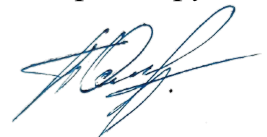


Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«Национальный исследовательский Томский государственный университет»

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

На правах рукописи



Падерина Диана Закировна

**АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ РЕЦЕПТОРОВ
ДОФАМИНА, СЕРОТОНИНА И ГЕНА ПРОЛАКТИНА
С РАЗВИТИЕМ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКОЙ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ
У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ**

1.5.7 – генетика

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Иванова Светлана Александровна

Томск – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1 Генетические основы и этиопатогенез шизофрении.....	15
1.2 Гиперпролактинемия как побочный эффект нейролептической терапии .	18
1.3 Роль дофаминовых и серотониновых рецепторов в механизме развития гиперпролактинемии.....	20
1.4 Аллельные варианты генов, кодирующих рецепторы дофамина	23
1.4.1 Аллельные варианты гена дофаминового D1-рецептора	23
1.4.2 Аллельные варианты гена <i>DRD2</i> дофаминового D2-рецептора	24
1.4.3 Аллельные варианты генов D3- и D4-рецепторов дофамина.....	26
1.5 Аллельные варианты генов, кодирующих рецепторы серотонина	28
1.5.1 Аллельные варианты генов семейства 5-HT1	28
1.5.2 Гены семейства 5-HT2 серотониновых рецепторов.....	30
1.5.3 Аллельные варианты генов <i>HTR3B</i> и <i>HTR6</i>	32
1.6 Пролактин и ген <i>PRL</i>	33
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.....	38
2.1 Материал исследования.....	38
2.2 Применяемая антипсихотическая терапия	40
2.3 Исследование уровня пролактина в сыворотке крови	41
2.4 Выделение ДНК.....	41
2.5 Определение аллельных вариантов исследуемых генов.....	42
2.6 Статистическая обработка данных.....	43
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.....	46

3.1 Характеристика обследованных пациентов и факторы риска развития гиперпролактинемии у больных шизофренией	46
3.2 Характеристика исследуемых полиморфных вариантов генов рецепторов дофамина, серотонина и гена пролактина	50
3.3 Ассоциации исследуемых полиморфных вариантов генов нейротрансмиттерных систем и гена пролактина с фенотипом нейролептической гиперпролактинемии	52
3.3.1 Однонуклеотидные полиморфные варианты генов дофаминовых рецепторов <i>DRD1</i> , <i>DRD2</i> , <i>DRD3</i> , <i>DRD4</i> и лекарственно–индуцированная гиперпролактинемия у пациентов с шизофренией.....	53
3.3.2 Ассоциация полиморфных вариантов генов серотониновых рецепторов <i>HTR1A</i> , <i>HTR1B</i> , <i>HTR2A</i> , <i>HTR3A</i> , <i>HTR2C</i> и <i>HTR6</i> с нейролептической гиперпролактинемией.....	55
3.3.3 Полиморфный вариант rs1341239 гена пролактина <i>PRL</i> у больных шизофренией с гиперпролактинемией и без изучаемого побочного эффекта	60
3.4 Вклад исследуемых молекулярно-генетических маркеров в развитие гиперпролактинемии с учетом полового диморфизма и профиля получаемой антипсихотической терапии.....	61
3.4.1 Анализ ассоциаций исследуемых полиморфных вариантов с нейролептической гиперпролактинемией в зависимости от пола.....	61
3.4.2 Анализ ассоциаций исследуемых полиморфных вариантов с гиперпролактинемией в зависимости от профиля получаемой терапии	65
3.5 Уровень пролактина в зависимости от генотипов полиморфных вариантов исследуемых генов в группах женщин и мужчин с шизофренией	72
3.6 Оценка прогностической эффективности исследуемых полиморфных вариантов генов в отношении риска развития нейролептической гиперпролактинемии.....	81

ЗАКЛЮЧЕНИЕ	89
ВЫВОДЫ	92
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	93
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	94
ПРИЛОЖЕНИЕ А	129
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	131
ПРИЛОЖЕНИЕ В	132
ПРИЛОЖЕНИЕ Г	134

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Шизофрения – это тяжёлое, гетерогенное психическое заболевание, патогенез которого связан как с генетическими, так и экзогенными факторами [Owen M.J. et al., 2016; Jauhar S. et al., 2022; Brulin-Solignac D., Bouchard J.P., 2022; Голимбет В.Е., Костюк Г.П., 2022]. Пациенты с шизофренией нуждаются в пожизненной терапии антипсихотическими препаратами. Однако помимо основного терапевтического действия антипсихотики обладают и широким спектром побочных эффектов [Gunes A., 2008; Насырова Р.Ф. и др., 2015].

Одной из неблагоприятных побочных реакций на терапию нейролептиками является гиперпролактинемия. Частота распространения гиперпролактинемии, обычно развивающейся на фоне приёма высокоэффективных антипсихотиков, может достигать до 40–80% клинических случаев, по данным литературных источников [Melmed S. et al., 2011; Ajmal A. et al., 2014; Peuskens J. et al., 2014; Горобец Л.Н., Мазо Г.Э., 2017; Корнетова Е.Г. и др., 2019; Dehelean L. et al., 2020; Herceg M. et al., 2020; Brandsma A.E. et al., 2021; Wu T.H. et al., 2021]. Широко применяемый при терапии расстройств шизофренического спектра атипичный нейролептик рисперидон, обладает наиболее высокой пролактогенной активностью и может вызывать развитие рисперидон-индуцированной гиперпролактинемии до 90% случаев [Torre D.L., Falorni A., 2007; Zhenhua W. et al., 2022].

Наиболее частые симптомы гиперпролактинемии включают репродуктивную дисфункцию, сексуальные нарушения, изменение поведения и настроения [Bobes J. et al., 2003; Kinon B.J. et al., 2003; Haddad P.M., Wieck A., 2004; Baggaley M., 2008; Düring S.W. et al., 2019]. Риск развития остеопороза и онкологических заболеваний является наиболее тяжелым отсроченным побочным эффектом применения пролактогенных антипсихотических средств [Torre D.L., Falorni A., 2007; De Hert M. et al., 2014; González-Rodríguez A. et al., 2020].

Исключительная роль в патогенезе развития нейролептической гиперпролактинемии принадлежит генетически детерминированным особенностям пациентов [Tandon R. et al., 2008; Reynolds G.P. et al., 2014; Miura I. et al., 2016; Alladi C.G. et al., 2017; Fedorenko O.Y. et al., 2017; Иванова С.А., 2019]. Межиндивидуальные генетические различия пациентов в биотрансформации лекарственных средств являются основой в гетерогенности клинических исходов нейролептической терапии, в том числе неэффективности, толерантности к воздействию лекарственных средств и нежелательных побочных реакциях [Evans W.E., McLeod H.L., 2003; Середенин С.Б., 2004; Kalow W., 2005; Кибитов А.О. и др., 2017; Гареева А.Э., 2018; Насырова Р.Ф. и др., 2018; Arranz M.J. et al., 2021].

Степень научной разработанности темы исследования

В настоящее время, согласно данным литературных источников, интенсивно проводятся зарубежные исследования генетических факторов, которые ассоциированы с патогенезом лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии [Miura I. et al., 2016; Alladi C.G. et al., 2017; Gasso P. et al., 2018; Soria-Chacartegui P. et al., 2021].

Основными мишенями для действия всех клинически эффективных нейролептиков являются рецепторы дофамина и, в меньшей степени, серотонина, являющиеся компонентами дофаминовой и серотониновой нейротрансмиссии при шизофрении [Zhang J.P., Malhotra A.K., 2011; Molitch M.E., 2020]. Считается, что блокировка дофаминовых рецепторов в стриатуме является «необходимой и достаточной» для достижения антипсихотического эффекта [Kapur S. et al., 2000; Agid O. et al., 2007; de Bartolomeis A. et al., 2022], хотя антипсихотики второго поколения в большей степени блокируют серотониновые рецепторы, в связи с чем их изучение в отношении развития побочных эффектов фармакотерапии также представляет большой интерес [Aringhieri S. et al., 2018].

Генетический полиморфизм дофаминовых рецепторов обуславливает различную плотность рецепторов, которая играет значительную роль как в клинической эффективности лекарственных препаратов, так и в развитии

неблагоприятных побочных реакций, вызванных нейролептической терапией [Miura I. et al., 2016]. Показано, что генотипы Ins/Del и Del/Del полиморфного варианта -141C Ins/Del (rs1799732) гена *DRD2* ассоциированы с повышенной концентрацией пролактина (OR = 10,45) при терапии рисперидоном [Alladi C.G. et al., 2017]. В более ранних исследованиях было выявлено, что аллель -241G полиморфного варианта -241AG (rs1799978) гена *DRD2*, а также аллель A1 однонуклеотидного полиморфизма Taq1A (rs1800497) гена *DRD2/ANKK1* ассоциированы с высокой концентрацией пролактина на фоне приема рисперидона. Кроме того, различная симптоматика нейролептической гиперпролактинемии встречалась в 4 раза чаще у носителей аллеля A1 (rs1800497) [Calarge C. et al., 2009]. Также показана ассоциация другого полиморфного варианта гена *DRD2/ANKK1* (rs2734849) с развитием гиперпролактинемии у пациентов с шизофренией [Fedorenko O.Yu. et al., 2020].

Для полиморфного варианта rs6313 гена серотонинового рецептора *HTR2A* было установлено, что аллель 102C связан с повышенным риском развития шизофрении и экстрапирамидных побочных эффектов [Abdolmaleky H.M. et al., 2004; Lerer B. et al., 2005]. Аллель -697C (rs518147) гена *HTR2C* связан с поздней дискинезией [Zhang Z.J. et al., 2002], однако его носительство обладает протективным эффектом в отношении увеличения веса на фоне антипсихотической терапии [Godlewska B.R. et al., 2009].

Принимая во внимание прогресс в отношении молекулярно-генетических исследований за последние два десятилетия, представляется неизбежным, что фармакогенетическое тестирование, учитывающее генетическую изменчивость как фармакокинетических, так и фармакодинамических процессов, в конечном итоге будет играть решающую роль в назначении нейролептиков и других психотропных препаратов [Кибитов А.О. и др., 2017; Иванова С.А., 2019; Saunders H. et al., 2020; Kumar A., Kearney A., 2021].

Учитывая вышеизложенное, представляется актуальным изучение роли аллельных вариантов генов нейротрансмиттерных систем и гена пролактина в патогенезе развития нейролептической гиперпролактинемии, что позволит

осуществлять персонализированное лечение пациентов с минимальными побочными эффектами и оптимальной эффективностью.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: выявить ассоциации полиморфных вариантов генов рецепторов дофамина, серотонина и гена пролактина с развитием антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии у пациентов с шизофренией.

Задачи исследования:

1. Провести анализ клинико-демографических характеристик пациентов и выявить клинические факторы риска развития гиперпролактинемии у больных шизофренией, длительно получающих нейролептическую терапию.
2. Исследовать ассоциации SNP-маркеров генов рецепторов дофамина (*DRD1*, *DRD2*, *DRD3*, *DRD4*), серотонина (*HTR1A*, *HTR1B*, *HTR2A*, *HTR2C*, *HTR3A*, *HTR6*) и гена пролактина (*PRL*) с развитием нейролептической гиперпролактинемии у пациентов с шизофренией.
3. Исследовать связь молекулярно-генетических маркеров с гиперпролактинемией в зависимости от полового диморфизма и профиля получаемой антипсихотической терапии.
4. Изучить зависимость уровня пролактина от полиморфных вариантов изучаемых генов у больных шизофренией.
5. Оценить прогностическую эффективность исследуемых полиморфных вариантов генов и рассчитать прогностическую модель риска развития гиперпролактинемии на основании клинических и генетических данных.

Научная новизна исследования

Впервые проведено фармакогенетическое исследование лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии у пациентов с шизофренией Сибирского региона. Выявлены полиморфные варианты генов, ассоциированные с развитием нейролептической гиперпролактинемии. На основании полученных результатов можно выделить группы пациентов с повышенным или пониженным риском

развития гиперпролактинемии, что позволит применять индивидуальный терапевтический подход к каждому пациенту.

Ассоциации с синдромом гиперпролактинемии впервые показаны для SNP-маркеров генов рецепторов дофамина *DRD2* (rs6277), *DRD4* (rs936461) и серотонина *HTR2C* (rs3813929, rs569959, rs17326429, rs4911871), а также для функционального полиморфного варианта гена *PRL* (rs1341239). Гаплотип гена *HTR2C*, локализованного на X-хромосоме, rs3813929*T, rs569959*G, rs17326429*A, rs6318*G, rs4911871*G и rs5946189*T является рисковым в отношении развития нейролептической гиперпролактинемии. Впервые были выявлены гендер-специфические ассоциации 7 полиморфных вариантов генов *DRD2* (rs4245147), *DRD3* (rs167771), *DRD4* (rs936461), *HTR2A* (rs6312), *HTR2C* (rs569959, rs4911871), *PRL* (rs1341239) с гиперпролактинемией. При терапии типичными нейролептиками вклад в формирование патологического фенотипа вносят маркеры генов *DRD2* (rs6277, rs2283265, rs1076560), *DRD3* (rs167771, rs324035), *HTR2C* (rs569959) и *PRL* (rs1341239), при терапии атипичными нейролептиками – *HTR3A* (rs1176713). Статистически значимые различия между группами пациентов с рисперидон-индуцированной гиперпролактинемией и без изучаемого побочного эффекта получены для полиморфных вариантов rs6298 и rs6296 гена *HTR1B*, rs1341239 гена *PRL*.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Продemonстрировано значение исследуемых молекулярно-генетических маркёров в патогенезе нейролептической гиперпролактинемии. Новые данные, касающиеся ассоциации изученных аллельных вариантов генов нейротрансмиттерных систем и гена пролактина с гиперпролактинемией, дополняют фундаментальные знания о данной патологии и могут служить основой для дальнейшего исследования молекулярных механизмов развития эндокринных побочных эффектов нейролептической терапии. Результаты исследования могут быть использованы в учебном процессе на факультетах вузов биологического и медицинского профиля.

Разработано пособие для врачей «Гиперпролактинемия у больных шизофренией: клинические особенности и модель прогноза с применением генетического тестирования» (2019). Зарегистрирована база данных «Клинические и фармакогенетические характеристики больных шизофренией с антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемией» № 2019621451. База данных предназначена для применения в научных исследованиях с целью изучения клинических и психофармакологических особенностей гиперпролактинемии у больных шизофренией и прогноза риска развития на основе фармакогенетического тестирования. Результаты исследования также вошли в создание программы для ЭВМ № 2021614034 «Программа поддержки принятия врачебных решений выбора антипсихотической терапии для лечения больных шизофренией с учётом риска развития гиперпролактинемии».

Методология и методы диссертационного исследования

Выборку для исследования составили 446 пациентов с диагнозом шизофрении (МКБ-10: F20), находящиеся на стационарном лечении в клиниках НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, ОГБУЗ «Томская клиническая психиатрическая больница» и ГКУЗ КО «Кемеровская областная клиническая психиатрическая больница». Назначение антипсихотических препаратов осуществлялось врачами-психиатрами с учетом ведущей симптоматики и спектра психотропной активности нейролептика. Для стандартизации дозы, эффективности и побочных действий нейролептиков в исследовании использован хлорпромазиновый эквивалент (CPZeq).

Молекулярно-генетические и лабораторные исследования включали выделение ДНК стандартным фенол-хлороформным методом, определение концентрации гормона пролактина в сыворотке крови методом твёрдофазного иммуноферментного анализа, генотипирование аллельных вариантов изучаемых генов проводилось с использованием метода масс-спектрометрии MALDI-TOF, а также методом цифровой полимеразной цепной реакции (ПЦР) и ПЦР в реальном времени.

Для статистической обработки данных использовали программный пакет SPSS 23.0, анализ гаплотипов проводили в программе Haploview 4.2, расчет прогностической модели для предсказания риска развития гиперпролактинемии проводился в программной среде R (версия 3.6.2).

Положения, выносимые на защиту

1. Клиническими факторами риска развития гиперпролактинемии являются женский пол, молодой возраст и, выраженные в CPZeq эквиваленте, высокие дозы антипсихотиков.
2. Ассоциации с фенотипом гиперпролактинемии на фоне антипсихотической терапии получены для SNP-маркеров генов *DRD2* (rs6277), *DRD4* (rs936461), *HTR2C* (rs3813929, rs569959, rs17326429, rs4911871), *PRL* (rs1341239).
3. В формировании генетической предрасположенности к синдрому гиперпролактинемии участвуют полиморфные варианты: у женщин – *DRD2* (rs4245147), *HTR2A* (rs6312); у мужчин – *DRD2* (rs4245147), *DRD3* (rs167771), *DRD4* (rs936461), *HTR2C* (rs569959, rs4911871), *PRL* (rs1341239).
4. Генетическая компонента лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии различается в зависимости от получаемой терапии: типичные нейролептики – *DRD2* (rs6277, rs2283265, rs1076560), *DRD3* (rs167771, rs324035), *HTR2C* (rs569959) и *PRL* (rs1341239); атипичные нейролептики – *HTR3A* (rs1176713); терапия рисперидоном – *HTR1B* (rs6298, rs6296), *PRL* (rs1341239).
5. В прогностической модели, факторами, влияющими на риск развития нейролептической гиперпролактинемии, являются пол, возраст и SNP-маркеры rs4911871 (*HTR2C*) и rs1341239 (*PRL*).

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Достоверность результатов проведенного исследования обеспечивается достаточным объёмом исследуемой выборки (446 пациентов с шизофренией),

использованием современных молекулярно-генетических методов и статистических алгоритмов обработки полученных данных.

Личный вклад автора

Основные результаты настоящего исследования получены автором либо самостоятельно, либо в ходе совместной работы с коллегами из лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Определение концентрации гормона пролактина в сыворотке крови, выделение ДНК, проведение генотипирования по исследуемым однонуклеотидным полиморфизмам и статистическая обработка результатов проведены лично автором. Разработка прогностической модели риска развития гиперпролактинемии у пациентов с шизофренией была выполнена при консультативной помощи д.б.н. М.Б. Фрейдина (лаб. популяционной генетики НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ). Статьи по результатам проведенных работ подготовлены самостоятельно или в соавторстве и опубликованы в рецензируемых изданиях.

Апробация результатов

Результаты проведенных исследований докладывались и обсуждались на конференциях всероссийского и международного уровней: «Современные проблемы генетики, клеточной биологии и биотехнологии» (Томск, 2014); Научно-практическая конференция «Персонализированная психиатрия: современные возможности генетики в психиатрии» (Москва, 2015); 29th ECNP Congress (European College of Neuropsychopharmacology) (Vienna, Austria, 2016); Конференция с международным участием и школа-семинар молодых учёных «Биомаркеры в психиатрии: поиск и перспективы» (Томск, 2016); XIV международная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Перспективы развития фундаментальных наук», (Томск, 2017); 30th ECNP Congress (European College of Neuropsychopharmacology) (Paris, France, 2017); «Генетика и эпигенетика психических заболеваний», (Москва, 2017); I Российская зимняя Школа молодых ученых и врачей по фармакогенетике и

персонализированной терапии (Москва, 2018); IV всероссийская конференция с международным участием «Современные проблемы биологической психиатрии и наркологии» (Томск, 2018); 31th ECNP Congress (European College of Neuropsychopharmacology) (Barcelona, Spain, 2018); Конгресс молодых ученых «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины» (Томск, 2018); 32nd ECNP Congress (European College of Neuropsychopharmacology) (Copenhagen, Denmark, 2019); Международный Конгресс «VII Съезд Вавиловского общества генетиков и селекционеров, посвященный 100-летию кафедры генетики СПбГУ, и ассоциированные симпозиумы» (Санкт-Петербург, 2019); 33rd ECNP Congress Virtual (Vienna, Austria, 2020); Российская конференция с международным участием «Актуальные проблемы нейробиологии психических и аддиктивных расстройств» (Томск, 2020); Конкурс молодежных проектов. Всероссийский Фестиваль «Наука0+» (Томск, 2021); Конкурс молодых ученых и специалистов «Научный потенциал НИИ психического здоровья» (Томск, 2022); Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Психиатрическая генетика: современные возможности и перспективы трансляции в клиническую практику» (Санкт-Петербург, 2022).

Исследования выполнены при поддержке гранта РНФ № 14-35-00023 «Лаборатория фармакогенетических исследований персонализированной терапии психических и нейродегенеративных расстройств» (2014-2016), гранта РФФИ № 17-29-06035 «Новые подходы к фармакогенетике антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии у больных шизофренией» (2017-2019) и стипендии Президента РФ для молодых учёных и аспирантов (СП-2478.2018.4) (2018–2020 гг.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 28 работ, из которых 7 статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на

соискание ученой степени кандидата наук (в том числе 3 статьи в зарубежных научных журналах, входящих в Web of Science; 1 статья в зарубежном научном журнале, входящем в Scopus), 4 статьи в прочих рецензируемых научных журналах, 14 тезисов в материалах отечественных и зарубежных конференций; пособие для врачей, свидетельство о регистрации базы данных РФ и свидетельство о регистрации программы для ЭВМ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 208 страницах машинописного текста. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, результатов и обсуждения, заключения, выводов и списка литературы, который включает 287 источников. Работа проиллюстрирована 35 таблицами, 8 рисунками и 4 приложениями.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Генетические основы и этиопатогенез шизофрении

Шизофрения – это сложное, гетерогенное психическое расстройство, связанное с нарушением процессов мышления и эмоциональных реакций, происхождение которого является результатом взаимодействия эффектов локусов генетической подверженности и факторов риска окружающей среды [Семке А.В. и др., 2009; Загрянная М.В., Малашичев Е.Б., 2014; Owen M.J. et al., 2016; Гареева А.Э., Хуснутдинова Э.К., 2018; McCutcheon R.A. et al., 2020; Trifu S.C. et al., 2020]. Распространенность шизофрении оценивается в пределах 0,8 – 1% населения [Freedman R., 2003; Kahn R.S. et al., 2015; Halldorsdottir T., Binder E.B., 2017]. Возраст манифестации заболевания варьирует от 18 до 25 лет у лиц мужского пола и от 25 до 35 лет – у женщин, хотя встречаются случаи заболеваемости среди детей и лиц в возрасте 45–60 лет [Jones P.B., 2013; Nowrouzi B. et al., 2015].

Клинические симптомы шизофрении можно разделить на 3 основных класса: позитивные (галлюцинации, бред, дезорганизованная речь) и негативные (апатия, потеря мотивации, ступор, алогия) симптомы, а также когнитивный дефицит (нарушения памяти, внимания, мышления) [Lieberman J.A., First M.B., 2018; Hany M. et al., 2020].

Эпидемиологические и генетические исследования привели к выявлению как генетических, так и экзогенных факторов риска развития шизофрении [van Os J., Kapur S., 2009; van Os J. et al., 2010; Szöke A. et al., 2019; Richetto J., Meyer U., 2021]. Известно, что шизофрения имеет полигенную природу происхождения [Sullivan et al., 2003; Owen M.J., et al., 2016]. Генетические факторы риска включают распространенные варианты с очень низкой величиной эффекта, а также редкие варианты с большим эффектом [Collins et al., 2012; Sullivan P.F. et al., 2012; Prata D.P. et al., 2019].

В настоящее время остаются неизвестными механизмы реализации генного дефекта, не определен вклад генов и их взаимодействий в предрасположенность к

развитию шизофрении [Голимбет В.Е., 2008; Киренская А.В. и др., 2015; Bocharova A.V. et al., 2017; Голимбет В.Е., Костюк Г.П., 2022]. Однако известно, что вклад наследственных факторов в развитие шизофрении составляет 65–80 % [Cannon T.D. et al., 1998; Sullivan P.F. et al., 2003; Khavari B., Cairns M.J., 2020].

Исследования показали, что риск заболевания составляет приблизительно 10% для родственника первой степени и 3% для родственника второй степени родства [McDonald C., Murphy K.C., 2003; Crismon L. et al., 2014; Морозова А.Ю. и др., 2017]. В случае монозиготных близнецов риск развития шизофрении у одного близнеца составляет 48%, если у другого уже имеется расстройство, тогда как у дизиготных близнецов риск составляет 12-17%. Если у обоих родителей шизофрения, то риск рождения ребенка с шизофренией составляет приблизительно 40%, однако если болен только один родитель, этот риск составляет только 13% [McDonald C., Murphy K.C., 2003] (Таблица 1).

Таблица 1 – Риск заболевания шизофренией для родственников больного

Степень родства	Коэффициент родства	Тип родственной связи	Риск заболевания шизофренией
Не родственники	–	–	1%
Третья	$\frac{1}{8}$	Двоюродные сибсы	2%
Вторая	$\frac{1}{4}$	Дяди/Тети	2%
		Племянники	3%
		Внуки	4%
		Полусибсы	6%
Первая	$\frac{1}{2}$	Дети	13%
		Родители	6%
		Сибсы	9%
		Дизиготные близнецы	17%
Генетически идентичные	1	Монозиготные близнецы	48%

Широко применяемым методом изучения данного заболевания является ассоциативный анализ генов-кандидатов подверженности к шизофрении [Allen N.C. et al., 2008; Zhang J., Malhotra A.K., 2013; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics, 2014; Trifu S.C. et al., 2020].

Выбор генов для исследования зачастую определяется на основании результатов, полученных при анализе сцепления, ранее проведенных полногеномных и/или ассоциативных исследований. Возможные гены-кандидаты также могут быть выявлены исходя из гипотез патогенеза шизофрении. Одной из гипотез патогенеза шизофрении является аномалия передачи синаптических сигналов в дофаминовой и серотониновой системах [Иванова С.А. и др., 2017]. В связи с этим пристальное внимание направлено на изучение ассоциаций шизофрении с аллельными вариантами генов, определяющих активность различных звеньев моноаминергических систем.

Генетическая предрасположенность к шизофрении может быть обусловлена полиморфизмом рецепторов D2, D3 и, возможно, D4, что приводит к их гиперчувствительности, то есть к увеличению числа этих рецепторов или повышению их сродства к молекуле дофамина [Seeman P., 1987]. Дофаминовая гипотеза шизофрении также подтверждается наличием корреляции между эффективностью антипсихотических препаратов при лечении шизофрении и их способностью противодействовать связыванию дофамина с D2-рецептором, который играет важную роль в функционировании ЦНС и является основной мишенью многих нейролептиков [Berry N. et al., 2003; Alenius M. et al., 2008; Lawford B.R. et al., 2013; Howes O.D. et al., 2017; McCutcheon R.A. et al., 2020].

Нарушение взаимосвязи между дофаминергической и серотонинергической системами [Stephan K.E. et al., 2009; De Deurwaerdère P., Di Giovanni G., 2020], а также между серотонинергической, холинергической и ГАМК-ергической системами в коре и гиппокампе [Dean B., 2001] может играть важную роль в патофизиологии шизофрении [Puig M., Gener T., 2015]. Дофаминергическая гиподисфункция, наблюдаемая при шизофрении, может быть связана с усилением регуляции восходящих серотонинергических путей [Kapur S., Remington G., 1996;

Amato D. et al., 2019]. Снижение плотности транспортера серотонина 5-HT, стимуляция рецепторов 5-HT_{1A} и подавление активности 5-HT₂ рецепторов в головном мозге свидетельствуют о вовлечении серотонинергической системы в развитие шизофрении [Abi-Dargham A., 2007].

Не вызывает сомнений, что различные звенья моноаминергических систем задействованы в этиопатогенезе шизофрении, однако полученные на данный момент результаты, не позволяют сформулировать общую гипотезу, связывающую как нейрофизиологические и нейрохимические механизмы, так и молекулярно-генетические факторы развития шизофрении.

1.2 Гиперпролактинемия как побочный эффект нейролептической терапии

Антипсихотические препараты являются основой лечения пациентов с шизофренией [Мосолов С.Н., 2018; Автенюк А.С. и др., 2018]. Широко распространенным нейроэндокринным побочным эффектом антипсихотической терапии является гиперпролактинемия, характеризующаяся повышенным уровнем пролактина в сыворотке крови [Haddad P.M., Wieck A., 2004; Корнетова Е.Г. и др., 2019]. Концентрация пролактина у мужчин ниже (норма – до 20 нг/мл) чем у женщин (норма – до 25 нг/мл), что обусловлено биолого-физиологическими различиями, так как основной функцией пролактина является стимуляция и поддержание лактации при беременности и в послеродовом периоде [Citrome L., 2008; Kelly D.L. et al., 2013; Gragnoli C. et al., 2016; Brand B.A. et al., 2021].

Симптомы нейролептической гиперпролактинемии сводятся к нарушениям менструального цикла, галакторее, гинекомастии и сексуальным дисфункциям [Holt R.I., Peveler R.C., 2011; Bargiota S.I. et al., 2013; de Boer M.K. et al., 2015; Юнилайнен О.А. и др., 2016; Chokhawala K., Stevens L., 2020; Glocker C. et al., 2021; Martínez-Giner G. et al., 2022; Al Harthi M.S. et al., 2022]; длительное повышение концентрации пролактина может приводить к таким клиническим последствиям, как бесплодие [Melkersson K., 2005; Edinoff A.N. et al., 2021], остеопороз [Kishimoto T. et al., 2012; González-Rodríguez A. et al., 2020], метаболический синдром [Gallego J.A. et al., 2012], эксацербации аутоиммунных

расстройств [Krysiak R. et al., 2012], повышенному риску развития сердечно-сосудистых заболеваний [Halbreich U., Kahn L.S., 2003], а также раку молочной железы или простаты [Bushe C.J. et al., 2009; Cookson J. et al., 2012].

По литературным данным нейролептическая гиперпролактинемия может встречаться у 40–80% пациентов, принимающих антипсихотики [Melmed S. et al., 2011; Ajmal A. et al., 2014; Peuskens J. et al., 2014; Горобец Л.Н., Мазо Г.Э., 2017; Корнетова Е.Г. и др., 2019; Brandsma A.E. et al., 2021]. Однако широко применяемый современный атипичный нейролептик рисперидон, обладает наиболее высокой пролактогенной активностью и может вызывать развитие рисперидон-индуцированной гиперпролактинемии до 90% случаев [Torre D.L., Falorni A., 2007; Tasaki M. et al., 2021].

Типичные антипсихотики эффективны в отношении позитивной симптоматики, но часто вызывают экстрапирамидные побочные эффекты [Ali T. et al., 2021; Leucht S. et al., 2021]. Антипсихотические препараты второго поколения эффективны в отношении как позитивной, так и негативной симптоматики, и реже сопровождаются двигательными расстройствами, однако для них характерны метаболические и эндокринные побочные эффекты, в частности гиперпролактинемия [Melmed S. et al., 2011; Peuskens J. et al., 2014; Lally J., MacCabe J.H., 2015]. При проявлении клинических симптомов данного побочного эффекта дальнейшая тактика ведения пациента зависит от эффективности проводимой терапии. Снижение дозы применяемого антипсихотического препарата, при условии хорошего терапевтического ответа, способно редуцировать симптоматику гиперпролактинемии, так как данный побочный эффект является дозозависимым [Горобец Л.Н., Мазо Г.Э., 2017; Lu Z. et al., 2022]. Однако нейролептики, обладающие высоким пролактогенным потенциалом (амисульприд, сульпририд, рисперидон и палиперидон), могут оказывать сильное влияние на уровни пролактина даже в относительно низких дозах, в то время как уровни пролактина с антипсихотическими препаратами, оказывающими минимальное влияние на пролактин (кветиапин, арипипразол), в

большинстве случаев остаются неизменными во всех дозировках [Peuskens J. et al., 2014].

Другой стратегией преодоления гиперпролактинемии является замена антипсихотика на менее пролактогенный, не вызывающий повышения уровня пролактина [Bostwick J.R. et al., 2009; Kelly D.L. et al., 2013], либо применение пролактинснижающих медикаментов, если клиническая ситуация не позволяет полностью отменить антипсихотик [Tollin S.R., 2000; Tewksbury A., Olander A., 2016; Горобец Л.Н., Мазо Г.Э., 2017].

1.3 Роль дофаминовых и серотониновых рецепторов в механизме развития гиперпролактинемии

Известно, что на возможность развития нейролептической гиперпролактинемии влияют не только фармакологические свойства, длительность применения и доза антипсихотика, но и генетический профиль пациента, определяющий индивидуальную чувствительность к препарату [Ivanova S.A. et al., 2017; Yoshida K., Takeuchi H., 2021; Giordano G.M. et al., 2022].

Механизм действия нейролептиков опосредуется главным образом дофаминергической системой. Дофамин является наиболее важным гипоталамическим фактором, ингибирующим пролактин. Он активирует D2-рецепторы, расположенные на мембранах лактотрофов, тонически ингибируя секрецию пролактина и поддерживая физиологически нормальный уровень пролактина в крови [Ben-Jonathan N., 1985].

Считается, что блокировка D2-рецепторов в стриатуме является «необходимой и достаточной» для достижения антипсихотического эффекта [Kapur S. et al., 2000; Agid O. et al., 2007; de Bartolomeis A. et al., 2022], хотя D3-, D4-рецепторы, серотонин и глутамат также могут быть вовлечены в механизм действия нейролептиков [Meltzer H.Y., 1992; Stone J.M. et al., 2009; Zhang J.P., Malhotra A.K., 2011; Molitch M.E., 2020]. Эффективность нейролептиков максимальна, когда они блокируют около 72% дофаминовых D2-рецепторов в головном мозге [Chokhawala K., Stevens L., 2020]. Антипсихотическое действие

последовательно проявляется при блокаде более 65% стриатальных D2-рецепторов, но значительное повышение уровня блокады дофаминовых рецепторов приводит к появлению побочных эффектов [Loonen A.J., Ivanova S.A., 2013; Lally J., MacCabe J.H., 2015]. Блокада дофаминовых рецепторов, превышающая 72%, увеличивает высвобождение пролактина в тубероинфундибулярном тракте гипоталамуса и является пороговой для развития лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии [Kapur S. et al., 2000].

По данным литературы, генетические варианты дофаминергических рецепторов, транспортеров и ферментов могут оказывать функциональное влияние на эффективность и безопасность нейролептической терапии.

В отношении фармакогенетических исследований побочных эффектов антипсихотиков ген *DRD1* является малоизученным. В структуре дофаминового D1-рецептора (локализуется на постсинаптической мембране) обнаружено два точечных полиморфизма, ассоциированных с риском развития шизофрении: G198A и G1263A [Zhu F. et al., 2011]. Эти замены являются синонимичными, т.е. не приводят к изменению аминокислотного состава рецептора, однако предположительно могут оказывать влияние на экспрессию гена и белковую структуру рецептора [Grymek K. et al., 2009]. В нескольких исследованиях SNP-маркер rs4532 гена *DRD1* рассматривался как потенциальный фармакогеномный маркер ответа на лечение нейролептиками [Ota V.K. et al., 2012; De Matos L.P. et al., 2015].

Антипсихотическая эффективность лекарственных средств тесно связана с генетической изменчивостью D2-рецепторов. Показано, что полиморфизмы Taq1A (rs1800497) и -141C Ins/Del (rs1799732) влияют на плотность дофаминовых D2-рецепторов в головном мозге, а C957T (rs6277) снижает стабильность и трансляцию мРНК *DRD2* [Jönsson E.G. et al., 1999; Duan J. et al., 2003], что может играть значительную роль в эффективности и развитии неблагоприятных побочных реакций нейролептической терапии.

Дофаминовые D3-рецепторы экспрессируются на высоком уровне в лимбических областях мозга, проявляют низкую экспрессию в двигательных

отделах и имеют фармакологическое сходство с D2-рецепторами [Joyce J.N., 2001]. Показано, что антагонизм к D3-рецепторам также может играть решающую роль в формировании антипсихотического ответа [Reynolds G.P. et al., 2005; Hwang R. et al., 2010; Sokoloff P. et al., 2013]. Имеются данные о том, что несколько полиморфных вариантов гена D3 рецептора ассоциированы с риском развития шизофрении [Zhang F. et al., 2011], а также со снижением уровня реализации когнитивных задач [Bombin I. et al., 2008] и тардивной дискинезией, индуцированной нейролептиками [Al Hadithy A.F. et al., 2009].

Антипсихотики второго поколения в большей степени блокируют 5HT2-, чем D2-рецепторы, в связи с чем изучение серотониновых рецепторов в отношении развития побочных эффектов фармакотерапии представляет большой интерес [Aringhieri S. et al., 2018]. Серотонин играет стимулирующую роль в секреции пролактина благодаря сложному, многоуровневому действию как на гипоталамус, так и на гипофиз [Fitzgerald P., Dinan T.G., 2008]. Однако его основной мишенью является гипоталамус, где было обнаружено, что несколько типов рецепторов серотонина участвуют в регуляции секреции пролактина, включая подтипы 5-HT1A, 5-HT2A, 5-HT2C [Freeman M.E. et al., 2000].

Известно также, что серотонинергическая система оказывает модулирующее влияние на дофаминергические структуры [Tewksbury A., Olander A., 2016]. При стимуляции 5-HT1A рецепторов ингибируется пролактин-высвобождающее действие 5-HT2A рецепторов. Это торможение может происходить централизованно или постсинаптически на уровне гипофиза. Серотонин играет косвенную роль в ингибировании высвобождения дофамина, в то время как блокада постсинаптических рецепторов серотонина ведет к увеличению выработки дофамина. Высвобождение дофамина в гипофиз, инициированное 5-HT1A рецепторами, может эффективно ингибировать секрецию пролактина, что приводит к уменьшению выраженности симптомов гиперпролактинемии [Seeman P., 2002; Chaiseha Y. et al., 2010].

Семейство 5-HTR3 представляет собой ионный канал, собранный в виде пентамера. Молекулярный состав семейства HTR3 включает несколько изоформ

(5-HT_{3A}, 5-HT_{3B}, 5-HT_{3C}, 5-HT_{3D} и 5-HT_{3E}), которые являются продуктами разных генов, расположенных на 11 (*HTR3A*, *HTR3B*) и 3 (*HTR3C*, *HTR3D*, *HTR3E*) хромосомах. Для того, чтобы рецептор HTR3 был функциональным необходима гетеромерная комбинация субъединиц 5-HT_{3A} и 5-HT_{3B} [Filip M., Bader M., 2009].

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что как периферические, так и центральные 5-HT₃ рецепторы опосредуют серотонин-индуцированную стимуляцию секреции пролактина [Jørgensen H.S., 2007; Лычкова А.Э., Пузиков А.М., 2014].

1.4 Аллельные варианты генов, кодирующих рецепторы дофамина

1.4.1 Аллельные варианты гена дофамина D1-рецептора

Дофаминергическая регуляция основных нейрофизиологических процессов, таких как настроение, двигательная активность, мотивация и когнитивная функция тесно связана с дофаминовыми D1-подобными рецепторами [Undieh A.S., 2010; Cervenka S., 2019]. К данному типу дофаминовых рецепторов относятся подтипы D1 и D5, сопряженные с Gs белком, активация которых ведет к увеличению уровня циклического АМФ, активации цАМФ-зависимых протеинкиназ, что обеспечивает интеграцию клеточного сигнала в ответ на действие нейротрансмиттера [Vallone D. et al., 2000; Ormeier E.M. et al., 2010; Beaulieu J.M. et al., 2015]. DRD1 является наиболее распространенным дофаминергическим рецептором в центральной нервной системе [Ormeier E.M. et al., 2010].

Рецепторы DRD1 локализованы в высоких концентрациях в дорсолатеральной префронтальной коре и могут играть важную роль в модулировании работы мезокортиколимбической системы, и, следовательно, участвовать в проблемах когнитивного функционирования при шизофрении [Vincenzo S.B. et al., 2002; Passow S. et al., 2017].

Ген дофаминавого D1-рецептора (*DRD1*) расположен в 5q35.1 и состоит из одного экзона. Данный ген кодирует белок длиной 446 аминокислотных остатков. Генетические полиморфизмы в функциональных областях *DRD1* играют немаловажную роль в модуляции риска развития шизофрении [Zhu F. et al., 2011; Passow S. et al., 2017], алкогольной и игровой зависимости [Homborg J.R. et al., 2016]. Allen и соавторы в мета-анализе сравнили 725 больных шизофренией с 1075 здоровыми лицами, и обнаружили, что аллельный вариант -48A/G *DRD1* (rs4532) связан с подверженностью к шизофрении [Allen N. et al., 2008]. Предполагается, что данный полиморфный вариант может быть потенциальным фармакогенетическим маркером ответа на лечение нейролептиками. Носители аллеля rs4532*G (OR = 2,71) и генотипа rs4532*GG (OR = 5,56) имеют высокий риск резистентности к терапии [Ota V.K. et al., 2012].

Хорошо изучены аллельные варианты rs686 и rs10063995 гена *DRD1*. Показано, что G аллель (OR = 0,632; 95%CI: 0,470–0,849) и сочетание гетерозиготного и гомозиготного генотипа по аллелю G (OR = 0,578; 95%CI: 0,416–0,803) аллельного варианта rs686 ассоциированы с низким риском развития шизофрении. Высокий риск развития шизофрении связан с аллелем rs10063995*T (OR = 1,446, 95% CI: 1,125–1,859) по сравнению с аллелем rs10063995*G. Гаплотип rs686*G – rs10063995*T ассоциирован с риском развития шизофрении (OR = 1,467; 95%CI:1,123–1,917) [Zhu F. et al., 2011].

Эти данные позволяют предположить, что некоторые аллельные варианты гена *DRD1* могут участвовать как в патофизиологическом процессе шизофрении, так и в межиндивидуальных различиях в ответе на терапию антипсихотиками.

1.4.2 Аллельные варианты гена *DRD2* дофаминавого D2-рецептора

Дофаминовые D2-, D3- и D4-рецепторы относятся к D2-подобным рецепторам, сопряженным с Gi белком, и их активация ведет к ингибированию уровня циклического АМФ и активности цАМФ-зависимых киназ, открытию К-каналов и гиперполяризации нейрона.

Ген дофаминового рецептора D2 (*DRD2*) расположен в 11q22–23, имеет 8 экзонов и 7 интронов. Вследствие альтернативного сплайсинга возможно образование двух изоформ дофаминового рецептора D2 – D2S (D2Short) и D2L (D2Long). Форма D2Short состоит из 414 аминокислот, D2Long форма рецептора отличается дополнительными 29 аминокислотами в составе третьей внутриклеточной петли и составляет 443 аминокислоты [Dal Toso R. et al., 1989].

Рецептор дофамина D2 высоко экспрессируется как в гипофизе, так и в центральной нервной системе [Hall H. et al., 1994; Kidd K.K. et al., 1998]. Для гена дофаминового рецептора *DRD2* выявлено более 200 аллельных вариантов. Однонуклеотидные полиморфизмы расположены в интронах, 3'- фланкирующей области [Bolos A.M. et al., 1990; Hauge X.Y. et al., 1991; Sarkar G. et al., 1991; Seeman P. et al., 1993; Moyer R.A. et al., 2011], множество полиморфных вариантов находится в кодирующей и промоторной областях [Yao J. et al., 2015].

Исследования роли генетических вариаций *DRD2* в патофизиологии и риске развития шизофрении, а также ответе на нейролептики обусловлены тем, что антагонизм *DRD2* является основным механизмом действия антипсихотических агентов.

Миссенс-полиморфизм в экзоне гена *DRD2*, приводит к замене серина на цистеин в 311 кодоне Ser311Cys (rs1801028). Ser311 находится в третьей внутриклеточной петле *DRD2*, которая может модулировать взаимодействие с G-белком. Рецептор D2 с вариантом Cys311 имеет низкое сродство к дофамину по сравнению с его вариантом дикого типа, и он менее эффективен в ингибировании синтеза циклической АМФ. Функциональная замена серина на цистеин в 311 позиции гена *DRD2* связана с риском развития шизофрении [Arinami T. et al., 1994; Yao J. et al., 2015] и ответом на терапию рисперидоном [Lane H.Y. et al., 2004]. Также было выявлено, что комбинация полиморфизмов rs1076560*T (*DRD2*) и гена рецептора серотонина rs6314*CC (*HTR2A*) модулирует ответ на антипсихотические препараты [Blasi G. et al., 2015].

Изучение полиморфного варианта -141C Ins/Del (rs1799732) показало, что пациенты, несущие аллель Ins, лучше реагируют на лечение, чем пациенты с

гомозиготным генотипом по аллелю Del [Wu S. et al., 2005; Zhang J.P., Malhotra A.K., 2011]. В свою очередь, пациенты с гомозиготным генотипом Del/Del и гетерозиготным генотипом Ins/Del по полиморфному варианту rs1799732 имеют значительно более высокий уровень пролактина (OR = 10,45) на фоне терапии рисперидоном, по сравнению с группой пациентов без гиперпролактинемии [Alladi C. et al., 2017].

Терапия типичными антипсихотиками, а также антипсихотиками второго поколения, такими как рисперидон и палиперидон, зачастую вызывает развитие гиперпролактинемии у больных шизофренией. Широко изученным в отношении развития побочных эффектов фармакотерапии является однонуклеотидный полиморфизм Taq1A (rs1800497) гена *ANKK1*, расположенный примерно на 10 т.п.н. ниже гена дофаминавого рецептора *DRD2*. Пациенты, несущие аллель A1 полиморфного варианта Taq1A имеют повышенный уровень пролактина, по сравнению с носителями аллеля A2 [Mihara K. et al., 2000; Young R.M. et al., 2004]. Установлено, что пациенты, несущие хотя бы одну копию аллеля A1 (rs1800497) имеют высокий риск развития побочных эффектов фармакотерапии [Alenius M. et al., 2008]. Интерес представляет тот факт, что носительство аллеля A2 увеличивает риск развития экстрапирамидных побочных эффектов, в частности tardive dyskinesia [Zai C.C. et al., 2007; Thelma B. et al., 2008].

Выявлено, что гомозиготы по минорному аллелю T rs2440390 имели значительно более высокие уровни пролактина, чем носители генотипов CC и CT [Gassó P. Et al., 2018]. Также сообщалось, что аллельные варианты C939T (rs6275) и C376G (rs6279) гена *DRD2* могут быть связаны с увеличением уровня пролактина у женщин с шизофренией, получавших оланзапин [Houston J. et al., 2011].

1.4.3 Аллельные варианты генов D3- и D4-рецепторов дофамина

Ген дофаминавого рецептора D3 (*DRD3*) расположен в 3q13.31, имеет 8 экзонов и 7 интронов. Как и рецептор D2, дофаминавый рецептор *DRD3* экспрессируется в базальных ганглиях и считается мишенью антипсихотического

действия. Миссенс-полиморфизм в 1 экзоне гена *DRD3*, приводящий к замене серина на глицин в 9 положении rs6280 (Ser9Gly), связан с повышенным сродством к дофамину и высокой плотностью D3-рецепторов дофамина в некоторых областях мозга [Jeanneteau F. et al., 2006] наряду с реакцией на типичные антипсихотики и отсутствием ответа на терапию клозапином [Jonsson E.G. et al., 2003]. Также выявлено, что аллель Gly полиморфного варианта rs6280 связан с повышенным риском развития поздней дискинезии, вызванной антипсихотическими средствами [Lerer B. et al., 2002; Bakker P.R. et al., 2006; Al Hadithy A.F.Y. et al., 2009].

Хотя *DRD3* может влиять на антипсихотический ответ через высокое сродство антипсихотических средств к D3-рецептору, однако результаты исследований остаются противоречивыми [Zhang J.P., Malhotra A.K., 2011].

Ген дофаминового D4-рецептора (*DRD4*) расположен в 11p15.5 и отличается высокой генетической вариабельностью, что приводит к функционально различным рецепторным вариантам [Botticelli L. et al., 2020]. Одним из наиболее изученных аллельных вариантов гена *DRD4*, является тандемный повтор 48 п.н. (rs4646984), локализованный в 3 экзоне гена и приводящий к различной длине третьей цитоплазматической петли белка DRD4. Вариант гена, содержащий большее количество повторов был связан с низким связыванием клозапина, что позволяет предположить, что VNTR в 48 п.н. является интересным кандидатом для изучения в качестве предиктора клинического ответа на терапию клозапином [Rampino A. et al., 2019].

В недавнем мета-анализе Feng-ling Xu и соавторов показано, что полиморфный вариант -521C>T (rs1800955) локализованный в области промотора гена *DRD4* ассоциирован с развитием шизофрении. Гомозиготный генотип CC повышает риск развития шизофрении (OR=1,177, 95% CI =1,024–1,353). Генотип LL тандемного повтора в 120 п.н. (120 bp VNTR) также связан с повышенным риском развития шизофрении (OR=1,275, 95% CI =1,081–1,504) [Xu F. et al., 2018].

1.5 Аллельные варианты генов, кодирующих рецепторы серотонина

1.5.1 Аллельные варианты генов семейства 5-HT1

Ген *HTR1A*, кодирующий серотониновый рецептор 5-HT1A, вовлечен как в патогенез шизофрении, так и в антипсихотические механизмы действия нейрорептиков. Рецептор 5-HT1A сопряжен с Gi белком и действует как ауторецептор на серотонинергических нейронах, где обеспечивает ингибирующий контроль над нейрональной активностью. Он также обнаруживается постсинаптически в гиппокампе, коре и базальных ганглиях [Varnas K. et al., 2004]. Ген *HTR1A* локализован на длинном плече 5 хромосомы в локусе 5q12.3 размером в 2200 п.н., включая последовательность примерно 1200 п.н., кодирующую белок из 422 аминокислот [Takekita Y. et al., 2016].

Исследования транскрипционной регуляции гена рецептора серотонина *HTR1A* выявили предположительно функциональный однонуклеотидный полиморфизм rs6295, расположенный в 1019 п.н. выше сайта начала трансляции [Albert P.R., 2012]. Аллель G полиморфного варианта rs6295 значимо чаще встречается среди лиц, предпринявших попытку суицида [Lemond S. et al., 2003], а также связан со снижением чувствительности к антидепрессантам [Lemond S. et al., 2004]. Показано, что полиморфный вариант rs1364043 и гаплотип rs10042486*T-rs6295*C-rs1364043*G могут влиять на негативные симптомы при шизофрении [Takekita Y. et al., 2015].

Серия мета-анализов подтвердила связь между rs6295 и расстройствами настроения (большого депрессивного расстройства и биполярного расстройства) [Kishi T. et al., 2011; Kishi T. et al., 2013]. Кроме того, данный полиморфизм связан со множеством других заболеваний, включая панические расстройства, злоупотребление психоактивными веществами, расстройства пищевого поведения [Lim S.W. et al., 2010] и шизофрению [Huang Y.Y. et al., 2004; Ohno Y., 2011]. Эти результаты показывают, что аллельный вариант rs6295 гена *HTR1A* может влиять на промежуточные фенотипы, которые являются общими для множества расстройств [Donaldson Z.R. et al., 2016].

В настоящее время считается, что 5-HT_{1A} рецепторы являются предпочтительной терапевтической мишенью для шизофрении в связи с тем, что стимуляция 5-HT_{1A} рецепторов может ослаблять вызванные антипсихотиками экстрапирамидные побочные эффекты [Millan M.J., 2000; Ohno Y. et al., 2008] и аффективные расстройства (например, тревога и депрессия), а антагонизм 5-HT_{1A} рецепторов может улучшить когнитивные функции при шизофрении [King M.V. et al., 2008; Ögren S.O. et al., 2008].

Белок, кодируемый геном *HTR1B* (5-HT_{1B}), представляет собой сопряженный с Gi-белком рецептор серотонина (5-гидрокситриптамина). Рецепторы 5-HT_{1B} широко распространены в базальных ганглиях, гиппокампе и других областях коры. Связывание с лигандом активирует вторичные мессенджеры, которые ингибируют активность аденилатциклазы и управляют высвобождением серотонина, дофамина и ацетилхолина в мозге [Moret C., Briley M., 2000].

Ген *HTR1B* расположен на длинном плече 6 хромосомы в локусе 6q14.1. Белок, кодируемый данным геном, может быть вовлечен в патогенез нервно-психических расстройств и, следовательно, может являться мишенью для антидепрессантов и других антипсихотических средств.

Предполагается, что *HTR1B* связан со многими эмоциональными и психиатрическими проблемами [Xia X. et al., 2020], включая синдром дефицита внимания и гиперактивности [Guimaraes A.P. et al., 2009], антисоциальное [Moul C. et al., 2015] и агрессивное поведение [Nakulinen C. et al., 2013], биполярное расстройство, тревожность, депрессию и шизофрению [Veldman E.R. et al., 2017].

Хорошо известными побочными эффектами типичных антипсихотических средств являются острые (дистония, паркинсонизм, акатизия) и хронические (поздняя дискинезия) экстрапирамидные побочные эффекты. Была обнаружена значительная связь полиморфизма rs132120411 гена *HTR1B* с развитием акатизии у пациентов с шизофренией после терапии галоперидолом [Hrgovčić A., 2015].

1.5.2 Гены семейства 5-HT₂ серотониновых рецепторов

Рецептор 5-гидрокситриптамина 2A является одним из подтипов рецепторов 5-HT (HTR) и является членом суперсемейства G-белков. В сопряжении со стимулирующим Gq-белком *HTR2A* широко экспрессируется в областях коры головного мозга, гипоталамусе, лимбической системе и стриатуме. Ген, кодирующий рецептор 5-HT_{2A}, *HTR2A*, расположен на длинном плече 13 хромосомы (локус 13q14.2).

HTR2A связан с аффективными, регуляционными и фармакологическими эффектами антидепрессантов, анти-тревожных и антипсихотических препаратов. Однако кроме ответа на лечение рецептор 5-HT_{2A} вовлечен в развитие побочных эффектов фармакотерапии, в частности, развитии лекарственно-индуцированных экстрапирамидных расстройств [Reynolds G.P. et al., 2014; Loonen A.J.M., Ivanova S.A., 2016].

Показана связь недифференцированных экстрапирамидных симптомов с полиморфными вариантами генов *HTR2A* и *HTR2C* [Gunes A. et al., 2007]. Обнаружено, что тардивная дискинезия, тяжелое и хроническое двигательное расстройство, связана с полиморфными вариантами -1438A/G (rs6311) и 102C/T (rs6313) гена *HTR2A*, хотя результаты противоречивы и свидетельствуют о слабом эффекте. В большом многоцентровом исследовании Lerer и соавторы обнаружили, что генотип rs6313*СТ был значительно связан с тардивной дискинезией у пожилых пациентов и пациентов с неорофациальными симптомами [Lerer B. et al., 2005], однако в исследовании Hsieh и соавторов генотип СТ и аллель Т полиморфного варианта rs6313 не были связаны с развитием тардивной дискинезии у пациентов с шизофренией [Hsieh C.J. et al., 2011].

Сообщалось также о связях между полиморфизмами в генах *HTR2A* и *HTR2C* с лекарственно-индуцированным увеличением веса. В исследовании Gunes и соавторов было оценено влияние полиморфизмов *HTR2A* и *HTR2C* на индекс массы тела (ИМТ), гомеостаз глюкозы-инсулина и уровни липидов в крови у 46 пациентов с шизофренией или шизоаффективным расстройством. Была выявлена ассоциация гаплотипа -759C (rs381328), -697C (rs518147), 23Ser

(rs6318) гена *HTR2C* с высоким уровнем ИМТ. Пациенты с гаплотипом -1438A (rs6311), 102T (rs6313), 452His (rs6314) гена *HTR2A*, имели значительно более высокие уровни С-пептида по сравнению с носителями гаплотипа -1438A, 102T, 452Tyr в подгруппе пациентов, принимающих оланзапин и в общей группе пациентов. Ни один из гаплотипов не был связан с сывороточными уровнями инсулина, триглицеридов и холестерина или с индексом оценки модели гомеостаза для инсулинорезистентности [Gunes A. et al., 2009].

Рецепторы 5-HT_{2C} сопряжены с Gq-белком и участвуют в регуляции пищевого поведения, тревоги и моторных функций. Эти рецепторы экспрессируются в сосудистом сплетении, префронтальной коре, базальных ганглиях и лимбических областях мозга. Ген, кодирующий рецептор 5-HT_{2C}, *HTR2C*, расположен на X-хромосоме в локусе Xq23.

Полиморфизмы в гене рецептора 5-HT_{2C} чаще всего связаны с индивидуальной вариабельностью метаболических побочных эффектов, в частности вызванного антипсихотическими препаратами увеличения веса. Атипичные и некоторые типичные антипсихотики являются сильными антагонистами 5-HT_{2C} рецепторов. Применение атипичных нейролептиков приводит к разобщению центральных механизмов регуляции пищевого поведения, воздействуя на рецепторы 5-HT_{2C}, что провоцирует повышение аппетита, но снижает возможность получить чувство насыщения [Reynolds G.P., Kirk S.L., 2010]. Раннее исследование полиморфизма -759C/T (rs381328) региона промотора гена *HTR2C* показало наличие связи с увеличением веса после начального лечения антипсихотическими препаратами [Hill M.J., Reynolds G.P., 2011], которая впоследствии была неоднократно воспроизведена [Zhang J.P., Malhotra A.K., 2011; Reynolds G.P., 2012; Zhang J.P. et al., 2016]. Одним из ключей к этому побочному эффекту фармакотерапии является связь полиморфизма -759C/T с циркулирующими уровнями гормона лептина, что важно для контроля веса тела, а также для фармакогенетики увеличения веса [Templeman L.A. et al., 2005]. В исследовании Opgen-Rhein и соавторов выявлены ассоциации полиморфных вариантов rs498207, rs3813928 и rs3813929 гена *HTR2C* с

лекарственно-индуцированным увеличением веса у пациентов с шизофренией [Opgen-Rhein C. et al., 2010].

Селективный антагонист рецептора 5-HT_{2C} уменьшает катаплексию, вызванную приемом галоперидола [Reavill C. et al., 1999], а инъекция агониста 5-HT_{2C} у крыс вызывает орофациальную дискинезию [Eberle-Wang K. et al., 1996], следовательно, ген *HTR2C* может играть не последнюю роль в патофизиологии тардивной дискинезии. Полиморфизм -697G/C (rs518147), локализованный в промоторной области гена *HTR2C*, был связан с тардивной дискинезией в группе мужчин (OR = 2,80, 95% CI = 1,08–7,27) [Zhang Z.J. et al., 2002]. В еврейских когортах аллель Ser полиморфизма Cys23Ser (rs6318) ассоциирован с более тяжелой орофациальной дискинезией по шкале AIMS после учета возраста при начале антипсихотической терапии [Segman R.H. et al., 2000]. Интересно, что в индийской когорте не было никакой связи между полиморфизмом Cys23Ser и тардивной дискинезией [Deshpande S.N. et al., 2005].

1.5.3 Аллельные варианты генов *HTR3B* и *HTR6*

Ген *HTR3B* локализован в 11 хромосоме (локус q23.1) и кодирует бета-субъединицу рецептора 5-HT₃. Рецептор серотонина 5-HT₃ представляет собой пентамерный лиганд-управляемый катион-селективный ионный канал, который посредством пресинаптической и постсинаптической локализации регулирует высвобождение нейротрансмиттеров [Lummis S.C., 2012].

Показано, что антагонист рецептора 5-HT₃ клозапин [Rammes G. et al., 2004], вызывает значительное увеличение веса у пациентов с шизофренией. В исследовании, проведенном Zai и соавторами [Zai C.C. et al., 2016] по поиску ассоциаций между генами 5-HT₃ рецептора и антипсихотик-индуцированным увеличением веса были получены статистически значимые результаты по некоторым аллельным вариантам гена *HTR3B*. Полиморфизм rs2011249 связан с увеличением веса в процентном соотношении в общей выборке. Генотип TT полиморфного варианта rs2011249 связан с низким приростом веса (изменение среднего веса $-0,40 \pm 2,20\%$), по сравнению с генотипами, несущими аллель С

($4,36 \pm 5,28\%$). Полиморфный вариант rs1176744 гена *HTR3B* связан с увеличением веса в процентном соотношении в подгруппе пациентов, получавших клозапин или оланзапин. Гетерозиготный генотип TG связан с более высоким изменением веса (изменение среднего веса $6,21 \pm 5,31\%$), чем гомозиготный генотип GG ($1,33 \pm 3,54\%$). Однако эти результаты не подтвердились после коррекции на множественное сравнение. Лучшие результаты анализа взаимодействия полиморфных вариантов наблюдались между rs10789980 и rs6589400, сочетания гетерозиготных вариантов которых были связаны с низким приростом веса [Zai C.C. et al., 2016].

