

УДК 616.8-009.2-092:616.89-085.214.065  
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-169-184>

## Патофизиологические механизмы, лежащие в основе антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии

Вайман Е.Э., Шнайдер Н.А., Незнанов Н.Г., Насырова Р.Ф.

Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева Россия, 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

### РЕЗЮМЕ

**Цель** – анализ результатов классических и современных исследований, отражающих патофизиологические механизмы антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии.

**Материалы и методы.** Проведен поиск полнотекстовых публикаций на русском и английском языках за последнее десятилетие в базах данных eLibrary, PubMed, Web of Science, Springer, используя ключевые слова «тардивная дискинезия» (ТД), «лекарственно-индуцированная тардивная дискинезия», «антипсихотики» (АП), «нейролептики», «типичные антипсихотики», «атипичные антипсихотики», «патофизиология», «этиология» и комбинированные поиски слов. Кроме того, в лекцию включены более ранние публикации, имеющие исторический интерес.

**Результаты.** В лекции предложены теории развития АП-индуцированной ТД, рассматривающие влияние на дофаминергические рецепторы, дофаминергические нейроны, на нейроны базальных ганглий, и прочие теории: активация эстрогеновых рецепторов, нарушение обмена мелатонина, нарушение эндогенной опиоидной системы, оксидативный стресс с преобладанием процессов окисления, блокада 5-HT<sub>2</sub>-рецепторов, снижение уровня пиридоксина, генетическая предрасположенность, взаимодействие АП с церебральным микроэлементом – железом, карбонильный стресс и иммунновоспаление, роль нейротрофического фактора.

**Заключение.** Раскрытие механизмов АП-индуцированной ТД даст ключ к разработке стратегии персонализированной профилактики и терапии рассматриваемого неврологического осложнения АП-терапии шизофрении в реальной клинической практике.

**Ключевые слова:** тардивная дискинезия, лекарственно-индуцированная тардивная дискинезия, антипсихотики, теории, патофизиология, патогенез.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

**Для цитирования:** Вайман Е.Э., Шнайдер Н.А., Незнанов Н.Г., Насырова Р.Ф. Патофизиологические механизмы, лежащие в основе антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (4): 169–184. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-169-184>.

✉ Насырова Регина Фаритовна, e-mail: nreginaf77@gmail.com.

УДК 616.8-009.2-092:616.89-085.214.065  
[https://doi.org/ 10.20538/1682-0363-2019-4-169–184](https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-169-184)

## Pathophysiological mechanisms underlying antipsychotic-induced tardive dyskinesia

Vayman E.E., Shnayder N.A., Neznanov N.G., Nasyrova R.F.

*Bekhterev National Medical Research Center (NMRC) of Psychiatry and Neurology  
3, Bekhterev Str., St.-Petersburg, 192019, Russian Federation*

### ABSTRACT

**Purpose.** To analyze the results of classical and modern studies reflecting the pathophysiological mechanisms of antipsychotic-induced tardive dyskinesia.

**Materials and methods.** We searched for full-text publications in Russian and English in the databases of E-Library, PubMed, Web of Science and Springer published over the past decade, using keywords (tardive dyskinesia (TD), drug-induced tardive dyskinesia, antipsychotics (AP), neuroleptics, typical antipsychotics, atypical antipsychotics, pathophysiology, etiology and combinations of these words). In addition, the review included earlier publications of historical interest.

**Results.** The lecture proposed theories of development of AP-induced TD, examining its effect on dopaminergic receptors, dopaminergic neurons, neurons of the basal ganglia, and other theories: activation of estrogen receptors, disorders of melatonin metabolism, disorders of the endogenous opioid system, oxidative stress with predominant oxidation processes, blockade of 5-HT<sub>2</sub>-receptors, a decrease in the pyridoxine level, genetic predisposition, interaction of AP with the brain trace element – iron, carbonyl stress and immune inflammation and the role of the neurotrophic factor.

**Conclusion.** The disclosure of the mechanisms of AP-induced TD will allow the development of a strategy for personalized prevention and therapy of the considered neurological complication of the AP-therapy for schizophrenia in real clinical practice.

**Key words:** tardive dyskinesia, drug-induced tardive dyskinesia, theories, antipsychotics, pathophysiology, pathogenesis.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Source of financing.** The authors state that there is no funding for the study.

**For citation:** Vayman E.E., Shnayder N.A., Neznanov N.G., Nasyrova R.F. Pathophysiological mechanisms underlying antipsychotic-induced tardive dyskinesia. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (4): 169–184. [https://doi.org/ 10.20538/1682-0363-2019-4-169–184](https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-169-184).

### ВВЕДЕНИЕ

Пятое издание руководства по диагностике и статистике психических расстройств классифицирует тардивную дискинезию (ТД) как расстройство движения, вызванное приемом лекарственных средств (ЛС), которое может развиваться после кратковременного и длительного употребления ЛС, а также после их отмены [1]. Патофизиология ТД до сих пор не ясна. Существует множество теорий, но ни одна не является универсальной (таблица), что побудило нас подготовить настоящую лекцию.

Целью работы являлся анализ результатов классических и современных исследований, отра-

жающих патофизиологические механизмы антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии.

Нами проведен поиск полнотекстовых публикаций на русском и английском языках за последнее десятилетие в базах данных eLibrary, PubMed, Web of Science, Springer, используя ключевые слова (тардивная дискинезия, лекарственно-индуцированная тардивная дискинезия, антипсихотики (АП), нейролептики, типичные антипсихотики, атипичные антипсихотики, патофизиология, этиология) и комбинированные поиски слов [2–5]. Кроме того, в лекцию включены более ранние публикации, имеющие исторический интерес.

**Механизмы развития антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии [Вайман Е.Э. и соавт., 2019]**  
**Mechanisms of development of antipsychotic-induced tardive dyskinesia [Vayman E.E. et.al., 2019]**

Теория Theory	Год Year	Автор(ы) Author(s)
Влияние на дофаминергические рецепторы The effect on dopaminergic receptors		
Изменение активности дофаминовых рецепторов D1-типа Change in the activity of D1-dopamine receptors	1983	[6–9]
Перенасыщение («забитость») стриарных дофаминергических рецепторов D <sub>2</sub> -типа Saturation of striatal dopamine D <sub>2</sub> receptors	1988	[9–14]
Повышение аффинности дофаминовых рецепторов D4-типа Increase in the affinity of dopamine D4-receptors	1993	[15]
Вовлечение нейрональных путей Involvement of neuron pathways	2002	[9]
Нарушение дофаминергической нейротрансмиссии Impairment of dopaminergic transmission	2002	[2, 9, 16, 17]
Гиперчувствительность к дофамину Hypersensitivity to dopamine	2002	[9, 17, 18]
Влияние на дофаминергические нейроны Effect on the dopaminergic neurons		
Эксайтотоксичность Excitotoxicity	1988	[19–26]
Токсическое повреждение дофаминергических нейронов Toxic damage to the dopaminergic neurons	1996	[27]
Влияние на нейроны базальных ганглиев Effect on the neurons of the basal ganglia		
Влияние на мускариновые, холинергические рецепторы в стриатуме Effect on the muscarinic and cholinergic receptors in the striatum	1974	[18, 28–31]
Снижение активности декарбоксилазы глутаминовой кислоты в черной субстанции Decrease in the activity of glutamic acid decarboxylase in the substantia nigra	1988	[24, 32]
Нарушение активности путей базальных ганглиев. Изменение активности стриарных эфферентных путей Impairment of the activity of basal ganglia pathways. Change in the activity of striatal efferent pathways.	2000	[9, 24]
Повышение/понижение ГАМК-ергических нейронов черной субстанции Increase/decrease in the GABAergic neurons of the substantia nigra	2007	[33]
Прочие теории возникновения антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии Other theories of development of antipsychotic-induced tardive dyskinesia		
Активация эстрогеновых рецепторов Activation of estrogen receptors	1981	[34–37]
Нарушение обмена мелатонина Disorders of melatonin metabolism	1983	[38–43]
Нарушение эндогенной опиоидной системы Disorders of the endogenous opioid system	1993	[44]
Оксидативный стресс с преобладанием процессов окисления Oxidative stress with predominant oxidation processes	1994	[2, 24, 25, 45, 46]
Блокада 5-НТ <sub>2</sub> -рецепторов Blockade of 5-HT <sub>2</sub> -receptors	2002	[9]
Снижение уровня пиридоксина Decrease in the pyridoxine level	2005	[47–52]
Генетическая предрасположенность Genetic predisposition	2011	[53–57]
Взаимодействие антипсихотиков с церебральным микроэлементом – железом Interaction of AP with the brain trace element - iron	2013	[58]
Карбонильный стресс и иммунновоспаление Carbonyl stress and immune inflammation	2018	[49]
Роль нейротрофического фактора The role of the neurotrophic factor	2005	[61]

## ВЛИЯНИЕ АНТИПСИХОТИКОВ НА ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИЕ РЕЦЕПТОРЫ

Существует пять типов рецепторов дофамина: 1- и 5-й типы похожи по структуре и чувствительности к АС, и эти два рецептора соотносят в одну группу как D1-подобные рецепторы. Дофаминовые рецепторы 2-, 3- и 4-го типов похожи по структуре, их относят в группу D2-подобных рецепторов. Тем не менее дофаминовые рецепторы 2-, 3- и 4-го типов отличаются по чувствительности к АС. Хотя D1-подобные рецепторы упоминаются в качестве основной мишени для АП, ряд исследователей указывают на то, что D1-подобные рецепторы не являются клинически значимыми в терапевтическом действии АП. Во-первых, антагонисты D1-подобных рецепторов клинически не улучшают психотические симптомы. Во-вторых, терапевтические дозировки различных АП блокируют низкий процент D1-рецепторов у пациентов с шизофренией. Из группы D2-подобных рецепторов только D2-рецепторы блокируются АП [16]. D2-рецептор дофамина является единственным рецептором, с которым галоперидол связывается в терапевтических концентрациях. Кроме того, наблюдается положительная корреляция между аффинностью различных АП к D2-рецептору и их клинической эффективностью [9].

