

Ассоциативные исследования полиморфных вариантов генов адренергических рецепторов и тардивной дискинезии при шизофрении

Пожидаев И.В., Падерина Д.З., Федоренко О.Ю., Бойко А.С., Корнетова Е.Г., Бохан Н.А., Иванова С.А.

НИИ психического здоровья Томского НИМЦ РАН
634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4

Адренергическая система, наряду с дофаминергической, серотонинергической и глутаматергической системами, играет важную роль в патофизиологии шизофрении и ответе на применяемую фармакотерапию. Тардивная или поздняя дискинезия (ТД) относится к серьезным побочным эффектам и может развиваться у больных шизофренией на фоне длительного использования антипсихотиков. Важная роль в патогенезе ТД принадлежит генетическим факторам. Целью настоящего исследования явился поиск возможных ассоциаций полиморфных вариантов генов *ADRB1* и *ADRA1A* с развитием ТД у больных шизофренией, получающих антипсихотическую терапию. Выборка составила 449 пациентов из русской популяции Сибирского региона с верифицированным диагнозом шизофрении, из которых 121 пациент соответствовал критериям ТД. Генотипирование полиморфных вариантов rs1801253, rs2036108, rs472865 генов *ADRB1* и *ADRA1A* проведено методом ПЦР в реальном времени амплификатором QuantStudio 5 с использованием наборов TaqMan. Ассоциативный анализ частот генотипов и аллелей оценивался с помощью критерия χ^2 в программе R 3.6.2 с использованием базовых функций и дополнительного пакета SNPAssoc. Распределение частот генотипов и аллелей для полиморфного варианта rs2036108 гена *ADRA1A* значительно отличается в группах пациентов с ТД и без побочного эффекта (для генотипов $p = 0,028$; для аллелей $p = 0,040$).

Впервые была выявлена ассоциация полиморфного варианта rs2036108 гена *ADRA1A* с ТД у больных шизофренией. Необходимы дальнейшие исследования роли генов адренергических рецепторов в развитии ТД для разработки фармакогенетических подходов к персонализации терапии.

Ключевые слова: шизофрения, полиморфизм гена, адренергический рецептор, тардивная дискинезия.

Для цитирования: Пожидаев И.В., Падерина Д.З., Федоренко О.Ю., Бойко А.С., Корнетова Е.Г., Бохан Н.А., Иванова С.А. Ассоциативные исследования полиморфных вариантов генов адренергических рецепторов и тардивной дискинезии при шизофрении. *Медицинская генетика* 2021; 20(3): 36-40.

DOI: 10.25557/2073-7998.2021.03.36-40

Автор для корреспонденции: Пожидаев И.В.; e-mail: craig1408@yandex.ru

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 17-75-10055 «Фармакогенетика тардивной дискинезии при шизофрении: роль полиморфизмов генов мускариновых, адренергических и глутаматных рецепторов».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Поступила: 20.02.2021.

Associative studies of polymorphic variants of adrenergic receptor genes and tardive dyskinesia in schizophrenia

Pozhidaev I.V., Paderina D.Z., Fedorenko O.Yu., Boiko A.S., Kornetova E.G., Bokhan N.A., Ivanova S.A.

Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of Russian Academy of Sciences
Aleutskaya str., 4, 634014, Tomsk, Russia

The adrenergic system, along with the dopaminergic, serotonergic and glutamatergic systems, plays an important role in the pathophysiology of schizophrenia and response to the applied pharmacotherapy. Tardive or late dyskinesia (TD) is a serious side effect and can develop in schizophrenic patients with prolonged use of antipsychotics. An important role in the pathogenesis of TD belongs to genetic factors. The aim of this study was to search for possible associations of polymorphic variants of the *ADRB1* and *ADRA1A* genes with the development of tardive dyskinesia in schizophrenic patients receiving antipsychotic therapy. We examined 449 patients from Russian population of Siberian region with verified diagnosis of schizophrenia. 121 patients from whole group met the criteria for tardive dyskinesia. Genotyping of the polymorphic variants rs1801253, rs2036108, rs472865 of the *ADRB1* and *ADRA1A* genes was performed by real-time PCR using a QuantStudio 5 amplifier using TaqMan kits. The associative analysis of the frequencies of genotypes and alleles was assessed using the χ^2 test in the R 3.6.2 program using basic functions and an additional SNPAssoc package. The distribution of genotype and allele frequencies for the rs2036108 polymorphic variant of the *ADRA1A* gene significantly differs in the groups of patients with tardive dyskinesia and without side effects (for genotypes $p = 0.028$; for alleles $p = 0.040$).

