

**З.Ф. Сайфитдинхужаев, Н.Г. Жукова, Р.Ф. Насырова,  
О.Я. Бустонов, Д.А. Нурматова, Д.Ф. Мирзаева, М.И. Ибрагимова**

**ФАРМАКОТЕРАПИЯ СИНДРОМА  
ЖИЛЯ ДЕ ЛЯ ТУРЕТТА:  
ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ**

АНДИЖАН

Издательство

2025

УДК

ББК

Авторы:

**З.Ф. Сайфитдинхужаев, Н.Г. Жукова, Р.Ф. Насырова, О.Я. Бустонов,  
Д.А. Нурматова, Д.Ф. Мирзаева, М.И. Ибрагимова**

Фармакотерапия синдрома жия де ля Туретта: фармакогенетические аспекты/З.Ф. Сайфитдинхужаев, Н.Г. Жукова, Р.Ф. Насырова, О.Я. Бустонов, Д.А. Нурматова, Д.Ф. Мирзаева, М.И. Ибрагимова– Андижан: Изд-во , 2025. – с

ISBN

УДК

ББК

**Рецензенты:**

**Заваденко Н.Н.** - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики имени академика Л.О. Бадаляна Института нейронаук и нейротехнологий ФГАОУ ВО Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова Минздрава России (г. Москва)

**Самойлова Ю.Г.** - доктор медицинских наук, профессор, директор Института медицины и медицинских технологий ФГАОУ ВО Новосибирского национального исследовательского государственного университета Минобрнауки России (г. Новосибирск)

ISBN© Коллектив авторов, 2025

© Издательство, 2025

## Оглавление

<b>СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ</b> .....	6
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	8
<b>ПРЕДИСЛОВИЕ</b> .....	10
<b>ГЛАВА I. ВВЕДЕНИЕ В ФАРМАКОГЕНЕТИКУ</b> .....	12
(Н.Г. Жукова, Р.Ф. Насырова, З.Ф. Сайфитдинхужаев, Д.А. Нурматова).....	12
<b>1.1. История становления фармакогенетики как нового раздела медицины</b> .....	12
<b>1.2. Геном человека</b> .....	16
1.2.1. Структурная организация ДНК .....	16
1.2.2. Трансляция и транскрипция .....	18
1.2.3. Генетический код и его свойства .....	23
1.2.4. Посттрансляционные модификации .....	25
1.2.5. Генетический полиморфизм .....	27
<b>1.3. Фармакогенетика как самостоятельная научная дисциплина</b> .....	29
1.3.1. Однонуклеотидные варианты генов в контексте фармакогенетики.....	31
1.3.2. Понятие о «фармакокинетических» вариантах генов .....	34
1.3.3. Понятие о метаболизаторах.....	35
1.3.4. Понятие о «фармакодинамических» вариантах генов .....	39
<b>1.4. Современные достижения фармакогенетики в психиатрии и неврологии</b> .....	40
<b>ГЛАВА II. СИНДРОМ ЖИЛЯ ДЕ ЛЯ ТУРЕТТА</b> .....	46
(Д.А. Нурматова, З.Ф. Сайфитдинхужаев, Н.Г. Жукова, О.Я. Бустонов, Д.Ф. Мирзаева, М.И. Ибрагимова, Р.Ф. Насырова).....	46
<b>2.1. История изучения</b> .....	46
<b>2.2. Эпидемиология синдрома Жилия де ля Туретта</b> .....	50
2.2.1. Распространенность синдрома Жилия де ля Туретта среди взрослого населения.....	50
2.2.2. Распространенность синдрома Жилия де ля Туретта среди детского населения.....	52
2.2.3. Заболеваемость синдромом Жилия де ля Туретта .....	60
<b>2.3. Патопфизиология синдрома Жилия де ля Туретта</b> .....	60
2.3.1. Этиология синдрома Жилия де ля Туретта.....	61
2.3.2. Патогенез .....	72
<b>2.4. Морфометрические характеристики церебральных структур</b> .....	87
<b>2.5. Клиническая феноменология</b> .....	99
2.5.1. Моторные тики.....	101
2.5.2. Вокализмы .....	104
2.5.3. Копрофеномены.....	105
2.5.4. Феномен предвестников.....	106
2.5.5. Спектр коморбидных нейропсихиатрических расстройств .....	109
<b>2.6. Диагностика</b> .....	116

2.6.1. Диагностика степени тяжести тиков.....	116
2.6.2. Диагностика обсессивно-компульсивного расстройства .....	117
2.6.3. Диагностика синдрома дефицита внимания и гиперактивности.....	117
2.6.4 Диагностика тревожного расстройства .....	118
2.7. Немедикаментозное лечение синдрома Жилия де ля Туретта .....	121
2.7.1. Когнитивно-поведенческая терапия синдрома Жилия де ля Туретта.....	121
2.7.2. Хирургическое лечение синдрома Жилия де ля Туретта .....	125
<b>ГЛАВА III. МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ: ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ</b> .....	130
(Р.Ф. Насырова, З.Ф. Сайфитдинхужаев, Н.Г. Жукова, О.Я. Бустонов).....	130
<b>3.1. Нейролептики .....</b>	130
3.1.1. Галоперидол (совместно с Е. В. Антонюк, Е. Э. Вайман) .....	130
3.1.2. Флуфеназин .....	137
3.1.3. Тиаприд.....	138
3.1.4. Сульпирид .....	141
3.1.5. Клозапин .....	145
3.1.6. Рисперидон (совместно с В. И. Черняевым).....	163
3.1.7. Оланзапин (совместно с О. В. Измайловой, Л. Ш. Ахметовой).....	169
3.1.8. Кветиапин.....	176
3.1.9. Зипразидон.....	180
3.1.10. Арипипразол (совместно с Е. Ю. Чибиковой) .....	183
<b>3.2. Адреномиметики .....</b>	187
3.2.1. Клонидин .....	187
3.2.2. Гуанфацин .....	188
<b>3.3. Ингибиторы обратного захвата моноаминов .....</b>	191
3.3.1. Атомoksetин.....	191
3.3.2. Тетерабеназин .....	191
<b>3.4. Агонисты каннабиоидных рецепторов .....</b>	193
3.4.1. Тетрагидроканнабиол .....	193
<b>3.5. Антиконвульсанты .....</b>	194
3.5.1. Леветирацетам (совместно с Н. А. Шнайдер, А. А. Усольцевой).....	194
3.5.2. Топирамат (совместно с Н. А. Шнайдер, А. В. Савиновой) .....	200
<b>3.6. Антагонисты опиоидных рецепторов .....</b>	202
3.6.1. Налоксон .....	202
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	203
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ 1.....</b>	205
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ 2.....</b>	207

<b>ПРИЛОЖЕНИЕ 3.....</b>	<b>219</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ 4.....</b>	<b>223</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ 5.....</b>	<b>225</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ 6.....</b>	<b>228</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ 7.....</b>	<b>232</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ 8.....</b>	<b>235</b>

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

***Зайнутдинхужа Фазлиддинхужа угли Сайфитдинхужаев*** – сотрудник кафедральной научно-образовательной лаборатории когнитивной нейрофизиологии психосоматических отношений Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; член Международного общества расстройств движений. ORCID: 0009-0007-2184-2708

***Наталья Григорьевна Жукова*** – невролог высшей квалификационной категории, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; научный руководитель направления «Неврология» центра клинических исследований «Небиолло». ORCID: 0000-0001-6547-6622

***Регина Фаритовна Насырова*** — психиатр высшей квалификационной категории, невролог, клинический фармаколог, доктор медицинских наук, руководитель института персонализированной психиатрии и неврологии, главный научный сотрудник Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева; профессор кафедры психиатрии, общей и клинической психологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тулский государственный университет». ORCID: 0000-0003-1874-9434

***Ойбек Якубович Бустонов*** – невролог высшей квалификационной категории, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой неврологии Андижанского государственного медицинского института Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.  
ORCID: 0000-0003-1874-9434

***Дилором Абдусаламовна Нурматова*** – детский невролог высшей квалификационной категории, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий отделением детской неврологии Городской детской клинической больницы №1 Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. ORCID: 0009-0002-2031-8940

***Дильноза Фархадовна Мирзаева*** - детский невролог высшей квалификационной категории, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неврологии детского возраста имени профессора Шомансурова Ш.Ш. Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, врач-консультант Городской детской клинической больницы №1 Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.  
ORCID: 0000-0003-1874-9434

***Мухаббат Икрамовна Ибрагимова*** - детский невролог высшей квалификационной категории, невролог Республиканского перинатального центра Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БАР – биполярное аффективное расстройство

БП – болезнь Паркинсона

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

КПТ – когнитивно-поведенческая терапия

МАО – моноаминоксидаза

МКБ-10 – Международная классификация болезней 10 пересмотра

МКБ-11 – Международная классификация болезней 11 пересмотра

мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОКР – обсессивно-компульсивное расстройство

ОНВ – однонуклеотидный вариант

ПЭП – противоэпилептические препараты

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

РАС – расстройство аутистического спектра

СДВГ – синдром дефицита внимания и гиперактивности

СТ – синдром Жиля де ля Туретта

тРНК – транспортная рибонуклеиновая кислота

ТТР – транзиторное тикозное расстройство

ХВТР – хроническое вокальное тикозное расстройство

ХМТР – хроническое моторное тикозное расстройство

ХТР – хроническое тикозное расстройство

ЦНС – центральная нервная система

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭНС – энтеральная нервная система

ЭЭГ – электроэнцефалография

CNV – Copy number variation (рус. вариация числа копий)

DBS – deep brain stimulation (рус. глубокая стимуляция мозга)

DRD – Dopamine receptor D (рус. дофаминовый рецептор D)

DSM-V – Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition (рус. диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам 5-го издания)

FDA — Food and Drug Administration (рус. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных препаратов, США)

VIP – Vasoactive Intestinal Peptide (рус. вазоактивный интестинальный пептид)

NIH — National Institutes of Health (рус. Национальный институт здоровья, США)

NO – Nitric Oxid (рус. оксид азота)

NOS – Nitric Oxid Synthetase (рус. синтаза оксида азота)

WES – Whole exome sequencing (рус. полноэкзомное секвенирование)

# ПРЕДИСЛОВИЕ

Синдром Жилиа де ля Туретта представляет собой сложное психоневрологическое расстройство, характеризующееся наличием моторных и вокальных тиков, которые не только нарушают качество жизни пациента, но и оказывают отрицательное влияние на социальную жизнь пациента, приводя к стигматизации в обществе. В последние десятилетия ученые со всего мира стремятся детально понять патофизиологические и нейробиологические механизмы, лежащие в основе развития и прогрессирования синдрома, и разработать более эффективные терапевтические стратегии. Актуальность исследований аргументирована тем, что синдром Жилиа де ля Туретта встречается в 3-4 раза чаще у детей по сравнению со взрослыми, что обуславливает большую ресурсную нагрузку на педиатрическое звено здравоохранения.

Настоящая монография "Фармакотерапия синдрома Жилиа де ля Туретта: фармакогенетические аспекты" предлагает целостный обзор современных знаний о фармакотерапии данного синдрома с акцентом на индивидуальные генетические характеристики пациентов. Изучение фармакогенетических аспектов лечения синдрома Жилиа де ля Туретта является не только актуальной, но и критически важной задачей для специалистов в области неврологии, психиатрии, педиатрии и клинической фармакологии. Понимание того, как генетические вариации могут влиять на метаболизм лекарств, их эффективность и безопасность, способно изменить подходы к лечению, обеспечивая более высокую адаптацию терапевтических стратегий к индивидуальным характеристикам пациентов.

В 2025 году вышла монография «Синдром Жилиа де ля Туретта: эволюция представлений и современное состояние проблемы» (Д.А. Нурматова, Н.Г. Жукова, З.Ф. Сайфитдинхужаев), которая осветила последние достижения в области эпидемиологии, патофизиологии, диагностики и лечения синдрома Жилиа де ля Туретта. Целью данной коллективной монографии является рассмотрение фармакогенетических аспектов нейрофармакотерапии синдрома Жилиа де ля Туретта с приведением отраженных в современной научной литературе возможных генетических предикторов, обеспечивающих определение эффективности и безопасности лекарственного препарата у конкретного пациента. Монография включает в себя результаты обширного анализа существующей научной литературы науки, которая охватывает ключевые механизмы действия препаратов, используемых в терапии синдрома Жилиа де ля Туретта, и их связь с генетическими маркерами эффективности

фармакотерапии. Особое внимание уделено клиническим исследованиям, которые продемонстрировали эффективность различных подходов к терапии, а также их взаимосвязь с генетическими факторами. В монографии будут представлены результаты мета-анализов, обобщающих данные о генетических предрасположенностях, которые влияют на лечение, а также случаи, иллюстрирующие некоторые сложности и успехи в лечении данного синдрома.

Выход в свет настоящей монографии является результатом комплексной работы коллектива высококвалифицированных авторов, осуществляющих свою клиническую, научную, образовательную и просветительскую деятельность в ведущих учреждениях здравоохранения Российской Федерации и Республики Узбекистан. Знание генетических особенностей пациента может помочь врачам обеспечить персонализированную стратегию медицины, как предсказывающей ответ на лекарство, так и прогнозирующей риск развития нежелательных явлений при терапии. За последнее десятилетие фармакогенетика становится все более важной для клинической практики в неврологии, психиатрии и педиатрии. Использование фармакогенетического тестирования может способствовать оптимизации фармакотерапии с наибольшей вероятностью успеха.

Авторы выражают надежду, что появление монографии будет способствовать повышению компетентности врачей различных специальностей в области фармакотерапии и фармакогенетики синдрома Жилия де ля Туретта, а также расширению применения фармакогенетического тестирования в неврологии, психиатрии и педиатрии. Практическое применение современных знаний, детально собранных в книге, будет содействовать широкому внедрению методов персонализированной медицины в реальную клиническую практику. Именно эту цель ставили перед собой авторы при написании монографии.

*Коллектив авторов, 15 марта 2025 г.*

# ГЛАВА I. ВВЕДЕНИЕ В ФАРМАКОГЕНЕТИКУ

(Н.Г. Жукова, Р.Ф. Насырова, З.Ф. Сайфитдинхужаев,  
Д.А. Нурматова)

**Фармакогенетика** — область медицинской науки, изучающая влияние наследственности на эффекты принимаемых лекарственных средств в организме человека, то есть роль генетических факторов в развитии фармакологического ответа и нежелательных реакций.

## 1.1. История становления фармакогенетики как нового раздела медицины

Настоящий раздел посвящен историческим аспектам становления фармакогенетики, основным вехам ее развития в целом, а также достижениям фармакогенетики в современной неврологии и психиатрии.

Индивидуальность и эффективность ответа каждого пациента на назначаемое лекарство волнует умы ученых и врачей-клиницистов уже очень давно. Сегодня очевидно, что чувствительность пациентов к лекарственным средствам не описывается только нормальным распределением лекарства в крови, но и зависит от генетических и внешне-средовых факторов. Становление фармакогенетики как самостоятельной науки тесно связано с развитием медицинской генетики, экспериментальной и клинической фармакологии.

В истории развития фармакогенетики можно выделить три условных этапа:

**I этап** — предпосылки возникновения фармакогенетики (1880–1930-е годы).

**II этап** — накопление фармакогенетических феноменов (1920-е — начало 1960-х годов) и становление фармакогенетики как фундаментальной науки (начало 1960-х — 1990-е годы).

**III этап** — становление фармакогенетики как прикладной клинической науки, появление фармакогеномики (начало 2000-х годов) как нового шага в фармакогенетических исследованиях с использованием геномных методов.

Для лучшего понимания хронологической цепочки событий, приведших к возникновению фармакогенетики, предлагаем ознакомиться с таблицей 1, где суммированы все значимые исторические открытия, послужившие

фундаментом для фармакогенетики (таблица адаптирована: Клиническая психофармакогенетика / Под ред. Р. Ф. Насыровой, Н. Г. Незнанова. — СПб: Издательство ДЕАН, 2020. — 408 с).

Таблица 1

**Значимые исторические моменты становления фармакогенетики**

Год	Ученый	Событие
<b>I этап</b>		
1880-е	L. Guenot, W. Bateson, A. Garrod	Концепция роли наследственности в процессах химических превращений в организме
1902-1909	W. Bateson	Развитие концепции «химической индивидуальности»
1902-1913	A. Garrod	Популяризация менделевской теории и введение термина «генетика»
1908	A. Garrod	Первое представление концепции на Крунианской лекции (Croonian Lecture)
1909	A. Garrod	Опубликована работа The inborn errors of metabolism («Врожденные нарушения метаболизма»)
1914	A. Garrod	Доклад в Британской медицинской ассоциации о детоксицирующих ферментах
1931	A. Garrod	Опубликована работа The inborn factors in disease («Врожденные факторы заболевания»)
<b>II этап</b>		
1920-1930	A. Blakeslee	Описание неспособности некоторых индивидуумов определять запах красной и розовой вербены
1932	A. Fox	Описание феномена «вкусовой слепоты» на фенилтиокарбамид
1932	L. Snyder	Описание аутомно-рецессивного менделевского типа наследования потери вкуса фенилтиокарбамида
1950-е	A. Alving	В ходе апробации противомаларийного препарата примахин на солдатах американской армии обнаружено, что он вызывает гемолиз у части мужчин африканского происхождения
1952	S. Takahara	Описание семейного случая акаталаземии (отсутствие активности каталазы)
1952	J. Bourne	Описание развития параличей (апноэ) при приеме сукцинилхолина (суксаметона)
1952	C. Clayman	Описание развития гемолитических кризов у 10% афроамериканских солдат при применении средних доз примахина

1953	R. Bönicke; W. Reif; H. B. Hughes	Впервые обнаружен генетический дефект, нарушающий биотрансформацию лекарственных средств (на примере изониазида при лечении туберкулеза)
1956	P. Carson, A. Alving	Открытие наследственно обусловленного дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах как причины гемолитических анемий при применении примахина
1957	W. Kalow	Предположение, что повышенная чувствительность к сукцинилхолину (суксаметону) обусловлена сниженной активностью псевдохолинэстеразы (бутирилхолинэстеразы)
1957	A. Motulsky	Первая обобщающая работа по генетическим основам нежелательных реакций
1957	F. Vogel	Введен термин «фармакогенетика»
1962	W. Kalow	Опубликована первая монография по фармакогенетике, освещающая генетическую предрасположенность к развитию нежелательных реакций
1967	*	Первая международная конференция по фармакогенетике
1992	W. Kalow	Опубликована первая энциклопедия о фармакогенетике лекарственного метаболизма
1960-1990	*	Описано около 100 примеров развития нежелательных реакций на лекарственные средства, низкой эффективности или резистентности в связи с генетическими особенностями некоторых пациентов. Разработка и попытки внедрения в клиническую практику фармакогенетических тестов
<b>III этап</b>		
1990 – по настоящее время	*	Исследования частоты аллелей и генотипов по аллельным вариантам различных генов, ответственных за изменения фармакокинетики и фармакодинамики лекарственного средства в различных этнических группах
2000-е	*	Разработка и внедрение в клиническую практику фармакогенетических тестов для выбора лекарственного средства и режимов дозирования
2000	National Institutes of Health (NIH), США	Национальный институт здоровья (NIH) создал исследовательскую сеть по фармакогеномике (Pharmacogenomic Research Network, PGRN)
2003	*	Завершение проекта «Геном человека»
2004	Food and Drug Administration (FDA), США	Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) одобрило применение в клинической практике первого фармакогенетического чипа (AmpliChip P450) для психотропных препаратов

2005	FDA, США	FDA утвердило руководство для фармацевтической отрасли по разработке и исследованиям фармакогенетических тестов
2005	Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)	Совет международных организаций по научной медицине издал руководство «Фармакогенетика: предстоящее улучшение применения лекарственных средств»
2007	*	Проведен расширенный полногеномный ассоциативный анализ (Genome-Wide Associated Study, GWAS) пациентов, включавший 14 000 человек, на основе которого были показаны достоверные связи между генетическими полиморфизмами и некоторыми заболеваниями. Данное исследование положило начало применению GWAS-анализов в медицине
2010	*	Проект «1000 геномов», на основе которого установлено до 95% встречаемых в различных популяциях полиморфизмов, мутаций, структурных изменений дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), многие из которых ранее описаны не были

*Примечание: \* - достижения ученых со всего мира, нельзя выделить кого-то одного.*

## 1.2. Геном человека

Термин «геном» появился в 1920 году и первоначально был предложен немецким ученым Гансом Винклером (1877 – 1945) для определения гаплоидного набора хромосом. В настоящее время этот термин широко используется для обозначения всего наследственного материала клетки. Таким образом, геном — это наследственный аппарат клетки, содержащий весь объем информации, необходимый для развития организма, его существования в определенных условиях среды, эволюции и передачи всех наследственных свойств в ряду поколений. Наука, изучающая молекулярную структуру и функции геномов живых организмов, получила название «геномика».

Первым шагом на пути к современным генетическим представлениям и терминам послужили основополагающие законы наследования, открытые во второй половине XIX века Грегором Менделем (1822 – 1884). Г. Мендель предположил, что за формирование двух альтернативных проявлений одного признака организма ответственны два дискретных наследственных фактора. В гибридном организме один из этих факторов — доминантный — подавляет проявление другого фактора — рецессивного. Впоследствии постулированные Г. Менделем наследственные факторы были названы генами, совокупность генов — генотипом, а совокупность признаков организма — фенотипом. Но только более чем через 100 лет было сделано открытие, которое стало ключевым в развитии молекулярной генетики — расшифрована двуспиральная структура ДНК — как называют ее многие современные ученые, «нить жизни».

### 1.2.1. Структурная организация ДНК

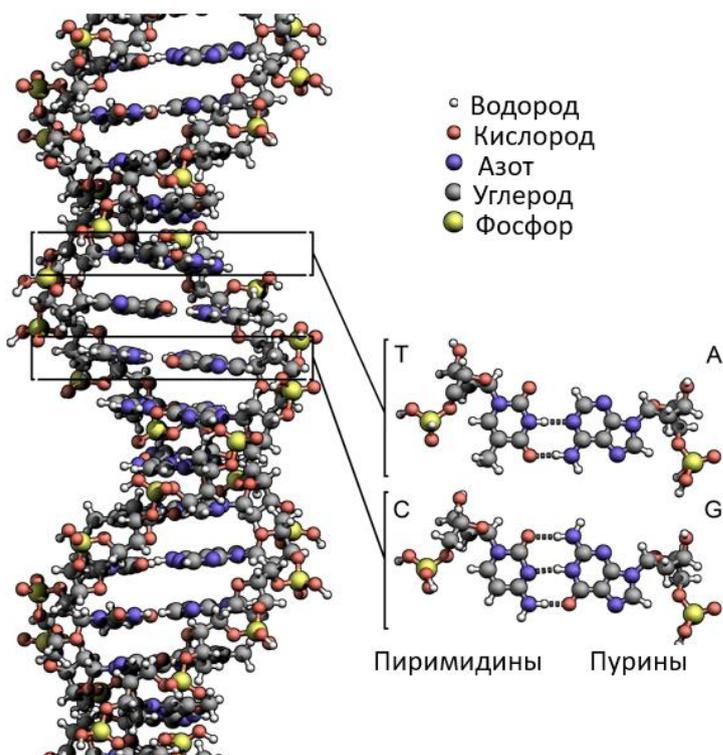
Структура ДНК была предложена и научно обоснована в работе нобелевских лауреатов Джеймса Уотсона (род. 1928) и Фрэнсиса Крика (1916 – 2004) в 1953 году.

Спираль ДНК состоит из четырех пар оснований (нуклеотидов): двух пуриновых (**аденин (А)**, **гуанин (G)**) и двух пиримидиновых (**тимин (Т)**, **цитозин (С)**), связанных между собой через дезоксирибозу и остатки фосфорной кислоты в длинную нить. При формировании двойной спирали обе нити ДНК соединяются между собой посредством водородных связей между нуклеотидами, причем так, что аденин всегда соединен с тимином, а гуанин — с цитозином (правило комплементарности). Соотношение пуринов (аденина и гуанина) и пиримидинов (тимина и цитозина) в молекуле ДНК всегда

одинаково и равно единице. Еще до появления модели двойной спирали ДНК на эту закономерность обратил внимание американский ученый Эрвин Чаргафф (1905 - 2002).

В дальнейшем было доказано, что именно в чередовании пар оснований в молекуле ДНК и заложен генетический код для каждой из 20 аминокислот, из которых построены все белки организма. Этот генетический код трехбуквенный, то есть каждой аминокислоте соответствует свои три нуклеотида, свой **триплет**. Длина молекулы ДНК в каждой клетке человека составляет около **1,5–1,7 метров**. Число нуклеотидов всей уникальной цепи равно приблизительно 3,3 миллиарда пар оснований, по последним данным —  **$3,1647 \times 10^6$  пар оснований**.

Каждая молекула ДНК состоит из одной цепи исходной родительской молекулы и одной вновь синтезированной цепи. Процесс синтеза дочерней молекулы ДНК на матрице родительской молекулы ДНК называется процессом **репликации ДНК**. В ходе последующего деления материнской клетки каждая дочерняя клетка получает по одной копии молекулы ДНК, которая является идентичной ДНК исходной материнской клетки. Этот процесс обеспечивает точную передачу генетической информации из поколения в поколение. Репликация ДНК осуществляет сложный ферментативный комплекс, состоящий из 15–20 различных белков, называемых **реплисомой**.



**Рис. 1. Строение двуцепочечной спирали ДНК**

Репликация происходит в три этапа: инициации, элонгации и терминации. Регуляция репликации осуществляется в основном на этапе инициации. Репликация начинается со строго определенного, называемого сайтом инициации репликации. У каждого гена может быть один такой сайт или множество их. В сайте инициации репликации формируется репликационная вилка — место непосредственной репликации ДНК, в котором цепи молекулы ДНК расходятся, и каждая из них становится матрицей, на которой синтезируется дочерняя (комплементарная) цепь. В результате образуются две новые двуспиральные молекулы ДНК, идентичные родительской молекуле.

Суть репликации ДНК заключается в том, что специальный фермент разрывает слабые водородные связи, которые соединяют между собой нуклеотиды двух цепей. В результате цепи ДНК разъединяются, и из каждой цепи выступают свободные азотистые основания — «якоря» для посадки нуклеотидов вновь синтезируемой комплементарной цепи (образование вилки репликации). Особый фермент ДНК-полимераза начинает двигаться вдоль свободной цепи ДНК от 5'-к 3'-концу (лидирующая цепь), помогая присоединиться свободным нуклеотидам, постоянно синтезируемым в клетке, и к 3'-концу вновь синтезируемой цепи ДНК. На второй нити ДНК (отстающая цепь) новая ДНК образуется в виде небольших сегментов, состоящих из 1000–2000 нуклеотидов (фрагменты Оказаки). Для начала репликации ДНК фрагментов этой нити требуется синтез коротких фрагментов рибонуклеиновой кислоты (РНК) как затравок, для чего используется особый фермент — РНК-полимераза (праймаза). Впоследствии праймеры РНК удаляются, а в образовавшиеся бреши встраивается ДНК с помощью ДНК полимеразы.

Таким образом, каждая цепь ДНК используется как некий шаблон (матрица) для построения комплементарной цепи. Ферменты (хеликаза, топоизомераза) и ДНК-связывающие белки раскручивают и вращают молекулу ДНК, удерживают матрицу в разведенном состоянии. Правильность репликации обеспечивается точным соответствием комплементарных пар оснований и активностью ДНК-полимеразы, способной распознать и исправить ошибку.

### **1.2.2. Трансляция и транскрипция**

Трансляция и транскрипция — это два ключевых молекулярных процесса, которые играют основную роль в синтезе белков, обеспечивая передачу и использование генетической информации. Эти процессы лежат в основе

функционирования всех живых клеток, включая те, которые составляют человеческий организм. Несмотря на то, что оба процесса связаны с передачей информации, они выполняют различные функции, происходят в разных частях клетки и используют разные молекулы для выполнения своей работы.

**Транскрипция** — это процесс, в котором молекула ДНК служит шаблоном для синтеза молекулы РНК. Этот процесс происходит в ядре клетки у эукариотов или в цитоплазме у прокариотов (доядерных организмов), и является первым шагом в экспрессии генов.

Этапы транскрипции:

1. Инициация:

- Процесс транскрипции начинается с того, что фермент РНК-полимераза связывается с определенной областью на ДНК, называемой *промотором*. Промотор — это специальная последовательность нуклеотидов, которая сигнализирует ферменту, где начинать синтез РНК.
- В процессе инициации происходит разворачивание двойной спирали ДНК, и одна из цепочек служит матрицей для синтеза РНК.
- РНК-полимераза начинает синтезировать молекулу РНК, добавляя к растущей цепочке нуклеотиды, которые комплементарны нуклеотидам на матричной цепочке ДНК. Вместо тимина (Т) в РНК используется урацил (У), что является важным отличием от ДНК.

2. Элонгация:

- После начала синтеза РНК-полимераза продолжает двигаться по цепочке ДНК, синтезируя РНК-цепочку. Эта цепочка растет, и на каждом участке ДНК происходит комплементарное связывание нуклеотидов. Например, если на матрице ДНК находится аденин (А), то в РНК будет добавляться урацил (У).
- Процесс элонгации продолжается, пока не будет прочитана вся необходимая информация на ДНК.

3. Терминация:

- Когда РНК-полимераза достигает определенной последовательности на ДНК, называемой *терминатором*, синтез

РНК заканчивается. РНК-полимераза освобождает вновь синтезированную молекулу РНК и отходит от ДНК.

- Полученная молекула матричной РНК (мРНК - это информационная РНК (иРНК)) теперь может покинуть ядро (у эукариотов) и перейти в цитоплазму, где она будет использована в процессе трансляции.

Таким образом, транскрипция (рис.) — это процесс создания копии генетической информации, которая будет служить шаблоном для синтеза белка. Эта копия хранит всю информацию, нужную для последующего перевода на язык аминокислот.

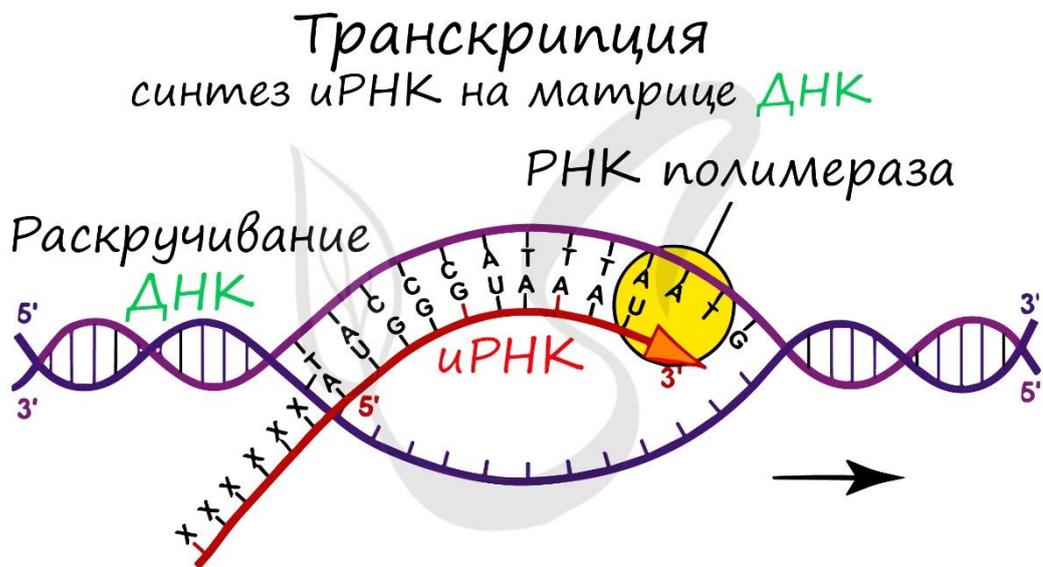


Рис. Схема транскрипции

**Трансляция** — это процесс, в ходе которого информация, закодированная в мРНК, используется для синтеза белков. Трансляция происходит в рибосомах, которые находятся в цитоплазме клетки. В отличие от транскрипции, которая происходит в ядре, трансляция связана с синтезом белков, выполняющих различные функции в клетке и организме.

Этапы трансляции:

1. Инициация:

- В процессе трансляции рибосомы начинают связываться с мРНК. Рибосомы распознают старт-кодон на мРНК (обычно это кодон АУГ, который кодирует аминокислоту метионин).
- Когда рибосома с помощью специальной белковой машины связывается с этим старт-кодоном, начинается синтез белка.
- Также на этом этапе в рибосому вводится первая транспортная РНК (тРНК), которая несет метионин. Антикодон тРНК комплементарен старт-кодону на мРНК, что позволяет точно начать трансляцию.

2. Элонгация:

- В ходе элонгации рибосома движется по мРНК, читая последовательность кодонов (каждый кодон состоит из трех нуклеотидов), и для каждого кодона тРНК, которая несет соответствующую аминокислоту.
- тРНК связывается с мРНК на основе принципа комплементарности: каждый антикодон на тРНК соответствует кодону на мРНК.
- Когда рибосома проходит по кодону, аминокислоты, перенесенные тРНК, соединяются пептидной связью, образуя полипептидную цепочку.
- Этот процесс продолжается, и растущая полипептидная цепочка (или белок) формируется по мере движения рибосомы по мРНК.

### 3. Терминация:

- Когда рибосома достигает стоп-кодона (например, УАА, УАГ, УГА), синтез белка заканчивается. Стоп-кодона не кодируют аминокислоты, они служат сигналом для завершения трансляции.
- На этом этапе полипептидная цепочка освобождается от рибосомы и начинает складываться в специфическую трехмерную структуру, которая является активной формой белка.
- Рибосома диссоциирует от мРНК, и процесс трансляции завершен.

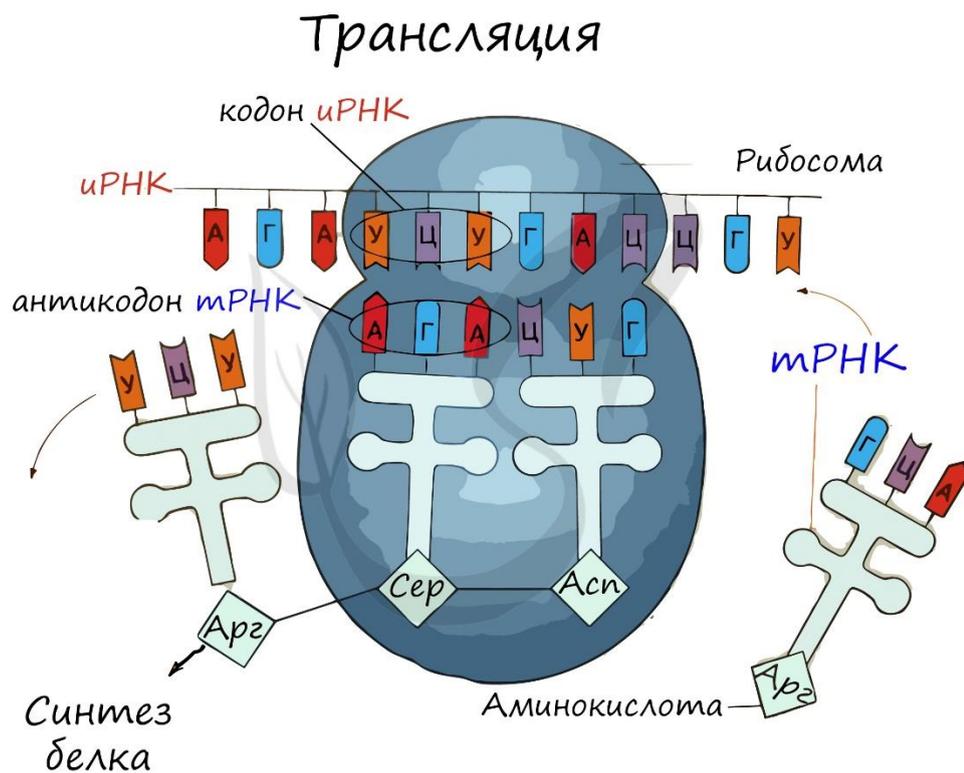


Рис. Схема трансляции

### 1.2.3. Генетический код и его свойства

Генетический код — это система записи информации, содержащейся в молекулах ДНК, которая определяет структуру и функции белков, а также играет ключевую роль в передаче наследственной информации от поколения к поколению. Он представляет собой совокупность нуклеотидных последовательностей, каждая из которых кодирует определённую аминокислоту или служит сигналом для начала или завершения синтеза белка.

#### Структура генетического кода

Генетический код включает в себя 64 возможных триплета нуклеотидов (кодонов), образованных из четырёх типов азотистых оснований: аденина (А), тимина (Т), цитозина (С) и гуанина (G). Каждый кодон состоит из трёх нуклеотидов, и в зависимости от их комбинации кодируется конкретная аминокислота (рис.). Из 64 кодонов, 61 - кодирует аминокислоты, а оставшиеся три — это стоп-кодоны, которые сигнализируют о завершении синтеза белка.

Нуклеотид					
1-й	2-й				3-й
	У	Ц	А	Г	
У	УУУ } Фенилаланин УУЦ } УУА } Лейцин УУГ }	УЦУ } УЦЦ } Серин УЦА } УЦГ }	УАУ } Тирозин УАЦ } УАА } стоп-кодон УАГ }	УГУ } Цистеин УГЦ } УГА } стоп-кодон УГГ } Триптофан	У Ц А Г
Ц	ЦУУ } Лейцин ЦУЦ } ЦУА } ЦУГ }	ЦЦУ } ЦЦЦ } Пролин ЦЦА } ЦЦГ }	ЦАУ } Гистидин ЦАЦ } ЦАА } Глютамин ЦАГ }	ЦГУ } ЦГЦ } Аргинин ЦГА } ЦГГ }	У Ц А Г
А	АУУ } Изолейцин АУЦ } АУА } Метионин АУГ } старт-кодон	АЦУ } АЦЦ } Треонин АЦА } АЦГ }	ААУ } Аспарагин ААЦ } ААА } Лизин ААГ }	АГУ } Серин АГЦ } АГА } Аргинин АГГ }	У Ц А Г
Г	ГУУ } ГУЦ } Валин ГУА } ГУГ }	ГЦУ } ГЦЦ } Аланин ГЦА } ГЦГ }	ГАУ } Аспарагиновая кислота ГАЦ } ГАА } Глутаминовая кислота ГАГ }	ГГУ } ГГЦ } Глицин ГГА } ГГГ }	У Ц А Г

Рис. Схема образования 64 возможных триплетов

#### Свойства генетического кода

Генетический код обладает рядом уникальных свойств, которые позволяют эффективно и точно управлять процессами биосинтеза белков:

- Триплетность: код состоит из триплетов нуклеотидов, каждый из которых кодирует одну аминокислоту. Это делает систему компактной и эффективной.
- Однозначность: каждый кодон кодирует только одну аминокислоту, что исключает путаницу при синтезе белков.
- Избыточность (вырожденность): существует избыточность в генетическом коде, поскольку для большинства аминокислот предусмотрено несколько кодонов (например, серин кодируется шестью различными триплетами). Это свойство является важным для обеспечения устойчивости генетической информации к мутациям, позволяя в некоторых случаях замену одной буквы в кодоне без изменения кодируемой аминокислоты.
- Универсальность: генетический код универсален для всех живых существ, от бактерий до человека, что свидетельствует о его древности и важности. Однако существуют некоторые вариации в коде у митохондрий и некоторых микроорганизмов.
- Неперекрываемость: кодоны не накладываются друг на друга, и каждое из последовательных триплетов считывается независимо, что предотвращает ошибки при транскрипции и трансляции.
- Коллинеарность: последовательность кодонов в ДНК соответствует последовательности аминокислот в полипептидной цепи, что подтверждает прямую зависимость между генетическим материалом и биосинтетическими процессами.
- Компактность: так как ген кодирует информацию об одном белке, то информация внутри гена считывается непрерывно, ген не разделён на части. Стоп-кодона — «знаки препинания» — расположены между генами, которые кодируют разные белки.
- Полярность: у гена есть начало и конец, а информация считывается в одном направлении, именно поэтому присутствуют кодоны, с которых начинается считывание, и стоп-кодона, которые это считывание останавливают.

### Старт-кодона и стоп-кодона

Важную роль в функционировании генетического кода играют специальные кодона, которые регулируют начало и конец синтеза белков:

- **Старт-кодон:** кодон, который инициирует процесс синтеза белка. В большинстве случаев это кодон АУГ, который кодирует аминокислоту метионин (у прокариотов) или формилметионин (у эукариотов).
- **Стоп-кодон:** кодоны, которые сигнализируют о завершении синтеза белка. Существует три вида стоп-кодона — УАА, УАГ и УГА. Они не кодируют аминокислоты, а вызывают завершение трансляции.

Генетический код является основой жизни, поскольку именно он определяет, как из молекул ДНК формируются белки, которые выполняют все жизненно важные функции в клетке. Его свойства, такие как избыточность, универсальность и однозначность, обеспечивают точность и стабильность биологических процессов. Исследование генетического кода и его мутаций имеет огромное значение как для понимания основ биологии, так и для разработки новых методов лечения генетических заболеваний и других биотехнологических приложений.

#### 1.2.4. Посттрансляционные модификации

Посттрансляционные модификации представляют собой ключевые процессы, которые обеспечивают регуляцию активности белков после их синтеза, влияя на их строение и функции. Эти ковалентные изменения полипептидных цепей играют важную роль в биологических процессах, таких как клеточная сигнализация, клеточный цикл, а также в адаптации клеток к изменениям внешней среды. В отличие от генетической информации, которая хранится в ДНК, посттрансляционные модификации позволяют клетке динамически и быстро адаптировать свою физиологию, изменяя активность уже синтезированных белков.

Основные виды посттрансляционных модификаций:

На сегодняшний день известно более 100 типов посттрансляционных модификаций, из которых наиболее изучены следующие:

- **Гликозилирование** — присоединение углеводных групп к аминокислотам, таким как аспарагин, серин, треонин или гидроксизин. Эта модификация играет важную роль в стабилизации белков, их транспортировке и взаимодействии с клеточными рецепторами.
- **Ацетилирование** — добавление ацетильной группы к аминогруппе N-конца полипептидной цепи или к лизину внутри белка. Ацетилирование

часто регулирует активность транскрипционных факторов и ферментов, а также влияет на структурные свойства белков.

- **Метилирование** — присоединение метильной группы к аминокислотам, таким как лизин или аргинин. Этот процесс активно участвует в регуляции транскрипции, активности ферментов и клеточной дифференцировки.
- **Фосфорилирование** — добавление фосфатной группы на остатки серина, треонина или тирозина. Фосфорилирование является ключевым механизмом в регуляции активности белков, в том числе рецепторов, белков, участвующих в клеточном цикле и передаче сигналов.

Посттрансляционные модификации играют решающую роль в регуляции множества клеточных процессов. Одна из их ключевых функций — изменение активности белков, их структурных и функциональных свойств. Например, фосфорилирование может активировать или деактивировать ферменты, а ацетилирование и метилирование регулируют взаимодействие белков с другими молекулами.

Некоторые белки, такие как транскрипционный фактор p53, подвергаются нескольким модификациям, включая фосфорилирование, ацетилирование и гликозилирование. Эти модификации помогают p53 увеличивать количество его участков связывания с ДНК, что усиливает его функцию как опухолевого супрессора и регулятора клеточного цикла.

Посттрансляционные модификации также играют важную роль в клеточной локализации белков. Например, модификации на N-конце полипептидной цепи могут способствовать транспорту белков через биологические мембраны, что необходимо для их правильного распределения в клетке.