Первые предположения, указывающие на антидофаминергическое действие АП, были высказаны в конце 60-х гг. XX в. Было обнаружено, что при болезни Паркинсона идет поражение нейронов черной субстанции, которая составляет нигростриальный путь, что приводит к колоссальному (80–90%) падению уровня дофамина в стриатуме. Так как все АП вызывают экстрапирамидные нарушения, была выдвинута гипотеза, что они связаны с гипофункцией дофаминергической системы [9].

Основа патофизиологии АП-индуцированной акатизии до конца не ясна. Известно, что акатизия, по-видимому, связана со снижением дофаминергической функции либо из-за блокады дофаминовых рецепторов, либо из-за истощения дофамина. Также есть предположение, что в возникновении акатизии участвуют мезокортикальные дофаминергические механизмы [17].

Хроническая блокада дофамина может приводить к повышенной чувствительности дофаминовых рецепторов, а это в свою очередь – к избыточной реакции постсинаптических рецепторов на дофамин [2].

*Гиперчувствительность к дофамину.* Данная теория была предложена в 1970 г. В ее основе ле-

жит блокада дофаминовых рецепторов, которая индуцирует сверхчувствительность рецепторов дофамина, что приводит к АП-индуцированным гиперкинезам. Было высказано предположение, что длительная АП-терапия вызывала сверхчувствительность рецепторов стриатального дофамина, аналогично индуцированной денервацией холинергической сверхчувствительности, наблюдаемой в периферических мышцах [17]. При АП-терапии в течение короткого периода дискинезия развивается после ее отмены, в то время как при длительной АП-терапии симптомы ТД развиваются во время курса лечения. Кроме того, при длительном приеме АП плотность D2-рецепторов увеличивается в стриатуме, а плотность D1-рецепторов остается неизменной. Таким образом, увеличение плотности D2-рецепторов нарушает их блокаду АП, а АП, введенный в правильной дозе, не способен блокировать все D2-рецепторы (часть из них не затрагивается), поэтому развивается ТД. При увеличении дозы АП выраженность ТД снижается [9].

Эта теория остается важной в плане лечения АП-индуцированной ТД вследствие блокады дофаминовых рецепторов. Однако данная теория имеет несколько несоответствий. На животных моделях при блокаде дофаминовых рецепторов сверхчувствительность к дофамину и поведенческий ответ происходят быстро, в то время как ТД, как правило, возникает через месяцы или годы. Кроме того, ТД может сохраняться длительное время, в то время как сверхчувствительность к дофамину на животных моделях имеет тенденцию пропадать быстро [17]. Также агонисты дофаминовых рецепторов могут усугублять ТД. В постсмертных исследованиях головного мозга пациентов с ТД не обнаружено никакого превышения плотности дофаминовых рецепторов D2-типа по сравнению с контрольной группой. Хорошо известно, что АП в течение нескольких дней вызывают пролиферацию дофаминовых рецепторов и усиливают поведенческий ответ на агонисты дофамина. Однако это непостоянные изменения. Чувствительность и плотность дофаминовых рецепторов обычно восстанавливаются в течение нескольких недель после отмены АП [18].

*Изменение активности дофаминовых рецепторов D1-типа.* Было показано, что SKF38393 (агонист дофаминового рецептора D1-типа) вызывает орофациальные гиперкинезы, напоминающие ТД [6, 7]. Кроме того, этот эффект усиливается при длительной АП-терапии и даже становится более тяжелым после ее отмены. Предполагается, что в ходе АП-терапии стиму-

ляция D1-рецепторов также усиливается, и это приводит к нарушению баланса между функциями рецепторов D2- и D1-типов, что может быть причиной ТД [6, 9].

*Перенасыщение («забитость») стриарных дофаминергических рецепторов D2-типа.* Считается, что блокада дофаминовых D2-рецепторов опосредована клиническими эффектами АП. Более 70% D2-рецепторов связывается с терапевтическими дозами АП [10]. Было проведено исследование, где пациентам вводили клинически эффективные дозы радиоактивного меченного лиганда дофаминового D2-рецептора, после чего путем позитронно-эмиссионной томографии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии рассчитывали процент занятости дофаминовых D2-рецепторов исследуемым препаратом. Показано, что рисперидон в дозе 12 мг занимал 80% D2-рецепторов, а при дозировке 2–8 мг он был связан с 64–80% из них. Аналогично оланзапин в дозе 30–40 мг занимал 77–86% рецепторов, в то время как при дозировке 5–20 мг доля занятых D2-рецепторов составляла только 42–74% [11, 12]. Эти, казалось бы, несущественные различия были значимыми для возникновения риска ТД. В 1992 г. L. Farde и соавт. [13] сравнили процент «забитости» D-рецепторов у пациентов без и с АП-индуцированной ТД. У пациентов с ТД процент занятости рецепторов в среднем составил  $82 \pm 4\%$ , в то время как у пациентов без ТД —  $74 \pm 4\%$  [13]. Авторы пришли к выводу, что предел безопасности АП находится в диапазоне этих значений и примерно составляет 80%. Только после того, когда этот уровень превышает, развивается ТД. Компенсаторные возможности головного мозга таковы, что они маскируют гипofункцию дофаминергической трансмиссии на ранних стадиях болезни [9, 14].

*Повышение аффинности дофаминовых рецепторов D4-типа.* Большое внимание было уделено рецептору D4-типа в попытке объяснить механизм возникновения негативных эффектов атипичного АП клозапина. В отличие от обычных АП, клозапин имеет в 10 раз более высокое сродство к D4-рецепторам по сравнению с D2-рецепторами. В терапевтических концентрациях клозапин связывается с более чем 90% D4-рецепторов и 30–60% D2-рецепторов. Такая низкая занятость D2-рецепторов недостаточна для получения должного антипсихотического эффекта и развития ТД, следовательно, можно утверждать, что антипсихотические эффекты клозапина опосредованы блокадой D4-рецепторов. Клонирование человеческого рецепторного гена D4-рецептора (*DRD4*) в 1991 г.

способствовало структурному развитию фармакологического и функционального анализа этого белка на молекулярном и клеточном уровнях. Ген *DRD4*, кодирующий дофаминовый D4-рецептор, был картирован на хромосоме 11p15.5. Вовлечение дофаминовых D4-рецепторов в патогенез шизофрении подтверждает повышение уровня этого рецептора в ткани стриатума у пациента с шизофренией при посмертном анализе. Было проведено три независимых исследования, в результате которых было констатировано повышение уровня дофаминовых D4-рецепторов в 2–6 раз у пациентов с шизофренией, получавших и не получавших АП, в сравнении с контрольной группой [15].

*Вовлечение нейрональных путей.* Блокада дофаминовых рецепторов D2-типа под действием АП изменяет активность многих нейрональных путей, передающих импульсы от стриатума через многочисленные ретрансляционные станции (структуры головного мозга и спинного мозга) к эффекторам, которые являются скелетными мышцами в случае ТД. Роль базальных ганглиев в этих нарушениях изучена лучше всего. Дофаминовые рецепторы D1- и D2-типов в полосатом теле локализируются на так называемых нейронах среднего размера (*medium-size spiny neurons*). Это ГАМК-ергические нейроны, аксоны которых отходят к бледному шару, составляя стриопаллидарный путь (дофаминовые рецепторы D2-типа), и к черной субстанции, образуя стриатонигральный путь (дофаминовые рецепторы D1-типа). Дофамин, высвобождаемый из нигростриатального пути, стимулирует стриатонигральный путь через рецепторы D1-типа и ингибирует стриопаллидарный путь через рецепторы D2-типа. Энкефалин присутствует в стриопаллидарном пути, тогда как вещество Р и диноρφин встречаются в стриатонигральном пути. Активация дофаминовых рецепторов D1-типа усиливает биосинтез вещества Р и диноρφина, в то время как активация дофаминовых рецепторов D2-типа снижает уровень проэнкефалина, мРНК и пептидов. Тормозной нейротрансмиттер  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК) подавляет нейроны бледного шара и черной субстанции. В это время из субталамического ядра высвобождается возбуждающий медиатор глутамат. Нейроны черной субстанции образуют ГАМК-ергический путь, который через таламус ведет к спинному мозгу. АП блокирует дофаминовые рецепторы D2-типа, которые располагаются в стриопаллидарном пути. Стимуляция стриопаллидарного пути под действием энкефалинов приводит к подавлению нейронов ГАМК-ергиче-

ского пути. В итоге высвобождается глутамат, который стимулирует нейроны черной субстанции. АП ингибирует также nigrostriальный путь, уменьшая экспрессию допорфина и субстанции Р, тем самым ослабляя ингибирование нейронами черной субстанции и усиливает глутаминергиче-

скую передачу, что приводит к активации nigроталамического пути. Можно предположить, что стриатопаллидарный и nigростриальный пути связаны и стимуляция одного тормозит активность другого (рис. 1) [9].