For the first time, the association of the rs2036108 polymorphic variant of the *ADRA1A* gene with tardive dyskinesia in schizophrenic patients was revealed. Further studies of the role of adrenergic receptor genes in the development of tardive dyskinesia are required to develop pharmacogenetic approaches to personalizing therapy.

Key words: schizophrenia, polymorphism, adrenergic receptors, tardive dyskinesia.

For citation: Pozhidaev I.V., Paderina D.Z., Fedorenko O.Yu., Boiko A.S., Kornetova E.G., Bokhan N.A., Ivanova S.A. Associative studies of polymorphic variants of adrenergic receptor genes and tardive dyskinesia in schizophrenia. *Meditsinskaya genetika [Medical genetics]* 2021; 20(3): 36-40. (In Russ.).

DOI: 10.25557/2073-7998.2021.03.36-40

Corresponding author: I.V. Pozhidaev; **e-mail:** craig1408@yandex.ru

Funding. The study was supported by the Russian Science Foundation, grant No. 17-75-10055.

Conflict of interest. Author declare no conflicts of interest.

Accepted: 20.02.2021.

Адренергическая система, наряду с дофаминергической, серотонинергической и глутаматергической системами, играет важную роль в патофизиологии шизофрении и ответе на применяемую фармакотерапию [1, 2]. Антагонизм адренергических рецепторов подтипов альфа 1А (α1А) и альфа 2А (α2А) оказывает антипсихотический эффект. Так, антагонизм рецепторов α1А способствует подавлению положительной симптоматики и опосредует активацию дофаминовых нейронов [3]. Для атипичных антипсихотиков адренергические рецепторы α1А являются важными мишенями, в результате чего они могут влиять не только на результат лечения, но и на возникновение нежелательных лекарственных реакций [4].

Тардивная (поздняя) дискинезия (ТД) — это серьёзный и потенциально необратимый побочный эффект длительного воздействия антипсихотиков, характеризующийся непроизвольными движениями туловища, конечностей и орорациальных мышц [5-7]. Патогенез ТД и экстрапирамидных двигательных расстройств в целом, недостаточно изучен, однако определено, что важная роль отводится генетическим факторам [8-12].

Ген *ADRB1* (adrenoseptor beta 1) кодирует β-1 адренергические рецепторы, которые входят в прототипическое семейство гуаниновых нуклеотидсвязывающих регуляторных белковых рецепторов, опосредующих физиологические эффекты гормона адреналина и нейромедиатора норадреналина.

Альфа-1-адренергические рецепторы являются членами суперсемейства G-связанных рецепторов. Они активируют митогенные ответы и регулируют рост и пролиферацию многих клеток. Существует 3 подтипа альфа-1-адренергических рецепторов: α1А, α1В и α1D, каждый из которых передает сигнал через G-белки семейства Gq/11, и разные подтипы демонстрируют разные паттерны активации. Ген *ADRA1A* кодирует альфа-1А-адренергический рецептор. Альтернативный сплайсинг этого гена генерирует четыре варианта транскрипта, которые кодируют четыре разные изо-

формы с разными С-концами, но имеющие сходные свойства связывания лиганда.

Генетические полиморфизмы в этих рецепторах могут быть связаны с изменениями в адренергической системе, наблюдаемыми у больных шизофренией и с развитием побочных нежелательных реакций на применяемую фармакотерапию [1, 13, 14]. Фармакогенетические исследования роли полиморфных вариантов генов адренергических рецепторов в развитии побочных эффектов неоднозначны и зачастую противоречивы [15].