Интересной особенностью посттрансляционных модификаций является их способность влиять друг на друга. Одни модификации могут усиливать или ослаблять действия других. Например, фосфорилирование может усиливать или снижать эффекты ацетилирования, что имеет важное значение для регуляции активности белков и клеточных функций. Это сложное взаимодействие между различными модификациями увеличивает биологическую гибкость и позволяет клетке быстро реагировать на изменения внешней среды.

Процесс посттрансляционных модификаций строго регулируется различными ферментами. Протеинкиназы, например, отвечают за фосфорилирование белков, в то время как фосфатазы удаляют фосфатные группы. Ацетилазы и

деацетилазы регулируют ацетилирование, а гликозилтрансферазы — гликозилирование. Эти ферменты активируют или деактивируют белки, контролируя их функции и взаимодействия в клетке.

Фосфорилирование является одной из самых распространённых и важнейших модификаций, особенно в контексте клеточной сигнализации. Рецепторы, участвующие в передаче сигналов между клетками, часто подвергаются фосфорилированию, что позволяет им передавать сигналы внутрь клетки и регулировать клеточные ответы.

С развитием геномных технологий обнаружено множество новых транскрибируемых локусов. В последние годы ученые выявили около 6000 новых транскрибируемых локусов в геноме человека, функция которых пока не ясна. Это ставит перед биологами задачи по более детальному изучению механизма регуляции этих локусов, а также роли посттрансляционных модификаций в контроле их активности.

Посттрансляционные модификации оказывают существенное влияние на активность и продолжительность «жизни» белков, а также на взаимодействие генов и регуляторных элементов.

### **1.2.5. Генетический полиморфизм**

Генетический полиморфизм может быть качественным, когда происходят замены одного нуклеотида на другой, или количественным, когда варьируется число нуклеотидных повторов. В большинстве случаев изменения функциональности генов, обусловлены точечными нуклеотидными изменениями в ДНК — однонуклеотидными вариантами [3] и являются наиболее востребованными типами генетических полиморфизмов, анализ которых представляет существенный практический интерес. По сравнению с другими типами вариабельности, такими как микросателлитные повторы, делеции или инсерции, точечные нуклеотидные замены наиболее широко представлены в геноме. При этом, несмотря на минимальное изменение структуры ДНК, однонуклеотидные варианты могут приводить к существенным изменениям свойств кодируемых генами белков.

Все особи одного вида имеют схожий геном, но при этом обладают различными внешними признаками (фенотипом). В среднем однонуклеотидные различия между геномами двух людей обнаруживаются в количестве 1 на 1000 пар оснований, при этом во всем человеческом геноме приблизительно 3 миллиарда пар нуклеотидов. Доказано, что

однонуклеотидные варианты влияют не только на фенотип, но и на устойчивость организмов к различным заболеваниям и внешним болезнетворным факторам, на скорость синтеза и распада различных веществ в организме, эффективность лекарственных средств. На сегодняшний день, известно более 187 миллионов вариаций генома человека (согласно dbSNP — базы данных по нуклеотидным вариациям). Основные символы и операторы, используемые в номенклатуре последовательностей ДНК, РНК и белков представлены в приложении №1.

### **1.3. Фармакогенетика как самостоятельная научная дисциплина**

В современной медицине активно обсуждаются такие концепции, как персонифицированная и предиктивная медицина, которые предполагают индивидуализированный подход к лечению и профилактике заболеваний, с учётом выявленных молекулярных дефектов (носительства предрасполагающих аллельных вариантов генов) ещё до появления клинических симптомов болезни. Цель такого подхода — повысить эффективность фармакотерапии и предотвратить развитие патологии.

Кроме предрасположенности к заболеваниям, генетически детерминированы и различные метаболические функции организма. Генетические вариации могут влиять на скорость синтеза и распада веществ в организме, на действие фармакологических препаратов и усваиваемость определённых пищевых компонентов. Современные диагностические технологии позволяют выявлять эти метаболические особенности на молекулярном уровне и определять индивидуальную, генетически детерминированную предрасположенность к заболеваниям или определённым метаболическим характеристикам.

Значительный прогресс в молекулярной генетике, достигнутый в последние десятилетия, позволил по-новому оценить её возможности в контексте практической медицины. Этот прогресс во многом стал возможен благодаря успешному завершению одной из главных задач международной программы «Геном человека», в рамках которой была собрана колоссальная информация о структуре и свойствах генов, их полиморфных вариантов и их роли в патогенетических механизмах различных заболеваний. Несмотря на сложность расшифровки и интерпретации этих данных, в настоящее время достигнуты значительные успехи в понимании процессов, лежащих в основе патогенеза множества заболеваний, включая сердечно-сосудистые, онкологические и нейродегенеративные, а также психические расстройства.

Одним из основных результатов изучения генома человека стало появление и стремительное развитие нового раздела медицины — молекулярной медицины, которая основывается на определении панелей генетических маркеров — точечных отклонений, индивидуальных для каждого пациента и отражающих его особенности.

В свою очередь фармакогенетика является современным направлением молекулярной медицины, которая занимается анализом причин и особенностей низкой или повышенной чувствительности отдельных

индивидов или этнических групп к действию различных лекарственных средств и химических веществ. Фармакогенетика объединила две дисциплины: фармакологию и генетику, и фокусируется на следующих аспектах:

1. Генетические особенности пациента, которые влияют на его индивидуальный фармакологический ответ (эффективность и безопасность применения лекарственного средства).
2. Особенности фармакологического ответа на лекарственное средство у пациентов с наследственными заболеваниями, как правило, моногенного характера.

Фармакогенетика и фармакогеномика — это два взаимосвязанных, но различных понятия. Термин «фармакогеномика» был введён для описания разработки новых лекарственных средств на основе знаний, полученных из геномных исследований. Хотя термины «фармакогенетика» и «фармакогеномика» часто используются как синонимы, в настоящее время фармакогеномика рассматривает влияние «экспрессируемого генома» на развитие индивидуального фармакологического ответа. Это означает, что фармакогеномика изучает функциональные реакции генов, которые могут изменяться в зависимости от воздействия различных факторов, таких как окружающая среда. Фармакогеномика охватывает такие области, как протеомика, метаболомика и транскриптомика.

Таким образом, фармакогенетика фокусируется на отдельных генах и их структуре, а фармакогеномика изучает функцию этих генов в контексте воздействия окружающих факторов. Несмотря на различия, оба подхода взаимосвязаны и играют ключевую роль в метаболизме лекарственных средств. Федеральные агентства США, такие как FDA и NIH, определили фармакогенетику и фармакогеномику как важнейшие инструменты для разработки новых лекарственных средств и прогнозирования эффективности фармакотерапии [10, 11].

Для объединения этих понятий в англоязычной литературе часто используется аббревиатура PGx, которая означает «индивидуальное назначение фармакотерапии на основе подбора оптимального лекарства или корректировки дозы на основе прямой (генотипирование) или косвенной (фенотипирование) оценки генетического статуса пациента, определяющего ответ на лекарственные средства» [12].

Кроме того, недавно возникла новая область, называемая «фармакоэпигеномика», которая является подразделом фармакогеномики и фокусируется на роли эпигенома в ответе пациента на фармакотерапию [5].

### **1.3.1. Однонуклеотидные варианты генов в контексте фармакогенетики**

Генетические особенности пациента, влияющие на фармакологический ответ, являются однонуклеотидными вариациями в генах, которые кодируют белки, участвующие в фармакокинетике и/или фармакодинамике лекарственных средств, а также могут быть связаны с другими последствиями действия препаратов.

Эти однонуклеотидные вариации могут проявляться в следующих формах:

- 1) замена одного нуклеотида на другой;
- 2) вставка одного нуклеотида;
- 3) делецией (выпадением) одного нуклеотида.

Результатом существования таких однонуклеотидных вариаций у пациентов может быть:

- 1) Изменение активности белка (например, фермента, транспортера, ионного канала или сопряжённых белков), если полиморфный вариант присутствует в структурной части гена, который кодирует аминокислотную последовательность белка. Это может привести к повышению или снижению активности белка.
- 2) Изменение количества белка (например, фермента, транспортера, ионного канала или сопряжённых белков), если полиморфный вариант встречается в регуляторной части гена, которая не кодирует аминокислотную последовательность, но регулирует активность гена (например, процесс транскрипции).

Такие однонуклеотидные вариации, передающиеся из поколения в поколение, могут играть ключевую роль в определении генетически обусловленного вклада в индивидуальный фармакологический ответ и быть связаны с:

- 1) развитием побочных эффектов на лекарства;
- 2) резистентностью (низкой эффективностью или полной её отсутствием) при применении лекарственного средства.



Носительство определённого однонуклеотидного варианта у пациента может привести к снижению активности фермента CYP2C19. Это, в свою очередь, замедляет метаболизм лекарственных средств, которые являются субстратами этого фермента, таких как вальпроаты, карбамазепин, топирамат, фенитоин, окскарбазепин, диазепам, фенобарбитал и примидон. У пациентов с однонуклеотидными вариациями концентрации этих лекарственных средств в плазме крови будут более высокими по сравнению с пациентами, не имеющими данный вариант, что увеличивает риск возникновения побочных эффектов.

Однонуклеотидные вариации могут проявляться у пациентов в разных вариантах:

1. **Мажорный генотип** (когда замена нуклеотида не происходит) — обозначается как \*\*CYP2C91/1. У таких пациентов активность фермента CYP2C19 остаётся в норме и не изменяется.
2. **Гетерозиготное носительство** однонуклеотидных вариаций — обозначается как \*\*CYP2C91/2. У этих пациентов активность CYP2C19 снижена, что может замедлить метаболизм медикаментов, что повышает риск побочных эффектов.
3. **Гомозиготное носительство** однонуклеотидных вариаций — обозначается как \*\*CYP2C92/2. У этих пациентов активность фермента CYP2C19 значительно снижена или вообще отсутствует, что может привести к существенному замедлению метаболизма медикаментов, что, в свою очередь, увеличивает вероятность развития токсичности или побочных эффектов при их использовании.

Таким образом, понимание генетических вариантов и их влияния на активность ферментов, метаболизирующих лекарства, играет ключевую роль в прогнозировании реакции на терапию и предотвращении побочных эффектов у пациентов.

### 1.3.2. Понятие о «фармакокинетических» вариантах генов

Варианты «фармакокинетических» генов, кодирующих белки, которые участвуют в метаболизме лекарственных средств:

- ферменты биотрансформации (I или II фазы реакций);
- транспортеры лекарственных средств (Р-гликопротеин, транспортеры органических анионов, транспортеры органических катионов и т.д.), принимающие участие в процессах всасывания, распределения и выведения, которые влияют на:
  - биодоступность: абсорбцию, метаболизм и экскрецию (в случае антипсихотических препаратов — доля препарата, которая достигает системной циркуляции и способна к действию на его мишени в мозгу);
  - биоактивность (белки, участвующие в метаболизме лекарственных средств приводят к генерации активных метаболитов исходного лекарственного средства, которые могут иметь токсический или терапевтический эффект);
  - клиренс препарата (способность организма к выведению препарата).

Наиболее актуальные в аспекте клинической фармакогенетики гены, кодирующие ферменты, участвующие в метаболизме лекарственных средств:

- ферменты I фазы биотрансформации препаратов (семейство изоферментов цитохром P450);
- ферменты II фазы, такие как уридиндифосфат-глюкуронилтрансфераза, катехол-О-метилтрансфераза, тиопурин S-метилтрансфераза;
- транспортеры лекарственных препаратов, отвечающие за всасывание, распределение и выведение препаратов, например Р-гликопротеин.

Генетическая вариабельность ферментов, отвечающих за метаболизм лекарственных средств, формируется за счет комбинации наследуемых аллелей, индивидуальна у каждого пациента и отвечает за скорость биотрансформации отдельных фармацевтических препаратов. Следует отметить, что «активность» относится к общей метаболической способности фермента, охватывая как каталитическую активность (благодаря структурным изменениям в ферменте), так и скорость ферментации (благодаря изменениям экспрессии гена, трансляции или количества копий гена).

### 1.3.3. Понятие о метаболизаторах

На сегодняшний день выделяют пять категорий «метаболизаторов», имеющих клиническое значение:

1) Медленные метаболизаторы — активность фермента биотрансформации лекарственного препарата низкая или полностью отсутствует.

2) Промежуточные метаболизаторы — снижение ферментативной активности между нормой и медленным метаболизмом. Как правило, такие пациенты являются либо гомозиготами, либо гетерозиготами по определённому гену, отвечающему за кодирование фермента биотрансформации. У них может происходить синтез «дефектного» фермента или же наблюдается полное отсутствие соответствующего фермента, что приводит к снижению ферментативной активности (в случае гетерозиготного носительства) или её полному отсутствию (при гомозиготном носительстве). Это может иметь различные последствия в зависимости от характеристик биотрансформации лекарственного средства:

– У медленных метаболизаторов активные метаболиты препаратов накапливаются в организме в высоких концентрациях, что может вызывать серьёзные нежелательные реакции, вплоть до интоксикации. Поэтому для таких пациентов необходимо тщательно подбирать дозу лекарственного средства, которая должна быть ниже, чем для людей с нормальным метаболизмом. Например, у пациентов гетерозигот и гомозигот по однонуклеотидным вариациям CYP2C9\*3 (генотипы CYP2C9 \*1/\*3 и CYP2C9 \*3/\*3 соответственно) при назначении непрямого антикоагулянта варфарина в средней дозе (5 мг/сутки) отмечаются более высокие по сравнению с пациентами с мажорным генотипом (CYP2C9 \*1/\*1) значения максимальной концентрации и чаще отмечается развитие кровотечений. У этой категории пациентов необходимо начинать лечение с дозы варфарина 1,25–2,5 мг/сутки.

– Если лекарство является пролекарством (т.е. действует не само лекарственное средство, а его активный метаболит, образующийся из исходного препарата в ходе биотрансформации), то у медленных метаболизаторов образуется меньше активного метаболита, что может привести к неэффективности лечения, поэтому в таких случаях требуется увеличение дозы или применение других препаратов, биотрансформация которых не зависит от данного фермента. Например, у пациентов гетерозигот и гомозигот по однонуклеотидным вариациям CYP2C19\*2 (генотипы CYP2C19\*1/\*2 и CYP2C19\*2/\*2 соответственно) при назначении антиагреганта клопидогрела в средних дозах (нагрузочная — 300 мг/сут и

поддерживающая — 75 мг/сут) отмечаются более низкие по сравнению с пациентами с мажорным генотипом (CYP2C19\*1/\*1) концентрации активного метаболита в крови, обладающего антиагрегантным действием, и, следовательно, у этих пациентов чаще развиваются тромбозы стентов (на фоне применения комбинации ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела), т.е. фармакотерапия в данном случае также не эффективна. В этом случае рекомендуют или применять клопидогрел в более высоких дозах (нагрузочная — 600 мг/сут, поддерживающая — 150 мг/сут) или выбрать другой антиагрегант, метаболизирующийся другим изоферментом цитохрома P450 (тикагрелор или празугрел).

3) Нормальные метаболизаторы — у данной категории людей генетически неизменная ферментативная активность. Пациенты с нормальной скоростью биотрансформации определенных лекарственных средств, так как не несут однонуклеотидные вариации по тому или иному гену, кодирующему фермент биотрансформации, т. е. они имеют мажорный генотип. Для этих пациентов применяются стандартные (регламентированные инструкцией) режимы дозирования в виде средних доз.

4) Быстрые метаболизаторы — увеличенная ферментативная активность по сравнению с нормальными метаболизаторами, но меньше, чем у ультрабыстрых метаболизаторов.

5) Ультрабыстрые или сверхбыстрые метаболизаторы — увеличенная ферментативная активность по сравнению с быстрыми метаболизаторами. К повышенной скорости биотрансформации определенных лекарственных средств приводит носительство:

– Однонуклеотидных вариаций, приводящих к синтезу фермента с высокой активностью. Например, генетический вариант CYP2C19\*17: у гетерозигот (генотип CYP2C19 \*1/\*17) и гомозигот (генотип CYP2C19 \*17/\*17) при применении ингибитора протонного насоса омепразола в стандартных дозах (20–40 мг/сутки) отмечают более низкие концентрации данного лекарства в крови по сравнению с носителями мажорного генотипа (CYP2C19 \*1/\*1), и низкой эффективностью эрадикационной терапии в отношении *Helicobacter pylori*. В этом случае рекомендовано применять омепразол в максимально допустимой дозе 80 мг/сут.

– Дупликаций (удвоений) или даже мультипликаций (умножений) функционально нормальных аллелей (в которых нет никаких вариантов). У этой категории пациентов также регистрируют низкие значения концентраций лекарственных средств. Следствие этого — недостаточная для достижения

терапевтического эффекта концентрация в крови лекарственных средств, которые изначально являются активными соединениями. Для ультрабыстрых метаболиторов доза лекарственных средств должна быть выше, чем для нормальных метаболиторов — максимально допустимая доза, или необходимо выбирать лекарственное средство, в метаболизме которого не принимает участие данный изофермент. Например, у носителей дупликаций гена CYP2D6 при применении зуклопентиксола отмечаются более низкие по сравнению с носителями мажорного генотипа (генотип CYP2D6\*1/\*1) значения концентрации в плазме крови, а, следовательно, и низкая терапевтическая эффективность препарата у пациентов. В этом случае рекомендуется выбрать другой антипсихотик, в метаболизме которого CYP2D6 играет меньшее значение. Наоборот, в случае, если лекарственное средство является пролекарством, то у ультрабыстрых метаболиторов образуется больше активного метаболита, что может привести к развитию нежелательных реакций из-за высоких значений концентрации активного метаболита в крови, поэтому таким пациентам доза препарата, являющегося пролекарством, необходима меньше, чем для нормальных метаболиторов, или от таких лекарственных средств необходимо в данном случае вообще отказаться. Например, применение у пациентов с дупликацией гена CYP2D6 антипсихотика II генерации рисперидона (является пролекарством) в стандартной дозе приводит к высоким значениям концентрации активного метаболита (9-гидроксирисперидона) в крови и более высокой частоте и выраженности нежелательных реакций. Поэтому у данных пациентов рекомендуется рассмотреть снижение дозы рисперидона или возможность назначения другого препарата (кветиапина, клозапина, оланзапина).

Суперсемейство CYP считается ключевой ферментативной системой для биотрансформации медикаментозных препаратов. Ферменты CYP отвечают за фазу I оксидации (окисления) не только множества широко используемых лекарственных средств, но еще и эндогенных субстратов, таких как витамины и стероиды. Среди CYP-семейств наиболее значимыми для метаболизма лекарственных средств являются CYP1, CYP2 и CYP3. Несмотря на то, что преимущественная локализация данных ферментов — печень, они могут экспрессироваться во множестве тканей и органов, включая мозг. Среди различных видов гены, кодирующие ферменты CYP, высоко консервативны со значимой аминокислотной гомологией.

CYP2D6 — фермент, который отвечает за метаболизм более 20% лекарственных средств, имеющих в клинической практике; кроме того, многие препараты могут быть его ингибиторами, что является важным

аспектом в контексте межлекарственных взаимодействий. Ген CYP2D6, расположенный на хромосоме 22q13.1, обладает высокой вариабельностью, что технически затрудняет его изучение и оценку метаболического потенциала белка. Многочисленные генетические варианты приводят к увеличению или уменьшению активности фермента как за счет измененной конформации белка (например, CYP2D6\*4), так и уровня мРНК (CYP2D6 \*17), копийности гена (CYP2D6 \*2XN), а также за счет ген-генных взаимодействий с ближайшими с генами CYP2D7 или CYP2D8. При экстраполяции генотипа CYP2D6 в фенотип метаболизатора у клинических фармакологов есть возможность обратиться к регулярно обновляемым «таблицам-переводчикам», расположенным на веб-сайте Pharmacogenomics Knowledgebase ([www.pharmgkb.org](http://www.pharmgkb.org)).

Необходимо отметить, что группы генетически определяемых метаболизаторов имеют популяционные различия. Так, медленные метаболизаторы наиболее часто встречаются среди европейцев (~ 7–10%) (реже в других популяциях), тогда как ультрабыстрые метаболизаторы, как правило, встречаются у менее 5% населения в целом, исключение составляют популяции Северной Африки, где распространенность ультрабыстрых метаболизаторов может превышать 20%. Статус CYP2D6 метаболизатора в настоящее время является наиболее часто востребованной информацией при использовании лекарств в клинической практике, в том числе и при терапии неврологических и психических заболеваний.

### 1.3.4. Понятие о «фармакодинамических» вариантах генов

Однонуклеотидные вариации в генах, кодирующих молекулы-мишени для лекарственных средств или белки, сопряженные с ними, могут изменять фармакодинамику препарата без влияния на фармакокинетические процессы. Например, молекулой-мишенью для непрямых антикоагулянтов (варфарин, аценокумарол, фениндион) является 1 субъединица фермента витамин К эпоксидредуктазы (VKORC1). У носителей генотипа AA по однонуклеотидному варианту G1639A гена VKORC1 отмечается высокая чувствительность к непрямым антикоагулянтам, поэтому поддерживающая доза варфарина должна быть менее 2,5 мг/сутки (средняя поддерживающая доза варфарина — 5 мг/сутки). Однонуклеотидные вариации генов, кодирующих белки, которые связаны с патогенезом нежелательных реакций, также могут влиять на фармакодинамику лекарственных средств. Например, у носителей однонуклеотидного варианта G506A гена фактора V свертывания крови F5 (т.н. генетическая вариация Лейден) отмечается более выраженное протромботическое действие комбинированных гормональных контрацептивов. При гомозиготном носительстве по данному однонуклеотидному варианту риск развития тромботических осложнений (в частности, тромбоэмболии легочной артерии) при применении комбинированных гормональных контрацептивов увеличивается в 100 раз, при гетерозиготном — в 15 раз. При выявлении данных генетических особенностей следует отказаться от применения комбинированных гормональных контрацептивов. Еще один пример: у носителей однонуклеотидного варианта одного из генов главного комплекса гистосовместимости HLA-B\*5701 (как у гетерозигот, так и у гомозигот) в 50% случаях развивается опасная для жизни аллергическая реакция по типу гиперчувствительности замедленного типа при применении противовирусного препарата из группы ингибиторов ВИЧ-протеиназы абакавира у пациентов с ВИЧ-инфекцией. При выявлении у пациента однонуклеотидной вариации HLA-B\*5701 также следует отказаться от применения абакавира.

## **1.4. Современные достижения фармакогенетики в психиатрии и неврологии**

В фармакогенетических исследованиях психиатрии и неврологии особое внимание было уделено полиморфизмам генов, кодирующих цитохромы P450 печени. Наибольшее внимание привлекло влияние мультиаллельного полиморфизма генов на метаболизм (ультрабыстрый, быстрый, промежуточный, медленный), в частности, роль фермента CYP2D6, который участвует в фармакокинетике большинства антипсихотиков, антидепрессантов, противосудорожных препаратов и других психотропных и неврологических средств [1 - 5].

В конце 1990-х годов исследователи начали изучать влияние генетических полиморфизмов на фармакодинамику препаратов. Известно, что основными мишенями типичных антипсихотиков являются рецепторы дофамина 2-го типа (D2). Проведенные исследования показали, что мутации генов, кодирующих эти рецепторы, влияют на аффинность (сродство) препарата к молекулам-мишеням, что, в свою очередь, изменяет фармакологическую эффективность препаратов [6 - 8].

По мере накопления данных о влиянии различных генетических полиморфизмов на эффективность и безопасность лекарственных средств были предприняты попытки стандартизации фармакогенетических тестов. Важным шагом стало утверждение Food and Drug Administration (FDA) руководства по внедрению фармакогенетических данных в процесс подбора препаратов [9], что стало основой для разработки фармакогенетических алгоритмов. Одним из самых известных алгоритмов подбора психотропных препаратов является тест-система AmpliChip P450 test (Roche Molecular Systems, Inc.), разработанная в 2004 году группой ученых под руководством J. de Leon [10 - 12]. Однако, несмотря на успешное применение на ранних стадиях, в последние годы результаты тестирования с использованием AmpliChip P450 не считаются достаточными для прогнозирования эффективности препаратов, что объясняется недостаточным учетом влияния генетических факторов на фармакодинамику препарата [14, 15]. Кроме того, были предприняты попытки внедрения других алгоритмов в клиническую практику, таких как The Luminex Tag-It Mutation Detection Kit [11], PhizioType [51], PGxPredict: Clozapine test [16], LGC clozapine response test [17], но эти тест-системы не были одобрены регулирующими органами и не получили широкого применения в рутинной практике.

В последние десятилетия разрабатывается алгоритм GeneSight, предназначенный для подбора антидепрессантов и антипсихотиков, с удобным интерфейсом и доказательной научной базой [18 - 20], который уже успешно применяется в США. Однако этот алгоритм не получил широкого распространения, в основном из-за трудностей его адаптации и использования для других этнических групп.

На сегодняшний день наиболее распространённым методом остаётся фармакогенетическое тестирование однонуклеотидных вариантов, но пока не найдены абсолютно чувствительные и специфичные маркеры. Технологии секвенирования позволяют проводить быстрый и относительно недорогой геномный анализ в широком масштабе, что открывает новые возможности для интеграции геномных данных в клиническую диагностику и лечение психоневрологических заболеваний. Однако объём и сложность этих данных затрудняют их интерпретацию, требуя использования сложных биоинформационных алгоритмов.

Результаты даже крупных фармакогенетических исследований, таких как STAR\*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression), MARS (Munich Antidepressant Response Signature), CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness), GENDEP (Genome-Based Therapeutic Drugs for Depression), которые становятся всё более доступными, зачастую противоречивы. Несмотря на большое количество исследований, показывающих эффективность секвенирования при установлении молекулярных диагнозов, патогенные мутации выявляются менее чем у половины пациентов с генетическими психоневрологическими расстройствами. Это свидетельствует о значительных пробелах в понимании человеческого генома и подчеркивает необходимость сосредоточиться на исследованиях, направленных на повышение точности генетических тестов и геномных анализов, с целью их дальнейшего внедрения в клиническую практику [21].

В России также активно проводятся фармакогенетические исследования психо- и нейротропных препаратов. Многочисленные работы посвящены таким проблемам, как антипсихотик-индуцированные экстрапирамидные побочные эффекты (в основном на примере пациентов, проживающих в Сибирском регионе) [22, 23], непсихотические психиатрические расстройства, вызванные противоэпилептическими препаратами (ПЭП) [24, 25], тератогенез [26], нарушения менструального цикла [27], кожные аллергические реакции,

такие как синдром Стивенса–Джонсона [28 - 30], метаболические нарушения [31], опиоид-индуцированная гипералгезия [32].

Подробное рассмотрение фармакогенетических исследований различных групп препаратов (антипсихотиков, антидепрессантов, нормотимиков, ПЭП и других) будет представлено в соответствующих разделах.

Генотипирование становится всё более доступным для клиницистов, что в ближайшем будущем приведёт к увеличению количества и улучшению качества фармакогенетических исследований психоневрологических препаратов в России.

Необходимо подчеркнуть, что мультидисциплинарный подход особенно важен, если учитывать территориально-этнические особенности нашей страны: только комплексные исследования смогут выявить клинически значимые биомаркеры для различных этносов и внедрить их в практику на обширной территории России. Создание международных коллабораций, как показывает мировой опыт, может значительно повысить достоверность получаемых результатов, увеличить выборку и в реальном времени установить наличие (или отсутствие) межэтнических различий.

#### Список литературы

1. Mihara K., Suzuki A., Kondo T., Yasui N., Furukori H., Nagashima U. et al. Effects of the CYP2D6\*10 allele on the steady-state plasma concentrations of haloperidol and reduced haloperidol in Japanese patients with schizophrenia // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1999; 65(3): 291–294. doi: 10.1016/s0009-9236(99)70108-6.
2. Shibata N., Ohnuma T., Baba H., Shimada H., Takahashi T., Arai H. Genetic association between cytochrome P-450 2D6 gene polymorphism and plasma concentration of haloperidol in Japanese schizophrenics // *Psychiatric Genetics*. 1999; 9(3): 145–148. doi: 10.1097/00041444-199909 000–00006.
3. De Leon J., Barnhill J., Rogers T., Boyle J., Chou W. H., Wedlund P.J. Pilot study of the cytochrome P450-2D6 genotype in a psychiatric state hospital // *American Journal of Psychiatry*. 1998; 155(9):1278–1280. doi: 10.1176/ajp.155.9.1278.
4. Jerling M., Merle Y., Mentre F., Mallet A. Population pharmacokinetics of nortriptyline during monotherapy and during concomitant treatment with drugs that inhibit CYP2D6-an evaluation with the nonparametric maximum likelihood method // *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1994; 38(5): 453–462. doi: 10.1111/j.1365–2125.1994.tb04382.x.
5. Hamelin B. A., Dorson P. G., Pabis D., Still D., Bouchard R. H., Pourcher E., Rail J., Turgeon J., Crismon M. L. CYP2D6 mutations and therapeutic outcome in schizophrenic patients // *Pharmacotherapy*. 1999; 19(9): 1057–1063. doi: 10.1592/phco.19.13.1057.31593.

6. Cravchik A., Sibley D. R., Gejman P. V. Analysis of neuroleptic binding affinities and potencies for the different human D2 dopamine receptor missense variants // *Pharmacogenetics*. 1999; 9(1): 17–24. doi: 10.1097/00008571-199902000-00003.
7. Arranz M. J., Li T., Munro J., Liu X., Murray R., Collier D. A., Kerwin R. W. Lack of association between a polymorphism in the promoter region of the dopamine-2 receptor gene and clozapine response // *Pharmacogenetics*. 1998; 8(6): 481–484. doi: 10.1097/00008571-199812000-00004.
8. Cravchik A., Gejman P.V. Functional analysis of the human D5 dopamine receptor missense and nonsense variants: differences in dopamine binding affinities // *Pharmacogenetics*. 1999; 9(2): 199–206. PMID: 10376767.
9. Savage D. R. US Food and Drug Administration. FDA guidance on pharmacogenomics data submission // *Nature Reviews Drug Discovery*. 2003; 2(12): 937–938. doi: 10.1038/nrd.1274.
10. De Leon J., Susce M. T., Pan R. M., Fairchild M., Koch W. H., Wedlund P. J. The CYP2D6 poor metabolizer phenotype may be associated with risperidone adverse drug reactions and discontinuation // *Journal of Clinical Psychiatry*. 2005; 66(1): 15–27. doi: 10.4088/jcp.v66n0103
11. Leon J. AmpliChip CYP450 test: personalized medicine has arrived in psychiatry // *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2006; 6(3): 277–286. doi: 10.1586/14737159.6.3.277
12. De Leon J., Armstrong S. C., Cozza K. L. Clinical guidelines for psychiatrists for the use of pharmacogenetic testing for CYP450 2D6 and CYP450 2C19 // *Psychosomatics*. 2006; 47(1): 75–85. doi: 10.1176/appi.psy.47.1.75.
13. Pouget J. G., Müller D. J. Pharmacogenetics of antipsychotic treatment in schizophrenia // *Methods in Molecular Biology*. 2014; 1175: 557–587. doi: 10.1007/978-1-4939-0956-8\_14.
14. Müller D. J., Brandl E. J., Hwang R., Tiwari A. K., Sturgess J. E., Zai C. C., Lieberman J. A., Kennedy J. L., Richter M. A. The AmpliChip® CYP450 test and response to treatment in schizophrenia and obsessive compulsive disorder: a pilot study and focus on cases with abnormal CYP2D6 drug metabolism // *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2012; 16(8): 897–903. doi: 10.1089/gtmb.2011.0327.
15. Ruaño G., Goethe J.W., Caley C., Woolley S., Holford T.R., Kocherla M. et al. Physiogenomic comparison of weight profiles of olanzapine — and risperidone-treated patients // *Molecular Psychiatry*. 2007; 12(5): 474–482. doi: 10.1038/sj.mp.4001944.
16. Malhotra A. K., Athanasiou M., Reed C. R. XIII World Congress on Psychiatric Genetics 2005. Discovery of genetic markers associated with clozapine induced agranulocytosis // *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2005; 138B(1): 1–147. doi: 10.1002/ajmg.b.30233.
17. Arranz M. J., Munro J., Birkett J., Bolonna A., Mancama D., Sodhi M., Lesch K. P., Meyer J. F. W., Sham P., Collier D. A., Murray R. M., Kerwin R. W. Pharmacogenetic prediction of clozapine response // *The Lancet*. 2000; 355(9215): 1615–1616. doi: 10.1016/s0140-6736(00)02221-2.
18. Winner J., Allen J. D., Altar C. A., Spahic-Mihajlovic A. Psychiatric pharmacogenomics predicts health resource utilization of outpatients with anxiety and depression // *Translational Psychiatry*. 2013; 3(3): 242. doi: 10.1038/tp.2013.2.

19. Altar C. A., Carhart J. M., Allen J. D., Hall-Flavin D. K., Dechairo B. M., Winner J. G. Clinical validity: Combinatorial pharmacogenomics predicts antidepressant responses and healthcare utilizations better than single gene phenotypes // *Pharmacogenomics Journal*. 2015; 15(5), 443–451. doi:10.1038/tpj.2014.85.
20. Winner J. G., Carhart J. M., Altar C. A., Allen J. D., Dechairo B. M. A prospective, randomized, double-blind study assessing the clinical impact of integrated pharmacogenomic testing for major depressive disorder // *Discovery Medicine*. 2013; 16(89): 219–227. PMID: 24229738
21. Rexach J., Lee H., Nemeth A. H., Fogel B. L., Martinez-Agosto J. A. Clinical application of next-generation sequencing to the practice of neurology // *Lancet Neurology*. 2019; 18(5): 492–503. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30033-X.
22. Ivanova S. A., Toshchakova V. A., Filipenko M. L., Fedorenko O. Y., Boyarko E. G., Boiko A. S. et al. Cytochrome P450 1A2 co-determines neuroleptic load and may diminish tardive dyskinesia by increased inducibility // *World Journal of Biological Psychiatry*. 2015; 16(3): 200–205. doi: 10.3109/15622975.2014.995222.
23. Gareeva A. E., Zakirov D. F., Valinurov R. G., Khusnutdinova E. K. Polymorphism of RGS2 gene: genetic markers of risk for schizophrenia and pharmacogenetic markers of typical neuroleptics efficiency // *Molecular Biology (Mosk)*. 2013; 47(6): 934–941. doi:10.1134/s0026893313060046.
24. Газенкамф К. А., Зобова С. Н., Шнайдер Н. А., Дмитренко Д. В., Усольцева А. А. Ассоциация полиморфизма генов серотониновых рецепторов с риском развития невротических расстройств // *Клиническая психиатрия 21-го века: интеграция инноваций и традиций для диагностики и оптимизации терапии психических расстройств*. 2018. с. 58–60. ISBN 978-5-905498-84-8.
25. Дмитренко Д. В., Зобова С. Н., Шнайдер Н. А., Усольцева А. А., Винчевская Н. С. Персонализированный подход в профилактике психиатрических нежелательных побочных реакций противосудорожных препаратов (пилотное исследование) // *Клиническая психиатрия 21-го века: интеграция инноваций и традиций для диагностики и оптимизации терапии психических расстройств*. 2018. с. 74–76. ISBN 978-5-905498-84-8.
26. Дмитренко Д. В., Шнайдер Н. А., Строцкая И. Г., Кичкайло А. С., Зобова С. Н. Механизмы вальпроатиндуцированного тератогенеза // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017; 9(1S): 89–96. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1s-89-96.
27. Дмитренко Д. В., Шнайдер Н. А. Исследование полиморфизма гена CYP2C9 у женщин, принимающих вальпроаты // *Медицинская генетика*. 2015. №10. С. 36–42.
28. Arif H., Buchsbaum R., Weintraub D., Koefman S., Salas-Humara C., Bazil C. W., Resor S. R., Hirsch L. J. Comparison and predictors of rash associated with 15 antiepileptic drugs // *Neurology*. 2007; 68(20): 1701–1709. doi: 10.1212/01.wnl.0000261917.83337.db.
29. Levi N., Bastuji-Garin S., Mockenhaupt M., Roujeau J.-C., Flahault A., Kelly J. P. et al. Medications as risk factors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a pooled analysis // *Pediatrics*. 2009; 123(2): 297–304. doi:10.1542/peds.2008-1923.
30. Шнайдер Н. А., Шилкина О. С., Артюхов И. П., Дюжакова А. В., Насырова Р. Ф., Липатова Л. В., Бочанова Е. Н. Баланс между эффективностью и безопасностью

- антиконвульсантов как основа реабилитации детей с юношеской миоклонической эпилепсией // Фарматека. 2018; 1\_2018: 8–14. doi: 10.18565/pharmateca.2018.1.8–14.
31. Дроков А. П., Липатова Л. В., Шнайдер Н. А., Насырова Р. Ф. Фармакогенетические маркеры метаболических нарушений при лечении вальпроевой кислотой // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2019; 118(10): 82–89. doi: 10.20333/2500136-2017-1-17-25.
32. Боброва О. П., Шнайдер Н. А., Дыхно Ю. А., Петрова М. М. Опиоид-индуцированная гипералгезия у пациентов с хроническим болевым синдромом онкологического генеза // Российский онкологический журнал. 2019. №23 (2). С. 107–112.

## ГЛАВА II. СИНДРОМ ЖИЛЯ ДЕ ЛЯ ТУРЕТТА

(Д.А. Нурматова, З.Ф. Сайфитдинхужаев, Н.Г. Жукова, О.Я. Бустонов, Д.Ф. Мирзаева, М.И. Ибрагимова, Р.Ф. Насырова)

### 2.1. История изучения

Впервые синдром Жилия де ля Туретта был описан в 1825 году французским врачом Жан Марк Гаспар Итаром (фр. Jean-Marc-Gaspard Itard; 1774—1838), который подробно описал симптомы заболевания у французской аристократки маркизы де Дампьер. У больной с 7-летнего возраста наблюдались тики, а вскоре огромное желание вскрикивать нецензурные выражения. Данная картина симптомов была нетипичным проявлением какого-либо заболевания, но Гасапар Итар считал, что так проявляются тонические судороги и этот случай заболевания является одной из форм этих судорог. Позже в 1861 году французский врач-педиатр Арман Труссо (фр. Armand Trousseau; 1801—1867) описал несколько случаев синдрома Туретта в своём учебнике по клинической медицине и терапии.

Одним из ключевых моментов для последующего изучения тиковых гиперкинезов стало описание в 1878 году американским врачом Джорджем Миллером Бридом (англ. George Miller Beard; 1839—1883) случая пациента с гиперэксплексией (патологическая реакция на неожиданный звуковой раздражитель), известного как «прыгающий француз из Мэна». У пациента, помимо скачков, спровоцированных внезапными раздражителями, наблюдались эхолалия (повторение услышанных слов) и эхопраксия (повторение движений окружающих). М. Бирд отметил, что такие люди могут подчиняться любым неожиданным командам, даже если это приведет к агрессии в отношении близких. В ходе исследований было зафиксировано 50 случаев, обнаруженных в отдаленных районах штата Мэн, 14 из которых пришлось на четыре семьи. Еще одна группа случаев была выявлена в одной семье, где отец, два его сына и два внука проявляли «прыгающее» поведение, что указывает на возможную наследственную природу заболевания.

В 1885 году Жорж Альберт Эдуард Брут Жилия де ля Туретт (фр. Georges Albert Édouard Brutus Gilles de la Tourette; 1857—1904), занимавшийся в то время по предложению своего учителя - Жан Мартена Шарко (фр. Jean-Martin Charcot; 1825—1893) систематизацией гиперкинезов («наведением порядка в хаосе

хорей»), заинтересовался этой публикацией. Подробно анализируя клиническую картину и течение болезни у шести пациентов, которых он наблюдал лично, а также у трех больных, известных ему по описаниям, Жюль де ля Туретт (рис.) пришёл к выводу, что они страдают самостоятельным заболеванием. Основными проявлениями этого заболевания, по мнению Жюль де ля Туретта, являются многочисленные кратковременные непроизвольные подёргивания, вокализации, выкрикивание непристойных слов, а также непроизвольное повторение слов и жестов. Жюль де ля Туретт смог выделить почти все основные характеристики болезни и заметил ещё один важный аспект — заболевание обычно начинается в детском или юношеском возрасте и имеет прогрессирующее течение. В 1885 году в журнале «Archives de Neurologie» была опубликована статья Жюль де ля Туретта, которая наиболее полно описала синдром Туретта, под названием «Etude sur une affection nerveuse caractérisée par de l'incoordination motrice accompagnée d'écholalie et de coprolalie» («Этюд о нервных расстройствах, связанных с нарушением координации движений, сопровождающихся эхолалией и копролалией»). Позднее, по предложению Жана Мартена Шарко (рис.), в честь заслуг Жюль де ля Туретта, заболевание было названо его именем.



*Рис. . Жюль де ля Туретт  
(1857 – 1904)*



*Рис. . Жан Мартен Шарко  
(1825 – 1893)*

В России синдром Туретта впервые был описан в 1890 году Владимиром Михайловичем Бехтеревым (1857—1927) в статье «О редких формах лицевого тика» (оттиск из журнала "Обозрение психиатрии", 1900 г. № 12). Владимир Михайлович описал двух пациентов, у которых был такой тик, что больные казались смеющимися (наподобие того, что описано у главного героя романа Виктора Гюго "Человек, который смеется"), и двух пациентов (одна - десятилетняя девочка) с тиком "в виде движения внюхивания". Со временем возникла необходимость четкой методологической классификации ТГ. Академик Михаил Борисович Кроль (1879—1939) в 1966 году предложил выделять ограниченные и распространенные тики, подчеркивая тем самым комбинации произвольных движений. Впервые в русскоязычной литературе Георгий Георгиевич Шанько (1936—2013) подробно описан синдром Жюль де ля Туретта, выявил его новые клинические проявления, разработаны критерии ранней диагностики и методы лечения. В современной России наиболее весомый вклад в развитие изучения проблем ТГ внес профессор Зыков Валерий Петрович (рис.), разработавший современную классификацию ТГ. Кроме того, Валерий Петрович - автор патента на изобретение «Лечение тиков у детей», соавтор 3 рационализаторских предложений отраслевого значения.



Рис. . Зыков Валерий Петрович

В Республике Узбекистан проблемой синдрома Туретта профессионально занимался профессор Шомансуров Шомурод Шорасулович (рис., 1927—1995). Коллектив кафедры, возглавляемой профессором Шомурадом Шорасуловичем, впервые описал клинико-диагностическую картину и разработал лечение одной из редких форм тикозного гиперкинеза, при которой тики сочетаются с пароксизмальными эпилептическими приступами, что усугубляет клиническое течение основного заболевания. Новая форма болезни получила название тикозной эпилепсии (тик-эпилепсия), и впервые о ней было сообщено на Международном симпозиуме в городе Суздале. Кроме того, на кафедре проводились исследования, направленные на внедрение миографических методов диагностики у больных с тикозными гиперкинезами, что позволило более точно определить уровень патологического дефекта, способствующего возникновению тиков.



*Рис.. Шомансуров Шомурад Шорасулович (1927 – 1995)*

## 2.2. Эпидемиология синдрома Жиля де ля Туретта

### 2.2.1. Распространенность синдрома Жиля де ля Туретта среди взрослого населения

В 7-и исследованиях (таблица 2) изучали распространенность тиков и синдрома Туретта у взрослых [1]. В пяти из этих исследований включали лиц в возрасте 16–89 лет, а в двух – детей и взрослых. В трех исследованиях изучали пациентов в возрасте 16-17 лет и использовали оценки состояния здоровья для военной службы в качестве источника данных. В данном исследовании распространенность синдрома Туретта и других тиковых расстройств гораздо точнее отражала ситуацию, наблюдаемую во взрослой популяции [2]. Два исследования 16-летних и 17-летних новобранцев [3, 4] сообщили о совокупной распространенности синдрома Туретта на уровне 0,05% (95% доверительный интервал, 0,03–0,08%).