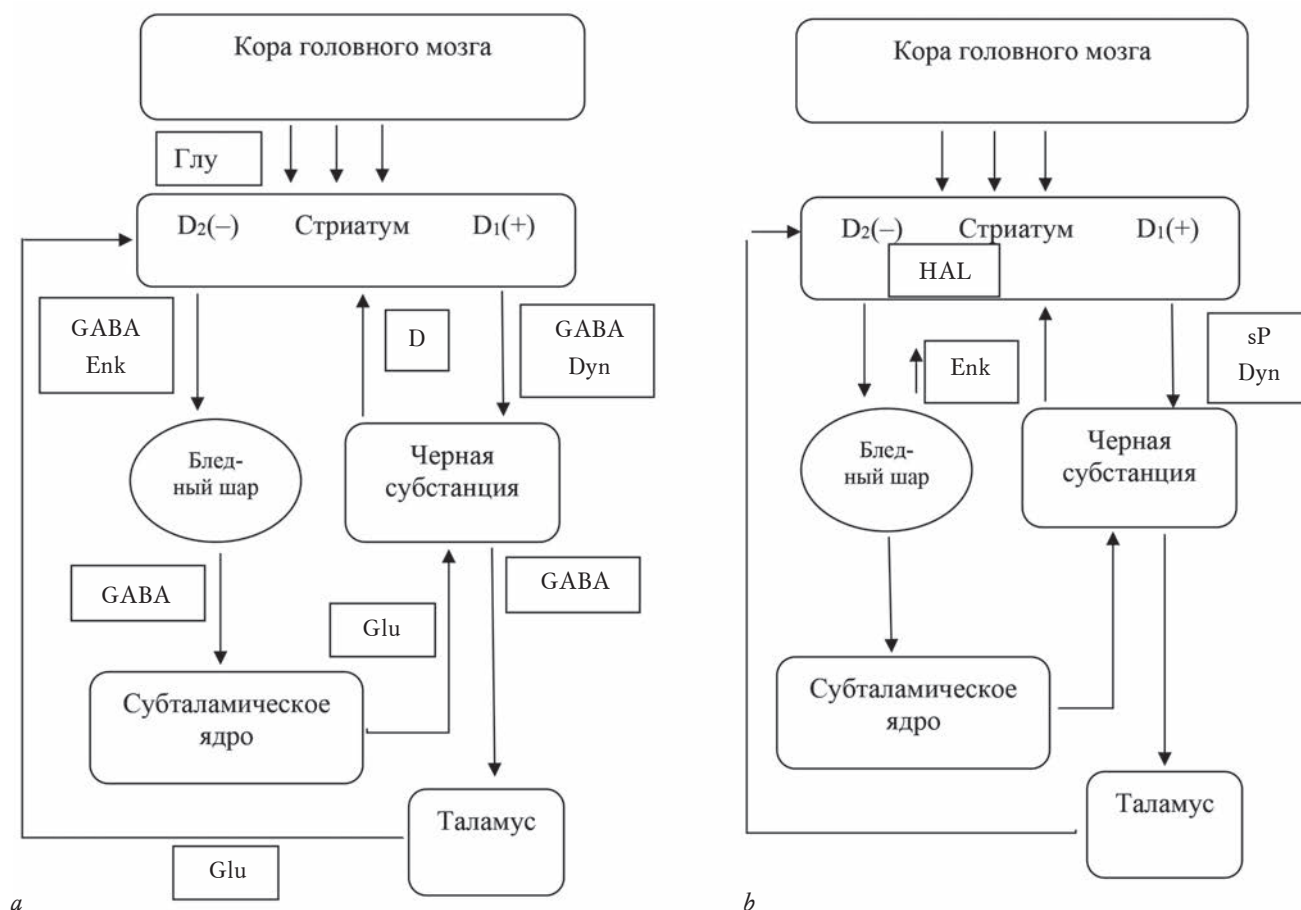


Рис. 1. Нейрональные пути, участвующие в развитии антипсихотик-индуцированной tardивной дискинезии [9; модификация Вайман Е.Э. и соавт., 2019]: *a* – нейрональные связи базальных ганглиев; *b* – активность путей, ответственных за ТД. D1(+) – стимулирующий дофаминовый D1-рецептор, D2(-) – ингибирующий дофаминовый D2-рецептор, D – дофаминергический путь, Dyn – динорфин, sP – вещество Р, Enk – энкефалин, GABA – ГАМК-ергические пути, Glu – глутаминергические пути, HAL – галоперидол

Fig. 1. Neuron pathways involved in the development of antipsychotic-induced tardive dyskinesia [9; modified by Vayman E.E. et al., 2019]: *a* – neuron connections of the basal ganglia; *b* – activity of pathways responsible for TD. D1(+) – stimulating dopamine D1-receptor, D2(-) – inhibiting dopamine D2-receptor, D – dopaminergic pathway, Dyn – dynorphin, sP – substance P, Enk – enkephalin, GABA – GABAergic pathways, Glu – glutaminergic pathways, HAL – haloperidol

## ВЛИЯНИЕ АНТИПСИХОТИКОВ НА НЕЙРОНЫ БАЗАЛЬНЫХ ГАНГЛИЕВ

*Нарушение активности путей базальных ганглиев.* Существует несколько теорий, что патофизиологическим субстратом ТД являются базальные ядра. Возникновение баллизма связано с дегенерацией субталамического ядра. Начальные патологические изменения при болезни Гентинг-

тона происходят в полосатом теле. От инъекции различных препаратов в этот регион у крыс были выявлены оральные гиперкинезы. Самая высокая плотность дофаминовых рецепторов D2-типа находится в стриатуме. У пациентов с ТД на АП-терапии при нейровизуализации и посмертном морфологическом исследовании головного мозга были выявлены нарушения в стриатуме. Некоторые изменения уровней нейропептидов,

нейротрансмиттеров и рецепторов в базальных ганглиях также были у крыс с оральными гиперкинезами на фоне АП-терапии [24].

*Повышение/понижение регуляции ГАМК-ергических нейронов черной субстанции.* В черной субстанции около 70% составляют дофаминергические пути. Существует несколько основных дофаминергических путей: мезолимбический, мезокортикальный, нигростриарный и туберофундибулярный. Около 50% информации передается от эфферентных спинальных клеток в бледный шар через нигростриарный путь. Дофаминергические нейроны экспрессируют как ГАМК<sub>А</sub>-, так и ГАМК<sub>В</sub>-рецепторы. Экзогенное применение ГАМК, или селективное применение агонистов ГАМК<sub>А</sub> и ГАМК<sub>В</sub>, продуцирует гиперполяризацию постсинаптических потенциалов в дофаминергических нейронах *in vitro*. Это сопровождается замедлением или полным торможением спонтанной активности. Ингибирование ГАМК<sub>А</sub> вызывается увеличением проводимости хлорных каналов, что приводит к гиперполяризации, в то время как ингибирование ГАМК<sub>В</sub> связано с увеличением проводимости калиевых каналов. Тем не менее ответ на эндогенное высвобождение ГАМК вызывается афферентной стимуляцией ГАМК-ергических афферентных нейронов в стриатуме, ретикулярной формации и в бледном шаре и зависит от типа или интенсивности стимуляции [33].

*Снижение активности декарбоксилазы глутаминовой кислоты в черной субстанции.* Эта теория основывается на том, что ТД является результатом изменений в передаче ГАМК в базальных ганглиях, вызванных приемом АП. Это основано на снижении активности декарбоксилазы глутаминовой кислоты в черной субстанции, бледном шаре и субталамическом ядре у обезьян и крыс с АП-индуцированной оральной дискинезией и уменьшением количества стриарных нейронов у крыс после длительной АП-терапии. Это может быть связано с АП-индуцированной дегенерацией стриопаллидарного и (или) нигростриарного ГАМК-ергического пути. Данная теория подтверждается исследованиями на крысах, где агонисты ГАМК ингибируют развитие АП-индуцированной оральной дискинезии, но эта терапия не имеет общего клинического применения. Таким образом, эта гипотеза также дает частичное объяснение, почему орофациальная мускулатура часто вовлекается при ТД, предполагая, что базальные ядра, контролирующие оральную мускулатуру, наиболее уязвимы [24, 32].

*Влияние на мускариновые холинергические рецепторы в стриатуме.* Антихолинергические

препараты центрального действия назначаются в комбинации с АП пациентам для облегчения лекарственно-индуцированного паркинсонизма. Однако при приеме таких препаратов симптомы ТД, в отличие от паркинсонизма, ухудшаются. Кроме того, антихолинергические препараты центрального действия сами по себе могут вызывать ТД у пациентов, не получающих ТД. В некоторых случаях антихолинестеразные препараты уменьшают выраженность ТД [28, 29], хотя в одном исследовании никакого негативного эффекта на экстрапирамидную симптоматику не найдено [18, 30].

Одной из гипотез возникновения АП-индуцированной ТД стало уменьшение плотности холинергических нейронов в стриатуме. В норме эти нейроны составляют 2–3% от общего количества клеток в стриатуме [31]. Однако полная потеря этих клеток не была задокументирована при ТД, и это требует проведения более детальных гистохимических исследований. АП, блокирующее дофаминовые рецепторы D2-типа, «освобождает» холинергические интернейроны от тонического состояния торможения и, следовательно, создают у них состояние длительной гиперактивности. Хроническая гиперактивность может быть ситуацией, в которой нервные клетки уязвимы для повреждения и разрушения в результате внутриклеточного накопления ионов кальция в ответ на действия возбуждающих нейротрансмиттеров. Такой механизм был предложен как лежащий в основе других нейродегенеративных расстройств (хорея Гентингтона, болезнь Альцгеймера), а также хронических необратимых аспектов нелеченой шизофрении. Ввиду конкуренции между соседними нейронами стриатума, возникает низкий тонус в стриарных холинергических нейронах. С одной стороны, это может привести к взаимному торможению между группами мышц-антагонистов, которые находятся под контролем конкурирующих нейронов. С другой стороны, считается, что высокий холинергический тонус способствует коактивации соседних нейронов стриатума и групп мышц-антагонистов. Поскольку движение замедляется, если не происходит эффективного взаимного торможения между группами мышц-антагонистов, вероятно, что разрушение холинергических нейронов в полосатом теле послужит в пользу беспрепятственных движений. Предполагается, что механизм возникновения орофациальных гиперкинезов проще, чем гиперкинезов конечностей и туловища: требуется меньшая потеря холинергических клеток [18].