Целью настоящего исследования стал поиск возможных ассоциаций полиморфных вариантов генов *ADRB1* и *ADRA1A* с развитием ТД у больных шизофренией, получающих антипсихотическую терапию.

Материалы и методы

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. Протокол был одобрен комитетом по биоэтической этике НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Каждый пациент, включенный в исследование, добровольно предоставил информированное согласие на участие.

В исследование были включены 449 пациентов (223 мужчины и 226 женщин), возраст от 18 до 65 лет включительно. Критериями включения являлись принадлежность к славянскому этносу, подтвержденный диагноз «шизофрения» в соответствии с Международной классификацией болезней 10 пересмотра (МКБ-10) и приём антипсихотических препаратов не менее 6 месяцев.

Обследование пациентов для диагностики ТД проводилось с использованием стандартизированной международной шкалы патологических непреднамерен-

ных движений (Abnormal Involuntary Movement Scale – AIMS), позволяющей диагностировать наличие дискинезии и степень ее выраженности.

Пациенты с шизофренией были разделены на две подгруппы: 121 пациент с ТД и 328 пациентов без неё.

Для выделения ДНК использовался стандартный фенол-хлороформный метод. В качестве материала использовалась венозная кровь, взятая из локтевой вены утром, натощак в пробирки с антикоагулянтом ЭДТА. Генотипирование полиморфных вариантов rs1801253, rs2036108, rs472865 проводили методом ПЦР в реальном времени на амплификаторе QuantStudio 5 с использованием наборов TaqMan.

Статистическая обработка результатов генотипирования проводилась в программной среде R версии 3.6.2 с использованием как базовых функций, так и дополнительного пакета SNPassoc. Для проверки на соответствие распределению частот генотипов исследуемых генов равновесному распределению Харди-Вейнберга использовался критерий χ^2 . Ассоциативный анализ частот генотипов и аллелей проводился с помощью критерия χ^2 и точного критерия Фишера, где было необходимо. Для оценки ассоциаций использовался стандартный уровень значимости $p < 0,05$. Оценку потенциальных эффектов генотипов и аллелей с развитием ТД проводили на основе отно-

шения шансов (odds ratio (OR)) и 95% доверительного интервала (95% CI).

Результаты

Средний возраст больных шизофренией в общей группе составил $39,2 \pm 12,1$ лет; продолжительность заболевания – от 21 до 40 лет.

Распределения частот генотипов соответствовали закону Харди-Вайнберга (rs2036108 гена *ARDA1A* ($\chi^2 = 3,62$, $p = 0,06$); rs472865 гена *ARDA1A* ($\chi^2 = 1,85$, $p = 0,17$)), за исключением полиморфного варианта rs1801253 гена *ADRβ1* ($\chi^2 = 7,77$, $p = 0,005$). Это объясняется как популяционными особенностями, характерными для данного варианта, объёмом выборки, а также особенностями дизайна исследования. По данной третьей фазы проекта «1000 геномов», общая частота встречаемости референсного и альтернативного аллелей составляет 0,298 и 0,702 соответственно. Для европейской популяции частоты встречаемости референсного и альтернативного аллелей равны 0,315 и 0,685 соответственно. Также важным моментом является объём выборки, поскольку критерии отбора пациентов имели свою специфику и, соответственно, ограничения на включение в исследование. Еще одной значительной особенностью является дизайн ис-

Таблица

Распределение генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов адренергических рецепторов у больных шизофренией с тардивной дискинезией и без неё (частота, %)