Таблица 2

#### Исследования распространенности тиковых расстройств у взрослых [1]

Страна	Источник, год	Возраст (год)	Размер выборки	Диагноз	Общая распространённость
Израиль	Apter et al., 1993 [3]	16-17	28 037	СТ	12/28,037 (0.0428%)
Израиль	Bar-Dayan et al., 2010 [6]	17	94 805	ВТР	168/94,805 (0.1772%)
Англия	Eapen et al., 2001 [10]	-*	200	ВТР	12/200 (6.0000%)
Новая Зеландия	Robertson et al., 1994 [9]	-*	3 347	СТ	40/3,347,300 (0.0011%)
Германия	Schlander et al., 2011 [8]	19+	1 795 416	ВТР	1376/1795416 (0,0766%)
				СТ	91/1795416 (0,0051%)

Италия	Wenning et al., 2005 [7]	50-89	706	ВТР	3/706 (0,4249%)
Израиль	Zohar et al., 1992 [11]	16-17	562	СТ	1/562 (0,1779%)
				ТТР	9/562 (1,6014%)

*Примечание: \* - нет данных, ВТР – все тикозные расстройства, СТ - синдром Туретта, ТТР – транзиторное тикозное расстройство, ХТР – хроническое тикозное расстройство, ХМТР - хроническое моторное тикозное расстройство, ХВТР - хроническое вокальное тикозное расстройство.*

Два исследования [6, 7] оценивали «все тикозные расстройства». Эта пара исследований включала как 17-летнюю, так и 50–89-летнюю когорту. У взрослых была показана более высокая распространенность на уровне 0,42%, тогда как распространенность у детей составила 0,18%. В исследовании Schlander M. et al. (2011) [8], сообщили о частоте всех тиковых расстройств и синдрома Туретта у взрослых. Они сообщили о распространенности всех тиковых расстройств у взрослых на уровне 0,08% и 0,005% для синдрома Туретта. Другое исследование, изучавшее как детей, так и взрослых посредством почтового опроса всех врачей в Новой Зеландии, дало низкий уровень ответов, что, вероятно, привело к недооценке распространенности синдрома Туретта на уровне 0,0011% [9].

На наш взгляд очевиден особый дефицит исследований, оценивающих эпидемиологию синдрома Туретта и тикозных расстройств у взрослых. Только пять исследований были сосредоточены исключительно на взрослых, и три из них - на молодых (16-17 лет). Более того, эти три исследования изучали очень однородную популяцию, то есть еврейских граждан Израиля на момент призыва в израильские вооруженные силы. Недостаток данных о синдроме Туретта среди взрослых отражает относительно скудные эпидемиологические данные о синдроме Туретта и тикозных расстройствах в целом среди взрослого населения, при этом большинство опубликованных исследований в этой области представлены сериями случаев и небольшими испытаниями. Значительная неоднородность исследований также ограничивает углубленную оценку тикозных расстройств у взрослых.

Рекомендации для будущих эпидемиологических исследований тикозных расстройств включают исключительное использование методов, основанных на популяции, таких как исследования «от двери к двери» или исследования,

основанные на полных школьных округах. Многие люди с тикозными расстройствами никогда не диагностируются, а эпидемиологические исследования, основанные на использовании медицинских услуг или на самоотчетах о диагнозе, приводят к недооценке случаев.

### Список литературы

1. Knight T, Steeves T, Day L, Lowerison M, Jette N, Pringsheim T. Prevalence of tic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Neurol.* 2012;47(2):77-90. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2012.05.002
2. J.F. Leckman, H. Zhang, A. Vitale, et al. Course of tic severity in Tourette syndrome: The first two decades. *Pediatrics*, 102 (1998), pp. 14-19
3. A. Apter, D.L. Pauls, A. Bleich, et al. An epidemiologic study of Gilles de la Tourette's syndrome in Israel. *Arch Gen Psychiatry*, 50 (1993), pp. 734-738
4. A.H. Zohar, G. Ratzoni, D.L. Pauls, et al. An epidemiological study of obsessive-compulsive disorder and related disorders in Israeli adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 31 (1992), pp. 1057-1061
5. V. Eapen, M. Laker, A. Anfield, J. Dobbs, M.M. Robertson. Prevalence of tics and Tourette syndrome in an inpatient adult psychiatry setting. *J Psychiatry Neurosci*, 26 (2001), pp. 417-420
6. Y. Bar-Dayan, Y. Arnson, K. Elishkevits. Screening for common neurologic diseases among israeli adolescents. *J Child Neurol*, 25 (2010), pp. 348-351
7. G.K. Wenning, S. Kiechl, K. Seppi, et al. Prevalence of movement disorders in men and women aged 50–89 years (Bruneck Study cohort): A population-based study. *Lancet Neurol*, 4 (2005), pp. 815-820
8. M. Schlander, O. Schwarz, A. Rothenberger, V. Roessner. Tic disorders: Administrative prevalence and co-occurrence with attention-deficit/hyperactivity disorder in a German community sample. *Eur Psychiatry*, 26 (2011), pp. 370-374
9. M.M. Robertson, M. Verrill, M. Mercer, B. James, D.L. Pauls. Tourette's syndrome in New Zealand: A postal survey. *Br J Psychiatry*, 164 (1994), pp. 263-266
10. V. Eapen, M. Laker, A. Anfield, J. Dobbs, M.M. Robertson/ Prevalence of tics and Tourette syndrome in an inpatient adult psychiatry setting. *J Psychiatry Neurosci*, 26 (2001), pp. 417-420
11. A.H. Zohar, G. Ratzoni, D.L. Pauls, et al. An epidemiological study of obsessive-compulsive disorder and related disorders in Israeli adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 31 (1992), pp. 1057-1061

### **2.2.2. Распространенность синдрома Жюль де ля Туретта среди детского населения**

В 26 исследованиях изучали распространенность синдрома Туретта, хронического и транзиторного моторного и/или вокального тиковых расстройств среди детей и подростков (таблица 1) [1, 2]. Все тиковые

расстройства охватывали возрастной диапазон от 0 до 18 лет, при этом большинство из них были сосредоточены на пациентах в возрасте от 6 до 15 лет. В 17 исследованиях специально оценивали синдром Туретта. Метаанализ 13 исследований выявил совокупную распространенность 0,77% (95%; доверительный интервал: 0,39–1,51). Этот результат означает общую распространенность синдрома Туретта 7,7 на 1000 детей.

Таблица 1

**Исследования распространенности тикозных расстройств у детей [2]**

Страна	Источник, год	Возраст (год)	Размер выборки	Диагноз	Общая распространённость	Гендерные различия (мужчины/женщины)
Индия	Banerjee et al., 2009 [3]	0-19	16 979	ВТР	6/16979 (0,0353%)	5/8898, 1/8081
США	Comings et al., 1990 [4]	6-14	3 034	СТ	15/3034 (0,4944%)	14/2128, 1/1517
				ТТР	12/3034 (0,3955%)	.*
США	Costello et al., 1996 [5]	9-16	3 896	СТ	4/3896 (0,1027%)	.*
				ХМТР	138/3896 (3,5421%)	.*
				ХВТР	29/3896 (0,7444%)	.*
Испания	Cubo et al., 2011 [6]	5-17	741	ВТР	125/741 (16,8691%)	87/448, 38/293
				СТ	39/741 (5,2632 %)	25/448, 14/293
				ХМТР	45/741 (6,0729%)	34/448, 11/293
				ХВТР	9/741 (1,2146%)	7/448, 2/293
				ТТР	24/741 (3,2389%)	17/448, 7/293

США	Gadowet al., 2002 [7]	3-18	3 006	ВТР	246/3006 (8,1836%)	190/1597, 56/1409
Англия	Hornsey et al., 2001 [8]	13-14	918	СТ	7/918 (0,7625%)	-*
Китай	Jin et al., 2005 [9]	7-16	9 742	СТ	42/9742 (0,4311%)	39/5404, 3/4438
Швеция	Kadesjo and Gillberg, 2000 [10]	7-11	435	СТ	5/435 (1,1494%)	4/233, 1/202
Швеция	Khalifa and von Knorring, 2003 [11]	7-15	4 475	СТ	25/4475 (0,5587%)	22/2321, 3/2158
				ТТР	214/4475 (4,7821%)	128/2321, 86/2158
				ХМТР	34/4475 (0,7598%)	23/2321, 11/2158
				ХВТР	24/4475 (0,5363%)	17/2321, 7/2158
США	Kurlan et al., 2001 [12]	8-18	1 255	СТ	48/1255 (3,8247%)	-*
				ТТР	25/1255 (1,9920%)	-*
				ХМТР	4/1255 (0,3187%)	-*
				ХВТР	6/1255 (0,4781%)	-*
Дания	Kraft et al., 2012 [13]	9-11	5 974	ВТР	86/5974 (1,4396%)	*
				СТ	33/5974 (0,5524%)	-*
				ХМТР	37/5974 (0,6194%)	-*
				ТТР		-*

					16/5974 (0,2678%)	
Италия	Lanzi et al., 2004 [14]	5-12	2 347	ВТР	68/2347 (2,8973%)	56/1274, 12/1073
Испания	Linazaso ro et al., 2006 [15]	4-15	867	ВТР	57/867 (6,5744%)	44/414, 13/453
Англия	Mason et al., 1998 [16]	13-14	166	СТ	5/166 (3,0120%)	-*
Япония	Nomoto and Machiya ma, 1990 [17]	4-12	1 218	СТ	3/1218 (0,2463%)	3/639, 0/579
				ТТР	32/1218 (2,6000%)	24/639, 8/579
				ХТР	14/1218 (0,9852%)	7/639, 7/579
США	Centers for Disease Control, 2009 [18]	6-17	91 642	СТ	225/91642 (0,2455%)	179/33,294, 46/30,680
Велико-британия	Scharf et al., 2012 [19]	12-16	6 768	СТ	50/6768 (0,7388%)	35/3351, 15/3417
Германия	Schlander et al., 2011 [20]	0-18	443 044	BCP	2242/443044 (0,5060%)	1450/227621, 792/215423
				СТ	124/443044 (0,0280%)	94/227621, 30/215423
США	Snider et al., 2002 [21]	5-12	553	ХТР	7/553 (1,2658%)	3/279, 4/274
				ТТР	101/553 (18,2640%)	62/279, 39/274
Польша	Stefanoff et al., 2008 [22]	12-15	1 579	СТ	9/1579 (0,5700%)	6/848, 3/731
				ТТР	29/1579 (1,800%)	19/848, 10/731

				ХТР	39/1579 (2,4699%)	30/848, 9/731
Тайвань	Wang and Kuo, 2003 [23]	6-12	2 000	СТ	11/2000 (0,5500%)	.*
				ТТР	98/2000 (4,9000%)	.*
Китай	Wong and Lau, 1992 [24]	7-11	718	СТ	3/718 (0,4178%)	3/347, 0/371

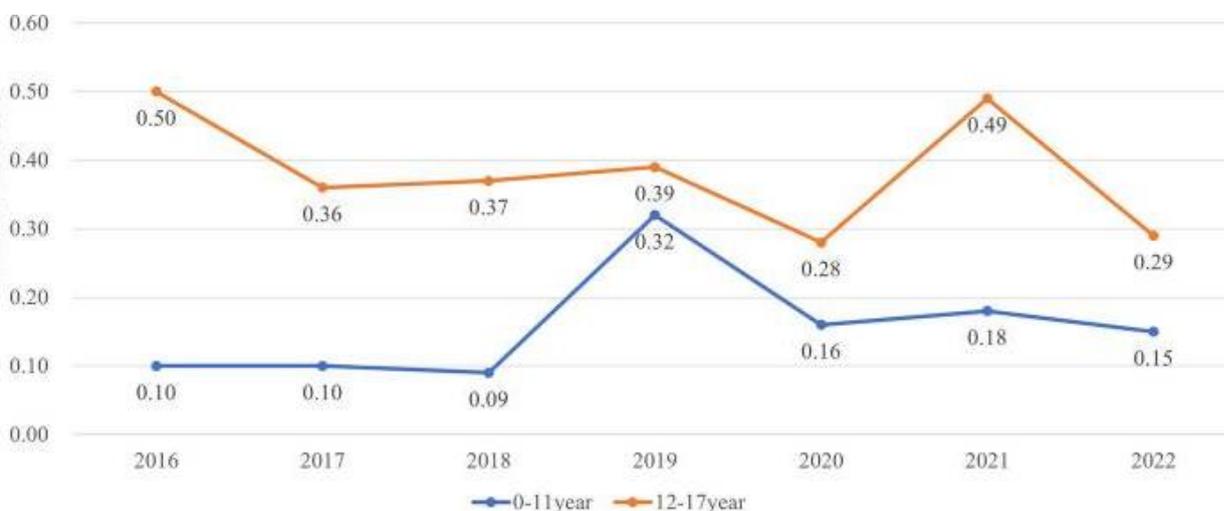
*Примечание: \* - нет данных, ВТР – все тиковые расстройства, СТ - синдром Туретта, ТТР – транзиторное тиковое расстройство, ХТР – хроническое тиковое расстройство, ХМТР - хроническое моторное тиковое расстройство, ХВТР - хроническое вокальное тиковое расстройство.*

Восемь из этих исследований предоставили гендерные различия для синдрома Туретта: сильное преобладание мужчин по сравнению с женщинами - 1,06% (95%, доверительный интервал: 0,54-2,09%) и 0,25% (95%, доверительный интервал: 0,05-1,20%) соответственно. Используя метод мета-регрессии (разновидность множественного регрессионного анализа, применяющаяся в сочетании с мета-анализом) доказано, что распространенность синдрома Туретта была выше у мужчин, чем у женщин ( $p < 0,0001$ ).

Был проведен метаанализ восьми исследований детей в школах, оказалось, что распространенность транзиторных тиковых расстройств составляет 2,99% (95%, доверительный интервал: 1,60-5,61%). Кроме того, транзиторное тиковое расстройство было связано с преобладанием мальчиков, 4,13% (95%, доверительный интервал: 2,41-7,09%) по сравнению с 3,14% девочек (95% доверительный интервал, 1,33-7,41%). В данной когорте мета-регрессия не выявила существенной разницы в распространенности между полами.

Хронические тиковые расстройства были изучены только в трех школьных исследованиях, и распространенность составила 1,61% (95% доверительный интервал, 0,92-2,83%). Соотношение мальчиков к девочкам составило 1,75% (95% доверительный интервал, 0,69-4,42%) к 1,27% (95% доверительный интервал, 0,82-1,96%) соответственно. Однако, мета-регрессия не выявила существенной разницы в распространенности между полами.

Хронические вокальные тики и хронические моторные тики также оценивались отдельно в четырех школьных исследованиях. Для этих расстройств распространенность составила 0,69% (95% доверительный интервал, 0,49-0,97%) и 1,65% (95% доверительный интервал, 0,64-4,28%) соответственно, согласно метаанализу.



*Рис. 23. Тенденции распространенности диагностированного синдрома Туретта среди детей и подростков США в возрасте от 0 до 17 лет, 2016–2022 годах [1]*

Американские ученые отмечают, что в общенациональном исследовании населения США среди детей и подростков общая распространенность синдрома Туретта с 2016 по 2022 год составила 0,23% для детей 0–17 лет и 0,33% - для детей 6–17 лет (рис.) [1].

На основе мета-анализа объединенных исследований синдром Туретта у детей сообщается о значительно более высокой распространенности среди мальчиков, чем среди девочек. Кроме того, в детской популяции большинство исследований представили данные о соотношении мальчиков к девочкам, что позволило провести объединенный анализ распространенности хронического тикового расстройства, транзиторного тикового расстройства, тикового расстройства без дополнительных указаний и «всех тиковых расстройств» по полу. Для взрослых мы сообщаем о соотношении мужчин и женщин 1,5:1.

Более высокая распространенность тиковых расстройств у мальчиков аналогична таковой при других расстройствах развития, таких как аутизм, при котором соотношение мальчиков составляет 4 на 1 девочку [25], и синдромом дефицита внимания и гиперактивности, при котором соотношение мальчиков и девочек составляет 2,5 [26]. Более высокая распространенность расстройств

развития у мальчиков предполагает, что мальчики могут проявлять специфическую для пола уязвимость к этим расстройствам. Распространенность тиковых расстройств выше среди детей, получающих специальное образование, получающих институциональную помощь и имеющих коморбидные расстройства аутистического спектра, что отражает кластеризацию нейropsychиатрических признаков, наблюдаемых у лиц со сложными нарушениями нейроразвития.

Сообщаемая распространенность отдельных тиковых расстройств сильно различается. Синдром Туретта с сообщенной распространенностью 0,77% образует один конец спектра, а транзиторное тиковое расстройство с распространенностью 2,99%, образует другой. Это различие, вероятно, объясняется, по крайней мере, частично, более строгими диагностическими критериями синдрома Туретта, и по мере уменьшения конкретного числа и продолжительности признаков для данного диагноза распространенность увеличивается.

## Список литературы

1. Xiong Y, O'Brien M, Yang W, Zang X, Bao W, Xu G. Prevalence of Tourette syndrome among children and adolescents in the United States, 2016-2022. *BMC Public Health*. 2024 Oct 3;24(1):2699. doi: 10.1186/s12889-024-20216-2. PMID: 39363167; PMCID: PMC11451533.
2. Knight T, Steeves T, Day L, Lowerison M, Jette N, Pringsheim T. Prevalence of tic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Neurol*. 2012;47(2):77-90. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2012.05.002
3. T.K. Banerjee, A. Hazra, A. Biswas, et al. Neurological disorders in children and adolescents. *Indian J Pediatr*, 76 (2009), pp. 139-146
4. D.E. Comings, J.A. Himes, B.G. Comings. An epidemiologic study of Tourette's syndrome in a single school district. *J Clin Psychiatry*, 51 (1990), pp. 463-469
5. The Great Smoky Mountains Study of Youth: Goals, design, methods, and the prevalence of DSM-III-R disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 53 (1996), pp. 1129-1136
6. E. Cubo, Y.G.J.M. Trejo Gabriel, V.A. Villaverde, et al. Prevalence of tics in schoolchildren in central Spain: A population-based study. *Pediatr Neurol*, 45 (2011), pp. 100-108
7. K.D. Gadow, E.E. Nolan, J. Sprafkin, J. Schwartz. Tics and psychiatric comorbidity in children and adolescents. *Dev Med Child Neurol*, 44 (2002), pp. 330-338
8. H. Hornsey, S. Banerjee, H. Zeitlin, M. Robertson. The prevalence of Tourette syndrome in 13-14-year-olds in mainstream schools. *J Child Psychol Psychiatry*, 42 (2001), pp. 1035-1039
9. R. Jin, R.Y. Zheng, W.W. Huang, et al. Epidemiological survey of Tourette syndrome in children and adolescents in Wenzhou of P.R. China. *Eur J Epidemiol*, 20 (2005), pp. 925-927

10. B. Kadesjo, C. Gillberg. Tourette's disorder: Epidemiology and comorbidity in primary school children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 39 (2000), pp. 548-555
11. N. Khalifa, A.-L. von Knorring. Prevalence of tic disorders and Tourette syndrome in a Swedish school population. *Dev Med Child Neurol*, 45 (2003), pp. 315-319
12. R. Kurlan, M.P. McDermott, C. Deeley, et al. Prevalence of tics in schoolchildren and association with placement in special education. *Neurology*, 57 (2001), pp. 1383-1388
13. J.T. Kraft, S. Dalsgaard, C. Obel, P.H. Thomsen, T.B. Henriksen, L. Scahill. Prevalence and clinical correlates of tic disorders in a community sample of school-age children. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 21 (2012), pp. 5-13
14. G. Lanzi, C.A. Zambrino, C. Termine, et al. Prevalence of tic disorders among primary school students in the city of Pavia, Italy. *Arch Dis Child*, 89 (2004), pp. 45-47
15. G. Linazasoro, N. Van Blercom, C. Ortiz de Zarate. Prevalence of Tic disorder in two schools in the Basque country: Results and methodological caveats. *Mov Disord*, 21 (2006), pp. 2106-2109
16. A. Mason, S. Banerjee, V. Eapen, H. Zeitlin, M.M. Robertson. The prevalence of Tourette syndrome in a mainstream school population. *Dev Med Child Neurol*, 40 (1998), pp. 292-296
17. F. Nomoto, Y. Machiyama. An epidemiological study of tics. *Jpn J Psychiatry Neurol*, 44 (1990), pp. 649-655
18. Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of diagnosed Tourette syndrome in persons aged 6–17 years: United States, 2007. *MMWR*, 58 (2009), pp. 581-585
19. J.M. Scharf, L.L. Miller, C.A. Mathews, Y. Ben-Shlomo. Prevalence of Tourette syndrome and chronic tics in the population-based Avon Longitudinal Study of Parents and Children cohort. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 51 (2012), pp. 192-201
20. M. Schlander, O. Schwarz, A. Rothenberger, V. Roessner. Tic disorders: Administrative prevalence and co-occurrence with attention-deficit/hyperactivity disorder in a German community sample. *Eur Psychiatry*, 26 (2011), pp. 370-374
21. L.A. Snider, L.D. Seligman, B.R. Ketchen, et al. Tics and problem behaviors in schoolchildren: Prevalence, characterization, and associations. *Pediatrics*, 110 (2002), p. 3316
22. P. Stefanoff, T. Wolanczyk, A. Gawrys, et al. Prevalence of tic disorders among schoolchildren in Warsaw, Poland. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 17 (2008), pp. 171-178
23. H.S. Wang, M.F. Kuo. Tourette's syndrome in Taiwan: An epidemiological study of tic disorders in an elementary school at Taipei County. *Brain Dev*, 25 (Suppl.) (2003), pp. S29-S31
24. C.K. Wong, J.T. Lau. Psychiatric morbidity in a Chinese primary school in Hong Kong. *Aust N Z J Psychiatry*, 26 (1992), pp. 459-466
25. M. Kogan, S. Blumberg, L. Schieve, C. Boyle, L. Perrin. Prevalence of parent reported diagnosis of autism spectrum disorder among children in the US, 2007. *Pediatrics*, 124 (2009), pp. 1395-1403
26. S. Visser, C. Lesesne. Prevalence of diagnosis and medication treatment for attention deficit/hyperactivity disorder. *MMWR*, 54 (2005), pp. 842-847\

### 2.2.3. Заболеваемость синдромом Жиля де ля Туретта

**Заболеваемость** (*incidence* — в зарубежной литературе) - число новых случаев болезни, возникших в данной группе населения в единицу времени, чаще всего — в год.

Только одно исследование (таблица 3) изучало заболеваемость синдромом Туретта [1].

Таблица 3

#### Исследование заболеваемости синдромом Туретта [2]

Страна	Источник, год	Возраст (год)	Размер выборки	Диагноз	Общая заболеваемость
Дания	Atladdottir et al., 2007 [1]	5-13	669 995	СТ	437/669,995 (0.0653%)

В этом исследовании изучалось все население Дании в соответствии с тремя отдельными когортами рождения (1990-1991, 1991-1992 и 1992-1993) и сообщалось о совокупной заболеваемости 0,065% (95% доверительный интервал, 0,055-0,076%) в течение 2-летнего периода среди всех 5-13-летних детей в стране. Этот результат означает совокупный уровень заболеваемости от 5,5 до 7,6 новых случаев на 10 000 детей в течение 2 лет [1].

#### Список литературы

1. H.O. Atladdottir, E.T. Parner, D. Schendel, S. Dalsgaard, P.H. Thomsen, P. Thorsen Time trends in reported diagnoses of childhood neuropsychiatric disorders: A Danish cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 161 (2007), pp. 193-198
2. Knight T, Steeves T, Day L, Lowerison M, Jette N, Pringsheim T. Prevalence of tic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Neurol*. 2012;47(2):77-90. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2012.05.002

### 2.3. Патопфизиология синдрома Жиля де ля Туретта

«Патопфизиология – философия медицины»

Проф. Папутин В.В.

**Патофизиология** (от греч. pathos - болезнь, страдание и logos - учение, наука) - основная интегративная фундаментальная медико-биологическая наука, изучающая наиболее общие закономерности и механизмы возникновения, развития и исхода заболеваний.

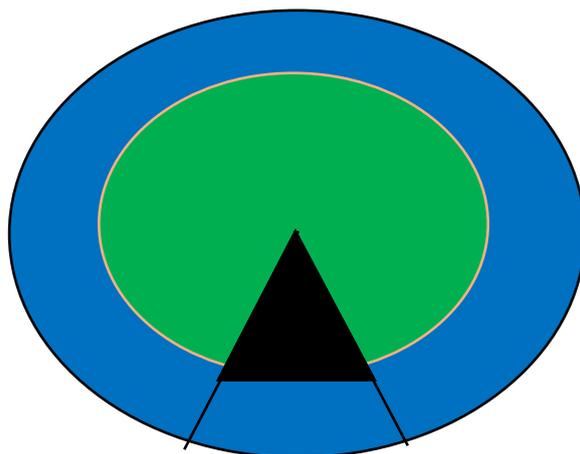
### **2.3.1. Этиология синдрома Жиля де ля Туретта**

**Этиология** - учение о причинах и условиях возникновения и развития болезней.

Несмотря на то, что с глубокой древности и до наших дней вопрос о том, почему заболел человек, был в медицине одним из главных, к сожалению, и в настоящее время этиология остается, по выражению И.П. Павлова, «самым слабым отделом медицины». Между тем очевидно, что без выявления причины болезни невозможно определить правильный путь ее профилактики и лечения. Серьезная научная разработка проблем этиологии началась лишь в конце XIX века благодаря бурному развитию биологии и медицины. Основным стимулом к этому послужила «Целлюлярная патология» Р. Вирхова, обосновавшая материальную природу возникающих при болезнях функциональных нарушений и побудившая исследователей к поиску конкретных материальных причин этих нарушений.

В дальнейшем стали выявляться все новые и новые причины болезней. При этом, долгое время считалось, что наличие причины (болезнетворного фактора) равнозначно наличию болезни, в то время как организму отводилась роль пассивного объекта при действии этого фактора. Этот период в развитии учения об этиологии обозначен как период механического детерминизма. Вскоре, однако, стало очевидным, что далеко не всегда наличие патогенного фактора приводит к возникновению болезни. Было доказано, что не менее важную роль в этом играют состояние организма (реактивность, пол, возраст, конституция, индивидуальные анатомо-физиологические особенности, наследственность), различного рода социально обусловленные (антисанитарные условия жизни, неполноценное питание, тяжелые условия труда, вредные привычки и прочее) и многие другие факторы, которые либо способствуют, либо, напротив, препятствуют возникновению болезни [42].

Этиология тикозных расстройств сложна и мультифакториальна, включая в себя генетические факторы и факторы окружающей среды. Наиболее наглядно феномен мультифакториальности демонстрирует схема Г. Харриса (рис.).



*Рис. 24. Схема Г. Харриса, иллюстрирующая роль генетического предрасположения и неблагоприятных факторов среды в возникновении заболевания.*

*Примечание: Площадь большого круга - популяция, площадь внутреннего круга - индивидуумы данной популяции, генетически предрасположенные к определенному типу заболевания. Сектор, ограниченный двумя радиусами, - часть популяции, находящаяся в некоторых определенных условиях среды, провоцирующих развитие данного заболевания. Закрашенная часть сектора в черный цвет - индивидуумы, которые действительно заболевают*

### Генетические факторы

Ещё в 1885 году Жюль де ля Туретт сам указывал на возможные генетические факторы тикозных расстройств [41]. С тех пор многочисленные исследования изучали генетические факторы тикозных расстройств.

Тиковые расстройства считаются одними из самых наследуемых нейропсихиатрических расстройств. Два крупных популяционных и геномных ассоциативных исследования (примерно по 4800 человек в каждом) подсчитали, что генетические варианты объясняют до 77,0–92,4% случаев синдрома Туретта, причем с одинаковым риском у мужчин и женщин [43, 44].



*Рис. 25. Общий патогенез генных заболеваний*

Многочисленные исследования установили, что генетические факторы оказывают значительное влияние на развитие синдрома Туретта [1]. Несколько исследований показали, что синдром Туретта является семейным заболеванием [2, 3]. Однако исследование близнецов показало, что уровень конкордантности (наличие определённого признака у обоих близнецов) составил 53% и 8% для монозиготных и дизиготных близнецов соответственно. Это ясно показывает, что развитие синдрома Туретта не полностью детерминировано генетической компонентой [2]. Поэтому считается, что это сложное заболевание, вызванное множеством факторов, включая генетическую предрасположенность и средовые факторы.

Исследования всего генома (сокращено - GWLS) выявили несколько потенциальных локусов-кандидатов в хромосомных регионах, связанных с синдромом Туретта [4, 5]. Использование метода секвенирование всего генома помогает обнаружить гены, которые могут быть связаны с синдромом Туретта, и идентифицировало особые хромосомные регионы у нескольких семей с синдромом Туретта. GWLS -анализ показал, что в возникновении синдрома Туретта главную роль играют 2 гена: ген **SLITRK1** (SLIT and NTRK like family member 1), картированный на 13 хромосоме [6], и ген HDC (Histidine Decarboxylase), картированный на 15 хромосоме [7]. Однако, эти исследования по выявлению генов, вызывающих заболевания, с использованием GWLS-анализа имели свои некоторые ограничения. Так, анализ сцепления основан на расчете частоты мутаций в ограниченном числе поколений, и поэтому высок риск неправильно маркированной генетической информации. Тем не менее, ограниченные, но значимые статистические результаты в отношении синдрома Туретта, полученные с помощью GWLS-анализа, убедительно указывают на то, что генетические факторы синдрома Туретта и связанных с ними сопутствующих заболеваний намного сложнее, чем простое менделевское наследование.

Исследования показывают, что синдром Туретта может быть вызван мутациями в дофаминовой системе. Эта гипотеза подтверждается тем фактом, что эффективное снижение тиков наблюдается у многих пациентов, которые

используют нейролептики (дофаминергические блокаторы). Также сообщалось, что использование препарата, блокирующего накопление дофамина в пресинаптических везикулах (тетрабеназин), и препарата, блокирующего синтез дофамина ( $\alpha$ -метилпаратирозин), может эффективно подавлять тики.

Comings D. et al. (1991) сообщили о весьма значимой связи между синдромом Туретта и полиморфизмом дофаминавого рецептора **DRD2** (Dopamine receptor D2) [8]. Однако Nöthen M. et al. (1994) сообщили, что не было значительной разницы в частоте аллеля **DRD2** между пациентами с синдромом Туретта и подгруппами пациентов, классифицированными в соответствии с тяжестью тиков или родительскими контрольными аллелями [9]. Кроме того, Díaz-Anzaldúa A. et al. (2004) сообщили, что **DRD2**, **DRD3** (Dopamine receptor D3) и транспортер дофамина 1 не имеют значительной связи с синдромом Туретта, но гены **DRD4** (Dopamine receptor D4) и **MAO** (моноаминоксидазы) могут повышать риск развития синдром Туретта у франко-канадской популяции [10].

В одном исследовании были включены в общей сложности 151 ребенок с синдромом Туретта и 183 здоровых детей. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) использовалась для идентификации полиморфизмов в позиции H313H, rs6275 гена **DRD2**. По результатам исследования выяснилось, что гомозиготные носители данных аллелей имели индекс шансов развития синдрома Туретта 2,253 (95% доверительный интервал, 1,124–4,517), то есть риск заболеть синдромом Туретта был выше более, чем в 2 раза [11]. Напротив, полиморфизмы в гене **DRD1** (Dopamine receptor D1) не показали никакой ассоциации [12,13], а также гены норадреналина (**ADRA2A** и **ADRA2C**) не были связаны с развитием синдрома Туретта [14].

Нейрофизиологические и нейровизуализационные исследования показывают, что синдром Туретта также связан с серотониновой (5-гидрокситриптамин, 5-НТ) системой. В одном из исследований сообщалось, что соотношение серотонина и тромбоцитов было снижено у большого количества людей с синдромом Туретта и членов их семей [15]. Кроме того, препараты с высоким сродством к рецепторам серотонина, в основном атипичные антипсихотики, использовались для облегчения тиков [16]. Было показано, что активация рецепторов серотонина способствует и подавляет активность дофамина [17, 18]. Транспортер серотонина (**5-НТТ**, **SERT**) переносит серотонин из синаптической щели в пресинаптические нейроны для регуляции передачи серотонина и нервного сигнала. В то же время он также может транспортировать дофамин [19]. Таким образом, система серотонина может напрямую или косвенно участвовать в патологии синдрома Туретта, регулируя

другие нейротрансмиттерные системы, в частности, дофаминергическую систему.

Исследования генов-кандидатов предполагают, что гены серотонинергического рецептора (**HTR1A**) и транспортера (**SLC6A4**) участвуют в патогенезе синдрома Туретта [20, 21]. Исследования показали, что ген транспортера серотонина - **SLC6A4** связан с этиологией синдрома Туретта, так более высокая экспрессия мРНК (микроРНК) **SLC6A4** в крови коррелирует с тяжестью тиков при синдроме Туретта [22]. На животных моделях крыс с синдромом Туретта экспрессия **SLC6A4** была повышена в полосатом теле [23]. Исследования показали, что у пациентов с синдромом Туретта наблюдается более высокий уровень носительства мутаций **SLC6A4**, чем в контрольной группе [21, 24]. Таким образом, показано, что полиморфная область **SLC6A4**, напрямую связана с возникновением синдрома Туретта [21].

В последнее время сообщается, что хромосомные мутации также могут служить этиологическими факторами синдрома Туретта. Например, инверсия хромосом *de novo* гена **SLITRK1** на 13q31.1 обнаружена у пациента с синдромом Туретта [25]. У всех трех пациентов из семьи с синдромом Туретта была инверсия на хромосоме 7q35-q36, которая разрушила ген **CNTNAP2** (Contactin-associated protein-like 2) [26]. В семье с расстройствами аутистического спектра (РАС) и симптомами синдрома Туретта были удалены 4, 5, 6 экзоны гена нейролигина 4 (**NLGN4**) на 22 хромосоме [27].

Были проведены несколько крупномасштабных исследований анализа взаимосвязи увеличения повторяющихся участков генома (Copy number variation, CNV - увеличение повторяющихся участков генома) с синдромом Туретта [28-33]. Результаты этих исследований показывают, что приблизительно 1% пациентов с синдромом Туретта являются носителями одной известной или потенциально патогенной CNV. В целом эти исследования показывают, что хромосомные структурные вариации и обширное увеличение CNV, которые очень важны при многих распространенных и редких клинических заболеваниях, также оказывают значительное влияние на генетическую структуру синдрома Туретта. Интересно, что в этих исследованиях CNV, обнаруженные у пациентов и семей с синдромом Туретта, были связаны также с риском развития шизофрени, аутизма и СДВГ. Следовательно, эти повторяющиеся участки генома могут вызывать целый спектр нейropsychиатрических расстройств, которые проявляются по-разному из-за различий в генетических, экологических или других факторах.

Полноэкзомное секвенирование (WES) является эффективным методом, который позволяет исследовать всю кодирующую область генома человека для обнаружения редких вариантов генов, которые могут влиять на функцию в кодируемых ими белков. Полноэкзомное секвенирование (WES) достиг замечательных результатов в изучении менделевских генетических болезней [34] и также является эффективным методом идентификации генов для сложных признаков или заболеваний [35]. Важно отметить, что хотя эти кодирующие белок регионы составляют менее 2% всего генома, примерно 85% мутаций, вызывающих заболевания, приходится именно на эти регионы [36-38].

После изучения 120 пациентов с синдромом Туретта с использованием полноэкзомного секвенирования (WES-анализ) и сравнения их с группой контроля, *Derienne C. et al.*, (2019), идентифицировали патогенные варианты в гене, кодирующем опиоидный каппа-рецептор **OPRK1** (opioid receptor kappa 1). Этот результат перекликается с идеей, которая существовала с 1980-х годов, а именно, что опиоидная система играет роль в патофизиологии синдрома Туретта; это также предполагает новый потенциальный подход к лечению [39]. Полноэкзомное секвенирование (WES-анализ) 100 пациентов с синдромом Туретта и их семей идентифицировал точечные мутации в гистон-лизин-метилтрансферазе **ASH1L** (ASH1 Like Histone Lysine Methyltransferase), которые вызывают дефекты ее ферментной активности, тем самым делая **ASH1L**, предрасполагающим к синдрому Туретта. Предыдущие исследования этого гена показали, что он связан с умственной отсталостью и аутизмом [40].

### Средовые факторы

Конкретные факторы окружающей среды, влияющие на развитие тикозных расстройств, до сих пор остаются неясными [45, 52].

Таблица 4

### **Средовые факторы, влияющие на развитие тикозных расстройств**

<b>Средовой фактор</b>	<b>Влияние на развитие</b>	<b>Источник литературы</b>
Стресс матери во время беременности	Повышение риска	45
Низкая оценка по шкале Апгар	Повышение риска	46
Низкий вес при рождении	Повышение риска	47, 48

	Нет достоверных данных	49
Курение материи во время беременности	Повышение риска	47, 48
	Нет достоверных данных	49
Употребление алкоголя во время беременности	Повышение риска	49
Употребление каннабиса во время беременности	Повышение риска	49
Недостаточный набор веса во время беременности	Повышение риска	49
Родовая травма	Нет достоверных данных	49
Психические расстройства у родителей	Повышение риска	50
Семья с плохими родительскими отношениями	Повышение риска	51
Тазовое предлежание	Повышение риска	53
Кесарево сечение	Повышение риска	53
Преждевременные роды	Повышение риска	53

Различные исследования изучали пренатальные и перинатальные эпигенетические факторы. Исследование методом прямого интервью выявило корреляцию развития тиков со стрессом матери во время беременности, тошнотой и рвотой в течение первого триместра беременности. Кроме того, выраженный материнский стресс во время беременности был связан с более сложной формой синдрома Туретта [45].

Ретроспективное обзорное исследование Burd L. et al. (1999) выявило корреляцию со снижением оценки по шкале Апгар с частотой возникновения синдрома Туретта у детей в дальнейшем [46]. Систематический обзор Chao T. et al., (2014) и Ayubi E. et al., (2021) выявил корреляцию с низким весом при рождении и дородовым курением матери [47, 48].

Однако проспективное популяционное когортное исследование Mathews C. et al., (2014) дородового периода выявило, что употребление алкоголя во время беременности, употребление каннабиса во время беременности и недостаточный набор веса во время беременности как пренатальные факторы риска хронического тикового расстройства, но другие факторы риска, такие как пренатальное курение матери, низкая масса тела при рождении и

осложнения родов, не были достоверно связаны с тикозными расстройствами [49].

В исследовании случай-контроль Leivonen S. et al., (2017) [50] родительские психические расстройства (особенно у матерей) были связаны с большей вероятностью развития у детей с синдромом Туретта и хронических тикозных расстройств. Анкетный опрос Zhu P. et al., (2020) показал, что дети из семей с плохими родительскими отношениями были подвержены большему риску развития синдрома Туретта [51].

Исследование Brander G. et al., (2018) подтверждает, что кесарево сечение, аномальный рост плода, тазовое предлежание и преждевременные роды были связаны с повышенным риском синдрома Туретта [53].

### Список литературы

1. Kurlan R., Como P.G., Miller B., Palumbo D., Deeley C., Andresen E.M., et al. The behavioral spectrum of tic disorders: a community-based study. *Neurology*. 2002;59:414–420. doi: 10.1212/wnl.59.3.414.
2. Eldridge R., Sweet R., Lake R., Ziegler M., Shapiro A.K. Gilles de la Tourette's syndrome: clinical, genetic, psychologic, and biochemical aspects in 21 selected families. *Neurology*. 1977;27:115–124. doi: 10.1212/wnl.27.2.115.
3. Price R.A., Kidd K.K., Cohen D.J., Pauls D.L., Leckman J.F. A twin study of Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatr*. 1985;42:815–820. doi: 10.1001/archpsyc.1985.01790310077011.
4. Zhang H., Leckman J.F., Pauls D.L., Tsai C.P., Kidd K.K., Campos M.R., et al. Genomewide scan of hoarding in sib pairs in which both sibs have Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Hum Genet*. 2002;70:896–904. doi: 10.1086/339520.
5. Paschou P., Feng Y., Pakstis A.J., Speed W.C., DeMille M.M., Kidd J.R., et al. Indications of linkage and association of Gilles de la Tourette syndrome in two independent family samples: 17q25 is a putative susceptibility region. *Am J Hum Genet*. 2004;75:545–560. doi: 10.1086/424389.
6. Abelson J.F., Kwan K.Y., O'Roak B.J., Baek D.Y., Stillman A.A., Morgan T.M., et al. Sequence variants in SLITRK1 are associated with Tourette's syndrome. *Science*. 2005;310:317–320. doi: 10.1126/science.1116502.
7. Ercan-Sencicek A.G., Stillman A.A., Ghosh A.K., Bilguvar K., O'Roak B.J., Mason C.E., et al. L-histidine decarboxylase and Tourette's syndrome. *N Engl J Med*. 2010;362:1901–1908. doi: 10.1056/NEJMoa0907006.
8. Comings D.E., Comings B.G., Muhleman D., Dietz G., Shahbahrani B., Tast D., et al. The dopamine D2 receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. *JAMA*. 1991;266:1793–1800.

9. Nöthen M.M., Hebebrand J., Knapp M., Hebebrand K., Camps A., von Gontard A., et al. Association analysis of the dopamine D2 receptor gene in Tourette's syndrome using the haplotype relative risk method. *Am J Med Genet.* 1994;54:249–252. doi: 10.1002/ajmg.1320540311.
10. Díaz-Anzaldúa A., Joobar R., Rivière J.B., Dion Y., Lespérance P., Richer F., et al. Tourette syndrome and dopaminergic genes: a family-based association study in the French Canadian founder population. *Mol Psychiatr.* 2004;9:272–277. doi: 10.1038/sj.mp.4001411.
11. Lee C.C., Chou I.C., Tsai C.H., Wang T.R., Li T.C., Tsai F.J. Dopamine receptor D2 gene polymorphisms are associated in Taiwanese children with Tourette syndrome. *Pediatr Neurol.* 2005;33:272–276. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2005.05.005.
12. Chou I.C., Tsai C.H., Lee C.C., Kuo H.T., Hsu Y.A., Li C.I., et al. Association analysis between Tourette's syndrome and dopamine D1 receptor gene in Taiwanese children. *Psychiatr Genet.* 2004;14:219–221. doi: 10.1097/00041444-200412000-00010.
13. Chou I.C., Lin W.D., Wang C.H., Chang Y.T., Chin Z.N., Tsai C.H., et al. Association analysis between tourette's syndrome and two dopamine gene (DAT1, DBH) in Taiwanese children. *Biomedicine.* 2013;3:88–91.
14. Chou I.C., Tsai C.H., Wan L., Hsu Y.A., Tsai F.J. Association study between Tourette's syndrome and polymorphisms of noradrenergic genes (ADRA2A, ADRA2C) *Psychiatr Genet.* 2007;17:359. doi: 10.1097/YPG.0b013e3281ac2358.
15. Comings D.E. Blood serotonin and tryptophan in Tourette syndrome. *Am J Med Genet.* 1990;36:418–430. doi: 10.1002/ajmg.1320360410.
16. Budman C.L. The role of atypical antipsychotics for treatment of Tourette's syndrome: an overview. *Drugs.* 2014;74:1177–1193. doi: 10.1007/s40265-014-0254-0.
17. Bortolozzi A., Díaz-Mataix L., Scorza M.C., Celada P., Artigas F. The activation of 5-HT2A receptors in prefrontal cortex enhances dopaminergic activity. *J Neurochem.* 2005;95:1597–1607. doi: 10.1111/j.1471-4159.2005.03485.x.
18. Esposito E., Di Matteo V., Di Giovanni G. Serotonin-dopamine interaction: an overview. *Prog Brain Res.* 2008;172:3–6. doi: 10.1016/S0079-6123(08)00901-1.
19. Larsen M.B., Sonders M.S., Mortensen O.V., Larson G.A., Zahniser N.R., Amara S.G. Dopamine transport by the serotonin transporter: a Mechanistically distinct mode of substrate translocation. *J Neurosci.* 2011;31:6605–6615. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0576-11.2011.
20. Dehning S., Müller N., Matz J., Bender A., Kerle I., Benninghoff J., et al. A genetic variant of HTR2C may play a role in the manifestation of Tourette syndrome. *Psychiatr Genet.* 2010;20:35–38. doi: 10.1097/YPG.0b013e32833511ce.