## ВЛИЯНИЕ АНТИПСИХОТИКОВ НА ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИЕ НЕЙРОНЫ

*Токсическое повреждение дофаминергических нейронов.* Поздняя токсичность АП характеризуется отсроченным началом токсического проявления препарата. Типичным примером является ТД. В работе К. Ando [27] рассматриваются примеры токсичности галоперидола и метамфетамина. Известно, что оба эти препарата действуют на головной мозг через дофаминовые рецепторы. Галоперидол и другие АП блокируют постсинаптические рецепторы дофамина, а метамфетамин высвобождает дофамин из пресинаптических рецепторов, и дофамин попадает в синаптическую щель. Повторное введение этих препаратов может изменить чувствительность дофаминовых рецепторов. Изменение чувствительности может различаться в зависимости от препарата. Эти различия вызывают различные виды замедленной токсичности.

*Эксайтотоксичность.* Чрезмерная стимуляция рецепторов возбуждающих аминокислот (РВА) нейротрансмиттерами РВА, главным образом глутаматом, может вызвать гибель нейронов. Это явление известно как эксайтотоксичность. Существует по крайней мере три фармакологически различных типа рецепторов: N-метил-D-аспаратат (NMDA), квисквилат и каинатные рецепторы. Все три рецептора контролируют каналы проводимости для одновалентных катионов ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ), кроме того, активация NMDA-рецептора способствует притоку  $\text{Ca}^{2+}$  в клетку. Чрезмерный приток  $\text{Ca}^{2+}$  в результате сверхактивации NMDA-рецепторов считается важным механизмом РВА-индуцированной гибели нейронов. Повышение внутриклеточного кальция активирует протеазы и липазы и может необратимо повредить митохондрии нейронов [19]. В 1991 г. К. DeKeyser и соавт. предположили, что длительная терапия АП может увеличить высвобождение глутамата из стриатума и кортико-стриального пути, что приводит к стриарной эксайтотоксичности [19]. Позже это подтвердили и другие авторы [20, 21]. Роль эксайтотоксичности при остром нейрональном повреждении теперь хорошо известна, но точные механизмы предполагаемой эксайтотоксичности при хронической нейродегенерации и АП-индуцированной ТД все еще неясны. Нарушение синтеза аденозинтрифосфата в нейронах приводит к уменьшению потенциала действия мембраны из-за сниженной активности ионного насоса. Это облегчает активацию NMDA-рецепторов из-за ослабления зависящего

от напряжения блока  $\text{Mg}^{2+}$ , и физиологические уровни глутамата затем вызывают избыточное содержание  $\text{Ca}^{2+}$  в нейроне, тем самым вызывая те же токсичные каскадные реакции, что приводит к чрезмерной стимуляции глутаматных рецепторов [22]. Этот процесс называется «косвенная эксайтотоксичность» [23, 24]. Исследования на животных указывают на то, что АП-индуцированные хореза и дискинезия могут возникать в результате снижения активации нейронов, содержащих ГАМК/энкефалин, в латеральном бледном шаре, что приводит к снижению активности субталамического ядра гипоталамуса. Хроническое введение АП, блокирующих D2-рецептор, может препятствовать ингибирующему действию дофамина на D2-рецепторы, расположенные в кортикостриарном пути, что приводит к увеличению выброса глутамата в стриатум. Стриатуму присущи механизмы обратного захвата глутамата, и поэтому повреждение в результате эксайтотоксичности нейронов может прогрессировать медленно и иметь место только у людей с менее эффективными механизмами обратного захвата стриарного глутамата. Это может объяснить запоздалое проявление ТД и тот факт, что только у 20% пациентов, получающих АП, развивается ТД. В то же время показано, что поглощение глутамата стриарными синапсами уменьшается с возрастом. Это может объяснить повышенный риск развития ТД с возрастом [19, 25].

## ПРОЧИЕ ТЕОРИИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ АНТИПСИХОТИК-ИНДУЦИРОВАННОЙ ТАРДИВНОЙ ДИСКИНЕЗИИ

*Активация эстрогеновых рецепторов.* Эстрадиол обладает нейропротективным действием. Среди прочего он действует как антиоксидант, а добавление эстрадиола к галоперидолу защищает нейроны от токсического повреждения, вызванного галоперидолом [34]. Уровень циркулирующего эстрадиола, требующегося для нейропротекции, должен составлять 10–100 нМ/л [35]. Во время менопаузы у женщин уровень эстрадиола в плазме составляет всего 0,1–1 нМ/л [35]. Эстрогены защищают не только от окислительного стресса. У животных они также ослабляют стереотипное поведение, вызванное отменой галоперидола. В то же время они предотвращают вторичное связывание D2-рецепторов с галоперидолом при длительном применении. Эти эффекты, однако, не всегда очевидны. Они кажутся двухфазными, а также зависят от длительности приема и дозы АП. В 1981 г. W.M. Glazer и соавт. измерили



уровни пролактина у пациентов с ТД и обнаружили, что уровни пролактина были значительно выше у женщин в постменопаузе с тяжелой ТД по сравнению с группой пациенток в постменопаузе с легкими симптомами [36]. Устойчивое повышение уровня пролактина снижает уровень эстрогена и, следовательно, может быть важным фактором риска АП-индуцированной ТД [37].

*Нарушение обмена мелатонина.* Исследования на животных показывают, что серотониновые нейроны (5-НТ<sub>2</sub>) регулируют активность дофаминовой системы. Например, было показано, что антагонисты 5-НТ<sub>2</sub>-рецепторов, таких как ритансерин, вызывают нигростриарную и мезолимбическую дофаминергическую активность у крыс. Это свидетельствует о том, что активность дофаминергической системы обычно находится под тоническим угнетением 5-НТ<sub>2</sub>-рецепторов. Таким образом, антагонисты 5-НТ<sub>2</sub>-рецепторов могут усиливать эффекты дофамина, тогда как агонисты 5-НТ<sub>2</sub>-рецепторов их снижают. Фактически ритансерин, который является специфическим блокатором 5-НТ<sub>2</sub>-рецепторов, оказывает антипаркинсонические эффекты у пациентов с шизофренией, получавших АП [38]. Существуют доказательства того, что мелатонин оказывает некоторые физиологические эффекты, взаимодействуя с 5-НТ<sub>2</sub>-рецептором. У крыс влияние ритансерина на фазу медленно-волнового сна ослабляется в темный период суток, когда известно, что секреция мелатонина увеличивается точно так же, как у людей [39]. Эти данные указывают на то, что мелатонин ослабляет действие ритансерина на 5-НТ<sub>2</sub>-рецепторы. Предполагается, что мелатонин в физиологических концентрациях может действовать как агонист 5-НТ<sub>2</sub>-рецепторов. Эти свойства мелатонина, которые напоминают диэтиламид лизергиновой кислоты [40], могут объяснить его способность усугублять галлюцинаторное поведение у пациентов с депрессией и шизофренией [41]. Напротив, при более высоких концентрациях мелатонин, по-видимому, действует как антагонист 5-НТ<sub>2</sub>-рецепторов. Например, у экспериментальных животных поведенческие эффекты внутриклеточной инъекции фармакологических доз мелатонина имитируются метизергидом [42], мощным антагонистом 5-НТ<sub>2</sub>-рецепторов.

Исследования на животных также свидетельствуют о том, что АП влияют на секрецию мелатонина. У крыс было показано, что АП приводит к увеличению шишковидной железы и повышению концентрации мелатонина в сыворотке крови [42]. Показано, что у людей уровень мелатонина в

плазме крови повышается во время острой АП терапии [43]. Как результат, антагонизм к 5-НТ<sub>2</sub>-рецептору из-за высоких концентраций мелатонина увеличивает активность дофамина, что будет препятствовать АП-индуцированной блокаде дофаминовых рецепторов. С учетом циркадных колебаний уровня мелатонина можно ожидать, что у пациентов с шизофренией будет более выраженное психотическое поведение в ночное время, а также обострение в дневное время суток [38].

*Блокада 5-НТ<sub>2</sub>-рецепторов.* Эксперименты по визуализации головного мозга *in vivo* у пациентов выявили, что типичные АП блокируют от 2 до 70% 5-НТ<sub>2A</sub>-рецепторов, а атипичные АП – до 80–100%. Эти рецепторы при проведении прижизненной нейровизуализации обычно помечаются [<sup>11</sup>C] NMSР (N-метилспиперон), [<sup>18</sup>F] сетопероном, [<sup>18</sup>F] алтансеринем или [<sup>123</sup>I]-5-IR1159 в коре головного мозга человека. Было высказано предположение, что блокада 5-НТ<sub>2</sub>-рецепторов может оказывать антипсихотическое действие. В связи с этим препараты, обладающие сильным антисеротонинергическим компонентом, не должны вводиться в высоких дозах, перенасыщая D<sub>2</sub>-рецепторы. Это уменьшает риск экстрапирамидных побочных эффектов АП. Есть много экспериментальных данных, указывающих на возможность подавления АП-индуцированного паркинсонизма путем ослабления серотонинергической передачи. Неселективные антагонисты серотониновых рецепторов (ципрогептадин, мiansерин или метизергид) подавляли выраженность АП-индуцированного паркинсонизма и ТД у обезьян, в то время как селективный антагонист 5-НТ<sub>2A</sub>-рецептора мезулергин ингибировал катаlepsию у крыс. Катаlepsия, вызванная АП, также блокируется агонистами 5-НТ<sub>1A</sub>-рецепторов. Так как 5-НТ<sub>1A</sub>-рецепторы в основном являются ауторецепторами, локализованными в ядре шва, можно ожидать, что их стимуляция агонистами серотониновых рецепторов приведет к снижению выброса серотонина, а также к ингибированию серотонинергической передачи. Однако взаимосвязь между экстрапирамидными расстройствами и блокадой 5-НТ<sub>2A</sub>-рецепторов кажется более сложной, поскольку было показано, что агонист этих рецепторов ингибирует катаlepsию, вызванную галоперидолом, у крыс так же, как их антагонисты. Кроме того, у обезьян исследования различных АП, различающихся по сродству к 5-НТ<sub>2A</sub>- и D<sub>2</sub>-рецепторам, не показали каких-либо различий в риске развития ТД [9].