Ген rs номер	Генотип/ аллель	Пациенты с ТД	Пациенты без ТД	OR		χ^2	p
				знач.	95% CI		
<i>ADRβ1</i> rs1801253	GG	1 (0,8%)	6 (1,9%)	0,44	0,05 – 3,73	0,785	0,675
	GC	40 (33,6%)	114 (35,5%)	0,92	0,59 – 1,43		
	CC	78 (65,5%)	201 (62,6%)	1,14	0,73 – 1,76		
	G	0,176	0,196	0,88	0,60 – 1,29	0,440	0,507
	C	0,824	0,804	1,14	0,77 – 1,68		
<i>ADRA1A</i> rs2036108	AA	6 (5,0%)	4 (1,2%)	4,29	1,19 – 15,47	7,169	0,028
	AG	44 (37,0%)	106 (32,4%)	1,22	0,79 – 1,90		
	GG	69 (58,0%)	217 (66,4%)	0,70	0,45 – 1,08		
	A	0,235	0,174	1,46	1,02 – 2,09	4,207	0,040
	G	0,765	0,826	0,69	0,48 – 0,98		
<i>ADRA1A</i> rs472865	CC	90 (75,6%)	245 (75,4%)	1,01	0,62 – 1,65	0,008	0,996
	CT	28 (23,5%)	77 (23,7%)	0,99	0,60 – 1,63		
	TT	1 (0,8%)	3 (0,9%)	0,91	0,09 – 8,83		
	C	0,874	0,872	1,01	0,65 – 1,59	0,004	0,950
	T	0,126	0,128	0,99	0,63 – 1,54		

следования, поскольку имеет место стратификация пациентов по наличию/отсутствию ТД, что *a priori* имеет влияние на смещение частот относительно закона Харди-Вайнберга.

В результате статистического анализа были выявлены значимые различия в распределении генотипов и аллелей полиморфизма rs2036108 гена адренергического рецептора *ADRA1A* (таблица). Оценка показателя отношения шансов и 95% доверительного интервала показала наличие потенциального предрасполагающего к развитию ТД эффекта у носителей генотипа AA (OR=4,29, 95%CI: 1,19–15,47, $\chi^2=7,169$, $p=0,028$) и аллеля А (OR=1,46, 95%CI: 1,02–2,09, $\chi^2=4,207$, $p=0,040$), а для аллеля G потенциального протективного эффекта (OR=0,69, 95%CI: 0,48–0,98, $\chi^2=4,207$, $p=0,040$) в отношении ТД.

Обсуждение

Ассоциативные исследования полиморфных вариантов генов адренергических рецепторов и побочных эффектов фармакотерапии представлены достаточно широко в отношении развития такого побочного эффекта антипсихотиков, как метаболические расстройства. В большинстве исследований выявлены ассоциации с тяжестью метаболических нарушений [16] и с антипсихотик-индуцированным набором массы тела [17, 18]. В тоже время, существуют лишь единичные работы по изучению полиморфизмов этих генов при ТД [1, 13, 15]. Так, в исследовании Turčin с соавт. (2016) был выявлен ряд ассоциаций полиморфных вариантов генов *ADORA1*, *ADORA2A* и *ADORA3* и их гаплотипов с такими побочными двигательными расстройствами, как ТД, акатизия и паркинсонизм.

Побочные метаболические эффекты в большой степени возникают на фоне терапии современными атипичными нейролептиками, для которых характерен широкий спектр рецепторной активности, в том числе и воздействие на адренергические рецепторы, в то время как ТД развивается, в основном, при терапии традиционными антипсихотиками, блокирующими дофаминовые рецепторы. В такой ситуации адренергические рецепторы могут опосредованно воздействовать на дофаминергическую нейротрансмиссию и быть вовлечены в реализацию эффектов антипсихотиков.

Выводы

В нашем исследовании впервые была выявлена ассоциация полиморфного варианта rs2036108 гена *ADRA1A* с ТД у больных шизофренией. Необходимы дальнейшие исследования роли генов адренергиче-

ских рецепторов в развитии ТД для разработки фармакогенетических подходов к персонализации фармакотерапии.