Ген *HTR6*, локализованный на 1 хромосоме в локусе 1p36.13, кодирует белок, который относится к семейству белков, связанных с семьей трансмембранными G-белковыми рецепторами. Данный белок соединяется с альфа-субъединицей Gs и стимулирует аденилатциклазу для активации циклического АМР-зависимого сигнального пути. Считается, что этот рецептор регулирует передачу холинергических нейронов в мозге. Антагонисты 5-НТ6 рецепторов связаны с эндогенным 5-НТ-опосредованным усилением высвобождения дофамина, а также приводят к редукции позитивной симптоматики при шизофрении [Zhang J.P., Malhotra A.K., 2011]. В исследовании Wei Zhou и соавторов было выявлено, что аллельный вариант rs6699866 гена *HTR6* в значительной степени связан с ответом на терапию риспериδοном и прогнозировал уменьшение позитивных симптомов у пациентов [Wei Zhou et al., 2018].

1.6 Пролактин и ген *PRL*

Пролактин – это полипептидный гормон с молекулярной массой 23 кДа, секретируемый преимущественно лактотрофными клетками передней доли гипофиза [Fitzgerald P., Dinan T.G., 2008; Peuskens J. et al., 2014]. Пролактин считается универсальным гормоном, который участвует во многих биологических процессах, включая репродукцию, лактацию, а также рост и развитие [Freeman M.E. et al., 2000; Дзеранова Л.К., Табеева К.И., 2005].

Секреция пролактина регулируется гипоталамусом через комплекс механизмов обратной связи. Большое количество нейротрансмиттеров и гормонов влияет на синтез и секрецию пролактина. Окситоцин, тиреотропин и серотонин являются стимулирующими веществами, в то время как ингибирующими факторами являются дофамин, соматостатин и γ -аминомасляная кислота (ГАМК) [Freeman M.E. et al., 2000; Grattan, D.R., 2015; Gault J.M., Nussbaum A.M., 2018]. Основным ингибирующим фактором является дофамин, который действует посредством связывания с D2- и D4-рецепторами лактотрофных клеток гипофиза [Al-Chalabi M. et al., 2020]. Это приводит к подавлению экспрессии гена *PRL*, снижению секреции пролактина и снижению пролиферации лактотрофов [Rastrelli G. et al., 2015; Samperi I. et al., 2019].

Помимо мономерной формы пролактина в 23 кДа, существуют и другие изоформы гормона с другой молекулярной массой. Появление изоформ пролактина происходит благодаря альтернативному сплайсингу, протеолитическому расщеплению и посттрансляционным модификациям [Freeman M.E. et al., 2000]. В отдельную группу выделяют большой (50-60 кДа) и макропролактин (150-170 кДа), которые обладают низкой биологической активностью и аффинитетом к рецепторам, что объясняет отсутствие симптомов гиперпролактинемии (макропролактинемия) [Sinha Y.N., 1995; Menendez G.L. et al., 2003].

У человека кДНК пролактина состоит из 914 нуклеотидов, из них 681 нуклеотид приходится на открытую рамку считывания, кодирующую прогормон пролактина из 227 аминокислот. Сигнальный пептид содержит 28 аминокислот; таким образом, зрелый человеческий пролактин состоит из 199 аминокислот [Sinha Y.N., 1995; Kossiakoff A.A., 2004].

По своим генетическим, структурным и функциональным свойствам пролактин относится к семейству пролактин/гормон роста/плацентарный лактоген [Freeman M.E. et al., 2000; Trott J.F. et al., 2008]. Гены, кодирующие пролактин, гормон роста и плацентарный лактоген эволюционировали из общего предкового гена путем дупликации [Niall H.D. et al., 1971]. У человека ген пролактина *PRL*

локализован на коротком плече 6 хромосомы [Owerbach D. et al., 1981], содержит 5 экзонов, 4 интрона и имеет размер 10 кб [Truong A.T. et al., 1984; Freeman M.E. et al., 2000].

Транскрипция данного гена регулируется двумя независимыми промоторными областями. Пролактин гипофиза регулируется проксимальным промотором, которому необходим фактор транскрипции Pit-1 для трансактивации. Напротив, экстрагипофизарная экспрессия пролактина регулируется альтернативной дистальной промоторной областью, которая находится на 5840 п.н. выше гипофиз-специфического стартового сайта транскрипции. Альтернативный сайт инициации транскрипции имеет идентичную кодирующую область, что и транскрипт гипофиза, за исключением дополнительной 5'-нетранслируемой области размером 150 п.н. (Рисунок 1) [Berwaer M. et al., 1991; Takasuka N. et al., 1998; Zinger M. et al., 2003].

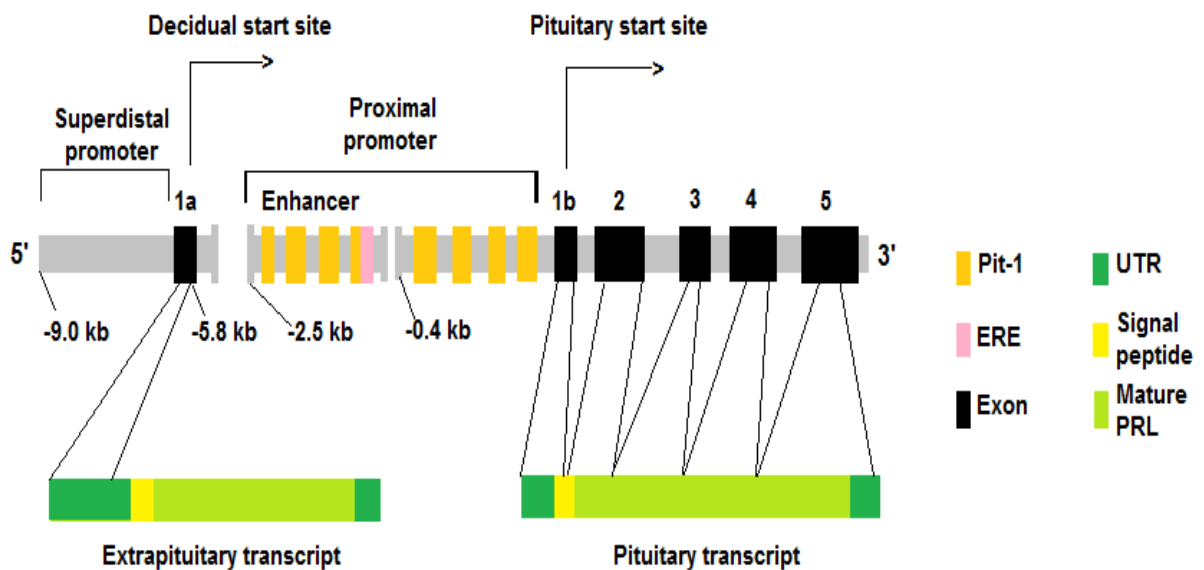


Рисунок 1 – Схематическое изображение структуры гена *PRL* [Zinger M. et al., 2003]. Pit-1 – гипофизарный фактор транскрипции; ERE - эстрогеновый ответный элемент; Exon – экзоны; UTR - нетранслируемая область; Signal peptide – сигнальный пептид; Mature PRL – зрелый пролактин

Наиболее изученным аллельным вариантом гена *PRL* является функциональный полиморфизм –1149G/T (rs1341239). Данный полиморфный

вариант локализован в дистальной области промотора и влияет на уровень экспрессии мРНК в Т-лимфоцитах [Stevens A. et al., 2001; Lee Y.C. et al., 2009]. В многочисленных исследованиях было показано, что аллель –1149Т снижает экспрессию пролактина и обладает протективным эффектом в отношении развития ревматоидного артрита [Lee Y.C. et al., 2009; Navarro-Zarza J.E. et al., 2019], скелетного флюороза [Li B.Y. et al., 2017], а аллель –1149G, напротив, генерирует более высокие уровни пролактина в Т-лимфоцитах и повышает риск развития системной красной волчанки [Stevens A. et al., 2001]. Однако результаты исследований противоречивы [Mellai M. et al., 2003; Fojtikova M. et al., 2007; Treadwell E.L. et al., 2015].

В исследовании Rybakowski и соавторов выявлена ассоциация аллельного варианта rs1341239 гена *PRL* с развитием шизофрении [Rybakowski J.K. et al., 2012]. Аллель –1149G встречался значительно чаще у мужчин с шизофренией (61,0 %) по сравнению с группой контроля (50,3 %) (OR = 1,57, 95% CI = 1,18–2,02).

Заключение

Дофаминергическая и серотонинергическая нейротрансмиссии вовлечены в патогенез шизофрении, а также задействованы в клиническом исходе антипсихотической терапии. Множество исследований SNP-маркёров в генах рецепторов дофамина и серотонина показали ассоциации с клиническими фенотипами ответа на фармакотерапию, что отражает сильное сродство, которое большинство антипсихотиков проявляют к этим рецепторам. Однако помимо терапевтического эффекта нейрорептике могут вызвать и неблагоприятные побочные эффекты, в частности гиперпролактинемию, которые снижают приверженность больных к фармакотерапии.

Межиндивидуальные различия в реакции на терапевтические агенты могут быть вызваны различными факторами, но предположительно главную роль играют генетические компоненты. Генетический анализ полиморфных вариантов генов рецепторов дофамина, серотонина и гена пролактина позволит осуществлять персонализированное лечение с минимальными побочными

эффектами и оптимальной эффективностью, что представляется актуальным в свете направленности на повышение качества жизни и обеспечение высокого уровня социальной адаптации пациентов с шизофренией.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

2.1 Материал исследования

Формирование выборки и клиническое обследование пациентов выполнено на базах клиник НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (руководитель отделения эндогенных расстройств – д-р мед. наук, профессор А.В. Семке), ОГБУЗ «Томская клиническая психиатрическая больница» (главный врач – С.М. Андреев) и ГКУЗ КО «Кемеровская областная клиническая психиатрическая больница» (главный врач – к.м.н. В.А. Сорокина). Проведение исследования одобрено Комиссией по биоэтике БИ НИ ТГУ (№11 от 19.10.2017 г.).

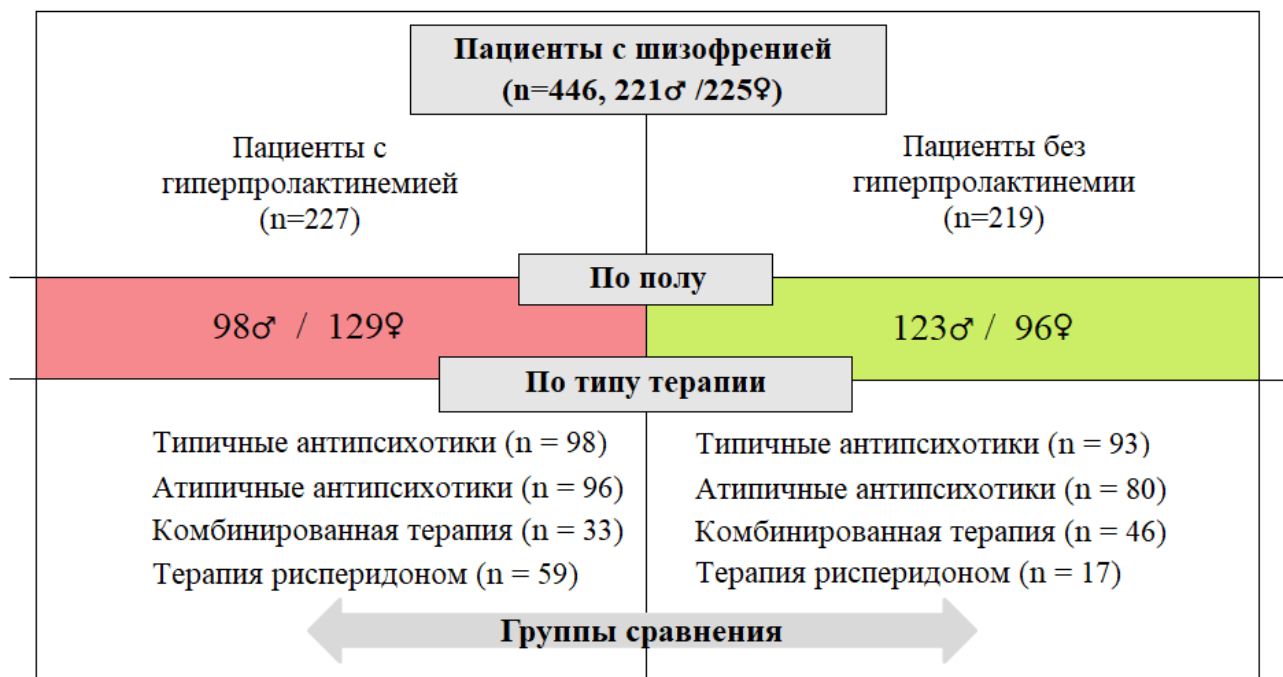
Проведено обследование 446 пациентов (средний возраст $41,5 \pm 13,4$ года) с диагнозом шизофрении (МКБ-10: F20). У всех обследуемых лиц получено добровольное информированное согласие на проведение исследования (Приложение А). Все индивиды славянских национальностей и не состоят в кровном родстве между собой.

Критерии исключения из исследования: отказ пациента от участия в исследовании, беременность, гинекологические расстройства (синдром поликистозных яичников), фармакологические симптомы отмены, органические заболевания мозга (эпилепсия, болезнь Паркинсона и др.), эндокринные и онкологические патологии, сопровождающиеся повышенным уровнем пролактина в крови.

Молекулярно-генетические и лабораторные исследования проведены на базе лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья (руководитель лаборатории – д-р мед. наук, профессор С.А. Иванова) и на базе учреждения геномного анализа, лаборатории генетики университета Гронингена (Нидерланды).

Дизайн исследования представлен на Рисунке 2.

Формирование выборки пациентов, структура



Лабораторные методы исследования

1. Определение уровня пролактина в сыворотке крови
2. Выделение ДНК
3. Генотипирование 50 полиморфных вариантов генов <i>DRD1</i> , <i>DRD2</i> , <i>DRD3</i> , <i>DRD4</i> , <i>HTR1A</i> , <i>HTR1B</i> , <i>HTR2A</i> , <i>HTR2C</i> , <i>HTR3A</i> , <i>HTR6</i> и <i>PRL</i> .

Статистический анализ

Анализ клинико-демографических характеристик пациентов: общая группа n = 446
Ассоциативный анализ SNP-маркеров с развитием нейролептической гиперпролактинемии во всех группах сравнения.
Анализ гаплотипов исследуемых полиморфных вариантов: общая группа (n = 446).
Исследование уровня пролактина в зависимости от генотипов полиморфных вариантов генов во всех группах сравнения.
Оценка прогностической эффективности исследуемых полиморфных вариантов генов, расчет прогностической модели риска развития гиперпролактинемии.

Рисунок 2 – Дизайн исследования

2.2 Применяемая антипсихотическая терапия

Назначение антипсихотических препаратов осуществлялось врачами-психиатрами с учетом ведущей симптоматики и спектра психотропной активности нейролептика. Пациенты получали терапию как типичными (191 пациент), так и атипичными нейролептиками (176 пациентов). Различные комбинации классических и атипичных препаратов были использованы в терапии 79 пациентов. В исследовании был использован хлорпромазиновый эквивалент (CPZeq) для стандартизации дозы, эффективности и побочных действий нейролептиков (Таблица 2).

Таблица 2 – Хлорпромазиновые эквиваленты (CPZeq) антипсихотиков используемых в исследовании

	Действующее вещество	CPZeq
Типичные антипсихотики	Haloperidol	50,0
	Chlorprothixene	2,0
	Zuclopenthixol	5,0
	Thioridazine	1,0
	Trifluoperazin	20,0
	Chlorpromazine	1,0
	Flupentixol	50,0
	Periciazine	10,0
Атипичные антипсихотики	Olanzapine	20,0
	Risperidone	50,0
	Quetiapine	1,33
	Sertindole	20,0
	Amisulprid	0,5
	Clozapine	1,5
	Aripiprazole	13,33
	Ziprasidone	1,66
Антипсихотики пролонгированного действия	Haloperidol–decanoate	Depo/23*50
	Zuclopenthixol–depo	Depo/10*10
	Zuclopenthixol–acuphase	Depo/10*10
	Flupentixol–depo	Depo/8*50

Наиболее пролактогенным атипичным нейролептиком являлся рисперидон, который применялся в терапии 76 пациентов (распространенность

гиперпролактинемии 77,6%). Для данной группы пациентов был проведен отдельный статистический анализ.

2.3 Исследование уровня пролактина в сыворотке крови

Определение концентрации гормона пролактина в сыворотке крови проводилось в лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья.

В качестве исследуемого материала была использована сыворотка крови, получаемая из пробирки с цельной кровью с активатором сгустка (SiO_2) по стандартной методике отделением эритроцитов центрифугированием ($+4^\circ\text{C}$, 30 минут (1500 об/мин)), без следов гемолиза. Для женщин репродуктивного возраста забор крови производился в первую фазу менструального цикла.

Концентрацию пролактина определяли методом твёрдофазного ИФА (иммуноферментный анализ) с использованием набора реагентов PRL Test System [Monobind Inc., США]. Превышение нормальной концентрации пролактина (мужчины – более 20 нг/мл, женщины – более 25 нг/мл) является диагностическим критерием, применяемым в большинстве лабораторий, и согласно современным литературным данным [Kelly D.L. et al., 2013; Peuskens J. et al., 2014], для постановки диагноза нейролептической гиперпролактинемии.

Протокол определения концентрации гормона пролактина в сыворотке крови представлен в приложении Б.

2.4 Выделение ДНК

В качестве материала для исследования использована венозная кровь. Венозную кровь брали из локтевой вены, утром с 8:00 до 9:00, натощак в пробирки фирмы BD Vacutainer с антикоагулянтом ЭДТА. Полученную кровь использовали для экстракции ДНК стандартным фенол-хлороформным методом. Протокол выделения геномной ДНК представлен в приложении В.

2.5 Определение аллельных вариантов исследуемых генов

Отбор полиморфных вариантов генов рецепторов дофамина, серотонина и гена пролактина проводился на основании результатов зарубежных исследований в области фармакогенетики антипсихотиков, где исследуемые полиморфные варианты были связаны с развитием побочных эффектов нейролептиков или ответом на антипсихотическую терапию.

Генотипирование полиморфных вариантов генов *DRD1*, *DRD2*, *DRD3*, *HTR1A*, *HTR1B*, *HTR2A*, *HTR3A*, *HTR2C*, *HTR6* и *PRL* проводилось в учреждении геномного анализа, лаборатории генетики университета Гронингена (Нидерланды), с использованием The MassARRAY® System by Agena Bioscience™, набором SEQUENOM Consumables iPLEX Gold 384.

Измерения концентрации ДНК производили на приборе Thermo Scientific NanoDrop 8000 UV–Vis Spectrophotometers. Разведение ДНК проводили до рабочей концентрации 10 нг/мкл. Для подготовки образцов к определению на SEQUENOM MassARRAY® Analyzer 4 проводили мультиплексную ПЦР-реакцию, далее проводили SAP-реакцию для нейтрализации неинкорпорированных дезоксинуклеотид-трифосфатов (dNTPs), и непосредственно реакцию удлинения праймеров iPLEX Gold. Затем образцы раскапывали на специальный чип (SpectroCHIP Array) с помощью NanoDispenser RS1000. Чип с образцами загружали в SEQUENOM MassARRAY® Analyzer 4 и анализировали с помощью MALDI-TOF масс-спектрометрии. Анализ полученных данных осуществлялся с помощью программного обеспечения «MassARRAY TYPER 4.0». Основные этапы генотипирования в системе MassARRAY отражены на рисунке 3.

Генотипирование полиморфных вариантов гена *DRD2* (rs6275, rs6277, rs2283265) и гена *DRD4* (rs3758653, rs936461, rs11246226) проводилось методом цифровой полимеразной цепной реакции (ПЦР) и ПЦР в реальном времени на амплификаторах StepOnePlus™ Real-Time PCR System и QuantStudio™ 3D Digital PCR System Life Technologies, наборы TaqMan Validated SNP Genotyping Assay (Applied Biosystems, США) в лаборатории молекулярной генетики и

биохимии НИИ психического здоровья и на приборах, включенных в центр коллективного пользования «Медицинская геномика» Томского НИМЦ.

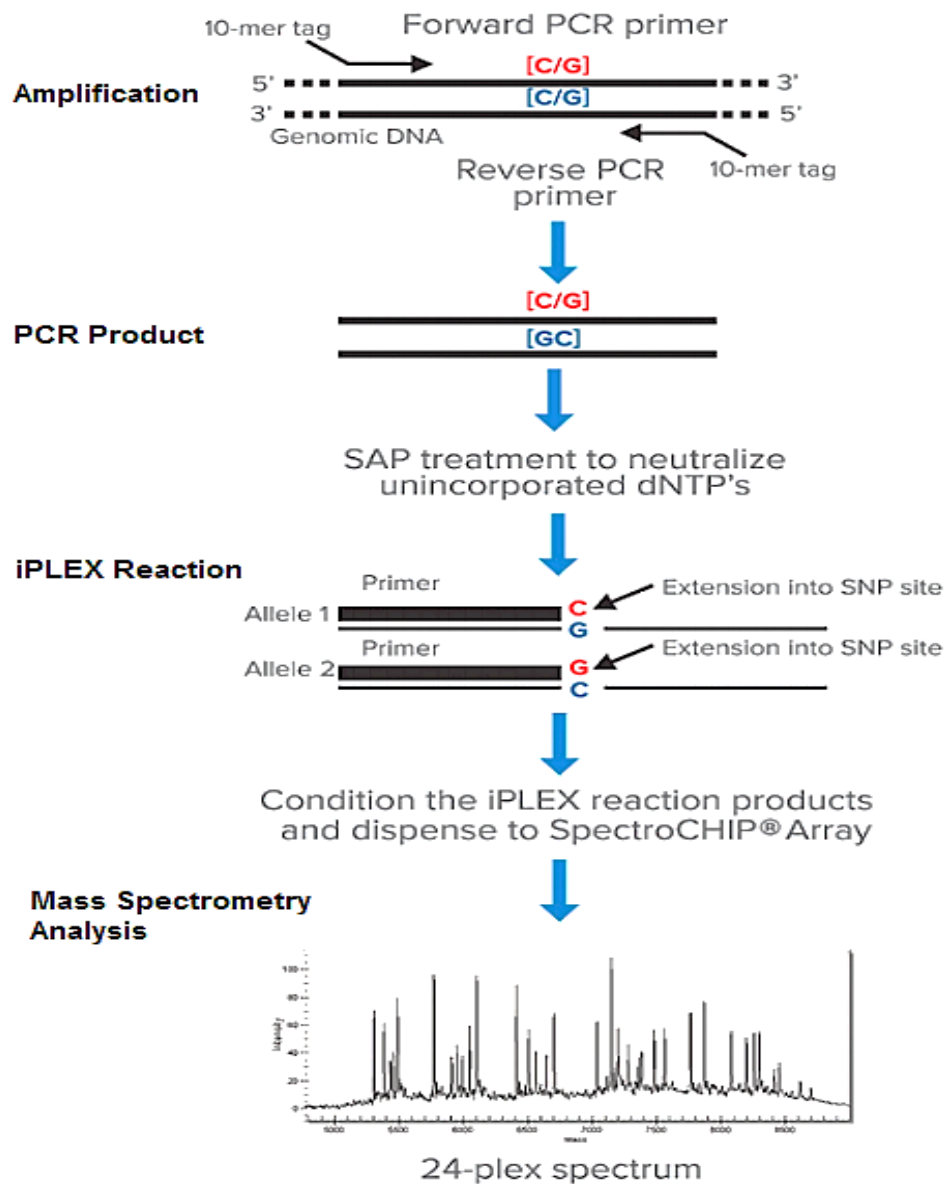


Рисунок 3 – Основные этапы генотипирования в системе MassARRAY (Agena Bioscience, США, www.agenabioscience.com)

2.6 Статистическая обработка данных

Статистический анализ и обработку данных проводили с использованием пакета SPSS 23.0. Проверку выборки на нормальность распределения проводили по критерию Шапиро-Уилка. При нормальном распределении для независимых выборок статистически значимые различия определяли по t-критерию Стьюдента с вычислением среднего и ошибки среднего. Для анализа количественных

признаков двух несвязных выборок использовался U-критерий Манна-Уитни. Анализ уровня пролактина проводили по Н-критерию Краскела-Уоллеса. Для представления количественных данных с распределением, отличающимся от нормального, приведены медиана (Me) и интерквартильный размах [Q1-Q3]. Оценка взаимосвязи количественных и порядковых признаков проводилась при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s). Распределение частот генотипов проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга с помощью критерия χ^2 . Сравнение частот генотипов и аллелей в исследуемых группах проводили по критерию χ^2 . Если в одной из ячеек таблицы сопряженности было менее 5 наблюдений, использовали точный тест Фишера. Оценка ассоциации генотипов и аллелей исследуемых полиморфных вариантов генов с патологическим фенотипом осуществлялась с помощью показателя отношения шансов (odds ratio, OR) с 95% доверительным интервалом для отношения шансов (95% CI). Анализ гаплотипов проводился в программе «Haploview 4.2». Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Для оценки параметра effect size (размер эффекта) выборки использовали программу G*Power. В качестве ошибки альфа брали значение в 5% (0,05), значение мощности использовали стандартное – 80% (0,80), размеры групп составили: пациенты без гиперпролактинемии/с гиперпролактинемией – 219/227. Вычисленный параметр размера эффекта Коэна (d) = 0,266. Исходя из полученных значений и литературных данных мы можем заключить, что размер эффекта для данных исследуемых групп относится к категории «малого» (по Коэну), следовательно, наша выборка обладает достаточным размером, чтобы обнаружить даже редкие эффекты с вероятностью минимум 80%.

Для разработки прогностической модели вероятности развития нейролептической гиперпролактинемии сначала был проведен регрессионный анализ с гиперпролактинемией в качестве зависимой дихотомической переменной и полом, возрастом, длительностью заболевания, дозой антипсихотика, выраженной в хлорпромазиновом эквиваленте, типом получаемой терапии и однонуклеотидными полиморфизмами в качестве факторов. Далее отбирали

предикторы с p -value не более 0,001; 0,01; 0,05; 0,1 и проводили смешанный дискриминантный анализ с последующей кросс-валидацией для выбранных предикторов. Наилучший набор предикторов устанавливали на основании результатов переклассификации пациентов. Для итоговой модели рассчитывали показатели чувствительности, специфичности, AUC, положительное и отрицательное предсказательные значения.

Предварительно полиморфизмы были отфильтровываны в соответствии с частотой минорного аллеля ($> 5\%$), отклонения от равновесия Харди-Вайнберга ($p > 0,05$) и уровня генотипирования ($> 80\%$). Для проведения регрессионного и дискриминантного анализа генотипы были перекодированы в цифровые значения 0, 1, 2 в соответствии с количеством единиц минорного аллеля в генотипе.

Статистический анализ для разработки прогностической модели осуществлен в программной среде R (версия 3.6.2) с использованием её базовых функций и дополнительных пакетов "epiR", "SNPassoc", "leaps", "cvAUC", "psych", "PredictABEL" и "pROC".

Построение генных сетей, включающих исследуемые гены-кандидаты, осуществляли с помощью онлайн-сервиса GeneMANIA (URL: <https://genemania.org>).

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Характеристика обследованных пациентов и факторы риска развития гиперпролактинемии у больных шизофренией

Проведено клиническое обследование 446 пациентов (средний возраст $41,5 \pm 13,4$ года) с диагнозом шизофрении (МКБ-10: F20). Распределение выборки по полу: 221 мужчина (средний возраст $37,8 \pm 11,9$) и 225 женщин (средний возраст $45,2 \pm 13,9$). Длительность заболевания в общей группе больных шизофренией $15,4 \pm 11,5$ лет, в группе мужчин $13,1 \pm 10,0$ лет, в группе женщин $17,6 \pm 12,5$ лет.

На основании данных о концентрации пролактина в сыворотке крови гиперпролактинемия была диагностирована у 227 пациентов (основная группа), у 219 пациентов (группа сравнения) концентрация пролактина была в пределах нормы. Клинико-демографическая характеристика исследуемых групп пациентов с шизофренией представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Клинико-демографические признаки обследованных пациентов с гиперпролактинемией (ГП) и с нормальным уровнем пролактина

Признак		Больные без ГП, n=219	Больные с ГП, n=227	p
Пол, Ж/М		96/123	129/98	0,006
Возраст		$42,9 \pm 13,6$	$40,2 \pm 13,2$	0,030
Длительность заболевания*		14,0 [8,0- 22,0]	11,0 [4,0- 22,0]	0,036
Доза антипсихотика в CPZeq*		370,5 [200,0-675,0]	500,0 [253,0-750,0]	0,005
Концентрация пролактина, нг/мл*	общая группа	12,9 [8,1- 16,8]	49,6 [32,6-76,3]	$p < 0,001$
	женщины	13,96 [8,69 – 19,39]	59,01 [45,41 – 84,31]	$p < 0,001$
	мужчины	11,78 [7,54 – 15,57]	33,71 [26,54 – 54,70]	$p < 0,001$

Примечание: * результаты представлены Me [Q1-Q3]

Распространенность гиперпролактинемии среди обследованных пациентов составила 50,9 %. В группе пациентов с гиперпролактинемией статистически значимо больше женщин (56,8%) ($p = 0,006$), средний возраст статистически значимо ниже ($p = 0,030$), чем в группе пациентов без гиперпролактинемии. Длительность заболевания в исследуемых группах статистически значимо различалась ($p = 0,036$). В группе больных с гиперпролактинемией длительность заболевания меньше – 11,0 лет [4,0- 22,0], чем в группе сравнения – 14,0 лет [8,0- 22,0], что, скорее всего, связано с более молодым возрастом пациентов с гиперпролактинемией. Также было выявлено, что концентрация пролактина находится в обратной слабой корреляции с возрастом пациентов ($r_s = -0,100$; $p = 0,035$) и длительностью заболевания ($r_s = -0,125$; $p = 0,009$). Доза антипсихотика, выраженная в хлорпромазиновом эквиваленте (CPZeq), выше в группе пациентов с нейролептической гиперпролактинемией ($p = 0,005$). Выявлена слабая положительная связь между дозой антипсихотика и концентрацией пролактина ($r_s = 0,103$; $p = 0,029$), что подтверждает тот факт, что гиперпролактинемия является дозозависимым побочным эффектом антипсихотической терапии [Peuskens J. et al., 2014; Горобец Л.Н., Мазо Г.Э., 2017].

Montgomery и соавторы выполнили скрининговое обследование 422 пациентов с психическими расстройствами, включая шизофрению (133 женщины и 289 мужчин). Распространенность антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии составила 68,7%, однако в группе мужчин гиперпролактинемия встречалась чаще, в 70% случаев, а в группе женщин в 67% случаев [Montgomery J. et al., 2004].

В нашем исследовании частота гиперпролактинемии среди женщин выше (57,3%), чем в группе мужчин с шизофренией (44,3%), что совпадает с результатами большинства исследований [Kinon B. et al., 2003; Bushe C. et al., 2008; Holt R., 2008; Frighi V. et al., 2011; Bo Q. et al., 2016]. Распространенность симптоматической гиперпролактинемии у женщин, получающих антипсихотические препараты, достигает 50% и более, наиболее распространенными симптомами являются галакторея и нарушения

менструального цикла [Halbreich U. et al., 2003; Bushe C., Shaw M., 2007]. Тем не менее, существует не так много информации о гендерно-специфическом ответе на антипсихотики, повышающем уровень пролактина. При равных дозах антипсихотических препаратов, вероятность развития гиперпролактинемии выше у женщин, чем у мужчин, и они достигают значительно более высоких уровней пролактина во время лечения [Smith S. et al., 2002; Riecher Rössler A. et al., 2013; He S. et al., 2020]. Гендерные различия могут быть объяснены большей физиологической чувствительностью женщин к эстрогену, который стимулирует синтез и секрецию пролактина [Brand B.A. et al., 2021; González-Rodríguez A. et al., 2022].

В нашем исследовании в группе пациентов с гиперпролактинемией медиана концентрации пролактина у женщин статистически значимо выше 59,01 [45,41 – 84,31] нг/мл, чем у мужчин 33,71 [26,54 – 54,70] нг/мл ($p < 0,0001$). В группе пациентов без гиперпролактинемии медиана концентрации пролактина у женщин составила 13,96 [8,69 – 19,39] нг/мл, у мужчин – 11,78 [7,54 – 15,57] нг/мл ($p = 0,003$) (Рисунок 4).

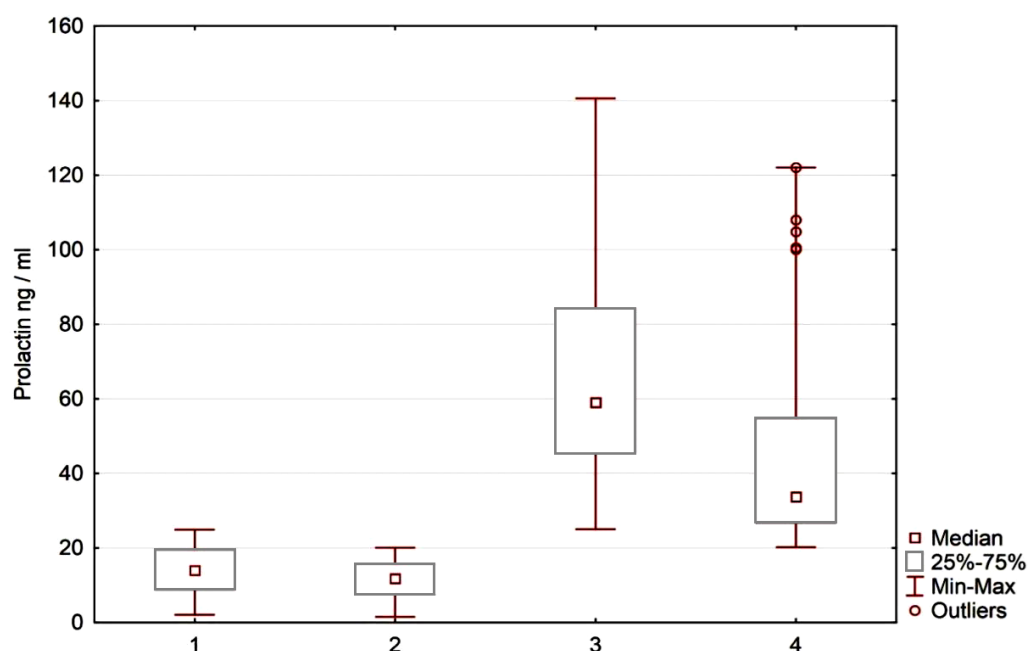


Рисунок 4 – Сравнение концентрации пролактина в зависимости от половой принадлежности (1 – женщины, 2 – мужчины с нормальной концентрацией пролактина; 3 – женщины, 4 – мужчины с гиперпролактинемией)

В литературе отмечается, что гиперпролактинемия встречается чаще у женщин репродуктивного возраста, в то время как у женщин постменопаузального возраста (после 50 лет) распространенность гиперпролактинемии значительно снижается [Halbreich U. et al., 2003; Kelly D.L., 2013]. У пациентов мужского пола возраст не влияет на концентрацию пролактина, и частота встречаемости лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии не различается в разные возрастные периоды [Johnsen E. et al., 2011].

В нашем исследовании средний возраст женщин с гиперпролактинемией $43,5 \pm 13,5$ года, не отличался от среднего возраста женщин в группе сравнения $47,4 \pm 14,1$ лет ($p = 0,063$). Статистически значимых различий по длительности заболевания ($16,4 \pm 12,4$ vs. $19,2 \pm 12,4$ лет) также не было найдено ($p = 0,079$).

Однако были обнаружены статистически значимые различия в группе мужчин с шизофренией. Средний возраст в основной группе $35,7 \pm 11,4$ лет, а в группе сравнения $39,4 \pm 12,1$ лет ($p = 0,016$). Выявлена слабая статистически значимая отрицательная корреляция концентрации пролактина с возрастом у мужчин ($r_s = -0,200$; $p = 0,003$). Статистически значимых различий в группе мужчин по длительности заболевания ($11,8 \pm 9,7$ vs. $14,1 \pm 10,1$ лет) выявлено не было ($p = 0,054$).

Таким образом, на основании анализа клинико-демографических характеристик пациентов с шизофренией описаны основные закономерности, наблюдающиеся при нейролептической гиперпролактинемии. По результатам нашего исследования predisposing факторами риска развития гиперпролактинемии являются женский пол, молодой возраст и высокие дозы антипсихотиков, что согласуется с результатами зарубежных исследований [Halbreich U., Kahn L.S., 2003; Holt R., 2008; Bo Q. et al., 2016]. Полученные данные имеют клиническое значение с учетом широкого использования различных антипсихотических препаратов в настоящее время и необходимости еще на ранних стадиях терапии иметь возможность прогнозирования отдаленных побочных эффектов лечения.

3.2 Характеристика исследуемых полиморфных вариантов генов рецепторов дофамина, серотонина и гена пролактина

В настоящем исследовании проведен молекулярно-генетический анализ 22 SNP-маркеров четырех потенциальных генов-кандидатов дофаминовых рецепторов *DRD1*, *DRD2*, *DRD3* и *DRD4*, 27 полиморфных вариантов генов серотониновых рецепторов *HTR1A*, *HTR1B*, *HTR2A*, *HTR2C*, *HTR3A* и *HTR6*, а также анализ одного аллельного варианта rs1341239 гена *PRL* (Таблица 4).

Анализ полиморфных вариантов изучаемых генов рецепторов дофамина, серотонина и гена пролактина показал, что наблюдаемое распределение частот генотипов соответствует ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга. Исключение составляет распределение частот генотипов по полиморфным вариантам гена *HTR2C*, так как данный ген локализован в X-хромосоме. В исследуемой выборке пациентов частоты аллелей изученных маркеров близки к частотам, характерным для других европеоидов (Таблица 4).

Таблица 4 – Соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга и характеристика полиморфных вариантов исследуемых генов

Ген	SNP	Хромосомная позиция SNP	Локализация SNP	MAF у европеоидов, %	MAF в выборке, %	HWE (p)
1	2	3	4	5	6	7
<i>DRD1</i>	rs4532	chr5:175443147	5'-UTR	40,1	35,5	0,962
<i>DRD2</i>	rs6277	chr11:113412737	Exon	45,6	46,5	0,925
	rs2283265	chr11:113414814	Intron	14,8	18,9	0,740
	rs4245147	chr11:113447285	Intron	45,6	40,8	0,329
	rs6279	chr11:113410351	3'-UTR	30,6	34,3	0,807
	rs2734842	chr11:113409552	500B Downstream	30,7	34,9	0,815
	rs1076560	chr11:113412966	Intron	15,0	18,8	0,274
	rs1076562	chr11:113425286	Intron	23,9	29,2	0,995
<i>DRD3</i>	rs963468	chr3:114144040	Intron	35,0	48,1	0,261
	rs9817063	chr3:114128261	3'-UTR	45,3	45,4	0,138
	rs167771	chr3:114157428	Intron	19,7	15,8	0,507

Продолжение таблицы 4

1	2	3	4	5	6	7
<i>DRD3</i>	rs1587756	chr3:114183904	Intron	15,8	11,6	0,479
	rs11721264	chr3:114160557	Intron	29,8	20,8	0,937
	rs167770	chr3:114160715	Intron	29,8	20,6	0,857
	rs3773678	chr3:114151231	Intron	12,9	12,0	0,974
	rs7633291	chr3:114168221	Intron	19,1	14,2	0,748
	rs2134655	chr3:114139354	Intron	29,6	25,4	0,240
	rs324035	chr3:114150007	Intron	21,2	16,3	0,962
	rs6280	chr3:114171968	Missense	33,6	25,1	0,960
<i>DRD4</i>	rs936461	chr11:636496	2KB Upstream	36,7	34,6	0,067
	rs3758653	chr11:636399	2KB Upstream	19,9	14,5	0,893
	rs11246226	chr11:641191	500B Downstream	49,7	46,2	0,242
<i>HTR1A</i>	rs6295	chr5:63962738	2KB Upstream	45,8	47,6	0,448
	rs749099	chr5:63958009	3'-UTR	45,9	47,5	0,394
	rs1364043	chr5:63955024	3'-UTR	21,5	25,0	0,536
	rs10042486	chr5:63965502	Promoter	46,1	47,8	0,389
<i>HTR1B</i>	rs6298	chr6:77463275	Synonymous	26,4	26,7	0,441
	rs6296	chr6:77462543	Synonymous	26,3	27,0	0,504
	rs130058	chr6:77463564	5'-UTR	34,0	26,2	0,703
<i>HTR2A</i>	rs6311	chr13:46897343	2KB Upstream	43,7	33,7	0,760
	rs6312	chr13:46896689	Missense	6,0	4,8	0,293
	rs6313	chr13:46895805	Synonymous	43,6	33,6	0,706
	rs6314	chr13:46834899	Missense	8,0	5,0	0,285
	rs2224721	chr13:46858019	Intron	21,8	25,1	0,201
	rs9316233	chr13:46859220	Intron	19,2	22,3	0,314
	rs1928040	chr13:46873101	Intron	48,9	41,6	0,075
	rs7997012	chr13:46837850	Intron	42,9	49,2	0,114
<i>HTR2C</i>	rs569959	chrX:114585887	Intron	31,9	28,2	—
	rs17326429	chrX:114591899	Intron	15,5	16,3	—
	rs1801412	chrX:114908141	3'-UTR	5,7	3,8	—
	rs12858300	chrX:114662932	Intron	5,9	3,8	—
	rs6318	chrX:114731326	Missense	15,4	10,4	—
	rs5946189	chrX:114837657	Intron	14,8	10,0	—
	rs4911871	chrX:114762580	Intron	18,5	21,5	—

Продолжение таблицы 4

1	2	3	4	5	6	7
<i>HTR2C</i>	rs3813929	chrX:114584047	2KB Upstream	15,7	16,0	–
<i>HTR3A</i>	rs1062613	chr11:113975284	Non Coding Transcript	21,8	22,0	0,576
	rs1176713	chr11:113989703	Synonymous	20,8	23,4	0,494
	rs33940208	chr11:113975355	Synonymous	0,8	2,1	0,660
<i>HTR6</i>	rs1805054	chr1:19666020	Synonymous	11,6	21,1	0,878
<i>PRL</i>	rs1341239	chr6:22303975	Intron	34,6	41,8	0,464

Примечание: MAF – частота минорного аллеля; HWE (p) – уровень статистической значимости для равновесия Харди-Вайнберга

3.3 Ассоциации исследуемых полиморфных вариантов генов нейротрансмиттерных систем и гена пролактина с фенотипом нейролептической гиперпролактинемии

В соответствии с концентрацией пролактина в сыворотке крови, все пациенты были разделены на две группы: с гиперпролактинемией ($n = 227$) и без эндокринных побочных эффектов ($n = 219$). Для данных групп сравнение проводилось как в общей выборке пациентов ($n = 446$) (Глава 3.3), так и отдельно в группах женщин ($n = 225$) и мужчин ($n = 221$), так как половые различия могут оказывать влияние на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств (Глава 3.4.1). В связи с тем, что пациенты получали разные препараты анализ также был проведен отдельно внутри каждой группы, в зависимости от применяемой терапии: типичные ($n = 191$) или атипичные ($n = 176$) нейролептики, комбинированная терапия ($n = 79$). Кроме того, для статистического анализа была выделена подгруппа пациентов, принимающих наиболее пролактогенный атипичный нейролептик рисперидон ($n = 76$) (Глава 3.4.2).

3.3.1 Однонуклеотидные полиморфные варианты генов дофаминовых рецепторов *DRD1*, *DRD2*, *DRD3*, *DRD4* и лекарственно–индуцированная гиперпролактинемия у пациентов с шизофренией

Статистически значимые различия между группами пациентов с гиперпролактинемией и без данного осложнения были получены для двух SNP-маркеров генов дофаминовых рецепторов rs6277 ($\chi^2=3,98$; $p=0,045$) и rs936461 ($\chi^2=4,43$; $p=0,035$) (Таблицы 5 и 6).

Таблица 5 – Сравнение частот генотипов и аллелей полиморфного варианта rs6277 гена *DRD2* между группой пациентов с гиперпролактинемией (ГП) и группой пациентов с нормальным уровнем пролактина

SNP	Генотипы/ аллели	Пациенты с ГП (%)	Пациенты без ГП (%)	OR	95% CI	χ^2	p
<i>DRD2</i> rs6277	CC	58 (25,7)	69 (31,7)	0,74	0,49 – 1,12	3,80	0,149
	CT	111 (49,1)	109 (50,0)	0,96	0,66 – 1,39		
	TT	57 (25,2)	39 (18,3)	1,54	0,97 – 2,43		
	C	227 (50,2)	247 (56,7)	0,76	0,59 – 1,00	3,98	0,045
	T	225 (49,8)	187 (43,3)	1,31	1,00 – 1,71		

На уровне статистической тенденции было выявлено, что носительство аллеля Т полиморфного варианта rs6277 может повышать риск развития гиперпролактинемии (OR = 1,31; 95% CI: 1,00 – 1,71). В группе пациентов с нормальным уровнем пролактина отмечалось значимое повышение частоты аллеля С (56,7% против 50,2%), что может свидетельствовать о протективном значении данного аллеля (OR = 0,76; 95% CI: 0,59 – 1,00). Данные различия также выявлены на уровне статистической тенденции.

Известно, что полиморфизм rs6277 (957C>T) ассоциирован с предрасположенностью к шизофрении. В нескольких исследованиях постулируется протективная роль Т аллеля в отношении развития шизофрении [Hanninen K. et al., 2006; Allen N.C. et al., 2008; Mi H. et al., 2011]. Lawford и соавторы провели исследование, в котором изучалось влияние аллельного варианта rs6277 гена *DRD2* на уровни мРНК. Исследователи обнаружили, что

аллель Т приводит к снижению уровней и стабильности мРНК, тогда аллель С не связан с подобными изменениями в мРНК, что приводит к относительному увеличению уровня мРНК *DRD2* у носителей данного аллеля [Lawford B.R. et al., 2005].

Установлена ассоциация полиморфного варианта rs936461 ($\chi^2=4,43$; $p=0,035$) с изучаемым осложнением на фоне приема нейролептиков (Таблица 6). Аллель А статистически значимо чаще встречается в группе больных с повышенным пролактином и ассоциирован с повышенным риском развития гиперпролактинемии (OR = 1,36; 95% CI: 1,02 – 1,81). Частота аллеля G (OR = 0,74; 95% CI: 0,55 – 0,98) и генотипа GG (OR = 0,66; 95% CI: 0,44 – 0,99; $\chi^2=4,02$; $p_{OR}=0,045$) выше в группе пациентов с нормальным уровнем пролактина, что может свидетельствовать об их протективном эффекте в отношении развития гиперпролактинемии.

Таблица 6 – Сравнение частот генотипов и аллелей полиморфного варианта rs936461 гена *DRD4* между группой пациентов с гиперпролактинемией (ГП) и группой пациентов с нормальным уровнем пролактина

SNP	Генотипы/ аллели	Пациенты с ГП (%)	Пациенты без ГП (%)	OR	95% CI	χ^2	p
<i>DRD4</i> rs936461	AA	34 (15,7)	25 (12,1)	1,35	0,78 – 2,36	4,53	0,104
	GA	96 (44,4)	78 (37,9)	1,31	0,89 – 1,94		
	GG	86 (39,8)	103 (50,0)	0,66	0,44 – 0,99		
	A	164 (38,0)	128(31,1)	1,36	1,02 – 1,81	4,43	0,035
	G	268 (62,0)	284 (68,9)	0,74	0,55 – 0,98		

На уровне статистической тенденции также можно отметить различия в частотах генотипов однонуклеотидного полиморфизма rs167771 гена *DRD3* ($\chi^2=5,423$; $p=0,066$). Носительство гетерозиготного генотипа GA данного полиморфизма снижает риск развития гиперпролактинемии у пациентов с шизофренией (OR = 0,62; 95% CI: 0,40 – 0,97; $\chi^2=4,35$; $p_{OR}=0,037$) (Таблица 7).

Таблица 7 – Сравнение частот генотипов и аллелей полиморфного варианта rs167771 гена *DRD3* между группой пациентов с гиперпролактинемией (ГП) и группой пациентов с нормальным уровнем пролактина

SNP	Генотипы/ аллели	Пациенты с ГП (%)	Пациенты без ГП (%)	OR	95% CI	χ^2	p
<i>DRD3</i> rs167771	AA	163 (74,4)	142 (66,4)	1,48	0,97 – 2,24	5,42	0,066
	GA	50 (22,8)	69 (32,2)	0,62	0,40 – 0,97		
	GG	6 (2,7)	3 (1,4)	1,98	0,49 – 8,03		
	A	376 (85,8)	353 (82,5)	1,29	0,89 – 1,86	1,84	0,174
	G	62 (14,2)	75 (17,5)	0,78	0,54 – 1,12		

Для остальных исследуемых полиморфных вариантов генов дофаминергической системы ассоциаций с изучаемым эндокринным побочным эффектом в общей группе больных выявлено не было (Таблица Г.1 Приложения Г).

3.3.2 Ассоциация полиморфных вариантов генов серотониновых рецепторов *HTR1A*, *HTR1B*, *HTR2A*, *HTR3A*, *HTR2C* и *HTR6* с нейролептической гиперпролактинемией

Серотониновая (5-НТ) стимуляция секреции пролактина опосредуется через дофаминергическую систему, причем лиганды 5-НТ не оказывают прямого влияния на высвобождение пролактина гипофизом [Chaiseha Y. et al., 2010]. Серотониновые рецепторы 5-НТ1А, 5-НТ2А, 5-НТ2С и 5-НТ3 семейств участвуют в регуляции как базальной, так и стрессиндуцированной секреции пролактина [Jorgensen H.S., 2007].

Ассоциативный анализ не выявил статистически значимых различий в распределении частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов серотониновых рецепторов в общей группе пациентов в зависимости от наличия/отсутствия гиперпролактинемии (Таблица Г.2 Приложения Г).

В общей сложности, изучаемый побочный эффект нейролептической терапии наблюдался у 227 пациентов: 129 женщин и 98 мужчин. Учитывая тот факт, что наследование генов локализованных в X-хромосоме сцеплено с полом,

распределение частот генотипов и аллелей изучаемых однонуклеотидных полиморфизмов, расположенного на X-хромосоме, гена *HTR2C* (rs17326429, rs5946189, rs4911871, rs12858300, rs1801412, rs6318, rs569959, rs3813929) было проанализировано отдельно у женщин и мужчин в группе пациентов с гиперпролактинемией и без гиперпролактинемии.

Для полиморфного варианта rs12858300 гена *HTR2C* в группе женщин были показаны различия в частоте встречаемости генотипов ($\chi^2=7,88$; $p=0,005$) и аллелей ($\chi^2=7,60$; $p=0,005$). Однако из-за малого количества пациентов, а также низкой частоты встречаемости С аллеля (в настоящем исследовании аллель С зарегистрирован только в гетерозиготном состоянии у 15 пациентов с гиперпролактинемией и у 1 – без данного осложнения), провести адекватный статистический анализ не представляется возможным (Таблица 8).

Таблица 8 – Сравнение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов гена *HTR2C* между группой женщин с гиперпролактинемией (ГП) и группой с нормальным уровнем пролактина

SNP	Генотипы/ аллели	Пациенты с ГП (%)	Пациенты без ГП(%)	OR	95% CI	χ^2	p
1	2	3	4	5	6	7	8
rs569959	AA	57 (44,2)	54 (56,3)	0,62	0,36 – 1,05	3,97	0,137
	GA	63 (48,8)	39 (40,6)	1,40	0,82 – 2,38		
	GG	9 (7,0)	3 (3,1)	2,33	0,61 – 8,83		
	A	177 (68,6)	147(76,6)	0,67	0,44 – 1,02	3,46	0,063
	G	81 (31,4)	45 (23,4)	1,49	0,98 – 2,29		
rs1732642 9	AA	4 (3,1)	1 (1,0)	3,06	0,34 – 27,87	3,72	0,155
	AG	44 (34,4)	24 (25,0)	1,57	0,87 – 2,83		
	GG	80 (62,5)	71 (74,0)	0,59	0,33 – 1,05		
	A	52 (20,3)	26 (13,5)	1,63	0,97 – 2,72	3,50	0,061
	G	204 (79,7)	166 (86,5)	0,61	0,37 – 1,03		
rs1801412	GG	0	0	-	-	2,50	0,114
	GT	12 (9,4)	3 (3,1)	3,21	0,88 – 11,70		
	TT	116 (90,6)	93 (96,9)	0,31	0,09 – 1,14		
	G	12 (4,7)	3 (1,6)	3,10	0,86 – 11,14	2,42	0,120
	T	244 (95,3)	189 (98,4)	0,32	0,09 – 1,16		

Продолжение таблицы 8

1	2	3	4	5	6	7	8
<i>rs1285830</i> 0	CC	0	0	-	-	7,88	0,005
	GC	15 (11,7)	1 (1,0)	12,6	1,64 – 97,23		
	GG	113 (88,3)	95 (99,0)	0,08	0,01 – 0,61		
	C	15 (5,9)	1 (0,5)	11,8	1,56 – 90,80	7,60	0,005
	G	241 (94,1)	191 (99,5)	0,08	0,01 – 0,64		
<i>rs6318</i>	CC	0	1 (1,1)	-	-	2,37	0,306
	GC	26 (20,3)	14 (14,9)	1,46	0,71 – 2,97		
	GG	102 (79,7)	79 (84,0)	0,74	0,37 – 1,50		
	C	26 (10,2)	16 (8,5)	1,22	0,63 – 2,34	0,18	0,673
	G	230 (89,8)	172 (91,5)	0,82	0,43 – 1,58		
<i>rs5946189</i>	CC	0	1 (1,0)	-	-	2,20	0,332
	TC	25 (19,5)	14 (14,6)	1,42	0,69 – 2,91		
	TT	103 (80,5)	81 (84,4)	0,76	0,38 – 1,54		
	C	25 (9,8)	16 (8,3)	1,19	0,62 – 2,30	0,13	0,722
	T	231 (90,2)	176 (91,7)	0,84	0,44 – 1,62		
<i>rs4911871</i>	AA	72 (56,3)	64 (67,4)	0,62	0,36 – 1,08	2,98	0,224
	GA	51 (39,8)	29 (30,5)	1,51	0,86 – 2,64		
	GG	5 (3,9)	2 (2,1)	1,89	0,36 – 9,96		
	A	195 (76,2)	157 (82,6)	0,67	0,42 – 1,08	2,74	0,098
	G	61 (23,8)	33 (17,4)	1,49	0,93 – 2,39		
<i>rs3813929</i>	CC	81 (62,8)	71 (74,0)	0,59	0,33 – 1,06	3,57	0,167
	CT	44 (34,1)	24 (25,0)	1,55	0,86 – 2,80		
	TT	4 (3,1)	1 (1,0)	3,04	0,33 – 27,64		
	C	206 (79,8)	166 (86,5)	0,62	0,37 – 1,04	3,36	0,066
	T	52 (20,2)	26 (13,5)	1,61	0,96 – 2,69		

В группе мужчин с шизофренией выявлены ассоциации полиморфных вариантов *rs569959* ($\chi^2=5,66$; $p=0,017$) и *rs4911871* ($\chi^2=4,05$; $p=0,044$) с синдромом гиперпролактинемии на фоне антипсихотической терапии. В группе мужчин с гиперпролактинемией выше частота аллелей *rs569959**G (OR 2,05; 95% CI: 1,13 – 3,73) и *rs4911871**G (OR 1,92; 95% CI: 1,01 – 3,66), чем в группе сравнения. В группе мужчин без изучаемого побочного эффекта выше частота аллелей

rs569959*А (OR 0,49; 95% CI: 0,27 – 0,89) и rs4911871*А (OR 0,52; 95% CI: 0,27 – 0,99) (Таблица 9), что говорит об их протективном эффекте.

Таблица 9 – Сравнение частот аллелей полиморфных вариантов гена *HTR2C* между группой мужчин с гиперпролактинемией (ГП) и группой с нормальным уровнем пролактина

SNP	Аллели	Пациенты с ГП (%)	Пациенты без ГП (%)	OR	95% CI	χ^2	p
rs569959	A	60 (63,2)	95 (77,9)	0,49	0,27 – 0,89	5,66	0,017
	G	35 (36,8)	27 (22,1)	2,05	1,13 – 3,73		
rs17326429	A	18 (18,8)	12 (10,0)	2,08	0,95 – 4,56	3,41	0,064
	G	78 (81,2)	108 (90,0)	0,48	0,22 – 1,06		
rs1801412	G	6 (6,4)	4 (3,4)	1,93	0,53 – 7,04	1,01	0,313
	T	88 (93,6)	113 (96,6)	0,52	0,14 – 1,90		
rs12858300	C	6 (6,3)	3 (2,5)	2,58	0,63 – 10,59	1,84	0,174
	G	90 (93,7)	116 (97,5)	0,39	0,09 – 1,59		
rs6318	C	16 (16,3)	11 (8,9)	1,99	0,88 – 4,51	2,77	0,095
	G	82 (83,7)	112 (91,1)	0,50	0,22 – 1,14		
rs5946189	C	15 (15,6)	11 (8,9)	1,89	0,82 – 4,32	2,30	0,129
	T	81 (84,4)	112 (91,1)	0,53	0,23 – 1,21		
rs4911871	A	70 (71,4)	101 (82,8)	0,52	0,27 – 0,99	4,05	0,044
	G	28 (28,6)	21 (17,2)	1,92	1,01 – 3,66		
rs3813929	C	79 (82,3)	111 (90,2)	0,50	0,23 – 1,11	2,97	0,084
	T	17 (17,7)	12 (9,8)	1,99	0,90 – 4,40		

Для дальнейшего анализа полиморфные варианты гена *HTR2C* были отфильтрованы в соответствии с частотой минорного аллеля (5%), исключены rs1801412, rs12858300. С помощью программы Haploview 4.2 был проведен ассоциативный анализ для полиморфных вариантов гена *HTR2C* по частотам аллелей в общей группе пациентов. Выявлены статистически значимые различия для полиморфных вариантов rs3813929 ($\chi^2=6,84$; $p=0,008$), rs569959 ($\chi^2=8,09$;

$p=0,004$), rs17326429 ($\chi^2=7,21$; $p=0,007$) и rs4911871 ($\chi^2=6,03$; $p=0,014$) (Таблица 10).

Таблица 10 – Сравнение частот аллелей полиморфных вариантов гена *HTR2C* между группой пациентов с гиперпролактинемией (ГП) и группой пациентов с нормальным уровнем пролактина в общей выборке больных

SNP	Минорный аллель	Пациенты с ГП; Пациенты без ГП	OR; 95% CI	χ^2	p
rs3813929	T	0,195; 0,121	1,76; 1,15 – 2,71	6,84	0,008
rs569959	G	0,329; 0,229	1,65; 1,17 – 2,32	8,09	0,004
rs17326429	A	0,199; 0,122	1,79; 1,17 – 2,75	7,21	0,007
rs6318	C	0,119; 0,087	1,42; 0,85 – 2,36	1,80	0,179
rs4911871	G	0,251; 0,173	1,60; 1,10 – 2,34	6,03	0,014
rs5946189	C	0,114; 0,086	1,37; 0,82 – 2,29	1,43	0,231

Для полиморфных вариантов rs6318 и rs3813929 было показано отсутствие связи с развитием метаболических нарушений у пациентов с шизофренией, принимающих оланзапин [Houston J.P. et al., 2012]. В исследовании Alladi и соавторов проведенном на выборке из 289 пациентов с шизофренией, принимающих рисперидон, ассоциаций полиморфного варианта rs3813929 (-759C>T) с гиперпролактинемией и увеличением массы тела выявлено не было [Alladi C.G. et al., 2017], что может быть связано с небольшим объемом выборки.

Также была проанализирована связь между гиперпролактинемией и гаплотипами полиморфных вариантов, локализованных в X-хромосоме. Выявлены ассоциации гаплотипов rs3813929*T, rs569959*G, rs17326429*A, rs6318*G, rs4911871*G, rs5946189*T ($p = 0,003$) и rs3813929*C, rs569959*G, rs17326429*G, rs6318*C, rs4911871*A, rs5946189*C ($p = 0,048$) гена *HTR2C* с гиперпролактинемией (Таблица 11).

Таблица 11 – Анализ связи между гиперпролактинемией и гаплотипами гена *HTR2C* в общей выборке пациентов

<i>HTR2C</i>	Частота	OR	95% CI	p
CAGGAT	0,648	1,00	-	-
CAGGGT	0,069	1,28	0,83 - 1,97	0,264
CGGCAC	0,104	1,44	1,00 - 2,07	0,048
TGAGGT	0,151	1,65	1,18 - 2,32	0,003
TGAGAT	0,026	1,36	0,74 - 2,53	0,324

Примечание: порядок однонуклеотидных полиморфизмов в гаплотипе rs3813929, rs569959, rs17326429, rs6318, rs4911871, rs5946189

Гаплотип TGAGGT является предрасполагающим к развитию лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии (OR 1,65; 95% CI: 1,18 – 2,32). В данном гаплотипе присутствовали все 4 аллеля rs3813929*T, rs569959*G, rs17326429*A и rs4911871*G, повышающие риск развития гиперпролактинемии на фоне антипсихотической терапии. На уровне статистической тенденции выявлено, что носительство гаплотипа CGGCAC также может повышать риск развития гиперпролактинемии (OR = 1,44; 95% CI: 1,00 - 2,07).