*Нарушения эндогенной опиоидной системы.* А. J. Stoessl и соавт. продемонстрировали

возможную роль эндогенных опиатов в развитии АП-индуцированных орофациальных дискинезий у крыс. Авторы предположили, что опиаты могут играть важную роль в патогенезе ТД у людей. Длительный прием АП повышает уровень энкефалина в полосатом теле и мРНК препроэнкефалина. Подавление АП-индуцированных орофациальных дискинезий низкими дозами налоксона позволяет предположить, что этот эффект может зависеть от увеличения опиатной трансмиссии. Авторы утверждают, что налоксон подавляет орофациальную дискинезию без существенного влияния на другие поведенческие реакции (кроме незначительного влияния на обоняние у животных) [44].

*Оксидативный стресс с преобладанием процессов окисления.* АП блокируют дофаминовые рецепторы, увеличивая синтез и метаболизм дофамина. Результатом усиления метаболизма дофамина является увеличение выработки свободных радикалов. Свободные радикалы – это химически активные вещества, образующиеся во время нормальных метаболических процессов, что в избытке может привести к повреждению мембраны нейронов. Моноаминоксидаза – фермент, который метаболизирует дофамин, и сам дофамин способен вызывать перекисное окисление липидов и изменение антиоксидантных ферментов, что может привести к гибели нейронов. Базальные ганглии, подкорковые ядра, включая стриатум и черную субстанцию, богаты дофаминергической трансмиссией и, следовательно, особенно подвержены риску окислительного стресса и возникновению ТД [2]. Система окисления/фосфорилирования в митохондриях является основным эндогенным источником активных форм кислорода, которые являются токсичными побочными продуктами дыхания. Галоперидол ингибирует комплекс I цепи переноса электронов, который уменьшает производство митохондриальной энергии. Это может привести к увеличению производства активных форм кислорода в митохондриях. Длительное применение галоперидола увеличивает метаболизм дофамина, что является еще одним возможным источником активных форм кислорода [24, 45]. Аэробные организмы поглощают кислород, который затем используется митохондриальным ферментом цитохром оксидазой, приводя к образованию воды. Этот процесс также приводит к образованию супероксидного радикала ( $O_2^-$ ), перекиси водорода ( $H_2O_2$ ), гидроксильного радикала ( $\cdot OH$ ) и гидроксильного иона ( $OH^-$ ). Супероксидный анион также образуется путем аутоокисления других

соединений, таких как катехоланины, тетрагидробиоптерины и ферродоксины. Перекись водорода токсична для различных типов клеток в процессе окисления ферментов или через инициирование перекисного окисления липидов. Перекись водорода образуется в реакциях, катализируемых оксидазой и моноаминоксидазой, или через аутоокисление аскорбата или катехоламинов. Гидроксильный радикал может реагировать со многими биохимическими веществами, включая аминокислоты, нуклеиновые кислоты, фосфолипиды и сахара. Гидроксильный радикал, взаимодействуя с мембранными липидами, инициирует образование перекисей липидов, которые затем могут реагировать с металлами. Этот тип реакции способствует распространению цепи перекисного окисления липидов и приводит к дестабилизации клеточных мембран нейронов, которые затем становятся проницаемыми для определенных ионов, таких как кальций, и, в конечном итоге, вызывает гибель нейронов. Высокие концентрации различных металлов обнаруживаются в таких областях головного мозга, как черная субстанция и базальные ганглии. У некоторых пациентов с шизофренией в течение расстройства может наблюдаться избыток дофамина в базальных ганглиях, который вызывает, со временем, образование токсичных побочных продуктов обмена катехоламинов. Эти токсичные вещества могут затем привести к дестабилизации мембран нейронов стриатума и развитию ТД. Цитотоксичность катехоламинов связана с их скоростью самоокисления с образованием хинонов: адреналин  $\rightarrow$  норэпинефрин  $\rightarrow$  дофамин  $\rightarrow$  6-гидроксидофамин [25, 45–47, 62].

*Снижение уровня пиридоксина.* Дикарбонилы, такие как метилглиоксаль, белок-гликирующий агент, образуются из сахаров, липидов и аминокислот. Детоксикация метилглиоксаля необходима для предотвращения повреждения белков и ДНК в клетках. Накопление дикарбонила вызывает карбонильный стресс, модифицирует белки и приводит к возможному образованию конечных продуктов гликирования (КПГ). Образование КПГ связано с тремя различными путями *in vivo*, а именно: реакцией Майяра, полиоловым путем и перекисным окислением липидов [47]. Пиридоксамин, одна из трех форм витамина В6, способен утилизировать определенные реактивные карбонильные соединения (РКС), тем самым ингибируя образование КПГ и облегчая их неблагоприятные физиологические эффекты. Другие формы витамина В6, пиридоксин и пиридоксаль, лишены этого терапевтического эффекта. Пиридоксамин синтезируется как из пиридоксаля, так и из пи-

ридоксина *in vivo*, так что истощение пиридоксамина для борьбы с усиленным карбонильным стрессом, в конечном итоге, приводит к снижению как пиридоксаля, так и пиридоксина [48]. Было проведено исследование, результаты которого показали, что уровень пентозидина, КПП в плазме крови был значительно повышен у пациентов с шизофренией. На пути карбонильного стресса РКС, которые вызывают карбонильный стресс, детоксицируются путем разложения на молочную кислоту и глутатион ферментами глиоксалазами. Глиоксалазы 1 и 2 (ГЛО1 и ГЛО2) типов являются ферментами, ограничивающими скорость в этом метаболическом пути. Ингибирование образования РКС и реакции Майяра витамином В6 приводит к подавлению накопления КПП. Это важно, потому что витамин В6 выводит токсины из организма. Среди пациентов, у кого был высокий уровень пентозидина, в большинстве случаев был отягощен семейный анамнез

по психическим расстройствам к носительству мутаций генов-кандидатов, ассоциированных с РКС. Последующее перекрестное исследование, которое включало больше клинических данных и больше пациентов с шизофренией, показало, что наличие карбонильного стресса может привести к фармакорезистентности и развития АП-индуцированных экстрапирамидных расстройств, подтверждая роль маркеров карбонильного стресса при хронической шизофрении. Эти исследования показали, что высокий уровень пентозидина и низкий уровень пиридоксина в периферической крови могут быть маркерами фармакорезистентности у некоторых пациентов с шизофренией. Таким образом, снижение уровня пиридоксина во время клинического течения шизофрении может быть биомаркером для лиц, не отвечающих или неадекватно отвечающих на АП-терапию (рис. 2) [49–52].

*Карбонильный стресс и иммунновоспаление.*

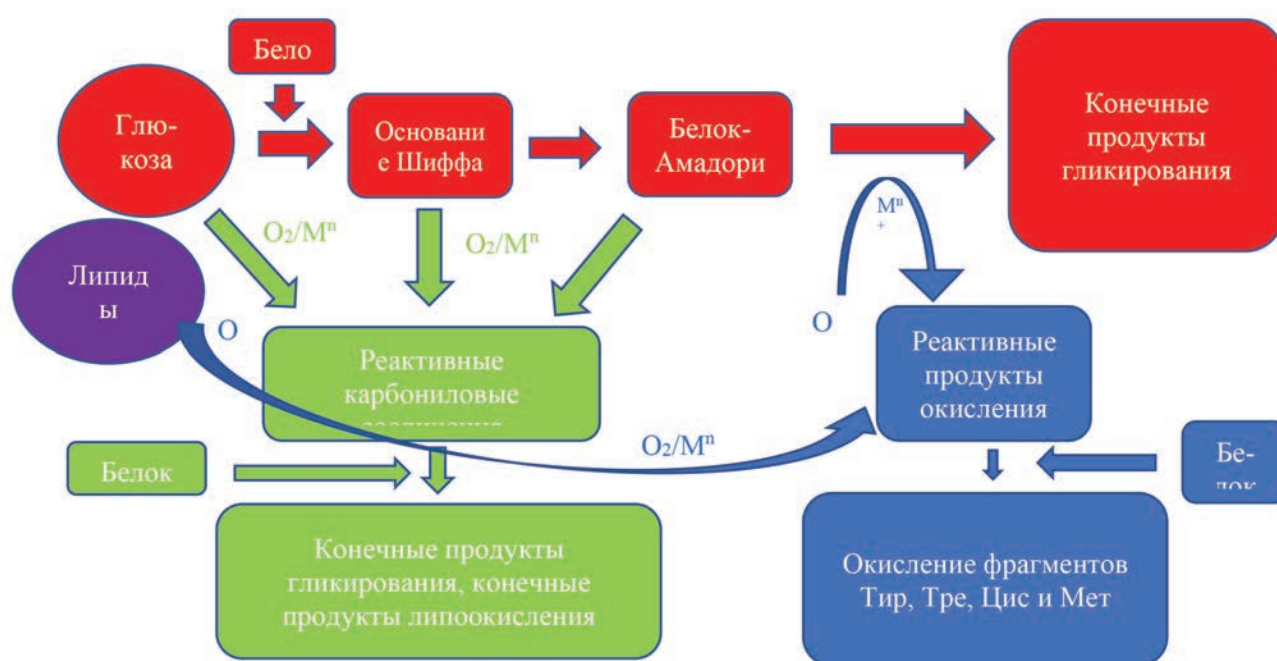


Рис. 2. Пути повреждения белков реакциями гликирования [47; модификация Вайман Е.Э. и соавт., 2019]: красный цвет – через путь Амадори, зеленый – через активные карбонильные формы, синий цвет – через активные формы кислорода. Липиды как источник карбонильных соединений и свободных радикалов показаны фиолетовым цветом