Литература

1. Turčin A., Dolžan V., Porcelli S., Serretti A., Plesničar B.K. Adenosine Hypothesis of Antipsychotic Drugs Revisited: Pharmacogenomics Variation in Nonacute Schizophrenia. OMICS. 2016 May;20(5):283–9. doi: 10.1089/omi.2016.0003.
2. Miao J., Liu L., Yan C., Zhu X., Fan M., Yu P., Ji K., Huang Y., Wang Y. Zhu G. Association between ADORA2A gene polymorphisms and schizophrenia in the North Chinese Han population. Neuropsychiatr Dis Treat. 2019 Aug 28;15:2451–2458. doi: 10.2147/NDT.S205014.
3. Svensson T.H. Alpha-adrenoceptor modulation hypothesis of antipsychotic atypicality. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2003 Oct;27(7):1145–58. doi: 10.1016/j.pnpbp.2003.09.009.
4. Ipsen M., Zhang Y., Dragsted N., Han C., Mulvany M.J. The antipsychotic drug sertindole is a specific inhibitor of alpha1A-adrenoceptors in rat mesenteric small arteries. Eur J Pharmacol. 1997 Oct 1;336(1):29–35. doi: 10.1016/s0014-2999(97)01242-9.
5. Корнетова Е.Г., Бойко А.С., Бородюк Ю.Н., Семке А.В. Тардивная дискинезия у больных шизофренией: клиника и факторы риска. Томск, Издательство: Новые печатные технологии. 2014. 106 с.
6. Вайман Е.А., Шнайдер Н.А., Незнанов Н.Г., Насырова Р.Ф. Антипсихотик-индуцированная тардивная дискинезия как серьезная нежелательная побочная реакция психофармакотерапии шизофрении. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(4):4–13.
7. Citrome L., Saklad S.R. Revisiting Tardive Dyskinesia: Focusing on the Basics of Identification and Treatment. J Clin Psychiatry. 2020 Feb 18;81(2):TV18059AH3C. doi: 10.4088/JCP.TV18059AH3C.
8. Иванова С.А., Федоренко О.Ю., Бохан Н.А., Лунен А. Фармакогенетика тардивной дискинезии. Томск: Изд-во «Новые печатные технологии». 2015. 120с.
9. Zai C.C., Maes M.S., Tiwari A.K., Zai G.C., Remington G., Kennedy J.L. Genetics of tardive dyskinesia: Promising leads and ways forward. J Neurol Sci. 2018 Jun 15;389:28–34. doi: 10.1016/j.jns.2018.02.011.
10. Boiko A.S., Ivanova S.A., Pozhidaev I.V., Freidin M.B., Osmanova D.Z., Fedorenko O.Y., Semke A.V., Bokhan N.A., Wilffert B., Loonen A.J.M. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia in schizophrenia: The role of CHRM1 and CHRM2 muscarinic receptors. World J Biol Psychiatry. 2020 Jan;21(1):72–77. doi: 10.1080/15622975.2018.1548780.
11. Pozhidaev I.V., Paderina D.Z., Fedorenko O.Y., Kornetova E.G., Semke A.V., Loonen A.J.M., Bokhan N.A., Wilffert B., Ivanova S.A. 5-Hydroxytryptamine Receptors and Tardive Dyskinesia in Schizophrenia. Front Mol Neurosci. 2020 Apr 24;13:63. doi: 10.3389/fnmol.2020.00063.
12. Levchenko A., Kanapin A., Samsonova A., Fedorenko O.Y., Kornetova E.G., Nurgaliev T., Mazo G.E., Semke A.V., Kibitov A.O., Bokhan N.A., Gainetdinov R.R., Ivanova S.A. 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.
13. Saiz P.A., Susce M.T., Clark D.A., Kerwin R.W., Molero P., Arranz M.J., de Leon J. An investigation of the alpha1A-adrenergic receptor gene and antipsychotic-induced side-effects. Hum Psychopharmacol. 2008 Mar;23(2):107–14. doi: 10.1002/hup.903.

14. Clark D.A., Arranz M.J., Mata I., Lopéz-Ilundain J., Pérez-Nieves F., Kerwin R.W. Polymorphisms in the promoter region of the α 1A-adrenoceptor gene are associated with schizophrenia/schizoaffective disorder in a Spanish isolate population. *Biol Psychiatry*. 2005 Sep 15;58(6):435-9. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.04.051.
15. Loonen A.J., Wilffert B., Ivanova S.A. Putative role of pharmacogenetics to elucidate the mechanism of tardive dyskinesia in schizophrenia. *Pharmacogenomics*. 2019 Nov;20(17):1199-1223. doi: 10.2217/pgs-2019-0100.
16. Cheng C., Chiu H.J., Loh el-W., Chan C.H., Hwu T.M., Liu Y.R., Lan T.H. Association of the ADRA1A gene and the severity of metabolic abnormalities in patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012 Jan 10;36(1):205-10. doi: 10.1016/j.pnpbp.2011.10.011.
17. Liu Y.R., Loh E.W., Lan T.H., Chen S.F., Yu Y.H., Chang Y.H., Huang C.J., Hu T.M., Lin K.M., Yao Y.T., Chiu H.J. ADRA1A gene is associated with BMI in chronic schizophrenia patients exposed to antipsychotics. *Pharmacogenomics J*. 2010 Feb;10(1):30-9. doi: 10.1038/tpj.2009.55.
18. De Luca V., Souza R.P., Viggiano E., Sickert L., Teo C., Zai C., Tiwari A.K., Müller D.J., Lieberman J.A., Volavka J., Meltzer H.Y., Kennedy J.L. Genetic interactions in the adrenergic system genes: analysis of antipsychotic-induced weight gain. *Hum Psychopharmacol*. 2011 Aug;26(6):386-91. doi: 10.1002/hup.1219.
7. Citrome L., Saklad S.R. Revisiting Tardive Dyskinesia: Focusing on the Basics of Identification and Treatment. *J Clin Psychiatry*. 2020 Feb 18;81(2):TV18059AH3C. doi: 10.4088/JCP.TV18059AH3C.
8. Ivanova S.A., Fedorenko O.Yu., Bokhan N.A., Lunen A. Farmakogenetika tardivnoy diskinezii [Pharmacogenetics of tardive dyskinesia]. Tomsk: Izd-vo «Novyye pechatnyye tekhnologii» [Tomsk: New Printing Technologies Publishing House]. 2015.120p. (In Russ.)
9. Zai C.C., Maes M.S., Tiwari A.K., Zai G.C., Remington G., Kennedy J.L. Genetics of tardive dyskinesia: Promising leads and ways forward. *J Neurol Sci*. 2018 Jun 15;389:28-34. doi: 10.1016/j.jns.2018.02.011.
10. Boiko A.S., Ivanova S.A., Pozhidaev I.V., Freidin M.B., Osmanova D.Z., Fedorenko O.Y., Semke A.V., Bokhan N.A., Wilffert B., Loonen A.J.M. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia in schizophrenia: The role of CHRM1 and CHRM2 muscarinic receptors. *World J Biol Psychiatry*. 2020 Jan;21(1):72-77. doi: 10.1080/15622975.2018.1548780.
11. Pozhidaev I.V., Paderina D.Z., Fedorenko O.Y., Kornetova E.G., Semke A.V., Loonen A.J.M., Bokhan N.A., Wilffert B., Ivanova S.A. 5-Hydroxytryptamine Receptors and Tardive Dyskinesia in Schizophrenia. *Front Mol Neurosci*. 2020 Apr 24;13:63. doi: 10.3389/fn-mol.2020.00063.
12. Levchenko A., Kanapin A., Samsonova A., Fedorenko O.Y., Kornetova E.G., Nurgaliev T., Mazo G.E., Semke A.V., Kibitov A.O., Bokhan N.A., Gainetdinov R.R., Ivanova S.A. 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.
13. Saiz P.A., Susce M.T., Clark D.A., Kerwin R.W., Molero P., Arranz M.J., de Leon J. An investigation of the α 1A-adrenergic receptor gene and antipsychotic-induced side-effects. *Hum Psychopharmacol*. 2008 Mar;23(2):107-14. doi: 10.1002/hup.903.
14. Clark D.A., Arranz M.J., Mata I., Lopéz-Ilundain J., Pérez-Nieves F., Kerwin R.W. Polymorphisms in the promoter region of the α 1A-adrenoceptor gene are associated with schizophrenia/schizoaffective disorder in a Spanish isolate population. *Biol Psychiatry*. 2005 Sep 15;58(6):435-9. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.04.051.
15. Loonen A.J., Wilffert B., Ivanova S.A. Putative role of pharmacogenetics to elucidate the mechanism of tardive dyskinesia in schizophrenia. *Pharmacogenomics*. 2019 Nov;20(17):1199-1223. doi: 10.2217/pgs-2019-0100.
16. Cheng C., Chiu H.J., Loh el-W., Chan C.H., Hwu T.M., Liu Y.R., Lan T.H. Association of the ADRA1A gene and the severity of metabolic abnormalities in patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012 Jan 10;36(1):205-10. doi: 10.1016/j.pnpbp.2011.10.011.
17. Liu Y.R., Loh E.W., Lan T.H., Chen S.F., Yu Y.H., Chang Y.H., Huang C.J., Hu T.M., Lin K.M., Yao Y.T., Chiu H.J. ADRA1A gene is associated with BMI in chronic schizophrenia patients exposed to antipsychotics. *Pharmacogenomics J*. 2010 Feb;10(1):30-9. doi: 10.1038/tpj.2009.55.
18. De Luca V., Souza R.P., Viggiano E., Sickert L., Teo C., Zai C., Tiwari A.K., Müller D.J., Lieberman J.A., Volavka J., Meltzer H.Y., Kennedy J.L. Genetic interactions in the adrenergic system genes: analysis of antipsychotic-induced weight gain. *Hum Psychopharmacol*. 2011 Aug;26(6):386-91. doi: 10.1002/hup.1219.
1. Turčin A., Dolžan V., Porcelli S., Serretti A., Plesničar B.K. Adenosine Hypothesis of Antipsychotic Drugs Revisited: Pharmacogenomics Variation in Nonacute Schizophrenia. *OMICS*. 2016 May;20(5):283-9. doi: 10.1089/omi.2016.0003.
2. Miao J., Liu L., Yan C., Zhu X., Fan M., Yu P., Ji K., Huang Y., Wang Y., Zhu G. Association between ADORA2A gene polymorphisms and schizophrenia in the North Chinese Han population. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019 Aug 28;15:2451-2458. doi: 10.2147/NDT.S205014.
3. Svensson T.H. Alpha-adrenoceptor modulation hypothesis of antipsychotic atypicality. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003 Oct;27(7):1145-58. doi: 10.1016/j.pnpbp.2003.09.009.
4. Ipsen M., Zhang Y., Dragsted N., Han C., Mulvany M.J. The antipsychotic drug sertindole is a specific inhibitor of α 1A-adrenoceptors in rat mesenteric small arteries. *Eur J Pharmacol*. 1997 Oct 1;336(1):29-35. doi: 10.1016/s0014-2999(97)01242-9.
5. Kornetova E.G., Boyko A.S., Borodyuk Yu.N., Semke A.V. Tardivnaya diskineziya u bol'nykh shizofreniyei: klinika i faktory riska [Tardive dyskinesia in patients with schizophrenia: clinical picture and risk factors]. Tomsk, Izdatel'stvo: Novyye pechatnyye tekhnologii [Tomsk, Publisher: New Printing Technologies]. 2014.106 p. (In Russ.)
6. Vaiman E.E., Shnayder N.A., Neznanov N.G., Nasyrova R.F. Antipsikhotik-indutsirovannaya tardivnaya diskineziya kak ser'yeznaya nezhelatel'naya pobochnaya reaktsiya psikhofarmakoterapii shizofrenii [Antipsychotic-induced tardive dyskinesia as a serious adverse effect in the psychopharmacotherapy of schizophrenia]. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* [Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics]. 2019;11(4):4-13. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-4-4-13 (In Russ.)