3.3.3 Полиморфный вариант rs1341239 гена пролактина *PRL* у больных шизофренией с гиперпролактинемией и без изучаемого побочного эффекта

Для изучения роли гена пролактина *PRL* в развитии антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии в изучаемой группе был проведен анализ функционального полиморфного варианта rs1341239 (-1149 G/T). Выявлены ассоциации генотипов ($\chi^2=8,30$; $p=0,016$) и аллелей ($\chi^2=6,53$; $p=0,010$) полиморфного варианта rs1341239 с повышенным уровнем пролактина на фоне нейролептической терапии. Гомозиготный генотип GG (OR 1,79; 95% CI: 1,18 – 2,71; $\chi^2=7,74$; $p_{OR}=0,005$) и аллель G (OR 1,42; 95% CI: 1,08 – 1,85) статистически значимо чаще встречаются в группе пациентов с изучаемым побочным эффектом. Аллель Т является протективным (OR 0,71; 95% CI: 0,54 – 0,92) (Таблица 12).

Таблица 12 – Сравнение частот генотипов и аллелей полиморфного варианта гена *PRL* между группой пациентов с гиперпролактинемией (ГП) и группой пациентов с нормальным уровнем пролактина

SNP	Генотипы/ аллели	Пациенты с ГП (%)	Пациенты без ГП (%)	OR	95% CI	χ^2	p
<i>rs1341239</i>	GG	93 (41,2)	61 (28,1)	1,79	1,18 – 2,71	8,30	0,016
	GT	96 (42,5)	112 (51,6)	0,69	0,48 – 1,01		
	TT	37 (16,4)	44 (20,3)	0,77	0,47 – 1,25		
	G	282 (62,4)	234 (53,9)	1,42	1,08 – 1,85	6,53	0,010
	T	170 (37,6)	200 (46,1)	0,71	0,54 – 0,92		

Rybakowski и соавторы выявили ассоциацию полиморфного варианта *rs1341239* ($p=0,031$) с шизофренией на выборке из 403 пациентов. После подразделения группы пациентов на подгруппы по полу была выявлена ассоциация с шизофренией в группе мужчин ($p=0,002$), аллель *rs1341239**G также являлся рисковым в отношении развития шизофрении [Rybakowski J.K. et al., 2012].

3.4 Вклад исследуемых молекулярно-генетических маркеров в развитие гиперпролактинемии с учетом полового диморфизма и профиля получаемой антипсихотической терапии

3.4.1 Анализ ассоциаций исследуемых полиморфных вариантов с нейролептической гиперпролактинемией в зависимости от пола

Физиологические и генетические различия между представителями разного пола могут оказывать влияние на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств [Mattison Faye A.C., Mattison D.R., 2008; Решетько О.В., Луцевич К.А., 2015]. Для изучения различий, обусловленных полом, в механизме развития нейролептической гиперпролактинемии был проведен ассоциативный анализ полиморфных вариантов исследуемых генов-кандидатов в группах женщин и мужчин с шизофренией.

Показаны ассоциации SNP-маркеров rs4245147 гена *DRD2* ($\chi^2 = 5,20$; $p = 0,022$) и rs6312 гена *HTR2A* с гиперпролактинемией у женщин с шизофренией (Таблица 13).

Таблица 13 – Сравнение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов исследуемых генов между группой женщин с гиперпролактинемией (ГП) и группой женщин с нормальным уровнем пролактина

SNP	Генотипы/ аллели	Пациенты без ГП (%)	Пациенты с ГП (%)	OR	95% CI	χ^2	p
<i>DRD2</i> rs4245147	CC	11 (11,5)	28 (21,7)	2,14	1,01 – 4,56	5,35	0,069
	CT	46 (47,9)	63 (48,8)	1,04	0,61 – 1,76		
	TT	39 (40,6)	38 (29,5)	0,61	0,35 – 1,06		
	C	68 (35,4)	119 (46,1)	1,56	1,06 – 2,29	5,20	0,022
	T	124 (64,6)	139 (53,9)	0,64	0,44 – 0,94		
<i>HTR2A</i> rs6312	AA	92 (95,8)	112 (87,5)	0,30	0,10 – 0,94	4,68	0,030
	GA	4 (4,2)	16 (12,5)	3,29	1,06 – 10,17		
	GG	0	0	-	-		
	A	188 (97,9)	240 (93,8)	0,32	0,10 – 0,97	4,46	0,035
	G	4 (2,1)	16 (6,3)	3,13	1,03 – 9,53		

Гомозиготный генотип CC (OR 2,14; 95% CI: 1,01 – 4,56; $\chi^2=4,03$; $p_{OR}=0,045$) и аллель C (OR 1,56; 95% CI: 1,06 – 2,29) полиморфизма rs4245147 повышают риск развития изучаемой патологии, носительство аллеля T снижает данный риск (OR 0,64; 95% CI: 0,44 – 0,94).

Статистически значимые различия по частотам генотипов ($\chi^2 = 4,68$; $p = 0,030$) и аллелей ($\chi^2 = 4,46$; $p = 0,035$) получены для полиморфного варианта rs6312 гена *HTR2A*. Аллель A (OR 0,32; 95% CI: 0,10 – 0,97) и генотип AA (OR 0,30; 95% CI: 0,10 – 0,94) являются протективными, тогда как аллель G (OR 3,13; 95% CI: 1,03 – 9,53) и носительство гетерозиготного генотипа GA (OR 3,29; 95% CI: 1,06 – 10,17) предрасполагает к развитию гиперпролактинемии у женщин с шизофренией.

Гендер-специфические ассоциации полиморфных вариантов генов *DRD2* (rs4245147), *DRD3* (rs167771, rs6280), *DRD4* (rs936461) и *PRL* (rs1341239) с

гиперпролактинемией получены также в группе мужчин с шизофренией (Таблица 14).

Таблица 14 – Сравнение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов исследуемых генов между группой мужчин с гиперпролактинемией (ГП) и группой мужчин с нормальным уровнем пролактина

SNP	Генотипы/ аллели	Пациенты без ГП (%)	Пациенты с ГП (%)	OR	95% CI	χ^2	p
<i>DRD2</i> rs4245147	CC	28 (22,8)	12 (12,4)	0,48	0,23 – 1,00	6,51	0,039
	CT	56 (45,5)	40 (41,2)	0,84	0,49 – 1,44		
	TT	39 (31,7)	45 (46,4)	1,86	1,04 – 3,36		
	C	112 (45,5)	64 (33,0)	0,59	0,40 – 0,87	7,11	0,007
	T	134 (54,5)	130 (67,0)	1,70	1,15 – 2,51		
<i>DRD3</i> rs167771	AA	79 (65,3)	75 (78,9)	1,99	1,03 – 3,89	4,98	0,083
	GA	39 (32,2)	18 (18,9)	0,49	0,25 – 0,97		
	GG	3 (2,5)	2 (2,1)	0,85	0,14 – 5,17		
	A	197 (81,4)	168 (88,4)	1,74	1,01 – 3,02	4,00	0,045
	G	45 (18,6)	22 (11,6)	0,57	0,33 – 0,99		
<i>DRD3</i> rs6280	CC	10 (8,8)	5 (5,7)	0,63	0,21 – 1,91	4,08	0,130
	CT	49 (43,4)	28 (32,2)	0,62	0,35 – 1,11		
	TT	54 (47,8)	54 (62,1)	1,79	1,01 – 3,16		
	C	69 (30,5)	38 (21,8)	0,64	0,40 – 1,00	3,79	0,051
	T	157 (69,5)	136 (78,2)	1,57	1,00 – 2,49		
<i>DRD4</i> rs936461	AA	16 (13,6)	20 (20,8)	1,68	0,82 – 3,45	3,17	0,205
	GA	40 (33,9)	36 (37,5)	1,17	0,67 – 2,05		
	GG	62 (52,5)	40 (41,7)	0,65	0,37 – 1,11		
	A	72 (30,5)	76 (39,6)	1,49	1,00 – 2,23	3,85	0,049
	G	164 (69,5)	116 (60,4)	0,67	0,45 – 1,00		
<i>PRL</i> rs1341239	GG	27 (22,0)	42 (42,9)	2,67	1,43 – 5,00	11,12	0,004
	GT	71 (57,7)	42 (42,9)	0,55	0,31 – 0,97		
	TT	25 (20,3)	14 (14,3)	0,65	0,32 – 1,34		
	G	125 (50,8)	126 (64,3)	1,74	1,19 – 2,56	8,07	0,004
	T	121 (49,2)	70 (35,7)	0,57	0,39 – 0,84		

Защитным эффектом обладают аллели rs4245147*С ($\chi^2 = 7,11$; p = 0,007; OR 0,59; 95% CI: 0,40– 0,87), rs167771*G ($\chi^2 = 4,00$; p = 0,045; OR 0,57; 95% CI: 0,33 – 0,99), rs936461*G ($\chi^2 = 3,85$; p = 0,049; на уровне статистической тенденции OR 0,67; 95% CI: 0,45– 1,00), rs1341239*Т ($\chi^2 = 8,07$; p = 0,004; OR 0,57; 95% CI: 0,39 –

0,84) и генотипы rs167771*GA (OR 0,49; 95% CI: 0,25– 0,97; $\chi^2=4,17$; $p_{OR}=0,041$), rs1341239*GT (OR 0,55; 95% CI: 0,31– 0,97; $\chi^2=4,25$; $p_{OR}=0,039$).

Повышают риск развития изучаемого нейроэндокринного побочного эффекта в группе мужчин аллели rs4245147*T ($\chi^2 = 7,11$; $p = 0,007$; OR 1,70; 95% CI: 1,15 – 2,51), rs167771*A ($\chi^2 = 4,00$; $p = 0,045$; OR 1,74; 95% CI: 1,01– 3,02), rs6280*T (на уровне статистической тенденции OR 1,57; 95% CI: 1,00 – 2,49), rs936461*A ($\chi^2 = 3,85$; $p = 0,049$; на уровне статистической тенденции OR 1,49; 95% CI: 1,00 – 2,23), rs1341239*G ($\chi^2 = 8,07$; $p = 0,004$; OR 1,74; 95% CI: 1,19 – 2,56) и генотипы rs4245147*TT (OR 1,86; 95% CI: 1,04 – 3,36; $\chi^2=4,35$; $p_{OR}=0,037$), rs167771*AA (OR 1,99; 95% CI: 1,03 – 3,89; $\chi^2=4,21$; $p_{OR}=0,040$), rs6280*TT (OR 1,79; 95% CI: 1,01 – 3,16; $\chi^2=4,04$; $p_{OR}=0,045$) и rs1341239*GG (OR 2,67; 95% CI: 1,43– 5,00; $\chi^2=10,15$; $p_{OR}=0,001$).

Миссенс-полиморфизм rs6280 в 1 экзоне гена *DRD3* связан с измененным сродством рецептора DRD3 к дофамину и плотностью в некоторых областях мозга [Zhang J.P., Malhotra A.K., 2011], а также с ответом на типичные нейролептики [Jonsson E.G. et al., 2003].

Интересными представляются результаты для SNP-маркера rs4245147 гена *DRD2*. Аллели данного варианта имеют противоположные эффекты в группах женщин и мужчин с шизофренией. В группе женщин аллель С повышает риск развития гиперпролактинемии, тогда как в группе мужчин данный аллель является протективным (Рисунок 5). Ранее в исследовании Pozhidaev и соавторов было показано, что носительство генотипа rs4245147*TT повышает риск развития леводопо-индуцированных дискинезий у пациентов с болезнью Паркинсона [Pozhidaev I.V. et al., 2017]. В нашем исследовании генотип TT повышает риск гиперпролактинемии у мужчин с шизофренией. Также показана связь данного полиморфного варианта с ответом на терапию ламотриджином в группе пациентов с биполярным депрессивным расстройством [Perlis R.H. et al., 2009].

Для остальных исследуемых полиморфных вариантов не было выявлено ассоциаций с развитием гиперпролактинемии в зависимости от пола пациента (Таблицы Г.3 – Г.6 Приложения Г).

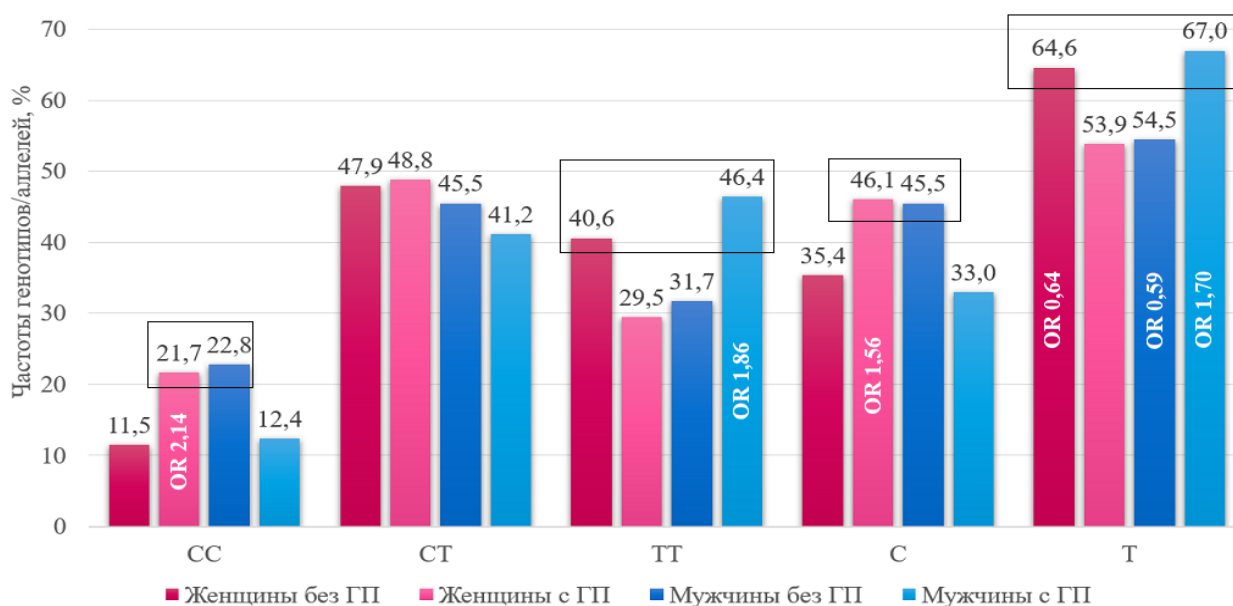


Рисунок 5 - Сравнение частот генотипов и аллелей полиморфного варианта rs4245147 гена *DRD2* в группах пациентов с гиперпролактинемией и без неё с учётом пола пациентов

3.4.2 Анализ ассоциаций исследуемых полиморфных вариантов с гиперпролактинемией в зависимости от профиля получаемой терапии

Повышенные концентрации пролактина чаще наблюдаются у пациентов, получающих терапию типичными антипсихотиками [Meaney A.M., O’Keane V., 2002; Montgomery J. et al., 2004; Tewksbury A, Olander A., 2016; Dehelean L. et al., 2020] в связи с их способностью блокировать дофаминовые D2-рецепторы. Гиперпролактинемия на фоне приема атипичных антипсихотиков встречается реже [Yasui-Furukori N. et al., 2010; Suzuki Y. et al., 2013], исключениями в этом отношении являются атипичные нейролептики амисульприд, рисперидон и палиперидон, для которых показан высокий пролактогенный эффект [Torre D.L., Falorni A., 2007; Tasaki M. et al., 2021].

Нам представлялось интересным проанализировать связь исследуемых молекулярно-генетических маркеров с гиперпролактинемией в зависимости от применяемой антипсихотической терапии. Для этого мы провели ассоциативный анализ отдельно в группах пациентов, принимающих типичные антипсихотики,

атипичные антипсихотики, а также, получающих комбинированную терапию (Таблица 15).

Таблица 15 – Характеристика получаемой антипсихотической терапии у больных шизофренией в зависимости от наличия или отсутствия гиперпролактинемии (ГП)

Характеристика терапии	Больные без ГП, n=219	Больные с ГП, n=227	Всего
Типичные антипсихотики	93 (42,5 %)	98 (43,2 %)	191
Атипичные антипсихотики	80 (36,5 %)	96 (42,3 %)	176
Комбинированная терапия	46 (21,0 %)	33 (14,5 %)	79

В результате анализа было показано, что полиморфные варианты генов *DRD2* (rs6277, rs2283265, rs1076560), *DRD3* (rs167771, rs324035), *PRL* (rs1341239), а также SNP-маркер rs569959 гена *HTR2C* ассоциированы с развитием гиперпролактинемии на фоне приема типичных антипсихотиков (Таблица 16 и 17).

Таблица 16 – Сравнение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов исследуемых генов между группой пациентов с гиперпролактинемией (ГП) и группой пациентов с нормальным уровнем пролактина, принимающих терапию типичными нейролептиками

SNP	Генотипы/ аллели	Пациенты без ГП (%)	Пациенты с ГП (%)	OR	95% CI	χ^2	p
1	2	3	4	5	6	7	8
<i>DRD2</i> rs6277	CC	32 (34,4)	23 (23,7)	0,59	0,31 – 1,12	5,40	0,067
	CT	49 (52,7)	50 (51,5)	0,96	0,54 – 1,69		
	TT	12 (12,9)	24 (24,7)	2,22	1,04 – 4,75		
	C	113 (60,8)	96 (49,5)	0,63	0,42 – 0,95	4,87	0,028
	T	73 (39,2)	98 (50,5)	1,58	1,05 – 2,37		
<i>DRD2</i> rs2283265	GG	54 (58,1)	70 (72,2)	1,87	1,02 – 3,43	4,27	0,118
	GT	32 (34,4)	23 (23,7)	0,59	0,31 – 1,12		
	TT	7 (7,5)	4 (4,1)	0,53	0,15 – 1,87		

Продолжение таблицы 16

1	2	3	4	5	6	7	8
<i>DRD2</i> rs2283265	G	140 (75,3)	163 (84,0)	1,73	1,04 – 2,87	4,50	0,034
	T	46 (24,7)	31 (16,0)	0,58	0,35 – 0,96		
<i>DRD2</i> rs1076560	CC	51 (58,0)	69 (75,0)	2,18	1,10 – 4,32	6,03	0,049
	CA	29 (33,0)	19 (20,7)	0,53	0,27 – 1,04		
	AA	8 (9,1)	4 (4,3)	0,45	0,13 – 1,57		
	C	131 (74,4)	157 (85,3)	2,00	1,18 – 3,40	6,67	0,010
	A	45 (25,6)	27 (14,7)	0,50	0,29 – 0,85		
<i>DRD3</i> rs167771	AA	65 (70,7)	75 (80,6)	1,73	0,87 – 3,43	6,10	0,047
	GA	26 (28,3)	14 (15,1)	0,45	0,20 – 0,98		
	GG	1 (1,1)	4 (4,3)	4,09	0,45 – 37,31		
	A	156 (84,8)	164 (88,2)	1,34	0,73 – 2,44	0,90	0,341
	G	28 (15,2)	22 (11,8)	0,75	0,41 – 1,36		
<i>DRD3</i> rs324035	CC	66 (71,0)	78 (80,4)	1,68	0,86 – 3,29	7,18	0,028
	CA	26 (28,0)	14 (14,4)	0,43	0,20 – 0,95		
	AA	1 (1,1)	5 (5,2)	5,00	0,57 – 43,64		
	C	158 (84,9)	170 (87,6)	1,26	0,70 – 2,26	0,57	0,447
	A	28 (15,1)	24 (12,4)	0,80	0,44 – 1,43		
<i>PRL</i> rs1341239	GG	23 (25,0)	42 (43,3)	2,29	1,18 – 4,47	7,02	0,030
	GT	51 (55,4)	40 (41,2)	0,56	0,32 – 1,00		
	TT	18 (19,6)	15 (15,5)	0,75	0,35 – 1,60		
	G	97 (52,7)	124 (63,9)	1,59	1,05 – 2,40	4,87	0,028
	T	87 (47,7)	70 (36,1)	0,63	0,42 – 0,95		

По результатам исследования носители аллелей rs6277*Т ($\chi^2 = 4,87$; $p = 0,028$; OR 1,58; 95% CI: 1,05 – 2,37), rs2283265*G ($\chi^2 = 4,50$; $p = 0,034$; OR 1,73; 95% CI: 1,04 – 2,87), rs1076560*С ($\chi^2 = 6,67$; $p = 0,010$; OR 2,00; 95% CI: 1,18 – 3,40), rs1341239*G ($\chi^2 = 4,87$; $p = 0,028$; OR 1,59; 95% CI: 1,05 – 2,40) и генотипов rs6277*ТТ (OR 2,22; 95% CI: 1,04 – 4,75; $\chi^2=4,33$; $p_{\text{OR}}=0,037$), rs2283265*GG (OR 1,87; 95% CI: 1,02 – 3,43; $\chi^2=4,16$; $p_{\text{OR}}=0,041$), rs1076560*CC (OR 2,18; 95% CI: 1,10 – 4,32; $\chi^2=5,14$; $p_{\text{OR}}=0,023$), rs1341239*GG (OR 2,29; 95% CI: 1,18 – 4,47; $\chi^2=6,22$; $p_{\text{OR}}=0,013$) подвержены риску развития гиперпролактинемии, на фоне приема типичных антипсихотиков. Гетерозиготные генотипы rs167771*GA (OR 0,45; 95% CI: 0,20 – 0,98; $\chi^2=4,01$; $p_{\text{OR}}=0,045$) и rs324035*CA (OR 0,43; 95% CI:

0,20 – 0,95; $\chi^2=4,44$; $p_{OR}=0,035$) имеют протективный эффект в отношении развития изучаемой патологии.

Вариант rs1076560 связан с риском шизофрении [Allen N.C. et al., 2008], ответом на терапию оланзапином [Blasi G. et al., 2011], поведением и мозговой активностью во время когнитивной и эмоциональной обработки информации у здоровых людей и пациентов с шизофренией [Bertolino A. et al., 2009]. Показано, что аллель rs1076560*Т меняет сайт сплайсинга, что приводит к синтезу другой изоформы белка *DRD2* – вместо изоформ D2Short, синтезируются изоформы D2Long [Zhang Y. Et al., 2007]. Аллель rs1076560*Т также связан с лучшим ответом на антипсихотическое лечение по сравнению с аллелем G [Blasi G. et al., 2015], что может объяснять более низкий риск развития гиперпролактинемии у носителей аллеля А в нашем исследовании. Полиморфный вариант rs167771 гена *DRD3* ассоциирован с рисперидон-индуцированными экстрапирамидными расстройствами [Gassó P. et al., 2009].

В связи с тем, что ген рецептора серотонина *HTR2C* локализован в X-хромосоме распределение генотипов изучаемых полиморфных вариантов было проанализировано отдельно в группе женщин и мужчин, в зависимости от получаемой терапии. Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфного варианта rs569959 гена *HTR2C* показал статистически значимые различия по частотам аллелей ($\chi^2= 4,75$; $p=0,030$) в группе женщин, принимающих терапию типичными нейролептиками (Таблица 17).

Таблица 17 – Сравнение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов гена *HTR2C* между группой женщин с гиперпролактинемией (ГП) и группой женщин с нормальным уровнем пролактина, принимающих терапию типичными нейролептиками

SNP	Генотипы/ аллели	Пациенты без ГП (%)	Пациенты с ГП (%)	OR	95% CI	χ^2	p
<i>HTR2C</i> <i>rs569959</i>	AA	24 (57,1)	21 (36,2)	0,43	0,19 – 0,96	5,43	0,066
	GA	17 (40,5)	31 (53,4)	1,69	0,76 – 3,77		
	GG	1 (2,4)	6 (10,3)	4,73	0,55 – 40,87		
	A	65 (77,4)	73 (62,9)	0,50	0,26 – 0,94	4,75	0,030
	G	19 (22,6)	43 (37,1)	2,02	1,07 – 3,80		

Носители аллеля G в 1,6 раз чаще подвержены риску развития гиперпролактинемии (OR 2,02; 95% CI: 1,07 – 3,80). Аллель A (OR 0,50; 95% CI: 0,26 – 0,94) и гомозиготный генотип AA (OR 0,43; 95% CI: 0,19 – 0,96; $\chi^2=4,31$; $p_{OR}=0,038$) снижают риск развития данного побочного эффекта при приеме типичных нейролептиков.

На фоне терапии атипичными нейролептиками в механизме развития гиперпролактинемии показана роль SNP-маркера rs1176713 гена *HTR3A* (Таблица 18).

Таблица 18 – Сравнение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов исследуемых генов между группой пациентов с гиперпролактинемией (ГП) и группой пациентов с нормальным уровнем пролактина, принимающих терапию атипичными нейролептиками

SNP	Генотипы/ аллели	Пациенты без ГП (%)	Пациенты с ГП (%)	OR	95% CI	χ^2	p
<i>HTR3A</i> <i>rs1176713</i>	CC	3 (3,8)	2 (2,1)	0,55	0,09 – 3,35	4,82	0,090
	CT	34 (42,5)	27 (28,1)	0,53	0,28 – 0,99		
	TT	43 (53,8)	67 (69,8)	1,99	1,02 – 3,87		
	C	40 (25,0)	31 (16,1)	0,58	0,34 – 0,98	4,24	0,040
	T	120 (75,0)	161 (83,9)	1,73	1,02 – 2,93		

Предрасполагают к возникновению нейроэндокринного побочного эффекта аллель T ($\chi^2 = 4,24$; $p = 0,040$; OR 1,73; 95% CI: 1,02 – 2,93) и генотип TT (OR 1,99; 95% CI: 1,02 – 3,87; $\chi^2=4,13$; $p_{OR}=0,042$), протективными являются аллель C ($\chi^2 = 4,24$; $p = 0,040$; OR 0,58; 95% CI: 0,34 – 0,98) и гетерозиготный генотип CT (OR 0,53; 95% CI: 0,28– 0,99; $\chi^2=4,31$; $p_{OR}=0,046$).

Частота встречаемости гиперпролактинемии при использовании высокоэффективных, атипичных антипсихотических средств, таких как рисперидон и палиперидон, достигает 40–80% случаев [Корнетова Е.Г. и др., 2019; Stojkovic M. et al., 2022]. Поскольку рисперидон проявляет высокую аффинность к серотонинергическим рецепторам в дополнение к его активности в блокаде дофаминовых рецепторов, представляется актуальным исследовать его влияние на уровни пролактина. Для статистического анализа была выделена

подгруппа пациентов ($n = 76$), принимающих рисперидон. В исследуемой группе пациентов распространенность рисперидон-индуцированной гиперпролактинемии очень высока и составляет 77,6%, что соответствует результатам многих зарубежных исследований [Kinon B.J. et al., 2003; Bushe C., Shaw M., 2007; Ajmal A. et al., 2014; Alladi C.G. et al., 2017].

Ассоциативный анализ выявил статистически значимые различия по полиморфным вариантам rs6298, rs6296 гена *HTR1B* между группами пациентов с гиперпролактинемией и без нее, принимающих рисперидон (Таблица 19). Аллель С полиморфного варианта rs6298 повышает риск развития лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии ($\chi^2=4,48$; $p=0,034$) (OR 2,36; 95% CI: 1,05 – 5,29). Аллель Т (OR 0,42; 95% CI: 0,19 – 0,95) и генотип ТТ (OR 0,17; 95% CI: 0,03 – 0,87; $\chi^2=3,39$; $p_{OR}=0,041$) напротив обладают протективным эффектом.

Для полиморфного варианта rs6296 выявлены статистически значимые различия по генотипам ($\chi^2=6,45$; $p=0,040$) и аллелям ($\chi^2=5,52$; $p=0,018$). Установлено, что С аллель (OR 0,38; 95% CI: 0,17 – 0,87) и генотип СС (OR 0,16; 95% CI: 0,03 – 0,81; $\chi^2=3,78$; $p_{OR}=0,034$) варианта rs6296 обладают протективным эффектом в отношении развития гиперпролактинемии. Аллель G преобладает в группе пациентов с повышенным пролактином по сравнению с группой без гиперпролактинемии (OR 2,62; 95% CI: 1,15 – 5,95).

Таблица 19 – Сравнение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов гена *HTR1B* между группой пациентов с гиперпролактинемией (ГП) и группой пациентов с нормальным уровнем пролактина в группе рисперидона

SNP	Генотипы/ аллели	Пациенты с ГП (%)	Пациенты без ГП (%)	OR	95% CI	χ^2	p
1	2	3	4	5	6	7	8
<i>HTR1B</i> rs6298	CC	35 (59,3)	7 (41,2)	2,08	0,70 – 6,24	5,66	0,059
	CT	21 (35,6)	6 (35,3)	1,01	0,33 – 3,13		
	TT	3 (5,1)	4 (23,5)	0,17	0,03 – 0,87		
	C	91 (77,1)	20 (58,8)	2,36	1,05 – 5,29	4,48	0,034
	T	27 (22,9)	14 (41,2)	0,42	0,19 – 0,95		

Продолжение таблицы 19

1	2	3	4	5	6	7	8
<i>HTR1B</i> <i>rs6296</i>	CC	3 (5,1)	4 (25,0)	0,16	0,03 – 0,81	6,45	0,040
	CG	21 (35,6)	6 (37,5)	0,92	0,29 – 2,89		
	GG	35 (59,3)	6 (37,5)	2,43	0,78 – 7,58		
	C	27 (22,9)	14 (43,8)	0,38	0,17 – 0,87	5,52	0,018
	G	91 (77,1)	18 (56,3)	2,62	1,15 – 5,95		
<i>HTR1B</i> <i>rs130058</i>	AA	23 (43,4)	12 (70,6)	0,32	0,10 – 1,04	4,17	0,124
	TA	27 (50,9)	5 (29,4)	2,49	0,77 – 8,06		
	TT	3 (5,7)	0	2,43	0,12 – 49,3		
	A	73 (68,9)	29 (85,3)	0,38	0,14 – 1,07	3,51	0,060
	T	33 (31,1)	5 (14,7)	2,62	0,93 – 7,38		

Однонуклеотидные полиморфизмы rs6296 и rs6298 гена рецептора *5-HT1B* статистически значимо связаны с ответом на антидепрессанты у пациентов китайской популяции [Xu Z. et al., 2012]. Данные полиморфные варианты также ассоциированы с концентрацией таких нейрометаболитов, как инозитол, глутамат, глутамин и общий холин у пациентов с обсессивным-компульсивным расстройством [Ortiz A.E. et al., 2016].

Молодой возраст и аллели rs6296*C, rs6298*T связаны с более высоким риском развития большого депрессивного расстройства. Аллель rs6296*C снижает уровень мРНК *HTR1B*, что приводит к большей враждебности и агрессивному поведению, что также может быть связано с суицидальным поведением пациентов с данной патологией [Kao W.T. et al., 2017].

Установлена ассоциация полиморфного варианта rs1341239 гена *PRL* при оценке частот генотипов ($\chi^2=7,25$; $p=0,027$) и аллелей ($\chi^2=5,23$; $p=0,022$) в группе пациентов, принимающих рисперидон (Таблица 20). Значимым является протективный эффект аллеля Т (OR 0,40; 95% CI: 0,18 – 0,89), который в гомозиготном состоянии значимо чаще встречается в группе больных без гиперпролактинемии, чем в группе сравнения (43,8% vs. 13,6%) (OR 0,20; 95% CI: 0,05 – 0,81; $\chi^2=5,41$; $p_{OR}=0,020$).

Таблица 20 – Сравнение частот генотипов и аллелей полиморфного варианта rs1341239 гена *PRL* между группой пациентов с гиперпролактинемией (ГП) и группой пациентов с нормальным уровнем пролактина в подгруппе рисперидона

SNP	Генотипы/ аллели	Пациенты с ГП (%)	Пациенты без ГП (%)	OR	95% CI	χ^2	p
<i>PRL</i> rs1341239	GG	20 (33,9)	3 (18,8)	2,22	0,57 – 8,71	7,25	0,027
	GT	31 (52,5)	6 (37,5)	1,85	0,59 – 5,73		
	TT	8 (13,6)	7 (43,8)	0,20	0,05 – 0,81		
	G	71 (60,2)	12 (37,5)	2,52	1,13 – 5,63	5,23	0,022
	T	47 (39,8)	20 (62,5)	0,40	0,18 – 0,89		

Статистически значимых различий в группе пациентов, получающих различные комбинации классических и атипичных препаратов выявлено не было (Таблицы Г.13 и Г.14 Приложения Г).

3.5 Уровень пролактина в зависимости от генотипов полиморфных вариантов исследуемых генов в группах женщин и мужчин с шизофренией

Проведен анализ уровня пролактина в зависимости от генотипов полиморфных вариантов исследуемых генов рецепторов дофамина, серотонина и гена пролактина. В связи с тем, что границы нормальных значений уровня пролактина различаются в зависимости от половой принадлежности (норма концентрации пролактина для мужчин до 20 нг/мл, для женщин до 25 нг/мл), данный анализ был проведен отдельно для женщин и мужчин с шизофренией в общей группе сравнения ($n = 446$), а также в группах пациентов, принимающих типичные ($n = 191$) или атипичные ($n = 176$) нейролептики, комбинированную терапию ($n = 79$), терапию рисперидоном ($n = 76$). Ниже приведены данные, для которых были получены статистические различия.

Для полиморфного варианта rs12858300 гена *HTR2C* были выявлены статистически значимые различия в распределении уровня пролактина. Носительство гетерозиготного генотипа GC ассоциировано с повышенной концентрацией пролактина у женщин с шизофренией ($p = 0,038$). Следует отметить, что 15 носителей данного генотипа имели установленный диагноз гиперпролактинемии (Таблица 21).

Таблица 21 – Уровень пролактина в зависимости от генотипов полиморфного варианта rs12858300 в группе женщин с шизофренией, (нг/мл)

SNP	Генотипы	N	Уровень пролактина, Ме [Q1 – Q3]	H	p
<i>HTR2C</i> rs12858300	CC	0	–	4,325	0,038
	GC	16	47,28 [38,63 – 76,09]		
	GG	208	30,82 [15,21 – 64,88]		

Исследование уровня пролактина в зависимости от носительства аллелей полиморфных вариантов гена *HTR2C* в группе мужчин показало статистически значимые различия для SNP-маркеров rs569959 ($p = 0,045$), rs6318 ($p = 0,045$) (Таблица 22).

Таблица 22 – Уровень пролактина в зависимости от аллелей полиморфных вариантов гена *HTR2C* в группе мужчин с шизофренией, (нг/мл)

SNP	Аллели	N	Уровень пролактина, Ме [Q1 – Q3]	H	p
rs569959	A	155	16,97 [10,38 – 30,45]	4,003	0,045
	G	62	23,51 [13,32 – 34,29]		
rs6318	C	27	25,79 [13,77 – 48,17]	4,005	0,045
	G	194	17,28 [10,49 – 30,60]		

В работе Kuhn и соавторов, посвященной исследованию маркера Cys23Ser (rs6318) гена *HTR2C* на предмет связи с вариациями нейроэндокринологических реакций, вызванных активацией гипоталамо-гипофизарной оси, с помощью воздействия мета-хлорфенилпиперазина (m-CPP) на здоровых мужчин, были показаны не значимые, но более высокие уровни пролактина после провокации m-CPP у мужчин, несущих аллель Ser23 [Kuhn K.U. et al., 2002].

Исследование уровня пролактина в зависимости от генотипов полиморфных вариантов исследуемых генов в подгруппах пациентов, принимающих терапию типичными/атипичными нейролептиками, либо комбинированную терапию, выявило значимые различия для полиморфных вариантов генов *DRD3* (rs167771, rs324035), *HTR1A* (rs1364043), *HTR2A* (rs7997012) в группе женщин, принимающих терапию типичными антипсихотиками (Таблица 23) и для

полиморфных вариантов гена *DRD3* (rs963468, rs167771) в группе мужчин, принимающих терапию атипичными антипсихотиками (Таблица 24).

В нашем исследовании впервые были показаны значимые различия по уровню пролактина при попарном сравнении генотипов AA и GA (rs167771), CC и CA (rs324035) гена *DRD3*. Носители генотипа GG полиморфного варианта (rs1364043) гена *HTR1A* имеют более высокие уровни пролактина по сравнению с носителями генотипов GT и TT ($p < 0,05$). При попарном сравнении гетерозиготного генотипа AG и GG (rs7997012) также выявлены значимые различия ($p = 0,005$) (Таблица 23). В исследовании Laika и соавторов было показано, что носители генотипа rs7997012*AA страдали более выраженными побочными эффектами по сравнению с носителями других генотипов при терапии атипичным антипсихотиком оланзапином [Laika B. et al., 2009].

Таблица 23 – Уровень пролактина в зависимости от генотипов полиморфных вариантов исследуемых генов в группе женщин, принимающих терапию типичными антипсихотиками (нг/мл)

SNP	Генотипы	N	Уровень пролактина, Ме [Q1 – Q3]	H	p_H	p_{M-U}
<i>DRD3</i> rs167771	AA ₀	71	47,32 [19,66 – 74,23]	6,184	0,045	$p_{0-1} = 0,015$
	GA ₁	23	22,53 [12,73 – 43,55]			$p_{0-2} = 0,593$
	GG ₂	3	37,86 [35,53 – 38,22]			$p_{1-2} = 0,316$
<i>DRD3</i> rs324035	CC ₀	73	47,32 [20,15 – 74,17]	8,374	0,015	$p_{0-1} = 0,005$
	CA ₁	22	21,41 [11,51 – 40,42]			$p_{0-2} = 0,872$
	AA ₂	4	38,22 [35,53 – 67,36]			$p_{1-2} = 0,076$
<i>HTR1A</i> rs1364043	GG ₀	7	62,14 [56,85 – 85,63]	6,610	0,037	$p_{0-1} = 0,013$
	GT ₁	33	37,86 [17,70 – 57,20]			$p_{0-2} = 0,014$
	TT ₂	59	33,20 [17,52 – 63,31]			$p_{1-2} = 0,757$
<i>HTR2A</i> rs7997012	AA ₀	25	33,20 [16,72 – 65,03]	8,624	0,013	$p_{0-1} = 0,181$
	AG ₁	54	46,18 [22,53 – 76,16]			$p_{0-2} = 0,103$
	GG ₂	21	22,83 [8,40 – 45,70]			$p_{1-2} = 0,005$

Примечание: p_H – уровень значимости для критерия Краскела-Уоллиса; p_{M-U} – уровень значимости для критерия Манна-Уитни при попарных сравнениях генотипов

Также различия в уровне пролактина получены в отношении генотипов AG и GG ($p=0,010$) полиморфного варианта rs963468, AA и GA ($p=0,042$) полиморфного варианта rs167771 в группе мужчин, принимающих терапию атипичными антипсихотиками (Таблица 24). Исследований полиморфных вариантов rs963468 и rs167771 гена *DRD3* в данном контексте ранее не проводилось.

Таблица 24 – Уровень пролактина в зависимости от генотипов полиморфных вариантов исследуемых генов в группе мужчин, принимающих терапию атипичными антипсихотиками (нг/мл)

SNP	Генотипы	N	Уровень пролактина, Ме [Q1 – Q3]	H	p_H	p_{M-U}
<i>DRD3</i> rs963468	AA ₀	17	20,24 [9,09 – 50,84]	6,566	0,038	$p_{0-1} = 0,703$
	AG ₁	37	21,27 [13,97 – 40,40]			$p_{0-2} = 0,118$
	GG ₂	24	11,22 [5,24 – 24,61]			$p_{1-2} = 0,010$
<i>DRD3</i> rs167771	AA ₀	53	21,27 [12,66 – 40,40]	5,684	0,058	$p_{0-1} = 0,042$
	GA ₁	24	14,63 [5,13 – 24,61]			$p_{0-2} = 0,149$
	GG ₂	1	-			$p_{1-2} = 0,488$

Примечание: p_H – уровень значимости для критерия Краскела-Уоллиса; p_{M-U} – уровень значимости для критерия Манна-Уитни при попарных сравнениях генотипов

Выявлены различия в распределении уровня пролактина в зависимости от генотипов rs6277 (*DRD2*), rs963468 (*DRD3*) и rs6298 (*HTR1B*) в группе женщин, принимающих рисперидон (Таблица 25). Статистически значимые различия по уровню пролактина получены при попарном сравнении генотипов СТ и ТТ ($p = 0,021$) полиморфного варианта rs6277, AA и AG ($p = 0,005$), AA и GG ($p = 0,022$) полиморфного варианта rs963468, CC и CT ($p = 0,026$) полиморфного варианта rs6298 в группе женщин, принимающих рисперидон. Носители гетерозиготных генотипов имеют более высокие уровни пролактина.

Таблица 25 – Уровень пролактина в зависимости от генотипов полиморфных вариантов генов дофаминовых рецепторов в группе женщин, принимающих рисперидон (нг/мл)

SNP	Генотипы	N	Уровень пролактина, Ме [Q1 – Q3]	H	p _H	p _{M-U}
<i>DRD2</i> rs6277	CC ₀	14	54,73 [16,49 – 92,85]	5,753	0,056	p ₀₋₁ = 0,098
	CT ₁	19	79,94 [64,48 – 95,21]			p ₀₋₂ = 0,767
	TT ₂	11	46,12 [34,39 – 69,28]			p ₁₋₂ = 0,021
<i>DRD3</i> rs963468	AA ₀	7	29,28 [20,16 – 43,10]	8,608	0,014	p ₀₋₁ = 0,005
	AG ₁	26	80,25 [54,09 – 94,63]			p ₀₋₂ = 0,022
	GG ₂	12	61,18 [45,36 – 86,43]			p ₁₋₂ = 0,447
<i>HTR1B</i> rs6298	CC ₀	24	54,24 [37,99 – 74,24]	5,643	0,060	p ₀₋₁ = 0,026
	CT ₁	17	85,53 [73,74 – 104,07]			p ₀₋₂ = 0,844
	TT ₂	4	58,45 [26,36 – 78,94]			p ₁₋₂ = 0,144

Примечание: p_H – уровень значимости для критерия Краскела-Уоллиса; p_{M-U} – уровень значимости для критерия Манна-Уитни при попарных сравнениях генотипов

Ранее изучалась изменчивость уровня пролактина в зависимости от носительства генотипов SNP-маркера C957T (rs6277) у детей и подростков с рисперидон-индуцированной гиперпролактинемией, но значимых различий выявлено не было [Calarge C.A. et al., 2009].

Анализ распределения концентрации пролактина в зависимости от генотипов полиморфного варианта rs1341239 гена *PRL* выявил различия в группе мужчин, принимающих рисперидон (Таблица 26). Статистически значимые различия получены при попарном сравнении уровня пролактина у носителей генотипов GG и GT (p = 0,048) полиморфного варианта rs1341239. Носители гомозиготного генотипа по аллелю G имеют более высокие уровни пролактина. Данная зависимость не была обнаружена ни в общей группе сравнения, ни в группе женщин принимающих рисперидон (Рисунок 6).

Таблица 26 – Уровень пролактина в зависимости от генотипов полиморфного варианта rs1341239 гена *PRL* в группе мужчин, принимающих рисперидон, (нг/мл)

SNP	Генотипы	N	Уровень пролактина, Me [Q1 – Q3]	H	p _H	p _{M-U}
<i>PRL</i> <i>rs1341239</i>	GG ₀	9	47,94 [43,62 – 90,01]	5,651	0,059	p ₀₋₁ = 0,048
	GT ₁	15	20,24 [13,75 – 34,41]			p ₀₋₂ = 0,055
	TT ₂	7	17,39 [5,30 – 19,10]			p ₁₋₂ = 0,407

Примечание: p_H – уровень значимости для критерия Краскела-Уоллиса; p_{M-U} – уровень значимости для критерия Манна-Уитни при попарных сравнениях генотипов

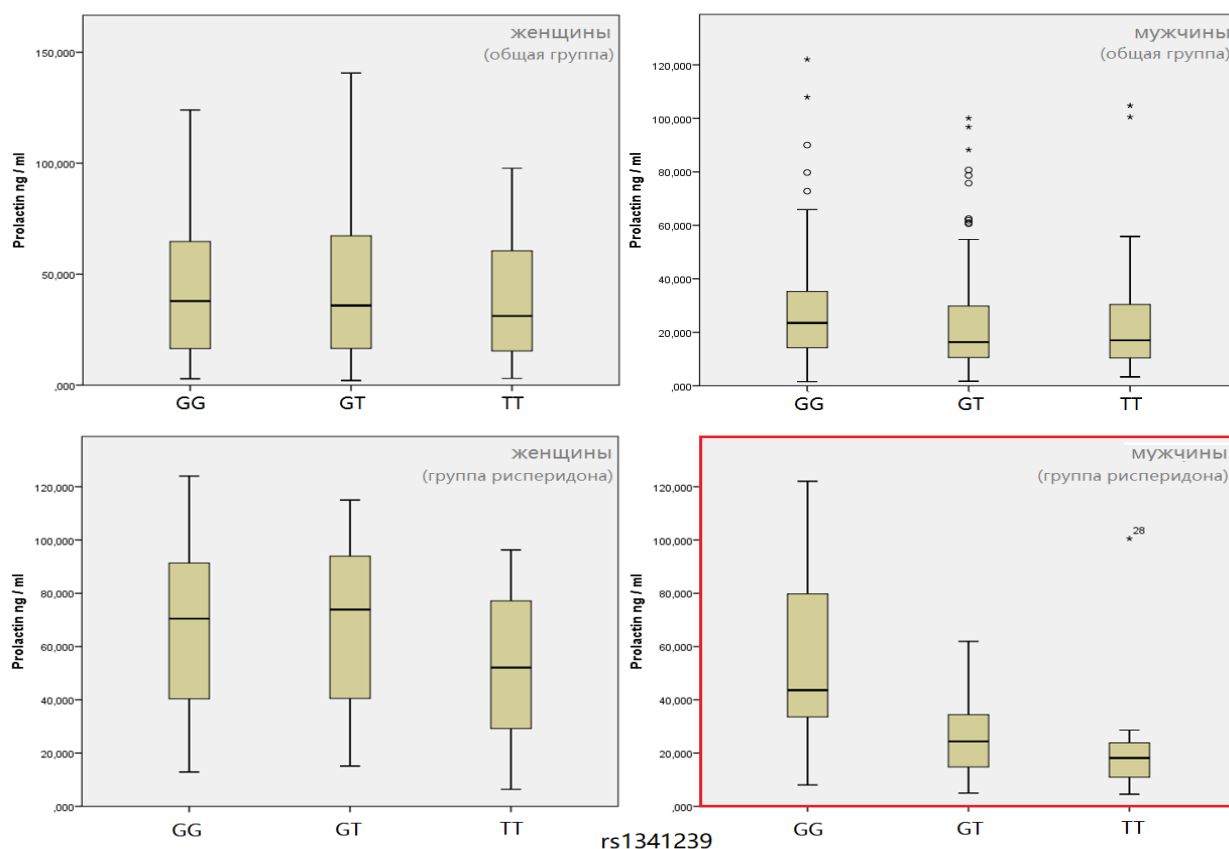


Рисунок 6 – Уровень пролактина в зависимости от генотипов полиморфного варианта rs1341239 гена *PRL* в общей группе сравнения и подгруппе рисперидона для женщин и мужчин с шизофренией

Статистически значимых различий в уровнях пролактина для других полиморфных вариантов генов в исследуемых группах сравнения выявлено не было (Таблицы Г.19 – Г.33 Приложения Г).

Основные результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, представлены в таблице 27. Ассоциации с синдромом гиперпролактинемии в общей группе пациентов получены как для SNP-маркеров генов исследуемых нейротрансмиттерных систем *DRD2* (rs6277), *DRD4* (rs936461), *HTR2C* (rs3813929, rs569959, rs17326429, rs4911871), так и для функционального полиморфного варианта гена *PRL* (rs1341239). Гендер-специфические ассоциации с данным побочным эффектом выявлены для 7 полиморфных вариантов генов *DRD2* (rs4245147), *DRD3* (rs167771), *DRD4* (rs936461), *HTR2A* (rs6312), *HTR2C* (rs569959, rs4911871), *PRL* (rs1341239). При терапии типичными нейролептиками вклад в формирование патологического фенотипа вносят маркеры генов *DRD2* (rs6277, rs2283265, rs1076560), *DRD3* (rs167771, rs324035), *HTR2C* (rs569959) и *PRL* (rs1341239), при терапии атипичными нейролептиками – *HTR3A* (rs1176713). С развитием рисперидон-индуцированной гиперпролактинемии ассоциированы rs6298 и rs6296 гена *HTR1B*, rs1341239 гена *PRL*.

Таблица 27 – Основные результаты, полученные в ходе ассоциативного анализа и исследования уровня пролактина

Ген	SNP	Общая группа (n = 446)	Группа женщин (n = 225)	Группа мужчин (n = 221)	Типичные нейролептики (n = 191)	Атипичные нейролептики (n = 176)	Терапия рисперидоном (n = 76)	Влияние на уровень пролактина
1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>DRD2</i>	rs6277							
	rs4245147							
	rs2283265							
	rs1076560							
<i>DRD3</i>	rs167771							
	rs324035							

Продолжение таблицы 27

1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>DRD3</i>	rs963468							
<i>DRD4</i>	rs936461							
<i>HTR1A</i>	rs1364043							
<i>HTR1B</i>	rs6298							
	rs6296							
<i>HTR2A</i>	rs6312							
	rs7997012							
<i>HTR3A</i>	rs1176713							
<i>HTR2C</i>	rs3813929							
	rs569959							
	rs17326429							
	rs4911871							
	rs12858300							
	rs6318							
<i>PRL</i>	rs1341239							

Примечание: штриховкой обозначены SNP-маркеры для которых показаны ассоциации с гиперпролактинемией в исследуемых группах сравнения

В нашем исследовании показана ассоциация с развитием изучаемого побочного эффекта для полиморфного варианта rs6277 гена *DRD2* в общей группе пациентов, а также в группе пациентов, принимающих терапию типичными нейролептиками. В обеих группах сравнения показан рисковый эффект Т аллеля. Данную тенденцию можно также наблюдать при ассоциативном анализе в группе женщин (rs6277*Т OR 1,44; 95% CI 0,99 – 2,10) (Таблица Г.3 Приложения Г). У женщин с гетерозиготным генотипом СТ отмечаются более высокие уровни пролактина при терапии рисперидоном.

Гендер-специфическая ассоциация получена для rs4245147 гена *DRD2*. В группах женщин и мужчин показаны противоположные эффекты для аллелей данного маркера. Ранее половые различия были обнаружены не только в прогнозе, диагностике и симптоматике нейропсихиатрических расстройств, связанных с передачей сигналов дофамина, а также в ответах на фармакотерапию, нацеленную на дофаминовые рецепторы [Williams O.O.F. et al., 2021]. Таким

образом, полиморфный вариант rs4245147 может иметь высокое значение для рационального выбора терапии и снижения риска развития гиперпролактинемии в зависимости от пола пациента.

Показан протективный эффект в отношении развития нейролептической гиперпролактинемии для гетерозиготного генотипа rs167771*GA гена *DRD3* в группе мужчин и группе пациентов, принимающих терапию типичными антипсихотиками. В других группах сравнения данный эффект выявлен не был. Также, для мужчин с генотипом rs167771*GA показаны более низкие концентрации пролактина при терапии атипичными антипсихотиками. Гетерозиготный генотип CA полиморфного варианта rs324035 гена *DRD3* снижает риск развития изучаемого побочного эффекта при терапии типичными нейролептиками, носители rs324035*CA имеют низкие концентрации пролактина. Ассоциации с уровнем пролактина при терапии атипичными нейролептиками, и, в частности, рисперидоном, показаны для SNP-маркера rs963468 (*DRD3*).

Аллели полиморфного варианта rs936461 гена *DRD4* ассоциированы с гиперпролактинемией в общей группе пациентов ($p = 0,035$) и группе мужчин ($p = 0,049$). Аллель А повышает риск развития осложнений на фоне нейролептической терапии.

Ассоциация с уровнем пролактина в зависимости от генотипов выявлена для маркера rs1364043 гена *HTR1A*, где носители гомозиготного генотипа по аллелю G имеют значимо более высокие концентрации пролактина, в отличие от пациентов с генотипами GT и TT. Для двух полиморфных вариантов гена *HTR2C* (rs569959, rs4911871) выявлены ассоциации с развитием гиперпролактинемии в нескольких группах сравнения. В данных группах для аллелей rs569959*G, rs4911871*G был показан рискованный эффект в отношении изучаемого побочного эффекта. Маркер rs569959 также ассоциирован с уровнем пролактина в группе мужчин, где у носителей G аллеля регистрировался повышенный уровень пролактина.

Значимую вовлеченность в развитие нейролептической гиперпролактинемии показал функциональный полиморфный вариант rs1341239

гена *PRL*, который находится в области промотора и оказывает влияние на уровень пролактина. Различия по уровню пролактина были выявлены в группе мужчин, принимающих рисперидон, где носители генотипа GG имеют более высокие уровни пролактина. Однако в других группах сравнения также прослеживается тенденция к повышенной концентрации пролактина у носителей хотя бы одной копии аллеля G. В 4 группах сравнения из 6 показаны ассоциации данного полиморфизма с побочными эффектом. Во всех случаях наблюдается рискованный эффект для G аллеля. Интересным представляется тот факт, что аллель G повышает риск гиперпролактинемии у мужчин, по результатам нашего исследования, а также данный аллель предрасполагает к развитию шизофрении у мужчин, по результатам исследования Rybakowski и соавторов [Rybakowski J.K. et al., 2012]. Вероятно, данный маркер является общим в патогенезе шизофрении и гиперпролактинемии, на фоне антипсихотической терапии.

3.6 Оценка прогностической эффективности исследуемых полиморфных вариантов генов в отношении риска развития нейролептической гиперпролактинемии

Оценка прогностической эффективности полиморфных вариантов ассоциированных с фенотипом гиперпролактинемии показала невысокие значения AUC ($< 0,60$) (Таблица 28).

Таблица 28 – Прогностическая эффективность полиморфных вариантов, ассоциированных с гиперпролактинемией

Ген	SNP	AUC
1	2	3
<i>DRD2</i>	rs6277	0,442
<i>DRD2</i>	rs2283265	0,545
<i>DRD2</i>	rs4245147	0,465
<i>DRD2</i>	rs1076560	0,540
<i>DRD3</i>	rs324035	0,542
<i>DRD3</i>	rs167771	0,547
<i>DRD4</i>	rs936461	0,538

Продолжение таблицы 28

1	2	3
<i>HTR1B</i>	rs6298	0,521
<i>HTR1B</i>	rs6296	0,479
<i>HTR2A</i>	rs6312	0,476
<i>HTR2C</i>	rs569959	0,423
<i>HTR2C</i>	rs4911871	0,445
<i>HTR2C</i>	rs3813929	0,440
<i>HTR2C</i>	rs17326429	0,560
<i>HTR3A</i>	rs1176713	0,481
<i>PRL</i>	rs1341239	0,593

В связи с тем, что для некоторых полиморфных вариантов показаны ассоциации с гиперпролактинемией в зависимости от пола пациентов, прогностическая эффективность данных маркеров была проанализирована отдельно для женщин и мужчин с шизофренией (Таблица 29).

Таблица 29 – Прогностическая эффективность полиморфных вариантов, ассоциированных с гиперпролактинемией в группе женщин (AUC_ж) и мужчин (AUC_м)

Ген	SNP	AUC _ж	AUC _м
<i>DRD2</i>	rs4245147	0,417	0,614
<i>DRD3</i>	rs167771	0,475	0,436
<i>DRD4</i>	rs936461	0,466	0,435
<i>HTR2A</i>	rs6312	0,529	0,505
<i>HTR2C</i>	rs569959	0,563	0,578
<i>HTR2C</i>	rs4911871	0,569	0,554
<i>PRL</i>	rs1341239	0,467	0,390

Так как данные SNP-маркеры обладают низкой прогностической эффективностью, следующим шагом был регрессионный анализ, где в качестве факторов выступили 50 исследуемых SNP-маркеров, а также пол, возраст, длительность заболевания, доза антипсихотика в хлорпромазиновом эквиваленте и тип получаемой терапии в качестве клинико-демографических характеристик пациентов. В данном анализе гиперпролактинемия выступила в качестве

зависимой дихотомической переменной (Таблица 30). AIC₁ для данной регрессионной модели 454,0.

Таблица 30 – Подгонка модели логистической регрессии

Факторы	Коэффициенты регрессии	Стандартная ошибка	z - значение	Двустороннее р-значение
1	2	3	4	5
(Intercept)	-6,406e-01	4,002e+00	-0,160	0,87282
Пол	9,337e-01	3,048e-01	3,063	0,00219 **
Возраст	4,694e-02	1,632e-02	2,876	0,00403 **
Длит. заболевания	-1,044e-02	1,777e-02	-0,587	0,55696
Дозировка в CPZeq	-3,655e-04	2,733e-04	-1,338	0,18100
Тип терапии	-2,874e-01	2,101e-01	-1,368	0,17140
rs4532	1,697e-01	2,132e-01	0,796	0,42608
rs6277	-1,620e+00	1,575e+00	-1,028	0,30373
rs2283265	1,737e+00	1,531e+00	1,135	0,25642
rs4245147	2,674e-01	2,117e-01	1,263	0,20650
rs6279	-2,252e+00	1,963e+00	-1,147	0,25127
rs2734842	1,647e-01	1,470e+00	0,112	0,91080
rs1076560	-2,758e+00	1,819e+00	-1,516	0,12940
rs1076562	8,510e-01	5,321e-01	1,599	0,10973
rs963468	4,331e-01	1,195e+00	0,363	0,71690
rs9817063	-1,454e-01	6,235e-01	-0,233	0,81559
rs167771	3,429e+00	2,034e+00	1,686	0,09184 .
rs1587756	1,637e+00	1,384e+00	1,182	0,23703
rs11721264	1,649e+01	3,130e+03	0,005	0,99580
rs167770	-1,626e+01	3,130e+03	-0,005	0,99585
rs3773678	-4,891e-01	1,025e+00	-0,477	0,63331
rs7633291	-1,760e-01	9,395e-01	-0,187	0,85137
rs2134655	5,001e-01	1,135e+00	0,441	0,65943
rs324035	-1,645e+00	1,621e+00	-1,015	0,31018
rs6280	-7,498e-01	7,911e-01	-0,948	0,34322
rs936461	-2,538e-01	2,388e-01	-1,063	0,28786
rs3758653	1,270e-01	2,952e-01	0,430	0,66718
rs11246226	5,672e-02	2,177e-01	0,261	0,79444
rs6298	3,698e+00	3,166e+03	0,001	0,99907
rs6296	1,326e-01	2,471e-01	0,537	0,59142
rs749099	1,602e+01	1,674e+03	0,010	0,99237
rs1364043	1,564e-01	2,961e-01	0,528	0,59746

Продолжение таблицы 30

1	2	3	4	5
rs10042486	-1,982e+01	3,130e+03	-0,006	0,99495
rs130058	-2,740e-01	2,506e-01	-1,093	0,27424
rs6311	-1,747e+01	2,400e+03	-0,007	0,99419
rs6312	-8,680e-01	5,572e-01	-1,558	0,11928
rs6313	1,766e+01	2,400e+03	0,007	0,99413
rs6314	-6,385e-01	4,979e-01	-1,282	0,19972
rs2224721	5,089e-01	5,378e-01	0,946	0,34399
rs9316233	-1,738e-01	5,614e-01	-0,310	0,75682
rs1928040	-2,211e-01	3,564e-01	-0,620	0,53504
rs7997012	1,764e-01	2,281e-01	0,774	0,43911
rs1062613	1,544e-01	3,029e-01	0,510	0,61033
rs1176713	-5,583e-03	2,967e-01	-0,019	0,98499
rs33940208	-1,871e+00	9,209e-01	-2,032	0,04219 *
rs1805054	2,088e-01	2,462e-01	0,848	0,39634
rs1341239	5,375e-01	2,030e-01	2,648	0,00810 **
rs3813929	-5,044e-01	6,283e-01	-0,803	0,42204
rs569959	4,074e-01	5,668e-01	0,719	0,47231
rs6318	1,642e+01	1,633e+03	0,010	0,99197
rs4911871	-5,930e-01	2,853e-01	-2,079	0,03765 *
rs5946189	-1,739e+01	1,633e+03	-0,011	0,99150

Примечание: уровень значимости «**» - 0,01; «*» - 0,05; «.» - 0,1

Значения статистической ошибки первого рода для коэффициентов регрессии показывают, что статистически значимый вклад в прогностическую модель вносят пол, возраст пациентов, rs33940208, rs1341239, rs4911871 и относительный вклад вносит rs167771 ($p = 0,091$). Далее мы строили вложенную модель с отобранными значимыми предикторами (Таблица 31). AIC₂ для вложенной регрессионной модели равен 413,65.