Fig. 2. Pathways of protein damage by glycation [47; modified by Vayman E.E. et al., 2019]: red color – through the Amadori pathway, green color – through the active carbonyl forms, blue color – through the reactive oxygen species. Lipids as a source of carbonyl compounds and free radicals are shown in purple

Считается, что окислительные и карбонильные стрессы, вовлеченные в патофизиологию шизофрении, вызывают провоспалительное состояние, которое может привести к микровоспалению. На

пути микровоспаления, когда головной мозг подвергается психологическому стрессу или старению, активируется микроглия. Активированная микроглия высвобождает различные воспали-

тельные цитокины, оксид азота, свободные радикалы, нейротрофический и нейропротекторный фактор. Фактор некроза опухоли альфа (ФНО $\alpha$ ) связывается с рецепторами фактора некроза опухоли 1 и 2 (РФНО1 и РФНО2), а РФНО в свою очередь индуцируют продукцию ФНО $\alpha$ . Эти «аутокринные петли» хронически продолжают воздействовать на систему ФНО. ФНО $\alpha$ , РФНО1 и РФНО2 расщепляются ФНО $\alpha$ -превращающим ферментом и впоследствии существуют в виде растворимого ФНО $\alpha$ , растворимого рецептора ФНО-1 (рРФНО1) и рРФНО2 в крови. Эти эндогенные вещества, в конечном итоге, вызывают нейровоспаление. Несколько исследований воспалительных маркеров в периферической крови оценивали хронические воспалительные состояния у пациентов с шизофренией. В недавнем обзоре и метаанализе интерлейкин (ИЛ)-1 $\beta$ , ИЛ-6 и трансформирующий фактор роста  $\beta$  были идентифицированы как маркеры предполагаемого воспаления, тогда как ИЛ-12, интерферон- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$  и растворимые рецепторы ИЛ-2 – как маркеры предполагаемых протективных признаков на основе данных продольных наблюдений пациентов с острой шизофренией. Тем не менее не уточнено, отражают ли изменения в этих уровнях биомаркеров текущее патологическое состояние заболевания при контроле по возрасту, полу и индексу массы тела. Поэтому не совсем ясно, могут ли они быть полезны в качестве биологических маркеров острой шизофрении и риска АП-индуцированной ТД в клинической практике [49].

Проводились исследования микровоспалительных биомаркеров, в которых изучалось, могут ли сывороточные уровни рРФНО1, адипонектина и фактора пигментного эпителия использоваться в качестве диагностических и (или) прогностических биомаркеров шизофрении. В результате показано, что низкий уровень фактора пигментного эпителия у нелеченых пациентов с короткой продолжительностью расстройства может отражать подготовительное состояние прекондиционирования для последующего воспаления и избыточного ответа на АП, включая развитие ТД [25, 49].

Цитокины и их рецепторы вносят существенный вклад в развитие и прогрессирование нейродегенеративных процессов. Новые исследования показали, что между иммунной системой и центральной нервной системой (ЦНС) существует динамическое взаимодействие, в основном, опосредованное цитокинами, гормонами и нейротрансмиттерами. Фактически ряд цитокиновых рецепторов экспрессируется в нейронах и глиальных клетках. Это позволяет предполо-

жить, что дисбаланс цитокинов может напрямую влиять на нейроны и функцию мозга. Более того, дисбаланс некоторых цитокинов и (или) окислительный стресс может вызвать активацию иммунной системы и впоследствии оказывать влияние на метаболизм нейротрансмиттеров, таких как дофаминергические, что в итоге может способствовать развитию ТД [63, 64].

*Роль нейротрофического фактора.* Известно, что мозговой нейротрофический фактор (BDNF) является наиболее распространенным из нейротрофинов в мозге и оказывает воздействия на ЦНС: рост нейронов, дифференциация, синаптическая связь, выживание и восстановление нейронов. BDNF также участвует в продвижении нейрональной функции во время развития в ответ на стресс, а также в поддержании функциональной активности дофаминергических, холинергических, глутаматергических и серотонинергических нейронов. Рост и функциональность дофаминовых нейронов регулируется BDNF. Данный фактор регулирует нигральную дофаминергическую систему, вовлеченную в патогенез АП-индуцированной ТД. Кроме того, последние данные свидетельствуют о том, что нейротрофины могут также участвовать в действии АП на ЦНС. АП, как типичные, так и атипичные связаны с более низкой экспрессией BDNF в головном мозге крысы [61, 65].

*Генетическая предрасположенность.* Фармакологические и биологические исследования предложили несколько гипотетических механизмов заболевания и вероятных генов-кандидатов, носительство однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) которых ассоциировано с варибельной восприимчивостью к АП и риском АП-индуцированной ТД. Проведенные к настоящему времени ассоциативные генетические исследования сосредоточены на изучении роли ОНП в генах, кодирующих ферменты биотрансформации АП в печени (в частности, *CYP2D6*), дофамина, серотонина, ГАМК и глутамата. Недавние перспективные результаты фармакогенетических исследований связывают риск АП-индуцированной ТД с носительством ОНП в генах *VMAT2*, *HSPG2*, *HTR2A*, *HTR2C*, *SOD2*, *CYP2D6\*10*, *DRD2*, *DRD3*, *HTR2A*, *MnSOD*, *GWAS*, *GLI2*, *HSPG2*, *DPP6*, *MTNR1A*, *SLC18A2*, *PIP5K2A* и *CNR1*, *PgP*, *MDR1*, *GSTT1* и *GSTM1* [53–57, 66–69].

*Взаимодействие антипсихотиков с церебральным микроэлементом – железом.* Железо входит в состав различных структурных и транспортных белков в головном мозге и является кофактором ключевых ферментов, в том числе тирозин-ги-

дроксилазы – фермента, ограничивающего скорость синтеза катехоламинов. У крыс дефицит железа снижает плотность переносчика дофамина и дофаминовых рецепторов D1- и D2-типов в базальных ганглиях. У детей дефицит железа связан с двигательной, концентрационной функциями и функцией памяти. Кроме того, низкая концентрация ферритина в сыворотке у детей с синдромом дефицита внимания/гиперактивности ассоциирована с более тяжелым течением расстройства и более слабым ответом на АП [58]. Предварительные данные С.А. Calarge и соавт. (2015) свидетельствуют о том, что лечение рisperидоном может ингибировать восполнение железа, потому что концентрация ферритина оставалась низкой, несмотря на нормальное потребление железа с пищей, и потому что концентрация ферритина не увеличивалась у тех, кто потерял массу, но продолжал принимать рisperидон [59, 60]. У пациентов с экстрапирамидным синдромом на фоне приема типичных АП низкий уровень ферритина был связан с акатизией, а высокий уровень ферритина – с ТД из-за роли железа в катализировании образования свободных радикалов, способствующих нейротоксичности. Это может быть связано с характеристиками лиц, которые остаются на одном и том же АП более 3 лет [58].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя, следует отметить, что проблема ТД, как наиболее частого и яркого неврологического нежелательного побочного явления, возникающего при длительной терапии АП, несмотря на давность ее изучения, остается на острие научного дискурса. Это обусловлено тем, что раскрытие механизмов АП-индуцированной ТД даст нам ключ к разработке стратегии персонализированной профилактики и терапии рассматриваемого неврологического осложнения АП-терапии шизофрении в реальной клинической практике, что позволит повысить качество жизни пациентов и приверженность к терапии в долгосрочном периоде, а также избежать социальной стигматизации. При этом терапевтические стратегии могут варьировать у разных пациентов (индивидуально) в зависимости от лидирующего механизма, запускаемого развитие АП-индуцированной ТД в каждом конкретном клиническом случае.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. American Psychiatric Publ., 2013.
2. Cornett E.M., Novitch M., Kaye A.D., Kata V., Kaye A.M. Medication-induced tardive dyskinesia: a review and update. *Ochsner J.* 2017; 17 (2): 162–174. PubMed PMID: 28638290 DOI: 10.1043/TOJ-16-0108.
3. Хубларова Л.А., Захаров Д.В., Михайлов В.А. Стратификация риска развития поздних лекарственно-индуцированных осложнений. *Обзор психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева.* 2017; 4: 111–114. [Khublarova L.A., Zakharov D.V., Mikhaylov V.A. Stratification of the risk of developing tardive drug-induced complications. *Review of Psychiatry and Neurology.* 2017; 4: 111–114 (in Russ.)].
4. Хубларова Л.А., Захаров Д.В., Михайлов В.А., Фурсова И.В. Динамика показателей качества жизни пациентов с поздними нейролептическими дискинезиями в процессе ботулинотерапии. *Обзор психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева.* 2016; 4: 86–91. [Khublarova L.A., Zakharov D.V., Mikhaylov V.A. Dynamics of quality of life indicators in patients with tardive neuroleptic dyskinesias in the process of botulinum therapy. *Review of Psychiatry and Neurology.* 2016; 4: 86–91 (in Russ.)].
5. Корнетова Е.Г., Семке А.В., Дмитриева Е.Г., Бородюк Ю.Н., Бойко А.С. Клинические и социальные факторы риска tardивной дискинезии у пациентов с шизофренией в процессе лечения антипсихотиками. *Бюллетень сибирской медицины.* 2015; 14 (1): 32–39. [Kornetova E.G., Semke A.V., Dmitrieva E.G., Borodyuk Yu.N., Boyko A.S. Clinical and social risk factors of tardive dyskinesia in patients with schizophrenia during antipsychotic treatment. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2015; 14 (1): 32–39 (in Russ.)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2015-1-32-39.
6. Ellison G., Johansson P., Levin E., See R., Gunne L. Chronic neuroleptics alter the effects of the D1 agonist SKF 38393 and the D2 agonist LY171555 on oral movements in rats. *Psychopharmacology.* 1988; 96 (2): 253–257.
7. Rosengarten H., Schweitzer J.W., Friedhoff A.J. Induction of oral dyskinesias in naive rats by D1 stimulation. *Life Sci.* 1983; 33 (25): 2479–2482.
8. Rosengarten H., Schweitzer J.W., Friedhoff A.J. The effect of novel antipsychotics in rat oral dyskinesia. *Prog. Neuro-psychopharmacol. Biol. Psychiat.* 1999; 23 (8): 1389–1404.
9. Ossowska K. Neuronal basis of neuroleptic-induced extrapyramidal side effects. *Pol. J. Pharmacol.* 2002; 54 (2): 299–312.
10. Takano A., Suhara T., Kusumi I., Takahashi Y., Asai Y., Yasuno F., Ichimiya T., Inoue M., Sudo Y., Koyama T. Time course of dopamine D2 receptor occupancy by clozapine with medium and high plasma concentrations. *Prog. Neuro-psychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2006; 30 (1): 75–81. PMID: 16040180.
11. Kapur S., Zipursky R.B., Remington G. Clinical and theoretical implications of 5-HT and D2 receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *Amer. J. Psychiat.* 1999; 156 (2): 286–293.
12. Kasper S., Tauscher J., Küfferle B., Barnas C., Heßelmann B., Asenbaum S., Podreka I., Brücke T. Sertindole