21. Moya P.R., Wendland J.R., Rubenstein L.M., Timpano K.R., Heiman G.A., Tischfield J.A., et al. Common and rare alleles of the serotonin transporter gene, SLC6A4, associated with Tourette's disorder. *Mov Disord.* 2013;28:1263–1270. doi: 10.1002/mds.25460.
22. Gunther J., Tian Y., Stamova B., Lit L., Corbett B., Ander B., et al. Catecholamine-related gene expression in blood correlates with tic severity in Tourette syndrome. *Psychiatr Res.* 2012;200:593–601. doi: 10.1016/j.psychres.2012.04.034.
23. Li J., Li Z., Li A., Wang S., Qi F., Zhao L., et al. Abnormal expression of dopamine and serotonin transporters associated with the pathophysiologic mechanism of Tourette syndrome. *Neurol India.* 2010;58:523–529. doi: 10.4103/0028-3886.68663.
24. Kilic F., Murphy D.L., Rudnick G. A human serotonin transporter mutation causes constitutive activation of transport activity. *Mol Pharmacol.* 2003;64:440–446. doi: 10.1124/mol.64.2.440.
25. Abelson J.F., Kwan K.Y., O'Roak B.J., Baek D.Y., Stillman A.A., Morgan T.M., et al. Sequence variants in SLITRK1 are associated with Tourette's syndrome. *Science.* 2005;310:317–320. doi: 10.1126/science.1116502.
26. Belloso J.M., Bache I., Guitart M., Caballin M.R., Halgren C., Kirchhoff M., et al. Disruption of the CNTNAP2 gene in a t(7;15) translocation family without symptoms of Gilles de la Tourette syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2007;15:711–713. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201824.
27. Lawson-Yuen A., Saldivar J.S., Sommer S., Picker J. Familial deletion within NLGN4 associated with autism and Tourette syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2008;16:614–618. doi: 10.1038/sj.ejhg.5202006.
28. McGrath L.M., Yu D., Marshall C., Davis L.K., Thiruvahindrapuram B., Li B., et al. Copy number variation in obsessive-compulsive disorder and Tourette syndrome: a cross-disorder study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2014;53:910–919. doi: 10.1016/j.jaac.2014.04.022.
29. Sundaram S.K., Huq A.M., Wilson B.J., Chugani H.T. Tourette syndrome is associated with recurrent exonic copy number variants. *Neurology.* 2010;74:1583–1590. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181e0f147.
30. Fernandez T.V., Sanders S.J., Yurkiewicz I.R., Ercan-Sencicek A.G., Kim Y.S., Fishman D.O., et al. Rare copy number variants in Tourette syndrome disrupt genes in histaminergic pathways and overlap with autism. *Biol Psychiatr.* 2012;71:392–402. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.09.034.
31. Nag A., Bochukova E.G., Kremeyer B., Campbell D.D., Muller H., Valencia-Duarte A.V., et al. CNV analysis in Tourette syndrome implicates large genomic rearrangements in COL8A1 and NRXN1. *PLoS One.* 2013;8 doi: 10.1371/journal.pone.0059061.

32. Bertelsen B., Stefánsson H., Riff Jensen L., Melchior L., Mol Debes N., Groth C., et al. Association of AADAC deletion and Gilles de la Tourette syndrome in a large European cohort. *Biol Psychiatr.* 2016;79:383–391. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.08.027.
33. Huang A.Y., Yu D., Davis L.K., Sul J.H., Tsetsos F., Ramensky V., et al. Rare copy number variants in NRXN1 and CNTN6 increase risk for Tourette syndrome. *Neuron.* 2017;94:1101–1111. doi: 10.1016/j.neuron.2017.06.010. e7.
34. Bamshad M.J., Ng S.B., Bigham A.W., Tabor H.K., Emond M.J., Nickerson D.A., et al. Exome sequencing as a tool for Mendelian disease gene discovery. *Nat Rev Genet.* 2011;12:745–755. doi: 10.1038/nrg3031.
35. Kiezun A., Garimella K., Do R., Stitzel N.O., Neale B.M., McLaren P.J., et al. Exome sequencing and the genetic basis of complex traits. *Nat Genet.* 2012;44:623–630. doi: 10.1038/ng.2303.
36. Zhang X. Exome sequencing greatly expedites the progressive research of Mendelian diseases. *Front Med.* 2014;8:42–57. doi: 10.1007/s11684-014-0303-9.
37. Ezewudo M., Zwick M.E. Evaluating rare variants in complex disorders using next-generation sequencing. *Curr Psychiatr Rep.* 2013;15:349. doi: 10.1007/s11920-013-0349-4.
38. Choi M., Scholl U.I., Ji W., Liu T., Tikhonova I.R., Zumbo P., et al. Genetic diagnosis by whole exome capture and massively parallel DNA sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106:19096–19101. doi: 10.1073/pnas.0910672106.
39. Depienne C., Ciura S., Trouillard O., Bouteiller D., Leitão E., Nava C., et al. Association of rare genetic variants in opioid receptors with Tourette syndrome. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2019 Nov;9 doi: 10.7916/tohm.v0.693.
40. Liu S., Tian M., He F., Li J., Xie H., Liu W., et al. Mutations in ASH1L confer susceptibility to Tourette syndrome. *Mol Psychiatr.* 2020;25:476–490. doi: 10.1038/s41380-019-0560-8.
41. Pauls D.L., Fernandez T.V., Mathews C.A., State M.W., Scharf J.M. The Inheritance of Tourette Disorder: A review. *J. Obs. Compuls. Relat. Disord.* 2014;3:380–385. doi: 10.1016/j.jocrd.2014.06.003
42. Патофизиология : учебник : в 2 т. / под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. - 4-е изд., перераб. и доп. - ГЭОТАР-Медиа, 2009. - Т. 1. - 848 с.
43. Mataix-Cols D, Isomura K, Pérez-Vigil A, et al. Familial risks of Tourette syndrome and chronic tic disorders. A population-based cohort study. *JAMA Psychiatry*, 72 (2015), pp. 787–793.
44. Yu D, Sul JH, Tsetsos F, et al. Interrogating the genetic determinants of Tourette's syndrome and other tic disorders through genome-wide association studies. *Am J Psychiatry*, 176 (2019), pp. 217–227.
45. Leckman J.F., Dolnansky E.S., Hardin M.T., Clubb M., Walkup J.T., Stevenson J., Pauls D.L. Perinatal factors in the expression of Tourette's syndrome: An exploratory study. *J.*

- Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry. 1990;29:220–226. doi: 10.1097/00004583-199003000-00010.
46. Burd L., Severud R., Klug M.G., Kerbeshian J. Prenatal and perinatal risk factors for Tourette disorder. *J. Perinat. Med.* 1999;27:295–302. doi: 10.1515/JPM.1999.042.
  47. Chao T.K., Hu J., Pringsheim T. Prenatal risk factors for Tourette Syndrome: A systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;14:53. doi: 10.1186/1471-2393-14-53.
  48. Ayubi E., Mansori K., Doosti-Irani A. Effect of maternal smoking during pregnancy on Tourette syndrome and chronic tic disorders among offspring: A systematic review and meta-analysis. *Obstet. Gynecol. Sci.* 2021;64:1–12. doi: 10.5468/ogs.20252.
  49. Mathews C.A., Scharf J.M., Miller L.L., Macdonald-Wallis C., Lawlor D.A., Ben-Shlomo Y. Association between pre- and perinatal exposures and Tourette syndrome or chronic tic disorder in the ALSPAC cohort. *Br. J. Psychiatry.* 2014;204:40–45. doi: 10.1192/bjp.bp.112.125468.
  50. Leivonen S., Scharf J.M., Mathews C.A., Chudal R., Gyllenberg D., Sucksdorff D., Suominen A., Voutilainen A., Brown A.S., Sourander A. Parental Psychopathology and Tourette Syndrome/Chronic Tic Disorder in Offspring: A Nationwide Case-Control Study. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* 2017;56:297–303. doi: 10.1016/j.jaac.2017.01.009.
  51. Zhu P., Wu M., Huang P., Zhao X., Ji X. Children from nuclear families with bad parental relationship could develop tic symptoms. *Mol. Genet. Genom. Med.* 2020;8:e1286. doi: 10.1002/mgg3.1286.
  52. Ueda K, Black KJ. A Comprehensive Review of Tic Disorders in Children. *J Clin Med.* 2021 Jun 3;10(11):2479. doi: 10.3390/jcm10112479.
  53. Perinatal risk factors in Tourette's and chronic tic disorders: a total population sibling comparison study. Brander G, Rydell M, Kuja-Halkola R, et al. *Mol Psychiatry.* 2018;23:1189–1197. doi: 10.1038/mp.2017.31.

### 2.3.2. Патогенез

**Общее учение о патогенезе** (от греч. pathos - страдание, genesis - происхождение) — раздел патологической физиологии, изучающий общие закономерности возникновения, развития, течения и исхода заболеваний, или механизмы развития болезней. Данное учение основывается на обобщенных результатах по исследованию отдельных видов болезней и их групп (частная патология и клинические дисциплины), а также на результатах экспериментального воспроизведения (моделирование) болезней или отдельных признаков у человека и животных. При этом устанавливается последовательность изменений в организме для каждого заболевания, выявляются причинно-следственные отношения между различными структурными, метаболическими и функциональными изменениями.

Изучение патогенеза сводится к изучению так называемых патогенетических факторов.

**Патогенетические факторы болезни** – эти изменения в организме, которые возникают в ответ на действие этиологических факторов и в дальнейшем (даже при исчезновении этиологических факторов) детерминируют развитие болезни по принципу причинно-следственных связей.

Патогенез болезни имеет основное (главное, ключевое) звено (нередко несколько звеньев), которое действует от начала до завершения болезненного процесса (например, при анемиях – гипоксия). Выявление основного звена болезни позволяет сформировать патогенетические подходы к лечению.

Цепной процесс патогенеза вызывает ряд различных (вторичных, третичных и др.) патогенных изменений, свидетельствующих о нарушении жизнедеятельности всего организма. Кроме того, наличие специфических и неспецифических звеньев патогенеза и их различных комбинаций обуславливает характерные клинические проявления заболевания (например, для разных видов наследственных анемий характерны специфические дефекты гемоглобина).

На сегодняшний день в патогенезе синдрома Туретта выделяют следующие патогенетические факторы: нарушение функции корково-стриарно-таламо-корковых нейронных сетей с дисрегуляцией нейротрансмиттеров, включая дофамин, серотонин и ГАМК; нейровоспаление и патогенное влияние кишечной микробиоты.

### Дисрегуляция корково-стриарно-таламо-корковых нейронных сетей

В патогенезе синдрома Туретта значительную роль отводят нарушению обмена дофамина, а именно избыточному выбросу дофамина в синапсах полосатого тела, что в свою очередь нарушает нейромедиаторный баланс в системе кора — стриатум — таламус — кора. Генетические исследования ассоциации синдрома Туретта с мутациями генов дофаминовых рецепторов DRD2 (dopamine receptor D2) и DRD4 (dopamine receptor D4), показали неоднозначные результаты. Так, например, в исследовании Yanjie Qi et al., (2017) в группе из 674 больных синдромом Туретта обнаружены положительные связи с мутациями генов, а в других исследованиях у 343 больных синдромом Туретта корреляция мутаций дофаминовых рецепторов не была подтверждена [1]. Эти данные в некотором роде объясняют дисэффективность фармакотерапии нейролептиками у 40-60% больных синдромом Туретта, вероятно, при мутациях генов дофаминовых рецепторов

нейролептики не оказывают должного блокирующего действия на избыточную дофаминовую активность. Также изучали мутации в гене, кодирующем транспортёр дофамина DAT1 (dopamine transporter 1). По завершению исследования у 574 пациентов с синдромом Туретта была выявлена связь с мутацией DAT1, а у 266 - данная связь не прослеживалась [2]. Согласно последним гипотезам, при синдроме Туретта на уровне стриарной системы происходит некая ошибка счета информации, что ведет к непроизвольному движению, воспринимаемому в кортико-стриато-таламо-кортикальном пути как произвольное. В связи с этим предполагается возможность селективного воздействия на подкорковые структуры с целью снятия патологической программы [3].

Дофаминергический кортико-стриато-таламо-кортикальный путь находится в постоянном взаимодействии с тормозной функцией гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и серотонина. Дисфункция тормозных влияний в нейронных сетях рассматривается как одна из приоритетных гипотез патогенеза тиковых гиперкинезов. Рецепторы ГАМК, обуславливающие тормозные эффекты составляют до 40% от всех нейромедиаторных рецепторов центральной нервной системы (ЦНС), включая вставочные тормозные нейроны коры, полосатого тела, мозжечка и спинного мозга. Предпринято исследование для поиска доказательств концепции тормозной дисфункции, в результате которого получены данные о связи мутаций рецепторов ГАМК1/ГАМК4, ацетилхолинового рецептора с тяжестью клинических проявлений при синдроме Туретта. Так исследование Tian Y. et al., (2011) показало, что несколько генов, связанных с рецепторами ГАМК4/ГАМК1, и никотиновым рецептором у больных синдромом Туретта подвергаются аномальному, неправильно сплайсингу (от англ. splice – сращивать или склеивать концы чего-либо), что ведет к aberrантной (от лат. aberrans, «сбиться с пути», заблуждаться) конформации (от лат. conformation «форма, построение, расположение») рецептора и как следствие к нарушению нормального функционирования и появлению тиков [4, 5].

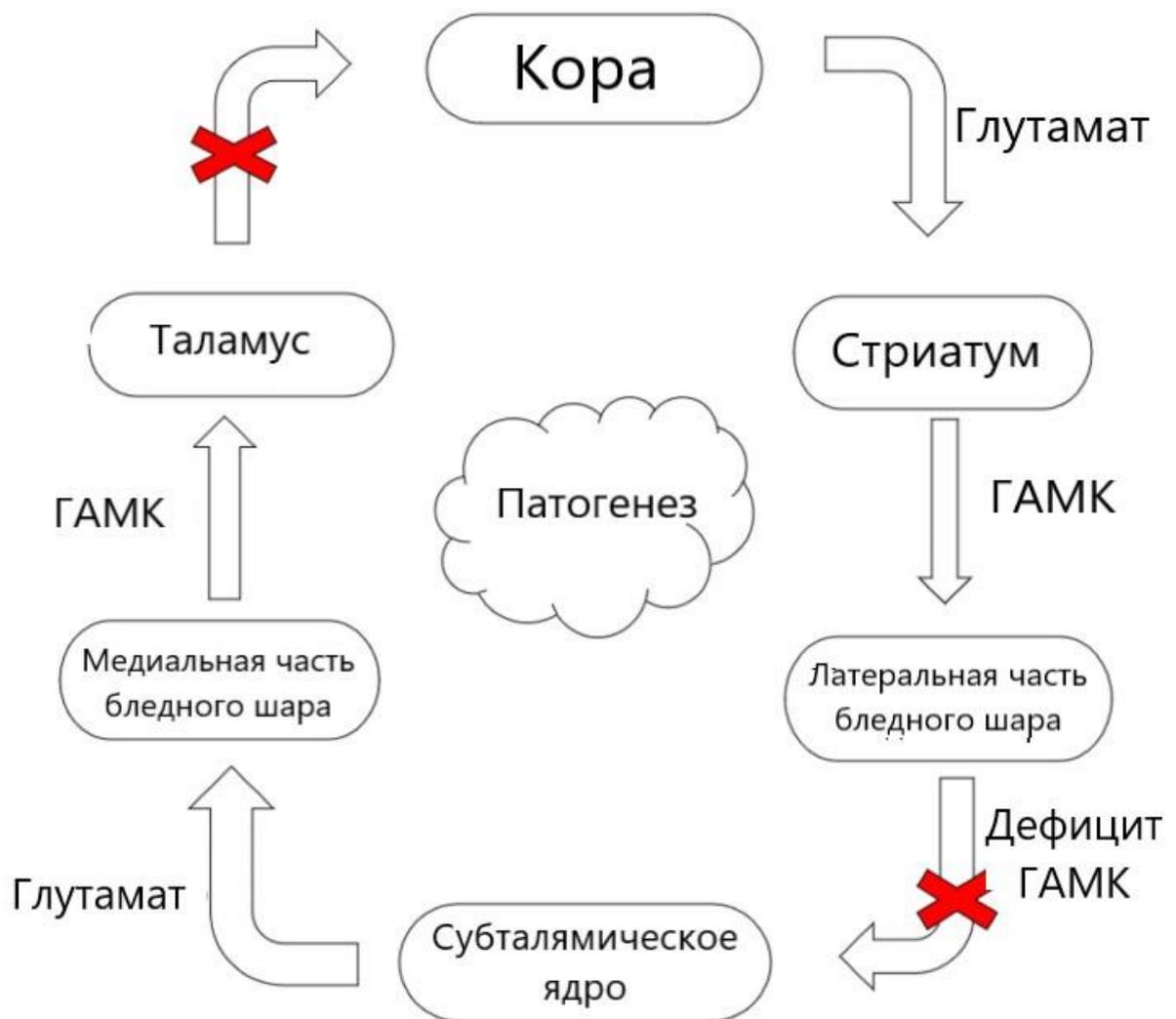


Рис. 26. Дефицит ГАМК в патогенезе тикозных гиперкинезов

Регулятором активности дофаминергических структур является гистамин, синтезируемый в туберомамиллярном ядре. Восходящие проекции гистамина (сотни тысяч) направляются в нейрогипофиз, дофаминергические области вентральной покрышки среднего мозга и черной субстанции, базальную область переднего мозга.

Выведена порода мышей с тикоподобным поведением вследствие дефицита гистамина из-за мутации гистидингидроксилазы, которая в норме обеспечивает синтез гистамина из гистидина. Авторы постулируют гистаминовую гипотезу патогенеза синдрома Туретта, что не исключает разработку вариантов лечения на данной модели животных [6]. Особый интерес вызывает рецептор гистамина-3 (H3R) из-за клинических положительных эффектов при лечении психоневрологических расстройств и высокой экспрессии в головном мозге. Гистамин модулирует через

гистаминовые рецепторы H3R высвобождение нейротрансмиттеров в области полосатого тела мозга. H3R классически описываются как связанные с G-белком рецепторы, хотя имеются данные, свидетельствующие о том, что H3R образует гетеромеры с дофаминовыми рецепторами 1-го и 2-го типов в средних шиповидных нейронах, что изменяет сигнализацию в таламокортикальной сети. Впервые представлена подробная в зависимости от времени сигнализация в двух типах рецепторов дофамина шиповидных нейронов после активации H3R [7].

Гипотеза нарушений моноаминовых рецепторных систем при синдроме Туретта проверялась в исследованиях [8, 9] на примере популяции 180 больных с синдромом Туретта и группы контроля из 83 человек, достоверных различий полиморфизмов генов рецепторов норадреналина ADRA2A и ADRA2C выявлено не было, что является предпосылкой дальнейшего изучения норэпинефриновых комплексов в патогенезе заболевания. Роль серотонина в развитии тиков и синдрома Туретта стала обсуждаться после того, как были обнаружены мутации генов рецепторов 5-HTTLPR, HTR2C и полиморфизмы гена транспортера медиатора SLC6A4 [10-12]. В исследованиях Бондаренко Е. и др., (1997) [4], посвященных нейромедиаторному обмену дофамина, норадреналина и серотонина у больных синдромом Туретта детского возраста, была показана связь серотонина с вокальными тиками, а дофамина — с моторными, что позволяет проводить дифференцированную терапию в зависимости от выраженности вокальных и двигательных симптомов.

Дофаминовая нейротрансмиссия тесно связана с эндогенной опиоидной системой. Так, на примере 170 пациентов при секвенировании экзона обнаружены редкие, возможно, патологические варианты 3041 генов, 54 из которых были преимущественно экспрессированы в базальных ганглиях. Сравнение вариантов частот выбранных генов-кандидатов показало избыток потенциально разрушающих вариантов в гене OPRK1, кодирующем опиоидный каппа-рецептор у пациентов с СТ [24].

### Нейровоспаление

С точки зрения патофизиологии воспаление – это типовой патологический процесс, развивающийся в ответ на местное повреждение любого генеза и характеризующийся явлениями альтерации (от лат. alterare — изменять), расстройств микроциркуляции (с экссудацией (лат. exsudo «выхожу наружу, выделяюсь»; exsudatum от ex- «из» + sudo, sudatum «потеть») и эмиграцией - от лат. emigro - «выселяюсь») и пролиферации, направленными на

локализацию, уничтожение и удаление повреждающего агента, а также на восстановление или замещение поврежденных им тканей [1]. После анализа данных из исследований, проведенных в области неврологических заболеваний, нейробиологи обнаружили связь между нарушениями нервно-психического развития и воспалением [2]. Необходимо отметить, что мозг является иммунопривилегированным органом и экранирован от эффекторных иммунных клеток гематоэнцефалическим барьером. Таким образом, в норме клетки иммунной системы не могут попасть в ткань головного мозга, особую роль в проницаемости гематоэнцефалического барьера для иммунных клеток играет микроглия.

Нейровоспаление можно определить как процесс, при котором собственная иммунная система мозга активируется в результате ишемии, травмы, инфекции, воздействия токсинов, нейродегенеративного процесса, стресса или старения [3]. Нейровоспаление, по-видимому, является частью сложного патогенеза синдрома Туретта, но пока не известно, четкие причинно-следственные связи между нейровоспалением и тиковыми гиперкинезами.

Накопленные данные свидетельствуют о том, что клиническая картина тиков при синдроме Туретта может быть вызвана неправильной активацией иммунной системы и, как следствие, нейровоспалением [5, 6]. Было выявлено, что у большего числа пациентов с синдромом Туретта была выявлена инфекция бета-гемолитического стрептококка группы А (БГСА), которой не было в контрольной здоровой группе [7]. Также сообщается, что другие инфекции, такие как микоплазма и энтеровирусы связаны с тиковыми расстройствами у детей [8 – 10].

В последнем обзоре Li Y. et al., (2022) авторы указывают на то, что уровни провоспалительных цитокинов повышены у детей с синдромом Туретта [4]. Были выявлены повышенные уровни Т-клеток CD4 и пониженные уровни Т-клеток CD8.

Последние данные свидетельствуют о том, что синдром Туретта является расстройством нейроразвития, вызванным дисрегуляцией иммунной функции [4]. Так на пример, уровень провоспалительных цитокинов, таких как TNF- $\alpha$  был повышен в семи авторских исследованиях, а уровень IL-6 был повышен в шести из них. Метаанализ Li Y. et al., (2022) также показал, что уровни TNF- $\alpha$  и IL-6 в периферической крови были значительно повышены у пациентов с синдромом Туретта по сравнению со здоровыми лицами. Действительно, было доказано, что TNF- $\alpha$  и IL-6 способствуют регуляции гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [11-13]. Некоторые провоспалительные цитокины могут

способствовать нарушению ГЭБ и способствовать трансэндотелиальной миграции иммунных клеток [14, 15].

Интерлейкин IL-12 является критическим важным цитокином для активации иммунного ответа, включая активацию естественных клеток-киллеров (NK) и индукцию дифференциации CD4 Т-клеток в клетки Th [16]. Между тем, IL-12 важен для активации макрофагов, воспалительной трансформации макрофагов 1 типа и продукции макрофагальных - фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ) и IL-6 [17, 18]. В начале 2005 года Leckman J. et al. (2005) [19] сообщили о повышенных уровнях IL-12 у пациентов с синдромом Туретта. Однако метаанализ Li Y. et al., (2022) не обнаружил связи IL-12 с синдромом Туретта. Чтобы ответить на вопрос, участвует ли интерлейкин IL-12 в возникновении и прогрессировании синдрома Туретта, требуется больше лабораторной работы и больше данных из различных исследований.

Последние исследования показывают, что активация микроглии также может играть важную роль в нейровоспалении у пациентов с синдромом Туретта [20]. Например, транскриптомный анализ базальных ганглиев в посмертном мозге девяти пациентов с синдромом Туретта указал на активацию микроглии в полосатом теле [21]. Позже ученые пришли к выводу, что при увеличении уровня провоспалительных цитокинов в мозге может произойти активация микроглии [22].

Из-за ограниченного количества исследований метаанализы по В-клеткам или иммуноглобулинам редки. В ходе метаанализа Li Y. et al., (2022) не удалось увидеть четких корреляций влияния В-клеток и иммуноглобулинов на развитие и течение синдрома Туретта.

Что касается роли моноцитов/макрофагов при синдроме Туретта, только одно исследование с небольшим размером выборки выявило повышенное количество клеток моноцитов/макрофагов у таких пациентов [23]. Становится ясным, что необходимы дополнительные исследования для изучения их потенциальной роли в иммунной дисфункции у пациентов с синдромом Туретта.

Таким образом, проверка патофизиологической роли Т-клеток, а также этих провоспалительных цитокинов у детей с синдромом Туретта является ценной перспективой для будущих исследований. При этом мы все еще не можем исключить патогенную роль других клеток, таких как моноциты, макрофаги или В-клетки, при синдроме Туретта из-за скудности данных на сегодняшний день. Кроме того, стоит изучить корреляцию активации микроглии, которая, как предполагается, имеет прямую связь с клиническими симптомами

синдрома Туретта, с иммунной дисрегуляцией, обнаруженной во многих исследованиях [4].

### Кишечная микробиота

В последние годы связь между кишечными микроорганизмами и заболеваниями нервной системы все больше и больше привлекает внимание ученых во всем мире [37, 38]. Кишечная микробиота человека включают в себя бактерии, грибы и вирусы, общим числом от  $10^{13}$  до  $10^{14}$ , а общий вес всего микробиома в кишечнике взрослого человека может достигать 1 килограмма. Генетический материал микробиома содержит в 100 раз больше генов, чем все клетки человеческого организма [39]. Численность и соотношение кишечных микроорганизмов являются динамичными и зависят от многих факторов, таких как питание, место проживания и так далее. Кишечные микроорганизмы могут влиять на активность ферментов и, таким образом, на синтез нейротрансмиттеров. Некоторые продукты жизнедеятельности микробиома могут проникать через ГЭБ, и соответственно влиять на нейрофизиологические процессы в головном мозге. Кроме того, кишечный микробиом регулирует основные звенья иммунного ответа, снижая или повышая секрецию провоспалительных цитокинов. Изменения в микробиоте кишечника, по-видимому, в некоторой степени коррелируют с тяжестью многих неврологических заболеваний, таких как расстройство аутистического спектра, болезнь Паркинсона, депрессия и эпилепсия [40 – 43].

Двусторонняя связь между ЦНС и ЖКТ — ось мозг - кишечник — существует в норме у здорового человека, однако при различных заболеваниях происходит ее дисрегуляция. Нейронная сеть для контроля функций ЖКТ образует иерархическую четырехуровневую интегративную организацию [41, 42].

Первый уровень — это энтеральная нервная система, представленная нейронами мышечно-кишечного (Ауэрбаха) и подслизистого (Мейсснера) сплетений и энтеральными глиальными клетками [46]. Местные рефлексы, такие как мигрирующий двигательный комплекс и перистальтический рефлекс, находятся под контролем энтеральной нервной системы через внутренние первичные афферентные нейроны. Первичные возбуждающие энтеральные двигательные нейроны и интернейроны являются холинергическими. Нейроны, экспрессирующие вазоактивный интестинальный пептид (vasoactive intestinal peptide VIP) и/или оксид азота (NO), вызывают расслабление гладких мышц, а подслизистые VIP-нейроны стимулируют кишечную секрецию [47]. Энтеральные дофаминергические

нейроны, которые могут подавлять кишечную моторику представлены в нервных сплетениях ЖКТ [47]. Дофаминергические нейроны составляют 14–20 % кишечных нейронов верхнего отдела ЖКТ, тогда как в нижнем отделе тонкого кишечника и толстом кишечнике их доля снижается до 1–6 % [47].

Второй уровень – это паравертебральные ганглии, модулирующие многие периферические висцеральные рефлекторные реакции [48].

Третий уровень — это вегетативная нервная система в спинном мозге (источник симпатической (T5-L2) и крестцовой (S2-S4) парасимпатической нервной системы) и ствол мозга с ядром одиночного пути и дорсальным двигательным ядром блуждающего нерва, которые получают и дают начало афферентным и эфферентным волокнам блуждающего нерва соответственно. Влияние дорсального двигательного ядра блуждающего нерва наиболее заметно в верхнем отделе ЖКТ, где холинергические нейроны опосредуют вагальный возбуждающий эффект, а VIP/NO нейроны опосредуют тормозные рефлексы [49].

Четвертый уровень включает высшие мозговые центры. Информация из корковых и подкорковых центров, включая базальные ганглии, направляется вниз к определенным ядрам ствола мозга, откуда контролируются многие функции ЖКТ. Нарушения на каждом уровне этой нейронной сети может повлиять на функционирование ЖКТ [41].

Недавно роль кишечной микробиоты, включая как комменсальные (один из видов симбиоза), так и патогенные организмы, во взаимодействиях оси мозг - кишечник была признана как одна из главных [50]. Влияние кишечной микробиоты на регуляцию оси мозг - кишечник включает иммунологические, нейроэндокринные и прямые нейронные механизмы [51]. Известно, что кишечная микробиота усиливает местное и системное воспаление за счет липополисахаридов патогенных бактерий и синтеза провоспалительных цитокинов. Чрезмерная стимуляция врожденной иммунной системы в результате дисбактериоза кишечника и/или избыточного роста бактерий в тонком кишечнике и повышенной проницаемости кишечника может вызывать системное воспаление и нейровоспаление в ЦНС соответственно [52]. Кроме того, адаптивная иммунная система может быть нарушена бактериальными белками, перекрестно реагирующими с человеческими антигенами по типу антигенной мимикрии. Бактерии кишечника способны синтезировать многочисленные нейротрансмиттеры и нейромодуляторы, такие как  $\gamma$ -аминомасляная кислота (ГАМК), серотонин, дофамин или короткоцепочечные жирные кислоты [52, 54]. Выделение этих нейрохимических веществ также

обеспечивает межклеточную коммуникацию между различными представителями кишечной микробиоты. Поэтому можно даже предположить существование так называемой «микробной органоспецифической нервной системы» [54]. Кроме того, бактерии могут продуцировать нейротоксичные метаболиты, такие как D-молочная кислота и аммиак [53]. Прямая нейронная связь между кишечником и мозгом осуществляется через вагус, поскольку бактерии могут стимулировать афферентные нейроны энтеральной нервной системы [55]. Было показано, что многие эффекты микробиоты кишечника на мозг опосредованы активацией блуждающего нерва [55]. Кроме того, как всем известно бактериальная колонизация кишечника играет важную роль в постнатальном развитии и созревании иммунной, эндокринной и даже нервной систем [56]. На сегодняшний день доказано, что дисфункция оси мозг-кишечник-микробиота связана с расстройствами, такими как депрессия, тревожность, синдром раздраженного кишечника и воспалительное заболевание кишечника, аутизм, болезнь Альцгеймера и БП [51, 55-58].

Osadchiy V. et al., (2019) определил микробиоту кишечника 40 детей с синдромом Туретта и сравнил их со здоровыми детьми. Результаты показали, что относительное обилие семейства Firmicutes в кале пациентов с синдромом Туретта было меньше, чем у здоровых детей; напротив, было выявлено относительное большое количество представителей семейства Proteobacteria. После одного месяца лечения фекальные микробные характеристики двух групп были снова сравнены. Результаты показали, что фекальные микробные характеристики двух групп на этот раз статистически не отличались. Так, исследование проиллюстрировало возможное участие кишечной микробиоты в патогенезе синдрома Туретта и то, что улучшение микробиоты кишечника может иметь корреляцию с улучшением симптомов тика [59].

Takiishi T. et al., (2017) провел более развернутое исследование. Они сравнили фекальные микроорганизмы у 35 детей с синдромом Туретта, которые не получали медикаментозного лечения, с фекальными микроорганизмами здоровых детей. Результаты показали, что по сравнению со здоровыми детьми, у детей с синдромом Туретта, не получавших лечения, было значительно больше *Bacteroides plebeius* и *Ruminococcus lactaris* и меньше *Prevotella stercorea* и *Streptococcus lutetiensis*. Интересно, что среди детей с синдромом Туретта было значительно больше *Ruminococcus lactaris*, чем у детей с хроническим тикозным расстройством, у них был более высокий уровень *Bacteroides plebeius* [60]. Takiishi T. et al. (2017) также проанализировали состав фекальных микроорганизмов у 12 детей с синдромом Туретта, получавших терапию антагонистами дофаминовых рецепторов. Результаты

показали, что не было значительной разницы в фекальных микроорганизмах между этими детьми и детьми с синдромом Туретта и здоровыми детьми, что может указывать на то, что кишечные микроорганизмы детей с синдромом Туретта нормализуются после нейрофармакотерапии.

Еще в одном исследовании было обнаружено, что у детей с синдромом Туретта, не получавших лечения, было значительно больше *Bacteroides plebeius* и *Ruminococcus lactaris*, именно эти микроорганизмы связаны с различными аутоиммунными заболеваниями [61 – 63]. Это говорит о том, что *Ruminococcus lactaris* и его метаболиты могут быть вовлечены в окислительный стресс и способствовать выработке и агрегации воспалительных факторов, приводящих к нейровоспалению [63].

В дополнение к этому, *Strandwitz P. et al.* (2019) обнаружили, что высокий уровень *Klebsiella pneumoniae* (бактерия способная разрушать ГАМК) у детей с синдромом Туретта, показала положительную корреляцию с ухудшением клинической симптоматики, а *Eubacterium spp.*, *Bifidobacterium spp.* и *Akkermansia muciniphila* (бактерии способные к синтезу ГАМК) имели более значимую отрицательную корреляцию [64, 65].

Чтобы проверить связь между микробиотой кишечника и синдромом Туретта, *Li H. et al.* (2022) провели эксперимент на животных [66]. Он использовал 3,3'-иминодипропионитрил (IDPN) для создания моделей мышей с синдромом Туретта (вызывая моторные тики на мордочке или на хвосте и одновременно вокальные тики в виде писка) и проанализировал фекальные микроорганизмы мышей с синдромом Туретта и здоровых мышей. Результаты показали, что у мышей с СТ значительно увеличены представители семейств *Turicibacteraceae* и *Ruminococcaceae* по сравнению со здоровыми мышами.

## Список литературы

1. Yanjie Qi, Yi Zheng, Zhanjiang Li, Lan Xiong. Progress in Genetic Studies of Tourette's Syndrome. *Brain Sci.* 2017;7:134.
2. Tiago V, Frank M, Frank MJ. From Reinforcement Learning Models to Psychiatric and Neurological Disorders *Nat Neurosci.* 2011;14(2):154-162. <https://doi.org/10.1038/nn.2723>
3. Зыков В.П. Тики и синдром Туретта у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(5):116–124. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120051116>
4. Бондаренко Е.С., Зыков В.П., Острейко Т.Я. Особенности нейромедиаторного обмена при синдроме Туретта. *Альманах «Исцеление».* 1997;3:178-179.
5. Tian Y, Gunther JR, Liao IH, Liu D, Ander BP, Stamova BS, Lit L, Jickling GC, Xu H, Zhan X, Sharp FR. GABA- and acetylcholine-related gene expression in blood correlate

- with tic severity and microarray evidence for alternative splicing in Tourette syndrome: a pilot study. *Brain Res.* 2011;1381:228-236. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.01.026>
6. Karagiannidis I, Dehning S, Sandor P, Tarnok Z, Rizzo R, Wolanczyk T, Madruga-Garrido M, Hebebrand J, Nöthen MM, Lehmkuhl G, et al. Support of the histaminergic hypothesis in Tourette Syndrome: Association of the histamine decarboxylase gene in a large sample of families. *J Med Genet.* 2013;50:760-764. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2013-101637>
  7. Rapanelli M. The magnificent two: histamine and the H3 receptor as key modulators of striatal circuitry. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2017;73:36-40. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2016.10.002>
  8. Chou I-C, Tsai C-H, Wan L, Hsu Y-A, Tsai F-J. Association study between Tourette's syndrome and polymorphisms of noradrenergic genes (ADRA2A, ADRA2C). *Psychiatr Genet.* 2007;17:359. <https://doi.org/10.1097/YPG.0b013e3281ac2358>
  9. Xu C, Ozbay F, Wigg K, Shulman R, Tahir E, Yazgan Y, Sandor P, Barr CL. Evaluation of the genes for the adrenergic receptors  $\alpha 2A$  and  $\alpha 1C$  and Gilles de la Tourette Syndrome. *Am J Med Genet.* 2003;119B:54-59. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.20001>
  10. Cavallini MC, Di Bella D, Catalano M, Bellodi L. An association study between 5-HTTLPR polymorphism, COMT polymorphism, and Tourette's syndrome. *Psychiatry Res.* 2000;97:93-100. [https://doi.org/10.1016/s0165-1781\(00\)00220-1](https://doi.org/10.1016/s0165-1781(00)00220-1)
  11. Dehning S, Müller N, Matz J, Bender A, Kerle I, Benninghoff J, Musil R, Spellmann I, Bondy B, Möller H-J, et al. A genetic variant of HTR2C may play a role in the manifestation of Tourette syndrome. *Psychiatr Genet.* 2010;20:35-38. <https://doi.org/10.1097/YPG.0b013e32833511ce>
  12. Moya PR, Wendland JR, Rubenstein LM, Timpano KR, Heiman GA, Tischfield JA, King RA, Andrews AM, Ramamoorthy S, McMahon FJ, et al. Common and rare alleles of the serotonin transporter gene, SLC6A4, associated with Tourette disorder. *Mov Disord.* 2013;28:1263-1270. <https://doi.org/10.1002/mds.25460>
  13. Depienne C, Ciura S, Trouillard O, Bouteiller D, Leitã O E, Nava C, Keren B, Marie Y, Guegan J, Forlani S, Brice A, Anheim M, Agid Y, Krack P, Damier P, Viallet F, Houeto JL, Durif F, Vidailhet M1, Worbe Y1, Roze E, Kabashi E, Hartmann A Association of Rare Genetic Variants in Opioid Receptors with Tourette Syndrome. *Tremor Other Hyperkinet Mov (NY).* 2019;9. <https://doi.org/10.7916/tohm.v0.693>
  14. Патофизиология : учебник : в 2 т. / под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. - 4-е изд., перераб. и доп. - ГЭОТАР-Медиа, 2009. - Т. 1. - 848 с.
  15. Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2015; 14(4):388-405. doi: 10.1016/S1474-4422(15)70016-5.
  16. Есин Р.Г., Сафина Д.Р., Хакимова А.Р., Есин О.Р. Нейровоспаление и невропатология. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021; 121(4):107-112. <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121041107>
  17. Li Y, Wang X, Yang H, Li Y, Gui J, Cui Y. Profiles of Proinflammatory Cytokines and T Cells in Patients With Tourette Syndrome: A Meta-Analysis. *Front Immunol.* 2022 May 26;13:843247. doi: 10.3389/fimmu.2022.843247.
  18. Hoekstra PJ, Dietrich A, Edwards MJ, Elamin I, Martino D. Environmental Factors in Tourette Syndrome. *Neurosci Biobehav Rev* (2013) 37(6):1040–9. doi: 10.1016/j.neubiorev.2012.10.010

19. Swedo SE, Schrag A, Gilbert R, Giovannoni G, Robertson MM, Metcalfe C, et al. Streptococcal Infection, Tourette Syndrome, and OCD: Is There a Connection? PANDAS: Horse or Zebra? *Neurology* (2010) 74(17):1397–8. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d8a638
20. Martino D, Chiarotti F, Buttiglione M, Cardona F, Creti R, Nardocci N, et al. Italian Tourette Syndrome Study G: The Relationship Between Group A Streptococcal Infections and Tourette Syndrome: A Study on a Large Service-Based Cohort. *Dev Med Child Neurol* (2011) 53(10):951–7. doi: 10.1111/j.1469-8749.2011.04018.x
21. Hsu CJ, Wong LC, Lee WT. Immunological Dysfunction in Tourette Syndrome and Related Disorders. *Int J Mol Sci* (2021) 22(2):853. doi: 10.3390/ijms22020853
22. Tsai CS, Yang YH, Huang KY, Lee Y, McIntyre RS, Chen VC. Association of Tic Disorders and Enterovirus Infection: A Nationwide Population-Based Study. *Med (Baltimore)* (2016) 95(15):e3347. doi: 10.1097/MD.0000000000003347
23. Dehning S, Matz J, Riedel M, Kerle IA, Muller N. Symptom Exacerbation in Tourette Syndrome Due to Bacterial Reinfection. *J Clin Psychiatry* (2009) 70(11):1606. doi: 10.4088/JCP.08104321whi
24. Lenington JB, Coppola G, Kataoka-Sasaki Y, Fernandez TV, Palejev D, Li Y, et al. Transcriptome Analysis of the Human Striatum in Tourette Syndrome.. *Biological Psychiatry* (2016) 79(5):372–82.
25. Chen AQ, Fang Z, Chen XL, Yang S, Zhou YF, Mao L, et al. Microglia-Derived TNF-Alpha Mediates Endothelial Necroptosis Aggravating Blood Brain-Barrier Disruption After Ischemic Stroke. *Cell Death Dis* (2019) 10(7):1–8. doi: 10.1038/s41419-019-1716-9
26. Fujihara K, Bennett JL, de Seze J, Haramura M, Kleiter I, Weinschenker BG, et al. Interleukin-6 in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Pathophysiology. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* (2020) 7(5):e841. doi: 10.1212/NXI.0000000000000841
27. Sonar SA, Shaikh S, Joshi N, Atre AN, Lal G. IFN-Gamma Promotes Transendothelial Migration of CD4(+) T Cells Across the Blood-Brain Barrier. *Immunol Cell Biol* (2017) 95(9):843–53. doi: 10.1038/icb.2017.56
28. Banks WA, Erickson MA. The Blood-Brain Barrier and Immune Function and Dysfunction. *Neurobiol Dis* (2010) 37(1):26–32. doi: 10.1016/j.nbd.2009.07.031
29. Ma X, Yan W, Zheng H, Du Q, Zhang L, Ban Y, et al. Regulation of IL-10 and IL-12 Production and Function in Macrophages and Dendritic Cells. *F1000Res* (2015) 4:F1000 Faculty Rev-1465. doi: 10.12688/f1000research.7010.1
30. Kaji R, Kiyoshima-Shibata J, Tsujibe S, Nanno M, Shida K. Short Communication: Probiotic Induction of Interleukin-10 and Interleukin-12 Production by Macrophages is Modulated by Co-Stimulation With Microbial Components. *J Dairy Sci* (2018) 101(4):2838–41. doi: 10.3168/jds.2017-13868

31. Huang CY, Yu LC. Distinct Patterns of Interleukin-12/23 and Tumor Necrosis Factor Alpha Synthesis by Activated Macrophages are Modulated by Glucose and Colon Cancer Metabolites. *Chin J Physiol* (2020) 63(1):7–14.
32. Leckman JF, Katsovich L, Kawikova I, Lin H, Zhang H, Kronig H, et al. Increased Serum Levels of Interleukin-12 and Tumor Necrosis Factor-Alpha in Tourette's Syndrome. *Biol Psychiatry* (2005) 57(6):667–73. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.12.004
33. Frick L, Pittenger C. Microglial Dysregulation in OCD, Tourette Syndrome, and PANDAS. *J Immunol Res* (2016) 2016:8606057. doi: 10.1155/2016/8606057
34. Lenington JB, Coppola G, Kataoka-Sasaki Y, Fernandez TV, Palejev D, Li Y, et al. Transcriptome Analysis of the Human Striatum in Tourette Syndrome. *Biol Psychiatry* (2016) 79(5):372–82. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.07.018
35. Riazi K, Galic MA, Kuzmiski JB, Ho W, Sharkey KA, Pittman QJ. Microglial Activation and TNFalpha Production Mediate Altered CNS Excitability Following Peripheral Inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA* (2008) 105(44):17151–6. doi: 10.1073/pnas.0806682105
36. Matz J, Krause DL, Dehning S, Riedel M, Gruber R, Schwarz MJ, et al. Altered Monocyte Activation Markers in Tourette's Syndrome: A Case-Control Study. *BMC Psychiatry* (2012) 12:29. doi: 10.1186/1471-244X-12-29
37. Zhang Y, Zeng Y, Nie X. Research progress of the application of fecal microbiota transplantation in pediatric diseases. *Chin J Appl Clin Pediatr*. 2022;37:311–314.
38. Vendrik KE, Ooijsaar RE, de Jong PR, Laman JD, van Oosten BW, van Hilten JJ, et al. Fecal microbiota transplantation in neurological disorders. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:98. doi: 10.3389/fcimb.2020.00098.
39. Jang SH, Woo YS, Lee SY, Bahk WM. The brain-gut-microbiome axis in psychiatry. *Int J Mol Sci*. 2020;21:7122. doi: 10.3390/ijms21197122.
40. Saurman V, Margolis KG, Luna RA. Autism spectrum disorder as a brain-gut-microbiome axis disorder. *Dig Dis Sci*. 2020;65:818–828. doi: 10.1007/s10620-020-06133-5.
41. Mulak A, Bonaz B. Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease. *World J Gastroenterol*. 2015;21:10609–10620. doi: 10.3748/wjg.v21.i37.10609.
42. Liang S, Wu X, Hu X, Wang T, Jin F. Recognizing depression from the microbiota-gut-brain axis. *Int J Mol Sci*. 2018;19:1592. doi: 10.3390/ijms19061592.
43. Socała K, Doboszevska U, Szopa A, Serefko A, Włodarczyk M, Zielińska A, et al. The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders. *Pharmacol Res*. 2021;172 doi: 10.1016/j.phrs.2021.105840.
44. Aziz Q, Thompson DG. Brain-gut axis in health and disease. *Gastroenterology*. 1998;114:559–578. doi: 10.1016/s0016-5085(98)70540-2.
45. Mulak A, Bonaz B. Irritable bowel syndrome: a model of the brain-gut interactions. *Med Sci Monit*. 2004;10:RA55–RA62.
46. Schemann M, Neunlist M. The human enteric nervous system. *Neurogastroenterol Motil*. 2004;16 Suppl 1:55–59. doi: 10.1111/j.1743-3150.2004.00476.x.
47. Anlauf M, Schäfer MK, Eiden L, Weihe E. Chemical coding of the human gastrointestinal nervous system: cholinergic, VIPergic, and catecholaminergic phenotypes. *J Comp Neurol*. 2003;459:90–111. doi: 10.1002/cne.10599.