Таблица 31 – Вложенная модель логистической регрессии

Факторы	Коэффициенты регрессии	Стандартная ошибка	z-значение	Двустороннее p-значение
(Intercept)	-1,962405	0,513256	-3,823	0,000132 ***
Пол	0,741299	0,255457	2,902	0,003710 **
Возраст	0,031454	0,009799	3,210	0,001328 **
rs167771	0,309679	0,239057	1,295	0,195176
rs33940208	-1,156955	0,707148	-1,636	0,101821
rs1341239	0,507588	0,175644	2,890	0,003854 **
rs4911871	-0,426756	0,169499	-2,518	0,011811 *

Примечание: уровень значимости «***» - 0,001; «**» - 0,01; «*» - 0,05

Не все регрессионные коэффициенты во вложенной модели остались статистически значимыми, следовательно, следующим шагом было сокращение вложенной модели (Таблица 32) и дальнейшее сравнение данных моделей с помощью функции ANOVA. Критерий AIC₃ для данной регрессионной модели равен 414,52.

Таблица 32 – Вложенная модель логистической регрессии с отобранными значимыми предикторами

Факторы	Коэффициенты регрессии	Стандартная ошибка	z-значение	Двустороннее p-значение
(Intercept)	-1,929963	0,505695	-3,816	0,000135 ***
Пол	0,748720	0,253623	2,952	0,003156 **
Возраст	0,031776	0,009687	3,280	0,001037 **
rs1341239	0,494835	0,173952	2,845	0,004446 **
rs4911871	-0,387214	0,167073	-2,318	0,020469 *

Примечание: уровень значимости «***» - 0,001; «**» - 0,01; «*» - 0,05

Критерий Акаике AIC для сокращенной модели с 4 предикторами несколько выше AIC₃=414,52, чем для вложенной модели с большим количеством предикторов AIC₂=413,65, однако во второй модели есть два статистически незначимых фактора (rs167771 и rs33940208), поэтому было принято решение взять для дальнейшего анализа сокращенную модель. При сравнении данных моделей с помощью функции ANOVA была получена незначимая величина критерия χ^2 ($\text{Pr}(> \text{Chi}) = 0,087$), которая свидетельствует о том, что модель с

наименьшим количеством предикторов (4 предиктора: пол, возраст, rs1341239 и rs4911871) также хорошо соответствует данным, как и модель с 6 независимыми переменными. Таким образом, на качество предсказания развития гиперпролактинемии влияет пол пациента, возраст и полиморфные варианты rs1341239 (*PRL*), rs4911871 (*HTR2C*). Значения отношения шансов (OR) и доверительные интервалы (95% CI) для значимых предикторов модели представлены в таблице 33.

Таблица 33 – Значения OR (95% CI) для логистической регрессии

Факторы	p	OR	95% CI
(Intercept)	0,000	0,145	-
Пол	0,003	2,114	1,286 - 3,476
Возраст	0,001	1,032	1,013 - 1,052
rs1341239	0,004	1,640	1,166 - 2,307
rs4911871	0,020	0,679	0,489 - 0,942

Примечание: OR - отношение шансов; 95% CI - 95% доверительный интервал

Наилучший набор предикторов устанавливали на основании результатов переклассификации пациентов. Данные переклассификации пациентов получены путем построения четырехпольной таблицы сопряженности на основании результатов классификации моделью и фактической (клинической) принадлежностью пациентов к исследуемым группам. Для итоговой модели рассчитывали показатели чувствительности, специфичности, AUC, положительное и отрицательное предсказательные значения (Таблица 34). Прогностическая модель с использованием полиморфных вариантов rs1341239, rs4911871 и других негенетических признаков дает ошибку классификации около 39 %.

Таблица 34 – Переклассификация пациентов с использованием однонуклеотидных маркеров и других признаков для предсказания риска развития гиперпролактинемии у больных шизофренией

Модель	Клин. класс.		Показатели эффективности модели [95% CI]			
	ГП +	ГП -	SE	SP	diag.acc	AUC
ГП +	90	63	0,596	0,608	0,602	0,661
ГП -	61	98	[0,513-0,675]	[0,528-0,684]	[0,545 – 0,657]	[0,601 – 0,720]

Примечание: SE – чувствительность, SP – специфичность, diag.acc – аккуратность предсказания, AUC – площадь под ROC-кривой

Рассчитаны показатели положительного и отрицательного предсказательного значения в зависимости от предполагаемой частоты нейролептической гиперпролактинемии у больных 40-60% (Таблица 35).

Таблица 35 – Положительные и отрицательные предсказательные значения для прогностической модели риска развития гиперпролактинемии у пациентов с шизофренией

	Частота ГП у пациентов		
	40%	50%	60%
Положительное предсказательное значение	0,503	0,603	0,695
Отрицательное предсказательное значение	0,693	0,601	0,501

В нашем исследовании показано, что генетические, а также некоторые демографические и клинические факторы играют важную роль в развитии нейролептической гиперпролактинемии у пациентов с шизофренией. Включение в прогностическую модель генетических признаков улучшает качество классификации AUC 0,661 [0,601 – 0,720] (Рисунок 7). Полученная прогностическая модель обладает средним качеством (AUC 0,661), вероятно дело в том, что нейротрансмиттерные системы, вовлеченные в механизмы воздействия антипсихотических препаратов, только косвенно задействованы в патогенезе гиперпролактинемии.

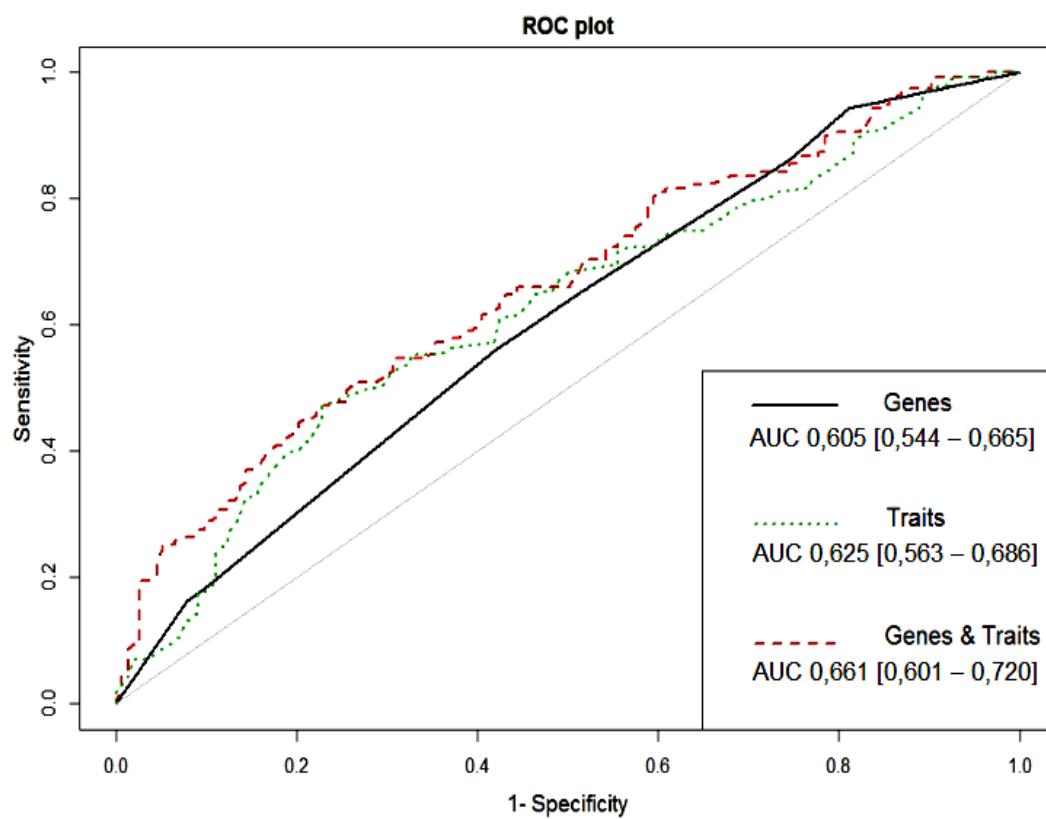


Рисунок 7 – ROC-кривые для моделей, включающих как генетические, так и негенетические признаки

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гиперпролактинемия является широко распространенным побочным эффектом фармакотерапии пациентов с шизофренией. В нашем исследовании гиперпролактинемия была диагностирована у 50,9% больных, причем частота гиперпролактинемии среди женщин значимо выше (57,3%), чем в группе мужчин (44,3%) с шизофренией. Эти данные совпадают с результатами большинства зарубежных исследований в области фармакогенетики лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии [Kinon B. et al., 2003; Bushe C. et al., 2008; Holt R., 2008; Frighi V. et al., 2011; Bo Q. et al., 2016]. Молодой возраст также является фактором уязвимости относительно развития данного осложнения, что может быть связано с большей частотой случаев гиперпролактинемии у женщин репродуктивного возраста [Halbreich U. et al., 2003; Kelly D.L., 2013].

В связи с тем, что гиперпролактинемия является дозозависимым побочным эффектом, ожидаемо было выявить в группе пациентов с нейролептической гиперпролактинемией значимо более высокие дозы антипсихотиков, выраженные в хлорпромазиновом эквиваленте ($p = 0,005$). Однако показано, что нейролептики, обладающие высоким пролактогенным потенциалом (амисульприд, сульпририд, рисперидон и палиперидон), могут оказывать сильное влияние на уровни пролактина даже в относительно низких дозах, в то время как уровни пролактина с антипсихотическими препаратами, оказывающими минимальное влияние на пролактин (кветиапин, арипипразол), в большинстве случаев остаются неизменными во всех дозировках [Peuskens J. et al., 2014].

В рамках данной работы была исследована вовлечённость 50 однонуклеотидных полиморфизмов генов дофаминергической (*DRD1*, *DRD2*, *DRD3*, *DRD4*), серотонинергической (*HTR1A*, *HTR1B*, *HTR2A*, *HTR2C*, *HTR3B*, *HTR6*) систем и гена пролактина *PRL* в формирование синдрома гиперпролактинемии на фоне антипсихотической терапии.

С помощью сервиса GeneMANIA (URL: <https://genemania.org>) были построены генные сети, включающие исследуемые гены-кандидаты (Рисунок 8).

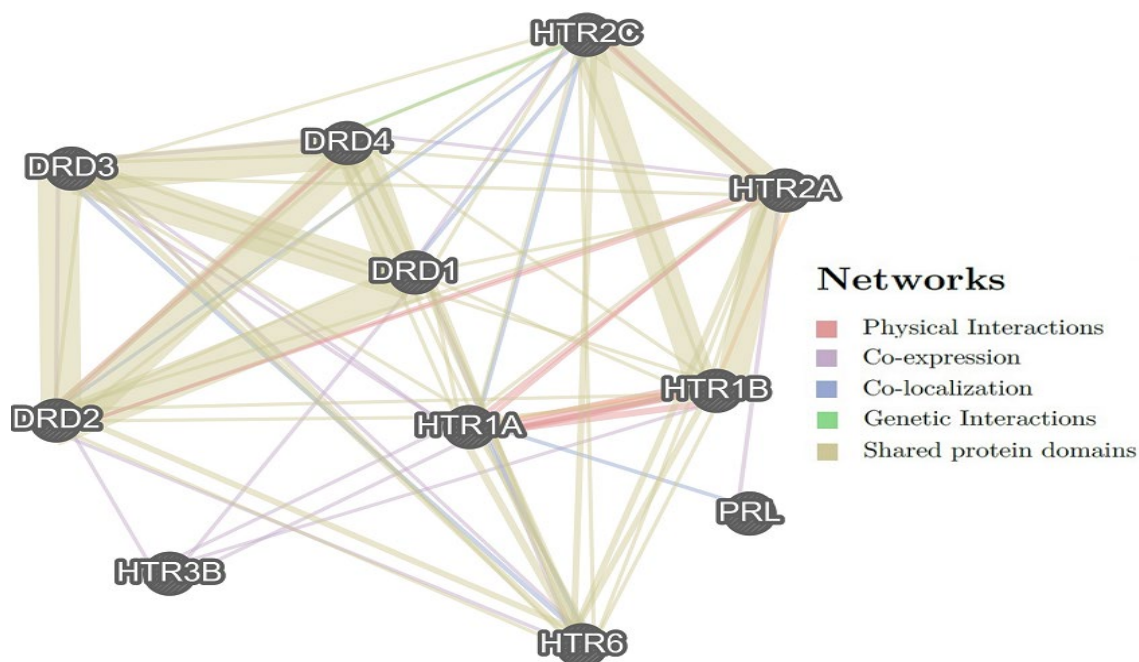


Рисунок 8 – Генная сеть взаимодействий исследуемых генов (построена с помощью сервиса GeneMANIA; URL: <https://genemania.org>). Фиолетовые линии обозначают ко-экспрессию генов; синие линии – со-локализацию; красные линии – физическое взаимодействие; зеленые линии – генетическое взаимодействие; коричневые линии – общие белковые домены

Сети ко-экспрессии исследуемых генов представляют интерес, так как коэкспрессированные гены могут быть функционально связаны или являться членами одного и того же пути или белкового комплекса. Представляет интерес и наличие функциональной связи, генетического взаимодействия между генами *DRD4* и *HTR2C*, для которых выявлены ассоциации с развитием гиперпролактинемии.

В данной работе были выявлены ассоциации с развитием лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии как для SNP-маркеров генов дофаминовых рецепторов *DRD2* (rs6277, rs4245147, rs2283265, rs1076560), *DRD3* (rs167771, rs324035) и *DRD4* (rs936461), которые являются основной мишенью антипсихотических лекарств, так и для генов серотониновых рецепторов *HTR1B* (rs6298, rs6296), *HTR2A* (rs6312), *HTR3A* (rs1176713) и *HTR2C* (rs3813929, rs569959, rs17326429, rs4911871), играющих стимулирующую роль в секреции

пролактина через комплексное, многоуровневое воздействие на гипоталамус и гипофиз. Несомненно, важную роль в патогенезе лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии играет полиморфный вариант rs1341239 гена пролактина *PRL*, для которого также были выявлены ассоциации.

Ряд полученных ассоциаций могут быть объяснены с точки зрения функциональной значимости полиморфных вариантов. Аллель Т маркера rs6277 (*DRD2*) приводит к снижению уровней и стабильности мРНК, тогда аллель С не связан с подобными изменениями в мРНК, что приводит к относительному увеличению экспрессии *DRD2* у носителей данного аллеля. Аллель rs1076560*Т меняет сайт сплайсинга, что приводит к синтезу другой изоформы белка *DRD2*. Для аллеля С полиморфного варианта rs6296 показана связь с низкой плотностью *HTR1B*-рецепторов и пониженной экспрессией гена *HTR1B*. Аллель rs3813929*Т приводит к увеличению связывания серотонина с рецептором и повышенной экспрессии гена *HTR2C*. Аллель G (rs1341239) увеличивает связывание пролактина с рецептором, что приводит к более высоким уровням пролактина в Т-лимфоцитах.

Разработанные на основе выявления генетических особенностей способы прогнозирования риска развития неблагоприятных побочных эффектов позволят персонализировать проводимую терапию, что будет способствовать повышению качества жизни и социальной адаптации пациентов с шизофренией.

ВЫВОДЫ

1. Распространенность нейролептической гиперпролактинемии у пациентов с шизофренией Сибирского региона составляет 50,9 %. Клиническими факторами риска развития гиперпролактинемии являются женский пол, молодой возраст и, выраженные в CPZeq эквиваленте, высокие дозы антипсихотиков.

2. Ассоциации с синдромом гиперпролактинемии в общей группе пациентов получены для SNP-маркеров генов *DRD2* (rs6277), *DRD4* (rs936461), *HTR2C* (rs3813929, rs569959, rs17326429, rs4911871), *PRL* (rs1341239), а также для гаплотипов TGAGGT и CGGCAC гена *HTR2C*.

3. Выявлены гендерные особенности ассоциации полиморфных вариантов ряда генов с риском гиперпролактинемии. Влияние на развитие изучаемого осложнения у женщин оказывают полиморфные варианты в генах *DRD2* (rs4245147), *HTR2A* (rs6312), у мужчин – *DRD2* (rs4245147), *DRD3* (rs167771), *DRD4* (rs936461), *HTR2C* (rs569959, rs4911871), *PRL* (rs1341239). Аллели маркера rs4245147 (*DRD2*) обладают противоположным эффектом у представителей разных полов.

4. Показан вклад отдельных маркеров в формирование фенотипа гиперпролактинемии в зависимости от получаемой терапии: типичные нейролептики – *DRD2* (rs6277, rs2283265, rs1076560), *DRD3* (rs167771, rs324035), *HTR2C* (rs569959) и *PRL* (rs1341239); атипичные нейролептики – *HTR3A* (rs1176713); терапия рисперидоном – *HTR1B* (rs6298, rs6296), *PRL* (rs1341239).

5. На концентрацию уровня пролактина у женщин влияют SNP-маркеры rs6277 (*DRD2*), rs963468, rs167771, rs324035 (*DRD3*), rs1364043 (*HTR1A*), rs6298 (*HTR1B*), rs7997012 (*HTR2A*), rs12858300 (*HTR2C*), у мужчин – rs963468, rs167771 (*DRD3*), rs569959 и rs6318 (*HTR2C*), rs1341239 (*PRL*).

6. По результатам проведения регрессионного анализа показано, что прогностическими факторами, влияющими на риск развития нейролептической гиперпролактинемии, являются пол, возраст и полиморфные варианты rs1341239 (*PRL*) и rs4911871 (*HTR2C*).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AUC – Area Under Curve (площадь под ROC-кривой)

CI – Confidence Interval (доверительный интервал)

dNTP – дезоксинуклеотидтрифосфат

MAF – Minor Allele Frequency (частота редкого аллеля)

OR – Odds Ratio (отношение шансов)

SNP – Single Nucleotide Polymorphism (однонуклеотидный полиморфизм)

VNTR – variable number tandem repeats (участок гена с изменяющимся числом повторов нуклеотидных пар)

АМФ – аденозинмонофосфат

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИМТ – индекс массы тела

МКБ-10 – международная классификация болезней 10-го пересмотра

мРНК – матричная РНК

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

ЦНС – центральная нервная система

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Автенюк А.С., Аксенова И.О., Алексеева Д.В., Ананьева Н.И., Андреев Е.В., Ахмерова Л.Р., Белан Р.М., Васильева А.В., Вид В.Д., Гасанов Р.Ф., Громыко Д.И., Гусева О.В., Емелина Д.А., Еричев А.Н., Залуцкая Н.М., Иванов М.В., Иванова С.А., Илюк Р.Д., Исаенко Ю.В., Караваева Т.А., Касьянов Е.Д., Клайман В.О., Козловский В.Л., Колесова Ю.П., Коцюбинский А.П., Кравченко И.В., Крупицкий Е.М., Липатова Л.В., Лысенко И.С., Лутова Н.Б., Ляшковская С.В., Мазо Г.Э., Макаревич О.В., Макаров И.В., Марченко О.В., Мизирова Е.Б., Моргачева Т.В., Моргунова А.М., Незнанов Н.Г., Отрощенко О.Н., Пичиков А.А., Платунов А.В., Полторац С.В., Попов М.Ю., Попов Ю.В., Проценко С.А., Ражева М.К., Рукавишников Г.В., Рыбакова К.В., Саломатина Т.А., Семенова Н.В., Семке А.В., Сивакова Н.А., Сорокин М.Ю., Сосин Д.Н., Стулов И.К., Третьякова Г.А., Федоренко О.Ю., Фомичева М.В., Чернов П.Д., Чомский А.Н. Диагностика и лечение психических и наркологических расстройств: современные подходы. – Санкт-Петербург: Издательско-полиграфическая компания "Коста". –2018. –С.448.
2. Гареева А.Э. Особенности действия нейрорептиков. Фармакогенетические исследования // Физиология человека. – 2018. – Т. 44. – № 6. – С. 115–129.
3. Гареева А.Э., Хуснутдинова Э.К. Генетика шизофрении // ГЕНЕТИКА. – 2018. – Т. 54. – № 6. – С. 585–596.
4. Голимбет В.Е. Молекулярно-генетические исследования познавательных нарушений при шизофрении // Молекулярная биология. –2008. –Т. 42. –№ 5. –С. 830-839.
5. Голимбет В.Е., Костюк Г.П. Проблема влияния генотипа на фенотип в современных исследованиях генетических причин шизофрении // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – Т. 122. – №1 (2). – С. 20–25.
6. Горобец Л.Н., Мазо Г.Э. Гиперпролактинемия при использовании антипсихотиков второго поколения: принципы профилактики, диагностики

- и коррекции // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. –2017. – №1. –С. 63–69.
7. Дзеранова Л.К., Табеева К.И. Успехи, проблемы и перспективы изучения пролактина // Журнал российского химического сообщества им. Д.И. Менделеева. –2005. –Т.XLIX. –№1. –С. 84 – 93.
 8. Загрянная М.В., Малашичев Е.Б. Генетика шизофрении и асимметрия головного мозга: в поисках молекулярных маркёров // Трансляционная медицина. –2014. – №3. –С. 44–56.
 9. Иванова С.А. Новые подходы к фармакогенетике лекарственно индуцированной гиперпролактинемии у больных шизофренией // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева. – 2019. –№4. –С. 21-23.
 10. Иванова С.А., Бохан Н.А., Семке А.В. Основные гипотезы патогенеза шизофрении: экскурс в проблему / А.С. Бойко, Н.А. Бохан, В.Н. Бунева, Т.П. Ветлугина, С.А. Зозуля, С.А. Иванова, Т.П. Ключник, Е.Г. Корнетова, И.С. Лосенков, И.В. Олейчик, А.В. Семке, Л.П. Смирнова, М.Г. Узбеков, О.Ю. Федоренко // Биологические маркеры шизофрении: поиск и клиническое применение. –2017. –С. 9-22.
 11. Кибитов А.О., Иващенко Д.В., Сычев Д.А. Фармакогенетический подход к повышению эффективности и безопасности антипсихотической фармакотерапии шизофрении // Современная терапия психических расстройств. –2017. –№.1. –С. 2–13.
 12. Киренская А.В. Нейрофизиологические эндофенотипы шизофрении как инструмент для изучения внимания и контроля поведения: перспективы исследований и диагностики / А.В. Киренская, З.И. Сторожева, А.А. Ткаченко. – СПб.: Нестор–История, 2015. – 336 с.
 13. 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. – Т. 2. –№ 103. –С. 90–97.
14. Корнетова Е.Г., Иванова С.А., Тигунцев В.В., Бойко А.С., Лобачева О.А., Корнетов А.Н., Семке А.В. Антипсихотик–индуцированная гиперпролактинемия у больных шизофренией: социальные, клинические, иммунологические и терапевтические особенности. – Томск: Изд-во ООО «Интегральный Переплет». –2019. – С.108.
 15. Лычкова А.Э., Пузиков А.М. Пролактин и серотонин // Вестник РАМН. – 2014. – № 1-2. – С.38-45.
 16. Морозова А.Ю., Зубков Е.А., Зоркина Я.А., Резник А.М., Костюк Г.П., Чехонин В.П. Генетические аспекты шизофрении // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. –2017. –Т.117. –№ 6. –С. 126–132.
 17. Мосолов С.Н. Психозы дофаминовой гиперчувствительности на современном этапе антипсихотической фармакотерапии шизофрении: что нужно знать практикующему врачу // Современная терапия психических расстройств. – 2018. – № 4. – С. 41-49.
 18. Насырова Р.Ф., Иванов М.В., Незнанов Н.Г., Ершов Е.Е., Иващенко Д.В., Липатова Л.В., Михайлов В.А., Сосина К.А., Сосин Д.Н., Сычев Д.А., Тараскина А.Е., Хуторянская Ю.В. Введение в психофармакогенетику. – Санкт-Петербург: Издательство «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева». – 2015. – 272 с.
 19. Насырова Р.Ф., Шнайдер Н.А., Миронов К.О., Шипулин Г.А., Дрибноходова О.П., Голосов Е.А., Толмачев М.Ю., Андреев Б.В., Курылев А.А., Ахметова Л.Ш., Лиманкин О.В., Незнанов Н.Г. Фармакогенетика шизофрении в реальной клинической практике: клинический случай // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – Т.10. – № 4. – С. 88–93.

20. Решетько О.В., Луцевич К.А. Половые различия как платформа для понимания фармакологического статуса женщин // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2015. – Vol. 1. – P. 4-11.
21. Семке А.В., Ветлугина Т.П., Иванова С.А., Рахмазова Л.Д., Гуткевич Е.В., Лобачева О.А., Корнетова Е.Г. Биопсихосоциальные основы и адаптационно-компенсаторные механизмы шизофрении в регионе Сибири // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. –2009. –Т.5. –№ 56. –С.15-20.
22. Середенин С. Б. Лекции по фармакогенетике. Учебное пособие. М. –2004. – С. 304.
23. Юнилайнен О.А., Старостина Е.Г., Дзеранова Л.К., Кудряшкина Г.Н., Кессельман Л.Г., Баранов П.А., Дедов И.И. Гиперпролактинемия, ассоциированная с приемом нейролептиков: особенности клинических проявлений и влияние на сексуальные функции // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. –2016. –Т.116. –№ 11. –С.17–25.
24. Abdolmaleky H.M., Faraone S.V., Glatt S.J., Tsuang M.T. Meta-analysis of association between the T102C polymorphism of the 5HT2a receptor gene and schizophrenia // Schizophr Res. –2004. –Vol. 67. –№ 1. –P. 53–62.
25. Abi-Dargham A. Alterations of serotonin transmission in schizophrenia // Int. Rev. Neurobiol. –2007. –Vol. 78. –P. 133–164.
26. Agid O., Mamo D., Ginovart N., Vitcu I., Wilson A.A., Zipursky R.B., Kapur S. Striatal vs extrastriatal dopamine D2 receptors in antipsychotic response—a double-blind PET study in schizophrenia // Neuropsychopharmacology. –2007. – Vol. 32. –№ 6. –P.1209–1215.
27. Ajmal A., Joffe H., Nachtigall L.B. Psychotropic-induced hyperprolactinemia: a clinical review // Psychosomatics. –2014. –Vol. 55. –№ 1. –P.29–36.
28. Al Hadithy A.F.Y., Ivanova S.A., Pechlivanoglou P., Semke A., Fedorenko O., Kornetova E., Ryadovaya L., Brouwers J.R.B.J., Wilffert B., Bruggeman R., Loonen A.J.M. Tardive dyskinesia and DRD3, HTR2A and HTR2C gene polymorphisms in Russian psychiatric inpatients from Siberia // Progress in

- Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry. – 2009. – № 33. – P. 475–481.
29. Al Harthi M.S., Al Ghafri T.S., Al Wasify L., Al Akhzami S., AlHarthi A., Al Harthi S., Al Sibani N. Hyperprolactinemia in Adults Treated With Antipsychotic Drugs Attending Tertiary Hospitals in Oman: An Observational Study // *Cureus*. –2022. – Vol.14. – № 1. – P. e21532.
 30. Albert P.R. Transcriptional regulation of the 5-HT_{1A} receptor: implications for mental illness // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. – 2012. – Vol. 367. – P. 2402–2415.
 31. Al-Chalabi M., Bass A.N., Alsalman I. Physiology, Prolactin // In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. – 2020.
 32. Alenius M., Wadelius M., Dahl M.L., Hartvig P., Lindstrom L., Hammarlund–Udenaes M. Gene polymorphism influencing treatment response in psychotic patients in a naturalistic setting // *J Psychiatr Res*. –2008. –Vol. 42. –P. 884–893.
 33. Ali T., Sisay M., Tariku M., Mekuria A.N., Desalew A. Antipsychotic-induced extrapyramidal side effects: A systematic review and meta-analysis of observational studies // *PLoS One*. –2021. –Vol. 16(9):e0257129.
 34. Alladi C.G., Mohan A., Shewade D.G., Rajkumar R.P., Adithan S., Subramanian K. Risperidone-induced adverse drug reactions and role of DRD2 (–141 C Ins/Del) and 5HTR2C (–759 C>T) genetic polymorphisms in patients with schizophrenia // *J Pharmacol Pharmacother*. –2017. –Vol.8. –P.28–32.
 35. Allen N.C., Bagade S., McQueen M.B., Ioannidis J.P., Kavvoura F.K., Khoury M.J., Tanzi R.E., Bertram L. Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database // *Nat Genet*. – 2008. –Vol.40. –P.827–834.
 36. Amato D., Krueyer A., Samaha A.N., Heinz A. Hypofunctional Dopamine Uptake and Antipsychotic Treatment-Resistant Schizophrenia // *Front Psychiatry*. – 2019.–Vol.10. –P.314.

37. Arinami T., Itokawa M., Enguchi H., Tagaya H., Yano S., Shimizu H., Hamaguchi H., Toru M. Association of dopamine D2 receptor molecular variant with schizophrenia // *Lancet*. –1994. –Vol. 343. –P. 703–704.
38. Aringhieri S., Carli M., Kolachalam S., Verdesca V., Cini E., Rossi M., McCormick P.J., Corsini G.U., Maggio R., Scarselli M. Molecular targets of atypical antipsychotics: From mechanism of action to clinical differences // *Pharmacol Ther.* – 2018. –Vol. 192. –P. 20-41.
39. Arranz M.J., Salazar J., Hernández M.H. Pharmacogenetics of antipsychotics: Clinical utility and implementation // *Behav Brain Res.* –2021. –Vol. 401:113058.
40. Baggaley M. Sexual dysfunction in schizophrenia: focus on recent evidence // *Hum Psychopharmacol.* –2008. –Vol. 23. –№ 3. –P. 201–209.
41. Bakker P.R., van Harten P.N., van Os J. Antipsychotic-induced tardive dyskinesia and the Ser9Gly polymorphism in the DRD3 gene: a meta-analysis // *Schizophr Res.* –2006. –Vol. 83. –P. 185–192.
42. Bargiota S.I., Bonotis K.S., Messinis I.E., Angelopoulos N.V. The effects of antipsychotics on prolactin levels and women's menstruation // *Schizophr Res Treatment.* –2013. –Vol. 2013. –P.502697.
43. Beaulieu J.M., Espinoza S., Gainetdinov R.R. Dopamine receptors – IUPHAR Review 13 // *Br J Pharmacol.* –2015. –Vol. 172. –№ 1. –P.1–23.
44. Ben-Jonathan N. Dopamine: a prolactin-inhibiting hormone // *Endocr Rev.* – 1985. – Vol. 6. – P.564–589.
45. Berry N., Jobanputra V., Pal H. Molecular genetics of schizophrenia: A critical review // *J. Psychiatry Neurosci.* –2003. –Vol. 28. –P. 415–429.
46. Bertolino A., Fazio L., Caforio G., Blasi G., Rampino A., Romano R., Di Giorgio A., Taurisano P., Papp A., Pinsonneault J., Wang D., Nardini M., Popolizio T., Sadee W. Functional variants of the dopamine receptor D2 gene modulate prefronto-striatal phenotypes in schizophrenia // *Brain.* –2009. –Vol. 132(Pt 2). – P. 417-25.

47. Berwaer M., Monget P., Peers B., Mathy–Hartert M., Bellefroid E., Davis J.R., Belayew A., Martial J.A. Multihormonal regulation of the human prolactin gene expression from 5000 bp of its upstream sequence // *Mol Cell Endocrinol.* –1991. –Vol. 80. –P. 53–64.
48. Blasi G., Napolitano F., Ursini G., Taurisano P., Romano R., Caforio G., Fazio L., Gelao B., Di Giorgio A., Iacovelli L., Sinibaldi L., Popolizio T., Usiello A., Bertolino A. DRD2/AKT1 interaction on D2 c-AMP independent signaling, attentional processing, and response to olanzapine treatment in schizophrenia // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2011. –Vol. 108. –P. 1158–63.
49. Blasi G., Selvaggi P., Fazio L., Antonucci L.A., Taurisano P., Masellis R., Romano R., Mancini M., Zhang F., Caforio G., Popolizio T., Apud J., Weinberger D.R., Bertolino A. Variation in dopamine D2 and serotonin 5–HT2A receptor genes is associated with working memory processing and response to treatment with antipsychotics // *Neuropsychopharmacology.* –2015. –Vol. 40. –P.1600–1608.
50. Bo Q., Dong F., Li X., Wang Z., Ma X., Wang C. Prolactin related symptoms during risperidone maintenance treatment: results from a prospective, multicenter study of schizophrenia // *BMC Psychiatry.* –2016. –Vol. 16. –P. 386.
51. Bobes J., Garc A–Portilla M.P., Rejas J., Hern Ndez G., Garcia–Garcia M., Rico–Villademoros F., Porras A. Frequency of sexual dysfunction and other reproductive side–effects in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine, or haloperidol: the results of the EIRE study // *J Sex Marital Ther.* –2003. –Vol. 29. –№ 2. –P. 125–147.
52. Bocharova A.V., Stepanov V.A., Marusin A.V., Kharkov V.N., Vagaitseva K.V., Fedorenko O.Y., Bokhan N.A., Semke A.V., Ivanova S.A. Association study of genetic markers of schizophrenia and its cognitive endophenotypes // *Russian Journal of Genetics.* –2017. –Vol. 53. –№ 1. –P.139–146.
53. Bolos A.M., Dean M., Lucas–Derse S., Ramsburg M., Brown G.L., Goldman D. Population and pedigree studies reveal a lack of association between the

- dopamine D2 receptor gene and alcoholism // JAMA. –1990. –Vol. 264. –P. 3156–3160.
54. Bombin I., Arango C., Mayoral M., Castro-Fornieles J., Gonzalez-Pinto A., Gonzalez-Gomez C., Moreno D., Parellada M., Baeza I., Graell M., Otero S., Saiz P.A., Patiño-Garcia A. DRD3, but not COMT or DRD2, genotype affects executive functions in healthy and first-episode psychosis adolescents // Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. –2008. – Vol.147B. – № 6. – P. 873-9.
 55. Bostwick J.R., Guthrie S.K., Ellingrod V.L. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia // Pharmacotherapy. –2009. –Vol. 29. –№ 1. –P. 64-73.
 56. Botticelli L., Micioni Di Bonaventura E., Del Bello F., Giorgioni G., Piergentili A., Romano A., Quaglia W., Cifani C., Micioni Di Bonaventura M.V. Underlying Susceptibility to Eating Disorders and Drug Abuse: Genetic and Pharmacological Aspects of Dopamine D4 Receptors // Nutrients. –2020. –Vol. 12. –№ 8. –P. 2288.
 57. Brand B.A., de Boer J.N., Sommer I.E.C. Estrogens in schizophrenia: progress, current challenges and opportunities // Curr Opin Psychiatry. –2021. –Vol. 34. – № 3. – P. 228-237.
 58. Brand B.A., Haveman Y.R.A., de Beer F., de Boer J.N., Dazzan P., Sommer I.E.C. Antipsychotic medication for women with schizophrenia spectrum disorders // Psychol Med. –2021. –Vol. 12. – P. 1-15.
 59. Brandsma A.E., van der Doelen R.H.A., Ester W.A. Jongeren met hyperprolactinemie bij antipsychoticagebruik: denk aan macroprolactine [Hyperprolactinemia and antipsychotics: it's not always what it seems to be] // Tijdschr Psychiatr. –2021. –Vol. 63. –№ 3. –P. 209-214.
 60. Brulin-Solignac D., Bouchard J.P. L'éducation thérapeutique du patient schizophrène [Therapeutic education for patients with schizophrenia] // Rev Infirm. –2022. –Vol. 71. –№ 277. –P. 39-41.
 61. Bushe C., Shaw M. Prevalence of hyperprolactinaemia in a naturalistic cohort of schizophrenia and bipolar outpatients during treatment with typical and atypical antipsychotics // J Psychopharmacol. –2007. –Vol. 21. –№ 7. –P.768–773.

62. Bushe C., Yeomans D., Floyd T., Smith S.M. Categorical prevalence and severity of hyperprolactinaemia in two UK cohorts of patients with severe mental illness during treatment with antipsychotics // *J Psychopharmacol.* – 2008. – Vol.22. – P.56–62.
63. Bushe C.J., Bradley A.J., Wildgust H.J., Hodgson R.E. Schizophrenia and breast cancer incidence: a systematic review of clinical studies // *Schizophr Res.* –2009. –Vol. 114. –P.6–16.
64. Calarge C.A., Ellingrod V.L., Acion L., Miller D.D., Moline J., Tansey M.J., Schlechte J.A. Variants of the dopamine D2 receptor gene and risperidone–induced hyperprolactinemia in children and adolescents // *Pharmacogenet Genomics.* –2009. –Vol. 19. –№ 5. –P. 373–382.
65. Cannon T.D., Kaprio J., Lönqvist J., Huttunen M., Koskenvuo M. The genetic epidemiology of schizophrenia in a Finnish twin cohort. A population–based modeling study // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 55. –№ 1. – P. 67–74.
66. Cervenka S. PET radioligands for the dopamine D1–receptor: Application in psychiatric disorders // *Neurosci Lett.* –2019. –Vol. 691. –P. 26–34.
67. Chaiseha Y., Kang S.W., Leclerc B., Kosonsiriluk S., Sartsoongnoen N., El Halawani M.E. Serotonin receptor subtypes influence prolactin secretion in the turkey // *Gen Comp Endocrinol.* –2010. –Vol. 165. –№ 1. P.170–175.
68. Chokhawala K., Stevens L. Antipsychotic Medications // In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. –2020.
69. Citrome L. Current guidelines and their recommendations for prolactin monitoring in psychosis // *J Psychopharmacol.* –2008. –Vol. 22. –№ 2. –P. 90–7.
70. Collins A.L., Kim Y., Sklar P., International Schizophrenia Consortium, O'Donovan M.C., Sullivan P.F. Hypothesis–driven candidate genes for schizophrenia compared to genome–wide association results // *Psychol. Med.* – 2012. –Vol. 42. –№ 3. –P. 607–616.
71. Cookson J., Hodgson R., Wildgust H.J. Prolactin, hyperprolactinaemia and antipsychotic treatment: a review and lessons for treatment of early psychosis // *J Psychopharmacol.* –2012. –Vol. 26. –№ 5. –P. 42–51.

72. Crismon L., Argo T.R., Buckley P.F. Schizophrenia. In: DiPiro J.T., Talbert R.L., Yee G.C. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. 9th ed. New York, New York: McGraw–Hill. –2014. –P. 1019–1046.
73. Dal Toso R., Sommer B., Ewert M., Herb A., Pritchett D.B., Bach A., Shivers B.D., Seeburg P.H. The dopamine D2 receptor: two molecular forms generated by alternative splicing // EMBO J. –1989. –Vol. 8. –P. 4025e4034.
74. de Bartolomeis A., Barone A., Begni V., Riva M.A. Present and future antipsychotic drugs: A systematic review of the putative mechanisms of action for efficacy and a critical appraisal under a translational perspective // Pharmacol Res. –2022. –Vol. 176. –P. 106078.
75. de Boer M.K., Castelein S., Wiersma D., Schoevers R.A., Knegtering H. The facts about sexual (Dys)function in schizophrenia: an overview of clinically relevant findings // Schizophr Bull. –2015. –Vol. 41. –№ 3. –P.674–686.
76. De Deurwaerdère P., Di Giovanni G. Serotonin in Health and Disease // Int J Mol Sci. – 2020. –Vol. 21. –№ 10. –P. 3500.
77. De Hert M., Detraux J., Peuskens J. Second-generation and newly approved antipsychotics, serum prolactin levels and sexual dysfunctions: a critical literature review // Expert Opin Drug Saf. –2014. –Vol. 13. –№ 5. –P.605–624.
78. De Matos L.P., Santana C.V., Souza R.P. Meta-analysis of dopamine receptor D1 rs4532 polymorphism and susceptibility to antipsychotic treatment response // Psychiatry Res. –2015. – Vol. 229(1–2). – P.586–8.
79. Dean B. A predicted cortical serotonergic/cholinergic/GABAergic interface as a site of pathology in schizophrenia // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. –2001. –Vol. 28. –P. 74–78.
80. Dehelean L., Romosan A.M., Papava I., Bredicean C.A., Dumitrascu V., Ursoniu S., Romosan R.S. Prolactin response to antipsychotics: An inpatient study // PLoS One. – 2020. – Vol.15. –№ 2. – P. e0228648.
81. Deshpande S.N., Varma P.G., Semwal P., Rao A.R., Bhatia T., Nimgaonkar V.L., Lerer B., Thelma B.K. Serotonin receptor gene polymorphisms and their

- association with tardive dyskinesia among schizophrenia patients from North India // *Psychiatr Genet.* – 2005. – Vol. 15. – № 3. – P.157–158.
82. Donaldson Z.R., le Francois B., Santos T.L., Almli L.M., Boldrini M., Champagne F.A., Arango V., Mann J.J., Stockmeier C.A., Galfalvy H., Albert P.R., Ressler K.J., Hen R. The functional serotonin 1a receptor promoter polymorphism, rs6295, is associated with psychiatric illness and differences in transcription // *Transl Psychiatry.* – 2016. – Vol. 6. – № 3. – P. e746.
 83. Duan J., Wainwright M.S., Comeron J.M., Saitou N., Sanders A.R., Gelernter J., Gejman P.V. Synonymous mutations in the human dopamine receptor D2 (DRD2) affect mRNA stability and synthesis of the receptor // *Hum Mol Genet.* – 2003. – Vol. 12. – № 3. – P.205-16.
 84. Düring S.W., Nielsen M.Ø., Bak N., Glenthøj B.Y., Ebdrup B.H. Sexual dysfunction and hyperprolactinemia in schizophrenia before and after six weeks of D2/3 receptor blockade - An exploratory study // *Psychiatry Res.* –2019. – Vol. 274. – P. 58-65.
 85. Eberle–Wang K., Lucki I., Chesselet M.F. A role for the subthalamic nucleus in 5–HT2C–induced oral dyskinesia // *Neuroscience.* – 1996. – Vol. 72. –№ 1. – P. 117–128.
 86. Edinoff A.N., Silverblatt N.S., Vervaeke H.E., Horton C.C., Girma E., Kaye A.D., Kaye A., Kaye J.S., Garcia A.J., Neuchat E.E., Eubanks T.N., Varrassi G., Viswanath O., Urits I. Hyperprolactinemia, Clinical Considerations, and Infertility in Women on Antipsychotic Medications // *Psychopharmacol Bull.* – 2021. – Vol. 51. –№ 2. – P. 131-148.
 87. Evans W.E., McLeod H.L. Pharmacogenomics—drug disposition, drug targets, and side effects // *N Engl J Med.* –2003. –Vol. 348. –№ 6. –P. 538–549.
 88. Fedorenko O.Y., Loonen A.J., Vyalova N.M., Boiko A.S., Pozhidaev I.V., Osmanova D.Z., Bokhan N.A., Ivanov M.V., Freidin M.B., Ivanova S.A. Hyperprolactinemia and CYP2D6, DRD2, HTR2C genes polymorphism in patients with schizophrenia // *PhysiolPharmacol.* – 2017. –Vol. 21. –№ 1. –P. 25–33.

89. Fedorenko O.Yu., Paderina D.Z., Loonen A.J.M., Pozhidaev I.V., Boiko A.S., Kornetova E.G., Bokhan N.A., Wilffert B., Ivanova S.A. Association of ANKK1 polymorphism with antipsychotic-induced hyperprolactinemia // *Hum Psychopharmacol.* – 2020. – Vol. 35. – № 4. – P. e2737.
90. Filip M., Bader M. Overview on 5-HT receptors and their role in physiology and pathology of the central nervous system // *Pharmacol Rep.* – 2009. – Vol. 61. – P. 761–777.
91. Fitzgerald P., Dinan T.G. Prolactin and dopamine: what is the connection? A review article // *J Psychopharmacol.* – 2008. – Vol. 22. – № 2. – P. 12–9.
92. Fojtikova M., Cerna M., Cejkova P., Ruzickova S., Dostal C. Extrapituitary prolactin promoter polymorphism in Czech patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis // *Ann Rheum Dis.* – 2007. – Vol. 66. – № 5. – P. 706–707.
93. Freedman R. Schizophrenia // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349. – № 18. – P. 1738–1749.
94. Freeman M.E., Kanyicska B., Lerant A., Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion // *Physiol Rev.* – 2000. – Vol. 80. – № 4. – P. 1523–1531.
95. Frighi V., Stephenson M.T., Morovat A., Jolley I.E., Trivella M., Dudley C.A., Anand E., White S.J., Hammond C.V., Hockney R.A., Barrow B., Shakir R., Goodwin G.M. Safety of antipsychotics in people with intellectual disability // *The British Journal of Psychiatry.* – 2011. – Vol. 199. – P. 289–295.
96. Gallego J.A., Nielsen J., De Hert M., Kane J.M., Correll C.U. Safety and tolerability of antipsychotic polypharmacy // *Expert Opin Drug Saf.* – 2012. – Vol. 11. – № 4. – P. 527–542.
97. Gassó P., Mas S., Bernardo M., Álvarez S., Parellada E., Lafuente A. A common variant in DRD3 gene is associated with risperidone-induced extrapyramidal symptoms // *Pharmacogenomics J.* – 2009. – Vol. 9. – P. 404–410.
98. Gassó P., Mas S., Bioque M., Cabrera B., Lobo A., González-Pinto A., Díaz-Caneja C.M., Corripio I., Vieta E., Castro-Fornieles J., Sarró S., Mané A.,

- Sanjuan J., Llerena A., Lafuente A., Saiz-Ruiz J., Bernardo M., PEPs Group. Impact of NTRK2, DRD2 and ACE polymorphisms on prolactin levels in antipsychotic-treated patients with first-episode psychosis // *J Psychopharmacol.* –2018. –Vol. 32. –№ 6. –P. 702–710.
99. Gault J.M., Nussbaum A.M. Review of serum prolactin levels as an antipsychotic-response biomarker // *Open Access J Trans Med Res.* –2018. –Vol. 2. –№ 3. –P. 84–91.
 100. Giordano G.M., Brando F., Pezzella P., De Angelis M., Mucci A., Galderisi S. Factors influencing the outcome of integrated therapy approach in schizophrenia: A narrative review of the literature // *Front. Psychiatry.* –2022. – Vol. 13. – P. 970210.
 101. Glocker C., Grohmann R., Engel R., Seifert J., Bleich S., Stübner S., Toto S., Schüle C. Galactorrhea during antipsychotic treatment: results from AMSP, a drug surveillance program, between 1993 and 2015 // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* –2021. Epub ahead of print.
 102. Godlewska B., Olajosy-Hilkesberger L., Ciwoniuk M., Olajosy M., Marmurowska-Michałowska H., Limon J., Landowski J. Olanzapine-induced weight gain is associated with the –759C/T and –697G/C polymorphisms of the HTR2C gene // *Pharmacogenomics J.* –2009. –Vol. 9. –P. 234–241.
 103. González-Rodríguez A., Labad J., Seeman M.V. Antipsychotic-induced Hyperprolactinemia in aging populations: Prevalence, implications, prevention and management // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* –2020. –Vol. 101:109941.
 104. González-Rodríguez A., Monreal J.A., Seeman M.V. The Effect of Menopause on Antipsychotic Response // *Brain Sci.* –2022. – Vol. 12. – № 10. – P. 1342.
 105. Gragnoli C., Reeves G., Reazer J., Postolache T.T. Dopamine–prolactin pathway potentially contributes to the schizophrenia and type 2 diabetes comorbidity // *Transl Psychiatry.* –2016. –Vol. 6. –P.e785.
 106. Grattan D.R. 60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: The hypothalamo–prolactin axis // *J. Endocrinol.* –2015. –Vol. 226. –P.101–122.

107. Grymek K., Jukasiewicz S., Faron-Gyrecka A., Tworzydło M., Polit A., Dziędzicka-Wasylewska M. Role of silent polymorphisms within the dopamine D1 receptor associated with schizophrenia on D1-D2 receptor heterodimerization // *Pharmacol Rep.* – 2009. – Vol. 61. – № 6. – P. 1024–33.
108. Guimaraes A.P., Schmitz M., Polanczyk G.V., Zeni C., Genro J., Roman T., Rohde L.A., Hutz M.H. Further evidence for the association between attention deficit/hyperactivity disorder and the serotonin receptor 1B gene // *J Neural Transm.* – 2009. – Vol. 116. – № 12. – P. 1675–1680.
109. Gunes A. Pharmacogenetics and antipsychotic treatment in schizophrenia with special focus on adverse drug reactions. *Acta Universitatis Upsaliensis. Digital comprehensive summaries of Uppsala dissertations from the faculty of medicine* 335. – 2008. – P. 57.
110. Gunes A., Melkersson K.I., Scordo M.G., Dahl M.L. Association between HTR2C and HTR2A polymorphisms and metabolic abnormalities in patients treated with olanzapine or clozapine // *J Clin Psychopharmacol.* – 2009. – Vol. 29. – № 1. – P. 65–68.
111. Gunes A., Scordo M.G., Jaanson P., Dahl M.L. Serotonin and dopamine receptor gene polymorphisms and the risk of extrapyramidal side effects in perphenazine-treated schizophrenic patients // *Psychopharmacology (Berl).* – 2007. – Vol. 190. – P. 479–484.
112. Haddad P.M., Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management // *Drugs.* – 2004. – Vol. 64. – № 20. – P. 2291–2314.
113. Hakulinen C., Jokela M., Hintsanen M., Merjonen P., Pulkki-Raback L., Seppälä I., Lyytikäinen L.P., Lehtimäki T., Kahonen M., Viikari J., Raitakari O.T., Keltikangas-Järvinen L. Serotonin receptor 1B genotype and hostility, anger and aggressive behavior through the lifespan: the young Finns study // *J Behav Med.* – 2013. – Vol. 36. – № 6. – P. 583–590.
114. Halbreich U., Kahn L.S. Hyperprolactinemia and schizophrenia: mechanisms and clinical aspects // *J Psychiatr Pract.* – 2003. – Vol. 9. – № 5. – P. 344–353.

115. Halbreich U., Kinon B.J., Gilmore J.A., Kahn L.S. Elevated prolactin levels in patients with schizophrenia: mechanisms and related adverse effects // *Psychoneuroendocrinology*. –2003. –Vol. 28. –№ 1. –P. 53–67.
116. Hall H., Sedvall G., Magnusson O., Kopp J., Halldin C., Farde L. Distribution of D1– and D2–dopamine receptors, and dopamine and its metabolites in the human brain // *Neuropsychopharmacology*. –1994. –Vol. 11. –P. 245–256.
117. Halldorsdottir T., Binder E.B. Gene × Environment interactions: From molecular mechanisms to behavior // *Annu. Rev. Psychol.* –2017. –Vol. 68. –P. 215–241.
118. Hanninen K., Katila H., Kampman O., Anttila S., Illi A., Rontu R., Mattila K.M., Hietala J., Hurme M., Leinonen E., Lehtimäki T. Association between the C957T polymorphism of the dopamine D2 receptor gene and schizophrenia // *Neurosci Lett*. –2006. –Vol.407. –P.195–198.
119. Hany M., Rehman B., Azhar Y., Chapman J. Schizophrenia // In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. –2020.
120. Hauge X.Y., Grandy D.K., Eubanks J.H., Evans G.A., Civelli O., Litt M. Detection and characterization of additional DNA polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene // *Genomics*. –1991. –Vol. 10. –P. 527–530.
121. He S., Yu W.J., Wang X., Zhang L., Zhao N., Li G., Shen Y.F., Li H. Risk factors of hyperprolactinemia induced by risperidone and olanzapine and their correlations with plasma glucose and lipids // *Gen Psychiatr.* –2020. – 33(4):e100206.
122. Herceg M., Puljić K., Jambrošić Sakoman A., Sušac J., Todorčić Laidlaw I., Herceg D., Sisek-Šprem M. Correlation between Prolactin and Symptom Profile in Acute Admitted Women with Recurrent Schizophrenia // *Psychiatr Danub.* – 2020. –Vol. 32. –P. 367-372.
123. Hill M.J., Reynolds G.P. Functional consequences of two HTR2C polymorphisms associated with antipsychotic–induced weight gain // *Pharmacogenomics*. – 2011. – Vol. 12 – P. 727–734.

124. Holt R. Medical causes and consequences of hyperprolactinaemia. A context for psychiatrists // *Journal of Psychopharmacology*. –2008. – Vol. 22. –№ 2. –P.28–37.
125. Holt R.I., Peveler R.C. Antipsychotics and hyperprolactinaemia: mechanisms, consequences and management // *Clin Endocrinol (Oxf)*. –2011. –Vol. 74. –№ 2. –P.141–147.
126. Homberg J.R., Olivier J.D., VandenBroeke M., Youn J, Ellenbroek A.K., Karel P., Shan L., van Boxtel R., Ooms S., Balemans M., Langedijk J., Muller M., Vriend G., Cools A.R., Cuppen E., Ellenbroek B.A. The role of the dopamine D1 receptor in social cognition: studies using a novel genetic rat model // *Dis Model Mech*. –2016. –Vol.9. –P.1147–1158.
127. Houston J., Dharia S., Bishop J.R., Ellingrod V.L., Fijal B., Jacobson J.G., Hoffmann V.P. Association of DRD2 and ANKK1 polymorphisms with prolactin increase in olanzapine-treated women // *Psychiatry Res*. –2011. –Vol.187. –P. 74–79.
128. Houston J.P., Kohler J., Bishop J.R., Ellingrod V.L., Ostbye K.M., Zhao F., Conley R.R., Poole Hoffmann V., Fijal B.A. Pharmacogenomic associations with weight gain in olanzapine treatment of patients without schizophrenia // *J Clin Psychiatry*. –2012. –Vol. 73. –№ 8. –P.1077–1086.
129. Howes O.D., McCutcheon R., Owen M.J., Murray R.M. The Role of Genes, Stress, and Dopamine in the Development of Schizophrenia // *Biol Psychiatry*. – 2017. –Vol. 81. –№ 1. –P. 9–20.
130. Hrgovčić A. The association between 5-HT1B serotonin receptor gene polymorphism and acute extrapyramidal side effects in haloperidol-treated patients with schizophrenia // Diploma thesis, Faculty of Science, Department of Biology. – 2015.
131. Hsieh C.J., Chen Y.C., Lai M.S., Hong C.J., Chien K.L. Genetic variability in serotonin receptor and transporter genes may influence risk for tardive dyskinesia in chronic schizophrenia // *Psychiatry Res*. – 2011. – Vol. 188. –№ 1. – P. 175–176.

132. Huang Y.Y., Battistuzzi C., Oquendo M.A., Harkavy-Friedman J., Greenhill L., Zalsman G., Brodsky B., Arango V., Brent D.A., Mann J.J. Human 5-HT_{1A} receptor C(–1019)G polymorphism and psychopathology // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2004. – Vol. 7. – P. 441–451.
133. Hwang R., Zai C., Tiwari A., Müller D.J., Arranz M.J., Morris A.G., McKenna P.J., Munro J., Potkin S.G., Lieberman J.A., Meltzer H.Y., Kennedy J.L. Effect of dopamine D₃ receptor gene polymorphisms and clozapine treatment response: exploratory analysis of nine polymorphisms and meta-analysis of the Ser9Gly variant // *Pharmacogenomics J.* – 2010. – Vol. 10. – № 3. – P.200-18.
134. Ivanova S.A., Osmanova D.Z., Freidin M.B., Fedorenko O.Yu., Boiko A.S., Pozhidaev I.V., Semke A.V., Bokhan N.A., Agarkov A.A., Wilffert B., Loonen A.J.M. Identification of 5-hydroxytryptamine receptor gene polymorphisms modulating hyperprolactinaemia in antipsychotic drug-treated patients with schizophrenia // *World Journal of Biological Psychiatry.* – 2017. – Vol. 18. –№ 3. –P. 239-246.
135. Jauhar S., Johnstone M., McKenna P.J. Schizophrenia // *Lancet.* –2022. – Vol. 399(10323). – P. 473-486.
136. Jeanneteau F., Funalot B., Jankovic J., Deng H., Lagarde J.P., Lucotte G., Sokoloff P. A functional variant of the dopamine D₃ receptor is associated with risk and age-at-onset of essential tremor // *Proc Natl Acad Sci USA.* –2006. – Vol. 103. –№ 28. –P. 10753–10758.
137. Johnsen E., Kroken R., Løberg E., Kjelby E., Jørgensen H. Sexual Dysfunction and Hyperprolactinemia in Male, Psychotic Inpatients: A Cross-Sectional Study // *Advances in Urology.* – 2011. – Vol.6. – P.2–8.
138. Jones P.B. Adult mental health disorders and their age at onset // *Br J Psychiatry.* –2013. –Vol. 54. –P. 5–10.
139. Jonsson E.G., Burgert E., Crocq M.A., Gustavsson J.P., Forslund K., Mattila-Evenden M., Rylander G., Flyckt L.K., Bjerkenstedt L., Wiesel F.A., Asberg M., Bergman H. Association study between dopamine D₃ receptor gene variant and

- personality traits // *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* –2003. –Vol. 117B. –P. 61–65.
140. Jönsson E.G., Nöthen M.M., Grünhage F., Farde L., Nakashima Y., Propping P., Sedvall G.C. Polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene and their relationships to striatal dopamine receptor density of healthy volunteers // *Mol Psychiatry.* –1999. – Vol. 4. – № 3. – P.290-6.
 141. Jorgensen H.S. Studies on the neuroendocrine role of serotonin // *Dan. Med. Bull.* – 2007. – Vol. 54. – P. 266–288.
 142. Joyce J.N. Dopamine D3 receptor as a therapeutic target for antipsychotic and antiparkinsonian drugs // *Pharmacol Ther.* –2001. – Vol. 90(2-3). – P.231-59.
 143. Kahn R.S., Sommer I.E., Murray R.M., Meyer–Lindenberg A., Weinberger D.R., Cannon T.D., O'Donovan M., Correll C.U., Kane J.M., van Os J., Insel T.R. Schizophrenia // *Nat. Rev. Dis. Prim.* –2015. –Vol. 1. –P. 15067.
 144. Kalow W. Pharmacogenomics: historical perspective and current status // *Methods Mol Biol.* –2005. –Vol. 311. –P.3–15.
 145. Kao W.T., Yang M.C., Lung F.W. Association between HTR1B alleles and suicidal ideation in individuals with major depressive disorder // *Neurosci Lett.* – 2017. –Vol.638. –P.204–210.
 146. Kapur S., Remington G. Serotonin–dopamine interaction and its relevance to schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* –1996. –Vol.153. –P. 466–476.
 147. Kapur S., Zipursky R., Jones C., Remington G., Houle S. Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double–blind PET study of first–episode schizophrenia // *Am J Psychiatry.* –2000. –Vol.157. – P. 514–520.
 148. Kelly D.L., Wehring H.J., Earl A.K., Sullivan K.M., Dickerson F.B., Feldman S., McMahon R.P., Buchanan R.W., Warfel D., Keller W.R., Fischer B.A., Shim J.C. Treating symptomatic hyperprolactinemia in women with schizophrenia: presentation of the ongoing DAAMSEL clinical trial (Dopamine partial Agonist, Aripiprazole, for the Management of Symptomatic ELevated prolactin) // *BMC Psychiatry.* –2013. –Vol.13. –P. 214.

149. Khavari B., Cairns M.J. Epigenomic Dysregulation in Schizophrenia: In Search of Disease Etiology and Biomarkers // *Cells*. –2020. –Vol.9. –№ 8. –P. 1837.
150. Kidd K.K., Morar B., Castiglione C.M., Zhao H., Pakstis A.J., Speed W.C., Bonne–Tamir B., Lu R.B., Goldman D., Lee C., Nam Y.S., Grandy D.K., Jenkins T., Kidd J.R. A global survey of haplotype frequencies and linkage disequilibrium at the DRD2 locus // *Hum Genet*. –1998. –Vol. 103. –P. 211–227.
151. King M.V., Marsden C.A., Fone K.C. A role for the 5-HT_{1A}, 5-HT₄ and 5-HT₆ receptors in learning and memory // *Trends Pharmacol Sci*. – 2008. – Vol. 29. – P. 482– 492.
152. Kinon B.J., Gilmore J.A., Liu H., Halbreich U.M. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medications or risperidone // *Psychoneuroendocrinology*. –2003. – Vol. 28. –№ 2. –P. 55–68.
153. Kishi T., Okochi T., Tsunoka T., Okumura T., Kitajima T., Kawashima K., Yamanouchi Y., Kinoshita Y., Naitoh H., Inada T., Kunugi H., Kato T., Yoshikawa T., Ujike H., Ozaki N., Iwata N. Serotonin 1A receptor gene, schizophrenia and bipolar disorder: an association study and meta–analysis // *Psychiatry Res*. – 2011. – Vol. 185. – P. 20–26.
154. Kishi T., Yoshimura R., Fukuo Y., Okochi T., Matsunaga S., Umene–Nakano W., Nakamura J., Serretti A., Correll C.U., Kane J.M., Iwata N. The serotonin 1A receptor gene confer susceptibility to mood disorders: results from an extended meta–analysis of patients with major depression and bipolar disorder // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. – 2013. – Vol. 263. – P. 105–118.
155. Kishimoto T., De Hert M., Carlson H.E., Manu P., Correll C.U. Osteoporosis and fracture risk in people with schizophrenia // *Curr Opin Psychiatry*. –2012. –Vol. 25. –№ 5. –P. 415–429.
156. Kossiakoff A.A. The structural basis for biological signaling, regulation, and specificity in the growth hormone–prolactin system of hormones and receptors // *Adv. Protein Chem*. –2004. –Vol. 68. –P. 147–169.

157. Krysiak R., Kedzia A., Okopien B. Unfavorable effects of hyperprolactinemia in autoimmune endocrine disorders // *Neuro Endocrinol Lett.* –2012. –Vol. 33. –№ 3. –P. 298–300.
158. Kuhn K.U., Quednow B.B., Bagli M., Meyer K., Feuchtl A., Westheide J., Frahnert C., Maier W., Rao M.L. Allelic variants of the serotonin(2C) receptor and neuroendocrinological responses to the serotonin(2C) receptor agonist m-chlorophenylpiperazine in healthy male volunteers // *Pharmacopsychiatry.* –2002. –Vol. 35. –P. 226–320.
159. Kumar A., Kearney A. The use of pharmacogenetic testing in psychiatry // *J Am Assoc Nurse Pract.* –2021. –Vol. 33. –№ 11. – P. 849-851.
160. Laika B., Leucht S., Heres S., Schneider H., Steimer W. Pharmacogenetics and olanzapine treatment: CYP1A2*1F and serotonergic polymorphisms influence therapeutic outcome // *Pharmacogenomics J.* –2010. –Vol. 10. – P.20-29.
161. Lally J., MacCabe J.H. Antipsychotic medication in schizophrenia: a review // *British Medical Bulletin.* –2015. –Vol. 114. –P.169–179.
162. Lane H.Y., Lee C.C., Chang Y.C., Lu C.T., Huang C.H., Chang W.H. Effects of dopamine D2 receptor Ser311Cys polymorphism and clinical factors on risperidone efficacy for positive and negative symptoms and social function // *Int J Neuropsychopharmacol.* –2004. –Vol. 7. –P. 461–470.
163. Lawford B.R., Barnes M., Swagell C.D., Connor J.P., Burton S.C., Heslop K., Voisey J., Morris C.P., Nyst P., Noble E.P., Young R.M. DRD2/ANKK1 Taq1A (rs 1800497 C>T) genotypes are associated with susceptibility to second generation antipsychotic-induced akathisia // *Schizophr. Bull.* –2013. –Vol. 39. – № 4. –P. 848–856.
164. Lawford B.R., Young R.M., Swagell C.D., Barnes M., Burton S.C., Ward W.K., Heslop K.R., Shadforth S., van Daal A., Morris C.P. The C/C genotype of the C957T polymorphism of the dopamine D2 receptor is associated with schizophrenia // *Schizophr Res.* –2005. –Vol. 73. –№ 1. –P. 31–37.
165. Lee Y.C., Raychaudhuri S., Cui J., De Vivo I., Ding B., Alfredsson L., Padyukov L., Costenbader K.H., Seielstad M., Graham R.R., Klareskog L., Gregersen P.K.,

- Plenge R.M., Karlson E.W. Investigation of the PRL –1149 G/T polymorphism and rheumatoid arthritis susceptibility // *Arthritis Rheum.* –2009. –Vol. 60. –P. 1250–1254.
166. Lemonde S., Du L., Bakish D., Hrdina P., Albert P.R. Association of the C(–1019)G 5-HT1A functional promoter polymorphism with antidepressant response // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2004. – Vol. 7. – P. 501–506.
 167. Lemonde S., Turecki G., Bakish D., Du L., Hrdina P.D., Bown C.D., Sequeira A., Kushwaha N., Morris S.J., Basak A., Ou X.M., Albert P.R. Impaired repression at a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism associated with major depression and suicide // *J Neurosci.* – 2003. – Vol. 23. – P. 8788–8799.
 168. Lerer B., Segman R.H., Fangerau H., Daly A.K., Basile V.S., Cavallaro R., Aschauer H.N., McCreddie R.G., Ohlraun S., Ferrier N., Masellis M., Verga M., Scharfetter J., Rietschel M., Lovlie R., Levy U.H., Meltzer H.Y., Kennedy J.L., Steen V.M., Macciardi F. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia. Combined analysis of 780 patients supports association with dopamine D3 receptor gene Ser9Gly polymorphism // *Neuropsychopharmacology.* –2002. – Vol. 27. –P. 105–119.
 169. Lerer B., Segman R.H., Tan E.C., Basile V.S., Cavallaro R., Aschauer H.N., Strous R., Chong S.A., Heresco-Levy U., Verga M., Scharfetter J., Meltzer H.Y., Kennedy J.L., Macciardi F. 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 // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2005. – Vol. 8. – P. 411–425.
 170. Leucht S., Huhn M., Davis J.M. Should 'typical', first-generation antipsychotics no longer be generally used in the treatment of schizophrenia? // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* – 2021. – Vol. 271(8). – P. 1411-1413.
 171. Li B.Y., Yang Y.M., Liu Y., Sun J., Ye Y., Liu X.N., Liu H.X., Sun Z.Q., Li M., Cui J., Sun D.J., Gao Y.H. Prolactin rs1341239 T allele may have protective role against the brick tea type skeletal fluorosis // *PLoS One.* –2017. –Vol. 12. –№ 2. – P.e0171011.

172. Lieberman J.A., First M.B. Psychotic Disorders // N. Engl. J. Med. – 2018. – Vol. 379. –P. 270–280.
173. Lim S.W., Ha J., Shin D.W., Woo H.Y., Kim K.H. Associations between the serotonin-1A receptor C(–1019)G polymorphism and disordered eating symptoms in female adolescents // J Neural Transm (Vienna). – 2010. – Vol. 117. – P. 773–779.
174. Loonen A. J. M., Ivanova S. A. Role of 5-HT_{2C} receptors in dyskinesia // International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. – 2016. – Vol. 8. – Issue 1. – P. 5–10.
175. Loonen A.J., Ivanova S.A. New insights into the mechanism of drug-induced dyskinesia // CNS Spectrums. –2013. –Vol.18. –№ 1. –P.15-20.
176. Lu Z., Sun Y., Zhang Y., Chen Y., Guo L., Liao Y., Kang Z., Feng X., Yue W. Pharmacological treatment strategies for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a systematic review and network meta-analysis // Transl. Psychiatry. – 2022. – Vol.12. – № 1. – P. 267.
177. Lummis S.C. 5-HT(3) receptors // J Biol Chem. – 2012. – Vol. 287. – P. 40239–40245.
178. Martínez-Giner G., Giménez-De Llano E., Romero-Rubio D., Abad-Pérez M.J., Sánchez-Martínez V. Sexual dysfunction in people treated with long-acting injectable antipsychotics in monotherapy or polypharmacy: a naturalistic study // Int J Ment Health Nurs. –2022.
179. Mattison Faye A.C., Mattison D.R. Sex differences in drug development // Blickpunkt DER MANN. – 2008. – Vol. 6. – P. 21-25.
180. McCutcheon R.A., Reis Marques T., Howes O.D. Schizophrenia-An Overview // JAMA Psychiatry. –2020. – Vol.77(2). – P. 201-210.
181. McDonald C., Murphy K.C. The new genetics of schizophrenia // Psychiatr Clin North Am. –2003. –Vol. 26. –№ 1. –P. 41–63.
182. Meaney A.M., O’Keane V. Prolactin and schizophrenia: clinical consequences of hyperprolactinaemia // Life Sci. –2002. – Vol.71. –№ 9. – P. 979–92.

183. Melkersson K. Differences in prolactin elevation and related symptoms of atypical antipsychotics in schizophrenic patients // J Clin Psychiatry. –2005. – Vol. 66. –№ 6. –P. 761–767.
184. Mellai M., Giordano M., D'Alfonso S., Marchini M., Scorza R., Giovanna Danieli M., Leone M., Ferro I., Liguori M., Trojano M., Ballerini C., Massacesi L., Cannoni S., Bompreszi R., Momigliano–Richiardi P. Prolactin and prolactin receptor gene polymorphisms in multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus // Hum Immunol. –2003. –Vol. 64. –№ 2. –P. 274–284.
185. Melmed S., Casanueva F.F., Hoffman A.R., Kleinberg D.L., Montori V.M., Schlechte J.A., Wass J.A., Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline // J Clin Endocrinol Metab. –2011. –Vol. 96. –№ 2. –P. 273–288.
186. Meltzer H.Y. Treatment of the neuroleptic–nonresponsive schizophrenic patient // Schizophr Bull. –1992. –Vol.18. –P.515–542.
187. Menendez G.L., Diez Hernandez A., Ciriza de los Rios C., Delgado Gomez M., Orejas Garcia A., Fernandez Erales A.L., Gonzalez Mateo C., Fernandez Fernandez M. Macroprolactin as etiology of hyperprolactinemia. Method for detection and clinical characterization of the entity in 39 patients // Rev Clin Esp. –2003. –Vol. 203. –P. 459 – 464.
188. Mi H., Thomas P.D., Ring H.Z., Jiang R., Sangkuhl K., Klein T.E., Altman R.B. PharmGKB summary: dopamine receptor D2 // Pharmacogenet Genomics. – 2011. –Vol. 21. –№ 6. –P. 350–356.
189. Mihara K., Kondo T., Suzuki A., Yasui N., Nagashima U., Ono S, Otani K., Kaneko S. Prolactin response to nemonapride, a selective antagonist for D2 like dopamine receptors, in schizophrenic patients in relation to Taq1A polymorphism of DRD2 gene // Psychopharmacology (Berl). –2000. –Vol. 149. –P. 246–250.
190. Millan M.J. Improving the treatment of schizophrenia: Focus on serotonin 5-HT_{1A} receptors // J Pharmacol Exp Ther. – 2000. – Vol. 295. – P. 853– 861.

191. Miura I., Zhang J.P., Hagi K., Lencz T., Kane J.M., Yabe H., Malhotra A.K., Correll C.U. Variants in the DRD2 locus and antipsychotic-related prolactin levels: A meta-analysis // *Psychoneuroendocrinology*. –2016. –Vol. 72. –P. 1–10.
192. Molitch M.E. Dopamine agonists and antipsychotics // *Eur J Endocrinol*. –2020. –Vol. 183. –№ 3. –P. C11-C13.
193. Montgomery J., Winterbottom E., Jessani M., Kohegyi E., Fulmer J., Seamonds B., Josiassen R.C. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenia: association with typical and atypical antipsychotic treatment // *J Clin Psychiatry*. –2004. –Vol. 65. –№ 11. –P. 1491–1498.
194. Moret C., Briley M. The possible role of 5-HT(1B/D) receptors in psychiatric disorders and their potential as a target for therapy // *Eur J Pharmacol*. – 2000. –Vol. 404(1–2). – P. 1–12.
195. Moul C., Dobson–Stone C., Brennan J., Hawes D.J., Dadds M.R. Serotonin 1B receptor gene (HTR1B) methylation as a risk factor for callous–unemotional traits in antisocial boys // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10. –№ 5. – P. e0126903.
196. Moyer R.A., Wang D., Papp A.C., Smith R.M., Duque L., Mash D.C., Sadee W. Intronic Polymorphisms Affecting Alternative Splicing of Human Dopamine D2 Receptor Are Associated with Cocaine Abuse // *Neuropsychopharmacology*. – 2011. –Vol. 36. –№ 4. –P.753–762.
197. Navarro–Zarza J.E., Muñoz–Valle J.F., Baños–Hernández C.J., Parra–Rojas I., Reyes–Castillo Z., Rangel–Villalobos H., Hernández–Bello J. PRL –1149T allele (rs1341239) is associated with decreased risk of rheumatoid arthritis in population from southern Mexico: analysis of mRNA expression and PRL serum levels // *Clin Rheumatol*. –2019. –Vol. 38. –P. 2089–2097.
198. Niall H.D., Hogan M.L., Sauer R., Rosenblum I.Y., Greenwood F.C. Sequences of pituitary and placental lactogenic and growth hormones: evolution from a primordial peptide by gene reduplication // *Proc Natl Acad Sci USA*. –1971. –Vol. 68. –P. 866–870.
199. Nowrouzi B., Kamhi R., Hu J., Kennedy J.L., Matmari M., De Luca V. Age at onset mixture analysis and systematic comparison in schizophrenia spectrum

- disorders: Is the onset heterogeneity dependent on heterogeneous diagnosis? // Schizophr Res. –2015. –Vol. 164. –P. 83–91.
200. Ögren S.O., Eriksson T.M., Elvander-Tottie E., D'Addario C., Ekström J.C., Svenningsson P., Meister B., Kehr J., Stiedl O. The role of 5-HT_{1A} receptors in learning and memory // Behav Brain Res. – 2008. – Vol. 195. – P. 54– 77.
 201. Ohno Y. Therapeutic Role of 5-HT_{1A} Receptors in The Treatment of Schizophrenia and Parkinson's Disease // CNS Neuroscience&Therapeutics. – 2011. – Vol. 17. –№ 1. – P. 58–65.
 202. Ohno Y., Shimizu S., Imaki J., Ishihara S., Sofue N., Sasa M., Kawai Y. Evaluation of the antibradykinetic actions of 5-HT_{1A} agonists using the mouse pole test // Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat. – 2008. – Vol. 32. – P. 1302– 1307.
 203. Opgen-Rhein C., Brandl E.J., Müller D.J., Neuhaus A.H., Tiwari A.K., Sander T., Dettling M. Association of HTR2C, but not LEP or INSIG2, genes with antipsychotic-induced weight gain in a German sample // Pharmacogenomics. – 2010. – Vol. 11. –№ 6. – P. 773–780.
 204. Opmeer E.M., KorteKaas R., Aleman A. Depression and the role of genes involved in dopamine metabolism and signaling // Prog Neurobiol. –2010. –Vol. 92. –P. 112–133.
 205. Ortiz A.E., Gassó P., Mas S., Falcon C., Bargalló N., Lafuente A., Lázaro L. Association between genetic variants of serotonergic and glutamatergic pathways and the concentration of neurometabolites of the anterior cingulate cortex in paediatric patients with obsessive-compulsive disorder // World J Biol Psychiatry. –2016. –Vol. 17. –№ 5. –P.394–404.
 206. Ota V.K., Spíndola L.N., Gadelha A., dos Santos Filho A.F., Santoro M.L., Christofolini D.M., Bellucco F.T., Ribeiro-dos-Santos Â.K., Santos S., Mari Jde J., Melaragno M.I., Bressan R.A., Smith Mde A., Belangero S.I. DRD1 rs4532 polymorphism: a potential pharmacogenomic marker for treatment response to antipsychotic drugs // Schizophr Res. –2012. –Vol. 142. –P. 206–208.

207. Owen M.J., Sawa A., Mortensen P.B. Schizophrenia // *Lancet*. –2016. –Vol. 388. –№ 10039. –P. 86–97.
208. Owerbach D., Rutter W.J., Cooke N.E., Martial J.A., Shows T.B. The prolactin gene is located on chromosome 6 in humans // *Science*. –1981. –Vol. 212. –P. 815–816.
209. Passow S., Thurm F., Li S.C. Activating developmental reserve capacity via cognitive training or non-invasive brain stimulation: potentials for promoting fronto-parietal and hippocampal-striatal network functions in old age // *Front Aging Neurosci*. –2017. –Vol.9. –P.33.
210. Perlis R.H., Adams D.H., Fijal B., Sutton V.K., Farden M., Breier A., Houston J.P. Genetic association study of treatment response with olanzapine/fluoxetine combination or lamotrigine in bipolar I depression // *J Clin Psychiatry*. –2010. –Vol. 71. –№ 5. –P. 599-605.
211. 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. –Vol. 28. –№ 5. –P. 421–453.
212. Pozhidaev I.V., Alifirova V.M., Freidin M.B., Zhukova I.A., Fedorenko O.Y., Osmanova D.Z., Mironova Y.S., Wilffert B., Ivanova S.A., Loonen A. Dopamine receptors genes polymorphisms in Parkinson patients with levodopa-induced dyskinesia // Abstract from 30th ECNP Congress. – 2017.
213. Prata D.P., Costa-Neves B., Cosme G., Vassos E. Unravelling the genetic basis of schizophrenia and bipolar disorder with GWAS: A systematic review // *J. Psychiatr. Res*. –2019. –Vol. 114. –P. 178–207.
214. Puig M., Gener T. Serotonin modulation of prefronto-hippocampal rhythms in health and disease // *ACS Chem. Neurosci*. –2015. –Vol. 6. –P. 1017–1025.
215. Rammes G., Eisensamer B., Ferrari U., Shapa M., Gimpl G., Gilling K., Parsons C., Riering K., Hapfelmeier G., Bondy B., Zieglgänsberger W., Holsboer F., Rupprecht R. Antipsychotic drugs antagonize human serotonin type 3 receptor currents in a noncompetitive manner // *Mol Psychiatry*. – 2004. – Vol. 9. – P. 846–858, 818.

216. Rampino A., Marakhovskaia A., Soares-Silva T., Torretta S., Veneziani F., Beaulieu J.M. Antipsychotic Drug Responsiveness and Dopamine Receptor Signaling; Old Players and New Prospects // *Front Psychiatry*. –2019. –Vol. 9. – P. 702.
217. Rastrelli G., Corona G., Maggi M. The role of prolactin in andrology: What is new? // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2015. –Vol. 16. –P. 233–248.
218. Reavill C., Kettle A., Holland V., Riley G., Blackburn T.P. Attenuation of haloperidol-induced catalepsy by a 5-HT_{2C} receptor antagonist // *Br J Pharmacol.* – 1999. – Vol. 126. –№ 3. – P. 572–574.
219. Reynolds G.P. Pharmacogenetic aspects of antipsychotic drug-induced weight gain – a critical review // *Clin Psychopharmacol Neurosci.* – 2012. – Vol. 10. – P. 71–77.
220. Reynolds G.P., Kirk S.L. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment—pharmacological mechanisms // *Pharmacol Ther.* – 2010. – Vol. 125. – P. 169–79.
221. Reynolds G.P., McGowan O.O., Dalton C.F. Pharmacogenomics in psychiatry: the relevance of receptor and transporter polymorphisms // *Br J Clin Pharmacol.* – 2014. – Vol. 77. –№ 4. – P. 654–672.
222. Reynolds G.P., Yao Z., Zhang X., Sun J., Zhang Z. Pharmacogenetics of treatment in first-episode schizophrenia: D₃ and 5-HT_{2C} receptor polymorphisms separately associate with positive and negative symptom response // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2005. – Vol. 15. – № 2. – P.143–51.
223. Richetto J., Meyer U. Epigenetic Modifications in Schizophrenia and Related Disorders: Molecular Scars of Environmental Exposures and Source of Phenotypic Variability // *Biol Psychiatry*. –2021. – Vol. 89. –№ 3. – P. 215-226.
224. Riecher Rössler A., Rybakowski J.K., Pflueger M.O., Beyrau R., Kahn R.S., Malik P., Fleischhacker W.W. Hyperprolactinemia in antipsychotic naive patients with first episode psychosis // *Psychological Medicine*. – 2013 – Vol.6. – P.112.

225. Rybakowski J.K., Dmitrzak–Weglarz M., Kapelski P., Hauser J. Functional – 1149 g/t polymorphism of the prolactin gene in schizophrenia // *Neuropsychobiology*. –2012. –Vol. 65. –№ 1. –P.41–44.
226. Samperi I., Lithgow K., Karavitaki N. Hyperprolactinemia. Review // *J. Clin. Med.* –2019. –Vol. 8. –P. 2203.
227. Sarkar G., Kapelner S., Grandy D.K., Marchionni M., Civelli O., Sobell J., Heston L., Sommer S.S. Direct sequencing of the dopamine D2 receptor (DRD2) in schizophrenics reveals three polymorphisms but no structural change in the receptor // *Genomics*. –1991. –Vol. 11. –P. 8–14.
228. Saunders H., Harris D., Chirilă R.M. Pharmacogenomics: introduction and use in clinical practice // *Rom J Intern Med*. –2020. –Vol. 58. –№ 2. –P.69-74.
229. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics C. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci // *Nature*. –2014. –Vol. 511. –№ 7510. –P. 421–427.
230. Seeman P. Atypical antipsychotics: mechanism of action // *Can J Psychiatry*. – 2002. –Vol. 47. –№ 1. –P. 27–38.
231. Seeman P. Dopamine receptors and the dopamine hypothesis of schizophrenia // *Synapse*. –1987. –Vol. 1. –№ 2. –P. 133–152.
232. Seeman P., Ohara K., Ulpian C., Seeman M.V., Jellinger K., Van Tol H.H., Niznik H.B. Schizophrenia: normal sequence in the dopamine D2 receptor region that couples to G-proteins. DNA polymorphisms in D2 // *Neuropsychopharmacology*. –1993. –Vol. 8. –P.137–142.
233. Segman R.H., Heresco–Levy U., Finkel B., Inbar R., Neeman T., Schlafman M., Dorevitch A., Yakir A., Lerner A., Goltser T., Shelevoy A., Lerer B. Association between the serotonin 2C receptor gene and tardive dyskinesia in chronic schizophrenia: additive contribution of 5-HT_{2C}ser and DRD3gly alleles to susceptibility // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2000. – Vol. 152. –№ 4. – P. 408–413.
234. Sinha Y.N. Structural variants of prolactin: occurrence and physiological significance // *Endocr Rev*. –1995. –Vol. 16. –P. 354–369.

235. Smith S., Wheeler M.J., Murray R., O'Keane V. The effects of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia on the hypothalamic–pituitary–gonadal axis // *J Clin Psychopharmacol.* –2002. –Vol. 22. –№ 2. –P. 109–114.
236. Sokoloff P., Leriche L., Diaz J., Louvel J., Pumain R. Direct and indirect interactions of the dopamine D₃ receptor with glutamate pathways: implications for the treatment of schizophrenia // *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* – 2013. – Vol. 386. – № 2. – P.107-24.
237. Soria-Chacartegui P., Villapalos-García G., Zubiaur P., Abad-Santos F., Koller D. Genetic Polymorphisms Associated With the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Adverse Effects of Olanzapine, Aripiprazole and Risperidone // *Front Pharmacol.* –2021. –Vol. 12. –P. 711940.
238. Stephan K.E., Friston K.J., Frith C.D. Dysconnection in schizophrenia: From abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring // *Schizophr. Bull.* – 2009. –Vol. 35. –P.509–527.
239. Stevens A., Ray D.W., Worthington J., Davis J.R. Polymorphisms of the human prolactin gene—implications for production of lymphocyte prolactin and systemic lupus erythematosus // *Lupus.* –2001. –Vol. 10. –№ 10. –P. 676–683.
240. Stojkovic M., Radmanovic B., Jovanovic M., Janjic V., Muric N., Ristic D.I. Risperidone Induced Hyperprolactinemia: From Basic to Clinical Studies // *Front. Psychiatry.* –2022. – Vol. 13. – P. 874705.
241. Stone J.M., Davis J.M., Leucht S., Pilowsky L.S. Cortical dopamine D2/D3 receptors are a common site of action for antipsychotic drugs—an original patient data meta-analysis of the SPECT and PET in vivo receptor imaging literature // *Schizophr Bull.* –2009. –Vol. 35. –№ 4. –P.789–797.
242. Sullivan P.F., Daly M.J., O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications // *Nat. Rev. Genet.* –2012. – Vol. 13. –P. 537–551.
243. Sullivan P.F., Kendler K.S., Neale M.C. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 60. –№ 12. – P. 1187–1192.

244. Suzuki Y., Sugai T., Fukui N., Watanabe J., Ono S., Tsuneyama N., Saito M., Someya T. Differences in plasma prolactin levels in patients with schizophrenia treated on monotherapy with five second-generation antipsychotics // *Schizophr Res.* – 2013. – Vol. 145(1-3). – P. 116-9.
245. Szöke A., Pignon B., Schürhoff F. Schizophrenia risk factors in exceptional achievers: a re-analysis of a 60-year-old database // *Sci Rep.* – 2019. – Vol. 9. – P. 1294.
246. Takasuka N., White M.R., Wood C.D., Robertson W.R., Davis J.R. Dynamic changes in prolactin promoter activation in individual living lactotrophic cells // *Endocrinology.* – 1998. – Vol. 139. – P. 1361–1368.
247. Takekita Y., Fabbri C., Kato M., Koshikawa Y., Tajika A., Kinoshita T., Serretti A. HTR1A Polymorphisms and Clinical Efficacy of Antipsychotic Drug Treatment in Schizophrenia: A Meta-Analysis // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2016. – Vol. 19. – № 5. – P. 125.
248. Takekita Y., Fabbri C., Kato M., Nonen S., Sakai S., Sunada N., Koshikawa Y., Wakeno M., Okugawa G., Kinoshita T., Serretti A. HTR1A gene polymorphisms and 5-HT1A receptor partial agonist antipsychotics efficacy in schizophrenia // *J Clin Psychopharmacol.* – 2015. – Vol. 35. – P. 220–227.
249. Tandon R., Keshavan M.S., Nasrallah H.A. Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology // *Schizophr Res.* – 2008. – Vol. 102. – P. 1–18.
250. Tasaki M., Yasui-Furukori N., Yokoyama S., Shinozaki M., Sugawara N., Shimoda K. Hypoprolactinemia and hyperprolactinemia in male schizophrenia patients treated with aripiprazole and risperidone and their relationships with testosterone levels // *Neuropsychopharmacol Rep.* – 2021. – Vol. 41. – № 3. – P. 379-384.
251. Templeman L.A., Reynolds G.P., Arranz B., San L. Polymorphisms of the 5-HT2C receptor and leptin genes are associated with antipsychotic drug-induced weight gain in Caucasian subjects with a first-episode psychosis // *Pharmacogenet Genomics.* – 2005. – Vol. 15. – P. 195–200.

252. Tewksbury A., Olander A. Management of antipsychotic-induced hyperprolactinemia // *Ment Health Clin.* – 2016. –Vol. 6. –№ 4. –P. 185–190.
253. Thelma B., Srivastava V., Tiwari A.K. Genetic underpinnings of tardive dyskinesia: passing the baton to pharmacogenetics // *Pharmacogenomics.* –2008. –Vol. 9. –P. 1285–1306.
254. Tollin S. R. Use of the dopamine agonists bromocriptine and cabergoline in the management of risperidone-induced hyperprolactinemia in patients with psychotic disorders // *J Endocrinol Invest.* – 2000. – Vol. 23. –№ 11. – P. 765–700.
255. Torre D.L., Falorni A. Pharmacological causes of hyperprolactinemia // *Ther Clin Risk Manag.* –2007. –Vol. 3. –№ 5. –P.929–951.
256. Treadwell E.L., Wiley K., Word B., Melchior W., Tolleson W.H., Gopee N., Hammons G., Lyn–Cook B.D. Prolactin and Dehydroepiandrosterone Levels in Women with Systemic Lupus Erythematosus: The Role of the Extrapituitary Prolactin Promoter Polymorphism at –1149G/T // *J Immunol Res.* –2015. –Vol. 2015. –P. 435658.
257. Trifu S.C., Kohn B., Vlasie A., Patrichi B.E. Genetics of schizophrenia (Review) // *Exp Ther Med.* –2020. –Vol. 20(4). –P. 3462-3468.
258. Trott J.F., Vonderhaar B.K., Hovey R.C. Historical perspectives of prolactin and growth hormone as mammogens, lactogens and galactagogues–Agog for the future! // *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia.* –2008. –Vol. 13. –P. 3–11.
259. Truong A.T., Duez C., Belayew A., Renard A., Pictet R., Bell G.I., Martial J.A. Isolation and characterization of the human prolactin gene // *EMBO J.* –1984. – Vol. 3. –P. 429–437.
260. Undieh A.S. Pharmacology of signaling induced by dopamine D(1)–like receptor activation // *Pharmacol Ther.* –2010. –Vol. 128. –№ 1. –P.37–60.
261. Vallone D., Picetti R., Borrelli E. Structure and function of dopamine receptors // *Neurosci.Biobehav. Rev.* –2000. –Vol. 24. –P.125–132.
262. van Os J., Kapur S. Schizophrenia // *Lancet.* –2009. –Vol. 374. –P. 635–645.

263. van Os J., Kenis G., Rutten B.P.F. The environment and schizophrenia // *Nature*. –2010. –Vol. 468. –P. 203–212.
264. Varnas K., Halldin C., Hall H. Autoradiographic distribution of serotonin transporters and receptor subtypes in human brain // *Hum Brain Mapp*. – 2004. – Vol. 22. – P. 246–260.
265. Veldman E.R., Svedberg M.M., Svenningsson P., Lundberg J. Distribution and levels of 5-HT_{1B} receptors in anterior cingulate cortex of patients with bipolar disorder, major depressive disorder and schizophrenia – an autoradiography study // *European neuropsychopharmacology*. – 2017. – Vol. 27. –№ 5. – P. 504–514.
266. Williams O.O.F., Coppolino M., George S.R., Perreault M.L. Sex Differences in Dopamine Receptors and Relevance to Neuropsychiatric Disorders // *Brain*. – 2021. – Vol. 11(9). –P. 1199.
267. Wu S., Xing Q., Gao R., Li X., Gu N., Feng G., He L. Response to chlorpromazine treatment may be associated with polymorphisms of the DRD2 gene in Chinese schizophrenic patients // *Neurosci Lett*. –2005. –Vol. 376. –P.1–4.
268. Wu T.H., Lin C.H., Goh K.K., Chen C.Y., Chen C.H., Lane H.Y., Lu M.L. The Relationships Between Hyperprolactinemia, Metabolic Disturbance, and Sexual Dysfunction in Patients With Schizophrenia Under Olanzapine Treatment // *Front Pharmacol*. –2021. –Vol. 12:718800.
269. Xia X., Ding M., Xuan J.F., Xing J.X., Yao J., Wu X., Wang B.J. Functional polymorphisms and transcriptional analysis in the 5' region of the human serotonin receptor 1B gene (HTR1B) and their associations with psychiatric disorders // *BMC Psychiatry*. –2020. –Vol. 20. –№ 1. –P. 499.
270. Xu F.L., Wu X., Zhang J.J., Wang B.J., Yao J. A meta-analysis of data associating DRD4 gene polymorphisms with schizophrenia // *Neuropsychiatr Dis Treat*. –2018. –Vol. 14. –P. 153–164.
271. Xu Z., Zhang Z., Shi Y., Pu M., Yuan Y., Zhang X., Li L., Reynolds G.P. Influence and interaction of genetic polymorphisms in the serotonin system and

- life stress on antidepressant drug response // *J Psychopharmacol.* –2012. –Vol. 26. –№ 3. –P.349–359.
272. Yao J., Pan Y.Q., Ding M., Pang H., Wang B.J. Association between DRD2 (rs1799732 and rs1801028) and ANKK1 (rs1800497) polymorphisms and schizophrenia: a meta-analysis // *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* – 2015. –Vol. 168B. –№ 1. –P. 1–13.
 273. Yasui-Furukori N., Furukori H., Sugawara N., Tsuchimine S., Fujii A., Inoue Y., Kaneko S. Prolactin fluctuation over the course of a day during treatments with three atypical antipsychotics in schizophrenic patients // *Hum Psychopharmacol.* –2010. –Vol. 25. –№ 3. – P. 236-42.
 274. Yoshida K., Takeuchi H. Dose-dependent effects of antipsychotics on efficacy and adverse effects in schizophrenia // *Behav Brain Res.* –2021. –Vol. 402:113098.
 275. Young R.M., Lawford B.R., Barnes M., Burton S.C., Ritchie T., Ward W.K., Noble E.P. Prolactin levels in antipsychotic treatment of patients with schizophrenia carrying the DRD2*A1 allele // *Br J Psychiatry.* –2004. –Vol. 185. –P. 147–151.
 276. Zai C.C., De Luca V., Hwang R.W., Voineskos A., Muller D.J., Remington G., Kennedy J.L. Metaanalysis of two dopamine D2 receptor gene polymorphisms with tardive dyskinesia in schizophrenia patients // *Mol Psychiatry.* –2007. –Vol. 12. –P. 794–795.
 277. Zai C.C., Tiwari A.K., Chowdhury N.I., Brandl E.J., Shaikh S.A., Freeman N., Lieberman J.A., Meltzer H.Y., Kennedy J.L., Müller D.J. Association Study of Serotonin 3 Receptor Subunit Gene Variants in Antipsychotic-Induced Weight Gain // *Neuropsychobiology.* – 2016. – Vol. 74. – P. 169–175.
 278. Zhang F., Fan H., Xu Y., Zhang K., Huang X., Zhu Y., Sui M., Sun G., Feng K., Xu B., Zhang X., Su Z., Peng C., Liu P. Converging evidence implicates the dopamine D3 receptor gene in vulnerability to schizophrenia // *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* –2011. – Vol.156B. – № 5. – P.613-9.

279. Zhang J.P., Lencz T., Zhang R.X., Nitta M., Maayan L., John M., Robinson D.G., Fleischhacker W.W., Kahn R.S., Ophoff R.A., Kane J.M., Malhotra A.K., Correll C.U. Pharmacogenetic Associations of Antipsychotic Drug–Related Weight Gain: A Systematic Review and Meta–analysis // *Schizophr Bull.* – 2016. – Vol. 42. – № 6. – P. 1418–1437.
280. Zhang J.P., Malhotra A.K. Genetics of schizophrenia: What do we know? // *Curr Psychiatr.* –2013. –Vol. 12. –№ 3. –P. 24–33.
281. Zhang J.P., Malhotra A.K. Pharmacogenetics and antipsychotics: therapeutic efficacy and side effects prediction // *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* –2011. – Vol. 7. –№ 1. –P. 9–37.
282. Zhang Y., Bertolino A., Fazio L., Blasi G., Rampino A., Romano R., Lee M.L., Xiao T., Papp A., Wang D., Sadée W. Polymorphisms in human dopamine D2 receptor gene affect gene expression, splicing, and neuronal activity during working memory // *Proc Natl Acad Sci U S A.* –2007. – Vol. 104. –№ 51. – P. 20552-7.
283. Zhang Z.J., Zhang X.B., Sha W.W., Reynolds G.P. Association of a polymorphism in the promoter region of the serotonin 5–HT_{2C} receptor gene with tardive dyskinesia in patients with schizophrenia // *Mol Psychiatry.* – 2002. – Vol. 7. –№ 7. – P. 670–671.
284. Zhenhua W., Haizhi C., Jing L., Xiaocong F., Jianhua L., Jianjun L., Lilei L., Haiying J. Occurrence of macroprolactinemia in schizophrenia patients treated with risperidone or amisulpride // *Asia Pac Psychiatry.* –2022. – Vol. 14. –№ 1. – P. e12469.
285. Zhou W., Chang W., Yan Y., Shen L., Li W., Yi Z., Qin S. Pharmacogenetics analysis of serotonin receptor gene variants and clinical response to risperidone in Han Chinese schizophrenic patients // *Neuroscience Letters.* – 2018. – Vol. 683. – P. 202–206.
286. Zhu F., Yan C.X., Wang Q., Zhu Y.S., Zhao Y., Huang J., Zhang H.B., Gao C.G., Li S.B. An association study between dopamine D1 receptor gene polymorphisms and the risk of schizophrenia // *Brain Res.* –2011. –Vol. 1420. –P.106–113.

287. Zinger M., McFarland M., Ben-Jonathan N. Prolactin expression and secretion by human breast glandular and adipose tissue explant // J Clin Endocrinol Metab. – 2003. – Vol. 88. – № 2. – P. 689-696.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Информированное согласие пациента

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ НА ОБСЛЕДОВАНИЕ И ВЗЯТИЕ КРОВИ

Уважаемый пациент!

Генетические изменения могут быть причиной имеющихся у Вас симптомов, либо они могут увеличивать риск проявления нежелательных для Вас реакций.

Исследование образца биологического материала (крови) может помочь выявить эти изменения. В НИИ психического здоровья Томского НИМЦ проводятся фармакогенетические исследования нейролептической терапии для выявления генетических особенностей пациентов в отношении развития нежелательных побочных эффектов при лечении нейролептическими препаратами. Прежде, чем генетическое исследование будет выполнено, Ваш лечащий врач или врач-генетик должны объяснить Вам цель тестирования, его информативность, достоверность полученного результата и возможные последствия тестирования (в том числе, возможность практического использования результатов) для Вас.

Подписывая данную форму, Вы подтверждаете, что даете свое согласие на генетическое исследование добровольно, обладая достаточной информацией, и что у Вас была возможность задать все вопросы, которые могли у Вас возникнуть относительно генетического тестирования.

Подписывая данную форму, Вы подтверждаете, что даете свое согласие на взятие крови в количестве 10 мл (1 пробирка - 10 мл) из вены утром натощак, а также даете свое согласие на клиническое диагностическое интервью по шкалам PANSS (шкала позитивных и негативных синдромов), AIMS (шкала оценки аномальных непроизвольных движений), UKU.

Все личные данные, касающиеся Вас, являются конфиденциальными, и не могут быть переданы другим лицам иначе, как с Вашего ясно выраженного согласия. Вы можете отозвать свое согласие в любое время без дополнительных объяснений.

Настоящим я выражаю свое согласие на то, что следующее генетическое исследование «Фармакогенетические исследования нейрорепитической терапии» будет выполнено в НИИ психического здоровья:

мне _____

(Фамилия, имя, отчество)

(Дата рождения)

Биологический материал может быть сохранен до получения и оценки результатов, а также для выполнения других дополнительных (в том числе, научных) исследований, если это потребуется для уточнения результатов

ДА

НЕТ

Я согласен (согласна) с тем, что при необходимости врач-генетик может связаться со мной, используя контактную информацию.

ДА

НЕТ

(подпись пациента)

(дата подписи)

(Ф.И.О. врача)

(подпись врача)

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Протокол определения концентрации гормона пролактина в сыворотке крови методом твёрдофазного иммуноферментного анализа

Ход работы:

1. Добавить 25 мкл сыворотки соответствующего образца в назначенную лунку микропланшета.
2. Внести 100 мкл реагента Prolactin Biotin во все лунки.
3. Аккуратно перемешать микропланшет в течение 20-30 секунд, накрыть фольгой.
4. Инкубировать в течение 30 минут при комнатной температуре.
5. Слить раствор, содержащийся в микропланшете и промокнуть его насухо фильтровальной бумагой. На дне лунок остаётся осадок.
6. Добавить 350 мкл Wash-буфера, затем декантировать или аспирировать. Повторить данный пункт 3 раза.
7. Добавить 100 мкл реагента Prolactin Enzyme во все лунки.
8. Инкубировать в течение 30 минут при комнатной температуре.
9. Слить раствор, содержащийся в микропланшете и промокнуть его насухо фильтровальной бумагой.
10. Добавить 350 мкл Wash-буфера, декантировать (слить раствор и промокнуть планшет) или аспирировать. Повторить данный пункт 3 раза.
11. Добавить во все лунки 100 мкл раствора рабочего субстрата.
12. Инкубировать в течение 15 минут при комнатной температуре.
13. Добавить 50 мкл стоп-раствора и аккуратно перемешивать в течение 15-20 секунд.
14. Определить оптическую плотность при 450 нм в каждой лунке (используя эталонную длину волны 620-630 нм) в течение 30 минут после добавления стоп-раствора в лунку. Результаты ИФА оценивали на спектрофотометре Epoch BioTek Instruments (США).

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Протокол выделения геномной ДНК стандартным фенол-хлороформным методом

Состав рабочих растворов:

1. SLR: 10 мл 2М TRIS (pH 7.6); 10 мл 1М MgCl₂; 6,6 мл 3М NaCl.

Довести объем дистиллированной водой до 2 литров.

2. SLB: 10 мл 2М TRIS (pH 7.6); 50 мл 0.4М EDTA (pH 8); 34 мл 3М NaCl.

Довести объем дистиллированной водой до 2 литров.

Ход работы:

1. Аккуратно перемешать размороженную кровь.
2. Перенести 500 мкл крови в эппендорф на 1,5 мл и добавить 500 мкл SLR. Вортиксировать, центрифугировать при +4⁰С 6 минут (10000 об/мин), слить супернатант.
3. Добавить 1000 мкл SLR. Разбить осадок на вортексе. Центрифугировать при +4⁰С 3 минуты (5000 об/мин).
4. Слить супернатант.
5. Повторить пункты 3–4 пока осадок не приобретёт белый или бледно-розовый цвет. В общей сложности 3 раза.
6. Добавить к осадку 400 мкл SLB, разбить осадок на вортексе. Внести 40 мкл 10% SDS и 8 мкл протеиназы К. Аккуратно перемешать.
7. Инкубировать в течение 10-12 часов при температуре 37 ⁰С.
8. После инкубации внести по 200 мкл 6М NaCl и 500 мкл смеси фенол/хлороформ/изоамиловый спирт (25мл/ 24мл/ 1мл) и перемешивать в течение 8 – 10 мин. Это приводит к отделению ДНК от белков.
9. Центрифугировать 15 мин (10000 об/мин). В результате образуется интерфаза, состоящая из белков.
10. Переместить верхний прозрачный раствор, содержащий ДНК, в чистый эппендорф.

11. Добавить 500 мкл охлажденного 96% спирта, центрифугировать 5 мин (10000 об/мин).
 12. Вращательными движениями накручиваем ДНК.
 13. Для осаждения ДНК на дно эппендорфа центрифугируем 5 мин (10000 об/мин). Спирт слить.
 14. К осадку ДНК добавить 1000 мкл свежеприготовленного 70% спирта, перемешать и центрифугировать 30 сек. (12000 об/мин).
 15. Спирт слить, последнюю каплю снять фильтровальной бумагой, подсушить ДНК при комнатной температуре 5 – 10 мин.
 16. Внести 50 мкл воды и оставить на ночь при комнатной температуре для полного растворения ДНК.
- Полученные образцы хранятся в морозильной камере при температуре -20 °C.

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Таблица Г.1 – Сравнение частот генотипов и аллелей между группой пациентов с гиперпролактинемией и группой пациентов с нормальным уровнем пролактина по полиморфным вариантам генов дофаминовых рецепторов

SNP	Генотипы/ аллели	Пациенты с ГП (%)	Пациенты без ГП (%)	OR	95% CI	χ^2	p
1	2	3	4	5	6	7	8
<i>DRD1</i> rs4532	CC	26 (11,5)	30 (13,7)	0,82	0,47 – 1,44	0,538	0,764
	CT	106 (46,9)	98 (44,7)	1,09	0,75 – 1,58		
	TT	94 (41,6)	91 (41,6)	1,00	0,69 – 1,46		
	C	158 (35,0)	158 (36,1)	0,95	0,72 – 1,25	0,12	0,727
	T	294 (65,0)	280 (63,9)	1,05	0,80 – 1,38		
<i>DRD2</i> rs2283265	GG	157 (69,5)	136 (62,4)	1,37	0,93 – 2,03	2,638	0,267
	GT	62 (27,4)	72 (33,0)	0,77	0,51 – 1,15		
	TT	7 (3,1)	10 (4,6)	0,66	0,25 – 1,78		
	G	376 (83,2)	344 (78,9)	1,32	0,94 – 1,85	2,66	0,103
	T	76 (16,8)	92 (21,1)	0,76	0,54 – 1,06		
<i>DRD2</i> rs4245147	CC	40 (17,7)	39 (17,8)	0,99	0,61 – 1,61	0,063	0,969
	CT	103 (45,6)	102 (46,6)	0,96	0,66 – 1,39		
	TT	83 (36,7)	78 (35,6)	1,05	0,71 – 1,54		
	C	183 (40,5)	180 (41,1)	0,98	0,75 – 1,27	0,03	0,853
	T	269 (59,5)	258 (58,9)	1,03	0,78 – 1,34		
<i>DRD2</i> rs6279	CC	22 (9,7)	29 (13,3)	0,70	0,39 – 1,27	1,497	0,473
	GC	107 (47,3)	96 (44,0)	1,14	0,79 – 1,66		
	GG	97 (42,9)	93 (42,7)	1,01	0,69 – 1,47		
	C	151 (33,4)	154 (35,3)	0,92	0,70 – 1,21	0,36	0,548
	G	301 (66,6)	282 (64,7)	1,09	0,83 – 1,44		
<i>DRD2</i> rs2734842	CC	25 (11,1)	30 (13,8)	0,78	0,44 – 1,37	0,763	0,683
	CG	104 (46,0)	96 (44,0)	1,08	0,75 – 1,57		
	GG	97 (42,9)	92 (42,2)	1,03	0,71 – 1,50		
	C	154 (34,1)	156 (35,8)	0,93	0,70 – 1,22	0,29	0,593
	G	298 (65,9)	280 (64,2)	1,08	0,82 – 1,42		

Продолжение таблицы Г.1

1	2	3	4	5	6	7	8
<i>DRD2</i> rs1076560	CC	147 (70,7)	128 (62,7)	1,43	0,95 – 2,16	3,180	0,204
	CA	54 (26,0)	65 (31,9)	0,75	0,49 – 1,15		
	AA	7 (3,4)	11 (5,4)	0,61	0,23 – 1,61		
	C	348 (83,7)	321 (78,7)	1,39	0,98 – 1,97	3,34	0,067
	A	68 (16,3)	87 (21,3)	0,72	0,51 – 1,02		
<i>DRD2</i> rs1076562	AA	18 (8,0)	20 (9,1)	0,86	0,44 – 1,68	1,200	0,549
	GA	89 (39,4)	95 (43,4)	0,85	0,58 – 1,24		
	GG	119 (52,7)	104 (47,5)	1,23	0,85 – 1,78		
	A	125 (27,7)	135 (30,8)	0,86	0,64 – 1,15	1,08	0,298
	G	327 (73,3)	303 (69,2)	1,17	0,87 – 1,56		
<i>DRD3</i> rs963468	AA	47 (20,8)	50 (22,8)	0,89	0,57 – 1,39	0,633	0,729
	AG	123 (54,4)	111 (50,7)	1,16	0,80 – 1,69		
	GG	56 (24,8)	58 (26,5)	0,91	0,60 – 1,40		
	A	217 (48,0)	211 (48,2)	0,99	0,76 – 1,29	0,00	0,960
	G	235 (52,0)	227 (51,8)	1,01	0,77 – 1,31		
<i>DRD3</i> rs9817063	CC	57 (25,3)	67 (30,9)	0,76	0,50 – 1,15	1,683	0,431
	CT	124 (55,1)	111 (51,2)	1,17	0,81 – 1,70		
	TT	44 (19,6)	39 (18,0)	1,11	0,69 – 1,79		
	C	238 (52,9)	245 (56,5)	0,87	0,66 – 1,13	1,13	0,287
	T	212 (47,1)	189 (43,5)	1,15	0,89 – 1,51		
<i>DRD3</i> rs1587756	CC	1 (0,5)	3 (1,5)	0,32	0,03 – 3,14	1,701	0,427
	TC	48 (23,0)	40 (19,5)	1,23	0,77 – 1,97		
	TT	160 (76,5)	162 (79,0)	0,87	0,54 – 1,38		
	C	50 (12,0)	46 (11,2)	1,08	0,70 -1,65	0,11	0,738
	T	368 (88,0)	364 (88,8)	0,93	0,61 – 1,42		
<i>DRD3</i> rs11721264	AA	10 (4,4)	9 (4,1)	1,09	0,43 – 2,72	0,263	0,877
	AG	72 (32,0)	75 (34,2)	0,90	0,61 – 1,34		
	GG	143 (63,6)	135 (61,6)	1,09	0,74 – 1,59		
	A	92 (20,4)	93 (21,2)	0,95	0,69 – 1,32	0,08	0,772
	G	358 (79,6)	345 (78,8)	1,05	0,76 – 1,45		

Продолжение таблицы Г.1

1	2	3	4	5	6	7	8
<i>DRD3</i> rs167770	AA	143 (63,3)	134 (62,3)	1,04	0,71 – 1,53	0,045	0,978
	GA	74 (32,7)	72 (33,5)	0,97	0,65 – 1,44		
	GG	9 (4,0)	9 (4,2)	0,95	0,37 – 2,44		
	A	360 (79,6)	340 (79,1)	1,04	0,75 – 1,44	0,04	0,832
	G	92 (20,4)	90 (20,9)	0,97	0,70 – 1,34		
<i>DRD3</i> rs3773678	CC	162 (77,5)	159 (77,5)	1,00	0,63 – 1,58	2,760	0,252
	CT	42 (20,1)	45 (22,0)	0,89	0,56 – 1,44		
	TT	5 (2,4)	1 (0,5)	5,00	0,58 – 43,18		
	C	366 (87,5)	363 (88,5)	0,91	0,60 – 1,39	0,19	0,664
	T	52 (12,5)	47 (11,5)	1,10	0,72 – 1,67		
<i>DRD3</i> rs7633291	GG	4 (1,8)	4 (1,8)	0,96	0,24 – 3,90	0,777	0,678
	GT	60 (26,5)	50 (22,9)	1,21	0,79 – 1,87		
	TT	162 (71,7)	164 (75,2)	0,83	0,55 – 1,27		
	G	68 (15,0)	58 (13,3)	1,15	0,79 – 1,68	0,55	0,457
	T	384 (85,0)	378 (86,7)	0,87	0,59 – 1,26		
<i>DRD3</i> rs2134655	AA	11 (4,9)	13 (5,9)	0,81	0,36 – 1,85	0,903	0,637
	GA	95 (42,0)	83 (37,9)	1,19	0,81 – 1,74		
	GG	120 (53,1)	123 (56,2)	0,88	0,61 – 1,28		
	A	117 (25,9)	109 (24,9)	1,05	0,78 – 1,43	0,12	0,732
	G	335 (74,1)	329 (75,1)	0,95	0,70 – 1,28		
<i>DRD3</i> rs324035	CC	166 (73,5)	145 (66,5)	1,39	0,93 – 2,09	4,997	0,082
	CA	52 (23,0)	69 (31,7)	0,65	0,42 – 0,98		
	AA	8 (3,5)	4 (1,8)	1,96	0,58 – 6,62		
	C	384 (85,0)	359 (82,3)	1,21	0,85 – 1,73	1,11	0,291
	A	68 (15,0)	77 (17,7)	0,83	0,58 – 1,18		
<i>DRD3</i> rs6280	CC	14 (6,7)	12 (5,9)	1,15	0,52 – 2,56	1,162	0,559
	CT	73 (35,1)	82 (40,2)	0,80	0,54 – 1,20		
	TT	121 (58,2)	110 (53,9)	1,19	0,81 – 1,75		
	C	101 (24,3)	106 (26,0)	0,91	0,67 – 1,25	0,32	0,573
	T	315 (75,7)	302 (74,0)	1,09	0,80 – 1,50		

Продолжение таблицы Г.1

1	2	3	4	5	6	7	8
<i>DRD4</i> rs3758653	CC	3 (1,3)	6 (2,7)	0,48	0,12 – 1,93	2,441	0,295
	TC	62 (27,4)	49 (22,4)	1,31	0,85 – 2,02		
	TT	161 (71,2)	164 (74,9)	0,83	0,55 – 1,26		
	C	68 (15,0)	61 (14,0)	1,09	0,75 – 1,59	0,22	0,636
	T	384 (85,0)	377 (86,0)	0,91	0,63 – 1,33		
<i>DRD4</i> rs11246226	CC	47 (20,9)	53 (24,4)	0,82	0,52 – 1,28	1,158	0,560
	CA	111 (49,3)	97 (44,7)	1,20	0,83 – 1,75		
	AA	67 (29,8)	67 (30,9)	0,95	0,63 – 1,42		
	C	205 (45,5)	203 (46,8)	0,95	0,73 – 1,24	0,13	0,716
	A	245 (54,5)	231 (53,2)	1,05	0,81 – 1,37		

Таблица Г.2 – Сравнение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов серотониновых рецепторов между группой пациентов с гиперпролактинемией и группой пациентов с нормальным уровнем пролактина

SNP	Генотипы/ аллели	Пациенты с ГП (%)	Пациенты без ГП (%)	OR	95% CI	χ^2	p
1	2	3	4	5	6	7	8
<i>HTR1A</i> rs6295	CC	52 (23,1)	53 (24,2)	0,94	0,61 – 1,46	0,159	0,924
	GC	110 (48,9)	103 (47,0)	1,08	0,74 – 1,56		
	GG	63 (28,0)	63 (28,8)	0,96	0,64 – 1,45		
	C	214(47,5)	209 (47,7)	0,99	0,76 – 1,29	0,00	0,961
	G	236 (52,5)	229 (52,3)	1,01	0,77 – 1,31		
<i>HTR1A</i> rs749099	AA	52 (23,0)	53 (24,2)	0,94	0,60 – 1,45	0,288	0,866
	AG	111 (49,1)	102 (46,6)	1,11	0,76 – 1,61		
	GG	63 (27,9)	64 (29,2)	0,94	0,62 – 1,41		
	A	215 (47,6)	208 (47,5)	1,00	0,77 – 1,31	0,00	0,981
	G	237 (52,4)	230 (52,5)	1,00	0,77 – 1,30		
<i>HTR1A</i> rs1364043	GG	18 (8,0)	12 (5,5)	1,49	0,70 – 3,16	1,072	0,585
	GT	81 (35,8)	81 (37,2)	0,94	0,64 – 1,39		
	TT	127 (56,2)	125 (57,3)	0,95	0,66 – 1,39		
	G	117 (25,9)	105 (24,1)	1,10	0,81 – 1,49	0,38	0,535
	T	335 (74,1)	331 (75,9)	0,91	0,67 – 1,23		

Продолжение таблицы Г.2

1	2	3	4	5	6	7	8
<i>HTR1A</i> <i>rs10042486</i>	CC	62 (27,4)	64 (29,2)	0,92	0,61 – 1,38	0,302	0,860
	CT	111 (49,1)	102 (46,6)	1,11	0,76 – 1,61		
	TT	53 (23,5)1	53 (24,2)	0,96	0,62 – 1,48		
	C	235 (52,0)	230 (52,5)	0,98	0,75 – 1,27	0,02	0,876
	T	217 (48,0)	208 (47,5)	1,02	0,78 – 1,33		
<i>HTR2A</i> <i>rs6311</i>	CC	93 (41,2)	103 (47,5)	0,77	0,53 – 1,13	1,790	0,409
	TC	105 (46,5)	90 (41,5)	1,22	0,84 – 1,78		
	TT	28 (12,4)	24 (11,1)	1,14	0,64 – 2,03		
	C	291 (64,4)	296 (68,2)	0,84	0,64 – 1,11	1,45	0,229
	T	161 (35,6)	138 (31,8)	1,19	0,90 – 1,57		
<i>HTR2A</i> <i>rs2224721</i>	AA	128 (56,9)	116 (53,0)	1,17	0,81 – 1,70	0,951	0,621
	CA	87 (38,7)	90 (41,1)	0,90	0,62 – 1,32		
	CC	10 (4,4)	13 (5,9)	0,74	0,32 – 1,72		
	A	343 (76,2)	322 (73,5)	1,15	0,85 – 1,56	0,86	0,352
	C	107 (23,8)	116 (26,5)	0,87	0,64 – 1,17		
<i>HTR2A</i> <i>rs9316233</i>	CC	130 (62,2)	116 (56,9)	1,25	0,84 – 1,85	1,222	0,543
	GC	71 (34,0)	79 (38,7)	0,81	0,54 – 1,22		
	GG	8 (3,8)	9 (4,4)	0,86	0,33 – 2,28		
	C	331 (79,2)	311 (76,2)	1,19	0,85 – 1,65	1,05	0,306
	G	87 (20,8)	97 (23,8)	0,84	0,61 – 1,17		
<i>HTR2A</i> <i>rs6313</i>	CC	94 (41,6)	104 (47,5)	0,79	0,54 – 1,15	1,570	0,456
	CT	104 (46,0)	91 (41,6)	1,20	0,82 – 1,74		
	TT	28 (12,4)	24 (11,0)	1,15	0,64 – 2,05		
	C	292 (64,6)	299 (68,3)	0,85	0,64 – 1,12	1,34	0,247
	T	160 (35,4)	139 (31,7)	1,18	0,89 – 1,56		
<i>HTR2A</i> <i>rs1928040</i>	CC	69 (35,6)	74 (37,0)	0,94	0,62 – 1,42	0,292	0,864
	TC	85 (43,8)	89 (44,5)	0,97	0,65 – 1,45		
	TT	40 (20,6)	37 (18,5)	1,14	0,70 – 1,88		
	C	223 (57,5)	237 (59,3)	0,93	0,70 – 1,23	0,26	0,613
	T	165 (42,5)	163 (40,7)	1,08	0,81 – 1,43		

Продолжение таблицы Г.2

1	2	3	4	5	6	7	8
<i>HTR3A</i> <i>rs1062613</i>	CC	134 (63,8)	120 (58,8)	1,23	0,83 – 1,83	1,128	0,569
	CT	66 (31,4)	72 (35,3)	0,84	0,56 – 1,26		
	TT	10 (4,8)	12 (5,9)	0,80	0,34 – 1,89		
	C	334 (79,5)	312 (76,5)	1,19	0,86 – 1,66	1,12	0,288
	T	86 (20,5)	96 (23,5)	0,84	0,60 – 1,16		
<i>HTR3A</i> <i>rs1176713</i>	CC	13 (5,8)	14 (6,4)	0,89	0,41 – 1,94	2,506	0,286
	CT	71 (31,4)	83 (38,1)	0,75	0,50 – 1,10		
	TT	142 (62,8)	121 (55,5)	1,36	0,93 – 1,98		
	C	97 (21,5)	111 (25,5)	0,80	0,59 – 1,09	1,98	0,159
	T	355 (78,5)	325 (74,5)	1,25	0,92 – 1,71		
<i>HTR1B</i> <i>rs6298</i>	CC	128 (56,6)	114 (52,1)	1,20	0,83 – 1,75	1,533	0,460
	CT	79 (35,0)	89 (40,6)	0,78	0,53 – 1,15		
	TT	19 (8,4)	16 (7,3)	1,16	0,58 – 2,33		
	C	335 (74,1)	317 (72,4)	1,09	0,81 – 1,47	0,34	0,557
	T	117 (25,9)	121 (27,6)	0,91	0,68 – 1,23		
<i>HTR1B</i> <i>rs6296</i>	CC	19 (8,4)	16 (7,3)	1,16	0,58 – 2,32	1,643	0,440
	CG	80 (35,4)	90 (41,3)	0,78	0,53 – 1,14		
	GG	127 (56,2)	112 (51,4)	1,21	0,84 – 1,76		
	C	118 (26,1)	122 (28,0)	0,91	0,68 – 1,22	0,40	0,529
	G	334 (73,9)	314 (72,0)	1,10	0,82 – 1,48		
<i>HTR1B</i> <i>rs130058</i>	AA	109 (52,4)	118 (57,3)	0,82	0,56 – 1,21	1,193	0,551
	TA	82 (39,4)	75 (36,4)	1,14	0,76 – 1,69		
	TT	17 (8,2)	13 (6,3)	1,32	0,62 – 2,80		
	A	300 (72,1)	311 (75,5)	0,84	0,62 – 1,15	1,22	0,270
	T	116 (27,9)	101 (24,5)	1,19	0,87 – 1,62		
<i>HTR6</i> <i>rs1805054</i>	CC	136 (60,4)	137 (64,0)	0,86	0,58 – 1,26	0,753	0,686
	TC	78 (34,7)	69 (32,2)	1,12	0,75 – 1,66		
	TT	11 (4,9)	8 (3,7)	1,32	0,52 – 3,36		
	C	350 (77,8)	343 (80,1)	0,87	0,63 – 1,20	0,74	0,390
	T	100 (22,2)	85 (19,9)	1,15	0,83 – 1,60		