- and dopamine D2 receptor occupancy in comparison to risperidone, clozapine and haloperidol – a  $^{123}\text{I}$ -IBZM SPECT study. *Psychopharmacology*. 1998; 136 (4): 367–373.
13. Farde L., Nordström A.-L., Wiesel F.A., Pauli S., Halldin C., Sedvall G. Positron emission tomographic analysis of central D and D dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. *Arch. Gen. Psychiat.* 1992; 49 (7): 538–544.
  14. Boyson S.J., McGonigle P., Luthin G.R., Wolfe B.B., Molinoff P.B. Effects of chronic administration of neuroleptic and anticholinergic agents on densities of D2 dopamine and muscarinic cholinergic receptors in rat striatum. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1988; 244 (3): 987–993. PMID: 2908050.
  15. Sanyal S., van Tol H.H. Review the role of dopamine D4 receptors in schizophrenia and antipsychotic action. *J. Psychiatr. Res.* 1997; 31 (2): 219–232. PubMed PMID: 9278187.
  16. Seeman P. Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Can. J. Psychiatry*. 2002; 47 (1): 27–38. PMID: 11873706.
  17. Weiner W.J. Drug-induced movement disorders. Encyclopedia of movement disorders. Academic Press, 2010: 340–347. DOI: 10.1016/b978-0-12-374105-9.00021-6.
  18. Miller R., Chouinard G. Loss of striatal cholinergic neurons as a basis for tardive and L-dopa-induced dyskinesias, neuroleptic-induced supersensitivity psychosis and refractory schizophrenia. *Biol. Psychiatry*. 1993; 34 (10): 713–738. PMID: 7904833.
  19. De Keyser J. Excitotoxic mechanisms may be involved in the pathophysiology of tardive dyskinesia. *Clin. Neuropharmacol.* 1991; 14 (6): 562–565. PMID: 1837757.
  20. Moghaddam B., Bunney B.S. Depolarization inactivation of dopamine neurons: terminal release characteristics. *Synapse*. 1993; 14 (3): 195–200.
  21. Yamamoto B.K., Cooperman M.A. Differential effects of chronic antipsychotic drug treatment on extracellular glutamate and dopamine concentrations. *J. Neurosci.* 1994; 14 (7): 4159–4166.
  22. Novelli A., Reilly J.A., Lysko P.G., Henneberry R.C. Glutamate becomes neurotoxic via the N-methyl-D-aspartate receptor when intracellular energy levels are reduced. *Brain Res.* 1988; 451: 205–212.
  23. Beal M.F., Hyman B.T., Koroshetz W. Do defects in mitochondrial energy metabolism underlie the pathology of neurodegenerative diseases? *Trends Neurosci.* 1993; 16 (14): 125–131.
  24. Andreassen O.A., Jorgensen H.A. Neurotoxicity associated with neuroleptic-induced oral dyskinesias in rats. Implications for tardive dyskinesia? *Prog. Neurobiol.* 2000; 61 (5): 525–541. PubMed PMID: 10748322.
  25. Loonen A.J., Ivanova S.A. New insights into the mechanism of drug-induced dyskinesia. *CNS Spectrums*. 2013; 18 (1): 15–20.
  26. Ivanova S.A., Loonen A.J., Pechlivanoglou P., Freidin M.B., Al Hadithy A.F., Rudikov E.V., Zhukova I.A., Govorin N.V., Sorokina V.A., Fedorenko O.Y., Alifirova V.M., Semke A.V., Brouwers J.R., Wilffert B. NMDA receptor genotypes associated with the vulnerability to develop dyskinesia. *Transl. Psychiatry*. 2012; 2: e67. DOI: 10.1038/tp.2011.66.
  27. Ando K. Test methods for predicting tardive toxicity of therapeutic drugs using laboratory animals. *J. Toxicol. Sci.* 1996; 21 (1): 105–107. PMID: 8852296.
  28. Klawans H.L., Rubowitz R. Effect of cholinergic and anticholinergic agents on tardive dyskinesia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1974; 37 (8): 941–947.
  29. Gerlach J., Reisby N., Randrup A. Dopaminergic hypersensitivity and cholinergic hypofunction in the pathophysiology of tardive dyskinesia. *Psychopharmacologia*. 1974; 34 (1): 21–35.
  30. Tarsy D., Leopold N., Sax D.S. Physostigmine in choreiform movement disorders. *Neurology*. 1974; 24 (1): 28–33. PMID: 4358998.
  31. Di Figlia M. Synaptic organization of cholinergic neurons in the monkey striatum. *J. Comp. Neurol.* 1987; 255 (2): 245–258.
  32. Gunne L.M., Bachus S.E., Gale K. Oral movements induced by interference with nigral GABA neurotransmission: relationship to tardive dyskinesias. *Exp. Neurol.* 1988; 100 (3): 459–469. PMID: 2835254.
  33. Tepper J.M., Lee C.R. GABAergic control of substantia nigra dopaminergic neurons. *Prog. Brain Res.* 2007; 160: 189–208. PMID: 17499115.
  34. Sagara Y. Induction of reactive oxygen species in neurons by haloperidol. *J. Neurochem.* 1998; 71 (3): 1002–1012.
  35. Goodman Y., Bruce A.J., Cheng B., Mattson M.P. Estrogens attenuate and corticosterone exacerbates excitotoxicity, oxidative injury, and amyloid beta-peptide toxicity in hippocampal neurons. *J. Neurochem.* 1996; 66 (5): 1836–1844.
  36. Glazer W.M., Moore D.C., Bowers M.B., Brown W.A. Serum prolactin and tardive dyskinesia. *Am. J. Psychiatry*. 1981; 138 (11): 1493–1496.
  37. Turrone P., Seeman M.V., Silvestri S. Estrogen receptor activation and tardive dyskinesia. *Can. J. Psychiatry*. 2000; 45 (3): 288–290. PMID: 10779888.
  38. Sandyk R., Kay S.R., Gillman M.A. The role of melatonin in the antipsychotic and motor-side effects of neuroleptics: a hypothesis. *Int. J. Neurosci.* 1992; 64 (1–4): 203–207. PMID: 1364141.
  39. Idzikowski C., Mills F.J., Glennard R. 5-hydroxytryptamine-2-antagonist increases human slow wave sleep. *Brain Research*. 1986; 378 (1): 164–168.
  40. Buckholtz N.S., Zhou D., Freedman D.X., Potter W.Z. Lysergic acid diethylamine (LSD) administration selectively downregulates serotonin receptors in rat brain. *Neuropsychopharmacology*. 1990; 3 (2): 137–148.
  41. Miles A., Philbrick D.R.S. Melatonin and psychiatry. *Biological Psychiatry*. 1988; 23 (4): 405–425.
  42. Gaffori O., Geffard M., van Ree J.M. Des-Tyr1-gamma-endorphin and haloperidol increase pineal gland melatonin levels in rats. *Peptides*. 1983; 4: 393–395.

43. Smith J.A., Mee T.J.X., Barnes J.D. Increased serum melatonin levels in chlorpromazine-treated psychiatric patients. *Journal of Neural Transmission*. 1978; 13: 397.
44. Stoessl A.J., Polanski E., Frydryszak H. The opiate antagonist naloxone suppresses a rodent model of tardive dyskinesia. *Mov. Disord.* 1993; 8 (4): 445–452. PMID: 7901759.
45. Yao J.K., Reddy R.D., van Kammen D.P. Oxidative damage and schizophrenia: an overview of the evidence and its therapeutic implications. *CNSDrugs*. 2001; 15 (4): 287–310. PMID: 11463134.
46. Cadet J.L., Kahler L.A. Free radical mechanisms in schizophrenia and tardive dyskinesia. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1994; 18 (4): 457–467. PMID: 7708360.
47. Arai M., Miyashita M., Kobori A., Toriumi K., Horiuchi Y., Itokawa M. Carbonyl stress and schizophrenia. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2014; 68 (9): 655–665. DOI: 10.1111/pcn.12216.
48. Itokawa M., Miyashita M., Arai M., Dan T., Takahashi K., Tokunaga T., Ishimoto K., Toriumi K., Ichikawa T., Horiuchi Y., Kobori A., Usami S., Yoshikawa T., Amano N., Washizuka S., Okazaki Y., Miyata T. Pyridoxamine: A novel treatment for schizophrenia with enhanced carbonyl stress. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2018; 72 (1): 35–44. DOI: 10.1111/pcn.12613.
49. Ohnuma T., Nishimon S., Takeda M., Sannohe T., Katsuta N., Arai H. Carbonyl stress and microinflammation-related molecules as potential biomarkers in schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2018; 13: 9–82. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00082.
50. Arai M., Miyashita M., Ichikawa T., Itokawa M. Carbonyl stress-related schizophrenia – perspective on future therapy and hypotheses regarding pathophysiology of schizophrenia. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*. 2012; 114 (3): 199–208 (in Japanese). PMID: 22568054.
51. Itokawa M., Arai M., Ichikawa T., Miyashita M., Okazaki Y. Studies on pathophysiology of schizophrenia with a rare variant as a clue. *Brain Nerve*. 2011; 63 (3): 223–231 (in Japanese). PMID: 21386123.
52. Voziyan P.A., Hudson B.G. Pyridoxamine as a multifunctional pharmaceutical: targeting pathogenic glycation and oxidative damage. *Cell Mol. Life Sci.* 2005; 62 (15): 1671–1681. PMID: 15905958.
53. Ivanova S.A., Geers L.M., Al Hadithy A.F., Pechlivanoglou P., Semke A.V., Vyalova N.M., Rudikov E.V., Fedorenko O.Y., Wilffert B., Bokhan N.A., Brouwers J.R., Loonen A.J. Dehydroepiandrosterone sulphate as a putative protective factor against tardive dyskinesia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2014; 50: 172–177. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2013.12.015.
54. Ivanova S.A., Toshchakova V.A., Filipenko M.L., Fedorenko O.Y., Boyarko E.G., Boiko A.S., Semke A.V., Bokhan N.A., Aftanas L.I., Loonen A.J. Cytochrome P450 1A2 co-determines neuroleptic load and may diminish tardive dyskinesia by increased inducibility. *World J. Biol. Psychiatry*. 2015; 16 (3): 200–205. DOI: 10.3109/15622975.2014.995222.
55. Fedorenko O.Y., Loonen A.J., Lang F., Toshchakova V.A., Boyarko E.G., Semke A.V., Bokhan N.A., Govorin N.V., Aftanas L.I., Ivanova S.A. Association study indicates a protective role of phosphatidylinositol-4-phosphate-5-kinase against tardive dyskinesia. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2014; 18 (6): pii: pyu098. DOI: 10.1093/ijnp/pyu098.
56. Ivanova S.A., Loonen A.J., Bakker P.R., Freidin M.B., Ter Woerds N.J., Al Hadithy A.F., Semke A.V., Fedorenko O.Y., Brouwers J.R., Bokhan N.A., van Os J., van Harten P.N., Wilffert B. Likelihood of mechanistic roles for dopaminergic, serotonergic and glutamatergic receptors in tardive dyskinesia: A comparison of genetic variants in two independent patient populations. *SAGE Open Med.* 2016; 4: 2050312116643673. DOI: 10.1177/2050312116643673.
57. Boiko A.S., Ivanova S.A., Pozhidaev I.V., Freidin M.B., Osmanova D.Z., Fedorenko O.Y., Semke A.V., Bokhan N.A., Wilffert B., Loonen A.J.M. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia in schizophrenia: The role of CHRM1 and CHRM2 muscarinic receptors. *World J. Biol. Psychiatry*. 2019; 1–6. DOI: 10.1080/15622975.2018.1548780.
58. Calarge C.A., Murry D.J., Ziegler E.E., Arnold L.E. Serum ferritin, weight gain, disruptive behavior, and extrapyramidal symptoms in risperidone-treated youth. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 2016; 26 (5): 471–477. DOI: 10.1089/cap.2015.0194.
59. Calarge C.A., Ziegler E.E., Del Castillo N., Aman M., McDougale C.J., Scahill L., McCracken J.T., Arnold L.E. J Iron homeostasis during risperidone treatment in children and adolescents. *Clin. Psychiatry*. 2015; 76 (11): 1500–1505.
60. Calarge C.A., Ziegler E.E. Iron deficiency in pediatric patients in long-term risperidone treatment. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 2013; 23 (2): 101–109. DOI: 10.1089/cap.2012.0046.
61. Tan Y.L., Zhou D.F., Zhang X.Y. Decreased plasma brain-derived neurotrophic factor levels in schizophrenic patients with tardive dyskinesia: association with dyskinesic movements. *Schizophr. Res.* 2005; 74 (2–3): 263–270. PMID: 15722005.
62. Tsai G., Goff D.C., Chang R.W., Flood J., Baer L., Coyle J.T. Markers of glutamatergic neurotransmission and oxidative stress associated with tardive dyskinesia. *Am. J. Psychiatry*. 1998; 155 (9): 1207–1213.
63. An H.M., Tan Y.L., Shi J., Wang Z.R., Soars J.C., Wu J.Q., Yang F.D., Huang X.F., Zhang X.Y. Altered IL-2, IL-6 and IL-8 serum levels in schizophrenia patients with tardive dyskinesia. *Schizophr. Res.* 2015; 162 (1–3): 261–268. DOI: 10.1016/j.schres.2014.12.037.
64. Liu H., Kang Y., Liang J., Li C., Xiu M., Chen D., Yang F., Wang F., Wu G., Haile C.N., Kosten T.A., Kosten T.R., Zhang X.Y. Lower serum interleukin-2 levels in schizophrenic patients with tardive dyskinesia. *Psychiatry Res.* 2012; 198 (2): 329–331. DOI: 10.1016/j.psychres.2012.01.002.

65. Rapaport M.H., Lohr J.B. Serum-soluble interleukin-2 receptors in neuroleptic-naïve schizophrenic subjects and in medicated schizophrenic subjects with and without tardive dyskinesia. *Acta Psychiatr. Scand.* 1994; 90 (5): 311–315. PMID: 7872033.
66. Вайман Е.Э., Толмачев М.Ю., Ахметова Л.Ш., Шнайдер Н.А., Насырова Р.Ф. Роль полиморфизма rs1800955 промотора гена *DRD4* в развитии антипсихотик-индуцированных экстрапирамидных расстройств. *Забайкальский медицинский вестник.* 2019; 1: 14–24. [Vayman E.E., Tolmachev M.Yu., Akhmetova L.Sh., Shnayder N.A., Nasyrova R.F. The role of rs1800955 polymorphism of *DRD4* gene promoter in development of antipsychotic-induced extrapyramidal disorders. *The Transbaikalian Medical Bulletin.* 2019; 1: 14–24 (in Russ.)].
67. Lanning R.K., Zai C.C., Müller D.J. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia: an updated review of the literature. *Pharmacogenomics.* 2016; 17 (12): 1339–1351. DOI: 10.2217/pgs.16.26.
68. De Leon J., Susce M.T., Pan R.M., Koch W.H., Wedlund P.J. Polymorphic variations in *GSTM1*, *GSTT1*, *PgP*, *CYP2D6*, *CYP3A5*, and dopamine D2 and D3 receptors and their association with tardive dyskinesia in severe mental illness. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2005; 25 (5): 448–456. PMID: 16160620.
69. Ripke S., Neale B.M., Corvin A. et al. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature.* 2014; 511 (7510): 421–427. DOI: 10.1038/nature13595.

### Сведения об авторах

**Вайман Елена Эдуардовна**, врач-невролог, ординатор, НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, г. Санкт-Петербург. ORCID iD 0000-0001-6836-9590.

**Шнайдер Наталья Алексеевна**, д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотрудник, отделение персонализированной психиатрии и неврологии, НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, г. Санкт-Петербург. ORCID iD 0000-0002-2840-837X.

**Незнанов Николай Григорьевич**, д-р мед. наук, профессор, науч. руководитель отделения гериатрической психиатрии, директор, НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, г. Санкт-Петербург. ORCID iD 0000-0001-5618-4206.

**Насырова Регина Фаритовна**, д-р мед. наук, гл. науч. сотрудник, руководитель отделения персонализированной психиатрии и неврологии, НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, г. Санкт-Петербург. ORCID iD 0000-0003-1874-9434.

(✉) **Насырова Регина Фаритовна**, e-mail: nreginaf77@gmail.com.

### Authors information

**Vayman Elena E.**, Neurologist, Resident, Bekhterev NMRC of Psychiatry and Neurology, St.-Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-6836-9590.

**Shnayder Natal'ya A.**, DM, Professor, Leading Researcher, Department of Personalized Psychiatry and Neurology, Bekhterev NMRC of Psychiatry and Neurology, St.-Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-2840-837X.

**Neznanov Nikolay G.**, DM, Professor, Scientific Director, of the Department of Geriatric Psychology, Director, Bekhterev NMRC of Psychiatry and Neurology, St.-Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-5618-4206.

**Nasyrova Regina F.**, DM, General Researcher, Head of the Department of Personalized Psychiatry and Neurology, Bekhterev NMRC of Psychiatry and Neurology, St.-Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-1874-9434.

(✉) **Nasyrova Regina F.**, e-mail: nreginaf77@gmail.com

Поступила в редакцию 01.07.2019  
Подписана в печать .2019

Received 01.07.2019  
Accepted .2019