48. Szurszewski JH. Physiology of mammalian prevertebral ganglia. *Annu Rev Physiol.* 1981;43:53–68. doi: 10.1146/annurev.ph.43.030181.000413.
49. Chang HY, Mashimo H, Goyal RK. Musings on the wanderer: what's new in our understanding of vago-vagal reflex? IV. Current concepts of vagal efferent projections to the gut. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2003;284:G357–G366. doi: 10.1152/ajpgi.00478.2002
50. Grenham S, Clarke G, Cryan JF, Dinan TG. Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front Physiol.* 2011;2:94. doi: 10.3389/fphys.2011.00094.
51. Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota. *J Clin Invest.* 2015;125:926–938. doi: 10.1172/JCI76304.
52. Galland L. The gut microbiome and the brain. *J Med Food.* 2014;17:1261–1272. doi: 10.1089/jmf.2014.7000.
53. Lyte M. Microbial endocrinology: Host-microbiota neuroendocrine interactions influencing brain and behavior. *Gut Microbes.* 2014;5:381–389. doi: 10.4161/gmic.28682.
54. Forsythe P, Bienenstock J, Kunze WA. Vagal pathways for microbiome-brain-gut axis communication. *Adv Exp Med Biol.* 2014;817:115–133. doi: 10.1007/978-1-4939-0897-4\_5.
55. Borre YE, O'Keeffe GW, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends Mol Med.* 2014;20:509–518. doi: 10.1016/j.molmed.2014.05.002.
56. Dinan TG, Cryan JF. Melancholic microbes: a link between gut microbiota and depression? *Neurogastroenterol Motil.* 2013;25:713–719. doi: 10.1111/nmo.12198.
57. Bonaz BL, Bernstein CN. Brain-gut interactions in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2013;144:36–49. doi: 10.1053/j.gastro.2012.10.003.
58. Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, Sharon G, Hyde ER, McCue T, Codelli JA, Chow J, Reisman SE, Petrosino JF, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell.* 2013;155:1451–1463. doi: 10.1016/j.cell.2013.11.024.
59. Osadchiy V, Martin CR, Mayer EA. The gut-brain axis and the microbiome: mechanisms and clinical implications. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17:322–332. doi: 10.1016/j.cgh.2018.10.002.
60. Takiishi T, Fenero CI, Câmara NO. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. *Tissue Barriers.* 2017;5 doi: 10.1080/21688370.2017.1373208.
61. Zhang X, Zhang D, Jia H, Feng Q, Wang D, Liang D, et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat Med.* 2015;21:895–905. doi: 10.1038/nm.3914.
62. Mondot S, Lepage P, Seksik P, Allez M, Tréton X, Bouhnik Y, et al. Structural robustness of the gut mucosal microbiota is associated with Crohn's disease remission after surgery. *Gut.* 2016;65:954–962. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309184.
63. Hynönen U, Rasinkangas P, Satokari R, Paulin L, de Vos WM, Pietilä TE, et al. Isolation and whole genome sequencing of a Ruminococcus-like bacterium, associated with irritable bowel syndrome. *Anaerobe.* 2016;39:60–67. doi: 10.1016/j.anaerobe.2016.03.001.

64. Strandwitz P, Kim KH, Terekhova D, Liu JK, Sharma A, Levering J, et al. GABA-modulating bacteria of the human gut microbiota. *Nat Microbiol.* 2019;4:396–403. doi: 10.1038/s41564-018-0307-3.
65. Yunes RA, Poluektova EU, Dyachkova MS, Klimina KM, Kovtun AS, Averina OV, et al. GABA production and structure of gadB/gadC genes in *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains from human microbiota. *Anaerobe.* 2016;42:197–204. doi: 10.1016/j.anaerobe.2016.10.011.
66. Li H, Wang Y, Zhao C, Liu J, Zhang L, Li A. Fecal transplantation can alleviate tic severity in a Tourette syndrome mouse model by modulating intestinal flora and promoting serotonin secretion. *Chin Med J (Engl)* 2022;135:707–713. doi: 10.1097/CM9.0000000000001885.

## **2.4. Морфометрические характеристики церебральных структур**

Несмотря на доказанные генетические, перинатальные и иммунологические компоненты патогенеза тикозных гиперкинезов, на сегодняшний день нет четкого понимания этиопатогенетических механизмов возникновения и развития заболевания. В последние годы все более детально изучаются функциональные и структурные изменения характерные для синдрома Жилия де ля Туретта, затрагивающие множество корковых и подкорковых структур, в частности базальные ганглии. Согласованная деятельность кортико-стриато-таламо-кортикальный путей координирует в основном сложные двигательные акты, кроме того, эти же пути интегрированы в регуляцию эмоциональных и когнитивных функций [1, 2]. Однако все еще отсутствует исчерпывающая нейробиологическая модель, способная объяснить нейрональную динамику, лежащую в основе проявления или подавления тиков. Исходя из этой потребности, цель, которую мы поставили перед собой в этой работе, состоит в научном анализе основных имеющихся в настоящее время доказательств структурных и функциональных аномалий в структурах мозга, вовлеченных в синдроме Туретта, и сравнении их с нормальным нейронным функционированием для более полного представления патогномоничных нейробиологических изменений синдрома Туретта.

**Нейроанатомические и функциональные особенности  
при синдроме Туретта [42]**

Нейроанатомические области	Среднестатистический здоровый человек	Человек с синдромом Туретта
Базальные ганглии	Набор ядер и моноаминергических нервных цепей, принадлежащих областям базального переднего мозга и среднего мозга, в основном участвующих в управлении и планировании произвольных движений. В целом эти структуры действуют путем интеграции двигательных и/или когнитивных входов, поступающих из коры, проецируемых в полосатое тело, а затем передаваемых в таламус, из которого они возвращаются обратно в кору для планирования, намерения и/или выполнения выходного ответа.	Наличие распространенных морфологических и функциональных изменений, наиболее очевидных в хвостатом ядре полосатого тела и скорлупе, связанных с дисфункцией ГАМК-ергических сетей, что приводит к избыточному высвобождению дофамина, ответственного за возникновение двигательного тика. Однако, что касается вокальных тиков, то структура, наиболее затронутая объемными изменениями, — это прилежащее ядро, что опять же можно объяснить дисфункциями кортико-субкортикальных ГАМК-ергических цепей.
Таламус	Парная структура серого вещества, состоящая примерно из 60 ядер, расположенная в дорсальной части промежуточного мозга, глубоко в коре головного мозга. Она действует как «центральный узел мозга», передавая и интегрируя импульсы между высшими центрами мозга и периферией и выполняя несколько важных функций, таких как сенсорная и моторная обработка, познание,	Специфическая гиперактивация таламуса обычно обнаруживается во время добровольного подавления симптомов тика, независимо от изменений активности базальных ганглиев, но коррелирует с ними. Однако, хотя морфоструктурные аномалии, влияющие на таламус, документированы, они, по-видимому, различаются (увеличиваются или

	внимание, память, речь и эмоции.	уменьшаются в объемах) в зависимости от типа пациента, тяжести симптомов, проводимого лечения и наличия или отсутствия сопутствующих заболеваний.
<i>Префронтальная кора</i>	Расположенная спереди от лобной доли, префронтальная кора — одна из последних развивающихся областей коры (неокортекса) — играет ключевую роль в исполнительной функции, организуя вместе с другими областями, с которыми она реципрочно связана, сложную симфонию двигательных, когнитивных и эмоциональных функций.	У больных с синдромом Туретта, как взрослых, так и несовершеннолетних, наблюдается увеличение размеров дорсальной префронтальной и теменно-затылочной областей, более выраженное у мальчиков, а также уменьшение объема нижне-затылочной и премоторной областей, более выраженное у девочек и у взрослых обоих полов.
Мозжечок	Расположен в задней черепной ямке позади моста и продолговатого мозга, отделен от них четвертым желудочком. Он разделен на два полушария (левое и правое) и три доли (переднюю, заднюю и клочково-узелковую). Он отвечает за работу с двигательным обучением, координацией и точностью двигательных функций, но также играет роль в когнитивных, эмоциональных, языковых и зрительно-пространственных функциях благодаря связям с лобной, височной, теменной корой и паралимбическими областями.	Структурные исследования визуализации выявили изменения мозжечка у пациентов с синдромом Туретта, с различиями, связанными с наличием или отсутствием сопутствующих заболеваний. При синдроме Туретта, связанном с ОКР, СДВГ или РАС, обнаруживается гипотрофия мозжечковой доли, субрегиона «Crus I»; в то время как при синдроме Туретта без других связанных состояний наблюдается уменьшение на уровне субрегиона «VIIIa».
Моторная кора	Играет фундаментальную роль в различных функциях, связанных с восприятием, вниманием и	У пациентов с синдромом Туретта наблюдается нейромедиаторный дисбаланс связей в

	пространственным восприятием. В целом, эти корковые области работают вместе, чтобы организовать произвольные движения, интегрировать сенсорную информацию и поддерживать пространственное восприятие.	моторной коре, напрямую коррелирующий с выраженностью проявляющихся симптомов: чем больше выраженность синдрома, тем значительнее дисбаланс.
Задняя поясная кора	Каудальная часть поясной извилины. Будучи неотъемлемой частью «контура Папеза», она играет важную роль в консолидации памяти и припоминании, а также в ассоциативном обучении, регуляции социального поведения и некоторых высших когнитивных процессах.	У пациентов с синдромом Туретта обнаруживается увеличение толщины, связанное с общим уменьшением объема окружающего белого вещества. В то время как исследования rsfMRI выявили аномалии в функциональных связях поясной коры с globus pallidus internus, коррелирующие с конкретной тяжестью и сложностью тиков.

*Примечание: СТ – синдром Туретта, СДВГ – синдром дефицита внимания и гиперактивности, РАС – расстройство аутистического спектра, ОКР – обсессивно-компульсивное расстройство.*

Базальные ганглии относятся к моноаминергическим ядрам в основном участвующих в управлении и планировании произвольных движений. К ним относятся:

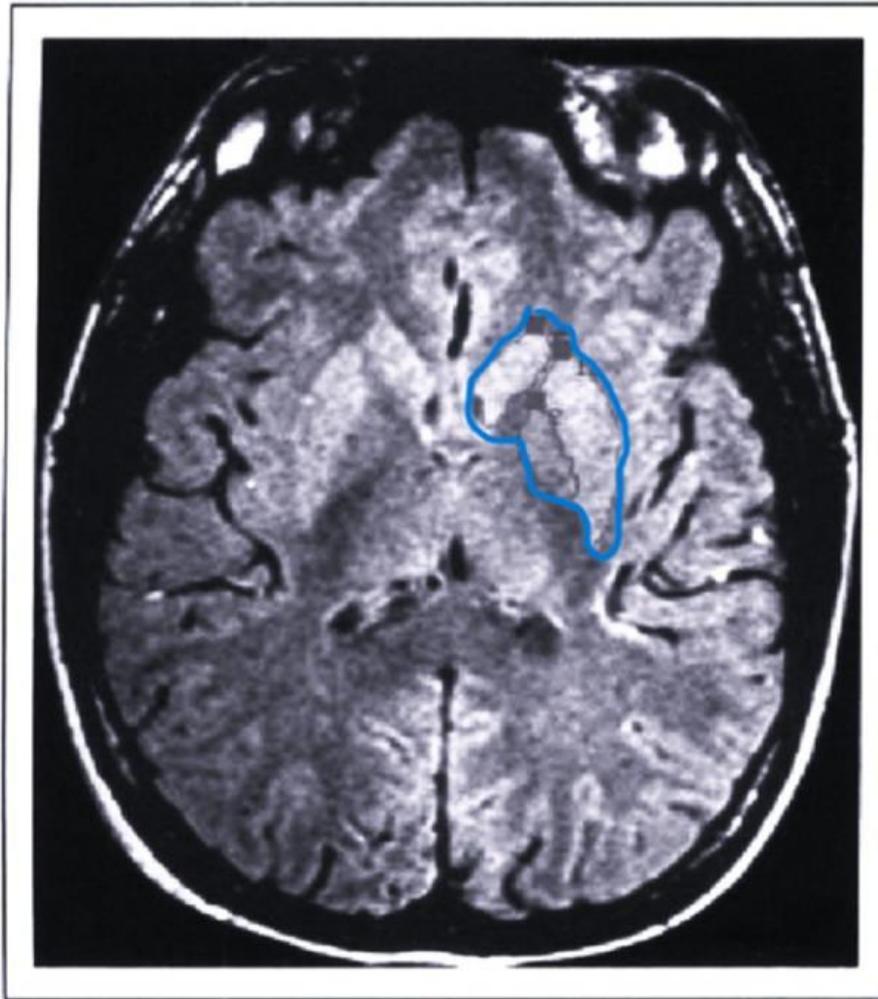
- 1) полосатое тело (в свою очередь, состоящее из ядер: хвостатого, скорлупы, которые вместе образуют чечевицеобразное ядро, и прилежащего ядра);
- 2) бледный шар, разделенный на внешнюю (латеральную) часть и внутреннюю (медиальную) части;
- 3) субталамическое ядро, таламус и черная субстанция.

Эти структуры, как целое, действуют путем интеграции двигательных и/или когнитивных входов из коры и проецируются в полосатое тело, которое, в свою очередь, передает их в таламус, отсюда информация снова возвращается в кору,

где происходит планирование и выполнение двигательного акта. В период новорожденности, до полного развития корковых представительств, базальные ганглии являются высшими центрами движений. Существует много научных доказательств, которые демонстрируют участие базальных ганглиев в патогенезе синдрома Туретта. В большинстве исследований у пациентов с синдромом Туретта было обнаружено снижение функционирования и уменьшение объема этих областей, все это приводило к дисфункции стриарных ГАМК-ергических нейронных сетей что, в свою очередь, приводит к чрезмерному высвобождению дофамина, из-за которого происходят тиковые гиперкинезы [3].

Последующие исследования с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии, выявили у пациентов с синдромом Туретта морфологические изменения, затрагивающие, в хвостатое ядро полосатое тело, объемы которых обратно коррелировали с тяжестью тиков, проявляющихся в раннем и взрослом возрасте [4]. Так, Peterson V.S. и соавт. (2003 год) задокументировали уменьшение объема базальных ганглиев в когорте, состоящей из более чем 150 пациентов, как взрослых, так и детей, с синдромом Туретта [5]. У детей наблюдалось уменьшение объема хвостатого ядра, в то время как у взрослых пациентов морфологические изменения были более распространенными, затрагивая не только хвостатое ядро, но и почти все структуры базальных ганглиев.

Интересные результаты касаются специфических вокальных тиков характерных для синдрома Туретта таких как, например, постоянное покашливание, хрюканье, ругань (копролалия), повторение терминов и звуков (эхолалия), несмотря на отсутствие определенных данных относительно механизмов и сетей, участвующих в их излучении, предполагается центральная роль прилежащего ядра и волокон, которые связывают его с лимбической системой, на животных моделях с участием приматов была продемонстрирована центральная роль прилежащего ядра [6].



*Рис. 27. Двумерное аксиальное МРТ-изображение с пространственной идентификацией базальных ганглиев, обозначенных синей контурной линией [42]*

Экспериментально, путем гиперстимуляции прилежащего ядра посредством микроинъекций бикакуллина - антагониста ГАМК, исследователи вызвали сложные повторяющиеся вокализации, что, в очередной раз, подтверждает гипотезу о ГАМК-ергических дефиците при синдроме Туретта.

### Таламус

Парная структура, расположенная билатерально по краям третьего желудочка, которая представляет собой «центр сбора и сортировки» для восходящей и нисходящей чувствительной и двигательной информации. Исследования, проведенные с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии [7] выявили специфическую гиперактивацию таламуса во время произвольного подавления симптомов тика, что предполагает необходимость

согласованного действия таламуса с другими структурами базальных ганглиев для ингибирования тика. Кроме того, многочисленные исследования показывают, что тяжесть симптомов синдрома Туретта более тесно коррелирует с большей активностью таламических и подкорковых областей по сравнению с корковыми представительствами, что подчеркивает центральное место подкорковых структур в развитии тиковых гиперкинезов [7]. Другое исследование показало, что повреждения таламуса любой этиологии усиливает тики [8]. Эти и другие результаты привели к гипотезе о том, что нарушение регуляции таламо-кортикальной активности может быть ключевой причиной симптоматического проявления тиковых синдромов. Что касается морфометрических характеристик таламуса при синдроме Туретта, в литературе имеются неоднозначные, противоречивые результаты. Например, одно исследование показало увеличение размера левого таламуса в выборке из 18 подростков мужского пола с синдромом Туретта, при этом пациенты никогда не получали фармакологического лечения [9]. Другое исследование, объединившее 15 взрослых пациентов с синдромом Туретта, не продемонстрировало никаких отклонений размеров таламуса [10]. И, наконец, третья работа, выявила уменьшение объемов таламуса у детей с синдромом Туретта, ранее не получавших фармакотерапию. Более поздние на большей выборке пациентов с синдромом Туретта под руководством Miller A.M., (2010) продемонстрировало увеличение размеров таламуса, особенно слева [11]. Однако следует сказать, что различные клинические варианты тиковых гиперкинезов и фармакотерапия в анамнезе, а также возраст, пол и размер выборки, в проанализированных работах, вместе со значительными различиями в используемых методах обработки изображений не позволяют адекватно объяснить и интерпретировать расхождения между полученными результатами, что указывает на необходимость более глубоких и методически продуманных исследований в дальнейшем.

### Префронтальная кора

Большинство исследований, доступных в литературе на сегодняшний день, выявили наличие различных объемных изменений в лобно-кортикальных областях у пациентов с синдромом Туретта. В частности, наблюдалось увеличение размера дорсальной префронтальной и теменно-затылочной областей как у взрослых, так и у детей (более выраженное у мальчиков), и, напротив, уменьшение нижних затылочных и премоторных областей (более выраженное у девочек и взрослых обоих полов) [12]. Считается, что эти различия, коррелирующие с полом и возрастом пациентов, объясняются

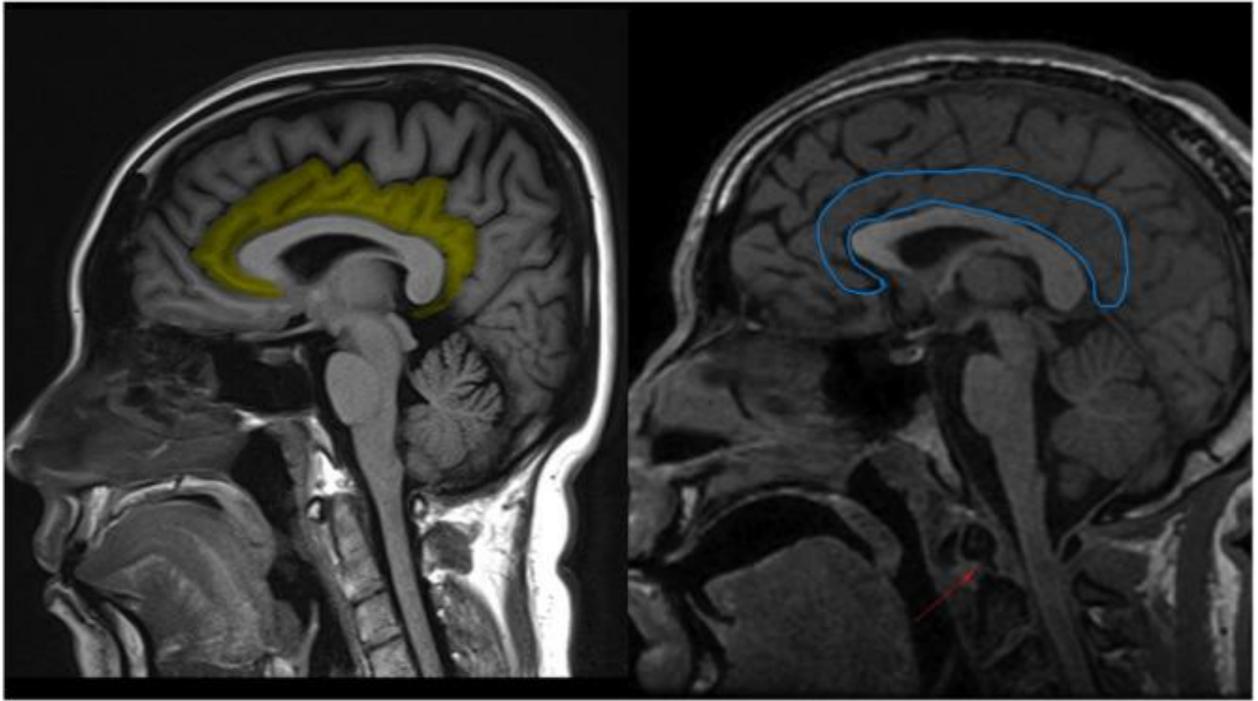
различными факторами, включая стадии развития мозга, действие половых гормонов, тяжесть симптомов, пластические изменения, зависящие от долгосрочной активности (предположительно адаптивного или компенсаторного характера), возникающие в результате сохранения тиков даже во взрослом возрасте [13]. Кроме того, поскольку более низкие орбито-фронтальные и теменно-затылочные объемы часто связаны с более серьезными симптоматическими проявлениями синдрома Туретта, наиболее распространенной гипотезой является то, что пациенты, у которых наблюдается снижение активности этих областей, также имеют меньшую способность контролировать свои эмоции. В соответствии с этим, многочисленные доклинические и клинические исследования предполагают, что орбито-фронтальная кора может играть важную роль, особенно в ингибирующем контроле тиков [14, 15]. В поддержку этой теории также есть наблюдение, что, когда пациенты с синдромом Туретта намеренно подавляют выбросы тиков, активируется префронтальная кора, что обычно сопровождается одновременным снижением активности базальных ганглиев [16].

### Поясная извилина

Расположена над мозолистым телом, ее можно разделить на три основные части: переднюю, срединную и заднюю. Каждая из этих частей имеет особую цитоархитектонику и специфические связи с другими областями мозга, что объясняет их соответствующие специфические функции.

Передняя часть устанавливает многочисленные взаимосвязи с лобной корой и префронтальной корой, различными лимбическими структурами, предполагая, среди своих многочисленных функций, передняя часть играет важную роль в эмоциональной окраске речи и движений, а также инициации и мотивации целевого поведения [17, 26].

Средняя часть связана с дорсолатеральной префронтальной корой, моторной корой, теменной корой и спинным мозгом и участвует в механизмах принятия решений, формировании топокинетической памяти и произвольном контроле движений [26].



*Рис. 28. Поясная извилина у здорового человека (слева) и у пациента с синдромом Туретта (справа) [42]*

Задняя часть взаимодействует с теменной и височной долями, гиппокампом и энторинальной корой, а также передним таламическим ядром; следовательно, она участвует в управлении и обработке памяти и пространственной ориентации, ассоциативного обучения, движения и сенсомоторных стимулов [17]. Исследования у пациентов с синдромом Туретта, проведенные с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии, показали уменьшение передней и средней частей, и, напротив, увеличение толщины в задней части поясной извилины [18]. Предполагается, что эти изменения могут отражать недостаточное ингибирование локальной нейронной передачи стриарными ГАМК-ергическими нейротрансмиттерами, гипотеза также подтверждается аналогичными исследованиями с использованием магнитно-резонансной спектроскопии [19] и позитронно-эмиссионной томографии [20].

### Мозжечок

Традиционно ассоциируется с поструральной устойчивостью и запрограммированными двигательными функциями. Повреждения в этой области (особенно в передней доле) действительно могут приводить к изменениям во временной и пространственной координации движений, гипотонии, поструральной неустойчивости, нарушениям двигательного

обучения. Однако в последние годы различные исследования раскрывают его важность также в отношении высших когнитивных способностей и поведения [26]. Были обнаружены некоторые нейронные пути, например, кортико-пункто-мозжечковый путь и мозжечково-таламо-кортикальный путь, которые связывают мозжечок с лобной, височной и теменной корой и с паралимбическими областями, что предполагает его участие в когнитивных, эмоциональных, языковых и даже визуально-пространственных функциях [21]. Так, недавние исследования демонстрируют участие мозжечка также в генезе тиков, особенно в отношении СТ [22]. Действительно, было замечено, что увеличение стриарного дофамина, вызванное дисфункцией ГАМК-ергических сетей в базальных ганглиях, приводящее к очаговому аномальному возбуждению в полосатом теле, может также влиять на мозжечковую активность, запуская механизм отрицательной обратной связи — от мозжечка к базальным ганглиям — что ведет к растормаживанию нисходящих двигательных путей, что и является основой возникновения тиков [22, 26]. Кроме того, нейровизуализационные исследования показали изменения в сером веществе мозжечка у пациентов с синдромом Туретта. Примечательно, что у пациентов с синдромом Туретта в сочетании с синдромом дефицита внимания и гиперактивности или расстройством аутистического спектра, наблюдалась гипотрофия мозжечковой дольки, а именно субрегиона « Crus I » (область связанная с когнитивными функциями) [23]; в то время как у пациентов с изолированным синдромом Туретта была продемонстрирована гипотрофия серого вещества на уровне субрегиона « VIIIa » (в основном связанного с сенсомоторной обработкой) [24], что указывает на необходимость более глубокого изучения нейроанатомических характеристик и потенциального вклада мозжечка в симптоматику и патофизиологию синдрома Туретта и других тиковых расстройств.

Таким образом, нейровизуализационные исследования выявили структурные и функциональные аномалии в различных областях мозга, включая базальные ганглии, таламус, поясную извилину и мозжечок. Эти результаты свидетельствуют о том, что кортико-стриато-таламо-кортикальный путь, который отвечает за управление привычным двигательным поведением, играет решающую роль в возникновении тиков [25]. Однако конкретные механизмы, лежащие в основе этих дисфункций, остаются до сих пор не изученными. Гетерогенность популяции пациентов, различная тяжесть и выраженность симптомов, наличие сопутствующих заболеваний и различные стратегии фармакотерапии, которым следуют пациенты, затрудняют возможность сделать окончательные выводы о патофизиологии этих расстройств и их нейроанатомических коррелятах [26].

Будущие исследования должны быть сосредоточены на четко определенных выборках пациентов и использовать строгие критерии включения и исключения. Лонгитудинальные исследования, которые отслеживают одних и тех же пациентов с детства до зрелого возраста, могут предоставить ценную информацию о развитии и симптоматической эволюции и трансформации этих расстройств и их нейроанатомических изменений с течением времени. Кроме того, более глубокое понимание характеристик предвестниковых импульсов и механизмов, лежащих в основе тикового торможения, может пролить свет на нейробиологические механизмы данных явлений. Полученные знания потенциально могут привести к разработке более высокоэффективных методов диагностики и лечения синдрома Туретта и других тиковых расстройств.

### Список литературы

1. Lamanna J, Ferro M, Spadini S, Racchetti G, Malgaroli A. The dysfunctional mechanisms throwing tics: structural and functional changes in Tourette syndrome. *Behav Sci.* 2023;13:668. 10.3390/bs13080668
1. Naro A, Billeri L, Colucci VP, et al. Brain functional connectivity in chronic tic disorders and Gilles de La Tourette syndrome. *Prog Neurobiol.* 2020;194:101884. 10.1016/j.pneurobio.2020.101884
2. Worbe Y, Marrakchi-Kacem L, Lecomte S, et al. Altered structural connectivity of cortico-striato-pallido-thalamic networks in Gilles de la Tourette syndrome. *Brain.* 2015;138(Pt 2):472-482. 10.1093/brain/awu311
3. Bloch MH, Leckman JF, Zhu H, Peterson BS. Caudate volumes in childhood predict symptom severity in adults with tourette syndrome. *Neurology.* 2005;65:1253-1258. 10.1212/01.wnl.0000180957.98702.69
4. Peterson BS, Thomas P, Kane MJ, et al. Basal ganglia volumes in patients with gilles de la Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60(4):415-424. 10.1001/archpsyc.60.4.415
5. McCairn KW, Nagai Y, Hori Y, et al. A primary role for nucleus accumbens and related limbic network in vocal tics. *Neuron.* 2016;89(2):300-307. 10.1016/j.neuron.2015.12.025
6. McCairn KW, Nagai Y, Hori Y, et al. A primary role for nucleus accumbens and related limbic network in vocal tics. *Neuron.* 2016;89(2):300-307. 10.1016/j.neuron.2015.12.025
7. Peterson BS, Bronen RA, Duncan CC. Three cases of symptom change in Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder associated with paediatric cerebral malignancies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996;61(5):497-505. 10.1136/jnnp.61.5.497
8. Lee JS, Yoo SS, Cho SY, Ock SM, Lim MK, Panych LP. Abnormal thalamic volume in treatment-naïve boys with Tourette syndrome. *Acta Psychiatr Scand.* 2006;113(1):64-67. 10.1111/j.1600-0447.2005.00666.x
9. Wang L, Lee DY, Bailey E, et al. Validity of large-deformation high dimensional brain mapping of the basal ganglia in adults with Tourette syndrome. *Psychiatry Res Neuroimag.* 2007;154(2):181-190. 10.1016/j.psychresns.2006.08.006

10. Miller AM, Bansal R, Hao X, et al. Enlargement of thalamic nuclei in Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(9):955-964. 10.1001/archgenpsychiatry.2010.102
11. Peterson BS, Staib L, Scahill L, et al. Regional brain and ventricular volumes in Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(5):427-440. 10.1001/archpsyc.58.5.427
12. Peterson B, Leckman J, Scahill L, et al. Steroid hormones and CNS sexual dimorphisms modulate symptom expression in tourette's syndrome. *Psychoneuroendocrinology*. 1992;17(6):553-563. 10.1016/0306-4530(92)90015-Y
13. Müller-Vahl KR, Grosskreutz J, Prell T, Kaufmann J, Bodammer N, Peschel T. Tics are caused by alterations in prefrontal areas, thalamus and putamen, while changes in the cingulate gyrus reflect secondary compensatory mechanisms. *BMC Neurosci*. 2014;15:6. 10.1186/1471-2202-15-6
14. Ramkiran S, Veselinović T, Dammers J, et al. How brain networks tic: predicting tic severity through rs-fMRI dynamics in Tourette syndrome. *Hum Brain Mapp*. 2023;44(11):4225-4238. 10.1002/hbm.26341
15. Ganos C, Kühn S, Kahl U, et al. Action inhibition in Tourette syndrome. *Mov Disorders*. 2014;29(12):1532-1538. 10.1002/mds.25944
16. Vogt BA. Cingulate cortex in the three limbic subsystems. *Handb Clin Neurol*. 2019;166(3):39-51. 10.1016/B978-0-444-64196-0.00003-0
17. O'Neill J, Piacentini JC, Peterson BS. Cingulate role in Tourette syndrome. *Handb Clin Neurol*. 2019;166:165-221. 10.1016/B978-0-444-64196-0.00011-X
18. Dowdle LT, Brown TR, George MS, Hanlon CA. Single pulse TMS to the DLPFC, compared to a matched sham control, induces a direct, causal increase in caudate, cingulate, and thalamic BOLD signal. *Brain Stimul*. 2018;11(4):789-796. 10.1016/j.brs.2018.02.014
19. Braun A. The functional neuroanatomy of tourette's syndrome: an FDG-PET study. II: relationships between regional cerebral metabolism and associated behavioral and cognitive features of the illness. *Neuropsychopharmacology*. 1995;13(2):151-168. 10.1016/0893-133X(95)00052-F
20. Wagner MJ, Luo L. Neocortex-cerebellum circuits for cognitive processing. *Trends Neurosci*. 2020;43(1):42-54. 10.1016/j.tins.2019.11.002
21. D'Urso G, Toscano E, Sanges V, et al. Cerebellar transcranial direct current stimulation in children with autism spectrum disorder: a pilot study on efficacy, feasibility, safety, and unexpected outcomes in tic disorder and epilepsy. *J Clin Med*. 2021;11(1):143. 10.3390/jcm11010143
22. Sigurdsson HP, Jackson SR, Jolley L, Mitchell E, Jackson GM. Alterations in cerebellar grey matter structure and covariance networks in young people with Tourette syndrome. *Cortex*. 2020;126:1-15. 10.1016/j.cortex.2019.12.022
23. Tobe RH, Bansal R, Xu D, et al. Cerebellar morphology in Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Ann Neurol*. 2010;67(4):479-487. 10.1002/ana.21918
24. Perrotta G. Maladaptive stress: theoretical, neurobiological and clinical profiles. *Arch Depress Anxiety*. 2021;7(1):1-7. 10.17352/2455-5460.000057
25. Liberati AS, Perrotta G. Neuroanatomical and functional correlates in tic disorders and Tourette's syndrome: A narrative review. *Ibrain*. 2024;10(4):439-449. Published 2024 Sep 14. doi:10.1002/ibra.12177

## 2.5. Клиническая феноменология

**Тик** (фр. *tic* «подёргивание мускулов; тик») — внезапное, стереотипное кратковременное произвольное элементарное движение, внешне напоминающее рефлекторное или целенаправленное. Тиковые гиперкинезы являются самым распространенным экстрапирамидным неврологическим заболеванием детского возраста и достигают по разным оценкам до 20% [1].

Тики дебютируют у детей в возрасте от 3 до 7 лет, экспрессия симптомов наблюдается с 8 до 12 лет с максимальным обострением симптомов в 10—11 лет, именно в этот возрастной период происходит наибольшая диагностика синдрома Туретта [3].

В случае синдрома Туретта клиническая картина (рис. ) включает в себя облигатные симптомы, такие как моторные и вокальные тики, и факультативные симптомы такие как: эхолалия, копрофеномены и предвестниковые феномены. Кроме того, синдрома Туретта в 80% случаев имеет коморбидный фон в виде СДВГ, ОКР, эпилепсии РАС, тревожных и вегетативных расстройств [2, 5].

В дебюте заболевания у большинства детей наблюдаются локальные моторные тики: моргание, зажмуривание, заведение взора, наклоны и повороты головы. Простые вокальные тики подкашливания и шмыганья носом до 20% случаев могут быть первыми симптомами, которые не воспринимаются родителями как навязчивые движения, и в ряде случаев месяцами дети проходят лечение у аллергологов и педиатров. У большинства больных вокальные тики присоединяются к моторным тикам в стадии экспрессии (от лат. *expressio* — выражение, выразительность) симптомов.

К сложным вокальным тикам относятся копролалия, палилалия, эхолалия, в наших наблюдениях они отмечены в 6% случаев и характерны только для синдрома Туретта. Тяжесть тиков определяется подсчетом гиперкинезов за 20 мин врачом на приеме или родителями в домашней обстановке, объективная картина складывается из 3 подсчетов за 1 неделю. Тяжелые обострения характеризуются как тиковый статус, когда общее количество тиков достигает более 50, может достигать 600—1000 за 20 минут, они истощают ребенка, от частых движений головой появляются боли в шейной и затылочной областях [3, 4].



Рис.29. Клиническая картина синдрома Туретта [6]

Список литературы:

1. Богданов Э.И. Экстрапирамидные гиперкинезы: методическое пособие / Э.И. Богданов, З.А. Залялова // Казань. - 2002. - С.29-31.
2. Заваденко Н.Н., Доронина О.Б., Нестеровский Ю.Е. Хронические тики и синдром Туретта у детей и подростков: особенности диагностики и лечения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(1):102-109.
3. Зыков В.П. Тики и синдром Туретта у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(5):116–124. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120051116>
4. Зыков В.П. Тики детского возраста. М.: АОЗТ «Антидор»; 2002. Zikov VP. Tiki childhood. M.: AOZT «Antidor»; 2002.
5. Нурматова Д.А. Функционально состояние вегетативной нервной системы при тиковых гиперкинезах различной этиологии у детей: Дис. ... канд. мед. наук. Т. 1995.
6. [https://tourette.org/wpcontent/uploads/ToolKit8pagerbProvider082520\\_Russian.pdf](https://tourette.org/wpcontent/uploads/ToolKit8pagerbProvider082520_Russian.pdf)

### 2.5.1. Моторные тики

Принято считать, что моторные тики наиболее часто локализуются в мышцах лица, глазных яблок, шеи, со временем распространяются в направлении сверху вниз [1]. На протяжении нескольких месяцев тики могут видоизменяться, исчезать или трансформироваться в другие. Тяжесть, частота и число тиков при синдроме Туретта с течением времени характеризуются периодическими усилениями и убываниями. Такие циклы могут продолжаться недели или месяцы. Иногда тики отмечаются и в часы сна, но при этом их тяжесть значительно меньше, чем во время бодрствования [2].

Проявления тиков исключительно разнообразны, и их характер периодически изменяется. Поскольку их интенсивность также колеблется на протяжении недель и месяцев, то часто говорят о волнообразном течении синдрома Туретта. Диапазон клинической манифестации моторных тиков очень широк и семиотически разделяется на простые и сложные (табл.) [1].

Таблица 6

**Семиотика простых и сложных моторных тиков [1]**

Простые моторные тики	Сложные моторные тики
Внезапные, быстрые, бессмысленные движения: моргание, зажмуривание, закатывание глаз, простые гримасы, шмыганье носом, облизывание губ, открывание рта, высовывание языка, скрежетание зубами, кивки или потряхивание головой, пожимание плечами, движения рукой, движение пальцев кистей рук, напряжение живота, дерганье ногой, движения пальцами стопы, быстрое подергивание в любой части тела	Более медленные, кажущиеся целесообразными движения, в том числе жесты, дистонические позы: сложные гримасы, щелканье пальцами, подскоки, прыжки, приглаживание волос, покусывание губ, поцелуи, прикосновения к предметам, кружение на месте, наклоны, щипки, попытки лизать предметы, плевки, эхопраксия (повторение чужих действий, жестов), копропраксия (оскорбительные жесты), копрография (написание оскорбительных слов или фраз)

Зыков В. (2020) предложил классификацию тиков по кинематической структуре на клонические (быстрые) и дистонические (медленные) гиперкинезы [3]. Быстрые — клонические тики представлены морганиями,

вздрагиваниями плечевого пояса, подергиваниями уголка рта и крыльев носа, сокращением мышц живота, подергиваниями кистей рук. Медленные — дистонические тики проявлялись в виде зажмуривания, приподнимания плеч, поворотов головы в сторону, открывания рта с выдвижением вперед нижней челюсти, гримас, запрокидывания головы, движения в плечевом поясе — приведения плеч, выбрасывания руки в сторону, сгибания и разгибания кисти и пальцев. Трудно классифицировать ритуальные движения, особенно приседания и подпрыгивание, которые наблюдаются только у больных с синдромом Туретта.

Таблица 7

**Частота встречаемости клонических и дистонических тиков при синдроме Туретта [3]**

Семиотика моторных тиков	Частота встречаемости
<b>Клонические моторные тики</b>	
Моргание	31,8 %
Подергивания уголком рта	22,7 %
Подергивания крыльев носа	40,9 %
Подергивания головой	13,6 %
Вздрагивания плечевого пояса	-*
Подергивания кистями рук	-*
Сокращение мышц живота	18,1 %
<b>Дистонические моторные тики</b>	
Зажмуривание глаз	13,6 %
Открывание рта с выдвижением вперед нижней челюсти	40,9 %
Гримасы в мимической мускулатуре	31,8 %
Запрокидывание головы назад	50 %
Повороты головы в сторону	72,7 %
Движения в плечевом поясе	86,3 %
Отведение руки в сторону, сгибание и разгибание кисти и пальцев	81,8 %

Примечание: \* - нет достоверных данных

При электромиографии накожными электродами с мышц лица и плечевого пояса записаны различные сигналы в зависимости от семиотики гиперкинезов: для клонических тиков характерны веретенообразные залпы длительностью 10—30 миллисекунд с амплитудой 500—2500 микровольт, а для

дистонических — ромбовидные залпы длительностью 100—1000 миллисекунд с амплитудой 1000—3000 микровольт [4].

Дистонические тики наблюдаются у 76% детей и взрослых с синдромом Туретта и являются неблагоприятными прогностическими признаками хронического течения заболевания [5, 6]. В возрасте 10—11 лет у больных появляются жалобы на чувство дискомфорта, стягивания в определенной группе мышц, предчувствие тика, которое проходит после гиперкинеза на короткое время, затем предчувствие опять появляется в той же области вместе с желанием «сделать тик» [7].

Сложная феноменология тиков и стереотипий постоянно обогащается характеристиками новых вариантов, например наблюдаются тики, вызванные слуховыми стимулами в сочетании с мизофонией (нетерпимость к звукам жевания, шума, скрипа и т.д.) и стереотипиями, связанными когнитивной или информационной перегрузкой. Распознать тики и двигательные стереотипии можно по локализации и длительности двигательного акта. Стереотипии — медленные движения (открывание рта, облизывание губ, обкусывание ногтей и кутикулы) — лучше контролируются ребенком, практически не возникают во время выполнения заданий и увлеченных действий [3].

#### Список литературы:

1. Заваденко Н.Н., Доронина О.Б., Нестеровский Ю.Е. Хронические тики и синдром Туретта у детей и подростков: особенности диагностики и лечения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015;115(1):102-109.
2. McNaught K., Mink J. Advances in understanding and treatment of Tourette syndrome. *Nat Rev Neurol* 2011; 7: 667—676.
3. Зыков В.П. Тики и синдром Туретта у детей. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;120(5):116–124. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120051116>
4. Зыков В.П., Каширина Э.А., Наугольных Ю.В. Методы объективного контроля эффективности терапии у детей с тиками. Неврологический вестник. XLVIII:2:35-42.
5. Szejko N, Jakubczyk A, Dunalska A, Janik P. *Neurol Neurochir Pol.* Dystonic tics in patients with Gilles de la Tourette syndrome. 2019;53(5):335-340. <https://doi.org/10.5603/PJNNS.a2019.0046>
6. Каширина Э.С. Клинико-электромиографическая диагностика тиковых гиперкинезов у детей: Дис. ... канд. мед. наук. М. 2019.
7. Leckman JF, Bloch MH, Scahill L, King RA. Tourette syndrome: the self under siege. *J Child Neurol.* 2006;21(8):642-649. <https://doi.org/10.1177/08830738060210081001>

## 2.5.2. Вокализмы

Вокализмы (вокальные тики) присоединяются позднее, чем моторные в среднем к 11 годам [1]. Вокальные (голосовые) тики представляют собой непроизвольное произнесение отдельных звуков, шумов, предложений или слов. Они также делятся на простые и сложные. Простыми вокальными тиками могут быть покашливания, «прочистка горла», свист, писк или громкие вскрикивания. Более сложные вокальные тики включают в себя слоги, слова или предложения.

Таблица 9

Семиотика простых и сложных вокальных тиков [1]

Простые вокальные тики	Сложные вокальные тики
Быстрые, нечленораздельные звуки: откашливание, сопение, сплевывание, кряхтение, пофыркивание, мычание, шипение, шмыганье, лающие звуки, обнюхивание, вскрики, бурчание, щелканье языком, свист, чмокающие звуки, произнесение отдельных звуков — «а—а», «э—э», «и—и», «ах», «ох», «фу»	Непроизвольно произносимые элементы речи, формально имеющие смысл: повторение слов и фраз «Слушай», «Заткнись», «Ну вот», «Ага» и др., имитация звуков, издаваемых животными, желание подстроиться под чужое дыхание, копролалия (произнесение неприличных слов), палилалия (повторение собственных слов или их частей), эхολалия (повторение чужих звуков, слов или частей слов), ментальная палилалия (повторение про себя последнего слова или слога), ментальная копролалия (повторение про себя оскорбительных слов)

Вокальные тики часто называют «фоническими тиками», потому что звук может производиться не только сокращением голосовых связок, но и сокращением носовых, ротовых, гортанных, глоточных и дыхательных мышц. Примерами являются кашель, прочищение горла, хрюканье, имитация звуков животных и щелканье языком [2].

## Список литературы:

1. Заваденко Н.Н., Доронина О.Б., Нестеровский Ю.Е. Хронические тики и синдром Туретта у детей и подростков: особенности диагностики и лечения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(1):102-109.
2. Ueda K, Black KJ. A Comprehensive Review of Tic Disorders in Children. *J Clin Med*. 2021 Jun 3;10(11):2479. doi: 10.3390/jcm10112479.

### 2.5.3. Копрофеномены

Копролалия (от др.-греч. κόπρος «кал, грязь» + λαλία «речь») — болезненное, иногда непреодолимое импульсивное влечение к циничной и нецензурной брани безо всякого повода. Близкими к копролалии понятиями являются «копропраксия» — импульсивное влечение к запретной или непристойной жестикуляции, и «копрография» — влечение к написанию матерной ругани.

Жилья де ля Туретт считал, что для синдрома Туретта копролалия является кардинальным симптомом, то есть она должна встречаться у всех пациентов [3]. Однако современные исследования показывают, что копролалия не всегда встречается при синдроме Туретта [1-4]. Некоторые специалисты и сегодня ошибочно полагают, что обязательным симптомом синдрома Туретта является копролалия. В действительности для подтверждения диагноза синдрома Туретта наличие копролалии не обязательно. Копролалия проявляется в подростковом возрасте, обычно к 14—15 годам, но может и вообще отсутствовать. Даже среди взрослых пациентов с синдромом Туретта копролалия отмечается в 10-20%, копропраксия — в 5-6% случаев [1, 2]. Хотя с развитием копрофеноменов обычно связаны значительные опасения при оценке клинического течения синдрома Туретта, они имеют место не более чем у одного из пяти пациентов с синдромом Туретта.

Последний крупный метаанализ Freeman R. et al., (2009) показал, что распространенность копрофеноменов составила 19,3% пациентов с синдромом Туретта, из них частота копролалии - у 18,5%, копропраксия - у 5,7%, а частота обоих симптомов составила 4,0%. Таким образом, копролалия встречалась примерно в три раза чаще, чем копропраксия.

Анализ гендерных различий не выявил статистически значимой разницы, так копролалия присутствовала у 19,3% мужчин и 14,6% женщин, а копропраксия — у 5,9% мужчин и 4,9% женщин. В большинстве случаев примерами копропраксии были мастурбационные жесты, тазовые толчки и

демонстрирование среднего пальца. Средний возраст начала копролалии составил 11 лет 8 месяцев, а средний возраст начала копропраксии составил 10 лет 6 месяцев. Лишь у 9% пациентов копрофеномены развились после 18 лет.

Интересен вопрос: связаны ли тяжесть тиков с копрофеноменами? Анализ показал, что только у 7,3% человек с легкими тиками, наблюдалась копролалия, тогда как среди пациентов с тяжелыми тиками это встречалось гораздо чаще - 42,6%, случаев.

Средний возраст начала копролалии после начала тиков составил 5 лет 4 месяца. Для копропраксии среднее время задержки составило 4 года 10 месяцев. Примерно у половины пациентов сообщалось, что копрофеномены имели прерывистый характер или саморазрешились, а у другой половины эта копрофеномены присутствовали на постоянной основе. Причем, самозавершение копрофеноменов не имело статистической корреляции с приемом лекарственных препаратов.

#### Список литературы

1. Robertson M. Tourette syndrome, associated conditions and the complexities of treatment. *Brain* 2000; 123: 425—462.
2. Freeman R., Zinne, S., Müller-Vahl K.R., Fast D.K., Kano Y., Rothenberger A., Roessner V., Kerbeshian J., Burd L, Jankovic J., Janik P., Shady G., Robertson M.M., Stern J.S., Lang A.E., Budman C., Magor A., Ruth B., Berlin Jr. C. Tourette Syndrome International Database Consortium. Coprophenomena in Tourette Syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology* 2008; 51: 3: 218—227.
3. Freeman RD, Zinner SH, Müller-Vahl KR, et al. Coprophenomena in Tourette syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2009;51(3):218-227. doi:10.1111/j.1469-8749.2008.03135.x
4. Заваденко Н.Н., Доронина О.Б., Нестеровский Ю.Е. Хронические тики и синдром Туретта у детей и подростков: особенности диагностики и лечения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015;115(1):102-109.

#### **2.5.4. Феномен предвестников**

Нередко тикам предшествуют своеобразные продромальные ощущения («позывы» или «предвестники тиков»), которые в свою очередь не всегда могут переходить в моторные и вокальные тики. В настоящее время предвестники стали рассматривать как особую группу тиков - сенсорные тики [1].

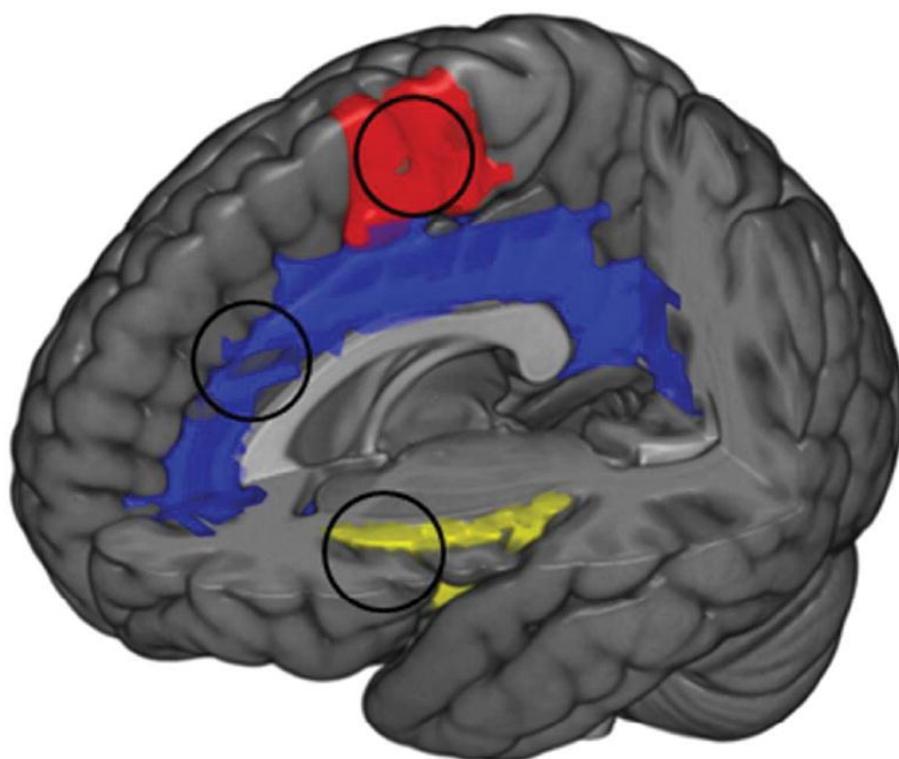
Ещё в 1980 году Bliss J. et al. предоставил первый подробный отчет о серии «предварительных ощущений» или «дискретных ощущений», которые

предшествовали или сопровождали его двигательные и вокальные тики [4]. Он описал сенсорные сигналы, предшествующие его тикам, как: *«очень быстро нарастающим желанием удовлетворить ощущения с помощью движений, направленных на освобождение от настойчивого чувства»*.

Обычно эти продромальные ощущения осознаются и могут быть охарактеризованы пациентами, начиная с возраста 8-10 лет. Они описываются как неприятные ощущения в тех мышцах, которые будут вовлечены во время тика, либо в какой-то другой части тела или голове: зуд, пощипывание, колющая боль, чувство давления, жара или холода, дискомфорт в животе. После завершения тика неприятные ощущения исчезают. Они редко отмечаются перед тиковыми движениями более автоматизированного характера, такими как моргание. Сенсорные феномены могут сопровождаться трудностями артикуляции. На продромальные позывы могут указывать до 80% взрослых с синдромом Туретта, причем некоторые сравнивают их с ощущениями перед чиханием [2]. В одном из исследований предвестниковых позывов у 28 пациентов с синдромом Туретта в возрасте от 8 до 71 года 82% пациентов сообщили о предвестниковых позывах, предшествующих их тикам [5]. Примечательно, что 57% из тех, кто сообщил о предвестниковых позывах, обнаружили, что эти переживания были более неприятными, чем сами тики, а 55% считали, что предвестники усиливают их способность подавлять тики.

Современные данные свидетельствуют о том, что пациенты впервые осознают свои предвестниковые позывы в среднем через 3 года после начала тиков [6, 7].

Как показывает практика, дети затрудняются в описании предвестниковых феноменов. Так, например Banaschewski T. et al., (2003) при обследовании пациентов с синдромом Туретта в возрасте от 8 до 19 лет лишь в 37% случаев дети сообщали о предшествовавших тикам продромальных ощущениях, при этом подавлять свои тики из них могли 64% пациентов [3].



*Рис. 30. Зоны мозга участвующие в возникновении тиков и предвестниковых феноменов [8]*

В последнее время все больший интерес представляет изучение нейробиологических коррелятов предвестниковых феноменов. Обзор Savanna A. et al., (2017), объединивший исследования по данной тематике исследований с использованием парадигм функциональной магнитно-резонансной томографии предоставили более подробную информацию о нейробиологических основах побуждения к тиксу [8]. Согласно этим данным наибольшую роль в возникновении предвестниковых феноменов играют островковая кора, поясная кора и дополнительная моторная область (рис. 30).

## Список литературы:

1. Заваденко Н.Н., Доронина О.Б., Нестеровский Ю.Е. Хронические тики и синдром Туретта у детей и подростков: особенности диагностики и лечения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015;115(1):102-109.
2. Robertson M., Cavanna A. Tourette syndrome. The facts. 2nd ed. Oxford 2008; 169.
3. Banaschewski T., Woerner W., Rothenberger A. Premonitory sensory phenomena and suppressibility of tics in Tourette syndrome: developmental aspects in children and adolescents. Dev Med Child Neurol 2003; 45: 700— 703
4. Bliss J, Cohen DJ, Freedman DX. Sensory experiences of Gilles de la Tourette syndrome. Arch Gen Psychiatry. 1980;37:1343–1347. doi: 10.1001/archpsyc.1980.01780250029002.
5. Cohen AJ, Leckman JF. Sensory phenomena associated with Gilles de la Tourette's Syndrome. J Clin Psychiatry. 1992;53:319–323.
6. Leckman JF, Bloch MH, Scahill L, King RA. Tourette Syndrome: The Self under siege. J Child Neurol. 2006;21:642–649. doi: 10.1177/08830738060210081001. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
7. Leckman JF, Bloch MH, Sukhodolsky DG, et al. Phenomenology of tics and sensory urges: The Self under siege. In: Martino D, Leckman JF, editors. Tourette syndrome. Oxford: Oxford University Press; 2013. pp. 3–25.
8. Cavanna AE, Black KJ, Hallett M, Voon V. Neurobiology of the Premonitory Urge in Tourette's Syndrome: Pathophysiology and Treatment Implications. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2017 Spring;29(2):95-104. doi: 10.1176/appi.neuropsych.16070141.

### **2.5.5. Спектр коморбидных нейропсихиатрических расстройств**

Существенным фактором дезадаптации у большинства больных с синдромом Туретта служат коморбидные расстройства: обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР), синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), расстройство аутистического спектра (РАС), эпилепсия, тревожное расстройство, аффективное расстройство, трудности обучения [1, 30]. Коморбидные расстройства присутствуют у 88% пациентов с синдромом Туретта [2].

#### Обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР)

Примерно у 40-60% пациентов с синдромом Туретта выявляется ОКР [3, 30]. По данным эпидемиологических исследований, ОКР наблюдается у 2-3% населения, поэтому столь высокую встречаемость ОКР среди лиц с синдромом Туретта нельзя объяснить случайным сочетанием этих двух заболеваний. Симптомы ОКР у пациентов с синдромом Туретта обычно начинаются в течение нескольких лет после начала тиков [12 - 14]. ОКР при синдроме

Туретта представляют собой возраст-зависимый феномен: симптомы усиливаются в подростковом и юношеском возрасте — в тот период, когда тики начинают ослабевать [3]. Распространенными при синдроме Туретта компульсиями (навязчивыми действиями) бывают эхофеномены, наведение порядка или выстраивание предметов в определенной последовательности, потирание руками, прикосновения к предметам и их обнюхивание, попытки добиться абсолютной симметрии, obsessions (навязчивыми идеями) — навязчивый счет, повторное обдумывание различных мыслей, необоснованные страхи о здоровье членов семьи, страх загрязнения или заражения инфекцией, мысли о вине за несчастья, случающиеся с окружающими [4]. В целом пациенты с синдромом Туретта часто совершают импульсивные поступки и склонны к необдуманным идеям, которые не являются следствием тревоги и не возникают для ее уменьшения.

### Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ)

Симптомы СДВГ (несоответствующие возрасту гиперактивность, импульсивность, невнимательность) отмечаются у 50-60% больных с синдромом Туретта в отличие от 3-7% детского населения. Появление симптомов СДВГ обычно предшествует появлению двигательных и вокальных тиков в среднем на 2,4 года [15, 16]. Что касается выраженности тиков, то наличие СДВГ не сопровождается усилением их интенсивности, тогда как сопутствующее ОКР обычно приводит к нарастанию тяжести тиков [5]. При сравнительном обследовании двух групп детей — с синдромом Туретта и синдромом Туретта в сочетании с СДВГ — во второй группе чаще отмечались эмоциональные и поведенческие нарушения, а также более выраженные нарушения социальной адаптации [6].

### Тревожное расстройство

У многих детей и подростков с синдромом Туретта отмечаются тревожные расстройства. Они представлены генерализованным тревожным расстройством, социальной и другими фобиями, тревогой в связи с боязнью разлуки. Тревога и депрессия встречаются примерно у 30% пациентов с синдромом Туретта [15, 30]. Период высокого риска для тревожных расстройств начинается примерно с 4 лет, а для расстройств настроения — примерно с 7 лет [15]. Сопутствующая депрессия положительно коррелирует с тяжестью тика [17]. Пациенты с синдромом Туретта и депрессией часто

имеют семейный анамнез депрессии [17]. Около 10% молодых людей с тиковыми расстройствами испытывают суицидальные мысли и попытки, которые часто возникают в контексте гнева и фрустрации [18, 19]. Хотя корреляции между суицидальными мыслями и тяжестью тика нет, наличие тревоги и депрессии увеличивает риск суицидов у пациентов с тиковыми расстройствами [18]. В большом эпидемиологическом когортном исследовании Шведского национального регистра у пациентов с синдромом Туретта был примерно в четыре раза выше риск попытки самоубийства [20]. Поэтому важно оценивать симптомы депрессии и тревоги, особенно у пациентов с положительным семейным анамнезом депрессии при тиковых расстройствах.

### Аффективные расстройства

Дети с синдромом Туретта часто испытывают значительные трудности контроля эмоциональной сферы, это обуславливает наличие непредсказуемых аффективных агрессивных вспышек [1, 7, 8, 30]. Эти аффективные вспышки описываются у пациентов с синдромом Туретта как стереотипные, с внезапным и неожиданным началом, примитивными проявлениями агрессии, которые никак не соответствуют провоцирующему фактору, грозят серьезными самоповреждениями, разрушениями находящихся вокруг вещей и предметов, нанесением травм окружающим людям [7]. Имеются указания на то, что аффективные вспышки отмечаются только у пациентов с синдромом Туретта и коморбидными СДВГ или ОКР. Из всех симптомов синдрома Туретта именно эти эпизоды оказывают самое сильное стрессовое воздействие на родителей. Их наличие значительно увеличивает для пациентов с синдромом Туретта риск как внутрисемейной, так и школьной дезадаптации [7].

### Трудности обучения

Доказано, что тиковые расстройства не влияют на уровень интеллект и что большинство детей с тиками имеют нормальный или даже повышенный по сравнению с другими сверстниками интеллект. Хотя нет никаких доказательств нарушения памяти или обучения у пациентов с тиковым синдромом [21, 30], различные факторы, такие как тяжесть тика, использование лекарств от тиков, исполнительная дисфункция и сопутствующие СДВГ, ОКР или другие психологические заболевания, могут

влиять на успеваемость в школе [22, 23]. В исследовании случай-контроль, сравнивающем детей только с синдромом Туретта с детьми с синдромом Туретта и СДВГ, трудности в обучении присутствовали только у 23% детей с коморбидным СДВГ [24]. Выявление и помощь детям с трудностями обучения (например, предоставление дополнительного времени для выполнения заданий, создание личного пространства для избавления от тиков) гарантирует поддержку их образовательных потребностей и позволяет им раскрыть свой академический потенциал [25].

### Головная боль

Головная боль является распространенным симптомом при синдроме Туретта [30]. Проспективное исследование показало, что около 55% детей и подростков с синдромом Туретта испытывают симптомы головной боли [26]. Мигрень была зарегистрирована примерно у 17–27% пациентов с синдромом Туретта, средний возраст детей с коморбидной мигренью составлял 11,9 лет [26 - 28]. Головная боль напряжения также часто наблюдается у пациентов с тиками. Исследование показало, что 28% детей и подростков с синдромом Туретта имели головные боли напряжения, а распространенность головной боли напряжения более чем в 5 раз выше у пациентов с тиками, чем в общей детской популяции [26]. Точный механизм головных болей при синдроме Туретта до сих пор не выяснен, но предполагается, что причиной мигрени и головных болей напряжения является дефект метаболизма серотонина [26, 28]. Предпринимаются попытки поиска генетической взаимосвязи синдрома Туретта и мигрени, полногеномный поиск ассоциаций (GWLS-анализ) показал значительные положительные корреляции в этом вопросе [29].

### Эпилепсия

Данные о частоте эпилептиформных изменений на ЭЭГ очень противоречивы и составляют от 13,3% до 60% случаев [9, 10, 30]. Ещё в 1980 годах выявили эпилептиформные изменения у больных с тиками с частотой, в 5-7 раз превышающей значения в общей популяции. Авторами было обнаружено, что при отмене приема нейролептиков для лечения синдрома Туретта частота изменений на ЭЭГ снижалась до 80 %. По данным Ермоленко Н. и др. (2018) высокая распространенность эпилептиформной активности у пациентов с тиками составляет 46,6% [11]. Электроэнцефалографически (ЭЭГ)

подтвержденная эпилептическая активность требует назначения противосеипептических препаратов.

## Список литературы

1. Заваденко Н.Н., Доронина О.Б., Нестеровский Ю.Е. Хронические тики и синдром Туретта у детей и подростков: особенности диагностики и лечения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015;115(1):102-10
2. Freeman R., Fast D., Burd L., Kerbeshian J., Robertson M., Sandor P. An international perspective on Tourette syndrome: selected findings from 3500 individuals in 22 countries. *Developmental Medicine and Child Neurology* 2000; 42: 7: 436—447.
3. Brunn R.D., Budman C.L. The natural history of Gilles de la Tourette's syndrome. In Kurlan R. (ed.) *Handbook of Tourette's syndrome and related Tic and Behavior Disorders*. New York: Marcel Dekker 1993; 21—42.
4. Ньокиктьен Ч. Детская поведенческая неврология. Т. 2. М: Теревинф 2010; 335.
5. Burd L., Freeman R., Klug M., Kerbeshian J. Variables Associated with Increased Tic Severity in 5.500 Participants with Tourette Syndrome. *J of Developmental and Physical Disabilities* 2006; 18: 1: 13—24.
6. Carter A.S., O'Donnell D.A., Schultz R.T., Scahill L., Leckman J.F., Pauls D.L. Social and emotional adjustment in children affected with Gilles de la Tourette's syndrome: Associations with ADHD and family functioning. *J of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines* 2000; 41: 215—223.
7. Budman C.L., Bruun R.D., Park K.S., Lesser M., Olson M. Explosive outbursts in children with Tourette's disorder. *J of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2000; 39: 1270—1276.
8. Robertson M. Tourette syndrome, associated conditions and the complexities of treatment. *Brain* 2000; 123: 425—462.
9. Федосеева, И.Ф. Патогенетическое обоснование повышения эффективности диагностики и терапии тикозных гиперкинезов у детей: автореферат диссертации на соискание ученой степени канд. ... мед. наук / И.Ф. Федосеева. - Кемерово. - 2012.
10. Айтбеков, К. А. Клинико-психофизиологическая характеристика детей с различными тиками: автореф. ... канд. мед. наук / К. А. Айтбеков. - СПб., 2011.
11. Ермоленко Н.А., Зыков В.П., Захарова Е.И. Коморбидность эпилепсии и хронических тикозных расстройств у детей и подростков с оценкой эффективности терапии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(4):36-42.
12. Hirschtritt M.E., Lee P.C., Pauls D.L., Dion Y., Grados M.A., Illmann C., King R.A., Sandor P., McMahon W.M., Lyon G.J., et al. Lifetime prevalence, age of risk, and genetic relationships of comorbid psychiatric disorders in Tourette syndrome. *JAMA Psychiatry*. 2015;72:325–333. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.2650.
13. Ferrão Y.A., Miguel E., Stein D.J. Tourette's syndrome, trichotillomania, and obsessive-compulsive disorder: How closely are they related? *Psychiatry Res*. 2009;170:32–42. doi: 10.1016/j.psychres.2008.06.008.

14. Holzer J.C., Goodman W.K., McDougle C.J., Baer L., Boyarsky B.K., Leckman J.F., Price L.H. Obsessive-compulsive disorder with and without a chronic tic disorder. A comparison of symptoms in 70 patients. *Br. J. Psychiatry.* 1994;164:469–473. doi: 10.1192/bjp.164.4.469.
15. Hirschtritt M.E., Lee P.C., Pauls D.L., Dion Y., Grados M.A., Illmann C., King R.A., Sandor P., McMahon W.M., Lyon G.J., et al. Lifetime prevalence, age of risk, and genetic relationships of comorbid psychiatric disorders in Tourette syndrome. *JAMA Psychiatry.* 2015;72:325–333. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.2650.
16. Comings D.E., Comings B.G. A controlled study of Tourette syndrome. I. Attention-deficit disorder, learning disorders, and school problems. *Am. J. Hum. Genet.* 1987;41:701–741.
17. Rizzo R., Gulisano M., Martino D., Robertson M.M. Gilles de la Tourette Syndrome, Depression, Depressive Illness, and Correlates in a Child and Adolescent Population. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 2017;27:243–249. doi: 10.1089/cap.2016.0120.
18. Johnco C., McGuire J.F., McBride N.M., Murphy T.K., Lewin A.B., Storch E.A. Suicidal ideation in youth with tic disorders. *J. Affect. Disord.* 2016;200:204–211. doi: 10.1016/j.jad.2016.04.027.
19. Storch E.A., Hanks C.E., Mink J.W., McGuire J.F., Adams H.R., Augustine E.F., Vierhile A., Thatcher A., Bitsko R., Lewin A.B., et al. Suicidal thoughts and behaviors in children and adolescents with chronic tic disorders. *Depress. Anxiety.* 2015;32:744–753. doi: 10.1002/da.22357.
20. Fernández de la Cruz L., Rydell M., Runeson B., Brander G., Rück C., D’Onofrio B.M., Larsson H., Lichtenstein P., Mataix-Cols D. Suicide in Tourette’s and Chronic Tic Disorders. *Biol. Psychiatry.* 2017;82:111–118. doi: 10.1016/j.biopsych.2016.08.023.
21. Channon S., Pratt P., Robertson M.M. Executive function, memory, and learning in Tourette’s syndrome. *Neuropsychology.* 2003;17:247–254. doi: 10.1037/0894-4105.17.2.247.
22. Brand N., Geenen R., Oudenhoven M., Lindenborn B., van der Ree A., Cohen-Kettenis P., Buitelaar J.K. Brief report: Cognitive functioning in children with Tourette’s syndrome with and without comorbid ADHD. *J. Pediatr. Psychol.* 2002;27:203–208. doi: 10.1093/jpepsy/27.2.203.
23. Singer H.S., Schuerholz L.J., Denckla M.B. Learning difficulties in children with Tourette syndrome. *J. Child Neurol.* 1995;10(Suppl. S1):S58–S61. doi: 10.1177/08830738950100S112.
24. Schuerholz L.J., Baumgardner T.L., Singer H.S., Reiss A.L., Denckla M.B. Neuropsychological status of children with Tourette’s syndrome with and without attention deficit hyperactivity disorder. *Neurology.* 1996;46:958–965. doi: 10.1212/WNL.46.4.958.
25. Pérez-Vigil A., Fernández de la Cruz L., Brander G., Isomura K., Jangmo A., Kuja-Halkola R., Hesselmark E., D’Onofrio B.M., Larsson H., Mataix-Cols D. Association of Tourette Syndrome and Chronic Tic Disorders with Objective Indicators of Educational Attainment: A Population-Based Sibling Comparison Study. *JAMA Neurol.* 2018;75:1098–1105. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.1194.
26. Ghosh D., Rajan P.V., Das D., Datta P., Rothner A.D., Erenberg G. Headache in children with Tourette syndrome. *J. Pediatr.* 2012;161:303–307.e6. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.01.072.
27. Barabas G., Matthews W.S., Ferrari M. Tourette’s syndrome and migraine. *Arch. Neurol.* 1984;41:871–872. doi: 10.1001/archneur.1984.04050190077018.

28. Kwak C., Vuong K.D., Jankovic J. Migraine headache in patients with Tourette syndrome. *Arch. Neurol.* 2003;60:1595–1598. doi: 10.1001/archneur.60.11.1595.
29. Brainstorm Consortium. Anttila V., Bulik-Sullivan B., Finucane H.K., Walters R.K., Bras J., Duncan L., Escott-Price V., Falcone G.J., Gormley P., et al. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science.* 2018;360 doi: 10.1126/science.aap8757.
30. Ueda K, Black KJ. A Comprehensive Review of Tic Disorders in Children. *J Clin Med.* 2021 Jun 3;10(11):2479. doi: 10.3390/jcm10112479.

## **2.6. Диагностика**

Диагностические критерии синдрома Туретта по МКБ-10 (Международная классификация болезней 10 пересмотра) [5, 6, 9] приводятся в рубрике F95.2 (рубрика психиатрических заболеваний) и включают: множественные моторные тики и один или более вокальных тиков, которые присутствовали в какой-либо период заболевания, но не обязательно одновременно; тики возникают многократно в течение дня, почти ежедневно на протяжении более года, причем за этот период не должно быть ремиссий длительностью более 2 месяцев; начало в возрасте до 18 лет.

В Международной классификации болезней 11-го пересмотра (МКБ-11), которая заменила МКБ-10 с 2022 г., тики и синдром Туретта поместили в раздел 08 - заболеваний нервной системы. Перестановка синдрома Туретта из раздела психиатрических заболеваний в раздел неврологических больше соответствует реальной клинической, так как обращаются к детскому неврологу в первую очередь родители с детьми, больными тиками [8, 10].

В классификации диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам 5-го издания (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition - DSM-V) в дополнение к критериям диагноза синдрома Туретта из МКБ приводится еще один критерий: расстройство не вызвано прямым физиологическим воздействием экзогенных веществ (например, психостимуляторов) или общим заболеванием (например, болезнью Гентингтона или вирусным энцефалитом) [7, 9].

### **2.6.1. Диагностика степени тяжести тиков**

Степень тяжести тиков необходимо идентифицировать для точной постановки диагноза тиковых гиперкинезов и оценки эффективности лечения. На сегодняшний день, для диагностики степени тяжести тиков рекомендована - Международная Йельская шкала тяжести тиков (Yale Global Tic Severity Rating Scale – YGTSS), разработанная в 1989 году Leckman et al. [1]. Шкала оценивает выраженность проявлений моторных и вокальных тиков по пяти отдельным критериям: количество, частота, выраженность, сложность и интерференция. Кроме того, шкала включает оценку влияния тиков на социальные, семейные отношения, трудности самооценки, проблемы в школе и на работе (Приложение 2).

### **2.6.2. Диагностика обсессивно-компульсивного расстройства**

Международная шкала оценки обсессивно-компульсивных расстройств Йеля-Брауна, разработанная в 1997 году Wayne G. et al. определяет степень тяжести обсессивных и компульсивных симптомов (Приложение 3) [2]. Шкала является широко используемым и имеющим высокую валидность клиническим пособием. По данной шкале определялась степень выраженности симптомов вне зависимости от формы obsessions и compulsions.

Шкала состоит из 10 пунктов, 5 из которых рассматривают степень выраженности обсессивных симптомов, 5 - выраженность compulsions [3]. Все 10 пунктов шкалы заполняются в ходе проведения клинического интервью, после чего подсчитывается общий балл. Каждый из пунктов оценивается от 0 до 4-х баллов. При оценке состояния пациента степень выраженности обсессивных и компульсивных симптомов определяется по 5-ти следующим критериям: продолжительность симптомов в течение суток, степень нарушения жизнедеятельности, уровень психологического дискомфорта, сопротивление симптомам и контроль над ними.

Далее проводится оценка суммарного балла, где: 0-7 – субклиническое состояние; 8-15 – обсессивно-компульсивное расстройство легкой степени выраженности; 16-23 – обсессивно-компульсивное расстройство средней степени тяжести; 24-31 – обсессивно-компульсивное расстройство тяжелой степени; 32-40 – обсессивно-компульсивное расстройство крайне тяжелой степени тяжести.

### **2.6.3. Диагностика синдрома дефицита внимания и гиперактивности**

Для диагностики СДВГ используется адаптированный опросник «SNAP-IV» (сокращенное название в честь трех авторов - Swanson J., Nolan E., Palham W., 1983) (Приложение 4) [4].

Опросник состоит из 18 утверждений, часть из которых описывает проявления невнимательности, часть – проявления гиперактивности и часть – проявления импульсивности. Опросник заполнялся родителями и пациентами. Заполняющему опросник предлагается оценить, как часто можно наблюдать каждое поведенческое проявление у ребенка: 3 – очень часто, 2 – довольно часто, 1 – нечасто и 0 – никогда. По каждому проявлению: невнимательности, гиперактивности и импульсивности испытуемый мог набрать от 0 до 3 баллов.

Для интерпретации результата в виде суммы баллов используется следующая классификация:

0-12 - клинически значимые симптомы отсутствуют;

13-17 - легкая выраженность симптомов;

18-22 - расстройство средней степени;

23-27 - тяжелое расстройство.

#### **2.6.4 Диагностика тревожного расстройства**

Шкала самооценки уровня тревожности Спилберга – Ханина (приложение 5). Тест является надежным и информативным способом самооценки уровня тревожности в данный момент (ситуативная или реактивная тревожность как состояние) и личностной тревожности (свойство, особенность, устойчивая характеристика человека). В нашей стране употребляется шкала в модификации Ю.Л. Ханина (1976), которая им же была адаптирована к русскому языку. Тест содержит по 20 высказываний в каждой из 2 частей, отдельно оценивающих оба варианта тревожности. Предлагаемые термины личной и реактивной тревожности трактуются следующим образом. Личностная тревожность – это индивидуальное свойство восприятия значительного числа событий в качестве угрожающих с реагированием на них состоянием тревоги. Реактивная тревожность обусловлена ситуацией в данный момент времени, она характеризуется напряжением, беспокойством, нервозностью в конкретной обстановке. Следует отметить, что тревожность является естественной и обязательной особенностью активной личности. Существует даже, так называемый, оптимальный уровень «полезной» тревоги. В то же время чрезмерное повышение уровня тревожности ведет к развитию негативных последствий.

Результаты оцениваются отдельно для каждой шкалы путем сложения баллов, присвоенных соответственно ответам на вопросы. Таким образом, полученные значения по шкалам могут находиться в диапазоне от 20 до 80 баллов. При обсчете крайне важно учитывать, что баллы по пунктам 1, 2, 5, 8, 10, 11, 15, 16, 19, 20, 21, 26, 27, 30, 36, 39 присваиваются не так, как отражено в тексте, а в обратном порядке: 4 балла за 1-й вариант ответа, 3 – за 2-й и т.д. Если показатели не превышают 30 баллов, то у обследуемого низкая тревожность. Если сумма находится в интервале 31–44 балла, то это означает умеренную тревожность. При 45 баллах и более – тревожность высокая.

Школьная дезадаптация у детей с синдромом Туретта является одной из наиболее часто встречающихся проблем и во многом определяется школьной тревожностью. Опросник школьной тревожности Филлипса (приложение 6) относится к стандартизированным психодиагностическим методикам и позволяет оценить не только общий уровень школьной тревожности, но и качественное своеобразие переживания тревожности, связанной с различными областями школьной жизни. Опросник достаточно прост в проведении и обработке, поэтому хорошо зарекомендовал себя при проведении фронтальных психодиагностических обследований у детей.

Тест состоит из 58 вопросов, которые можно зачитывать школьникам, а можно предлагать в письменном виде). На каждый вопрос требуется ответить однозначно «да» или «нет».

При обработке результатов выделяют вопросы (ответы, на которые не совпадают с ключом теста). Например, на 58-й вопрос ребенок ответил «да» в то время, как в ключе этому вопросу соответствует ответ «нет». Ответы, не совпадающие с ключом, — это проявления тревожности.

При обработке подсчитывается:

1. Общее число несовпадений по всему тесту. Если оно больше 50% от общего числа вопросов, можно говорить о повышенной тревожности ребенка, если больше 70% - о высокой тревожности.
2. Число совпадений по каждому из 8 видов тревожности. Уровень тревожности определяется так же, как в первом случае.

## Список литературы

1. The Yale Global Tic Severity Scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity / J.F. Leckman, M.A. Riddle, M.T. Hardin, S.I. Ort, K.L. Swartz, J. Stevenson // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. – 1989. - Vol. 28. – P.566–73.
2. The Yale-Brown obsessive compulsive scale. II. Validity / W.K. Goodman, L.H. Price, S.A. Rasmussen, C. Mazure, P. Delgado, G.R. Heninger, et al // *Arch Gen Psychiatry*. - 1989. - Vol. 46. – P. 1012–6
3. Children's Yale - Brown Obsessive Compulsive Scale: reliability and validity / L. Scahill, M.A. Riddle, M. McSwiggin-Hardin, S.I. Ort, R.A. King, W.K. Goodman, et al. // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. – 1997. - Vol.36. – P.844–52.
4. Clinical relevance of the primary findings of the MTA: Success rates based on severity of ADHD and ODD symptoms at the end of treatment /J.M. Swanson, H.C. Kraemer, S.P. Hinshaw, L.E. Arnold, C.K. Conners, H.B. Abikoff // *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. - 2001. - Vol.40. – P.168-179.
5. МКБ-10 — Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические описания и указания по диагностике. СПб 1994; 300.
6. МКБ-10 — Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Исследовательские диагностические критерии. СПб 1994; 208.
7. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition (DSMV)*. American Psychiatric Association. Washington 2013; 947.
8. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition (DSMV)*. American Psychiatric Association. Washington 2013; 947.
9. Заваденко Н.Н., Доронина О.Б., Нестеровский Ю.Е. Хронические тики и синдром Туретта у детей и подростков: особенности диагностики и лечения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(1):102-10
10. Зыков В.П. Тики и синдром Туретта у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(5):116–124. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120051116>

## **2.7. Немедикаментозное лечение синдрома Жиля де ля Туретта**

### **2.7.1. Когнитивно-поведенческая терапия синдрома Жиля де ля Туретта**

Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) — это немедикаментозное лечение тиков, которое включает три важных компонента:

- 1) обучение пациента более осознанному восприятию своих тиков и позывов к ним;
- 2) обучение пациента волевому контролю при возникновении позыва к тиксу;
- 3) изменение повседневной жизнедеятельности таким образом, чтобы это приводило к ослаблению тиков.

Стандартный курс КПТ предполагает 8 занятий в течение 10 недель, однако его можно скорректировать с учетом потребностей пациента и его родных. Первый этап КПТ состоит в том, чтобы научить пациента распознавать свои тики, а также позывы, которые он чувствует перед возникновением тиков. На следующем этапе необходимо научить пациента вырабатывать конкурирующие реакции, которые он может использовать, когда замечает позыв к тиксу или непосредственно сам возникший тик. Конкурирующая реакция — это определенное поведение или движение, которое затрудняет возникновение тика. Этот крайне важный этап помогает ослабить, а в некоторых случаях и устранить тик. К примеру, если у кого-то часто наблюдается тик, заставляющий прокашляться, этого человека можно научить медленно и ритмично дышать при возникновении позыва к такому тиксу. Напряжение шеи можно использовать в случае тиков, при которых трясется голова. Пациента учат распознавать позыв, и пациент в качестве конкурирующей реакции начинает напрягать мышцы головы или шеи.

Вызывать и усугублять тики может определенная обстановка, ситуация или реакция. Именно на этом этапе осуществляется функциональное вмешательство. Цель которого состоит в том, чтобы выявить повседневные ситуации, которые усиливают тики, и изменить их таким образом, чтобы снизить вероятность возникновения тиков. К примеру, пациента, у которого тики учащаются при выполнении домашнего задания или перед презентацией проектов на работе, научат справляться со стрессом, возникающим перед такими ситуациями и непосредственно во время них. Аналогичным образом,

человеку, у которого тики начинают усиливаться от долгого сидения, могут порекомендовать делать перерывы по расписанию для занятий физкультурой.

В 2001 году Консорциум по проблемам поведенческих наук при Американской Ассоциации синдрома Туретта (Tourette Association of America) провел и опубликовал первое широкомасштабное исследование, показывающее, что лечение психотерапия с использованием когнитивно-поведенческой терапии без использования лекарственных средств может эффективно снижать выраженность тиков.

В сводке рекомендаций Американской академии неврологии КПТ упоминается в качестве первой линии терапии при тиковых гиперкинезах [1]. КПТ может быть эффективна как при двигательных, так и при вокальных тиках. В реальной клинической практике пациенты и психотерапевты сначала определяют иерархию тиков от наиболее до наименее беспокоящих, а затем сначала обращаются к наиболее беспокоящему тикку [2].

Sukhodolsky D. et al. в 2017 году было проведено многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование детей и взрослых с синдромом Туретта, сравнивающее эффективность КПТ и медикаментозную терапию [3]. Исследование показало высокую эффективность применения КПТ в комбинации с медикаментозной терапией, причем наличие коморбидного фона в виде СДВГ, обсессивно-компульсивного расстройства или тревожных расстройств не снизили эффективность КПТ.

Клиническое исследование Woods D. et al. (2011) детей с тиковыми расстройствами, прошедших КПТ, показало, что положительный ответ на КПТ был связан в первую очередь с улучшением показателей тревожности, агрессивного поведения и социального функционирования [4]. В рандомизированном контролируемом исследовании подростков и взрослых с тиками у тех, кто получил КПТ в комбинации с медикаментозной терапией, тики были менее выраженными по шкале YGTSS через 6–8 лет наблюдения, чем у тех, кто получил исключительно медикаментозную терапию [5].

Недавно для решения этой проблемы стали доступны интернет-программы обучения. Например, «TicHelper» — это интерактивная, самоуправляемая онлайн-программа с элементами КПТ для детей школьного возраста. Это 8-недельная программа, разработанная для обучения навыкам управления тиками, где дети и родители смогут узнать о тиках, например, как уменьшить триггеры тиков и использовать методы блокирования тиков [6-8]. Пользователи программы пытаются подавить свои тики, чтобы получить вознаграждение, как если бы они играли в видеоигру. Например, они

зарабатывают баллы за подавление тиков, и чем дольше они подавляют свои тики, тем больше баллов они зарабатывают [9]. Интернет-поведенческая терапия дает пациентам и родителям больше доступа к научно обоснованным методам лечения и может быть эффективной в долгосрочной перспективе [10]. Кроме того, была разработана групповая КПТ для предоставления возможности участия в сеансах психотерапии большему количеству пациентов [11]. Вероятно, она окажется более экономически эффективной, чем индивидуальная терапия, и предоставит пациентам возможность встречаться с другими пациентами и делиться своим опытом и поддержкой.

### Список литературы

1. Pringsheim T., Okun M.S., Müller-Vahl K., Martino D., Jankovic J., Cavanna A.E., Woods D.W., Robinson M., Jarvie E., Roessner V., et al. Practice guideline recommendations summary: Treatment of tics in people with Tourette syndrome and chronic tic disorders. *Neurology*. 2019;92:896–906. doi: 10.1212/WNL.0000000000007466.
2. Piacentini J., Woods D.W., Scahill L., Wilhelm S., Peterson A.L., Chang S., Ginsburg G.S., Deckersbach T., Dziura J., Levi-Pearl S., et al. Behavior therapy for children with Tourette disorder: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303:1929–1937. doi: 10.1001/jama.2010.607.
3. Sukhodolsky D.G., Woods D.W., Piacentini J., Wilhelm S., Peterson A.L., Katsovich L., Dziura J., Walkup J.T., Scahill L. Moderators and predictors of response to behavior therapy for tics in Tourette syndrome. *Neurology*. 2017;88:1029–1036. doi: 10.1212/WNL.0000000000003710.
4. Woods D.W., Piacentini J.C., Scahill L., Peterson A.L., Wilhelm S., Chang S., Deckersbach T., McGuire J., Specht M., Conelea C.A., et al. Behavior therapy for tics in children: Acute and long-term effects on psychiatric and psychosocial functioning. *J. Child Neurol*. 2011;26:858–865. doi: 10.1177/0883073810397046.
5. Espil F.M. Ph.D. Dissertation. The University of Wisconsin-Milwaukee; Milwaukee, WI, USA: 2015. [(accessed on 3 June 2021)]. A Long Term Follow up to a Randomized Controlled Trial of Comprehensive Behavioral Intervention for Tics. Available online: <https://dc.uwm.edu/etd/996/>
6. Fründt O., Woods D., Ganos C. Behavioral therapy for Tourette syndrome and chronic tic disorders. *Neurol. Clin. Pract*. 2017;7:148–156. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000348.
7. Wilhelm S., Peterson A.L., Piacentini J., Woods D.W., Deckersbach T., Sukhodolsky D.G., Chang S., Liu H., Dziura J., Walkup J.T., et al. Randomized trial of behavior therapy for adults with Tourette syndrome. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2012;69:795–803. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.1528.
8. Conelea C.A., Wellen B.C.M. Tic Treatment Goes Tech: A Review of TicHelper.com. *Cogn. Behav. Pract*. 2017;24:374–381. doi: 10.1016/j.cbpra.2017.01.003.
9. Black J.K., Black K.J. Software for web-based tic suppression training. *F1000Research*. 2017;6:2150. doi: 10.12688/f1000research.13460.1.
10. Andrén P., Aspvall K., Fernández de la Cruz L., Wiktor P., Romano S., Andersson E., Murphy T., Isomura K., Serlachius E., Mataix-Cols D. Therapist-guided and parent-guided internet-delivered behaviour therapy for paediatric Tourette's disorder: A pilot randomised controlled trial with long-term follow-up. *BMJ Open*. 2019;9:e024685. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024685.

11. Nissen J.B., Kaergaard M., Laursen L., Parner E., Thomsen P.H. Combined habit reversal training and exposure response prevention in a group setting compared to individual training: A randomized controlled clinical trial. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry.* 2019;28:57–68. doi: 10.1007/s00787-018-1187-z.

## 2.7.2. Хирургическое лечение синдрома Жиля де ля Туретта

Хирургическое лечение при синдроме Туретта не является рутинным методом лечения и применяется лишь в случаях фармакорезистентных форм синдрома Туретта, и по сути является «методом-отчаяния». Глубокую стимуляцию мозга (deep brain stimulation, DBS) для лечения синдрома Туретта впервые применили V. Vandewalle et al. в 1999 году, используя в качестве мишени для имплантации электродов таламические ядра [2]. Количество операций при синдроме Туретта быстро увеличивалось и сопровождалось расширением спектра используемых для стимуляции подкорковых структур мозга. С 1999 по 2010 годы в 19 нейрохирургических центрах 10 стран мира было проведено 55 операций глубокой стимуляции мозга у пациентов с синдромом Туретта. В качестве точки-цели использовались наружный и внутренний сегменты бледного шара, дорсомедиальный таламус, субталамическое ядро, передневнутренний отдел внутренней капсулы. Результаты оперативного лечения во всех опубликованных клинических сериях были положительными: выраженность тиков уменьшалась на 15–85% (для оценки результатов использовалась Йельская общая шкала тяжести тиков) [3]. Механизм лечебного эффекта глубокой стимуляции мозга до сих пор не до конца ясен. Согласно современным представлениям, хроническая электростимуляция (более оправдан термин “нейромодуляция”) действует как “искусственный генератор потенциалов” мозга. Предполагается, что подаваемые высокочастотные импульсы “навязывают” стимулируемому ядру искусственный паттерн нейронных разрядов, обеспечивая тем самым десинхронизацию патологического ритма в сенсомоторных кругах. Помимо этого, глубокая стимуляция мозга вызывает значительное увеличение синтеза аденозинтрифосфата, что сопровождается аккумуляцией продукта ее метаболизма – аденозина, угнетающего возбуждающую нейротрансмиссию в таламусе. Обсуждается влияние глубокой стимуляции мозга на интенсивность выделения в мозге пептидных факторов роста и другие возможные механизмы действия, активирующие аденозиновые A1-рецепторы. Эффект модуляции наглядно подтверждается при воздействии глубокой стимуляции мозга на одну и ту же подкорковую структуру головного мозга (внутренний сегмент бледного шара, GPi) при двух противоположных по патогенезу заболеваниях – синдроме Туретта и болезни Паркинсона.

В русской литературе число публикаций по хирургическому лечению синдрома Туретта крайне незначительно [4, 5]. Так, с 2012 по 2021 годы в Научном центре неврологии (Москва) прооперировано 6 больных с синдромом Туретта. Пять пациентов – мужчины в возрасте от 18 до 31 года (18, 25, 26, 28,

31 год), оперирована также одна женщина 35 лет. Заболевание у всех 6 пациентов началось в возрасте от 5 до 7 лет. Все пациенты в течение длительного времени находились под наблюдением неврологов и получали консервативное лечение, включая нейролептики. До и после операции выраженность тиков у больных оценивалась по Йельской общей шкале тяжести тиков. Двум пациентам под контролем рентгеновской компьютерной томографии была выполнена двусторонняя имплантация электродов в вентральную область внутреннего сегмента бледного шара. Четырём пациентам под контролем магнитно-резонансной томографии была выполнена двусторонняя имплантация стимулирующих электродов в вентральную область внутреннего сегмента бледного шара. Результаты оперативного лечения во всех случаях были положительными. Тики уменьшились на 20–85%, в среднем на 37,5%. Отдаленные результаты оценивались в срок от 1 до 10 лет, эффект от операции был стабильным. Значимых осложнений не наблюдалось. Таким образом, метод двусторонней стимуляции бледного шара может эффективно использоваться для лечения тяжелых форм синдрома Туретта с выраженными инвалидизирующими тиками, не поддающимися традиционному консервативному лечению [1].

Таблица 15

**Эффективность глубокой стимуляции мозга  
при синдроме Жилиа де ля Туретта [6]**

Автор, год	Количество пациентов	Уменьшение тяжести тиков
Akbarian-Tefaghi L. et al., 2017	15	38,2%
Zhang J. et al., 2014	13	52,1%
Diederich N.J. et al., 2005	1	47%
Zhu G.-Y. et al., 2019	4	45,1%
Kefalopoulou Z. et al., 2015	15	15,3%
Welter M.L. et al., 2017	19	40,2%
Cannon E. et al., 2012	11	51%
Smeets A. et al., 2016	15	69,7%
Massano J. et al., 2013	1	60,5%
Dong S. et al., 2012	2	55,9%
Testini P. et al., 2016	11	54%

Marano M. et al., 2019	1	69%
Servello D. et al., 2008	18	64,9%
Savica R. et al., 2012	3	70%
Schoenberg M.R. et al., 2015	5	24,2%
Molina R. et al., 2018	1	47,9%
Rossi P.J. et al., 2016	5	30%
Тюрников В. и др., 2022	5	37,5%

Опыт глубокой стимуляции мозга при синдроме Туретта европейских коллег представлен в обзоре Chou C. et al., (2023) [6]. Согласно обзору, мишенью при нейрохирургической стимуляции мозга также является внутренний сегмент бледного шара [6 - 8]. 9 исследований с двусторонней стимуляцией внутреннего сегмента бледного шара, объединённых в обзоре, сообщили об улучшении по Йельской общей шкале тяжести тиков, причем 5 исследований показали улучшение по крайней мере на 50%. Исследование китайских коллег Zhang J. et al. (2014) с участием 13 пациентов с синдромом Туретта с периодом наблюдения 13–80 месяцев после глубокой стимуляции мозга сообщило об улучшении Йельской общей шкалы тяжести тиков на 52,1% [9].

#### Список литературы:

1. Тюрников В. М., Симонян А. С., Гуца А. О. Синдром Туретта: хирургическое лечение фармакорезистентных форм // Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. 2022. №2.
2. Vandewalle V et al. Stereotactic treatment of Gilles de la Tourette syndrome by high frequency stimulation of thalamus. *Lancet*. 1999;353(9154):724.
3. Billnitzer A, Jankovic J. Current management of tics and Tourette syndrome: behavioral, pharmacologic, and surgical treatments. *Neurotherapeutics*. 2020;17(4):1681-93.
4. Тюрников В.М. и др. Глубокая стимуляция мозга при синдроме Туретта с выраженными инвалидизирующими тиками и генерализованной дистонии. В кн.: Руководство для врачей по материалам II Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений. М., 2011: 284-6.
5. Tyurnikov VM et al. Neuromodulation of the central nervous system activity on the example of neuromodulation of the central nervous system: experience in surgical treatment of Tourette syndrome and Parkinson's disease. *J. Asymmetry*. 2016;10(4):85-9.
6. Chou CY, Agin-Liebes J, Kuo SH. Emerging therapies and recent advances for Tourette syndrome. *Heliyon*. 2023 Jan 7;9(1):e12874. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e12874.
7. Javed N., Cascella M. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): 2020. Neuroanatomy, Globus Pallidus.

8. Lanciego J.L., Luquin N., Obeso J.A. Functional neuroanatomy of the basal ganglia. *Cold Spring Harbor Perspect. Med.* 2012;2(12):a009621. doi: 10.1101/cshperspect.a009621.a009621.
9. Zhang J.G., et al. Long-term outcome of globus pallidus internus deep brain stimulation in patients with Tourette syndrome. *Mayo Clin. Proc.* 2014;89(11):1506–1514. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.05.019.
10. Akbarian-Tefaghi L., et al. Refining the deep brain stimulation target within the limbic globus pallidus internus for tourette syndrome. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 2017;95(4):251–258. doi: 10.1159/000478273.
11. Zhang J.G., et al. Long-term outcome of globus pallidus internus deep brain stimulation in patients with Tourette syndrome. *Mayo Clin. Proc.* 2014;89(11):1506–1514. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.05.019.
12. Diederich N.J., et al. Efficient internal pallidal stimulation in Gilles de la Tourette syndrome: a case report. *Mov. Disord.* 2005;20(11):1496–1499. doi: 10.1002/mds.20551.
13. Zhu G.-Y., et al. Deep brain stimulation modulates pallidal and subthalamic neural oscillations in Tourette's syndrome. *Brain Behav.* 2019;9(12) doi: 10.1002/brb3.1450.
14. Kefalopoulou Z., et al. Bilateral globus pallidus stimulation for severe Tourette's syndrome: a double-blind, randomised crossover trial. *Lancet Neurol.* 2015;14(6):595–605. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00008-3.
15. Welter M.L., et al. Anterior pallidal deep brain stimulation for Tourette's syndrome: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol.* 2017;16(8):610–619. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30160-6.
16. Cannon E., et al. Deep brain stimulation of anteromedial globus pallidus interna for severe Tourette's syndrome. *Am. J. Psychiatr.* 2012;169(8):860–866. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.11101583.
17. Smeets A., et al. Deep brain stimulation of the internal globus pallidus in refractory tourette syndrome. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2016:142. doi: 10.1016/j.clineuro.2016.01.020.
18. Massano J., et al. Successful pallidal deep brain stimulation in 15-year-old with Tourette syndrome: 2-year follow-up. *J. Neurol.* 2013:260. doi: 10.1007/s00415-013-7049-1.
19. Dong S., et al. Unilateral deep brain stimulation of the right globus pallidus internus in patients with tourette's syndrome: two cases with outcomes after 1 Year and a brief review of the literature. *J. Int. Med. Res.* 2012;40:2021–2028. doi: 10.1177/030006051204000545.
20. Testini P., et al. Centromedian-parafascicular complex deep brain stimulation for tourette syndrome: a retrospective study. *Mayo Clin. Proc.* 2016;91(2):218–225. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.11.016.
21. Marano M., et al. CM-Pf deep brain stimulation and the long term management of motor and psychiatric symptoms in a case of Tourette syndrome. *J. Clin. Neurosci.* 2019;62 doi: 10.1016/j.jocn.2018.12.029.
22. Servello D., et al. Deep brain stimulation in 18 patients with severe Gilles de la Tourette syndrome refractory to treatment: the surgery and stimulation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2008;79(2):136–142. doi: 10.1136/jnnp.2006.104067.
23. Savica R., et al. Deep brain stimulation in tourette syndrome: a description of 3 patients with excellent outcome. *Mayo Clin. Proc.* 2012;87(1):59–62. doi: 10.1016/j.mayocp.2011.08.005.

24. Schoenberg M.R., et al. Five-months-postoperative neuropsychological outcome from a pilot perspective randomized clinical trial of thalamic deep brain stimulation for Tourette syndrome. *Neuromodulation : J. Int. Neuromod. Soc.* 2015;18(2):97–104. doi: 10.1111/ner.12233.
25. Molina R., et al. Report of a patient undergoing chronic responsive deep brain stimulation for Tourette syndrome: proof of concept. *J. Neurosurg.* 2018;129(2):308–314. doi: 10.3171/2017.6.JNS17626.
26. Rossi P.J., et al. Scheduled, intermittent stimulation of the thalamus reduces tics in Tourette syndrome. *Park. Relat. Disord.* 2016;29 doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.05.033.

# ГЛАВА III. МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ: ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

(Р.Ф. Насырова, З.Ф. Сайфитдинхужаев, Н.Г. Жукова,  
О.Я. Бустонов)

Фармакотерапия синдрома Туретта на сегодняшний день включает использование препаратов из групп нейролептиков, антиконвульсантов, адrenomиметиков, ингибиторов обратного захвата моноаминов, агонистов каннабиноидных рецепторов и антагонистов опиоидных рецепторов [1, 2].

## 3.1. Нейролептики

### Типичные антипсихотики

Действие типичных антипсихотиков реализуется за счет блокирования D2 (рецепторы дофамина 2 типа) в дофаминергических проекциях мозга.

#### 3.1.1. Галоперидол (совместно с Е.В. Антонюк, Е.Э. Вайман)

Долгое время плацебо-контролируемые исследования лечения при синдроме Туретта проводились только для того, чтобы доказать эффективность типичных антипсихотиков, **галоперидола**. В раннем рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании и пимозид, и галоперидол значительно снизили частоту тиков у девяти пациентов с синдромом Туретта [3]. Результаты последующего рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования лечения 57 пациентов с синдромом Туретта подтвердили, что и галоперидол, и пимозид были более эффективны, чем плацебо, но галоперидол был немного эффективнее пимозида. Побочные реакции возникали чаще при приеме галоперидола по сравнению с плацебо, но частота не существенно отличалась для галоперидола по сравнению с пимозидом [4]. Дозировки, используемые в этом исследовании, варьировались от 2 до 20 мг/день для галоперидола и от 2 до 48 мг/день для пимозида. Использование данных препаратов позволило уменьшить тики в 80% случаев [4]. Однако в повседневной клинической практике в настоящее время для лечения синдрома Туретта обычно используются более низкие дозы, такие как 1–4 мг/день для галоперидола и 2–8 мг/день для пимозида [2, 5].

В двойном слепом 24-недельном плацебо-контролируемом рандомизированном двойном перекрестном исследовании более часто используемых доз галоперидола (среднее значение 3,5 мг/день) и пимозид (среднее значение 3,4 мг/день), проведенном с участием 22 пациентов в возрасте от 7 до 16 лет, пимозид был значительно более эффективен, чем плацебо, в снижении тиков, тогда как галоперидол не оказал существенного эффекта. Более того, галоперидол показал в три раза более высокую частоту серьезных побочных реакций и значительно более выраженные экстрапирамидные симптомы по сравнению с пимозидом [6]. В отличие от нескольких других исследований, галоперидол не превосходил плацебо, возможно, это связано с малым количеством участников исследования.

Кроме того, последующее исследование 33 пациентов с синдромом Туретта, лечившихся пимозидом (2–18 мг) или галоперидолом (2–15 мг), показало преимущества пимозид по сравнению с галоперидолом; однако оба препарата вызывали сопоставимое облегчение симптомов при последующем наблюдении [7]. Кроме того, галоперидол вызывал значительно более острую дискинезию/дистонию, чем пимозид.

### **Фармакогенетика галоперидола**

В настоящее время выделяют 2 группы фармакогенетических маркеров эффективности и безопасности галоперидола:

1. Фармакогенетические маркеры безопасности и эффективности терапии галоперидола (MC4R, CNR1, FAAH, SLC6A5, EPM2A, ABCB5, HTR2A).
2. Фармакогенетические маркеры фармакокинетики галоперидола: ген изоформы цитохрома P450 (CYP2D6).

**Ген MC4R.** Нейротрансмиссия опосредованная рецептором меланокортина 4 (MC4R) играет ключевую роль в регуляции пищевого поведения [8, 9]. На сегодняшний день, идентифицировано более 130 функционально значимых изменений в гене MC4R у человека [10]. Так, например, у носителей генотипа AA (rs17782313) имеется высокий риск развития антипсихотик-индуцированный набор веса и гипертриглицеридемии при приеме галоперидола по сравнению с носителями генотипов AC и CC [11, 12].

**Гены CNR1 и FAAH.** Эндоканнабиноиды влияют на пищевое поведение и увеличение веса за счет стимуляции рецепторов каннабиноида 1 (CNR1) [13]. Носительство полиморфных вариантов генов CNR1 и FAAH связано с набором веса. В ответ на терапию антипсихотиками происходит повышение уровня CNR1 [14]. При оценке роли носительства ОНВ (rs1049353) гена CNR1 и 385

C>A (rs324420) гена FAАН в изменении массы тела пациентов, принимающих галоперидол, установлено, что у пациентов с генотипом AA происходил антипсихотик-индуцированный набор веса более чем на 7% от базовой массы тела по сравнению с пациентами, имеющими генотип CC [15, 16].

**Ген SLC6A5.** Глутаматергическая система, в частности белок-переносчик глицина SLC6A5, участвует в модулировании эффектов лечения галоперидола, особенно в отношении нежелательных двигательных реакций. У пациентов с шизофренией, получавших антипсихотики, носительство ОНВ SLC6A5 (rs2298826) связано с быстрым нарастанием моторных нежелательных реакций в начале лечения. Пациенты с генотипом AA, получавшие монотерапию галоперидолом, имели повышенный риск быстрого усиления моторных нежелательных реакций в начале лечения по сравнению с пациентами, имеющими генотип AG или GG [17]. У носителей гаплотипа C-A-C (rs1443548, rs883377, rs1945771) регистрировались более выраженные экстрапирамидные нарушения при приеме галоперидола.

**Ген EPM2A.** Кодирован лафорин-фосфатазу, белок, участвующий в регуляции метаболизма гликогена в головном мозге [18]. Выявленные нарушения метаболизма гликогена у пациентов с шизофренией связаны с различным ответом при лечении антипсихотиками [19]. Установлено, что пациенты, страдающие шизофренией, с генотипом CC имеют повышенную чувствительность к галоперидолу по сравнению с пациентами с генотипами CT и TT [20].

**Ген ABCB5.** Изменения в гене, кодирующем АТФ-связывающий кассетный транспортер (ABCB5), влияют на проявления нежелательных реакций, вызванных галоперидолом. ABCB5 представляет собой белок, который транспортирует молекулы через клеточные мембраны. ABCB5 экспрессируется в капиллярах ГЭБ, а также в клетках Пуркинье мозжечка, которые участвуют в реализации сложных двигательных актов. Установлено, что специфическая аллель, которая снижает активность ABCB (rs17143212), связана с галоперидол-индуцированными экстрапирамидными симптомами в течение первых нескольких дней лечения. У пациентов с генотипом CT регистрируются более выраженные экстрапирамидные симптомы (паркинсонизм, дискинезия и акатизия) на 1-й, 3-й и 7-й дни лечения по сравнению с пациентами с генотипом CC [21].

**Ген 5-HT2A.** У пациентов с шизофренией, имеющих аллель G ОНВ - 1438A/G гена 5-HT2A, кодирующего рецептор 5-HT2A, регистрировалась

высокая эффективность терапии антипсихотиками I генерации, главным образом галоперидолом [22, 23].

**Ген CYP2D6.** Фермент системы цитохрома P450 CYP2D6 участвует в метаболизме антипсихотиков и влияет на их уровень в плазме крови. Ген CYP2D6 имеет 105 описанных аллельных вариантов [24, 25]. Пациенты с нефункциональными аллелями (\*3 или \*4) имеют сниженный метаболизм (более высокую концентрацию) по сравнению с пациентами с \*1/\*1 генотипом [26]. Распространенность носительства полиморфных вариантов CYP2D6 отличается среди этнических групп. В популяциях азиатского происхождения аллели CYP2D6\*3 и \*4 встречаются редко, и аллель CYP2D6\*10 является наиболее распространенной в отличие от европейской популяции [27]. Средняя частота аллели \*10 у азиатов оценена как 0,41 [28]. У пациентов — носителей аллели \*10 метаболизм (клиренс) галоперидола может быть ниже по сравнению с пациентами, имеющими две полностью функциональные аллели (\*1/\*1). Другие исследования показали, что носительство аллели \*10 не связано со снижением метаболизма (клиренса) галоперидола по сравнению с носительством двух полностью функциональных аллелей (\*1/\*1) [29]. Концентрация галоперидола в плазме крови при пероральном приеме зависит от числа нефункциональных аллелей CYP2D6 в генотипе [28]. Нежелательные реакции возникают чаще у пациентов с отсутствием функциональных аллелей вследствие более высоких концентраций препарата в плазме крови. Для медленных метаболизаторов CYP2D6 при пероральном приеме галоперидола рекомендуется снижение дозы на 30–50% [30]. Однако установлено, что в японской популяции носительство CYP2D6\*10A, которое вызывает снижение активности CYP2D6, не влияет на концентрацию галоперидола в плазме крови [31, 32]. Напротив, концентрация галоперидола в плазме крови достоверно различалась у носителей генотипов CYP2D6\*1/\*1, \*1/\*10\*, \*10/\* при дозах галоперидола ниже 20 мг. При более высоких дозах различий также не обнаружено [28]. Неоднозначные данные получены для ультра-быстрых метаболизаторов, имеющих дупликацию/мультидупликацию гена CYP2D6 (CYP2D6\*2XN; CYP2D6\*2). Показана повышенная активность фермента у носителей CYP2D6\*2 по сравнению с носителями CYP2D6 \*1 (аллель мажорного типа) [33]. Концентрация галоперидола в плазме крови пациентов, у которых имеется дупликация/мультидупликация гена CYP2D6, была сопоставима с концентрацией галоперидола в плазме пациентов без дупликации/мультидупликации [29]. У носителей аллели \*5 выявлена тенденция к повышению концентрации галоперидола в плазме крови по сравнению с носителями генотипа CYP2D6\*1/\*1. Концентрации галоперидола

в плазме крови были значительно выше у пациентов, имеющих аллель \*5, по сравнению с пациентами без аллели \*5, в том числе с генотипом CYP2D6\*10/\*10 [32].

Таким образом, фармакогенетическими маркерами безопасности и эффективности галоперидола являются такие гены как MC4R, CNR1, FAAH, SLC6A5, EPM2A, ABCB5, HTR2A, CYP2D6.

## Список литературы

1. Клиническая психофармакогенетика / Под ред. Р. Ф. Насыровой, Н. Г. Незнанова. - СПб: Издательство ДЕАН, 2020. - 408 с.
2. Roessner, Veit et al. "European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment." *European child & adolescent psychiatry* vol. 20,4 (2011): 173-96. doi:10.1007/s00787-011-0163-7
3. Ross MS, Moldofsky H. A comparison of pimozide and haloperidol in the treatment of Gilles de la Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry*. 1978;135:585-587. doi: 10.1176/ajp.135.5.585.
4. Shapiro E, Shapiro AK, Fulop G, Hubbard M, Mandeli J, Nordlie J, Phillips RA. Controlled study of haloperidol, pimozide and placebo for the treatment of Gilles de la Tourette's syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46:722-730. doi: 10.1001/archpsyc.1989.01810080052006.
5. Scahill L, Chappell PB, King RA, Leckman JF. Pharmacologic treatment of tic disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2000;9:99-117.
6. Sallee FR, Nesbitt L, Jackson C, Sine L, Sethuraman G. Relative efficacy of haloperidol and pimozide in children and adolescents with Tourette's disorder. *Am J Psychiatry*. 1997;154:1057-1062. doi: 10.1176/ajp.154.8.1057.
7. Sandor P, Musisi S, Moldofsky H, Lang A. Tourette syndrome: a follow-up study. *J Clin Psychopharmacol*. 1990;10:197-199.
8. Song C. K., Jackson R. M., Harris R. B., Richard D., Bartness T. J. Melanocortin-4 receptor mRNA is expressed in sympathetic nervous system outflow neurons to white adipose tissue // *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2005; 289(5), R1467-R1476. doi: 10.1152/ajpregu.00348.2005.
9. Farooqi I. S., O'Rahilly S. Genetic factors in human obesity // *Obesity Reviews*. 2007; 8(s1), 37-40. doi: 10.1111/j.1467-789x.2007.00315.x.
10. Fan Z. C., Tao Y. X. Functional characterization and pharmacological rescue of melanocortin-4 receptor mutations identified from obese patients // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2009; 13(9b), 3268-3282. doi: 10.1111/j. 1582-4934.2009.00726.x.
11. Loos R. J. F., Lindgren C. M., Wheeler E., Zhao J. H., Li, Prokopenko I. et al. Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity // *Nature Genetics*. 2008; 40(6), 768-775. doi: 10.1038/ng.140.

12. Czerwensky F., Leucht S., Steimer W. MC4R rs4 89693: a clinical risk factor for second generation antipsychotic-related weight gain? // *The international journal of neuropsychopharmacology*, 2013. 16(09): 2103–2109. doi: 10.1017/s1461145713000849.
13. Chevalyeyre V., Takahashi K. A., Castillo P. E. Endocannabinoid-mediated synaptic plasticity in the CNS // *Annual Review of Neuroscience*. 2006; 29(1), 37–76. doi: 10.1146/annurev.neuro.29.051605.112834.
14. Cheng M. C., Liao D. L., Hsiung C. A., Chen C. Y., Liao Y. C., Chen C. H. Chronic treatment with aripiprazole induces differential gene expression in the rat frontal cortex. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2007; 11(02). doi: 10.1017/s1461145707008048.
15. Tiwari A. K., Brandl E. J., Zai C. C., Goncalves V. F., Chowdhury N. I., Freeman N. et al. Association of orexin receptor polymorphisms with antipsychotic-induced weight gain // *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2015;17(3), 221–229. doi: 10.3109/15622975.2015.1076173.
16. Monteleone P., Milano W., Petrella C., Maj M., Canestrelli B. Endocannabinoid Pro129Thr FAAH Functional Polymorphism But Not 1359G/A CNR1 Polymorphism Is Associated With Antipsychotic-Induced Weight Gain // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2010; 30(4), 441–445. doi: 10.1097/jcp.0b013e3181e742c5.
17. Giegling I., Drago A., Dolzan V., Plesnicar B. K., Schafer M., Hartmann A. M. et al. Glutamatergic gene variants impact the clinical profile of efficacy and side effects of haloperidol // *Pharmacogenetics and genomics*. 2011; 21(4): 206–210. doi: 10.1097/FPC.0b013e32833efb18.
18. Andrade D.M., Turnbull J., Minassian B. A. Lafora disease, seizures and sugars // *Acta Myol*. 2007; 26(1): 83–86. PMID:17915579.
19. Singh S., Singh P. K., Bhadauriya P., Ganesh S. Lafora disease E3 ubiquitin ligase malin is recruited to the processing bodies and regulates the microRNA-mediated gene silencing process via the decapping enzyme Dcp1a // *RNA Biology*; 2012; 9: 1440–1449. doi: 10.4161/rna.22708.
20. Porcelli S., Balzarro B., Lee S.-J., Han C., Patkar A. A., Pae C.-U., Serretti A. PDE7B, NMBR and EPM2A Variants and Schizophrenia: A Case-Control and Pharmacogenetics Study // *Neuropsychobiology*. 2016; 73(3), 160–168. doi: 10.1159/000445295.
21. Zheng M., Zhang H., Dill D. L., Clark J. D., Tu S., Yablonovitch A. L. The Role of Abcb5 Alleles in Susceptibility to Haloperidol-Induced Toxicity in Mice and Humans // *PLOS Medicine*. 2015; 12(2), e1001782. doi: 10.1371/journal.pmed.1001782.
22. Weiden P. J., Mackell J. A., McDonnell D. D. Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance // *Schizophrenia Research*. 2004; 66:51–57. doi: org/10.1016/S0920-9964(02)00498-X.
23. Benmessaoud D., Hamdani N., Boni C., Ramoz N., Hamon M., Kacha F., Gorwood P. Excess of transmission of the G allele of the -1438A/G polymorphism of the 5-HT2A receptor gene in patients with schizophrenia responsive to antipsychotics // *BMC Psychiatry*. 2008; 8(1). doi: 10.1186/1471-244x-8-40.
24. Yu C. Y., Ang G. Y., Subramaniam V., Johari J. R., Ahmad A., Abdul A. T. et al. Inference of the genetic polymorphisms of CYP2D6 in six subtribes of the Malaysian orang asli from whole-genome sequencing data // *Genetic testing and molecular biomarkers*. 2017; 21(7): 409–415. doi.org/10.1089/gtmb.2016.0235.

25. Haufroid V., Hantson P. CYP2D6 genetic polymorphisms and their relevance for poisoning due to amphetamines, opioid an-algesics and antidepressants // *Clinical Toxicology*. 2015; 53(6), 501–510. doi: 10.3109/15563650.2015.1049355.
26. Panagiotidis G., Arthur H. W., Lindh J. D., Dahl M.-L., Sjoqvist F. Depot haloperidol treatment in outpatients with schizophrenia on monotherapy: impact of CYP2D6 polymorphism on pharmacokinetics and treatment outcome // *Therapeutic drug monitoring*. 2007; 29(4): 417–422. doi: 10.1097/ftd.0b013e31811f394d.
27. Bradford L. D. CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants // *Pharmacogenomics*. 2002; 3, 229–243. doi: 10.1517/14622416.3.2.229.
28. Roh H. K., Chung J. Y., Oh D. Y., Park C.-S., Svensson J.-O., Dahl M. A., Bertilsson L. Plasma concentrations of haloperidol are related to CYP2D6 genotype at low, but not high doses of haloperidol in Korean schizophrenic patients // *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2001; 52(3): 265–271. PMID:11560558.
29. Ohara K., Tanabu S, Yoshida K., Ishibashi K., Ikemoto K. Shibuya H. Effects of smoking and cytochrome P450 2D6\*10 allele on the plasma haloperidol concentration/dose ratio // *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2003; 27(6): 945–949. doi: 10.1016/s0278-5846(03)00154-4.
30. Swen J. J., Nijenhuis M., de Boer A., Grandia L., Maitland-van der Zee A. H., Mulder H. et al. Pharmacogenetics: from bench to byte-an update of guidelines // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2011; 89(5), 662–673. doi: 10.1038/clpt.2011.34
31. Shibata N., Ohnuma T., Baba H., Shimada H., Takahashi T., Arai H. Genetic association between cytochrome P-450 2D6 gene polymorphism and plasma concentration of haloperidol in Japanese schizophrenics // *Psychiatric Genetics*. 1999; 9:145–148. PMID:10551545.
32. Someya T., Suzuki Y., Shimoda K., Hirokane G., Morita S., Yokono A. et al. The effect of cytochrome P450 2D6 genotypes on haloperidol metabolism: A preliminary study in a psychiatric population // *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 1999; 53(5), 593–597. doi: 10.1046/j.1440-1819.1999.00611.x.
33. Johansson J., Lundqvist E., Bertilsson L., Dahl M. L., Sjoqvist F., Ingelman-Sunberg M. Inherited amplification of an active gene in the cytochrome P450 2D locus as a cause of ultrarapid metabolism of debrisoquine // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1993; 90(24), 11825–11829. doi: 10.1073/pnas.90.24.11825

### 3.1.2. Флуфеназин

Третий типичный антипсихотик, **флуфеназин**, использовался, в частности, в США в течение многих лет для лечения синдрома Туретта. В открытом исследовании, включавшем как детей, так и взрослых, флуфеназин был эффективен в дозах от 2 до 15 мг/день у 17 из 21 пациента [8]. При долгосрочном исследовании 41 пациента лечение флуфеназином в течение как минимум 1 года было безопасным и эффективным [9]. Небольшое контролируемое исследование флуфеназина, трифлуоперазина и галоперидола показало одинаковую эффективность уменьшения тиков. Однако флуфеназин переносился лучше [10]; тогда как, галоперидол был связан с большей седацией и экстрапирамидными побочными реакциями.

Высокая частота сонливости и экстрапирамидно-моторных побочных реакций (дистония, акатизия, паркинсонизм, вероятно, из-за сильной дофаминергической блокады в nigrostriарных путях) ограничивает использование типичных антипсихотических препаратов, особенно в высоких терапевтических дозах. Также сообщалось, что акатизия, вызванная антипсихотическими средствами, может ухудшить симптомы синдрома Туретта [11]. Более того, в нескольких отчетах о случаях высказывались опасения относительно риска лечения типичными антипсихотическими препаратами, вызывающего позднюю дискинезию [2, 11]. Хотя трудно с уверенностью количественно оценить показатели поздней дискинезии из-за ограниченности доступных долгосрочных данных, риск этой потенциально изнурительной и сохраняющейся при лечении побочной реакции следует учитывать при выборе лечения особенно у детей, поэтому предпочтительнее выбирать атипичные нейролептики (поскольку атипичные антипсихотики показали значительно низкий риск поздней дискинезии) [13]. Другие побочные реакции, например, возникновение тревожности [2, 14] или гиперпролактинемия с ее побочными реакциями, такими как гинекомастия, галакторея, нерегулярные менструации и сексуальная дисфункция [15], являются более распространенными побочными реакциями, чем поздняя дискинезия. Кроме того, во время длительного лечения галоперидолом повышенный аппетит может привести к значительному увеличению веса [16].

#### Фармакогенетика флуфеназина

Фармакогенетические исследования флуфеназина не проводились.

## Бензамиды

Бензамиды (тиаприд, сульпирид и амисульприд) также являются селективными антагонистами дофаминовых рецепторов D<sub>2</sub>, но в отличие от типичных антипсихотиков обладают слабым (сульпирид) или практически никаким (тиаприд) антипсихотическим действием.

Таблица 12

### Европейские клинические рекомендации по применению бензамидов при синдроме Жилиа де ля Туретта

Препарат	Уровень доказательности	Начальная доза (мг)	Терапевтический диапазон (мг)	Побочные реакции
Сульпирид	Б	2 мг/кг	2-10 мг/кг	Проблемы со сном, возбуждение, повышенный аппетит
Тиаприд	Б	2 мг/кг	2-10 мг/кг	седация, повышенный аппетит

### 3.1.3. Тиаприд

В дополнение к связыванию **тиаприда** со сверхчувствительными дофаминовыми рецепторами D<sub>2</sub> в вентральном полосатом теле и частях лимбической системы, предполагается блокада некоторых серотонинергических рецепторов (5HT<sub>3</sub>, 5HT<sub>4</sub>). С 1970-х годов появились сообщения об успешном лечении синдрома Туретта тиапридом [1, 2]. Было опубликовано только одно рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое перекрестное исследование с тиапридом (с участием 17 детей), которое продемонстрировало значительное уменьшение симптоматики тиков [3]. Основными побочными реакциями были сонливость, умеренная транзиторная гиперпролактинемия и увеличение веса (максимум 10 кг в течение 18 месяцев у двух детей). Такое значительное увеличение веса является скорее исключением, чем правилом, поскольку среднее увеличение веса составило 2–4 кг [4] при диапазоне дозировок 100–900 мг/день. Тиаприд

не оказывал неблагоприятного воздействия на когнитивные способности детей. Нейрофизиологические параметры, такие как анализ частоты ЭЭГ и сенсорно-вызванные потенциалы, не были затронуты тиапридом, а также не была нарушена нейросекреторная, гипоталамо-гипофизарная регуляция половых гормонов, тиреотропного гормона, гормона роста или тиреоидного гормона [1, 5].

### **Фармакогенетика тиаприда**

Фармакогенетика тиаприда на сегодняшний день изучена мало. Так, в литературе встречаются единичные исследования данного препарата.

**Ген DRD2.** Ген DRD2 кодирует дофаминовый рецептор D2, который является мишенью для многих антипсихотиков [6]. Установлено, что пациентам—носителям генотипа AA (rs6276) требовались значительно бóльшие дозы тиаприда, чем носителям альтернативных генотипов [7]. Установлено, что терапия тиапридом была более эффективна у носителей генотипа AG и GG (rs71653615). Во время комбинированной 9-дневной детоксикационной терапии и психотерапии, ориентированной на купирование абстинентного синдрома, зависимые от алкоголя пациенты, носители генотипов AG или GG, нуждались в меньших дозах тиаприда для достижения клинически значимого эффекта. Кроме того, пациенты из той же группы (носители генотипов AG или GG) демонстрировали менее выраженные тревожные и депрессивные нарушения при поступлении и через две недели [8].

Таким образом, фармакогенетическим маркером безопасности и эффективности тиаприда является ген DRD2.

## Список литературы

1. Roessner, Veit et al. "European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment." *European child & adolescent psychiatry* vol. 20,4 (2011): 173-96. doi:10.1007/s00787-011-0163-7
2. Dulcan M. Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997;36:85S–121S. doi: 10.1097/00004583-199710001-00007.
3. Eggers C, Rothenberger A, Berghaus U. Clinical and neurobiological findings in children suffering from tic disease following treatment with tiapride. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci.* 1988;237:223–229. doi: 10.1007/BF00449911.
4. Meisel A, Winter C, Zschenderlein R, Arnold G. Tourette syndrome: efficient treatment with ziprasidone and normalization of body weight in a patient with excessive weight gain under tiapride. *Mov Disord.* 2004;19:991–992. doi: 10.1002/mds.20218.
5. Scatton B, Cohen C, Perrault G, Oblin A, Claustre Y, Schoemaker H, Sanger DJ, Rouquier L, Porsolt R. The preclinical pharmacologic profile of tiapride. *Eur Psychiatry.* 2001;16 Suppl 1:29s–34s. doi: 10.1016/s0924-9338(00)00526-5.
6. Seeman P., Chau-Wong M., Tedesco J., Wong K. Brain receptors for antipsychotic drugs and dopamine: direct binding assays // *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1975; 72(11): 4376–4380. doi: 10.1073/pnas.72.11.4376.
7. Lucht M., Samochowiec A., Samochowiec J., Jasiewicz A., Grabe H. J., Geissler I., Bieńkowski P. Influence of DRD2 and ANKK1 genotypes on apomorphine-induced growth hormone (GH) response in alcohol-dependent patients // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* 2010; 34(1): 45–49. doi: 10.1016/j.pnpbp.2009.08.024.
8. Lucht M. J., Kuehn K. U., Schroeder W., Armbruster J., Abraham G., Schattenberg A. et al. Influence of the dopamine D2 receptor (DRD2) exon 8 genotype on efficacy of tiapride and clinical outcome of alcohol withdrawal // *Pharmacogenetics.* 2001; 11(8): 647–653.PMID:11692072.

### 3.1.4. Сульпирид

С 1970 года [1] также регулярно сообщалось о положительном влиянии на тики бензамида **сульпирида** [2]. Это высокоселективный антагонист рецепторов D2-дофамина, связанный с меньшим количеством экстрапирамидных и вегетативных побочных реакций, чем галоперидол [3]. В дополнение к своей легкой антипсихотической активности он оказывает некоторое антидепрессивное действие в низких дозах (в частности, 50–200 мг в день), а также стимулирующее и анксиолитическое (противотревожное) действие [4]. В ретроспективном обзоре, в котором 63 из 114 пациентов (55%), страдающих синдромом Туретта, лечились сульпиридом [5], значимые положительные эффекты наблюдались у 37 пациентов (59%). В 14-недельном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании флувоксамина (специфического ингибитора обратного захвата 5НТ) против сульпирида с последующей одинарной слепой комбинированной терапией (4 недели) у 11 пациентов с сопутствующим обсессивно-компульсивным расстройством и синдрома Туретта [6], монотерапия сульпиридом уменьшила тики и незначительно улучшила обсессивно-компульсивные симптомы. Флувоксамин, как отдельно, так и в сочетании с сульпиридом, незначительно улучшил тики и уменьшил обсессивно-компульсивные симптомы. Совсем недавно в открытом исследовании с участием 189 детей и подростков со средним возрастом 8 лет (диапазон 3–15 лет) 6-недельное лечение сульпиридом улучшило как двигательные, так и вокальные тики. Основными побочными реакциями лечения сульпиридом являются устойчивая седация или сонливость (до 25%) и, реже, депрессия, несмотря на его антидепрессивный, нормализующий влечение и улучшающий настроение потенциал [5]. Пациенты также жаловались на нарушения сна [7]. Другой важной проблемой сульпирида является сильная стимуляция секреции пролактина, вызывающая галакторею/аменорею, и часто наблюдаемое повышение аппетита, приводящее к увеличению веса [8, 9]. Другие побочные реакции возникают реже (гипотония, редко синдром удлиненного интервала QT, сухость во рту, потливость, тошнота, активация или седация, бессонница, аллергическая сыпь или зуд). Был только один отчет о случае поздней дискинезии у взрослого, лечившегося сульпиридом от тиков [9].

Успешное лечение синдрома Туретта **амисульпридом** было опубликовано только в публикациях случай-контроль [10, 11].

## Фармакогенетика сульпирида

Фармакогенетические аспекты эффективности и безопасности сульпирида изучены недостаточно. В совокупности с оригинальным фармакологическим профилем и малоизученным механизмом действия данный факт делает препарат перспективным для фармакогенетических исследований.

**Ген HTR2C.** Несмотря на то, что сульпирид, по имеющимся данным, не оказывает воздействие на рецептор серотонина подтипа 2C, показано, что носители аллели С (rs3813929) в промоторном регионе гена HTR2C предрасположены к более выраженному набору веса при приеме сульпирида, чем носители аллели Т [12]. Пациенты — носители аллели С при лечении сульпиридом в режиме монотерапии чаще превышали порог в 7% прибавки в весе, что позволяет предположить протективную роль носительства аллели Т в отношении набора веса

**Ген COMT.** Выявлено, что сульпирид способен влиять на такие показатели ЭЭГ, как ERN (error-related negativity) и FRN (feedback-related negativity). Первая может рассматриваться как маркер стресса [13]. Носители аллели Val158 (rs4680) демонстрировали более выраженные изменения в структуре перечисленных выше параметров ЭЭГ.

**Ген OСТ1.** Трансмембранные переносчики OСТ1 и OСТ2 могут влиять на концентрацию сульпирида в головном мозге и, как следствие, могут повлиять на эффективность фармакотерапии [14]. Доказано, что у носителей аллельных вариантов OСТ1\*2 и \*6 значительно снижался транспорт сульпирида через ГЭБ [14].

Таким образом, фармакогенетическими маркерами безопасности и эффективности сульпирида являются такие гены как HTR2C, COMT, OСТ1.

## Список литературы

1. Yvonneau M, Bezard P. Apropos of a case of Gilles de la Tourette's disease blocked by sulpiride. Psycho-biological study. Encephale. 1970;59:439–459.
2. Robertson MM, Stern JS (2000) Gilles de la Tourette syndrome: symptomatic treatment based on evidence. Eur Child Adolesc Psychiatry 9 (Suppl 1):I60–I75
3. Miller LG, Jankovic J. Sulpiride-induced tardive dystonia. Mov Disord. 1990;5:83–84. doi: 10.1002/mds.870050119.

4. Pani L, Gessa GL. The substituted benzamides and their clinical potential on dysthymia and on the negative symptoms of schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2002;7:247–253. doi: 10.1038/sj.mp.4001040.
5. Robertson MM, Schnieden V, Lees AJ. Management of Gilles de la Tourette syndrome using sulpiride. *Clin Neuropharmacol*. 1990;13:229–235. doi: 10.1097/00002826-199006000-00005.
6. George MS, Trimble MR, Robertson MM. Fluvoxamine And Sulpiride In Comorbid Obsessive-Compulsive Disorder And Gilles-De-La-Tourette Syndrome. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 1993;8:327–334.
7. Ruther E, Degner D, Munzel U, Brunner E, Lenhard G, Biehl J, Vogtle-Junkert U. Antidepressant action of sulpiride. Results of a placebo-controlled double-blind trial. *Pharmacopsychiatry*. 1999;32:127–135. doi: 10.1055/s-2007-979218.
8. Wetterling T, Mussigbrodt HE. Weight gain: adverse reaction of atypical neuroleptics? *J Clin Psychopharmacol*. 1999;19:316–321. doi: 10.1097/00004714-199908000-00006.
9. Roessner, Veit et al. “European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment.” *European child & adolescent psychiatry* vol. 20,4 (2011): 173-96. doi:10.1007/s00787-011-0163-7
10. Fountoulakis KN, Iacovides A, St Kaprinis G. Successful treatment of Tourette’s disorder with amisulpride. *Ann Pharmacother*. 2004;38:901. doi: 10.1345/aph.1D497.
11. Trillet M, Moreau T, Dalery J, de Villard R, Aimard G. Treatment of Gilles de la Tourette’s disease with amisulpride. *Presse Med*. 1990;19:175.
12. Rama Rao V. A., Bailey J., Bishop M., Coppen A. A. clinical and pharmacodynamic evaluation of sulpiride // *Psychopharmacology*. 1981; 73(1): 77–80. doi: 10.1007/bf00431106.
13. Mueller E. M., Burgdorf C., Chavanon M. L., Schweiger D., Hennig J., Wacker J., Stemmler G. The COMT Val158Met polymorphism regulates the effect of a dopamine antagonist on the feedback-related negativity // *Psychophysiology*. 2014; 51(8):805–9. doi: 10.1111/psyp.12226.
14. Dos Santos Pereira J. N., Tadjerpisheh S., Abed M. A., Saadatmand A. R., Weksler B., Romero I. A. et al. The Poorly Membrane Permeable Antipsychotic Drugs Amisulpride and Sulpiride Are Substrates of the Organic Cation Transporters from the SLC22 Family // *The AAPS Journal*. 2014; 16(6): 1247–1258. doi: 10.1208/s12248-014- 9649-9.

## Атипичные антипсихотики

Атипичные антипсихотики также эффективны при лечении синдрома Туретта. Наилучшие доказательства имеются для рисперидона.

Таблица 13

### Европейские клинические рекомендации по применению атипичных антипсихотиков при синдроме Жюлья де ля Туретта

Препарат	Уровень доказательности	Начальная доза (мг)	Терапевтический диапазон (мг)	Побочные реакции
Арипипразол	C	2,5	2,5-30	Седация, акатизия, головная боль, повышенный аппетит, ортостатическая гипотензия
Оланзапин	B	2,5-5,0	2,5-20,0	Седация, повышенный аппетит, акатизия
Кветиапин	C	100-150	100-600	Седация, повышенный аппетит, возбуждение, ортостатическая гипотензия
Рisperидон	A	0,25	0,25-6,0	Седация, повышенный аппетит, ортостатическая гипотензия
Зипразидон	A	5,0-10,0	5,0-10,0	Седация

### 3.1.5. Клозапин

**Клозапин** не был признан полезным при лечении синдрома Туретта в нескольких отчетах о случаях, которые также документировали серьезные побочные реакции, связанные с этим препаратом [1]. Напротив, сообщается, что клозапин усиливает тики [2] и вызывает заикание, лицевые тики и миоклонические припадки [3].

#### Фармакогенетика клозапина

Терапия психических заболеваний клозапином, согласно многочисленным исследованиям, является эффективной лишь в 60-70 % случаев лечения [4]. На сегодняшний день, можно выделить следующие факторы, влияющие на эффективность и безопасность применения клозапином:

1. Фармакогенетические фармакокинетические маркеры эффективности и безопасности клозапина: гены изоформ цитохрома Р450 печени (1А2, 2С19, 3А43), белков-переносчиков (АВСВ1, АВСС1, АВСГ2) и УДФ-глюкуронозилтрансферазы 1–4 (UGT1А4), миелопероксидазы (МРО).

2. Фармакогенетические фармакодинамические маркеры эффективности и безопасности клозапина: гены изоформ дофаминового рецептора (DRD15), переносчика дофамина (SCL6А3) и катехол-О-метилтрансферазы (COMT), изоформ рецептора серотонина НТR (1А, 2А, 2С, 3А, 3В, 4, 6), рецептора адреналина (ADRA2А, ADRB3) и других (нейрексина-1, интер-альфа-тирозин ингибитора, каннабиноидный рецептора, фосфатидилинозитол-5-фосфат 4-киназы, фактора некроза опухоли, G-белока, киназа гликогенсинтазы 3).

#### 1. Фармакогенетические фармакокинетические маркеры эффективности и безопасности клозапина

Частой клинической ситуацией является либо слишком низкая, либо чрезмерно высокая концентрация клозапина и его активных метаболитов в плазме крови, несмотря на назначенную адекватную дозировку [5]. Объяснение этого феномена лежит в особенностях фармакокинетики клозапина, на которое могут оказывать влияние носительство полиморфных вариантов следующих генов:

**CYP1A2.** На сегодняшний день, наиболее подробно изучена роль следующих полиморфных вариантов (ОНВ): rs762551, rs2069521, rs2069522, rs2069514. Рядом авторов показана ассоциация носительства гомозиготного генотипа АА (rs762551) со снижением уровня клозапина в плазме крови, а следовательно, и с возможным снижением фармакологической эффективности при лечении

шизофрении [6, 7]. Этим результатам соответствует исследование ассоциации носительства аллели А этого же ОНВ (rs762551) со снижением терапевтической эффективности клозапина [8]. По результатам других исследований носительство ОНВ rs762551 не влияет на уровень клозапина в плазме крови и ответ на терапию этим препаратом [10 - 13]. Схожие результаты были получены и для других ОНВ (rs2069521 и rs2069522), ассоциация носительства которых с терапевтическим ответом на клозапин была статистически недостоверной [9]. Носительство аллели А ОНВ rs2069514 было ассоциировано с повышенной концентрацией клозапина в плазме крови [46].

**Ген CYP2C19.** Выявлена ассоциация носительства с эффективностью терапии клозапином следующих ОНВ в гене CYP2C19: rs4244285 и rs12248560. У носителей гомозиготного генотипа АА по минорной аллели rs4244285 (характеризуемые как медленные метаболизаторы) выявляется высокая эффективность терапии препаратом, а также высокая частота развития нежелательных реакций [12]. У пациентов, являющихся гомозиготными носителями минорной аллели Т (генотип ТТ) rs12248560, регистрируется более выраженный терапевтический ответ на клозапин; однако, одновременно с этим, в данном случае риск клозапин-индуцированных нежелательных реакций при длительном приеме препарата тоже возрастает [14]. Кроме того, в данной группе установлен меньший риск развития сахарного диабета при приеме препарата, а также повышенные уровни клозапина в плазме крови.

**Ген CYP3A43.** Доказана ассоциация носительства ОНВ rs680055 (1018C>G) с эффективностью терапии клозапином. Так, гомозиготные и гетерозиготные носители минорной аллели G склонны к более выраженному фармакологическому ответу на терапию препаратом. Однако для носительства ОНВ rs472660 значимых ассоциаций не зарегистрировано [15].

**Ген ABCB1.** В настоящее время изучена роль в развитии терапевтического ответа на клозапин носительства следующих ОНВ: rs10248420, rs7787082, rs1045642, rs2032582. Носительство минорной аллели А (rs10248420) и минорной аллели G (rs7787082) ассоциировано со снижением эффективности препарата [9]. Для ОНВ rs1045642 была выявлена ассоциация носительства гомозиготного генотипа ТТ по мажорной аллели с повышенной в 1,6 раза концентрацией клозапина в сыворотке крови [12]. Эти данные согласуются с результатами другого исследования, в котором была показана ассоциация носительства гомозиготного генотипа СС по минорной аллели с резистентностью к терапии препаратом среди носителей того же ОНВ за счет

снижения концентрации клозапина в плазме. Также выявлена ассоциация носительства гомозиготного генотипа GG по минорной аллели rs2032582 со снижением концентрации клозапина в сыворотке крови и снижением фармакологического ответа [16].

**Ген АВСС1.** Для ОНВ rs212090 гена АВСС1 было выявлено ген-генное межгенное взаимодействие с геном АВСВ1. Так, носительство гаплотипа Т/Т (ОНВ rs1045642 и rs212090 генов АВСВ1 и АВСС1 соответственно) ассоциировано с повышенной концентрацией клозапина в плазме крови, повышением эффективности терапии, а также с риском клозапин-индуцированных нежелательных реакций [17, 18].

**Ген АВСГ2.** Среди изученных ранее ОНВ гена АВСГ2 наибольший интерес для исследователей в связи с изменением эффективности клозапина представляет ОНВ rs2231142 (421 С>А): гомозиготным и гетерозиготным носителям минорной аллели А требовались более высокие дозировки препарата для достижения должного фармакологического ответа [19].

**Ген UGT1A4.** УДФ-глюкуронозилтрансфераза 1 А4 — фермент, обеспечивающий глюкуронирование клозапина и превращение его в гидрофильный метаболит для последующей элиминации. Изучено влияние носительства ОНВ rs2011425 (60+25097 Т>G) на эффективность терапии клозапином: носительство аллели G ассоциировано с повышением скорости метаболизма препарата, что приводит к снижению ответа на терапию клозапином [20].

## 2. Фармакогенетические фармакодинамические маркеры эффективности и безопасности клозапина

**Ген НТR1А.** Известно, что клозапин является частичным агонистом 5-НТ1А-рецепторов [21]. Среди полиморфных вариантов этого гена наиболее изученными в отношении клинической эффективности клозапина при шизофрении являются следующие: rs6295 (-1019 G>C), rs878567 (\*287 Т>G). Так, у носителей гомозиготного генотипа GG rs6295 был выявлен более высокий уровень редукции негативных симптомов шизофрении по шкале PANSS во время терапии клозапином [21]. В другом исследовании выявлена ассоциация носительства гомозиготного генотипа ТТ rs878567 с высокой эффективностью терапии клозапином [22].

**Ген НТR2А.** Доказано, что клозапин является обратным агонистом 5-НТ2А-рецепторов, что отчасти опосредует его антипсихотическую и

антидепрессивную активность, а также седативное и анксиолитическое действие [23]. Влияние носительства ОНВ этого гена на эффективность терапии клозапином достаточно хорошо освещено в научных работах последнего десятилетия, но их результаты противоречивы. Наиболее подробно изученными можно назвать следующие ОНВ: rs6314 (1102 C>T), rs6313 (160+869 C>T), rs6311 (-510 G>A). Рядом авторов показана ассоциация носительства минорной аллели Т rs6314 со снижением ответа на терапию клозапином [23 - 26], но в одной работе эта ассоциация оказалась незначительной после статистической обработки [26]. В ранее проведенном метаанализе ассоциативных генетических исследований ОНВ гена HTR2A было показано снижение эффективности препарата у носителей аллели Crs6313 [24], однако в других исследованиях эта ассоциация не подтвердилась [25, 27]. У носителей аллели G rs6311 отмечается снижение терапевтического ответа на клозапин и повышен риск фармакорезистентной шизофрении [26].

**Ген HTR2C.** Клозапин является обратным агонистом данного подтипа рецепторов [28]. Рецептор кодируется геном HTR2C, расположенным на половой хромосоме Xq23. Такое расположение обуславливает различия в эффекте носительства ОНВ у мужчин и женщин. В отношении носительства ОНВ гена HTR2C была выявлена ассоциация с ответом на терапию клозапином для rs3813929 (-759 C>T). Носители Т аллели отличались сниженным уровнем редукции негативных и общих симптомов шизофрении по шкале PANSS [67]. Для носительства ОНВ rs6318 (68 G>T) ассоциации с эффективностью препарата не обнаружено [29, 30].

**Ген HTR3.** Исследована роль носительства ОНВ 5-НТ3А и 5-НТ3В в развитии ответа на терапию клозапином. Результаты ассоциативных генетических исследований ОНВ rs1062613 (-24 T>C) гена HTR3A неоднозначны. В одной из работ была отмечена необходимость значительно более высоких суточных дозировок клозапина для носителей гомозиготного генотипа ТТ [31]. Однако другое исследование выявило ассоциацию носительства аллели Т с повышенным ответом на терапию [33]. Еще одна работа не показала ассоциации носительства этого ОНВ с эффективностью клозапина при шизофрении [32]. Такие кардинальные различия в результатах могут быть обусловлены популяционными различиями в исследуемых группах (первая работа была проведена в японской популяции). Для ОНВ rs2276302 (282+141 G>A) показана ассоциация носительства мажорной аллели G с повышением ответа на терапию клозапином [33], однако автор исследования заявляет о значимости фармакогенетических особенностей только в комбинации с клиническими предикторами. Субъединица 5-НТ3В кодируется геном HTR3B,

расположенным в хромосоме 11q23.2. Выявлена ассоциация носительства мажорной аллели G rs1176744 со снижением ответа на терапию клозапином [22].

**Ген HTR4.** Во многих исследованиях интерес для исследователей представляли следующие ОНВ гена серотонинового 5-HT<sub>4</sub>-рецептора: rs2278392 (353+6 G>A), rs3734119 (508-36 T>C). Однако ассоциации носительства данных ОНВ с эффективностью клозапина при лечении пациентов с шизофренией не обнаружено [31].

**Ген HTR6.** Клозапин является антагонистом 5-HT<sub>6</sub>-рецепторов [34]. В настоящее время проведено исследование влияния носительства ОНВ rs1805054 (267 C>T) у пациентов с шизофренией на эффективность терапии клозапином. Однако результаты разнились в зависимости от популяции. В китайской популяции была обнаружена ассоциация носительства аллели T с лучшим ответом на терапию препаратом [34]. В европеоидной группе пациентов ассоциации с развитием терапевтического эффекта клозапина выявить не представилось возможным [35].

**Гены адренорецепторов.** В аспекте прогнозирования эффективности клозапина при шизофрении проведены ассоциативные генетические исследования носительства ОНВ генов, кодирующих рецепторы адренергической системы. В настоящее время не найдено ассоциации носительства ОНВ rs1800544 (-1252 G>C) гена ADRA2A и rs1048101 (1039 T>C) гена ADRB3 с изменением уровня клозапина в крови и его эффективностью у пациентов, страдающих шизофренией [36].

**Ген NRXN1.** Нейрексин-1 — представитель нейрексинов, мембранных белков в ЦНС, играющих роль пресинаптических молекул клеточной адгезии, регулирующих активность нейронной сети и нейротрансмиссии. Ранее было показано, что носительство полиморфных вариантов гена NRXN1 может играть роль в развитии различных психических расстройств, включая шизофрению [37, 40]. Также проведены исследования ассоциации носительства ОНВ этого гена с эффективностью клозапина и риском развития фармакорезистентной шизофрении: rs12467557 (772+12370 T>C), rs10490162 (772+6983 A>G), rs1045881. Результаты исследований носительства ОНВ rs12467557 согласуются друг с другом: выявлена ассоциация носительства мажорной аллели T с повышенной эффективностью клозапина [37, 38], а минорной аллели C — с низкой эффективностью и риском развития фармакорезистентной шизофрении [39]. Носители аллели A rs10490162 имеют лучший клинический ответ на терапию клозапином [37]. Была показана

ассоциация носительства гомозиготного генотипа TT rs1045881) со снижением ответа на данный препарат [39].

**Ген ITIH.** Интер- $\alpha$ -трипсин-ингибитор — плазменный белок, ингибитор протеаз. Состоит из трех тяжелых цепей, выбранных из групп ITIH1, ITIH2, ITIH3 и ITIH4, а также из одной легкой цепи, выбранной из групп AMBP и SPINT2. GWAS обнаружило связь кластера генов NEK4-ITIH1-ITIH3-ITIH4 с риском возникновения психических расстройств шизофренического спектра. Позже была выявлена ассоциация носительства ОНВ с эффективностью терапии клозапином гена тяжелой цепи 3 интер- $\alpha$ -трипсин-ингибитора — ITIH3, расположенного на хромосоме 3p21.1. Для носителей минорной аллели A rs2535629 (789+112 G>A) этого гена характерна более значимая редукция негативных симптомов шизофрении при терапии клозапином [89].

**Ген CNR1.** Ранний дебют шизофрении, плохой прогноз и ответ на терапию антипсихотиками среди людей, употребляющих каннабис, послужили поводом для исследования каннабиноидной системы на предмет ассоциации носительства тех или иных ОНВ гена каннабиноидного рецептора 1 типа с эффективностью клозапина. У носителей аллели G rs1049353 (1260 G>A) этого гена была выявлена низкая эффективность терапии клозапином и риск развития фармакорезистентной шизофрении [41].

**Ген BDNF.** Нейротрофический фактор мозга — представитель нейротрофинов, веществ, стимулирующих и поддерживающих развитие нейронов. Есть сведения, что нейротрофический фактор мозга может играть роль в патогенезе шизофрении [42]. Наиболее интересны ассоциативные исследования носительства следующих ОНВ этого гена с эффективностью терапии клозапином: rs6265 (196 G>A), rs11030104 (25-4385 T>C), rs10501087, rs7934165 (-22+9910 C>T), rs1519480. Выявленные тенденции не противоречат друг другу. Так, у больных шизофренией, носителей минорной аллели A rs6265, отмечается снижение ответа на терапию клозапином [42], а у носителей мажорной аллели G, наоборот, регистрируется высокая эффективность препарата [43]. Лишь в одном исследовании не выявлено ассоциации носительства данного варианта с развитием клинического эффекта на препарат [44]. Кроме того, показана ассоциация носительства минорной аллели C rs11030104 со сниженным ответом [42], а мажорной аллели T, наоборот, с повышенным ответом на лечение препаратом [43]. Носители минорной аллели C rs10501087 склонны к повышенной резистентности к терапии клозапином [42]. Также найдены ассоциации гаплотипов: носительство гаплотипа C/C (ОНВ rs7934165 и rs11030104 соответственно) ассоциировано со снижением

эффективности клозапином, а гаплотип Т/Т — с выраженной редукцией негативных симптомов шизофрении при терапии клозапином [43]. У носителей гаплотипов С/А (ОНВ rs11030104 и rs6265 соответственно) и А/А (ОНВ rs6265 и rs1519480 соответственно) регистрировались низкая эффективность терапии КЗП и высокий риск развития фармакорезистентной шизофрении [43].

**Ген PIP4K2A.** Фосфатидилинозитол-5-фосфат-4-киназа 2 $\alpha$ -типа. Данная сигнальная система может участвовать в патогенезе шизофрении и в развитии ответа на антипсихотики, в том числе на клозапин [99]. В аспекте прогнозирования клинической эффективности клозапина при шизофрении проведены ассоциативные генетические исследования носительства следующих ОНВ: rs1409396 (492+1526 C>T), rs746203 (1036+192 G>A), rs10828317, rs709413, rs229662, rs11013052. У носителей минорной аллели Т rs1409396 выявлена ассоциация со снижением эффективности препарата [99]. Для большого числа вышеперечисленных ОНВ гена PIP4K2A показаны следующие ассоциации: носители гаплотипа А/Т/Т/Г/С/Т (ОНВrs746203, rs10828317, rs709413, rs229662, rs11013052 и rs1409396 соответственно) склонны к худшему ответу на терапию препаратом и повышению риска развития фармакорезистентной шизофрении [45].

**Ген TNF $\alpha$ .** Интерес для ученых представляет носительство ОНВ rs1800629 (-488 G>A) гена TNF $\alpha$  (фактора некроза опухоли  $\alpha$ ). Выявлена ассоциация носительства минорной аллели А с высокой эффективностью терапии клозапином [47]. При этом другой группе исследователей обнаружить ассоциацию носительства данного ОНВ с эффективностью препарата не удалось [46].

**Ген GNB3.** G-белки — это семейство белков, системы внутриклеточных мессенджеров, участвующих в передаче сигнала от внешних стимулов внутрь клетки. Состоят из трех субъединиц:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  [48]. Существуют доказательства, что носительство ОНВ гена бета-3 субъединицы G-белка (GNB3), расположенного на хромосоме 12p13.31, ассоциировано с ответом на антидепрессанты [49]. В связи с этим были проведены исследования на предмет ассоциации носительства этих ОНВ с эффективностью клозапина. Интересны несколько исследований носительства ОНВ rs5443 (825 C>T) этого гена, которые продемонстрировали сопоставимые результаты. Применение клозапина у пациентов с шизофренией — носителей гомозиготного генотипа СС — более эффективно [48], в то время как носители аллели Т склонны к худшему ответу на терапию препаратом [50].

**Ген GSK3B.** Киназа гликогенсинтазы  $3\beta$  — это изоформа фермента киназы гликогенсинтазы, ответственного за фосфорилирование и инактивацию гликогенсинтазы. Сведения об измененных уровнях активности данного фермента у пациентов с шизофренией послужили поводом для изучения ОНВ кодирующего его гена в связи с эффективностью клозапина [51]. Данная изоформа фермента кодируется геном GSK3B, расположенным на хромосоме 3q13.33. Изучена ассоциация носительства следующих ОНВ этого гена с эффективностью клозапина: rs7624540 (814-13592 G>T), rs4072520 (478-372 G>T), rs6779828 (88+37047 G>A). Однако ни в одном из проведенных исследований не выявлена ассоциация носительства рассматриваемых ОНВ с ответом на терапию препаратом [51], хотя была обнаружена ассоциация носительства данных полиморфных вариантов с риском развития шизофрении.

**Ген DRD1.** Большинство антипсихотиков I и II генераций, в том числе клозапин, являются антагонистами D1-рецепторов [52]. Среди ОНВ этого гена наибольший интерес для исследователей представляют rs265976, rs4532 (-48 G>A), rs265981(-684 T>C) и rs686. Результаты проанализированных исследований роли носительства ОНВ rs4532 оказались неоднозначны. Так, одно исследование выявило ассоциацию носительства генотипа AA с повышением эффективности клозапина, а генотипа GA — со сниженным ответом на терапию препаратом [53]. В другой работе была выявлена ассоциация носительства аллели G с резистентностью к терапии [56], что согласуется с результатами предыдущей работы. Однако в указанном метаанализе ассоциацию носительства данного ОНВ с эффективностью клозапина не выявили [54, 55]. Ассоциации носительства других исследованных ОНВ с ответом на лечение препаратом имели популяционную специфичность: результаты отличались для представителей европеоидной и афроамериканской групп пациентов. Так, в афроамериканской группе была показана ассоциация носительства генотипа AC (rs265976) со снижением эффективности клозапина, а носительство гаплотипа T/G/G (rs265981, rs4532 и rs686 соответственно) — с повышением [55]. В европеоидной группе снижение ответа на терапию препаратом отмечалось у носителей гаплотипа T/G/A (rs265981, rs4532 и rs686 соответственно) [55].

**Ген DRD2.** D2-дофаминовые рецепторы являются классической мишенью для антипсихотиков I и II генераций, включая клозапин, играющих роль антагонистов этого подтипа рецепторов [57]. Проанализированные исследования выявили ассоциацию носительства следующих ОНВ гена DRD2 с эффективностью терапии клозапином: rs1800497, rs1125394 (-31-1781 A>G), rs1079597, rs1799978 (-585 A>G), rs1800498 (286-2730 C>T), rs6275 (852 T>C),

rs6277 (870 C>T), rs4648317 (-32+14266 C>T), rs2242592, rs2242593, rs2514218. Стоит отметить строгую популяционную специфичность (результаты отличались для представителей европеоидной и афроамериканской групп пациентов), а также тот факт, что большинство найденных ассоциаций — это гаплотипные ассоциации. В афроамериканской группе пациентов была обнаружена ассоциация носительства аллели T (rs1800497) с повышенной эффективностью терапии клозапином [56], однако другое исследование не выявило подобных тенденций [57]. В этой же группе афроамериканских пациентов с повышением ответа на терапию препаратом оказалось ассоциировано носительство аллели A (rs1125394) и аллели T (rs1079597) [56, 57], а также гаплотипа: C/A/T (rs4648317, rs1125394 и rs1079597 соответственно); A/T/C (rs1125394, rs1079597 и rs1800498 соответственно) [111, 112]; T/A/T (rs2242592, rs2242593 и rs1800497 соответственно) [56]. В этой группе у носителей гаплотипов T/C/T (rs1079597, rs1800498 и rs6275 соответственно) и C/T/C (rs1800498, rs6275 и rs6277 соответственно) наблюдалось более эффективное подавление продуктивных симптомов шизофрении по шкале BPOS (составляющая шкалы the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), оценивающая продуктивные симптомы) [57]. В европеоидной группе пациентов повышение эффективности клозапина регистрировалось у носителей гаплотипов T/C/C (rs1079597, rs1800498 и rs6275 соответственно) и C/C/T (rs1800498, rs6275 и rs6277 соответственно) [56]. В то же время обнаруженная ассоциация носительства аллели A (rs2514218) с повышением ответа на терапию была в отношении популяции неспецифична [58]. Носительство ОНВ гена DRD2 (rs1799978) у всех исследованных групп пациентов не было ассоциировано с эффективностью клозапина при лечении шизофрении [56].

**Ген DRD3.** Клозапин является антагонистом D3-рецепторов [59]. Изучено влияние носительства большого числа ОНВ этого гена на эффективность клозапина: rs6280 (25G>A), rs2134655 (723+146 G>A), rs1394016 (-156+8231 C>T), rs2399504, rs167770(271- 848 C>T), rs905568, rs7611535, rs6762200 (-669 G>A). Подавляющее большинство найденных ассоциаций являются гаплотипными. Стоит отметить и строгую популяционную специфичность: результаты отличались для представителей европеоидной и афроамериканской групп пациентов в большинстве проанализированных нами работ. Хотя в ряде исследований показана неспецифичность ассоциации ОНВ rs6280 с эффективностью препарата (у носителей аллели A регистрировалась низкая эффективность терапии клозапином) [60 - 62], в других исследованиях эту ассоциацию проследить не удалось [63 - 66]. Представители и европеоидной,

и афроамериканской групп, являющиеся носителями аллели А (rs2134655), демонстрировали лучший ответ на терапию клозапином в виде редукции продуктивных симптомов шизофрении, оцениваемый по шкале BPOS [120]. В афроамериканской группе пациентов повышение эффективности клозапина регистрировалось у носителей генотипа GG (rs2399504), а также гаплотипов: G/G/C (rs7611535, rs6762200 и rs1394016 соответственно); A/T и G/C (rs6762200 и rs1394016 соответственно); A/T/G и G/C/G (rs6762200, rs1394016 и rs6280 соответственно); G/G (rs2399504 и rs7611535 соответственно); A/A (rs7611535 и rs6762200 соответственно) [63]. У представителей этой группы была выявлена ассоциация носительства аллели Т (rs1394016) с более эффективной терапией негативных симптомов шизофрении по шкале BNEG (составляющая шкалы the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), оценивающая негативные симптомы), а также ассоциация носительства гаплотипа G/T/G (rs6762200, rs1394016 и rs6280 соответственно) с более эффективным подавлением продуктивных симптомов шизофрении по шкале BPOS [63]. В европеоидной группе пациентов была обнаружена ассоциация носительства гаплотипов A/C/G (rs6280, rs167770 и rs2134655 соответственно), A/C (rs6280 и rs167770 соответственно), C/A/A (rs905568, rs2399504 и rs7611535 соответственно), C/A (rs905568 и rs2399504 соответственно), G/G/T (rs7611535, rs6762200 и rs1394016 соответственно) со снижением эффективности препарата [63]. Среди представителей этой группы более эффективное подавление негативных симптомов шизофрении по шкале BNEG регистрировалось у носителей гаплотипа A/T (rs6280 и rs167770 соответственно) и C/G/C (rs1394016, rs6280 и rs167770 соответственно), а менее эффективное — у носителей гаплотипа C/G (rs167770 и rs2134655 соответственно) [63].

**Ген DRD4.** Клозапин также является антагонистом D4-рецептора [67]. В проанализированных нами работах не выявлено статистически значимой ассоциации носительства ОНВ rs3758653 (-906 T>C), rs11246226 (\*588 A>C) и rs936465 гена DRD4 с изменением эффективности клозапина при шизофрении [67]. При этом у носителей гаплотипа A/C (rs11246226 и rs936465 соответственно) регистрируется низкая эффективность терапии клозапином в отношении редукции продуктивных симптомов шизофрении, оцениваемых по шкале BPOS [67].

**Ген DRD5.** Клозапин является антагонистом D5-рецептора [67]. Исследованиями не было выявлено ассоциации носительства ряда ОНВ гена DRD5 с развитием эффекта клозапина, включая: rs10001006, rs1967551 (\*47 T>C), rs6283 (978 C>T), rs10033951 [67]. Вместе с тем у носителей гаплотипа

T/G (rs10033951 и rs10001006 соответственно) клозапин лучше подавляет негативные симптомы шизофрении, оцениваемые по шкале BNEG [67].

**Ген COMT.** Разрушение, прежде всего дофамина, которое осуществляет катехол-О-метилтрансфераза, обуславливает значение этого фермента в развитии эффекта клозапина [68]. В контексте влияния на эффективность КЗП в настоящее время наиболее изучено носительство ОНВ гена COMT — rs4680 (322 G>A). Однако результаты проанализированных работ оказались противоречивыми. Одна группа исследователей выявила ассоциацию носительства аллели А с повышением ответа на терапию препаратом [68], а другая, наоборот, выявила ассоциацию носительства гомозиготного генотипа GG с высокой эффективностью терапии клозапином [69]. Различия этих ассоциативных исследований могут быть связаны с тем, что первая группа ученых анализировала в динамике изменение только когнитивных функций у больных шизофренией, а не общее психическое состояние пациентов.

**Ген SLC6A3.** Снижение концентрации дофамина в синаптической щели, осуществляемое данным транспортером дофамина, обуславливает значение этого белка в развитии эффекта клозапина [70]. Была изучена ассоциация эффективности клозапина при терапии шизофрении с носительством следующих ОНВ гена SLC6A3: rs2652511 (-972 T>C), rs2975226 (-199 T>A), rs2963238 (-46+1036 A>C), rs27072 (\*328 G>A) (табл. 2). У пациентов с шизофренией, являющихся носителями аллели Т (rs2975226), установлен лучший ответ на терапию клозапином [70].

Таким образом, фармакогенетическими маркерами безопасности и эффективности клозапина являются такие гены как ABCB1, ABCC1, ABCG2, UGT1A4, MPO, DRD15, SCL6A3, COMT, HTR, ADRA2A, ADRB3.

## Список литературы

1. Caine ED, Polinsky RJ, Kartzinel R, Ebert MH. The trial use of clozapine for abnormal involuntary movement disorders. *Am J Psychiatry*. 1979;136:317–320. doi: 10.1176/ajp.136.3.317.
2. Bastiampillai T, Dhillon R, Mohindra R. Exacerbation of tics secondary to clozapine therapy. *Aust N Z J Psychiatry*. 2008;42:1068–1070.
3. Begum M. Clozapine-induced stuttering, facial tics and myoclonic seizures: a case report. *Aust N Z J Psychiatry*. 2005;39:202. doi: 10.1080/j.1440-1614.2005.01551.x.
4. Grover S., Kukreti R. Functional Genetic Polymorphisms from Phase-II Drug Metabolizing Enzymes // *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2012; 18(8): 705–706. doi:10.1111/j.1755-5949.2012.00343.x
5. Preissner S., Kroll K., Dunkel M., Senger C., Goldsobel G., Kuzman D. et al. SuperCYP: a comprehensive database on Cytochrome P450 enzymes including a tool for analysis of CYP-drug interactions // *Nucleic Acids Res*. 2009; 38(suppl\_1): D237–D243. doi:10.1093/nar/gkp970.
6. Balibey H., Basoglu C., Lundgren S., Babaoglu M. O., Yasar U., Herken H. et al. CYP1A2\*1F Polymorphism Decreases Clinical Response to Clozapine in Patients with Schizophrenia // *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology*. 2011; 21(2): 93–99. doi:10.5455/bcp. 20110622071701.
7. Brito R. B. D., Araújo L. D. C., Diniz M. J. A., Georg R. D. C., Nabout J. C., Vianelo R. P. et al. The CYP1A2 – 163C > A polymorphism is associated with super-refractory schizophrenia. *Schizophrenia Research* // 2015; 169(1–3): 502– 503. doi: 10.1016/j.schres.2015.10.018.
8. Eap C. B., Bender S., Sirot E. J., Cucchia G., Jonzier-Perey M., Baumann P. et al. Nonresponse to Clozapine and Ultrarapid CYP1A2 Activity // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2004; 24(2): 214–219. doi: 10.1097/01. jcp.0000116646.91923.2f.
9. Lee S-T., Ryu S., Kim S-R., Kim M-J., Kim S., Kim J-W. et al. Association Study of 27 Annotated Genes for Clozapine Pharmacogenetics // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2012; 32(4): 441–448. doi: 10.1097/jcp. 0b013e31825ac35c.
10. Kootstra-Ros J. E., Smallegoor W., Weide J. V. D. The cytochrome P450 CYP1A2 genetic polymorphisms \*1F and \*1D do not affect clozapine clearance in a group of schizophrenic patients // *Annals of Clinical Biochemistry*. 2005; 42(3): 216–219. doi: 10.1258/0004563053857798.
11. Rajkumar A. P., Poonkuzhali B., Kuruvilla A., Srivastava A., Jacob M., Jacob K. S. Association between CYP1A2 gene single nucleotide polymorphisms and clinical responses to clozapine in patients with treatment-resistant schizophrenia // *Acta Neuropsychiatrica*. 2013; 25(01): 2–11. doi: 10.1111/j.1601-5215.2012.00638.x.

12. Sirot E. J., Knezevic B., Morena G. P., Harenberg S., Oneda B., Crettol S. et al. ABCB1 and Cytochrome P450 Polymorphisms // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2009; 29(4): 319–326. doi: 10.1097/jcp.0b013e3181acc372.
13. Weide J. V. D., Steijns L. S., Weelden M. J. V. The effect of smoking and cytochrome P450 CYP1A2 genetic polymorphism on clozapine clearance and dose requirement // *Pharmacogenetics*. 2003; 13(3): 169–172. doi: 10.1097/00008571-200303000-00006.
14. Piatkov I., Caetano D., Assur Y., Lau S. L., Coelho M., Jones T. et al. CYP2C19\*17 protects against metabolic complications of clozapine treatment // *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2017; 18(7): 521–527. doi: 10.1080/15622975.2017.1347712.
15. Brandl E. J., Chowdhury N. I., Tiwari A. K., Lett T. A. P., Meltzer H. Y., Kennedy J. L. et al. Genetic variation in CYP3A43 is associated with response to antipsychotic medication // *Journal of Neural Transmission*. 2014; 122(1): 29–34. doi: 10.1007/s00702-014-1298-8.
16. Consoli G., Lastella M., Ciapparelli A., Dell’Osso M. C., Ciofi L., Guidotti E. et al. ABCB1 polymorphisms are associated with clozapine plasma levels in psychotic patients // *Pharmacogenomics*. 2009; 10(8): 1267–1276. doi: 10.2217/pgs.09.51.
17. Van der Weide K., Loovers H., Pondman K., Bogers J., van der Straaten T., Langemeijer E. et al. Genetic risk factors for clozapine-induced neutropenia and agranulocytosis in a Dutch psychiatric population // *Pharmacogenomics J*. 2016; 17(5): 471–478. doi: 10.1038/tpj.2016.32.
18. Piatkov I., Caetano D., Assur Y., Lau S. L., Jones T., Boyages S. C. et al. ABCB1 and ABCC1 single-nucleotide polymorphisms in patients treated with clozapine // *Pharmacogenomics Pers Med*. 2017; 10: 235–242. doi: 10.2147/pgpm.s142314.
19. Akamine Y., Sugawara-Kikuchi Y., Uno T., Shimizu T., Miura M. Quantification of the steady-state plasma concentrations of clozapine and N-desmethylozapine in Japanese patients with schizophrenia using a novel HPLC method and the effects of CYPs and ABC transporters polymorphisms // *Annals of Clinical Biochemistry*. 2017; 54(6): 677–685. doi: 10.1177/0004563216686377.
20. Mori A. Udp-Glucuronosyltransferase 1A4 Polymorphisms In A Japanese Population And Kinetics Of Clozapine Glucuronidation // *Drug Metabolism and Disposition*. 2005; 33(5): 672–675. doi: 10.1124/dmd.104.0025
21. Bosia M., Lorenzi C., Pirovano A., Guglielmino C., Cocchi F., Spangaro M. et al. COMT Val158Met and 5-HT1A-R-1019 C/G polymorphisms: effects on the negative symptom response to clozapine // *Pharmacogenomics*. 2015; 16(1): 35–44. doi: 10.2217/pgs.14.150.
22. Gupta M., Jain S., Moily N. S., Kaur H., Jajodia A., Purushottam M. et al. Genetic studies indicate a potential target 5-HT<sub>3B</sub> for Drug Therapy in Schizophrenia Patients // *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2012; 159B(8): 1006–1008. doi: 10.1002/ajmg.b.32105

23. Arranz M., Collier D., Munro J., Sham P., Kirova G., Sodhi M. et al. Analysis of a structural polymorphism in the 5-HT<sub>2A</sub> receptor and clinical response to clozapine // *Neurosci Lett*. 1996; 217(2–3): 177–178. doi: 10.1016/0304-3940(96)13094-9.
24. Arranz M. J., Kirov G., Murray R. M., Collier D. A., Munro J., Sham P. et al. Meta-analysis of studies on genetic variation in 5-HT<sub>2A</sub> receptors and clozapine response // *Schizophr Res*. 1998; 32(2): 93–99. doi: 10.1016/S0920-9964(98)00032-2.
25. Masellis M., Basile V., Meltzer H.Y., Lieberman J. A., Sevy S., Macciardi F. M. et al. Serotonin Subtype 2 Receptor Genes and Clinical Response to Clozapine in Schizophrenia Patients // *Neuropsychopharmacology*. 1998; 19(2): 123–132. doi: 10.1016/S0893-133X(98)00007-4.
26. Arranz M. J., Munro J., Owen M. J., Spurlock G., Sham P. C., Zhao J. et al. Evidence for association between polymorphisms in the promoter and coding regions of the 5-HT<sub>2A</sub> receptor gene and response to clozapine // *Mol Psychiatry*. 1998; 3(1): 61–66. doi: 10.1038/sj.mp.4000
27. Reynolds G., Yao Z., Zhang X., Sun J., Zhang Z. Pharmacogenetics of treatment in first-episode schizophrenia: D<sub>3</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> receptor polymorphisms separately associate with positive and negative symptom response // *European Neuropsychopharmacology*. 2005; 15(2):143–151. doi: 10.1016/j.euroneuro.2004.07.001.
28. Reynolds G. P., Zhang Z., Zhang X. Polymorphism of the Promoter Region of the Serotonin 5-HT<sub>2C</sub> Receptor Gene and Clozapine-Induced Weight Gain // *American Journal of Psychiatry*. 2003; 160(4): 677–679. doi: 10.1176/appi.ajp.160.4.677.
29. Malhotra A. K., Goldman D., Ozaki N., Rooney W., Clifton A., Buchanan R. W. et al. Clozapine response and the 5HT<sub>2C</sub> Cys23Ser polymorphism // *Neuroreport*. 1996; 7(13): 2100–2102. doi: 10.1097/00001756-199609020-00007.
30. Vita A., Minelli A., Barlati S., Deste G., Giacomuzzi E., Valsecchi P. et al. Association between clozapine response and allelic variation in the 5-HT<sub>2C</sub> receptor gene // *Neuroreport*. 1995; 7(1): 169–172. doi: 10.1097/00001756-199512290-00041.
31. Ji X., Takahashi N., Saito S., Ishihara R., Maeno N., Inada T. et al. Relationship between three serotonin receptor subtypes (HTR<sub>3A</sub>, HTR<sub>2A</sub> and HTR<sub>4</sub>) and treatment-resistant schizophrenia in the Japanese population // *Neuroscience letters*. 2008; 435(2): 95–98. doi: 10.1016/j.neulet.2008.01.083.
32. Gutiérrez B., Arranz M. J., Huez-Diaz P. et al. Novel mutations in 5-HT<sub>3A</sub> and 5-HT<sub>3B</sub> receptor genes not associated with clozapine response // *Schizophrenia research*. 2002; 58(1): 93–97. doi: 10.1016/S0920-9964(02)00205-0.
33. Rajkumar A. P., Poonkuzhali B., Kuruvilla A., Srivastava A., Jacob M., Jacob K. S. Outcome definitions and clinical predictors influence pharmacogenetic associations between HTR<sub>3A</sub> gene polymorphisms and response to clozapine in patients with schizophrenia // *Psychopharmacology*. 2012; 224(3): 441–449. doi: 10.1007/s00213-012-2773-2.

34. Yu Y., Tsai S., Lin C., Hsu C., Yang K., Hong C. Serotonin-6 receptor variant (C267T) and clinical response to clozapine // *Neuroreport*. 1999; 10(6): 1231–1233. doi: 10.1097/00001756-199904260-00014.
35. Masellis M., Basile V. S., Meltzer H. Y., Lieberman J. A., Sevy S., Goldman D. A. et al. Lack of association between the T→ C 267 serotonin 5-HT<sub>6</sub> receptor gene (HTR6) polymorphism and prediction of response to clozapine in schizophrenia // *Schizophrenia research*. 2001; 47(1): 49–58. doi: 10.1016/S0920-9964(00)00016-5.
36. Bolonna A. A., