Samsonova A, Fedorenko OY, Kornetova EG, Nurgaliev T, Mazo GE, Semke AV, Kibitov AO, Bokhan NA, Gainetdinov RR, Ivanova SA. A genome-wide association study identifies a gene network associated with paranoid schizophrenia and antipsychotics-induced tardive dyskinesia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2021 Mar 8;105:110134. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.110134. Epub 2020 Oct 13. PMID: 33065217.
30. Konstantoulas CJ, Parmar M, Li M. FoxP1 promotes midbrain identity in embryonic stem cell-derived dopamine neurons by regulating Pitx3. J Neurochem. 2010 May;113(4):836-47. doi: 10.1111/j.1471-4159.2010.06650.x. Epub 2010 Feb 19. PMID: 20175877.
31. Li W, Pozzo-Miller L. Dysfunction of the corticostriatal pathway in autism spectrum disorders. J Neurosci Res. 2020 Nov;98(11):2130-2147. doi: 10.1002/jnr.24560. Epub 2019 Nov 22. PMID: 31758607; PMCID: PMC7242149.
32. Loonen AJ, Ivanova SA. New insights into the mechanism of drug-induced dyskinesia. CNS Spectr. 2013 Feb;18(1):15-20. doi: 10.1017/s1092852912000752. PMID: 23593652.
33. Иванова С.А., Федоренко О.Ю., Бохан Н.А., Боярко Е.Г., Семке А.В., Сорокина В.А., Говорин Н.В., Абрамов Д.Е. Роль полиморфизма гена дофаминового рецептора DRD3 в развитии поздней дискинезии при шизофрении. Социальная и клиническая психиатрия. 2015. Т. 25, № 1. С. 5-9. Ivanova SA, Fedorenko OYu, Bokhan NA, Boyarko EG, Semke AV, Sorokina VA, Govorin NV, Abramov DE. The role of DRD3 dopamine receptor gene polymorphism in the development of tardive dyskinesia in schizophrenia. Social and clinical psychiatry. 2015;25(1):5-9 (in Russian).
34. Ivanova SA, Loonen AJ, Bakker PR, Freidin MB, Ter Woerds NJ, Al Hadithy AF, Semke AV, Fedorenko OY, Brouwers JR, Bokhan NA, van Os J, van Harten PN, Wilffert B. Likelihood of mechanistic roles for dopaminergic, serotonergic and glutamatergic receptors in tardive dyskinesia: A comparison of genetic variants in two independent patient populations. SAGE Open Med. 2016 Apr 11;4:2050312116643673. doi: 10.1177/2050312116643673. PMID: 27127627; PMCID: PMC4834466.
35. Пожидаев И.В., Полтавская Е.Г., Корнетова Е.Г., Гончарова А.А., Иванова С.А., Федоренко О.Ю. Ассоциация гена GRIN2A с тардивной дискинезией у больных шизофренией. Медицинская генетика. 2022. Т. 21, № 8. С. 31-34. Pozhidaev IV, Poltavskaya EG, Kornetova EG, Goncharova AA, Ivanova SA, Fedorenko OYu. Association of the GRIN2A gene with tardive dyskinesia in patients with schizophrenia. Medical Genetics. 2022;21(8):31-34. doi: 10.25557/2073-7998.2022.08.31-34 (in Russian).
36. Fedorenko OY, Paderina DZ, Kornetova EG, Poltavskaya EG, Pozhidaev IV, Goncharova AA, Freidin MB, Bocharova AV, Bokhan NA, Loonen AJM, Ivanova SA. Genes of the Glutamatergic System and Tardive Dyskinesia in Patients with Schizophrenia. Diagnostics (Basel). 2022 Jun 22;12(7):1521. doi: 10.3390/diagnostics12071521. PMID: 35885427; PMCID: PMC9322868.
37. Корнетова Е.Г., Дмитриева Е.Г., Тигунцев В.В., Гончарова А.А., Полежаев П.К., Иванова С.А., Семке А.В. Гиперпролактинемия у больных шизофренией, получающих галоперидол и рисперидон: клинико-социальный аспект. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2019. № 2 (103). С. 90-97. Kornetova EG, Dmitrieva EG, Tiguntsev VV, Goncharova AA, Polezhaev PK, Ivanova SA, Semke AV. Hyperprolactinemia in patients with schizophrenia receiving haloperidol and risperidone: clinical-social features. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2019;2(103):90-97. doi: 10.26617/1810-3111-2019-2(103)-90-97 (in Russian).
38. Fedorenko OYu, Loonen AJM, Vyalova NM, Boiko AS, Pozhidaev IV, Osmanova DZ, Rakhmazova LD, Bokhan NA, Ivanov MV, Freidin MB, Ivanova SA. Hyperprolactinemia and CYP2D6, DRD2 and HTR2C genes polymorphism in patients with schizophrenia. Physiology and Pharmacology. 2017;21(1):25-33.
39. Османова Д.З., Бойко А.С., Федоренко О.Ю., Пожидаев И.В., Фрейдин М.Б., Стегний В.Н., Корнетова Е.Г., Иванова С.А. Роль генов дофаминергической системы в развитии антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии у больных шизофренией. Психическое здоровье. 2018. Т. 16, № 5. С. 25-27. Osmanova DZ, Boiko

- AS, Fedorenko OYu, Pozhidaev IV, Freidin MB, Stegny VN, Kornetova EG, Ivanova SA. The role of genes of the dopaminergic system in the development of antipsychotic-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia. *Mental Health*. 2018;16(5):25-27. doi: 10.25557/2074-014X.2018.05.25-27 (in Russian).
40. Osmanova DZ, Freidin MB, Fedorenko OY, Pozhidaev IV, Boiko AS, Vyalova NM, Tiguntsev VV, Kornetova EG, Loonen AJM, Semke AV, Wilffert B, Bokhan NA, Ivanova SA. A pharmacogenetic study of patients with schizophrenia from West Siberia gets insight into dopaminergic mechanisms of antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *BMC Med Genet*. 2019 Apr 9;20(Suppl 1):47. doi: 10.1186/s12881-019-0773-3. PMID: 30967134; PMCID: PMC6454588.
  41. Fedorenko OY, Paderina DZ, Loonen AJM, Pozhidaev IV, Boiko AS, Kornetova EG, Bokhan NA, Wilffert B, Ivanova SA. Association of ANKK1 polymorphism with antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *Hum Psychopharmacol*. 2020 Jul;35(4):e2737. doi: 10.1002/hup.2737. Epub 2020 May 8. PMID: 32383805; PMCID: PMC7507142.
  42. Падерина Д.З., Фрейдin М.Б., Федоренко О.Ю., Стегний В.Н., Иванова С.А. Прогностическая модель риска развития гиперпролактинемии у пациентов с шизофренией на фоне антипсихотической терапии. *Медицинская генетика*. 2020. Т. 19, № 2. С. 3-10. Paderina DZ, Freidin MB, Fedorenko OYu, Stegny VN, Ivanova SA. A predictive model for the risk of developing hyperprolactinemia in patients with schizophrenia on the background of antipsychotic therapy. *Medical Genetics*. 2020;19(2):3-10. doi: 10.25557/2073-7998.2020.02.3-10 (in Russian).
  43. Федоренко О.Ю., Падерина Д.З., Фрейдin М.Б., Иванова С.А., Бойко А.С., Корнетова Е.Г., Пожидаев И.В., Тигунцев В.В. Программа для ЭВМ «Программа поддержки принятия врачебных решений выбора антипсихотической терапии для лечения больных шизофренией с учётом риска развития гиперпролактинемии». Свидетельство RU № 2021614034 РФ. Заявка 2021612250, дата поступления 26.02.2021, дата регистрации 18.03.2021 г. Fedorenko OYu, Paderina DZ, Freidin MB, Ivanova SA, Boiko AS, Kornetova EG, Pozhidaev IV, Tiguntsev VV. Computer program "Program to support medical decision-making in choosing antipsychotic therapy for the treatment of patients with schizophrenia, taking into account the risk of developing hyperprolactinemia". Certificate RU no. 2021614034 RF. Application 2021612250, received on February 26, 2021, registered on March 18, 2021 (in Russian).
  44. Федоренко О.Ю., Падерина Д.З., Фрейдin М.Б., Пожидаев И.В., Бойко А.С., Тигунцев В.В., Корнетова Е.Г., Иванова С.А. Технология поддержки принятия решения для назначения антипсихотической фармакотерапии с учетом риска развития гиперпролактинемии у больных шизофренией: медицинская технология. Томск: Типография ООО «Интегральный переплет», 2021. 36 с. Fedorenko OYu, Paderina DZ, Freidin MB, Pozhidaev IV, Boiko AS, Tiguntsev VV, Kornetova EG, Ivanova SA. Decision support technology for prescribing antipsychotic pharmacotherapy, taking into account the risk of developing hyperprolactinemia in patients with schizophrenia: medical technology. Tomsk: Printing House Integrated Casework, 2021:36 (in Russian).
  45. Penninx BWJH, Lange SMM. Metabolic syndrome in psychiatric patients: overview, mechanisms, and implications. *Dialogues Clin Neurosci*. 2018 Mar;20(1):63-73. doi: 10.31887/DCNS.2018.20.1/bpenninx. PMID: 29946213; PMCID: PMC6016046.
  46. Kornetova EG, Kornetov AN, Mednova IA, Goncharova AA, Gerasimova VI, Pozhidaev IV, Boiko AS, Semke AV, Loonen AJM, Bokhan NA, Ivanova SA. Comparative characteristics of the metabolic syndrome prevalence in patients with schizophrenia in three Western Siberia psychiatric hospitals. *Front Psychiatry*. 2021 Jul 2;12:661174. doi: 10.3389/fpsyt.2021.661174. PMID: 34276438; PMCID: PMC8282925.
  47. Paderina DZ, Boiko AS, Pozhidaev IV, Mednova IA, Goncharova AA, Bocharova AV, Fedorenko OY, Kornetova EG, Semke AV, Bokhan NA, Loonen AJM, Ivanova SA. The gender-specific association of DRD2 polymorphism with metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *Genes (Basel)*. 2022 Jul 23;13(8):1312. doi: 10.3390/genes13081312. PMID: 35893053; PMCID: PMC9331510.

Поступила в редакцию 28.12.2022  
Утверждена к печати 24.02.2023

Федоренко Ольга Юрьевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. SPIN-код 5966-7492. ResearcherID E-3538-2015. Scopus Author ID 6603665833. ORCID iD 0000-0002-9565-6314.

Иванова Светлана Александровна, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе НИИ психического здоровья ТНИМЦ РАН. SPIN-код 5776-1365. ResearcherID C-5333-2012. Scopus Author ID 36113599800. ORCID iD 0000-0001-7078-323X. ivanovaniipz@gmail.com

Корнетова Елена Георгиевна, д.м.н., руководитель отделения эндогенных расстройств НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. ORCID iD 0000-0002-5179-9727. Author ID Scopus 35285972300. ResearcherID R-6811-2016. SPIN-код РИНЦ 6490-8758. [ekornetova@outlook.com](mailto:ekornetova@outlook.com)

✉ Федоренко Ольга Юрьевна, [f\\_o\\_y@mail.ru](mailto:f_o_y@mail.ru)

UDC 616.895.8:611.81:575.174.015.3

For citation: Fedorenko O.Yu., Ivanova S.A., Kornetova E.G. The role of gene polymorphism of the dopamine and glutamate systems in the clinical heterogeneity of schizophrenia and the development of antipsychotic-induced side effects. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2023; 1 (118): 5-13. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1\(118\)-5-13](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1(118)-5-13)

## The role of gene polymorphism of the dopamine and glutamate systems in the clinical heterogeneity of schizophrenia and the development of antipsychotic-induced side effects

**Fedorenko O.Yu., Ivanova S.A., Kornetova E.G.**

*Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences  
Aleutskaya Street 4, 634014, Tomsk, Russian Federation*

### ABSTRACT

**Objective:** to search for genetic markers of the risk of development and adverse course of schizophrenia, as well as side effects of antipsychotic therapy to improve early diagnosis and personalized approaches to the treatment of this group of patients. **Materials and Methods.** A comprehensive clinical and biological examination was performed on the basis of Mental Health Research Institute of Tomsk National Research Medical Center, Tomsk Regional Clinical Psychiatric Hospital, and Kemerovo Regional Psychiatric Hospital. Status of patients (n=850) who underwent inpatient treatment in 2012-2022, at the time of the examination, met the diagnostic criteria for schizophrenia (F20) according to ICD-10. Psychopathological symptoms were assessed using the Positive and Negative Syndromes Scale (PANSS) and a modified version of the standardized description card for a patient with schizophrenia. The severity of adverse movement disorders during pharmacotherapy was assessed using the AIMS scale. The concentration of prolactin in the blood serum was determined by enzyme immunoassay. **Discussion.** The article presents the results of our own research in the field of genetics of clinical heterogeneity of schizophrenia and pharmacogenetics of antipsychotic-induced side effects in the paradigm of dysregulation of the dopamine and glutamate neurotransmitter systems. Associations of polymorphic variants of the genes of the dopamine and glutamate systems with unfavorable clinical phenotypes of schizophrenia, namely, with an early age of onset of the disease, a continuous type of course and leading negative symptoms, as well as with concomitant behavioral patterns (alcohol abuse and tobacco dependence), were revealed. Associations of polymorphic variants of genes of dopamine and glutamate systems with the risk of developing tardive dyskinesia, hyperprolactinemia and metabolic syndrome in patients with schizophrenia receiving long-term antipsychotic therapy are shown. The obtained fundamental data can serve as a basis for the development of new medical technologies.

**Keywords:** schizophrenia, genetics, pharmacogenetics, dopamine system, glutamate system.

Received December 28.2022

Accepted February 24.2023

Fedorenko Olga Yu., D.Sc. (Medicine), lead researcher of the Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. SPIN-code RSCI 5966-7492. ResearcherID E-3538-2015. Scopus Author ID 6603665833. ORCID iD 0000-0002-9565-6314.

Ivanova Svetlana A., D.Sc. (Medicine), Deputy Director for Research, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID C-5333-2012. Scopus Author ID 36113599800. ORCID iD 0000-0001-7078-323X. [ivanovaniipz@gmail.com](mailto:ivanovaniipz@gmail.com)

Kornetova Elena G., D.Sc. (Medicine), head of the Endogenous Disorders Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. SPIN-code RSCI 6490-8758. ORCID iD 0000-0002-5179-9727. Scopus Author ID 35285972300. ResearcherID R-6811-2016. [ekornetova@outlook.com](mailto:ekornetova@outlook.com)

✉ Fedorenko Olga Yu., [f\\_o\\_y@mail.ru](mailto:f_o_y@mail.ru)