Продолжение таблицы Г.2

1	2	3	4	5	6	7	8
<i>HTR2A</i> <i>rs6312</i>	AA	198 (88,0)	201 (93,1)	0,55	0,28 – 1,06	2,708	0,100
	GA	27 (12,0)	15 (6,9)	1,83	0,94 – 3,54		
	GG	0	0	-	-		
	A	423 (94,0)	417 (96,5)	0,56	0,30 – 1,07	3,11	0,078
<i>HTR2A</i> <i>rs6314</i>	CC	182 (87,9)	186 (92,1)	0,63	0,32 – 1,21	1,525	0,217
	TC	25 (12,1)	16 (7,9)	1,60	0,83 – 3,09		
	TT	0	0	-	-		
	C	389 (94,0)	388 (96,0)	0,64	0,34 – 1,22	1,85	0,173
	T	25 (6,0)	16 (4,0)	1,56	0,82 – 2,96		
<i>HTR2A</i> <i>rs7997012</i>	AA	53 (23,5)	53 (24,5)	0,94	0,61 – 1,46	1,489	0,475
	AG	127 (56,2)	110 (50,9)	1,24	0,85 – 1,80		
	GG	46 (20,4)	53 (24,5)	0,79	0,50 – 1,23		
	A	233 (51,5)	216 (50,0)	1,06	0,82 – 1,39	0,21	0,645
	G	219 (48,5)	216 (50,0)	0,94	0,72 – 1,22		

Таблица Г.3 – Сравнение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов дофаминовых рецепторов между группой женщин с гиперпролактинемией (ГП) и группой женщин с нормальным уровнем пролактина

SNP	Генотипы/ аллели	Пациенты без ГП (%)	Пациенты с ГП (%)	OR	95% CI	χ^2	p
1	2	3	4	5	6	7	8
<i>DRD1</i> <i>rs4532</i>	CC	15 (15,6)	16 (12,4)	0,76	0,36 – 1,63	2,25	0,324
	CT	48 (50,0)	56 (43,3)	0,77	0,45 – 1,30		
	TT	33 (34,4)	57 (44,2)	1,51	0,88 – 2,61		
	C	78 (40,6)	88 (34,1)	0,76	0,51 – 1,11	2,01	0,156
	T	114 (59,4)	170 (65,9)	1,32	0,90 – 1,94		
<i>DRD2</i> <i>rs6277</i>	CC	30 (31,6)	31 (24,2)	0,69	0,38 – 1,25	4,08	0,130
	CT	50 (52,6)	63 (49,2)	0,87	0,51 – 1,48		
	TT	15 (15,8)	34 (26,6)	1,93	0,98 – 3,80		
	C	110 (57,9)	125 (48,8)	0,69	0,48 – 1,01	3,60	0,057
	T	80 (42,1)	131 (51,2)	1,44	0,99 – 2,10		

Продолжение таблицы Г.3

<i>I</i>	2	3	4	5	6	7	8
<i>DRD2</i> rs2283265	GG	59 (62,1)	91 (71,1)	1,50	0,85 – 2,64	2,64	0,267
	GT	31 (32,6)	34 (26,6)	0,75	0,42 – 1,34		
	TT	5 (5,3)	3 (2,3)	0,43	0,10 – 1,85		
	G	149 (78,4)	216 (84,4)	1,49	0,92 – 2,41	2,60	0,106
	T	41 (21,6)	40 (15,6)	0,67	0,42 – 1,09		
<i>DRD2</i> rs6279	CC	13 (13,7)	12 (9,4)	0,65	0,28 – 1,50	1,04	0,595
	GC	44 (46,3)	61 (47,7)	1,06	0,62 – 1,80		
	GG	38 (40,0)	55 (43,0)	1,13	0,66 – 1,94		
	C	70 (36,8)	85 (33,2)	0,85	0,58 – 1,26	0,64	0,424
	G	120 (63,2)	171 (66,8)	1,17	0,79 – 1,74		
<i>DRD2</i> rs2734842	CC	13 (13,7)	14 (10,9)	0,77	0,35 – 1,74	0,45	0,796
	CG	44 (46,3)	59 (46,1)	0,99	0,58 – 1,69		
	GG	38 (40,0)	55 (43,0)	1,13	0,66 – 1,94		
	C	70 (36,8)	87 (34,0)	0,88	0,60 – 1,31	0,39	0,532
	G	120 (63,2)	169 (66,0)	1,13	0,77 – 1,68		
<i>DRD2</i> rs1076560	CC	58 (63,7)	89 (73,6)	1,58	0,88 – 2,85	2,86	0,238
	CA	28 (30,8)	29 (24,0)	0,71	0,39 – 1,31		
	AA	5 (5,5)	3 (2,5)	0,44	0,10 – 1,88		
	C	144 (79,1)	207 (85,5)	1,56	0,94 – 2,59	3,00	0,083
	A	38 (20,9)	35 (14,5)	0,64	0,39 – 1,06		
<i>DRD2</i> rs1076562	AA	11 (11,5)	8 (6,2)	0,51	0,20 – 1,32	2,19	0,333
	GA	38 (39,6)	50 (38,8)	0,97	0,56 – 1,66		
	GG	47 (49,0)	71 (55,0)	1,28	0,75 – 2,17		
	A	60 (31,3)	66 (25,6)	0,76	0,50 – 1,14	1,75	0,185
	G	132 (68,8)	192 (74,4)	1,32	0,87 – 2,00		
<i>DRD3</i> rs963468	AA	25 (26,0)	25 (19,4)	0,68	0,36 – 1,28	2,64	0,266
	AG	54 (56,3)	71 (55,0)	0,95	0,56 – 1,62		
	GG	17 (17,7)	33 (25,6)	1,60	0,83 – 3,08		
	A	104 (54,2)	121 (46,9)	0,75	0,51 – 1,09	2,33	0,127
	G	88 (45,8)	137 (53,1)	1,34	0,92 – 1,95		
<i>DRD3</i> rs9817063	CC	31 (32,2)	33 (25,8)	0,73	0,41 – 1,30	2,26	0,323
	CT	52 (54,2)	69 (53,9)	0,99	0,58 – 1,68		
	TT	13 (13,5)	26 (20,3)	1,63	0,79 – 3,36		
	C	114 (59,4)	135 (52,7)	0,76	0,52 – 1,11	1,96	0,161
	T	78 (40,6)	121 (47,3)	1,31	0,90 – 1,91		

Продолжение таблицы Г.3

1	2	3	4	5	6	7	8
<i>DRD3</i> rs167771	AA	63 (67,7)	88 (71,0)	1,16	0,65 – 2,08	3,85	0,146
	GA	30 (32,3)	32 (25,8)	0,73	0,40 – 1,32		
	GG	0	4 (3,2)	-	-		
	A	156 (83,9)	208 (83,9)	1,00	0,60 – 1,68	0,00	1,000
	G	30 (16,1)	40 (16,1)	1,00	0,60 – 1,68		
<i>DRD3</i> rs1587756	CC	0	1 (0,8)	-	-	2,73	0,255
	TC	13 (14,1)	26 (21,5)	1,66	0,80 – 3,45		
	TT	79 (85,9)	94 (77,7)	0,57	0,28 – 1,18		
	C	13 (7,1)	28 (11,6)	1,72	0,87 – 3,42	2,44	0,118
	T	171 (92,9)	214 (88,4)	0,58	0,29 – 1,16		
<i>DRD3</i> rs1172126 4	AA	1 (1,0)	7 (5,5)	5,50	0,66 – 45,4	3,44	0,179
	AG	28 (29,2)	40 (31,3)	1,10	0,62 – 1,97		
	GG	67 (69,8)	81 (63,3)	0,75	0,42 – 1,31		
	A	30 (15,6)	54 (21,1)	1,44	0,88 – 2,36	2,15	0,142
	G	162 (84,4)	202 (78,9)	0,69	0,42 – 1,13		
<i>DRD3</i> rs167770	AA	68 (70,8)	81 (63,3)	0,71	0,40 – 1,25	3,66	0,160
	GA	27 (28,1)	40 (31,3)	1,16	0,65 – 2,08		
	GG	1 (1,0)	7 (5,5)	5,50	0,66 – 45,4		
	A	163 (84,9)	202 (78,9)	0,67	0,41 – 1,09	2,61	0,106
	G	29 (15,1)	54 (21,1)	1,50	0,91 – 2,47		
<i>DRD3</i> rs3773678	CC	71 (77,2)	94 (77,7)	1,03	0,54 – 1,97	2,50	0,286
	CT	21 (22,8)	24 (19,8)	0,84	0,43 – 1,62		
	TT	0	3 (2,5)	-	-		
	C	163 (88,6)	212 (87,6)	0,91	0,50 – 1,65	0,10	0,756
	T	21 (11,4)	30 (12,4)	1,10	0,61 – 1,99		
<i>DRD3</i> rs7633291	GG	0	2 (1,6)	-	-	2,48	0,289
	GT	19 (19,8)	32 (25,0)	1,35	0,71 – 2,57		
	TT	77 (80,2)	94 (73,4)	0,68	0,36 – 1,29		
	G	19 (9,9)	36 (14,1)	1,49	0,83 – 2,69	1,77	0,183
	T	173 (90,1)	220 (85,9)	0,67	0,37 – 1,21		
<i>DRD3</i> rs2134655	AA	4 (4,2)	5 (3,9)	0,93	0,24 – 3,55	0,72	0,697
	GA	37 (38,5)	57 (44,2)	1,26	0,74 – 2,16		
	GG	55 (57,3)	67 (51,9)	0,81	0,47 – 1,37		
	A	45 (23,4)	67 (26,0)	1,15	0,74 – 1,77	0,38	0,539
	G	147 (76,6)	191 (74,0)	0,87	0,57 – 1,35		

Продолжение таблицы Г.3

1	2	3	4	5	6	7	8
<i>DRD3</i> rs324035	CC	64 (67,4)	90 (70,3)	1,15	0,65 – 2,03	4,67	0,097
	CA	31 (32,6)	33 (25,8)	0,72	0,40 – 1,29		
	AA	0	5 (3,9)	-	-		
	C	159 (83,7)	213 (83,2)	0,97	0,58 – 1,60	0,02	0,892
	A	31 (16,3)	43 (16,8)	1,04	0,62 – 1,72		
<i>DRD3</i> rs6280	CC	2 (2,2)	9 (7,4)	3,58	0,75 – 16,9	3,10	0,212
	CT	33 (36,3)	45 (37,2)	1,04	0,59 – 1,83		
	TT	56 (61,5)	67 (55,4)	0,78	0,45 – 1,35		
	C	37 (20,3)	63 (26,0)	1,38	0,87 – 2,19	1,87	0,170
	T	145 (79,7)	179 (74,0)	0,73	0,46 – 1,15		
<i>DRD4</i> rs936461	AA	9 (10,2)	14 (11,7)	1,16	0,48 – 2,81	1,42	0,491
	GA	38 (43,2)	60 (50,0)	1,32	0,76 – 2,29		
	GG	41 (46,6)	46 (38,3)	0,71	0,41 – 1,24		
	A	56 (31,8)	88 (36,7)	1,24	0,82 – 1,87	1,05	0,304
	G	120 (68,2)	152 (63,3)	0,81	0,53 – 1,22		
<i>DRD4</i> rs3758653	CC	4 (4,2)	2 (1,6)	0,36	0,06 – 2,02	4,62	0,099
	TC	19 (19,8)	40 (31,0)	1,82	0,97 – 3,40		
	TT	73 (76,0)	87 (67,4)	0,65	0,36 – 1,18		
	C	27 (14,1)	44 (17,1)	1,26	0,75 – 2,11	0,74	0,389
	T	165 (85,9)	214 (82,9)	0,80	0,47 – 1,34		
<i>DRD4</i> rs11246226	CC	22 (22,9)	19 (14,8)	0,59	0,30 – 1,16	2,58	0,275
	CA	41 (42,7)	64 (50,0)	1,34	0,79 – 2,28		
	AA	33 (34,3)	45 (35,2)	1,04	0,59 – 1,80		
	C	85 (44,3)	102 (39,8)	0,83	0,57 – 1,22	0,88	0,347
	A	107 (55,7)	154 (60,2)	1,20	0,82 – 1,75		

Таблица Г.4 – Сравнение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов серотониновых рецепторов и гена *PRL* между группой женщин с гиперпролактинемией (ГП) и группой женщин с нормальным уровнем пролактина

SNP	Генотипы/ аллели	Пациенты без ГП (%)	Пациенты с ГП (%)	OR	95% CI	χ^2	p
<i>HTR1A</i> <i>rs6295</i>	CC	24 (25,0)	26 (20,3)	0,76	0,41 – 1,44	2,38	0,303
	GC	44 (45,8)	72 (56,3)	1,52	0,89 – 2,59		
	GG	28 (29,2)	30 (23,4)	0,74	0,41 – 1,36		
	C	92 (47,9)	124 (48,4)	1,02	0,70 – 1,48	0,01	0,913
	G	100 (52,1)	132 (51,6)	0,98	0,67 – 1,42		
<i>HTR1A</i> <i>rs749099</i>	AA	24 (25,0)	26 (20,2)	0,76	0,40 – 1,42	3,08	0,214
	AG	43 (44,8)	73 (56,6)	1,61	0,94 – 2,74		
	GG	29 (30,2)	30 (23,3)	0,70	0,39 – 1,27		
	A	91 (47,4)	125 (48,4)	1,04	0,72 – 1,52	0,05	0,824
	G	101 (52,6)	133 (51,6)	0,96	0,66 – 1,39		
<i>HTR2A</i> <i>rs6311</i>	CC	45 (47,4)	50 (39,1)	0,71	0,42 – 1,22	2,45	0,293
	TC	42 (44,2)	60 (46,9)	1,11	0,65 – 1,90		
	TT	8 (8,4)	18 (14,1)	1,78	0,74 – 4,29		
	C	132 (69,5)	160 (62,5)	0,73	0,49 – 1,09	2,35	0,125
	T	58 (30,5)	96 (37,5)	1,37	0,92 – 2,04		
<i>HTR2A</i> <i>rs2224721</i>	AA	50 (52,1)	75 (58,6)	1,30	0,76 – 2,22	1,04	0,594
	CA	38 (39,6)	45 (35,2)	0,83	0,48 – 1,43		
	CC	8 (8,3)	8 (6,3)	0,73	0,26 – 2,03		
	A	138 (71,9)	195 (76,2)	1,25	0,82 – 1,92	1,06	0,302
	C	54 (28,1)	61 (23,8)	0,80	0,52 – 1,22		
<i>HTR2A</i> <i>rs9316233</i>	CC	52 (57,1)	76 (62,8)	1,27	0,73 – 2,21	0,70	0,704
	GC	34 (37,4)	39 (32,2)	0,80	0,45 – 1,41		
	GG	5 (5,5)	6 (5,0)	0,90	0,27 – 3,04		
	C	138 (75,8)	191 (78,9)	1,19	0,75 – 1,89	0,57	0,448
	G	44 (24,2)	51 (21,1)	0,84	0,53 – 1,33		
<i>HTR2A</i> <i>rs6313</i>	CC	45 (46,9)	51 (39,5)	0,74	0,43 – 1,26	2,23	0,327
	CT	43 (44,8)	60 (46,5)	1,07	0,63 – 1,82		
	TT	8 (8,3)	18 (14,0)	1,78	0,74 – 4,29		
	C	133 (69,3)	162 (62,8)	0,75	0,50 – 1,11	2,05	0,152
	T	59 (30,7)	96 (37,2)	1,34	0,90 – 1,99		

Продолжение таблицы Г.4

1	2	3	4	5	6	7	8
<i>HTR2A</i> <i>rs1928040</i>	CC	31 (36,0)	34 (31,5)	0,82	0,45 – 1,48	2,01	0,365
	TC	40 (46,5)	46 (42,6)	0,85	0,48 – 1,51		
	TT	15 (17,4)	28 (25,9)	1,66	0,82 – 3,35		
	C	102 (59,3)	114 (52,8)	0,77	0,51 – 1,15	1,65	0,198
	T	70 (40,7)	102 (47,2)	1,30	0,87 – 1,95		
<i>HTR3A</i> <i>rs1062613</i>	CC	51 (56,0)	73 (60,3)	1,19	0,69 – 2,07	1,32	0,516
	CT	31 (34,1)	41 (33,9)	0,99	0,56 – 1,76		
	TT	9 (9,9)	7 (5,8)	0,56	0,20 – 1,56		
	C	133 (73,1)	187 (77,3)	1,25	0,80 – 1,95	0,99	0,320
	T	49 (26,9)	55 (22,7)	0,80	0,51 – 1,25		
<i>HTR3A</i> <i>rs1176713</i>	CC	7 (7,4)	7 (5,5)	0,73	0,25 – 2,15	1,78	0,411
	CT	37 (38,9)	41 (32,0)	0,74	0,42 – 1,29		
	TT	51 (53,7)	80 (62,5)	1,44	0,84 – 2,47		
	C	51 (26,8)	55 (21,5)	0,75	0,48 – 1,16	1,73	0,188
	T	139 (73,2)	201 (78,5)	1,34	0,87 – 2,08		
<i>HTR1B</i> <i>rs6298</i>	CC	55 (57,3)	73 (56,6)	0,97	0,57 – 1,66	3,64	0,162
	CT	37 (38,5)	42 (32,6)	0,77	0,44 – 1,34		
	TT	4 (4,2)	14 (10,9)	2,80	0,89 – 8,79		
	C	147 (76,6)	188 (72,9)	0,82	0,53 – 1,27	0,79	0,374
	T	45 (23,4)	70 (27,1)	1,22	0,79 – 1,87		
<i>HTR1B</i> <i>rs6296</i>	CC	4 (4,2)	14 (10,9)	2,79	0,89 – 8,78	3,64	0,162
	CG	37 (38,9)	42 (32,8)	0,77	0,44 – 1,33		
	GG	54 (56,8)	72 (56,3)	0,98	0,57 – 1,67		
	C	45 (23,7)	70 (27,3)	1,21	0,79 – 1,87	0,76	0,382
	G	145 (76,3)	186 (72,7)	0,82	0,53 – 1,27		
<i>HTR1B</i> <i>rs130058</i>	AA	50 (53,8)	57 (47,1)	0,77	0,45 – 1,32	0,93	0,627
	TA	37 (39,8)	55 (45,5)	1,26	0,73 – 2,18		
	TT	6 (6,5)	9 (7,4)	1,17	0,40 – 3,40		
	A	137 (73,7)	169 (69,8)	0,83	0,54 – 1,27	0,75	0,385
	T	49 (26,3)	73 (30,2)	1,21	0,79 – 1,85		
<i>HTR6</i> <i>rs1805054</i>	CC	60 (62,5)	80 (62,5)	1,00	0,58 – 1,73	0,66	0,718
	TC	31 (32,3)	44 (34,4)	1,10	0,63 – 1,93		
	TT	5 (5,2)	4 (3,1)	0,59	0,15 – 2,25		
	C	151 (78,6)	204 (79,7)	1,07	0,67 – 1,69	0,07	0,787
	T	41 (21,4)	52 (20,3)	0,94	0,59 – 1,49		

Продолжение таблицы Г.4

1	2	3	4	5	6	7	8
<i>HTR1A</i> <i>rs1364043</i>	GG	6 (6,3)	13 (10,2)	1,68	0,61 – 4,59	1,07	0,586
	GT	36 (37,9)	45 (35,2)	0,89	0,51 – 1,54		
	TT	53 (55,8)	70 (54,7)	0,96	0,56 – 1,63		
	G	48 (25,3)	71 (27,7)	1,14	0,74 – 1,74	0,34	0,559
	T	142 (74,7)	185 (72,3)	0,88	0,57 – 1,35		
<i>HTR1A</i> <i>rs10042486</i>	CC	29 (30,2)	30 (23,3)	0,70	0,39 – 1,27	2,72	0,256
	CT	43 (44,8)	72 (55,8)	1,56	0,91 – 2,65		
	TT	24 (25,0)	27 (20,9)	0,79	0,42 – 1,49		
	C	101 (52,6)	132 (51,2)	0,94	0,65 – 1,37	0,09	0,762
	T	91 (47,4)	126 (48,8)	1,06	0,73 – 1,54		
<i>HTR2A</i> <i>rs6314</i>	CC	85 (93,4)	107 (89,2)	0,58	0,21 – 1,59	0,67	0,411
	TC	6 (6,6)	13 (10,8)	1,72	0,63 – 4,72		
	TT	0	0	-	-		
	C	176 (96,7)	227 (94,6)	0,60	0,22 – 1,60	1,08	0,298
	T	6 (3,3)	13 (5,4)	1,68	0,63 – 4,51		
<i>HTR2A</i> <i>rs7997012</i>	AA	23 (24,0)	29 (22,7)	0,93	0,50 – 1,74	0,61	0,734
	AG	50 (52,1)	73 (57,0)	1,22	0,72 – 2,08		
	GG	23 (24,0)	26 (20,3)	0,81	0,43 – 1,53		
	A	96 (50,0)	131 (51,2)	1,05	0,72 – 1,52	0,06	0,806
	G	96 (50,0)	125 (48,8)	0,95	0,66 – 1,39		
<i>HTR3A</i> <i>rs33940208</i>	CC	92 (95,8)	122 (95,3)	0,33	0,11 – 1,02	0,03	0,852
	TC	4 (4,2)	6 (4,7)	3,02	0,98 – 9,32		
	TT	0	0	-	-		
	C	188 (97,9)	260 (94,2)	0,35	0,11 – 1,05	3,82	0,051
	T	4 (2,1)	16 (5,8)	2,89	0,95 – 8,79		
<i>PRL</i> <i>rs1341239</i>	GG	34 (36,2)	51 (39,8)	1,17	0,67 – 2,03	0,36	0,835
	GT	41 (43,6)	54 (42,2)	0,94	0,55 – 1,62		
	TT	19 (20,2)	23 (18,0)	0,86	0,44 – 1,70		
	G	109 (58,0)	156 (60,9)	1,13	0,77 – 1,66	0,39	0,530
	T	79 (42,0)	100 (39,1)	0,88	0,60 – 1,30		

Таблица Г.5 – Сравнение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов дофаминовых рецепторов между группой мужчин с гиперпролактинемией (ГП) и группой мужчин с нормальным уровнем пролактина

SNP	Генотипы/ аллели	Пациенты без ГП (%)	Пациенты с ГП (%)	OR	95% CI	χ^2	p
1	2	3	4	5	6	7	8
<i>DRD1</i> rs4532	CC	15 (12,2)	10 (10,3)	0,83	0,35 – 1,93	2,60	0,272
	CT	50 (40,7)	50 (51,5)	1,55	0,91 – 2,66		
	TT	58 (47,2)	37 (38,1)	0,69	0,40 – 1,19		
	C	80 (32,5)	70 (36,1)	1,17	0,79 – 1,74	0,61	0,433
	T	166 (67,5)	124 (63,9)	0,85	0,57 – 1,27		
<i>DRD2</i> rs6277	CC	39 (31,7)	27 (27,6)	0,82	0,46 – 1,47	0,57	0,750
	CT	59 (48,0)	48 (49,0)	1,04	0,61 – 1,77		
	TT	25 (20,3)	23 (23,5)	1,20	0,63 – 2,28		
	C	137 (55,7)	102 (52,0)	0,86	0,59 – 1,26	0,59	0,444
	T	109 (44,3)	94 (48,0)	1,16	0,79 – 1,69		
<i>DRD2</i> rs2283265	GG	77 (62,6)	66 (67,3)	1,23	0,71 – 2,15	0,58	0,746
	GT	41 (33,3)	28 (28,6)	0,80	0,45 – 1,42		
	TT	5 (4,1)	4 (4,1)	1,00	0,26 – 3,84		
	G	195 (79,3)	160 (81,6)	1,16	0,72 – 1,87	0,39	0,534
	T	51 (20,7)	36 (18,4)	0,86	0,53 – 1,38		
<i>DRD2</i> rs6279	CC	16 (13,0)	10 (10,2)	0,76	0,33 – 1,76	0,67	0,714
	GC	52 (42,3)	46 (46,9)	1,21	0,71 – 2,06		
	GG	55 (44,7)	42 (42,9)	0,93	0,54 – 1,58		
	C	84 (34,1)	66 (33,7)	0,98	0,66 – 1,46	0,01	0,916
	G	162 (65,9)	130 (66,3)	1,02	0,69 – 1,52		
<i>DRD2</i> rs2734842	CC	17 (13,8)	11 (11,2)	0,79	0,35 – 1,77	0,46	0,791
	CG	52 (42,3)	45 (45,9)	1,16	0,68 – 1,98		
	GG	54 (43,9)	42 (42,9)	0,96	0,56 – 1,64		

Продолжение таблицы Г.5

1	2	3	4	5	6	7	8
	C	86 (35,0)	67 (34,2)	0,97	0,65 – 1,43	0,03	0,864
	G	160 (65,0)	129 (65,8)	1,03	0,70 – 1,54		
<i>DRD2</i> rs1076560	CC	70 (61,9)	58 (66,7)	1,23	0,68 – 2,21	0,47	0,788
	CA	37 (32,7)	25 (28,7)	0,83	0,45 – 1,52		
	AA	6 (5,3)	4 (4,6)	0,86	0,23 – 3,14		
	C	177 (78,3)	141 (81,0)	1,18	0,72 – 1,94	0,44	0,504
	A	49 (21,7)	33 (19,0)	0,85	0,52 – 1,39		
<i>DRD2</i> rs1076562	AA	9 (7,3)	10 (10,3)	1,46	0,57 – 3,74	1,14	0,565
	GA	57 (46,3)	39 (40,2)	0,78	0,45 – 1,33		
	GG	57 (46,3)	48 (49,5)	1,13	0,67 – 1,93		
	A	75 (30,5)	59 (30,4)	1,00	0,66 – 1,50	0,00	0,986
	G	171 (69,5)	135 (69,6)	1,00	0,67 – 1,51		
<i>DRD3</i> rs963468	AA	25 (20,3)	22 (22,7)	1,15	0,60 – 2,20	2,44	0,295
	AG	57 (46,3)	52 (53,6)	1,34	0,78 – 2,28		
	GG	41 (33,3)	23 (23,7)	0,62	0,34 – 1,13		
	A	107 (43,5)	96 (49,5)	1,27	0,87 – 1,86	1,57	0,210
	G	139 (56,5)	98 (50,5)	0,79	0,54 – 1,15		
<i>DRD3</i> rs9817063	CC	36 (29,8)	24 (24,7)	0,78	0,42 – 1,42	1,36	0,504
	CT	59 (48,8)	55 (56,7)	1,38	0,80 – 2,35		
	TT	26 (21,5)	18 (18,6)	0,83	0,43 – 1,63		
	C	131 (54,1)	103 (53,1)	0,96	0,66 – 1,40	0,05	0,828
	T	111 (45,9)	91 (46,9)	1,04	0,71 – 1,52		
<i>DRD3</i> rs1587756	CC	3 (2,7)	0	-	-	2,37	0,305
	TC	27 (23,9)	22 (25,0)	1,06	0,56 – 2,03		
	TT	83 (73,5)	66 (75,0)	1,08	0,57 – 2,05		
	C	33 (14,6)	22 (12,5)	0,84	0,47 – 1,49	0,37	0,543
	T	193 (85,4)	154 (87,5)	1,20	0,67 – 2,14		

Продолжение таблицы Г.5

1	2	3	4	5	6	7	8
<i>DRD3</i> rs11721264	AA	8 (6,5)	3 (3,1)	0,46	0,12 – 1,78	2,35	0,308
	AG	47 (38,2)	32 (33,0)	0,80	0,46 – 1,39		
	GG	68 (55,3)	62 (63,9)	1,43	0,83 – 2,47		
	A	63 (25,6)	38 (19,6)	0,71	0,45 – 1,12	2,22	0,135
	G	183 (74,4)	156 (80,4)	1,41	0,90 – 2,23		
<i>DRD3</i> rs167770	AA	66 (55,5)	62 (63,3)	1,38	0,80 – 22,39	3,25	0,196
	GA	45 (37,8)	34 (34,7)	0,87	0,50 – 1,52		
	GG	8 (6,7)	2 (2,0)	0,29	0,06 – 1,39		
	A	177 (74,4)	158 (80,6)	1,43	0,91 – 2,27	2,38	0,123
	G	61 (25,6)	38 (19,4)	0,70	0,44 – 1,10		
<i>DRD3</i> rs3773678	CC	88 (77,9)	68 (77,3)	0,97	0,50 – 1,88	0,65	0,721
	CT	24 (21,2)	18 (20,5)	0,95	0,48 – 1,89		
	TT	1 (0,9)	2 (2,3)	2,60	0,23 – 29,20		
	C	200 (88,5)	154 (87,5)	0,91	0,50 – 1,67	0,09	0,760
	T	26 (11,5)	22 (12,5)	1,10	0,60 – 2,01		
<i>DRD3</i> rs7633291	GG	4 (3,3)	2 (2,0)	0,61	0,11 – 3,43	0,53	0,765
	GT	31 (25,4)	28 (28,6)	1,17	0,65 – 2,14		
	TT	87 (71,3)	68 (69,4)	0,91	0,51 – 1,63		
	G	39 (16,0)	32 (16,3)	1,03	0,62 – 1,71	0,01	0,922
	T	205 (84,0)	164 (83,7)	0,98	0,59 – 1,62		
<i>DRD3</i> rs2134655	AA	9 (7,3)	6 (6,2)	0,84	0,29 – 2,43	0,15	0,927
	GA	46 (37,4)	38 (39,2)	1,08	0,62 – 1,86		
	GG	68 (55,3)	53 (54,6)	0,97	0,57 – 1,66		
	A	64 (26,0)	50 (25,8)	0,99	0,64 – 1,52	0,00	0,953
	G	182 (74,0)	144 (74,2)	1,01	0,66 – 1,56		
<i>DRD3</i> rs324035	CC	81 (65,9)	76 (77,6)	1,79	0,98 – 3,27	3,85	0,145
	CA	38 (30,9)	19 (19,4)	0,54	0,29 – 1,01		
	AA	4 (3,3)	3 (3,1)	0,94	0,21 – 4,30		

Продолжение таблицы Г.5

1	2	3	4	5	6	7	8
	C	200 (81,3)	171 (87,2)	1,57	0,93 – 2,67	2,86	0,090
	A	46 (18,7)	25 (12,8)	0,64	0,37 – 1,08		
<i>DRD4</i> rs3758653	CC	2 (1,6)	1 (1,0)	0,63	0,06 – 7,05	0,24	0,884
	TC	30 (24,4)	22 (22,7)	0,91	0,48 – 1,71		
	TT	91 (74,0)	74 (76,3)	1,13	0,61 – 2,10		
	C	34 (13,8)	24 (12,4)	0,88	0,50 – 1,54	0,20	0,655
	T	212 (86,2)	170 (87,6)	1,14	0,65 – 1,99		
<i>DRD4</i> rs11246226	CC	31 (25,6)	28 (28,9)	1,18	0,65 – 2,15	0,87	0,644
	CA	56 (46,3)	47 (48,5)	1,09	0,64 – 1,86		
	AA	34 (28,1)	22 (22,7)	0,75	0,40 – 1,39		
	C	118 (48,8)	103 (53,1)	1,19	0,81 – 1,74	0,81	0,368
	A	124 (51,2)	91 (46,9)	0,84	0,58 – 1,23		

Таблица Г.6 – Сравнение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов серотониновых рецепторов между группой мужчин с гиперпролактинемией (ГП) и группой мужчин с нормальным уровнем пролактина

SNP	Генотипы/ аллели	Пациенты без ГП (%)	Пациенты с ГП (%)	OR	95% CI	χ^2	p
1	2	3	4	5	6	7	8
<i>HTR1A</i> rs6295	CC	29 (23,6)	26 (26,8)	1,19	0,64 – 2,19	1,72	0,423
	GC	59 (48,0)	38 (39,2)	0,70	0,41 – 1,20		
	GG	35 (28,5)	33 (34,0)	1,30	0,73 – 2,30		
	C	117 (47,6)	90 (46,4)	0,95	0,65 – 1,39	0,06	0,807
	G	129 (52,4)	104(53,6)	1,05	0,72 – 1,53		
<i>HTR1A</i> rs749099	AA	29 (23,6)	26 (26,8)	1,19	0,64 – 2,19	1,72	0,423
	AG	59 (48,0)	38 (39,2)	0,70	0,41 – 1,20		
	GG	35 (28,5)	33 (34,0)	1,30	0,73 – 2,30		
	A	117 (47,6)	90 (46,4)	0,95	0,65 – 1,39	0,06	0,807
	G	129 (52,4)	104(53,6)	1,05	0,72 – 1,53		

Продолжение таблицы Г.6

1	2	3	4	5	6	7	8
<i>HTR2A</i> <i>rs6311</i>	CC	58 (47,5)	43 (43,9)	0,86	0,51 – 1,47	1,10	0,576
	TC	48 (39,3)	45 (45,9)	1,31	0,76 – 2,24		
	TT	16 (13,1)	10 (10,2)	0,75	0,33 – 1,74		
	C	164 (67,2)	131 (66,8)	0,98	0,66 – 1,47	0,01	0,933
	T	80 (32,8)	65 (33,2)	1,02	0,68 – 1,52		
<i>HTR2A</i> <i>rs2224721</i>	AA	66 (53,7)	53 (54,6)	1,04	0,61 – 1,77	0,70	0,702
	CA	52 (42,3)	42 (43,3)	1,04	0,61 – 1,79		
	CC	5 (4,1)	2 (2,1)	0,50	0,09 – 2,62		
	A	184 (74,8)	148 (76,3)	1,08	0,70 – 1,68	0,13	0,718
	C	62 (25,2)	46 (23,7)	0,92	0,59 – 1,43		
<i>HTR2A</i> <i>rs9316233</i>	CC	64 (56,6)	54 (61,4)	1,22	0,69 – 2,15	0,60	0,738
	GC	45 (39,8)	32 (36,4)	0,86	0,49 – 1,53		
	GG	4 (3,5)	2 (2,3)	0,63	0,11 – 3,54		
	C	173 (76,5)	140 (79,5)	1,19	0,74 – 1,92	0,52	0,472
	G	53 (23,5)	36 (20,5)	0,84	0,52 – 1,35		
<i>HTR2A</i> <i>rs6313</i>	CC	59 (48,0)	43 (44,3)	0,86	0,51 – 1,47	1,01	0,604
	CT	48 (39,0)	44 (45,4)	1,30	0,76 – 2,22		
	TT	16 (13,0)	10 (10,3)	0,77	0,33 – 1,78		
	C	166 (67,5)	130 (67,0)	0,98	0,66 – 1,46	0,01	0,917
	T	80 (32,5)	64 (33,0)	1,02	0,68 – 1,53		
<i>HTR2A</i> <i>rs1928040</i>	CC	43 (37,7)	35 (40,7)	1,13	0,64 – 2,01	0,99	0,607
	TC	49 (43,0)	39 (45,3)	1,10	0,63 – 1,93		
	TT	22 (19,3)	12 (14,0)	0,68	0,31 – 1,46		
	C	135 (59,2)	109 (63,4)	1,19	0,79 – 1,79	0,71	0,398
	T	93 (40,8)	63 (36,6)	0,84	0,56 – 1,26		

Продолжение таблицы Г.6

1	2	3	4	5	6	7	8
<i>HTR3A</i> <i>rs1062613</i>	CC	69 (61,1)	61 (68,5)	1,39	0,77 – 2,50	1,54	0,463
	CT	41 (36,3)	25 (28,1)	0,69	0,38 – 1,25		
	TT	3 (2,7)	3 (3,4)	1,28	0,25 – 6,50		
	C	179 (79,2)	147 (82,6)	1,25	0,75 – 2,06	0,73	0,392
	T	47 (20,8)	31 (17,4)	0,80	0,49 – 1,33		
<i>HTR3A</i> <i>rs1176713</i>	CC	7 (5,7)	6 (6,1)	1,08	0,35 – 3,33	1,11	0,572
	CT	46 (37,4)	30 (30,6)	0,74	0,42 – 1,30		
	TT	70 (56,9)	62 (63,3)	1,30	0,76 – 2,25		
	C	60 (24,4)	42 (21,4)	0,85	0,54 – 1,32	0,54	0,462
	T	186 (75,6)	154 (78,6)	1,18	0,76 – 1,85		
<i>HTR1B</i> <i>rs6298</i>	CC	59 (48,0)	55 (56,7)	1,42	0,83 – 2,43	2,51	0,285
	CT	52 (42,3)	37 (38,1)	0,84	0,49 – 1,45		
	TT	12 (9,8)	5 (5,2)	0,50	0,17 – 1,48		
	C	170 (69,1)	147 (75,8)	1,40	0,91 – 2,14	2,39	0,121
	T	76 (30,9)	47 (24,2)	0,72	0,47 – 1,09		
<i>HTR1B</i> <i>rs6296</i>	CC	12 (9,8)	5 (5,1)	0,50	0,17 – 1,46	2,64	0,267
	CG	53 (43,1)	38 (38,8)	0,84	0,49 – 1,44		
	GG	58 (47,2)	55 (56,1)	1,43	0,84 – 2,44		
	C	77 (31,3)	48 (24,5)	0,71	0,47 – 1,09	2,49	0,114
	G	169 (68,7)	148 (75,5)	1,40	0,92 – 2,14		
<i>HTR1B</i> <i>rs130058</i>	AA	68 (60,2)	52 (59,8)	0,98	0,56 – 1,74	0,69	0,707
	TA	38 (33,6)	27 (31,0)	0,89	0,49 – 1,62		
	TT	7 (6,2)	8 (9,2)	1,53	0,53 – 4,41		
	A	174 (77,0)	131 (75,3)	0,91	0,57 – 1,45	0,16	0,691
	T	52 (23,0)	43 (24,7)	1,10	0,69 – 1,75		
<i>HTR6</i> <i>rs1805054</i>	CC	77 (65,3)	56 (57,7)	0,73	0,42 – 1,26	3,11	0,210
	TC	38 (32,2)	34 (35,1)	1,14	0,64 – 2,01		
	TT	3 (2,5)	7 (7,2)	2,98	0,75 – 11,86		

Продолжение таблицы Г.6

1	2	3	4	5	6	7	8
	C	192 (81,4)	146 (75,3)	0,70	0,44 – 1,11	2,35	0,124
	T	44 (18,6)	48 (24,7)	1,43	0,90 – 2,28		
<i>HTR1A</i> <i>rs1364043</i>	GG	6 (4,9)	5 (5,1)	1,05	0,31 – 3,54	0,00	0,996
	GT	45 (36,6)	36 (36,7)	1,01	0,58 – 1,75		
	TT	72 (58,5)	57 (58,2)	0,98	0,57 – 1,69		
	G	57 (23,2)	46 (23,5)	1,02	0,65 – 1,58	0,01	0,941
	T	189 (76,8)	150 (76,5)	0,98	0,63 – 1,53		
<i>HTR1A</i> <i>rs10042486</i>	CC	35 (28,5)	32 (33,0)	1,24	0,70 – 2,20	1,32	0,515
	CT	59 (48,0)	39 (40,2)	0,73	0,43 – 1,25		
	TT	29 (23,6)	26 (26,8)	1,19	0,64 – 2,19		
	C	129 (52,4)	103 (53,1)	1,03	0,70 – 1,50	0,02	0,891
	T	117 (47,6)	91 (46,9)	0,97	0,67 – 1,42		
<i>HTR2A</i> <i>rs6314</i>	CC	101 (91,0)	75 (86,2)	0,62	0,25 – 1,51	0,69	0,404
	TC	10 (9,0)	12 (13,8)	1,62	0,66 – 3,94		
	TT	0	0	-	-		
	C	212 (95,5)	162 (93,1)	0,64	0,27 – 1,51	1,06	0,302
	T	10 (4,5)	12 (6,9)	1,57	0,66 – 3,73		
<i>HTR2A</i> <i>rs7997012</i>	AA	30 (25,0)	24 (24,5)	0,97	0,52 – 1,81	0,77	0,680
	AG	60 (50,0)	54 (55,1)	1,23	0,72 – 2,10		
	GG	30 (25,0)	20 (20,4)	0,77	0,40 – 1,46		
	A	120 (50,0)	102 (52,0)	1,09	0,74 – 1,58	0,18	0,671
	G	120 (50,0)	94 (48,0)	0,92	0,63 – 1,34		
<i>HTR2A</i> <i>rs6312</i>	AA	109 (90,8)	86 (88,7)	0,79	0,33 – 1,91	0,091	0,763
	GA	11 (9,2)	11 (11,3)	1,27	0,52 – 3,06		
	GG	0	0	-	-		
	A	229 (95,4)	183 (94,3)	0,80	0,34 – 1,88	0,26	0,607
	G	11 (4,6)	11 (5,7)	1,25	0,53 – 2,95		

Продолжение таблицы Г.6

1	2	3	4	5	6	7	8
<i>HTR3A</i> <i>rs33940208</i>	CC	115 (97,5)	92 (94,8)	0,48	0,11 – 2,06	0,41	0,519
	TC	3 (2,5)	5 (5,2)	2,08	0,49 – 8,95		
	TT	0	0	-	-		
	C	233 (98,7)	189 (97,4)	0,49	0,11 – 2,06	0,99	0,318
	T	3 (1,3)	5 (2,6)	2,05	0,48 – 8,71		

Таблица Г.7 – Сравнение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов дофаминовых рецепторов между группой пациентов с гиперпролактинемией (ГП) и группой пациентов с нормальным уровнем пролактина, принимающих терапию типичными нейролептиками

SNP	Генотипы/ аллели	Пациенты без ГП (%)	Пациенты с ГП (%)	OR	95% CI	χ^2	p
<i>I</i>	2	3	4	5	6	7	8
<i>DRD1</i> <i>rs4532</i>	CC	10 (10,8)	9 (9,3)	0,85	0,33 – 2,19	0,33	0,845
	CT	48 (51,6)	54 (55,7)	1,18	0,67 – 2,08		
	TT	35 (37,6)	34 (35,1)	0,89	0,49 – 1,62		
	C	68 (36,6)	72 (37,1)	1,02	0,67 – 1,55	0,01	0,911
	T	118 (63,4)	122 (62,9)	0,98	0,64 – 1,48		
<i>DRD2</i> <i>rs4245147</i>	CC	15 (16,1)	19 (19,6)	1,27	0,60 – 2,67	0,41	0,813
	CT	47 (50,5)	46 (47,4)	0,88	0,50 – 1,56		
	TT	31 (33,3)	32 (33,0)	0,98	0,54 – 1,80		
	C	77 (41,4)	84 (43,3)	1,08	0,72 – 1,62	0,14	0,708
	T	109 (58,6)	110 (56,7)	0,93	0,62 – 1,39		
<i>DRD2</i> <i>rs6279</i>	CC	14 (15,1)	9 (9,3)	0,58	0,24 – 1,41	2,18	0,336
	GC	38 (40,9)	48 (49,5)	1,42	0,80 – 2,52		
	GG	41 (44,1)	40 (41,2)	0,89	0,50 – 1,58		
	C	66 (35,5)	66 (34,0)	0,94	0,61 – 1,43	0,09	0,765
	G	120 (64,5)	128 (66,0)	1,07	0,70 – 1,63		
<i>DRD2</i> <i>rs2734842</i>	CC	15 (16,1)	11 (11,3)	0,67	0,29 – 1,53	1,520	0,468
	CG	37 (39,8)	46 (47,4)	1,37	0,77 – 2,43		
	GG	41 (44,1)	40 (41,2)	0,89	0,50 – 1,58		
	C	67 (36,0)	68 (35,1)	0,96	0,63 – 1,46	0,04	0,844
	G	119 (64,0)	126 (64,9)	1,04	0,69 – 1,59		

Продолжение таблицы Г.7

1	2	3	4	5	6	7	8
<i>DRD2</i> rs1076562	AA	8 (8,6)	7 (7,2)	0,83	0,29 – 2,38	0,16	0,922
	GA	39 (41,9)	40 (41,2)	0,97	0,55 – 1,73		
	GG	46 (49,5)	50 (51,5)	1,09	0,62 – 1,92		
	A	55 (29,6)	54 (27,8)	0,92	0,59 – 1,43	0,14	0,709
	G	131 (70,4)	140 (72,2)	1,09	0,70 – 1,70		
<i>DRD3</i> rs963468	AA	22 (23,7)	20 (20,6)	0,84	0,42 – 1,66	0,74	0,689
	AG	45 (48,4)	53 (54,6)	1,28	0,73 – 2,27		
	GG	26 (28,0)	24 (24,7)	0,85	0,44 – 1,62		
	A	89 (47,8)	93 (47,9)	1,00	0,67 – 1,50	0,00	0,987
	G	97 (52,2)	101 (52,1)	1,00	0,67 – 1,49		
<i>DRD3</i> rs9817063	CC	26 (28,3)	24 (24,7)	0,83	0,44 – 1,59	0,33	0,846
	CT	47 (51,1)	53 (54,6)	1,15	0,65 – 2,04		
	TT	19 (20,7)	20 (20,6)	1,00	0,49 – 2,02		
	C	99 (53,8)	101 (52,1)	0,93	0,62 – 1,40	0,11	0,735
	T	85 (46,2)	93 (47,9)	1,07	0,72 – 1,61		
<i>DRD3</i> rs1587756	CC	1 (1,1)	0	-	-	1,58	0,452
	TC	16 (18,2)	21 (22,8)	1,33	0,64 – 2,76		
	TT	71 (80,7)	71 (77,2)	0,81	0,39 – 1,66		
	C	18 (10,2)	21 (11,4)	1,13	0,58 – 2,20	0,13	0,718
	T	158 (89,8)	163 (88,6)	0,88	0,45 – 1,72		
<i>DRD3</i> rs11721264	AA	2 (2,2)	2 (2,1)	0,96	0,13 – 6,94	0,08	0,957
	AG	26 (28,0)	29 (29,9)	1,10	0,59 – 2,06		
	GG	65 (69,9)	66 (68,0)	0,92	0,50 – 1,70		
	A	30 (16,1)	33 (17,0)	1,07	0,62 – 1,83	0,05	0,818
	G	156 (83,9)	161 (83,0)	0,94	0,55 – 1,61		

Продолжение таблицы Г.7

1	2	3	4	5	6	7	8
<i>DRD3</i> rs167770	AA	63 (69,2)	66 (67,3)	0,92	0,50 – 1,69	0,09	0,953
	GA	26 (28,6)	30 (30,6)	1,10	0,59 – 2,06		
	GG	2 (2,2)	2 (2,0)	0,93	0,13 – 6,72		
	A	152 (83,5)	162 (82,7)	0,94	0,55 – 1,61	0,05	0,824
	G	30 (16,5)	34 (17,3)	1,06	0,62 – 1,82		
<i>DRD3</i> rs3773678	CC	69 (78,4)	76 (82,6)	1,31	0,62 – 2,74	5,83	0,054
	CT	19 (21,6)	12 (13,0)	0,54	0,25 – 1,20		
	TT	0	4 (4,3)	-	-		
	C	157 (89,2)	164 (89,1)	0,99	0,51 – 1,93	0,00	0,982
	T	19 (10,8)	20 (10,9)	1,01	0,52 – 1,96		
<i>DRD3</i> rs7633291	GG	1 (1,1)	2 (2,0)	1,90	0,17 – 21,27	0,55	0,759
	GT	18 (19,6)	22 (22,4)	1,19	0,59 – 2,40		
	TT	73 (79,3)	74 (75,5)	0,80	0,41 – 1,59		
	G	20 (10,9)	26 (13,3)	1,25	0,67 – 2,33	0,51	0,475
	T	164 (89,1)	170 (86,7)	0,80	0,43 – 1,48		
<i>DRD3</i> rs2134655	AA	5 (5,4)	7 (7,2)	1,37	0,42 – 4,48	0,35	0,837
	GA	42 (45,2)	41 (42,3)	0,89	0,50 – 1,58		
	GG	46 (49,5)	49 (50,5)	1,04	0,59 – 1,84		
	A	52 (28,0)	55 (28,4)	1,02	0,65 – 1,59	0,00	0,933
	G	134 (72,0)	139 (71,6)	0,98	0,63 – 1,53		
<i>DRD3</i> rs6280	CC	4 (4,5)	5 (5,4)	1,21	0,31 – 4,65	0,73	0,693
	CT	31 (35,2)	27 (29,3)	0,76	0,41 – 1,43		
	TT	53 (60,2)	60 (65,2)	1,24	0,68 – 2,27		
	C	39 (22,2)	37 (20,1)	0,88	0,53 – 1,47	0,22	0,634
	T	137 (77,8)	147 (79,9)	1,13	0,68 – 1,88		
<i>DRD4</i> rs936461	AA	13 (14,8)	15 (16,0)	1,10	0,49 – 2,46	0,74	0,689
	GA	32 (36,4)	39 (41,5)	1,24	0,68 – 2,26		
	GG	43 (48,9)	40 (42,6)	0,78	0,43 – 1,39		
	A	58 (33,0)	69 (36,7)	1,18	0,77 – 1,82	0,56	0,454
	G	118 (67,0)	119 (63,3)	0,85	0,55 – 1,31		

Продолжение таблицы Г.7

1	2	3	4	5	6	7	8
<i>DRD4</i> rs3758653	CC	4 (4,3)	1 (1,0)	0,23	0,03 – 2,11	3,33	0,189
	TC	21 (22,6)	30 (30,9)	1,54	0,80 – 2,94		
	TT	68 (73,1)	66 (68,0)	0,78	0,42 – 1,46		
	C	29 (15,6)	32 (16,5)	1,07	0,62 – 1,85	0,05	0,811
	T	157 (84,4)	162 (83,5)	0,94	0,54 – 1,62		
<i>DRD4</i> rs11246226	CC	25 (27,2)	21 (21,6)	0,74	0,38 – 1,44	0,78	0,676
	CA	37 (40,2)	42 (43,3)	1,14	0,64 – 2,02		
	AA	30 (32,6)	34 (35,1)	1,12	0,61 – 2,04		
	C	87 (47,3)	84 (43,3)	0,85	0,57 – 1,28	0,60	0,437
	A	97 (52,7)	110 (56,7)	1,17	0,78 – 1,76		

Таблица Г.8 – Сравнение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов серотониновых рецепторов между группой пациентов с гиперпролактинемией (ГП) и группой пациентов с нормальным уровнем пролактина, принимающих терапию типичными нейролептиками

SNP	Генотипы/ аллели	Пациенты без ГП (%)	Пациенты с ГП (%)	OR	95% CI	χ^2	p
1	2	3	4	5	6	7	8
<i>HTR1A</i> rs6295	CC	21 (22,6)	27 (27,8)	1,32	0,68 – 2,55	1,11	0,572
	GC	47 (50,5)	42 (43,3)	0,75	0,42 – 1,32		
	GG	25 (26,9)	28 (28,9)	1,10	0,59 – 2,08		
	C	89 (47,8)	96 (49,5)	1,07	0,71 – 1,60	0,10	0,750
	G	97 (52,2)	98 (50,5)	0,94	0,63 – 1,40		
<i>HTR1A</i> rs749099	AA	21 (22,6)	26 (26,8)	1,26	0,65 – 2,43	0,79	0,672
	AG	47 (50,5)	43 (44,3)	0,78	0,44 – 1,38		
	GG	25 (26,9)	28 (28,9)	1,10	0,59 – 2,08		
	A	89 (47,8)	95 (49,0)	1,05	0,70 – 1,56	0,04	0,828
	G	97 (52,2)	99 (51,0)	0,96	0,64 – 1,43		

Продолжение таблицы Г.8

1	2	3	4	5	6	7	8
<i>HTR2A</i> <i>rs6311</i>	CC	42 (45,7)	35 (36,1)	0,67	0,38 – 1,20	1,90	0,385
	TC	39 (42,4)	50 (51,5)	1,45	0,81 – 2,57		
	TT	11 (12,0)	12 (12,4)	1,04	0,43 – 2,49		
	C	123 (66,8)	120 (61,9)	0,80	0,53 – 1,23	1,02	0,312
	T	61 (33,2)	74 (38,1)	1,24	0,82 – 1,90		
<i>HTR2A</i> <i>rs2224721</i>	AA	44 (47,3)	54 (55,7)	1,40	0,79 – 2,48	1,86	0,393
	CA	42 (45,2)	39 (40,2)	0,82	0,46 – 1,45		
	CC	7 (7,5)	4 (4,1)	0,53	0,15 – 1,87		
	A	130 (69,9)	147 (75,8)	1,35	0,86 – 2,12	1,66	0,198
	C	56 (30,1)	47 (24,2)	0,74	0,47 – 1,17		
<i>HTR2A</i> <i>rs9316233</i>	CC	45 (51,1)	56 (60,9)	1,49	0,82 – 2,69	1,96	0,375
	GC	38 (43,2)	33 (35,9)	0,74	0,40 – 1,34		
	GG	5 (5,7)	3 (3,3)	0,56	0,13 – 2,41		
	C	128 (72,7)	145 (78,8)	1,39	0,86 – 2,26	1,81	0,179
	G	48 (27,3)	39 (21,2)	0,72	0,44 – 1,16		
<i>HTR2A</i> <i>rs6313</i>	CC	43 (46,2)	35 (36,1)	0,66	0,37 – 1,17	2,14	0,343
	CT	39 (41,9)	50 (51,5)	1,47	0,83 – 2,61		
	TT	11 (11,8)	12 (12,4)	1,05	0,44 – 2,52		
	C	125 (67,2)	120 (61,9)	0,79	0,52 – 1,21	1,18	0,277
	T	61 (32,8)	74 (38,1)	1,26	0,83 – 1,93		
<i>HTR2A</i> <i>rs1928040</i>	CC	31 (35,2)	26 (32,1)	0,87	0,46 – 1,65	1,05	0,589
	TC	40 (45,5)	34 (42,0)	0,87	0,47 – 1,60		
	TT	17 (19,3)	21 (25,9)	1,46	0,71 – 3,02		
	C	102 (58,0)	86 (53,1)	0,82	0,53 – 1,26	0,81	0,369
	T	74 (42,0)	76 (46,9)	1,22	0,79 – 1,87		
<i>HTR3A</i> <i>rs1062613</i>	CC	54 (61,4)	58 (63,0)	1,07	0,59 – 1,96	0,15	0,928
	CT	28 (31,8)	27 (29,3)	0,89	0,47 – 1,68		
	TT	6 (6,8)	7 (7,6)	1,13	0,36 – 3,49		

Продолжение таблицы Г.8

1	2	3	4	5	6	7	8
	C	136 (77,3)	143 (77,7)	1,03	0,63 – 1,68	0,01	0,920
	T	40 (22,7)	41 (22,3)	0,97	0,59 – 1,60		
<i>HTR3A</i> <i>rs1176713</i>	CC	7 (7,5)	7 (7,2)	0,96	0,32 – 2,84	0,16	0,923
	CT	34 (36,6)	33 (34,0)	0,89	0,49 – 1,62		
	TT	52 (55,9)	57 (58,8)	1,12	0,63 – 2,00		
	C	48 (25,8)	47 (24,2)	0,92	0,58 – 1,46	0,12	0,723
	T	138 (74,2)	147 (75,8)	1,09	0,68 – 1,73		
<i>HTR1B</i> <i>rs6298</i>	CC	49 (52,7)	53 (54,6)	1,08	0,61 – 1,91	0,41	0,814
	CT	38 (40,9)	36 (37,1)	0,85	0,48 – 1,53		
	TT	6 (6,5)	8 (8,2)	1,30	0,43 – 3,91		
	C	136 (73,1)	142 (73,2)	1,00	0,64 – 1,58	0,00	0,987
	T	50 (26,9)	52 (26,8)	1,00	0,63 – 1,57		
<i>HTR1B</i> <i>rs6296</i>	CC	6 (6,5)	8 (8,2)	1,30	0,43 – 3,91	0,41	0,813
	CG	39 (41,9)	37 (38,1)	0,85	0,48 – 1,53		
	GG	48 (51,6)	52 (53,6)	1,08	0,61 – 1,92		
	C	51 (27,4)	53 (27,3)	0,99	0,63 – 1,56	0,00	0,983
	G	135 (72,6)	141 (72,7)	1,01	0,64 – 1,58		
<i>HTR1B</i> <i>rs130058</i>	AA	56 (63,6)	50 (54,3)	0,68	0,37 – 1,24	2,58	0,275
	TA	28 (31,8)	33 (35,9)	1,20	0,65 – 2,23		
	TT	4 (4,5)	9 (9,8)	2,28	0,67 – 7,68		
	A	140 (79,5)	133 (72,3)	0,67	0,41 – 1,09	2,58	0,108
	T	36 (20,5)	51 (27,7)	1,49	0,92 – 2,43		
<i>HTR6</i> <i>rs1805054</i>	CC	54 (59,3)	60 (61,9)	1,11	0,62 – 2,00	0,25	0,882
	TC	32 (35,2)	33 (34,0)	0,95	0,52 – 1,73		
	TT	5 (5,5)	4 (4,1)	0,74	0,19 – 2,85		
	C	140 (76,9)	153 (78,9)	1,12	0,69 – 1,82	0,20	0,650
	T	42 (23,1)	41 (21,1)	0,89	0,55 – 1,45		

Продолжение таблицы Г.8

1	2	3	4	5	6	7	8
<i>HTR1A</i> <i>rs1364043</i>	GG	3 (3,2)	10 (10,3)	3,45	0,92 – 12,95	3,82	0,148
	GT	35 (37,2)	32 (33,0)	0,82	0,45 – 1,48		
	TT	55 (59,1)	55 (56,7)	0,90	0,51 – 1,61		
	G	41 (22,0)	52 (26,8)	1,30	0,81 – 2,07	1,16	0,281
	T	145 (78,0)	142 (73,2)	0,77	0,48 – 1,24		
<i>HTR1A</i> <i>rs10042486</i>	CC	25 (26,9)	27 (27,8)	1,05	0,55 – 1,99	0,92	0,631
	CT	47 (50,5)	43 (44,3)	0,78	0,44 – 1,38		
	TT	21 (22,6)	27 (27,8)	1,32	0,68 – 2,55		
	C	97 (52,2)	97 (50,0)	0,92	0,61 – 1,37	0,17	0,676
	T	89 (47,8)	97 (50,0)	1,09	0,73 – 1,63		
<i>HTR2A</i> <i>rs6314</i>	CC	78 (90,7)	83 (91,2)	1,06	0,38 – 2,97	0,00	1,000
	TC	8 (9,3)	8 (8,8)	0,94	0,34 – 2,63		
	TT	0	0	-	-		
	C	164 (95,3)	174 (95,6)	1,06	0,39 – 2,89	0,01	0,908
	T	8 (4,7)	8 (4,4)	0,94	0,35 – 2,57		
<i>HTR2A</i> <i>rs7997012</i>	AA	24 (26,4)	27 (27,6)	1,06	0,56 – 2,02	1,78	0,409
	AG	41 (45,1)	51 (52,0)	1,32	0,75 – 2,35		
	GG	26 (28,6)	20 (20,4)	0,64	0,33 – 1,25		
	A	89 (48,9)	105 (53,6)	1,21	0,80 – 1,81	0,82	0,365
	G	93 (51,1)	91 (46,4)	0,83	0,55 – 1,24		
<i>HTR2A</i> <i>rs6312</i>	AA	81 (89,0)	84 (86,6)	0,80	0,33 – 1,92	0,07	0,778
	GA	10 (11,0)	13 (13,4)	1,25	0,52 – 3,02		
	GG	0	0	-	-		
	A	172 (94,5)	181 (93,3)	0,81	0,35 – 1,89	0,23	0,626
	G	10 (5,5)	13 (6,7)	1,24	0,53 – 2,89		
<i>HTR3A</i> <i>rs33940208</i>	CC	85 (93,4)	93 (95,9)	1,64	0,45 – 6,02	0,56	0,451
	TC	6 (6,6)	4 (4,1)	0,61	0,17 – 2,23		
	TT	0	0	-	-		

Продолжение таблицы Г.8

1	2	3	4	5	6	7	8
	C	176 (96,7)	190 (97,9)	1,62	0,45 – 5,83	0,55	0,458
	T	6 (3,3)	4 (2,1)	0,62	0,17 – 2,22		

Таблица Г.9 – Сравнение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов дофаминовых рецепторов между группой пациентов с гиперпролактинемией (ГП) и группой пациентов с нормальным уровнем пролактина, принимающих терапию атипичными нейролептиками

SNP	Генотипы/ аллели	Пациенты без ГП (%)	Пациенты с ГП (%)	OR	95% CI	χ^2	p
1	2	3	4	5	6	7	8
<i>DRD1</i> rs4532	CC	14 (17,5)	13 (13,5)	0,74	0,32 – 1,68	2,07	0,355
	CT	37 (46,3)	38 (39,6)	0,76	0,42 – 1,39		
	TT	29 (36,3)	45 (46,9)	1,55	0,85 – 2,85		
	C	65 (40,6)	64 (33,3)	0,73	0,47 – 1,13	1,99	0,158
	T	95 (59,4)	128 (66,7)	1,37	0,89 – 2,12		
<i>DRD2</i> rs6277	CC	23 (28,7)	25 (26,0)	0,87	0,45 – 1,70	0,34	0,840
	CT	39 (48,8)	46 (47,9)	0,97	0,53 – 1,75		
	TT	18 (22,5)	25 (26,0)	1,21	0,61 – 2,43		
	C	85 (53,1)	96 (50,0)	0,88	0,58 – 1,34	0,34	0,560
	T	75 (46,9)	96 (50,0)	1,13	0,74 – 1,72		
<i>DRD2</i> rs2283265	GG	56 (70,0)	65 (67,7)	0,90	0,47 – 1,71	2,76	0,251
	GT	22 (27,5)	31 (32,2)	1,26	0,66 – 2,41		
	TT	2 (2,5)	0	-	-		
	G	134 (83,8)	161 (83,9)	1,01	0,57 – 1,78	0,00	0,979
	T	26 (16,3)	31 (16,1)	0,99	0,56 – 1,75		
<i>DRD2</i> rs4245147	CC	16 (20,0)	15 (15,6)	0,74	0,34 – 1,61	0,81	0,666
	CT	35 (43,8)	41 (42,7)	0,96	0,53 – 1,74		
	TT	29 (36,2)	40 (41,7)	1,26	0,68 – 2,31		
	C	67 (41,9)	71 (37,0)	0,81	0,53 – 1,25	0,87	0,349
	T	93 (58,1)	121 (63,0)	1,23	0,80 – 1,89		

Продолжение таблицы Г.9

1	2	3	4	5	6	7	8
<i>DRD2</i> rs6279	CC	9 (11,3)	11 (11,5)	1,02	0,40 – 2,60	1,14	0,564
	GC	42 (52,5)	43 (44,8)	0,73	0,40 – 1,33		
	GG	29 (36,3)	42 (43,8)	1,37	0,74 – 2,51		
	C	60 (37,5)	65 (33,9)	0,85	0,55 – 1,32	0,50	0,477
	G	100 (62,5)	127 (66,1)	1,17	0,76 – 1,82		
<i>DRD2</i> rs2734842	CC	9 (11,3)	12 (12,5)	1,13	0,45 – 2,83	1,36	0,505
	CG	42 (52,5)	42 (43,8)	0,70	0,39 – 1,28		
	GG	29 (36,3)	42 (43,8)	1,37	0,74 – 2,51		
	C	60 (37,5)	66 (34,4)	0,87	0,56 – 1,35	0,371	0,543
	G	100 (62,5)	126 (65,6)	1,15	0,74 – 1,77		
<i>DRD2</i> rs1076560	CC	51 (70,8)	59 (68,6)	0,90	0,45 – 1,78	2,75	0,252
	CA	19 (26,4)	27 (31,4)	1,28	0,64 – 2,56		
	AA	2 (2,8)	0	-	-		
	C	121 (84,0)	145 (84,3)	1,02	0,56 – 1,87	0,00	0,947
	A	23 (16,0)	27 (15,7)	0,98	0,53 – 1,80		
<i>DRD2</i> rs1076562	AA	7 (8,8)	9 (9,4)	1,08	0,38 – 3,04	2,80	0,246
	GA	39 (48,8)	35 (36,5)	0,60	0,33 – 1,10		
	GG	34 (42,5)	52 (54,2)	1,60	0,88 – 2,91		
	A	53 (33,1)	53 (27,6)	0,77	0,49 – 1,22	1,26	0,261
	G	107 (66,9)	139 (72,4)	1,30	0,82 – 2,05		
<i>DRD3</i> rs963468	AA	16 (20,0)	20 (20,8)	1,05	0,50 – 2,20	0,04	0,976
	AG	43 (53,8)	50 (52,1)	0,94	0,52 – 1,69		
	GG	21 (26,3)	26 (27,1)	1,04	0,53 – 2,04		
	A	75 (46,9)	90 (46,9)	1,00	0,66 – 1,52	0,00	1,00
	G	85 (53,1)	102 (53,1)	1,00	0,66 – 1,52		
<i>DRD3</i> rs9817063	CC	23 (29,1)	25 (26,3)	0,87	0,45 – 1,69	0,37	0,831
	CT	42 (53,2)	50 (52,6)	0,98	0,54 – 1,78		
	TT	14 (17,7)	20 (21,1)	1,24	0,58 – 2,65		
	C	88 (55,7)	100 (52,6)	0,88	0,58 – 1,35	0,32	0,568
	T	70 (44,3)	90 (47,4)	1,13	0,74 – 1,73		

Продолжение таблицы Г.9

<i>I</i>	2	3	4	5	6	7	8
<i>DRD3</i> rs167771	AA	48 (61,5)	68 (72,3)	1,63	0,86 – 3,11	2,27	0,320
	GA	29 (37,2)	25 (26,6)	0,61	0,32 – 1,17		
	GG	1 (1,3)	1 (1,1)	0,83	0,05 – 13,46		
	A	125 (80,1)	161 (85,6)	1,48	0,84 – 2,61	1,84	0,175
	G	31 (19,9)	27 (14,4)	0,68	0,38 – 1,19		
<i>DRD3</i> rs1587756	CC	1 (1,4)	1 (1,2)	0,85	0,05 – 13,79	2,44	0,295
	TC	12 (16,4)	23 (26,7)	1,86	0,85 – 4,06		
	TT	60 (82,2)	62 (72,1)	0,56	0,26 – 1,20		
	C	14 (9,6)	25 (14,5)	1,60	0,80 – 3,21	1,79	0,181
	T	132 (90,4)	147 (85,5)	0,62	0,31 – 1,25		
<i>DRD3</i> rs11721264	AA	5 (6,3)	7 (7,4)	1,19	0,36 – 3,92	0,24	0,883
	AG	25 (31,3)	32 (33,7)	1,12	0,59 – 2,11		
	GG	50 (62,5)	56 (58,9)	0,86	0,47 – 1,59		
	A	35 (21,9)	46 (24,2)	1,14	0,69 – 1,88	0,26	0,606
	G	125 (78,1)	144 (75,8)	0,88	0,53 – 1,45		
<i>DRD3</i> rs167770	AA	50 (63,3)	56 (58,9)	0,83	0,45 – 1,54	0,38	0,825
	GA	24 (30,4)	33 (34,7)	1,22	0,64 – 2,31		
	GG	5 (6,3)	6 (6,3)	1,00	0,29 – 3,40		
	A	124 (78,5)	145 (76,3)	0,88	0,53 – 1,47	0,23	0,632
	G	34 (21,5)	45 (23,7)	1,13	0,68 – 1,88		
<i>DRD3</i> rs3773678	CC	57 (78,1)	65 (75,6)	0,87	0,41 – 1,82	0,17	0,915
	CT	15 (20,5)	20 (23,3)	1,17	0,55 – 2,50		
	TT	1 (1,4)	1 (1,2)	0,85	0,05 – 13,79		
	C	129 (88,4)	150 (87,2)	0,90	0,46 – 1,77	0,09	0,757
	T	17 (11,6)	22 (12,8)	1,11	0,57 – 2,19		

Продолжение таблицы Г.9

1	2	3	4	5	6	7	8
<i>DRD3</i> rs7633291	GG	2 (2,5)	2 (2,1)	0,84	0,12 – 6,09	1,93	0,381
	GT	17 (21,3)	29 (30,5)	1,63	0,82 – 3,25		
	TT	61 (76,3)	64 (67,4)	0,64	0,33 – 1,26		
	G	21 (13,1)	33 (17,4)	1,39	0,77 – 2,52	1,19	0,274
	T	139 (86,9)	157 (82,6)	0,72	0,40 – 1,30		
<i>DRD3</i> rs2134655	AA	7 (8,8)	4 (4,2)	0,45	0,13 – 1,61	2,27	0,321
	GA	27 (33,8)	40 (41,7)	1,40	0,76 – 2,60		
	GG	46 (57,5)	52 (54,2)	0,87	0,48 – 1,59		
	A	41 (25,6)	48 (25,0)	0,97	0,60 – 1,57	0,01	0,894
	G	119 (74,4)	144 (75,0)	1,03	0,64 – 1,67		
<i>DRD3</i> rs324035	CC	49 (61,3)	67 (69,8)	1,46	0,78 – 2,73	1,84	0,398
	CA	30 (37,5)	27 (28,1)	0,65	0,35 – 1,23		
	AA	1 (1,3)	2 (2,1)	1,68	0,15 – 18,89		
	C	128 (80,0)	161 (83,9)	1,30	0,75 – 2,24	0,88	0,348
	A	32 (20,0)	31 (16,1)	0,77	0,45 – 1,33		
<i>DRD3</i> rs6280	CC	6 (8,3)	6 (7,0)	0,83	0,25 – 2,68	0,56	0,753
	CT	26 (36,1)	36 (41,9)	1,27	0,67 – 2,43		
	TT	40 (55,6)	44 (51,2)	0,84	0,45 – 1,57		
	C	38 (26,4)	48 (27,9)	1,08	0,66 – 1,78	0,09	0,763
	T	106 (73,6)	124 (72,1)	0,93	0,56 – 1,52		
<i>DRD4</i> rs936461	AA	7 (9,3)	11 (12,2)	1,35	0,50 – 3,68	3,27	0,195
	GA	30 (40,0)	46 (51,1)	1,57	0,84 – 2,91		
	GG	38 (50,7)	33 (36,7)	0,56	0,30 – 1,05		
	A	44 (29,3)	68 (37,8)	1,46	0,92 – 2,32	2,60	0,107
	G	106 (70,7)	112 (62,2)	0,68	0,43 – 1,09		
<i>DRD4</i> rs3758653	CC	0	2 (2,1)	-	-	1,77	0,411
	TC	18 (22,5)	23 (24,0)	1,09	0,54 – 2,19		
	TT	62 (77,5)	71 (74,0)	0,82	0,41 – 1,65		
	C	18 (11,3)	27 (14,1)	1,29	0,68 – 2,44	0,61	0,432
	T	142 (88,8)	165 (85,9)	0,77	0,41 – 1,47		

Продолжение таблицы Г.9

1	2	3	4	5	6	7	8
<i>DRD4</i> rs11246226	CC	20 (25,0)	19 (20,0)	0,75	0,37 – 1,53	1,48	0,477
	CA	34 (42,5)	49 (51,6)	1,44	0,79 – 2,62		
	AA	26 (32,5)	27 (28,4)	0,82	0,43 – 1,57		
	C	74 (46,3)	87 (45,8)	0,98	0,64 – 1,50	0,00	0,932
	A	86 (53,8)	103 (54,2)	1,02	0,67 – 1,55		

Таблица Г.10 – Сравнение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов серотониновых рецепторов и гена *PRL* между группой пациентов с гиперпролактинемией (ГП) и группой пациентов с нормальным уровнем пролактина, принимающих терапию атипичными нейролептиками

SNP	Генотипы/ аллели	Пациенты без ГП (%)	Пациенты с ГП (%)	OR	95% CI	χ^2	p
1	2	3	4	5	6	7	8
<i>HTR1A</i> rs6295	CC	19 (23,8)	19 (19,8)	0,79	0,39 – 1,63	0,48	0,786
	GC	39 (48,8)	51 (53,1)	1,19	0,66 – 2,16		
	GG	22 (27,5)	26 (27,1)	0,98	0,50 – 1,91		
	C	77 (48,1)	89 (46,4)	0,93	0,61 – 1,42	0,11	0,741
	G	83 (51,9)	103 (53,6)	1,07	0,71 – 1,63		
<i>HTR1A</i> rs749099	AA	19 (23,8)	19 (19,8)	0,79	0,39 – 1,63	0,63	0,729
	AG	38 (47,5)	51 (53,1)	1,25	0,69 – 2,27		
	GG	23 (28,7)	26 (27,1)	0,92	0,48 – 1,78		
	A	76 (47,5)	89 (46,4)	0,96	0,63 – 1,45	0,04	0,831
	G	84 (52,5)	103 (53,6)	1,05	0,69 – 1,59		
<i>HTR2A</i> rs6311	CC	41 (51,2)	44 (45,8)	0,80	0,44 – 1,46	0,71	0,701
	TC	30 (37,5)	42 (43,8)	1,30	0,71 – 2,38		
	TT	9 (11,3)	10 (10,4)	0,92	0,35 – 2,38		
	C	112 (70,0)	130 (67,7)	0,90	0,57 – 1,41	0,21	0,645
	T	48 (30,0)	62 (32,3)	1,11	0,71 – 1,75		

Продолжение таблицы Г.10

1	2	3	4	5	6	7	8
<i>HTR2A</i> <i>rs2224721</i>	AA	46 (57,5)	56 (58,3)	1,03	0,57 – 1,89	0,07	0,965
	CA	30 (37,5)	36 (37,5)	1,00	0,54 – 1,85		
	CC	4 (5,0)	4 (4,2)	0,83	0,20 – 3,41		
	A	122 (76,3)	148 (77,1)	1,05	0,64 – 1,72	0,03	0,854
	C	38 (23,8)	44 (22,9)	0,95	0,58 – 1,57		
<i>HTR2A</i> <i>rs9316233</i>	CC	46 (63,9)	53 (61,6)	0,91	0,47 – 1,74	0,39	0,820
	GC	24 (33,3)	29 (33,7)	1,02	0,52 – 1,98		
	GG	2 (2,8)	4 (4,7)	1,71	0,30 – 9,60		
	C	116 (80,6)	135 (78,5)	0,88	0,51 – 1,53	0,20	0,651
	G	28 (19,4)	37 (21,5)	1,14	0,66 – 1,97		
<i>HTR2A</i> <i>rs6313</i>	CC	41 (51,2)	45 (46,9)	0,84	0,46 – 1,52	0,49	0,782
	CT	30 (37,5)	41 (42,7)	1,24	0,68 – 2,28		
	TT	9 (11,3)	10 (10,4)	0,92	0,35 – 2,38		
	C	112 (70,0)	131 (68,2)	0,92	0,58 – 1,45	0,12	0,721
	T	48 (30,0)	61 (31,8)	1,09	0,69 – 1,71		
<i>HTR2A</i> <i>rs1928040</i>	CC	31 (45,6)	32 (39,0)	0,76	0,40 – 1,47	0,80	0,669
	TC	26 (38,2)	37 (45,1)	1,33	0,69 – 2,56		
	TT	11 (16,2)	13 (15,9)	0,98	0,41 – 2,34		
	C	88 (64,7)	101 (61,6)	0,87	0,55 – 1,40	0,31	0,578
	T	48 (35,3)	63 (38,4)	1,14	0,71 – 1,83		
<i>HTR3A</i> <i>rs1062613</i>	CC	41 (56,9)	58 (66,7)	1,51	0,79 – 2,88	1,68	0,432
	CT	27 (37,5)	26 (29,9)	0,71	0,37 – 1,38		
	TT	4 (5,6)	3 (3,4)	0,61	0,13 – 2,81		
	C	109 (75,7)	142 (81,6)	1,42	0,83 – 2,45	1,65	0,198
	T	35 (24,3)	32 (18,4)	0,70	0,41 – 1,20		

Продолжение таблицы Г.10

1	2	3	4	5	6	7	8
<i>HTR1B</i> <i>rs6298</i>	CC	41 (51,2)	59 (61,5)	1,52	0,83 – 2,77	1,88	0,390
	CT	31 (38,8)	30 (31,3)	0,72	0,39 – 1,34		
	TT	8 (10,0)	7 (7,3)	0,71	0,25 – 2,05		
	C	113 (70,6)	148 (77,1)	1,40	0,87 – 2,26	1,89	0,169
	T	47 (29,4)	44 (22,9)	0,71	0,44 – 1,15		
<i>HTR1B</i> <i>rs6296</i>	CC	8 (10,0)	7 (7,3)	0,71	0,25 – 2,05	1,88	0,390
	CG	31 (38,8)	30 (31,3)	0,72	0,39 – 1,34		
	GG	41 (51,2)	59 (61,5)	1,52	0,83 – 2,77		
	C	47 (29,4)	44 (22,9)	0,71	0,44 – 1,15	1,12	0,169
	G	113 (70,6)	148 (77,1)	1,40	0,87 – 2,26		
<i>HTR1B</i> <i>rs130058</i>	AA	42 (56,8)	43 (50,0)	0,76	0,41 – 1,42	0,92	0,630
	TA	28 (37,8)	39 (45,3)	1,36	0,72 – 2,57		
	TT	4 (5,4)	4 (4,7)	0,85	0,21 – 3,54		
	A	112 (75,7)	125 (72,7)	0,85	0,52 – 1,41	0,37	0,542
	T	36 (24,3)	47 (27,3)	1,17	0,71 – 1,94		
<i>HTR6</i> <i>rs1805054</i>	CC	57 (72,2)	56 (58,9)	0,55	0,29 – 1,05	3,32	0,190
	TC	20 (25,3)	35 (36,8)	1,72	0,89 – 3,32		
	TT	2 (2,5)	4 (4,2)	1,69	0,30 – 9,49		
	C	134 (84,8)	147 (77,4)	0,61	0,35 – 1,06	3,07	0,08
	T	24 (15,2)	43 (22,6)	1,63	0,94 – 2,84		
<i>HTR1A</i> <i>rs1364043</i>	GG	4 (5,0)	7 (7,3)	1,49	0,42 – 5,30	0,95	0,622
	GT	36 (45,0)	37 (38,5)	0,77	0,42 – 1,40		
	TT	40 (50,0)	52 (54,2)	1,18	0,65 – 2,14		
	G	44 (27,5)	51 (26,6)	0,95	0,59 – 1,53	0,04	0,844
	T	116 (72,5)	141 (73,4)	1,05	0,65 – 1,68		
<i>HTR1A</i> <i>rs10042486</i>	CC	23 (28,7)	26 (27,1)	0,92	0,48 – 1,78	0,63	0,729
	CT	38 (47,5)	51 (53,1)	1,25	0,69 – 2,27		
	TT	19 (23,8)	19 (19,8)	0,79	0,39 – 1,63		
	C	84 (52,5)	103 (53,6)	1,05	0,69 – 1,59	0,04	0,831
	T	76 (47,5)	89 (46,4)	0,96	0,63 – 1,45		

Продолжение таблицы Г.10

1	2	3	4	5	6	7	8
<i>HTR2A</i> <i>rs6314</i>	CC	67 (93,10)	75 (87,2)	0,51	0,17 – 1,54	0,89	0,343
	TC	5 (6,9)	11 (12,8)	1,97	0,65 – 5,95		
	TT	0	0	-	-		
	C	139 (96,5)	161 (93,6)	0,53	0,18 – 1,55	1,39	0,238
	T	5 (3,5)	11 (6,4)	1,90	0,64 – 5,60		
<i>HTR2A</i> <i>rs7997012</i>	AA	20 (25,0)	23 (24,2)	0,96	0,48 – 1,91	2,12	0,346
	AG	38 (47,5)	54 (56,8)	1,46	0,80 – 2,65		
	GG	22 (27,5)	18 (18,9)	0,62	0,30 – 1,25		
	A	78 (48,8)	100 (52,6)	1,17	0,77 – 1,78	0,52	0,470
	G	82 (51,3)	90 (47,4)	0,86	0,56 – 1,30		
<i>HTR2A</i> <i>rs6312</i>	AA	76 (95,0)	85 (89,5)	0,45	0,13 – 1,49	1,12	0,288
	GA	4 (5,0)	10 (10,5)	2,24	0,67 – 7,42		
	GG	0	0	-	-		
	A	156 (97,5)	180 (94,7)	0,46	0,14 – 1,50	1,72	0,189
	G	4 (2,5)	10 (5,3)	2,17	0,67 – 7,05		
<i>HTR3A</i> <i>rs33940208</i>	CC	78 (98,7)	91 (95,8)	0,29	0,03 – 2,66	0,49	0,483
	TC	1 (1,3)	4 (4,2)	3,43	0,38 – 31,32		
	TT	0	0	-	-		
	C	157 (99,4)	186 (97,9)	0,30	0,03 – 2,68	1,32	0,251
	T	1 (0,6)	4 (2,1)	3,38	0,37 – 30,52		
<i>PRL</i> <i>rs1341239</i>	GG	25 (31,3)	36 (37,5)	1,32	0,70 – 2,47	1,60	0,448
	GT	35 (43,8)	43 (44,8)	1,04	0,57 – 1,90		
	TT	20 (25,0)	17 (17,7)	0,65	0,31 – 1,34		
	G	85 (53,1)	115 (59,9)	1,32	0,86 – 2,01	1,63	0,202
	T	75 (46,9)	77 (40,1)	0,76	0,50 – 1,16		

Таблица Г.11 – Сравнение частот генотипов и аллелей между группой пациентов с гиперпролактинемией и группой пациентов с нормальным уровнем пролактина в группе принимающих рисперидон

SNP	Генотипы/ аллели	Пациенты с ГП (%)	Пациенты без ГП (%)	OR	95% CI	χ^2	p
1	2	3	4	5	6	7	8
<i>DRD1</i> rs4532	CC	6 (10,2)	2 (11,8)	0,85	0,16 – 4,65	2,382	0,304
	CT	20 (33,9)	9 (52,9)	0,46	0,15 – 1,36		
	TT	33 (55,9)	6 (35,3)	2,33	0,76 – 7,13		
	C	32 (27,1)	13 (38,2)	0,60	0,27 – 1,34	1,57	0,210
	T	86 (72,9)	21 (61,8)	1,66	0,75 – 3,71		
<i>DRD2</i> rs6277	CC	15 (25,4)	8 (50,0)	0,34	0,11 – 1,07	3,988	0,136
	CT	28 (47,5)	4 (25,0)	2,71	0,78 – 9,38		
	TT	16 (27,1)	4 (25,0)	1,12	0,31 – 3,97		
	C	58 (49,2)	20 (62,5)	0,58	0,26 – 1,29	1,80	0,180
	T	60 (50,8)	12 (37,5)	1,72	0,77 – 3,84		
<i>DRD2</i> rs2283265	GG	41 (69,5)	11 (68,8)	1,04	0,31 – 3,42	1,046	0,593
	GT	17 (28,8)	4 (25,0)	1,21	0,34 – 4,30		
	TT	1 (1,7)	1 (6,3)	0,26	0,02 – 4,38		
	G	99 (83,9)	26 (81,3)	1,20	0,44 – 3,32	0,13	0,721
	T	19 (16,1)	6 (18,7)	0,83	0,30 – 2,29		
<i>DRD2</i> rs4245147	CC	11 (18,6)	5 (29,4)	0,55	0,16 – 1,89	2,187	0,335
	CT	29 (49,2)	5 (29,4)	2,32	0,73 – 7,41		
	TT	19 (32,2)	7 (41,2)	0,68	0,22 – 2,06		
	C	51 (43,2)	15 (44,1)	0,96	0,45 – 2,08	0,01	0,925
	T	67 (56,8)	19 (55,9)	1,04	0,48 – 2,24		
<i>DRD2</i> rs6279	CC	7 (11,9)	3 (18,8)	0,58	0,13 – 2,57	1,235	0,539
	GC	25 (42,4)	8 (50,0)	0,74	0,24 – 2,23		
	GG	27 (45,8)	5 (31,3)	1,86	0,57 – 6,01		
	C	39 (33,1)	14 (43,8)	0,63	0,29 – 1,41	1,26	0,261
	G	79 (66,9)	18 (56,2)	1,58	0,71 – 3,50		
<i>DRD2</i> rs2734842	CC	8 (13,6)	3 (18,8)	0,68	0,16 – 2,93	1,109	0,574
	CG	24 (40,7)	8 (50,0)	0,69	0,23 – 2,08		
	GG	27 (45,8)	5 (31,3)	1,86	0,57 – 6,01		

Продолжение таблицы Г.11

1	2	3	4	5	6	7	8
	C	40 (33,9)	14 (43,8)	0,66	0,30 – 1,46	1,06	0,303
	G	78 (66,1)	18 (56,2)	1,52	0,68 – 3,36		
<i>DRD2</i> rs1076560	CC	38 (71,7)	12 (70,6)	1,06	0,32 – 3,51	0,763	0,683
	CA	14 (26,4)	4 (23,5)	1,17	0,33 – 4,18		
	AA	1 (1,9)	1 (5,9)	0,31	0,02 – 5,20		
	C	90 (84,9)	28 (82,4)	1,21	0,43 – 3,38	0,13	0,721
	A	16 (15,1)	6 (17,6)	0,83	0,30 – 2,32		
<i>DRD2</i> rs1076562	AA	6 (10,2)	2 (11,8)	0,85	0,16 – 4,65	1,198	0,549
	GA	20 (33,9)	8 (47,1)	0,58	0,19 – 1,72		
	GG	33 (55,9)	7 (41,2)	1,81	0,61 – 5,42		
	A	32 (27,1)	12 (35,3)	0,68	0,30 – 1,54	0,86	0,354
	G	86 (72,9)	22 (64,7)	1,47	0,65 – 3,30		
<i>DRD3</i> rs963468	AA	10 (16,9)	5 (29,4)	0,49	0,14 – 1,70	1,350	0,509
	AG	35 (59,3)	9 (52,9)	1,30	0,44 – 3,84		
	GG	14 (23,7)	3 (17,6)	1,45	0,36 – 5,79		
	A	55 (46,6)	19 (55,9)	0,69	0,32 – 1,48	0,91	0,340
	G	63 (53,4)	15 (44,1)	1,45	0,67 – 3,13		
<i>DRD3</i> rs9817063	CC	14 (23,7)	6 (35,3)	0,57	0,18 – 1,82	0,945	0,624
	CT	34 (57,6)	8 (47,1)	1,53	0,52 – 4,52		
	TT	11 (18,6)	3 (17,6)	1,07	0,26 – 4,37		
	C	62 (52,5)	20 (58,8)	0,78	0,36 – 1,68	0,42	0,517
	T	56 (47,5)	14 (41,2)	1,29	0,60 – 2,79		
<i>DRD3</i> rs167771	AA	42 (72,4)	11 (78,6)	0,72	0,18 – 2,90	0,017	0,895
	GA	16 (27,6)	3 (21,4)	1,40	0,34 – 5,67		
	GG	0	0	-	-		
	A	100 (86,2)	25 (89,3)	0,75	0,20 – 2,78	0,19	0,665
	G	16 (13,8)	3(10,7)	1,33	0,36 – 4,94		
<i>DRD3</i> rs1587756	CC	1 (1,9)	0	-	-	0,550	0,760
	TC	12 (22,6)	3 (17,6)	1,37	0,34 – 5,56		
	TT	40 (75,5)	14 (82,4)	0,66	0,16 – 2,66		
	C	14 (13,2)	3 (8,8)	1,57	0,42 – 5,84	0,46	0,495
	T	92 (86,8)	31 (91,2)	0,64	0,17 – 2,36		

Продолжение таблицы Г.11

1	2	3	4	5	6	7	8
<i>DRD3</i> rs11721264	AA	5 (8,5)	1 (5,9)	1,48	0,16 – 13,62	0,928	0,629
	AG	20 (33,9)	4 (23,5)	1,67	0,48 – 5,78		
	GG	34 (57,6)	12 (70,6)	0,57	0,18 – 1,82		
	A	30 (25,4)	6 (17,6)	1,59	0,60 – 4,21	0,88	0,347
	G	88 (74,6)	28 (82,4)	0,63	0,24 – 1,67		
<i>DRD3</i> rs167770	AA	34 (57,6)	12 (70,6)	0,57	0,18 – 1,82	0,966	0,617
	GA	21 (35,6)	4 (23,5)	1,80	0,52 – 6,21		
	GG	4 (6,8)	1 (5,9)	1,16	0,12 – 11,16		
	A	89 (75,4)	28 (82,4)	0,66	0,25 – 11,75	0,72	0,397
	G	29 (24,6)	6 (17,6)	1,52	0,57 – 4,04		
<i>DRD3</i> rs3773678	CC	41 (77,4)	14 (82,4)	0,73	0,18 – 2,98	0,009	0,923
	CT	12 (22,6)	3 (17,6)	1,37	0,34 – 5,56		
	TT	0	0	-	-		
	C	94 (88,7)	31 (91,2)	0,76	0,20 – 2,86	0,01	0,927
	T	12 (11,3)	3 (8,8)	1,32	0,35 – 4,98		
<i>DRD3</i> rs7633291	GG	2 (3,4)	0	-	-	0,685	0,710
	GT	19 (32,2)	5 (29,4)	1,14	0,35 – 3,70		
	TT	38 (64,4)	12 (70,6)	0,75	0,23 – 2,43		
	G	23 (19,5)	5 (14,7)	1,40	0,49 – 4,02	0,40	0,525
	T	95 (80,5)	29 (85,3)	0,71	0,25 – 2,04		
<i>DRD3</i> rs2134655	AA	1 (1,7)	1 (5,9)	0,28	0,02 – 4,66	1,004	0,605
	GA	28 (47,5)	7 (41,2)	1,29	0,43 – 3,85		
	GG	30 (50,8)	9 (52,9)	0,92	0,31 – 2,71		
	A	30 (25,4)	9 (26,5)	0,95	0,40 – 2,25	0,02	0,902
	G	88 (74,6)	25 (73,5)	1,06	0,44 – 2,51		
<i>DRD3</i> rs324035	CC	41 (69,5)	13 (81,3)	0,53	0,13 – 2,07	0,378	0,538
	CA	18 (30,5)	3 (18,7)	1,90	0,48 – 7,50		
	AA	0	0	-	-		
	C	100 (84,7)	29 (90,6)	0,57	0,16 – 2,09	0,32	0,573
	A	18 (15,3)	3 (9,4)	1,74	0,48 – 6,32		
<i>DRD3</i> rs6280	CC	3 (5,7)	1 (5,9)	0,96	0,09 – 9,89	1,832	0,400
	CT	22 (41,5)	4 (23,5)	2,31	0,66 – 8,02		
	TT	28 (52,8)	12 (70,6)	0,47	0,14 – 1,51		

Продолжение таблицы Г.11

1	2	3	4	5	6	7	8
<i>DRD3</i> rs6280	CC	3 (5,7)	1 (5,9)	0,96	0,09 – 9,89	1,832	0,400
	CT	22 (41,5)	4 (23,5)	2,31	0,66 – 8,02		
	TT	28 (52,8)	12 (70,6)	0,47	0,14 – 1,51		
	C	28 (26,4)	6 (17,6)	1,68	0,63 – 4,47	1,08	0,299
	T	78 (73,6)	28 (82,4)	0,60	0,22 – 1,59		
<i>DRD4</i> rs3758653	CC	2 (3,4)	0	-	-	0,600	0,741
	TC	14 (23,7)	4 (23,5)	1,01	0,28 – 3,60		
	TT	43 (72,9)	13 (76,5)	0,83	0,23 – 2,91		
	C	18 (15,3)	4 (11,8)	1,35	0,42 – 4,30	0,05	0,815
	T	100 (84,7)	30 (88,2)	0,74	0,23 – 2,36		
<i>DRD4</i> rs11246226	CC	11 (18,6)	3 (17,6)	1,07	0,26 – 4,37	3,144	0,208
	CA	33 (55,9)	6 (35,3)	2,33	0,76 – 7,13		
	AA	15 (25,4)	8 (47,1)	0,38	0,13 – 1,17		
	C	55 (46,6)	12 (35,3)	1,60	0,73 – 3,53	1,37	0,241
	A	63 (53,4)	22 (64,7)	0,62	0,28 – 1,38		
<i>DRD4</i> rs936461	AA	7 (12,5)	1 (6,3)	2,14	0,24 – 18,84	0,563	0,755
	GA	28 (50,0)	8 (50,0)	1,00	0,33 – 3,04		
	GG	21 (37,5)	7 (43,8)	0,77	0,25 – 2,38		
	A	42 (37,5)	10 (31,3)	1,32	0,57 – 3,06	0,42	0,516
	G	70 (62,5)	22 (68,7)	0,76	0,33 – 1,75		

Таблица Г.12 – Сравнение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов серотониновых рецепторов между группой пациентов с гиперпролактинемией и группой пациентов с нормальным уровнем пролактина в подгруппе рисперидона

SNP	Генотипы/ аллели	Пациенты с ГП (%)	Пациенты без ГП (%)	OR	95% CI	χ^2	p
1	2	3	4	5	6	7	8
<i>HTR1A</i> rs6295	CC	11 (19,0)	2 (11,8)	1,76	0,35 – 8,82	2,254	0,324
	GC	29 (50,0)	12 (70,6)	0,42	0,13 – 1,33		
	GG	18 (31,0)	3 (17,6)	2,10	0,54 – 8,23		
	C	51 (44,0)	16 (47,1)	0,88	0,41 – 1,90	0,100	0,750
	G	65 (56,0)	18 (52,9)	1,13	0,53 – 2,44		

Продолжение таблицы Г.12

1	2	3	4	5	6	7	8
<i>HTR1A</i> <i>rs749099</i>	AA	12 (20,3)	2 (11,8)	1,91	0,38 – 9,54	2,441	0,295
	AG	29 (49,2)	12 (70,6)	0,40	0,13 – 1,29		
	GG	18 (30,5)	3 (17,6)	2,05	0,52 – 8,02		
	A	53 (44,9)	16 (47,1)	0,92	0,43 – 1,97	0,050	0,820
	G	65 (55,1)	18 (52,9)	1,09	0,51 – 2,34		
<i>HTR2A</i> <i>rs6311</i>	CC	24 (40,7)	6 (37,5)	1,14	0,37 – 3,57	1,549	0,461
	TC	25 (42,4)	9 (56,3)	0,57	0,19 – 1,74		
	TT	10 (16,9)	1 (6,3)	3,06	0,36 – 25,90		
	C	73 (61,9)	21 (65,6)	0,85	0,37 – 1,93	0,150	0,700
	T	45 (38,1)	11 (34,4)	1,18	0,52 – 2,67		
<i>HTR2A</i> <i>rs2224721</i>	AA	3 (5,2)	2 (11,8)	0,41	0,06 – 2,68	1,126	0,570
	CA	22 (37,9)	7 (41,2)	0,87	0,29 – 2,63		
	CC	33 (56,9)	8 (47,1)	1,49	0,50 – 4,39		
	A	28 (24,1)	11 (32,4)	0,67	0,29 – 1,53	0,920	0,340
	C	88 (75,9)	23 (67,6)	1,50	0,65 – 3,46		
<i>HTR2A</i> <i>rs9316233</i>	CC	33 (62,3)	11 (64,7)	0,90	0,29 – 2,81	0,334	0,846
	GC	19 (35,8)	6 (35,3)	1,02	0,33 – 3,21		
	GG	1 (1,9)	0	-	-		
	C	85 (80,2)	28 (82,4)	0,87	0,32 – 2,36	0,080	0,780
	G	21 (19,8)	6 (17,6)	1,15	0,42 – 3,14		
<i>HTR2A</i> <i>rs6313</i>	CC	24 (40,7)	6 (35,3)	1,26	0,41 – 3,86	1,989	0,370
	CT	25 (42,4)	10 (58,8)	0,51	0,17 – 1,54		
	TT	10 (16,9)	1 (5,9)	3,27	0,39 – 27,52		
	C	73 (61,9)	22 (64,7)	0,88	0,40 – 1,96	0,090	0,760
	T	45 (38,1)	12 (35,3)	1,13	0,51 – 2,50		
<i>HTR2A</i> <i>rs1928040</i>	CC	15 (30,6)	5 (35,7)	0,79	0,23 – 2,77	0,661	0,719
	TC	22 (44,9)	7 (50,0)	0,81	0,25 – 2,68		
	TT	12 (24,5)	2 (14,3)	1,95	0,38 – 9,96		
	C	52 (53,1)	17 (60,7)	0,73	0,31 – 1,72	0,510	0,470
	T	46 (46,9)	11 (39,3)	1,37	0,58 – 3,22		

Продолжение таблицы Г.12

1	2	3	4	5	6	7	8
<i>HTR3A</i> <i>rs1062613</i>	CC	40 (74,1)	10 (58,8)	2,00	0,64 – 6,26	2,792	0,248
	CT	12 (22,2)	7 (41,2)	0,41	0,13 – 1,30		
	TT	2 (3,7)	0	-	-		
	C	92 (85,2)	27 (79,4)	1,49	0,56 – 4,00	0,640	0,430
	T	16 (14,8)	7 (20,6)	0,67	0,25 – 1,80		
<i>HTR3A</i> <i>rs1176713</i>	CC	1 (1,7)	0	-	-	1,119	0,572
	CT	15 (25,4)	6 (37,5)	0,57	0,18 – 1,83		
	TT	43 (72,9)	10 (62,5)	1,61	0,50 – 5,16		
	C	17 (14,4)	6 (18,8)	0,73	0,26 – 2,03	0,370	0,550
	T	101 (85,6)	26 (81,3)	1,37	0,49 – 3,82		
<i>HTR1B</i> <i>rs130058</i>	AA	23 (43,4)	12 (70,6)	0,32	0,10 – 1,04	4,171	0,124
	TA	27 (50,9)	5 (29,4)	2,49	0,77 – 8,06		
	TT	3 (5,7)	0	-	-		
	A	73 (68,9)	29 (85,3)	0,38	0,14 – 1,07	3,510	0,060
	T	33 (31,1)	5 (14,7)	2,62	0,93 – 7,38		
<i>HTR3B</i> <i>rs1176744</i>	GG	45 (77,6)	13 (76,5)	1,07	0,30 – 3,83	0,009	0,923
	GT	13 (22,4)	4 (23,5)	0,94	0,26 – 3,37		
	TT	0	0	-	-		
	G	103 (88,8)	30 (88,2)	1,06	0,32 – 3,48	0,010	0,930
	T	13 (11,2)	4 (11,8)	0,95	0,29 – 3,12		
<i>HTR6</i> <i>rs1805054</i>	CC	39 (66,1)	11 (64,7)	1,06	0,34 – 3,30	1,461	0,482
	TC	16 (27,1)	6 (35,3)	0,68	0,22 – 2,15		
	TT	4 (6,8)	0	-	-		
	C	94 (79,7)	28 (82,4)	0,84	0,31 – 2,26	0,120	0,730
	T	24 (20,3)	6 (17,6)	1,19	0,44 – 3,20		
<i>HTR1A</i> <i>rs1364043</i>	GG	3 (5,1)	0	-	-	0,852	0,653
	GT	25 (42,4)	7 (43,8)	0,95	0,31 – 2,88		
	TT	31 (52,5)	9 (56,3)	0,86	0,28 – 2,62		
	G	31 (26,3)	7 (21,9)	1,27	0,50 – 3,24	0,26	0,612
	T	87 (73,7)	25 (78,1)	0,79	0,31 – 2,00		

Продолжение таблицы Г.12

1	2	3	4	5	6	7	8
<i>HTR1A</i> <i>rs10042486</i>	CC	18 (30,5)	3 (17,6)	2,05	0,52 – 8,02	2,441	0,295
	CT	29 (49,2)	12 (70,6)	0,40	0,13 – 1,29		
	TT	12 (20,3)	2 (11,8)	1,91	0,38 – 9,54		
	C	65 (55,1)	18 (52,9)	1,09	0,51 – 2,34	0,05	0,824
	T	53 (44,9)	16 (47,1)	0,92	0,43 – 1,97		
<i>HTR2A</i> <i>rs6314</i>	CC	46 (86,8)	16 (94,1)	0,41	0,05 – 3,60	0,151	0,698
	TC	7 (13,2)	1 (5,9)	2,43	0,28 – 21,35		
	TT	0	0	-	-		
	C	99 (93,4)	33 (97,0)	0,43	0,05 – 3,61	0,64	0,423
	T	7 (6,6)	1 (3,0)	2,33	0,28 – 19,67		
<i>HTR2A</i> <i>rs7997012</i>	AA	13 (22,0)	5 (29,4)	0,68	0,20 – 2,28	2,260	0,323
	AG	36 (61,0)	7 (41,2)	2,24	0,75 – 6,71		
	GG	10 (16,9)	5 (29,4)	0,49	0,14 – 1,70		
	A	62 (52,5)	17 (50,0)	1,11	0,52 – 2,38	0,07	0,793
	G	56 (47,5)	17 (50,0)	0,90	0,42 – 1,94		
<i>HTR2A</i> <i>rs6312</i>	AA	54 (91,5)	16 (94,1)	0,68	0,07 – 6,20	0,000	1,000
	GA	5 (8,5)	1 (5,9)	1,48	0,16 – 13,62		
	GG	0	0	-	-		
	A	113 (95,8)	33 (97,0)	0,68	0,08 – 6,07	0,12	0,732
	G	5 (4,2)	1 (3,0)	1,46	0,16 – 12,94		

Таблица Г.13 – Сравнение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов дофаминовых рецепторов между группой пациентов с гиперпролактинемией (ГП) и группой пациентов с нормальным уровнем пролактина, получающих комбинированную терапию

SNP	Генотипы/ аллели	Пациенты без ГП (%)	Пациенты с ГП (%)	OR	95% CI	χ^2	p
1	2	3	4	5	6	7	8
<i>DRD1</i> <i>rs4532</i>	CC	6 (13,0)	4 (12,1)	0,92	0,24 – 3,56	1,77	0,412
	CT	13 (28,3)	14 (42,4)	1,87	0,73 – 4,80		
	TT	27 (58,7)	15 (45,5)	0,59	0,24 – 1,45		
	C	25 (27,2)	22 (33,3)	1,34	0,67 – 2,67	0,69	0,404
	T	67 (72,8)	44 (66,7)	0,75	0,38 – 1,48		

Продолжение таблицы Г.13

1	2	3	4	5	6	7	8
<i>DRD2</i> rs6277	CC	14 (31,1)	10 (30,3)	0,96	0,36 – 2,55	0,04	0,978
	CT	21 (46,7)	15 (45,5)	0,95	0,39 – 2,35		
	TT	10 (22,2)	8 (24,2)	1,12	0,39 – 3,24		
	C	49 (54,4)	35 (53,0)	0,94	0,50 – 1,79	0,03	0,862
	T	41 (45,6)	31 (47,0)	1,06	0,56 – 2,00		
<i>DRD2</i> rs2283265	GG	26 (57,8)	22 (66,7)	1,46	0,57 – 3,72	3,41	0,181
	GT	18 (40,0)	8 (24,2)	0,48	0,18 – 1,30		
	TT	1 (2,2)	3 (9,1)	4,40	0,44 – 44,34		
	G	70 (77,8)	52 (78,8)	1,06	0,49 – 2,30	0,02	0,880
	T	20 (22,2)	14 (21,2)	0,94	0,44 – 2,04		
<i>DRD2</i> rs4245147	CC	8 (17,4)	6 (18,2)	1,06	0,33 – 3,39	0,28	0,866
	CT	20 (43,5)	16 (48,5)	1,22	0,50 – 3,00		
	TT	18 (39,1)	11 (33,3)	0,78	0,31 – 1,98		
	C	36 (39,1)	28 (42,4)	1,15	0,60 – 2,18	0,17	0,678
	T	56 (60,9)	38 (57,6)	0,87	0,46 – 1,66		
<i>DRD2</i> rs6279	CC	6 (13,3)	2 (6,1)	0,42	0,08 – 2,22	1,88	0,390
	GC	16 (35,6)	16 (48,5)	1,71	0,68 – 4,26		
	GG	23 (51,1)	15 (45,5)	0,80	0,32 – 1,96		
	C	28 (31,1)	20 (30,3)	0,96	0,48 – 1,92	0,01	0,914
	G	62 (68,9)	46 (69,7)	1,04	0,52 – 2,07		
<i>DRD2</i> rs2734842	CC	6 (13,3)	2 (6,1)	0,42	0,08 – 2,22	1,54	0,462
	CG	17 (37,8)	16 (48,5)	1,55	0,62 – 3,85		
	GG	22 (48,9)	15 (45,5)	0,87	0,35 – 2,14		
	C	29 (32,2)	20 (30,3)	0,91	0,46 – 1,82	0,06	0,799
	G	61 (67,8)	46 (69,7)	1,09	0,55 – 2,17		
<i>DRD2</i> rs1076560	CC	26 (59,1)	19 (63,3)	1,20	0,46 – 3,11	2,78	0,249
	CA	17 (38,6)	8 (26,7)	0,58	0,21 – 1,59		
	AA	1 (2,3)	3 (10,0)	4,78	0,47 – 48,32		

Продолжение таблицы Г.13

1	2	3	4	5	6	7	8
	C	69 (78,4)	46 (76,7)	0,90	0,41 – 1,98	0,06	0,803
	A	19 (21,6)	14 (23,3)	1,11	0,50 – 2,42		
<i>DRD2</i> rs1076562	AA	5 (10,9)	2 (6,1)	0,53	0,10 – 2,91	0,65	0,723
	GA	17 (37,0)	14 (42,4)	1,26	0,50 – 3,13		
	GG	24 (52,2)	17 (51,5)	0,97	0,40 – 2,38		
	A	27 (29,3)	18 (27,3)	0,90	0,45 – 1,82	0,08	0,776
	G	65 (70,7)	48 (72,7)	1,11	0,55 – 2,24		
<i>DRD3</i> rs963468	AA	12 (26,1)	7 (21,2)	0,76	0,26 – 2,21	0,88	0,644
	AG	23 (50,0)	20 (60,6)	1,54	0,62 – 3,81		
	GG	11 (23,9)	6 (18,2)	0,71	0,23 – 2,15		
	A	47 (51,1)	34 (51,5)	1,02	0,54 – 1,91	0,00	0,958
	G	45 (48,9)	32 (48,5)	0,98	0,52 – 1,85		
<i>DRD3</i> rs9817063	CC	18 (39,1)	8 (24,2)	0,50	0,18 – 1,34	2,18	0,335
	CT	22 (47,8)	21 (63,6)	1,91	0,76 – 4,77		
	TT	6 (13,0)	4 (12,1)	0,92	0,24 – 3,56		
	C	58 (63,0)	37 (56,1)	0,75	0,39 – 1,42	0,78	0,377
	T	34 (37,0)	29 (43,9)	1,34	0,70 – 2,55		
<i>DRD3</i> rs167771	AA	29 (65,9)	20 (62,5)	0,86	0,33 – 2,23	0,12	0,941
	GA	14 (31,8)	11 (34,4)	1,12	0,43 – 2,95		
	GG	1 (2,3)	1 (3,1)	1,39	0,08 – 23,04		
	A	72 (81,8)	51 (79,7)	0,87	0,39 – 1,97	0,10	0,742
	G	16 (18,2)	13 (20,3)	1,15	0,51 – 2,59		
<i>DRD3</i> rs1587756	CC	1 (2,3)	0	-	-	3,11	0,211
	TC	12 (27,3)	4 (12,9)	0,40	0,11 – 1,37		
	TT	31 (70,5)	27 (87,1)	2,83	0,82 – 9,72		
	C	14 (15,9)	4 (6,5)	0,36	0,11 – 1,17	3,08	0,080
	T	74 (84,1)	58 (93,5)	2,74	0,86 – 8,78		

Продолжение таблицы Г.13

1	2	3	4	5	6	7	8
<i>DRD3</i> rs11721264	AA	2 (4,3)	1 (3,0)	0,69	0,06 – 7,91	3,13	0,209
	AG	24 (52,2)	11 (33,3)	0,46	0,18 – 1,16		
	GG	20 (43,5)	21 (63,6)	2,28	0,91 – 5,70		
	A	28 (30,4)	13 (19,7)	0,56	0,26 – 1,19	2,30	0,129
	G	64 (69,6)	53 (80,3)	1,78	0,84 – 3,78		
<i>DRD3</i> rs167770	AA	21 (46,7)	21 (63,6)	2,00	0,80 – 5,02	2,20	0,332
	GA	22 (48,9)	11 (33,3)	0,52	0,21 – 1,33		
	GG	2 (4,4)	1 (3,0)	0,67	0,06 – 7,74		
	A	64 (71,1)	53 (80,3)	1,66	0,78 – 3,54	1,71	0,191
	G	26 (28,9)	13 (19,7)	0,60	0,28 – 1,29		
<i>DRD3</i> rs3773678	CC	33 (75,0)	21 (67,7)	0,70	0,25 – 1,93	0,18	0,668
	CT	11 (25,0)	10 (32,2)	1,43	0,52 – 3,95		
	TT	0	0	-	-		
	C	77 (87,5)	52 (83,9)	0,74	0,29 – 1,87	0,39	0,529
	T	11 (12,5)	10 (16,1)	1,35	0,53 – 3,40		
<i>DRD3</i> rs7633291	GG	1 (2,2)	0	-	-	1,05	0,590
	GT	15 (32,6)	9 (27,3)	0,78	0,29 – 2,07		
	TT	30 (65,2)	24 (72,7)	1,42	0,54 – 3,78		
	G	17 (18,5)	9 (13,6)	0,70	0,29 – 1,68	0,65	0,419
	T	75 (81,5)	57 (86,4)	1,44	0,60 – 3,46		
<i>DRD3</i> rs2134655	AA	1 (2,2)	0	-	-	1,78	0,409
	GA	14 (30,4)	14 (42,4)	1,68	0,66 – 4,28		
	GG	31 (67,4)	19 (57,6)	0,66	0,26 – 1,66		
	A	16 (17,4)	14 (21,2)	1,28	0,58 – 2,84	0,36	0,546
	G	76 (82,6)	52 (78,8)	0,78	0,35 – 1,74		
<i>DRD3</i> rs324035	CC	30 (66,7)	21 (63,6)	0,88	0,34 – 2,24	0,24	0,883
	CA	13 (28,9)	11 (33,3)	1,23	0,47 – 3,24		
	AA	2 (4,4)	1 (3,0)	0,67	0,06 – 7,74		

Продолжение таблицы Г.13

1	2	3	4	5	6	7	8
	C	73 (81,1)	53 (80,3)	0,95	0,42 – 2,12	0,01	0,900
	A	17 (18,9)	13 (19,7)	1,05	0,47 – 2,35		
<i>DRD3</i> rs6280	CC	2 (4,5)	3 (10,0)	2,33	0,37 – 14,89	4,12	0,127
	CT	25 (56,8)	10 (33,3)	0,38	0,14 – 1,00		
	TT	17 (38,6)	17 (56,7)	2,08	0,81 – 5,33		
	C	29 (33,0)	16 (26,7)	0,74	0,36 – 1,53	0,66	0,415
	T	59 (67,0)	44 (73,3)	1,35	0,65 – 2,79		
<i>DRD4</i> rs936461	AA	5 (11,6)	8 (25,0)	2,53	0,74 – 8,66	2,37	0,306
	GA	16 (37,2)	11 (34,4)	0,88	0,34 – 2,30		
	GG	22 (51,2)	13 (40,6)	0,65	0,26 – 1,65		
	A	26 (30,2)	27 (42,2)	1,68	0,86 – 3,31	2,29	0,130
	G	60 (69,8)	37 (57,8)	0,59	0,30 – 1,17		
<i>DRD4</i> rs3758653	CC	2 (4,3)	0	-	-	1,68	0,431
	TC	10 (21,7)	9 (27,3)	1,35	0,48 – 3,81		
	TT	34 (73,9)	24 (72,7)	0,94	0,34 – 2,58		
	C	14 (15,2)	9 (13,6)	0,88	0,36 – 2,17	0,70	0,400
	T	78 (84,8)	57 (86,4)	1,14	0,46 – 2,81		
<i>DRD4</i> rs11246226	CC	8 (17,8)	7 (21,2)	1,25	0,40 – 3,86	0,485	0,785
	CA	26 (57,8)	20 (60,6)	1,12	0,45 – 2,81		
	AA	11 (24,4)	6 (18,2)	0,69	0,23 – 2,10		
	C	42 (46,7)	34 (51,5)	1,21	0,64 – 2,29	0,35	0,550
	A	48 (53,3)	32 (48,5)	0,82	0,44 – 1,56		

Таблица Г.14 – Сравнение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов серотониновых рецепторов и гена *PRL* между группой пациентов с гиперпролактинемией (ГП) и группой пациентов с нормальным уровнем пролактина, получающих комбинированную терапию

SNP	Генотипы/ аллели	Пациенты без ГП (%)	Пациенты с ГП (%)	OR	95% CI	χ^2	p
1	2	3	4	5	6	7	8
<i>HTR1A</i> <i>rs6295</i>	CC	13 (28,3)	6 (18,8)	0,59	0,20 – 1,75	2,09	0,351
	GC	17 (37,0)	17 (53,1)	1,93	0,77 – 4,84		
	GG	16 (34,8)	9 (28,1)	0,73	0,28 – 1,96		
	C	43 (46,7)	29 (45,3)	0,94	0,50 – 1,79	0,03	0,861
	G	49 (53,3)	35 (54,7)	1,06	0,56 – 2,01		
<i>HTR1A</i> <i>rs749099</i>	AA	13 (28,3)	7 (21,2)	0,68	0,24 – 1,96	1,66	0,435
	AG	17 (37,0)	17 (51,5)	1,81	0,73 – 4,49		
	GG	16 (34,8)	9 (27,3)	0,70	0,26 – 1,87		
	A	43 (46,7)	31 (47,0)	1,01	0,54 – 1,90	0,00	0,978
	G	49 (53,3)	35 (53,0)	0,99	0,53 – 1,87		
<i>HTR2A</i> <i>rs6311</i>	CC	20 (44,4)	14 (42,4)	0,92	0,37 – 2,28	1,53	0,465
	TC	21 (46,7)	13 (39,4)	0,74	0,30 – 1,85		
	TT	4 (8,9)	6 (18,2)	2,28	0,59 – 8,83		
	C	61 (67,8)	41 (62,1)	0,78	0,40 – 1,52	0,75	0,386
	T	29 (32,2)	25 (37,9)	1,28	0,66 – 2,50		
<i>HTR2A</i> <i>rs2224721</i>	AA	26 (56,5)	18 (56,3)	0,99	0,40 – 2,46	0,14	0,929
	CA	18 (39,1)	12 (37,5)	0,93	0,37 – 2,36		
	CC	2 (4,3)	2 (6,3)	1,47	0,20 – 10,99		
	A	70 (76,1)	48 (75,0)	0,94	0,45 – 1,98	0,02	0,877
	C	22 (23,9)	16 (25,0)	1,06	0,51 – 2,23		
<i>HTR2A</i> <i>rs9316233</i>	CC	25 (56,8)	21 (67,7)	1,60	0,61 – 4,17	0,91	0,632
	GC	17 (38,6)	9 (29,0)	0,65	0,24 – 1,74		
	GG	2 (4,5)	1 (3,2)	0,70	0,06 – 8,08		

Продолжение таблицы Г.14

1	2	3	4	5	6	7	8
	C	67 (76,1)	51 (82,3)	1,45	0,64 – 3,28	0,81	0,368
	G	21 (23,9)	11 (17,7)	0,69	0,30 – 1,56		
<i>HTR2A</i> <i>rs6313</i>	CC	20 (43,5)	14 (42,4)	0,96	0,39 – 2,36	1,67	0,432
	CT	22 (47,8)	13 (39,4)	0,71	0,29 – 1,76		
	TT	4 (8,7)	6 (18,2)	2,33	0,60 – 9,04		
	C	62 (67,4)	41 (62,1)	0,79	0,41 – 1,54	0,47	0,493
	T	30 (32,6)	25 (37,9)	1,26	0,65 – 2,44		
<i>HTR2A</i> <i>rs1928040</i>	CC	12 (27,3)	11 (35,5)	1,47	0,54 – 3,95	0,59	0,742
	TC	23 (52,3)	14 (45,2)	0,75	0,30 – 1,89		
	TT	9 (20,5)	6 (19,4)	0,93	0,29 – 2,96		
	C	47 (53,4)	36 (58,1)	1,21	0,63 – 2,33	0,31	0,573
	T	41 (46,6)	26 (41,9)	0,83	0,43 – 1,59		
<i>HTR3A</i> <i>rs1062613</i>	CC	25 (56,8)	18 (58,1)	1,05	0,42 – 2,67	1,46	0,481
	CT	17 (38,6)	13 (41,9)	1,15	0,45 – 2,93		
	TT	2 (4,5)	0	-	-		
	C	67 (76,1)	49 (79,0)	1,18	0,54 – 2,59	0,17	0,677
	T	21 (23,9)	13 (21,0)	0,85	0,39 – 1,85		
<i>HTR3A</i> <i>rs1176713</i>	CC	4 (8,9)	4 (12,1)	1,41	0,33 – 6,12	1,12	0,544
	CT	15 (33,3)	11 (33,3)	1,00	0,39 – 2,59		
	TT	26 (57,8)	18 (54,5)	0,88	0,35 – 2,17		
	C	23 (25,6)	19 (28,8)	1,18	0,58 – 2,40	0,20	0,653
	T	67 (74,4)	47 (71,2)	0,85	0,42 – 1,73		
<i>HTR1B</i> <i>rs6298</i>	CC	24 (52,2)	16 (48,5)	0,86	0,35 – 2,11	1,65	0,437
	CT	20 (43,5)	13 (39,4)	0,85	0,34 – 2,10		
	TT	2 (4,3)	4 (12,1)	3,03	0,52 – 17,65		
	C	68 (73,9)	45 (68,2)	0,76	0,38 – 1,52	0,62	0,432
	T	24 (26,1)	21 (31,8)	1,32	0,66 – 2,65		

Продолжение таблицы Г.14

1	2	3	4	5	6	7	8
<i>HTR1B</i> <i>rs6296</i>	CC	2 (4,4)	4 (12,1)	2,97	0,51 – 17,26	1,60	0,449
	CG	20 (44,4)	13 (39,4)	0,81	0,33 – 2,02		
	GG	23 (51,1)	16 (48,5)	0,90	0,37 – 2,21		
	C	24 (26,7)	21 (31,8)	1,28	0,64 – 2,58	0,49	0,483
	G	66 (73,3)	45 (68,2)	0,78	0,39 – 1,57		
<i>HTR1B</i> <i>rs130058</i>	AA	20 (45,5)	16 (53,3)	1,37	0,54 – 3,48	0,72	0,696
	TA	19 (43,2)	10 (33,3)	0,66	0,25 – 1,73		
	TT	5 (11,4)	4 (13,3)	1,20	0,29 – 4,89		
	A	59 (67,0)	42 (70,0)	1,15	0,56 – 2,33	0,14	0,705
	T	29 (33,0)	18 (30,0)	0,87	0,43 – 1,77		
<i>HTR6</i> <i>rs1805054</i>	CC	26 (59,1)	20 (60,6)	1,07	0,42 – 2,68	2,06	0,356
	TC	17 (38,6)	10 (30,3)	0,69	0,26 – 1,80		
	TT	1 (2,3)	3 (9,1)	4,30	0,43 – 43,35		
	C	69 (78,4)	50 (75,8)	0,86	0,40 – 1,84	0,15	0,698
	T	19 (21,6)	16 (24,2)	1,16	0,54 – 2,48		
<i>HTR1A</i> <i>rs1364043</i>	GG	5 (11,1)	1 (3,0)	0,25	0,03 – 2,25	3,07	0,215
	GT	10 (22,2)	12 (36,4)	2,00	0,74 – 5,43		
	TT	30 (66,7)	20 (60,6)	0,77	0,30 – 1,96		
	G	20 (22,2)	14 (21,2)	0,94	0,44 – 2,04	0,02	0,880
	T	70 (77,8)	52 (78,8)	1,06	0,49 – 2,30		
<i>HTR1A</i> <i>rs10042486</i>	CC	16 (34,8)	9 (27,3)	0,70	0,26 – 1,87	1,66	0,435
	CT	17 (37,0)	17 (51,5)	1,81	0,73 – 4,49		
	TT	13 (28,3)	7 (21,2)	0,68	0,24 – 1,96		
	C	49 (53,3)	35 (53,0)	0,99	0,53 – 1,87	0,00	0,978
	T	43 (46,7)	31 (47,0)	1,01	0,54 – 1,90		
<i>HTR2A</i> <i>rs6314</i>	CC	41 (93,2)	24 (80,0)	0,29	0,07 – 1,28	1,79	0,180
	TC	3 (6,8)	6 (20,0)	3,42	0,78 – 14,93		
	TT	0	0	-	-		

Продолжение таблицы Г.14

1	2	3	4	5	6	7	8
	C	85 (96,6)	54 (90,0)	0,32	0,08 – 1,32	2,71	0,100
	T	3 (3,4)	6 (10,0)	3,15	0,76 – 13,12		
<i>HTR2A</i> <i>rs7997012</i>	AA	9 (20,0)	3 (9,1)	0,40	0,10 – 1,61	3,45	0,178
	AG	31 (68,9)	22 (66,7)	0,90	0,35 – 2,36		
	GG	5 (11,1)	8 (24,2)	2,56	0,75 – 8,71		
	A	49 (54,4)	28 (42,4)	0,62	0,32 – 1,17	2,20	0,138
	G	41 (45,6)	38 (57,6)	1,62	0,85 – 3,08		
<i>HTR2A</i> <i>rs6312</i>	AA	44 (97,8)	29 (87,9)	0,16	0,02 – 1,55	3,11	0,078
	GA	1 (2,2)	4 (12,1)	6,07	0,65 – 57,06		
	GG	0	0	-	-		
	A	89 (98,9)	62 (93,9)	0,17	0,02 – 1,60	3,00	0,083
	G	1 (1,1)	4 (6,1)	5,74	0,63 – 52,61		
<i>HTR3A</i> <i>rs33940208</i>	CC	44 (100,0)	30 (90,9)	-	-	2,08	0,148
	TC	0	3 (9,1)	-	-		
	TT	0	0	-	-		
	C	88 (100,0)	63 (95,5)	-	-	2,04	0,153
	T	0	3 (4,5)	-	-		
<i>PRL</i> <i>rs1341239</i>	GG	13 (28,9)	15 (45,5)	2,05	0,80 – 5,26	2,78	0,248
	GT	26 (57,8)	13 (39,4)	0,48	0,19 – 1,19		
	TT	6 (13,3)	5 (15,2)	1,16	0,32 – 4,18		
	G	52 (57,8)	43 (65,2)	1,37	0,71 – 2,63	0,86	0,352
	T	38 (42,2)	23 (34,8)	0,73	0,38 – 1,41		

Таблица Г.15 – Сравнение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов гена *HTR2C* между группой женщин с гиперпролактинемией (ГП) и группой женщин с нормальным уровнем пролактина, принимающих терапию типичными нейролептиками

SNP	Генотипы/ аллели	Пациенты без ГП (%)	Пациенты с ГП (%)	OR	95% CI	χ^2	p
1	2	3	4	5	6	7	8
<i>HTR2C</i> <i>rs1732642</i> 9	AA	1 (2,4)	2 (3,4)	1,46	0,13 – 16,70	4,01	0,134
	AG	9 (21,4)	23 (39,7)	2,41	0,97 – 5,96		
	GG	32 (76,2)	33 (56,9)	0,41	0,17 – 0,99		
	A	11 (13,1)	27 (23,3)	2,01	0,94 – 4,33	3,28	0,071
	G	73 (86,9)	89 (76,7)	0,50	0,23 – 1,07		
<i>HTR2C</i> <i>rs1801412</i>	GG	0	0	-	-	1,93	0,165
	GT	1 (2,4)	7 (12,1)	5,63	0,67 – 47,60		
	TT	41 (97,6)	51 (87,9)	0,18	0,02 – 1,50		
	G	1 (1,2)	7 (6,0)	5,33	0,64 – 44,17	2,97	0,085
	T	83 (98,8)	109 (94,0)	0,19	0,02 – 1,55		
<i>HTR2C</i> <i>rs1285830</i> 0	CC	0	0	-	-	2,60	0,106
	GC	1 (2,4)	8 (13,8)	6,56	0,79 – 54,63		
	GG	41 (97,6)	50 (86,2)	0,15	0,02 – 1,27		
	C	1 (1,2)	8 (6,9)	6,15	0,75 – 50,13	3,69	0,055
	G	83 (98,8)	108 (93,1)	0,16	0,02 – 1,33		
<i>HTR2C</i> <i>rs6318</i>	CC	0	0	-	-	1,05	0,305
	GC	7 (17,1)	16 (28,1)	1,90	0,70 – 5,14		
	GG	34 (82,9)	41 (71,9)	0,53	0,19 – 1,43		
	C	7 (8,5)	16 (14,0)	1,75	0,68 – 4,47	1,39	0,239
	G	75 (91,5)	98 (86,0)	0,57	0,22 – 1,46		
<i>HTR2C</i> <i>rs5946189</i>	CC	0	0	-	-	0,87	0,349
	TC	8 (19,0)	17 (29,3)	1,76	0,68 – 4,58		
	TT	34 (81,0)	41 (70,7)	0,57	0,22 – 1,48		
	C	8 (9,5)	17 (14,7)	1,63	0,67 – 3,98	1,17	0,279
	T	76 (90,5)	99 (85,3)	0,61	0,25 – 1,50		
<i>HTR2C</i> <i>rs4911871</i>	AA	31 (73,8)	32 (56,1)	0,45	0,19 – 1,08	3,47	0,176
	GA	9 (21,4)	22 (38,6)	2,30	0,93 – 5,72		
	GG	2 (4,8)	3 (5,3)	1,11	0,18 – 6,96		

Продолжение таблицы Г.15

1	2	3	4	5	6	7	8
	A	71 (84,5)	86 (75,4)	0,56	0,27 – 1,17	2,43	0,119
	G	13 (15,5)	28 (24,6)	1,78	0,86 – 3,69		
<i>HTR2C</i> <i>rs3813929</i>	CC	32 (76,2)	33 (56,9)	0,41	0,17 – 0,99	4,01	0,134
	CT	9 (21,4)	23 (39,7)	2,41	0,97 – 5,96		
	TT	1 (2,4)	2 (3,4)	1,46	0,13 – 16,70		
	C	73 (86,9)	89 (76,7)	0,50	0,23 – 1,07	3,28	0,071
	T	11 (13,1)	27 (23,3)	2,01	0,94 – 4,33		

Таблица Г.16 – Сравнение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов гена *HTR2C* между группой женщин с гиперпролактинемией (ГП) и группой женщин с нормальным уровнем пролактина, принимающих терапию атипичными нейролептиками

SNP	Генотипы/ аллели	Пациенты без ГП (%)	Пациенты с ГП (%)	OR	95% CI	χ^2	p
1	2	3	4	5	6	7	8
<i>HTR2C</i> <i>rs569959</i>	AA	19 (50,0)	31 (51,7)	1,07	0,47 – 2,41	0,41	0,812
	GA	18 (47,4)	26 (43,3)	0,85	0,38 – 1,92		
	GG	1 (2,6)	3 (5,0)	1,95	0,20 – 19,44		
	A	56 (73,7)	88 (73,3)	0,98	0,51 – 1,88	0,00	0,957
	G	20 (26,3)	32 (26,7)	1,02	0,53 – 1,95		
<i>HTR2C</i> <i>rs1732642</i> 9	AA	0	2 (3,4)	-	-	1,35	0,510
	AG	12 (31,6)	17 (28,8)	0,88	0,36 – 2,13		
	GG	26 (68,4)	40 (67,8)	0,97	0,40 – 2,33		
	A	12 (15,8)	21 (17,8)	1,15	0,53 – 2,51	0,13	0,717
	G	64 (84,2)	97 (82,2)	0,87	0,40 – 1,88		
<i>HTR2C</i> <i>rs1801412</i>	GG	0	0	-	-	0,00	0,944
	GT	1 (2,6)	3 (5,1)	1,98	0,20 – 19,79		
	TT	37 (97,4)	56 (94,9)	0,50	0,05 – 5,04		
	G	1 (1,3)	3 (2,5)	1,96	0,20 – 19,16	0,00	0,945
	T	75 (98,7)	115 (97,5)	0,51	0,05 – 5,01		
<i>HTR2C</i> <i>rs1285830</i> 0	CC	0	0	-	-	1,88	0,170
	GC	0	5 (8,5)	-	-		
	GG	38 (100,0)	54 (91,5)	-	-		

Продолжение таблицы Г.16

1	2	3	4	5	6	7	8
	C	0	5 (4,2)	-	-	1,83	0,176
	G	76 (100,0)	113 (95,8)	-	-		
<i>HTR2C</i> <i>rs6318</i>	CC	0	0	-	-	0,00	1,000
	GC	6 (15,8)	9 (15,0)	0,94	0,31 – 2,89		
	GG	32 (84,2)	51 (85,0)	1,06	0,35 – 3,27		
	C	6 (7,9)	9 (7,5)	0,95	0,32 – 2,77	0,10	0,920
	G	70 (92,1)	111 (92,5)	1,06	0,36 – 3,10		
<i>HTR2C</i> <i>rs5946189</i>	CC	0	0	-	-	0,00	1,000
	TC	5 (13,2)	7 (11,9)	0,89	0,26 – 3,03		
	TT	33 (86,8)	52 (88,1)	1,13	0,33 – 3,84		
	C	5 (6,6)	7 (5,9)	0,90	0,27 – 2,93	0,03	0,856
	T	71 (93,4)	111 (94,1)	1,12	0,34 – 3,65		
<i>HTR2C</i> <i>rs4911871</i>	AA	23 (60,5)	35 (58,3)	0,91	0,40 – 2,09	0,65	0,721
	GA	15 (39,5)	24 (40,0)	1,02	0,45 – 2,35		
	GG	0	1 (1,7)	-	-		
	A	61 (80,3)	94 (78,3)	0,89	0,44 – 1,81	0,10	0,747
	G	15 (19,7)	26 (21,7)	1,12	0,55 – 2,29		
<i>HTR2C</i> <i>rs3813929</i>	CC	26 (68,4)	41 (68,3)	1,00	0,42 – 2,39	1,35	0,509
	CT	12 (31,6)	17 (28,3)	0,86	0,35 – 2,08		
	TT	0	2 (3,3)	-	-		
	C	64 (84,2)	99 (82,5)	0,88	0,41 – 1,92	0,09	0,756
	T	12 (15,8)	21 (17,5)	1,13	0,52 – 2,46		

Таблица Г.17 – Сравнение частот аллелей полиморфных вариантов гена *HTR2C* между группой мужчин с гиперпролактинемией (ГП) и группой мужчин с нормальным уровнем пролактина, принимающих терапию типичными нейролептиками

SNP	Аллели	Пациенты без ГП (%)	Пациенты с ГП (%)	OR	95% CI	χ^2	p
<i>HTR2C</i> <i>rs569959</i>	A	37 (74,0)	26 (68,4)	0,76	0,30 – 1,93	0,33	0,566
	G	13 (26,0)	12 (31,6)	1,31	0,52 – 3,33		
<i>HTR2C</i> <i>rs17326429</i>	A	6 (12,2)	8 (21,1)	1,91	0,60 – 6,08	1,23	0,268
	G	43 (87,8)	30 (78,9)	0,52	0,16 – 1,66		
<i>HTR2C</i> <i>rs1801412</i>	G	1 (2,1)	3 (7,9)	4,03	0,40 – 40,39	1,61	0,204
	T	47 (97,9)	35 (92,1)	0,25	0,02 – 2,49		
<i>HTR2C</i> <i>rs12858300</i>	C	1 (2,1)	3 (7,7)	3,92	0,39 – 39,24	1,54	0,215
	G	47 (97,9)	36 (92,3)	0,26	0,03 – 2,56		
<i>HTR2C</i> <i>rs6318</i>	C	4 (7,8)	4 (10,0)	1,31	0,31 – 5,58	0,13	0,719
	G	47 (92,2)	36 (90,0)	0,77	0,18 – 3,27		
<i>HTR2C</i> <i>rs5946189</i>	C	4 (7,8)	4 (10,3)	1,34	0,31 – 5,74	0,15	0,691
	T	47 (92,2)	35 (89,7)	0,74	0,17 – 3,19		
<i>HTR2C</i> <i>rs4911871</i>	A	40 (80,0)	25 (62,5)	0,42	0,16 – 1,07	3,39	0,066
	G	10 (20,0)	15 (37,5)	2,40	0,93 – 6,16		
<i>HTR2C</i> <i>rs3813929</i>	C	45 (88,2)	31 (81,6)	0,59	0,18 – 1,93	0,77	0,380
	T	6 (11,8)	7 (18,4)	1,69	0,52 – 5,53		

Таблица Г.18 – Сравнение частот аллелей полиморфных вариантов гена *HTR2C* между группой мужчин с гиперпролактинемией (ГП) и группой мужчин с нормальным уровнем пролактина, принимающих терапию атипичными нейролептиками

SNP	Аллели	Пациенты без ГП (%)	Пациенты с ГП (%)	OR	95% CI	χ^2	p
1	2	3	4	5	6	7	8
<i>HTR2C</i> <i>rs569959</i>	A	31 (73,8)	21 (60,0)	0,53	0,20 – 1,40	1,66	0,198
	G	11 (26,2)	14 (40,0)	1,88	0,72 – 4,93		
<i>HTR2C</i> <i>rs17326429</i>	A	4 (9,5)	7 (19,4)	2,29	0,61 – 8,59	1,57	0,210
	G	38 (90,5)	29 (80,6)	0,44	0,12 – 1,63		
<i>HTR2C</i> <i>rs1801412</i>	G	3 (7,3)	2 (5,7)	0,77	0,12 – 4,88	0,07	0,779
	T	38 (92,7)	33 (94,3)	1,30	0,21 – 8,28		

Продолжение таблицы Г.18

<i>I</i>	2	3	4	5	6	7	8
<i>HTR2C</i> <i>rs12858300</i>	C	2 (4,9)	2 (5,6)	1,15	0,15 – 8,59	0,01	0,894
	G	39 (95,1)	34 (94,4)	0,87	0,12 – 6,53		
<i>HTR2C</i> <i>rs6318</i>	C	6 (14,3)	7 (19,4)	1,45	0,44 – 4,78	0,371	0,543
	G	36 (85,7)	29 (80,6)	0,69	0,21 – 2,28		
<i>HTR2C</i> <i>rs5946189</i>	C	6 (14,3)	6 (17,1)	1,24	0,36 – 4,26	0,11	0,731
	T	36 (85,7)	29 (82,9)	0,81	0,23 – 2,76		
<i>HTR2C</i> <i>rs4911871</i>	A	34 (81,0)	28 (77,8)	0,82	0,27 – 2,47	0,12	0,730
	G	8 (19,0)	8 (22,2)	1,21	0,40 – 3,65		
<i>HTR2C</i> <i>rs3813929</i>	C	38 (90,5)	29 (80,6)	0,44	0,12 – 1,63	1,57	0,210
	T	4 (9,5)	7 (19,4)	2,29	0,61 – 8,59		

Таблица Г.19 – Уровень пролактина в зависимости от генотипов полиморфных вариантов генов дофаминовых рецепторов в группе женщин с шизофренией (нГ/мл)

SNP	Генотипы	N	Уровень пролактина, Ме [Q1 - Q3]	H	p
1	2	3	4	5	6
<i>DRD1</i> <i>rs4532</i>	CC	31	35,52 [21,14 – 68,56]	0,267	0,875
	CT	104	31,36 [15,01 – 68,54]		
	TT	90	39,84 [15,35 – 60,01]		
<i>DRD2</i> <i>rs6277</i>	CC	61	24,74 [11,51 – 62,14]	1,337	0,512
	CT	113	37,86 [16,82 – 71,92]		
	TT	49	39,63 [21,65 – 55,90]		
<i>DRD2</i> <i>rs2283265</i>	GG	150	39,41 [16,33 – 64,72]	2,572	0,276
	GT	65	31,36 [16,61 – 70,61]		
	TT	8	11,21 [5,98 – 17,56]		
<i>DRD2</i> <i>rs4245147</i>	CC	39	47,51 [24,87 – 60,50]	3,733	0,155
	CT	109	35,53 [16,75 – 68,54]		
	TT	77	23,43 [11,71 – 64,69]		
<i>DRD2</i> <i>rs6279</i>	CC	25	24,74 [10,38 – 54,09]	1,537	0,464
	GC	105	40,34 [16,32 – 73,74]		
	GG	93	36,10 [17,20 – 57,34]		

Продолжение таблицы Г.19

1	2	3	4	5	6
<i>DRD2</i> rs2734842	CC	27	26,79 [10,79 – 61,95]	0,692	0,707
	CG	103	38,68 [15,81 – 72,75]		
	GG	93	36,10 [17,20 – 57,34]		
<i>DRD2</i> rs1076560	CC	147	40,08 [18,15 – 71,59]	2,625	0,269
	CA	57	24,42 [16,49 – 62,24]		
	AA	8	31,15 [15,49 – 47,35]		
<i>DRD2</i> rs1076562	AA	19	23,48 [9,78 – 48,22]	2,413	0,299
	GA	88	45,70 [18,15 – 77,00]		
	GG	118	33,04 [17,56 – 57,03]		
<i>DRD3</i> rs963468	AA	50	24,38 [11,19 – 47,32]	4,490	0,106
	AG	125	40,51 [18,17 – 75,62]		
	GG	50	44,56 [19,64 – 66,34]		
<i>DRD3</i> rs9817063	CC	64	24,87 [13,54 – 48,89]	3,129	0,209
	CT	121	42,96 [16,85 – 74,30]		
	TT	39	40,34 [21,59 – 67,96]		
<i>DRD3</i> rs167771	AA	151	36,16 [16,33 – 71,76]	0,653	0,721
	GA	62	25,64 [17,63 – 56,06]		
	GG	4	38,59 [35,89 – 48,04]		
<i>DRD3</i> rs1587756	CC	1	-	3,261	0,196
	TC	39	47,07 [15,90 – 82,12]		
	TT	173	32,88 [16,78 – 58,50]		
<i>DRD3</i> rs11721264	AA	8	54,40 [50,54 – 59,54]	1,514	0,469
	AG	68	38,32 [17,27 – 73,13]		
	GG	148	33,20 [16,49 – 61,00]		
<i>DRD3</i> rs167770	AA	149	32,88 [16,33 – 60,50]	1,915	0,384
	GA	67	42,45 [17,98 – 75,55]		
	GG	8	54,40 [50,54 – 59,54]		
<i>DRD3</i> rs3773678	CC	165	35,89 [16,41 – 65,65]	0,889	0,641
	CT	45	30,97 [17,56 – 57,48]		
	TT	3	38,59 [35,89 – 67,36]		
<i>DRD3</i> rs7633291	GG	2	42,69 [30,99 – 54,40]	2,503	0,286
	GT	51	46,16 [17,98 – 82,12]		
	TT	171	30,94 [15,21 – 60,75]		

Продолжение таблицы Г.19

1	2	3	4	5	6
<i>DRD3</i> rs2134655	AA	9	30,94 [21,59 – 64,72]	3,003	0,223
	GA	94	45,55 [18,05 – 74,30]		
	GG	122	26,79 [13,97 – 57,03]		
<i>DRD3</i> rs324035	CC	154	36,16 [16,41 – 71,59]	1,594	0,451
	CA	64	25,19 [17,20 – 56,06]		
	AA	5	48,04 [35,89 – 76,81]		
<i>DRD3</i> rs6280	CC	11	46,68 [37,45 – 55,94]	0,839	0,657
	CT	78	40,42 [16,85 – 74,17]		
	TT	123	31,36 [16,41 – 61,62]		
<i>DRD4</i> rs936461	AA	23	36,37 [21,58 – 56,19]	0,053	0,974
	GA	98	37,65 [15,39 – 64,72]		
	GG	87	36,37 [15,31 – 69,12]		
<i>DRD4</i> rs3758653	CC	6	18,05 [13,15 – 21,58]	1,986	0,370
	TC	59	52,54 [18,82 – 76,55]		
	TT	160	31,36 [16,78 – 57,78]		
<i>DRD4</i> rs11246226	CC	41	23,19 [13,94 – 48,88]	2,484	0,289
	CA	105	34,89 [18,25 – 66,58]		
	AA	78	40,38 [13,97 – 76,93]		

Таблица Г.20 – Уровень пролактина в зависимости от генотипов полиморфных вариантов генов дофаминовых рецепторов в группе мужчин с шизофренией (нГ/мл)

SNP	Генотипы	N	Уровень пролактина, Ме [Q1 - Q3]	H	p
1	2	3	4	5	6
<i>DRD1</i> rs4532	CC	25	24,55 [10,56 – 55,63]	2,708	0,258
	CT	100	22,37 [12,89 – 34,45]		
	TT	95	18,46 [8,61 – 31,67]		
<i>DRD2</i> rs6277	CC	66	18,46 [9,25 – 33,65]	2,025	0,363
	CT	107	19,15 [12,74 – 40,40]		
	TT	48	21,30 [10,99 – 31,06]		

Продолжение таблицы Г.20

1	2	3	4	5	6
<i>DRD2</i> rs2283265	GG	143	20,77 [10,07 – 33,65]	0,036	0,982
	GT	69	17,78 [10,31 – 40,32]		
	TT	9	22,36 [16,33 – 47,77]		
<i>DRD2</i> rs4245147	CC	40	16,52 [12,30 – 22,87]	2,853	0,240
	CT	96	18,96 [9,34 – 32,47]		
	TT	84	23,54 [10,52 – 40,40]		
<i>DRD2</i> rs6279	CC	26	17,42 [8,19 – 33,93]	0,239	0,887
	GC	98	19,35 [9,65 – 35,50]		
	GG	97	20,24 [12,48 – 33,43]		
<i>DRD2</i> rs2734842	CC	28	17,42 [8,19 – 33,93]	0,523	0,770
	CG	97	18,90 [9,65 – 35,50]		
	GG	96	20,69 [12,30 – 33,56]		
<i>DRD2</i> rs1076560	CC	128	20,77 [10,07 – 33,61]	0,094	0,954
	CA	62	18,46 [10,31 – 40,32]		
	AA	10	21,15 [14,50 – 35,67]		
<i>DRD2</i> rs1076562	AA	19	24,40 [8,10 – 38,91]	0,394	0,821
	GA	96	17,33 [9,55 – 32,69]		
	GG	105	21,30 [12,48 – 33,93]		
<i>DRD3</i> rs963468	AA	47	16,99 [8,61 – 37,91]	5,400	0,067
	AG	109	19,10 [13,82 – 33,31]		
	GG	64	17,11 [8,14 – 25,75]		
<i>DRD3</i> rs9817063	CC	60	16,04 [9,09 – 30,12]	1,455	0,483
	CT	114	19,22 [12,66 – 33,31]		
	TT	44	17,33 [8,76 – 31,67]		
<i>DRD3</i> rs167771	AA	154	19,57 [11,78 – 33,77]	5,042	0,080
	GA	57	15,56 [8,33 – 25,79]		
	GG	5	18,46 [7,20 – 24,55]		
<i>DRD3</i> rs1587756	CC	3	8,99 [8,66 – 14,52]	2,592	0,274
	TC	49	18,23 [12,91 – 35,38]		
	TT	149	18,06 [10,38 – 31,36]		
<i>DRD3</i> rs11721264	AA	11	14,17 [7,20 – 20,06]	1,007	0,605
	AG	79	16,33 [10,88 – 31,67]		
	GG	130	19,55 [10,56 – 33,31]		
<i>DRD3</i> rs167770	AA	128	19,35 [10,58 – 33,00]	1,539	0,463
	GA	79	16,48 [10,77 – 31,69]		
	GG	10	14,17 [7,20 – 20,06]		

Продолжение таблицы Г.20

1	2	3	4	5	6
<i>DRD3</i> rs3773678	CC	156	16,99 [10,54 – 33,00]	0,216	0,897
	CT	42	18,96 [10,77 – 31,06]		
	TT	3	23,51 [14,50 – 65,73]		
<i>DRD3</i> rs7633291	GG	6	18,69 [8,99 – 20,46]	1,330	0,514
	GT	59	18,23 [12,41 – 34,23]		
	TT	155	17,99 [10,46 – 31,06]		
<i>DRD3</i> rs2134655	AA	15	19,09 [11,52 – 31,14]	0,504	0,777
	GA	84	18,41 [10,52 – 32,47]		
	GG	121	17,73 [11,01 – 33,65]		
<i>DRD3</i> rs324035	CC	157	18,88 [10,99 – 33,65]	4,256	0,119
	CA	57	15,65 [8,33 – 29,42]		
	AA	7	18,46 [12,69 – 24,03]		
<i>DRD3</i> rs6280	CC	15	17,33 [7,77 – 25,17]	1,744	0,418
	CT	77	16,12 [10,88 – 31,67]		
	TT	108	20,24 [10,59 – 33,31]		
<i>DRD4</i> rs936461	AA	36	25,52 [13,73 – 33,97]	3,068	0,216
	GA	76	21,98 [10,31 – 40,40]		
	GG	102	16,99 [9,92 – 30,83]		
<i>DRD4</i> rs3758653	CC	3	17,72 [14,01 – 25,51]	0,061	0,970
	TC	52	18,47 [10,77 – 32,47]		
	TT	165	17,73 [10,56 – 32,69]		
<i>DRD4</i> rs11246226	CC	59	18,78 [9,55 – 33,65]	1,795	0,408
	CA	103	18,23 [11,45 – 32,06]		
	AA	56	16,95 [10,52 – 28,61]		

Таблица Г.21 – Уровень пролактина в зависимости от генотипов полиморфных вариантов генов дофаминовых рецепторов в группе женщин, принимающих рисперидон (нг/мл)

SNP	Генотипы	N	Уровень пролактина, Me [Q1 - Q3]	H	p
1	2	3	4	5	6
<i>DRD1</i> rs4532	CC	6	43,23 [12,21 – 73,74]	5,442	0,066
	CT	15	54,40 [28,29 – 82,05]		
	TT	24	78,47 [50,12 – 96,04]		
<i>DRD2</i> rs6277	CC	14	54,73 [16,49 – 92,85]	5,753	0,056
	CT	19	79,94 [64,48 – 95,21]		
	TT	11	46,12 [34,39 – 69,28]		
<i>DRD2</i> rs2283265	GG	29	61,00 [40,51 – 85,53]	0,431	0,512
	GT	15	80,56 [37,13 – 94,37]		
	TT	0	-		
<i>DRD2</i> rs4245147	CC	8	54,40 [38,11 – 84,18]	0,949	0,622
	CT	23	61,00 [42,53 – 88,44]		
	TT	14	76,73 [46,16 – 92,96]		
<i>DRD2</i> rs6279	CC	6	49,32 [40,51 – 92,85]	0,718	0,698
	GC	20	75,06 [56,68 – 93,44]		
	GG	18	53,78 [35,89 – 91,36]		
<i>DRD2</i> rs2734842	CC	7	54,09 [42,53 – 80,41]	0,709	0,702
	CG	19	76,39 [56,68 – 93,44]		
	GG	18	53,78 [35,89 – 91,36]		
<i>DRD2</i> rs1076560	CC	30	59,50 [40,43 – 85,53]	0,808	0,369
	CA	13	81,50 [28,10 – 95,78]		
	AA	0	-		
<i>DRD2</i> rs1076562	AA	5	54,09 [40,51 – 92,85]	0,425	0,809
	GA	15	75,40 [44,56 – 92,96]		
	GG	25	56,68 [34,39 – 92,99]		
<i>DRD3</i> rs9817063	CC	11	54,09 [29,28 – 79,94]	3,546	0,170
	CT	25	84,17 [58,00 – 96,30]		
	TT	9	54,40 [44,56 – 81,50]		

Продолжение таблицы Г.21

1	2	3	4	5	6
<i>DRD3</i> rs167771	AA	28	66,21 [37,99 – 94,28]	0,269	0,604
	GA	13	79,94 [61,03 – 89,19]		
	GG	0	-		
<i>DRD3</i> rs1587756	CC	1	-	4,101	0,129
	TC	6	92,99 [79,94 – 115,00]		
	TT	36	69,69 [40,21 – 92,91]		
<i>DRD3</i> rs11721264	AA	3	89,20 [54,40 – 124,00]	3,086	0,214
	AG	12	85,53 [61,03 – 93,74]		
	GG	30	66,21 [35,89 – 92,96]		
<i>DRD3</i> rs167770	AA	30	66,21 [35,89 – 92,96]	3,086	0,214
	GA	12	85,53 [61,03 – 93,74]		
	GG	3	89,20 [54,40 – 124,00]		
<i>DRD3</i> rs3773678	CC	34	66,21 [40,08 – 95,78]	0,431	0,511
	CT	9	79,94 [67,96 – 85,53]		
	TT	0	-		
<i>DRD3</i> rs7633291	GG	1	-	3,034	0,219
	GT	10	91,36 [79,94 – 94,63]		
	TT	34	67,96 [40,08 – 92,92]		
<i>DRD3</i> rs2134655	AA	2	43,93 [6,36 – 81,50]	1,174	0,556
	GA	25	64,48 [40,42 – 95,11]		
	GG	18	72,58 [43,10 – 89,19]		
<i>DRD3</i> rs324035	CC	30	56,68 [32,88 – 93,93]	1,373	0,241
	CA	14	80,25 [61,03 – 92,10]		
	AA	0	-		
<i>DRD3</i> rs6280	CC	2	89,20 [54,40 – 124,00]	2,711	0,258
	CT	15	79,94 [53,63 – 92,10]		
	TT	26	58,00 [29,28 – 92,96]		
<i>DRD4</i> rs936461	AA	4	62,75 [47,08 – 78,47]	0,158	0,924
	GA	21	67,96 [44,56 – 92,85]		
	GG	16	65,88 [40,42 – 95,46]		
<i>DRD4</i> rs3758653	CC	1	-	0,522	0,770
	TC	11	61,00 [45,36 – 78,16]		
	TT	33	67,96 [40,08 – 92,96]		
<i>DRD4</i> rs11246226	CC	6	54,02 [35,89 – 93,93]	1,042	0,594
	CA	24	72,58 [49,66 – 92,10]		
	AA	15	55,37 [27,72 – 88,56]		

Таблица Г.22 – Уровень пролактина в зависимости от генотипов полиморфных вариантов генов дофаминовых рецепторов в группе мужчин, принимающих рисперидон (нГ/мл)

SNP	Генотипы	N	Уровень пролактина, Ме [Q1 - Q3]	H	p
1	2	3	4	5	6
<i>DRD1</i> rs4532	CC	2	70,39 [61,02 – 79,75]	3,772	0,152
	CT	14	20,24 [16,10 – 45,78]		
	TT	15	26,08 [8,06 – 33,56]		
<i>DRD2</i> rs6277	CC	9	16,64 [11,79 – 32,81]	2,858	0,240
	CT	13	41,72 [18,62 – 70,39]		
	TT	9	24,42 [10,79 – 32,61]		
<i>DRD2</i> rs2283265	GG	23	24,42 [13,75 – 45,78]	1,261	0,532
	GT	6	42,06 [33,31 – 50,84]		
	TT	2	19,56 [15,56 – 23,56]		
<i>DRD2</i> rs4245147	CC	8	17,39 [13,53 – 35,50]	0,451	0,798
	CT	11	32,61 [19,10 – 47,94]		
	TT	12	28,61 [11,00 – 47,23]		
<i>DRD2</i> rs6279	CC	4	16,64 [12,33 – 30,13]	0,501	0,778
	GC	13	35,50 [16,06 – 54,48]		
	GG	14	28,61 [15,56 – 33,56]		
<i>DRD2</i> rs2734842	CC	4	16,64 [12,33 – 30,13]	0,501	0,778
	CG	13	35,50 [16,06 – 54,48]		
	GG	14	28,61 [15,56 – 33,56]		
<i>DRD2</i> rs1076560	CC	20	24,42 [13,75 – 45,78]	1,154	0,562
	CA	5	42,06 [33,31 – 50,84]		
	AA	2	19,56 [15,56 – 23,56]		
<i>DRD2</i> rs1076562	AA	3	25,82 [8,03 – 43,62]	0,263	0,877
	GA	13	19,10 [15,30 – 54,48]		
	GG	15	30,13 [15,56 – 35,50]		
<i>DRD3</i> rs963468	AA	8	20,24 [13,08 – 35,33]	0,363	0,834
	AG	18	31,66 [16,10 – 63,85]		
	GG	5	33,56 [8,06 – 35,50]		

Продолжение таблицы Г.22

1	2	3	4	5	6
<i>DRD3</i> rs9817063	CC	9	19,19 [12,33 – 35,33]	0,988	0,610
	CT	17	34,41 [15,56 – 79,75]		
	TT	5	31,66 [8,06 – 33,56]		
<i>DRD3</i> rs167771	AA	25	28,61 [16,64 – 50,84]	1,210	0,271
	GA	6	22,82 [5,30 – 35,50]		
	GG	0	-		
<i>DRD3</i> rs1587756	CC	0	-	1,399	0,237
	TC	9	35,50 [16,64 – 61,02]		
	TT	18	21,90 [13,97 – 42,06]		
<i>DRD3</i> rs11721264	AA	3	20,40 [5,30 – 35,50]	0,340	0,843
	AG	12	32,61 [13,97 – 61,02]		
	GG	16	23,56 [16,85 – 42,84]		
<i>DRD3</i> rs167770	AA	16	23,56 [16,85 – 42,84]	0,463	0,793
	GA	13	32,61 [13,97 – 61,02]		
	GG	2	20,40 [5,30 – 35,50]		
<i>DRD3</i> rs3773678	CC	21	28,61 [16,64 – 50,84]	1,228	0,268
	CT	6	22,82 [5,30 – 35,50]		
	TT	0	-		
<i>DRD3</i> rs7633291	GG	1	-	0,317	0,853
	GT	14	31,66 [11,01 – 54,48]		
	TT	16	23,56 [16,85 – 42,84]		
<i>DRD3</i> rs2134655	AA	0	-	0,045	0,833
	GA	10	28,44 [15,56 – 61,02]		
	GG	21	28,61 [13,97 – 43,62]		
<i>DRD3</i> rs324035	CC	24	28,61 [16,64 – 50,84]	1,286	0,257
	CA	7	22,82 [5,30 – 35,50]		
	AA	0	-		
<i>DRD3</i> rs6280	CC	2	20,40 [5,30 – 35,50]	0,994	0,608
	CT	11	33,56 [15,30 – 54,48]		
	TT	14	21,90 [15,56 – 42,06]		
<i>DRD4</i> rs936461	AA	4	33,43 [26,21 – 37,81]	0,601	0,741
	GA	15	29,53 [13,53 – 61,02]		
	GG	12	20,24 [13,97 – 31,66]		

Продолжение Г.22

1	2	3	4	5	6
<i>DRD4</i> rs3758653	CC	1	-	1,672	0,434
	TC	7	19,67 [16,64 – 23,56]		
	TT	23	33,58 [11,01 – 55,93]		
<i>DRD4</i> rs11246226	CC	8	33,43 [19,56 – 42,84]	0,742	0,690
	CA	15	20,24 [17,39 – 68,98]		
	AA	8	21,29 [10,78 – 43,17]		

Таблица Г.23 – Уровень пролактина в зависимости от генотипов полиморфных вариантов генов серотониновых рецепторов в группе женщин с шизофренией (нГ/мл)

SNP	Генотипы	N	Уровень пролактина, Ме [Q1 – Q3]	H	p
1	2	3	4	5	6
<i>HTR1A</i> rs6295	CC	50	27,21 [13,15 – 64,72]	1,393	0,498
	GC	116	40,42 [16,73 – 65,03]		
	GG	58	23,43 [15,11 – 48,88]		
<i>HTR1A</i> rs749099	AA	50	25,55 [12,33 – 64,70]	2,346	0,309
	AG	116	40,51 [17,48 – 66,58]		
	GG	59	23,31 [14,10 – 48,88]		
<i>HTR1A</i> rs1364043	GG	19	54,68 [20,77 – 81,67]	0,828	0,661
	GT	81	28,10 [13,54 – 64,72]		
	TT	123	30,70 [15,50 – 57,48]		
<i>HTR1A</i> rs10042486	CC	59	23,31 [14,10 – 48,88]	1,700	0,427
	CT	115	40,47 [17,11 – 65,81]		
	TT	51	27,21 [13,15 – 64,72]		
<i>HTR1B</i> rs6298	CC	128	32,88 [17,16 – 57,34]	0,544	0,762
	CT	79	42,53 [13,29 – 84,24]		
	TT	18	37,70 [27,21 – 56,19]		
<i>HTR1B</i> rs6296	CC	18	37,70 [27,21 – 56,19]	0,456	0,796
	CG	19	42,53 [13,29 – 84,24]		
	GG	126	32,88 [17,16 – 57,34]		
<i>HTR1B</i> rs130058	AA	107	32,91 [16,41 – 62,19]	1,040	0,595
	TA	92	32,88 [15,44 – 64,70]		
	TT	15	46,75 [22,53 – 93,93]		

Продолжение таблицы Г.23

1	2	3	4	5	6
<i>HTR2A</i> rs6311	CC	95	24,74 [13,15 – 58,00]	2,372	0,305
	TC	102	36,78 [15,11 – 64,72]		
	TT	26	47,28 [17,75 – 62,19]		
<i>HTR2A</i> rs6312	AA	204	30,99 [15,91 – 64,88]	2,653	0,103
	GA	20	46,51 [30,94 – 90,04]		
	GG	0	-		
<i>HTR2A</i> rs6313	CC	96	24,74 [13,15 – 58,00]	2,366	0,306
	CT	103	36,78 [15,11 – 64,72]		
	TT	26	47,28 [17,75 – 62,19]		
<i>HTR2A</i> rs6314	CC	192	32,12 [15,50 – 65,03]	0,821	0,365
	TC	19	40,34 [20,29 – 63,54]		
	TT	0	-		
<i>HTR2A</i> rs2224721	AA	125	30,99 [13,54 – 62,14]	0,599	0,741
	CA	83	29,28 [15,91 – 68,05]		
	CC	16	30,94 [14,01 – 48,16]		
<i>HTR2A</i> rs9316233	CC	128	30,85 [13,54 – 59,01]	0,454	0,797
	GC	73	31,24 [15,11 – 81,67]		
	GG	11	30,94 [15,99 – 57,44]		
<i>HTR2A</i> rs1928040	CC	65	24,74 [15,41 – 54,38]	2,608	0,271
	TC	86	31,36 [13,21 – 61,59]		
	TT	43	45,69 [17,97 – 71,37]		
<i>HTR2A</i> rs7997012	AA	52	26,22 [15,92 – 63,31]	0,779	0,677
	AG	123	44,89 [17,77 – 65,63]		
	GG	49	27,21 [12,90 – 74,17]		
<i>HTR3A</i> rs1062613	CC	124	37,24 [18,05 – 71,42]	2,408	0,300
	CT	72	45,07 [14,51 – 64,70]		
	TT	16	17,48 [10,26 – 33,62]		
<i>HTR3A</i> rs1176713	CC	14	23,48 [18,95 – 46,18]	0,697	0,706
	CT	78	26,04 [12,82 – 63,31]		
	TT	131	39,04 [17,56 – 67,96]		

Продолжение таблицы Г.23

1	2	3	4	5	6
<i>HTR3A</i> rs33940208	CC	214	34,89 [15,91 – 64,70]	0,872	0,351
	TC	10	37,16 [18,05 – 92,85]		
	TT	0	-		
<i>HTR6</i> rs1805054	CC	140	38,59 [16,52 – 71,92]	2,531	0,282
	TC	75	35,59 [16,73 – 55,93]		
	TT	9	16,43 [4,26 – 35,70]		

Таблица Г.24 – Уровень пролактина в зависимости от генотипов полиморфных вариантов генов серотониновых рецепторов в группе мужчин с шизофренией (нГ/мл)

SNP	Генотипы	N	Уровень пролактина, Ме [Q1 – Q3]	H	p
1	2	3	4	5	6
<i>HTR1A</i> rs6295	CC	55	16,97 [9,26 – 33,48]	0,891	0,640
	GC	97	15,93 [10,59 – 30,60]		
	GG	68	19,98 [12,65 – 32,06]		
<i>HTR1A</i> rs749099	AA	55	16,97 [9,26 – 33,48]	0,987	0,610
	AG	97	15,93 [10,59 – 30,60]		
	GG	68	19,98 [12,65 – 32,06]		
<i>HTR1A</i> rs1364043	GG	11	9,34 [8,76 – 50,84]	0,021	0,990
	GT	81	16,33 [10,66 – 30,36]		
	TT	129	18,30 [12,30 – 32,47]		
<i>HTR1A</i> rs10042486	CC	67	19,89 [12,65 – 32,06]	0,928	0,629
	CT	98	16,12 [10,68 – 30,36]		
	TT	55	16,97 [9,26 – 33,48]		
<i>HTR1B</i> rs6298	CC	114	19,02 [10,63 – 30,36]	2,500	0,286
	CT	89	18,53 [13,09 – 35,54]		
	TT	17	10,31 [7,62 – 21,90]		
<i>HTR1B</i> rs6296	CC	17	10,31 [7,62 – 21,90]	2,527	0,283
	CG	91	18,53 [13,09 – 35,54]		
	GG	113	19,02 [10,63 – 30,36]		
<i>HTR1B</i> rs130058	AA	120	18,37 [10,38 – 33,17]	0,164	0,922
	TA	65	17,48 [12,54 – 31,36]		
	TT	15	23,51 [10,00 – 32,09]		

Продолжение таблицы Г.24

1	2	3	4	5	6
<i>HTR2A</i> rs6311	CC	101	16,99 [10,31 – 33,57]	1,438	0,487
	TC	93	17,72 [13,29 – 30,12]		
	TT	26	18,33 [10,93 – 25,04]		
<i>HTR2A</i> rs6312	AA	195	18,06 [10,53 – 31,13]	1,776	0,183
	GA	22	25,71 [14,06 – 49,76]		
	GG	0	-		
<i>HTR2A</i> rs6313	CC	102	16,99 [10,31 – 33,65]	1,162	0,559
	CT	92	17,48 [13,18 – 29,97]		
	TT	26	18,33 [10,93 – 25,04]		
<i>HTR2A</i> rs6314	CC	176	18,14 [10,56 – 32,47]	0,350	0,554
	TC	22	21,28 [13,82 – 34,29]		
	TT	0	-		
<i>HTR2A</i> rs2224721	AA	119	17,11 [9,98 – 31,13]	0,530	0,767
	CA	94	18,27 [12,52 – 33,57]		
	CC	7	16,99 [16,12 – 19,89]		
<i>HTR2A</i> rs9316233	CC	118	17,99 [9,65 – 31,69]	0,322	0,851
	GC	77	16,99 [12,52 – 33,31]		
	GG	6	18,01 [13,36 – 22,80]		
<i>HTR2A</i> rs1928040	CC	78	16,99 [9,18 – 33,57]	0,723	0,696
	TC	88	17,72 [13,06 – 33,65]		
	TT	34	16,98 [12,41 – 25,04]		
<i>HTR2A</i> rs7997012	AA	54	14,94 [9,09 – 42,06]	1,320	0,517
	AG	114	18,71 [11,01 – 33,65]		
	GG	50	17,99 [12,80 – 24,44]		
<i>HTR3A</i> rs1062613	CC	130	18,18 [11,64 – 33,48]	1,616	0,446
	CT	66	17,63 [10,56 – 29,81]		
	TT	6	23,65 [5,56 – 49,66]		
<i>HTR3A</i> rs1176713	CC	13	25,70 [13,79 – 33,44]	1,393	0,498
	CT	76	16,58 [9,42 – 33,49]		
	TT	132	18,16 [11,76 – 31,36]		
<i>HTR3A</i> rs33940208	CC	207	17,99 [10,56 – 31,06]	2,999	0,083
	TC	8	59,64 [33,31 – 64,17]		
	TT	0	-		

Продолжение таблицы Г.24

1	2	3	4	5	6
<i>HTR6</i> rs1805054	CC	133	18,16 [10,49 – 31,69]	4,699	0,095
	TC	72	17,85 [10,59 – 30,60]		
	TT	10	34,81 [23,67 – 50,56]		

Таблица Г.25 – Уровень пролактина в зависимости от генотипов полиморфных вариантов генов серотониновых рецепторов в группе женщин, принимающих рисперидон, (нГ/мл)

SNP	Генотипы	N	Уровень пролактина, Me [Q1 – Q3]	H	p
1	2	3	4	5	6
<i>HTR1A</i> rs6295	CC	6	110,50 [90,87 – 118,50]	3,913	0,141
	GC	29	67,96 [36,70 – 87,76]		
	GG	9	58,00 [47,73 – 90,08]		
<i>HTR1A</i> rs749099	AA	7	110,50 [90,87 – 118,50]	3,531	0,171
	AG	29	67,96 [36,70 – 87,76]		
	GG	9	58,00 [47,73 – 90,08]		
<i>HTR1A</i> rs1364043	GG	2	100,19 [76,39 – 124,00]	1,793	0,408
	GT	20	64,48 [42,45 – 88,56]		
	TT	22	65,87 [40,08 – 92,85]		
<i>HTR1A</i> rs10042486	CC	9	58,00 [47,73 – 90,08]	3,531	0,171
	CT	29	67,96 [36,70 – 87,76]		
	TT	7	110,50 [90,87 – 118,50]		
<i>HTR1B</i> rs6296	CC	4	40,51 [26,36 – 61,01]	5,197	0,074
	CG	17	92,96 [80,56 – 113,00]		
	GG	23	54,88 [40,08 – 77,06]		
<i>HTR1B</i> rs130058	AA	19	55,37 [26,19 – 88,51]	0,965	0,617
	TA	22	66,21 [44,56 – 92,96]		
	TT	2	80,94 [67,96 – 93,93]		
<i>HTR2A</i> rs6311	CC	17	79,28 [58,00 – 94,63]	1,233	0,540
	TC	22	63,45 [36,48 – 93,57]		
	TT	5	54,88 [41,84 – 79,72]		
<i>HTR2A</i> rs6312	AA	43	61,00 [40,21 – 88,44]	3,404	0,065
	GA	2	108,48 [92,96 – 124,00]		
	GG	0	-		

Продолжение таблицы Г.25

1	2	3	4	5	6
<i>HTR2A</i> rs6313	CC	17	79,28 [58,00 – 94,63]	1,577	0,454
	CT	23	63,45 [36,48 – 93,57]		
	TT	5	54,88 [41,84 – 79,72]		
<i>HTR2A</i> rs6314	CC	38	72,58 [46,12 – 92,96]	0,029	0,865
	TC	5	62,79 [22,88 – 110,15]		
	TT	0	-		
<i>HTR2A</i> rs2224721	AA	23	73,74 [53,78 – 89,40]	0,505	0,777
	CA	16	74,24 [40,51 – 92,96]		
	CC	4	46,12 [15,11 – 95,78]		
<i>HTR2A</i> rs9316233	CC	26	58,00 [46,62 – 82,83]	2,095	0,351
	GC	16	81,30 [40,51 – 96,30]		
	GG	1	-		
<i>HTR2A</i> rs1928040	CC	10	69,69 [54,09 – 92,96]	0,455	0,797
	TC	19	80,56 [40,51 – 96,30]		
	TT	8	55,37 [41,84 – 90,66]		
<i>HTR2A</i> rs7997012	AA	10	54,24 [21,61 – 75,40]	1,274	0,529
	AG	26	71,42 [54,09 – 95,78]		
	GG	9	81,50 [40,08 – 108,00]		
<i>HTR3A</i> rs1062613	CC	32	71,42 [40,08 – 91,36]	0,220	0,896
	CT	10	75,48 [50,26 – 96,04]		
	TT	1	-		
<i>HTR3A</i> rs1176713	CC	0	-	0,292	0,589
	CT	12	71,42 [54,09 – 96,30]		
	TT	32	73,73 [40,51 – 91,36]		
<i>HTR3A</i> rs33940208	CC	42	72,58 [43,31 – 93,79]	0,530	0,467
	TC	3	72,14 [29,28 – 115,00]		
	TT	0	-		
<i>HTR6</i> rs1805054	CC	31	74,24 [40,08 – 95,78]	0,133	0,935
	TC	11	64,56 [40,51 – 85,53]		
	TT	3	70,37 [46,12 – 94,63]		

Таблица Г.26 – Уровень пролактина в зависимости от генотипов полиморфных вариантов генов серотониновых рецепторов в группе мужчин, принимающих рисперидон, (нГ/мл)

SNP	Генотипы	N	Уровень пролактина, Me [Q1 – Q3]	H	p
1	2	3	4	5	6
<i>HTR1A</i> rs6295	CC	7	33,31 [19,10 – 43,62]	5,675	0,059
	GC	12	13,97 [5,30 – 18,14]		
	GG	12	34,53 [25,95 – 54,48]		
<i>HTR1A</i> rs749099	AA	7	33,31 [19,10 – 43,62]	5,675	0,059
	AG	12	13,97 [5,30 – 18,14]		
	GG	12	34,53 [25,95 – 54,48]		
<i>HTR1A</i> rs1364043	GG	1	-	1,017	0,601
	GT	12	19,10 [13,97 – 33,31]		
	TT	18	25,95 [15,08 – 41,72]		
<i>HTR1A</i> rs10042486	CC	12	34,53 [25,95 – 54,48]	5,675	0,059
	CT	12	13,97 [5,30 – 18,14]		
	TT	7	33,31 [19,10 – 43,62]		
<i>HTR1B</i> rs6298	CC	18	30,13 [16,85 – 41,72]	4,895	0,087
	CT	10	26,33 [11,01 – 52,32]		
	TT	3	10,80 [4,97 – 16,64]		
<i>HTR1B</i> rs6296	CC	3	10,80 [4,97 – 16,64]	4,895	0,087
	CG	10	26,33 [11,01 – 52,32]		
	GG	18	30,13 [16,85 – 41,72]		
<i>HTR1B</i> rs130058	AA	16	24,42 [13,53 – 47,94]	1,687	0,430
	TA	10	24,90 [14,77 – 33,43]		
	TT	1	-		
<i>HTR2A</i> rs6311	CC	13	33,56 [16,10 – 47,23]	2,510	0,285
	TC	12	13,97 [9,41 – 25,73]		
	TT	6	25,95 [19,67 – 39,80]		
<i>HTR2A</i> rs6312	AA	27	19,67 [13,97 – 33,56]	1,681	0,195
	GA	4	62,76 [21,78 – 106,04]		
	GG	0	-		

Продолжение таблицы Г.26

1	2	3	4	5	6
<i>HTR2A</i> rs6313	CC	13	33,56 [16,10 – 47,23]	2,510	0,285
	CT	12	13,97 [9,41 – 25,73]		
	TT	6	25,95 [19,67 – 39,80]		
<i>HTR2A</i> rs6314	CC	24	19,10 [13,75 – 45,78]	0,054	0,817
	TC	3	31,66 [25,95 – 33,58]		
	TT	0	-		
<i>HTR2A</i> rs2224721	AA	18	24,42 [13,75 – 40,75]	0,079	0,779
	CA	13	25,73 [15,56 – 43,62]		
	CC	0	-		
<i>HTR2A</i> rs9316233	CC	18	19,67 [13,97 – 33,56]	0,265	0,607
	GC	9	34,41 [12,35 – 66,82]		
	GG	0	-		
<i>HTR2A</i> rs1928040	CC	10	33,56 [15,56 – 50,84]	2,767	0,251
	TC	10	15,30 [9,41 – 26,82]		
	TT	6	31,66 [20,24 – 33,31]		
<i>HTR2A</i> rs7997012	AA	8	33,56 [13,53 – 47,94]	0,267	0,875
	AG	17	28,61 [16,64 – 43,62]		
	GG	6	17,33 [14,77 – 27,30]		
<i>HTR3A</i> rs1062613	CC	18	25,73 [14,77 – 49,39]	4,589	0,101
	CT	9	20,24 [5,30 – 31,66]		
	TT	1	-		
<i>HTR3A</i> rs1176713	CC	1	-	1,137	0,566
	CT	9	18,44 [5,13 – 36,11]		
	TT	21	31,66 [15,56 – 47,94]		
<i>HTR3A</i> rs33940208	CC	30	20,24 [13,97 – 43,62]	0,113	0,737
	TC	1	-		
	TT	0	-		
<i>HTR6</i> rs1805054	CC	19	20,24 [15,56 – 47,94]	2,887	0,236
	TC	11	28,61 [8,06 – 35,50]		
	TT	1	-		

Таблица Г.27 – Уровень пролактина в зависимости от генотипов полиморфных вариантов генов серотониновых рецепторов в группе женщин с шизофренией, (нг/мл)

SNP	Генотипы	N	Уровень пролактина, Ме [Q1 – Q3]	H	p
<i>HTR2C</i> rs569959	AA	111	27,46 [14,59 – 67,96]	2,146	0,342
	GA	102	36,37 [15,39 – 61,59]		
	GG	12	47,19 [25,34 – 71,28]		
<i>HTR2C</i> rs17326429	AA	5	45,70 [26,79 – 85,53]	1,318	0,517
	AG	68	37,51 [18,39 – 56,61]		
	GG	151	30,70 [15,21 – 70,44]		
<i>HTR2C</i> rs1801412	GG	0	–	2,457	0,117
	GT	15	56,61 [27,21 – 80,83]		
	TT	209	32,12 [15,39 – 64,72]		
<i>HTR2C</i> rs6318	CC	1	–	0,929	0,629
	GC	40	40,42 [16,05 – 70,44]		
	GG	181	31,94 [15,91 – 64,70]		
<i>HTR2C</i> rs5946189	CC	1	–	0,775	0,679
	TC	39	43,94 [16,72 – 71,76]		
	TT	184	30,99 [15,50 – 64,69]		
<i>HTR2C</i> rs4911871	AA	136	28,76 [15,31 – 66,58]	2,215	0,330
	GA	80	36,44 [17,27 – 61,30]		
	GG	7	58,00 [34,79 – 96,22]		
<i>HTR2C</i> rs3813929	CC	152	30,78 [15,21 – 70,44]	1,269	0,530
	CT	68	37,51 [18,39 – 56,61]		
	TT	5	45,70 [26,79 – 85,53]		

Таблица Г.28 – Уровень пролактина в зависимости от аллелей полиморфных вариантов генов серотониновых рецепторов в группе мужчин с шизофренией, (нг/мл)

SNP	Аллели	N	Уровень пролактина, Ме [Q1 – Q3]	H	p
1	2	3	4	5	6
<i>HTR2C</i> rs17326429	A	30	23,51 [14,94 – 33,58]	2,043	0,153
	G	186	17,33 [10,56 – 31,69]		

Продолжение таблицы Г.28

1	2	3	4	5	6
<i>HTR2C</i> rs1801412	G	10	23,95 [16,99 – 36,27]	1,060	0,303
	T	201	18,18 [10,77 – 32,47]		
<i>HTR2C</i> rs12858300	C	9	26,54 [16,99 – 36,27]	1,247	0,264
	G	206	18,16 [10,66 – 32,47]		
<i>HTR2C</i> rs5946189	C	26	25,52 [12,99 – 42,06]	3,135	0,077
	T	193	17,85 [10,50 – 31,36]		
<i>HTR2C</i> rs4911871	A	171	17,28 [10,56 – 30,31]	3,262	0,071
	G	49	23,50 [13,87 – 41,21]		
<i>HTR2C</i> rs3813929	C	190	17,33 [10,56 – 31,69]	2,049	0,152
	T	29	23,51 [14,94 – 33,58]		

Таблица Г.29 – Уровень пролактина в зависимости от генотипов полиморфных вариантов генов серотониновых рецепторов в группе женщин, принимающих рисперидон, (нг/мл)

SNP	Генотипы	N	Уровень пролактина, Ме [Q1 – Q3]	H	p
1	2	3	4	5	6
<i>HTR2C</i> rs569959	AA	27	61,67 [40,34 – 93,93]	0,605	0,739
	GA	17	71,42 [40,51 – 92,85]		
	GG	1	-		
<i>HTR2C</i> rs17326429	AA	1	-	2,871	0,238
	AG	10	46,84 [28,10 – 71,42]		
	GG	34	77,06 [46,12 – 93,93]		
<i>HTR2C</i> rs1801412	GG	0	-	1,275	0,259
	GT	2	92,50 [61,00 – 124,00]		
	TT	43	69,69 [40,34 – 92,85]		
<i>HTR2C</i> rs12858300	CC	0	-	0,219	0,640
	CG	2	79,94 [35,89 – 124,00]		
	GG	43	69,69 [40,51 – 92,85]		
<i>HTR2C</i> rs6318	CC	0	-	3,217	0,073
	GC	5	92,85 [79,94 – 92,96]		
	GG	39	58,00 [40,21 – 88,44]		

Продолжение таблицы Г.29

1	2	3	4	5	6
<i>HTR2C</i> rs5946189	CC	0	-	3,366	0,067
	TC	4	92,91 [84,96 – 102,98]		
	TT	41	59,50 [40,21 – 88,44]		
<i>HTR2C</i> rs4911871	AA	29	77,06 [40,51- 92,96]	1,363	0,506
	GA	13	53,16 [40,08 – 76,39]		
	GG	2	77,15 [58,00 – 96,30]		
<i>HTR2C</i> rs3813929	CC	34	77,06 [46,12 – 93,93]	2,871	0,238
	CT	10	46,84 [28,10 – 71,42]		
	TT	1	-		

Таблица Г.30 – Уровень пролактина в зависимости от аллелей полиморфных вариантов генов серотониновых рецепторов в группе мужчин, принимающих рisperидон, (нг/мл)

SNP	Аллели	N	Уровень пролактина, Me [Q1 – Q3]	p
<i>HTR2C</i> rs569959	A	19	19,10 [13,75 – 38,59]	0,218
	G	11	35,50 [26,97 – 49,39]	
<i>HTR2C</i> rs17326429	A	7	35,50 [29,10 – 63,85]	0,065
	G	24	21,90 [13,75 – 42,84]	
<i>HTR2C</i> rs1801412	G	3	47,94 [37,24 – 85,01]	0,323
	T	27	24,34 [14,77 – 42,84]	
<i>HTR2C</i> rs12858300	C	3	47,94 [37,24 – 85,01]	0,323
	G	27	24,34 [14,77 – 42,84]	
<i>HTR2C</i> rs6318	C	3	42,06 [34,73 – 46,45]	0,316
	G	28	25,44 [14,77 – 45,78]	
<i>HTR2C</i> rs5946189	C	3	42,06 [34,73 – 46,45]	0,316
	T	28	25,44 [14,77 – 45,78]	
<i>HTR2C</i> rs4911871	A	22	25,48 [13,53 – 43,62]	0,338
	G	9	31,66 [24,34 – 47,94]	
<i>HTR2C</i> rs3813929	C	24	21,90 [13,75 – 42,84]	0,065
	T	7	35,50 [29,10 – 63,85]	

Таблица Г.31 – Уровень пролактина в зависимости от генотипов полиморфного варианта rs1341239 гена *PRL* в группе женщин с шизофренией, (нг/мл)

SNP	Генотипы	N	Уровень пролактина, Ме [Q1 – Q3]	H	p
<i>PRL</i> <i>rs1341239</i>	GG	85	37,56 [16,49 – 64,72]	0,009	0,996
	GT	95	36,10 [16,72 – 67,96]		
	TT	42	28,25 [15,39 – 58,00]		

Таблица Г.32 – Уровень пролактина в зависимости от генотипов полиморфного варианта rs1341239 гена *PRL* в группе мужчин с шизофренией, (нг/мл)

SNP	Генотипы	N	Уровень пролактина, Ме [Q1 – Q3]	H	p
<i>PRL</i> <i>rs1341239</i>	GG	69	25,71 [15,58 – 43,62]	4,755	0,093
	GT	113	15,56 [9,65 – 29,42]		
	TT	39	16,81 [9,78 – 30,40]		

Таблица Г.33 – Уровень пролактина в зависимости от генотипов полиморфного варианта rs1341239 гена *PRL* в группе женщин, принимающих рисперидон, (нг/мл)

SNP	Генотипы	N	Уровень пролактина, Ме [Q1 – Q3]	H	p
<i>PRL</i> <i>rs1341239</i>	GG	14	70,47 [40,34 – 91,36]	1,339	0,512
	GT	22	73,90 [40,51 – 93,93]		
	TT	8	52,08 [29,16 – 77,15]		

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает слова благодарности директору Томского НИМЦ, председателю диссертационного совета, д.б.н., профессору, академику РАН Степанову Вадиму Анатольевичу за предоставленную возможность защититься в данном диссертационном совете.

Автор благодарит директора НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, д.м.н., профессора, академика РАН Бохана Николая Александровича за предоставленную возможность выполнения диссертационной работы.

Автор выражает глубокую признательность научному руководителю, д.м.н., профессору Ивановой Светлане Александровне за всестороннюю помощь, которая была оказана при проведении данного исследования и написании диссертации, поддержку и ценные советы.

Отдельные слова благодарности автор выражает д.б.н., профессору Стегнию Владимиру Николаевичу, к.б.н. Артемову Глебу Николаевичу, к.б.н. Митрениной Елизавете Юрьевне и сотрудникам кафедры генетики и клеточной биологии Национального исследовательского Томского государственного университета за конструктивную критику, помощь в написании диссертации, а также за организацию учебного процесса в аспирантуре.

Автор благодарит руководителя отделения эндогенных расстройств НИИ психического здоровья – д.м.н., профессора Семке Аркадия Валентиновича и д.м.н., Корнетову Елену Георгиевну, главного врача ОГБУЗ «Томская клиническая психиатрическая больница» Андреева Сергея Михайловича, главного врача ГКУЗ КО «Кемеровская областная клиническая психиатрическая больница», к.м.н. Сорокину Веронику Альбертовну, а также врачей и научных сотрудников за клиническое обследование пациентов, включенных в исследование.

Автор признателен д.м.н., ведущему научному сотруднику, Федоренко Ольге Юрьевне и коллективу лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ за конструктивные замечания и

полезные рекомендации, поддержку и помощь во время выполнения исследования.

Личную благодарность автор выражает к.б.н., научному сотруднику лаборатории популяционной генетики НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, Бабушкиной Надежде Петровне за помощь и поддержку в процессе написания диссертации.

Автор благодарит ученого секретаря диссертационного совета, кандидата биологических наук Хитринскую Ирину Юрьевну за методическую помощь в подготовке документов к защите.

Автор выражает слова искренней благодарности своей семье за понимание, терпение и безграничную поддержку.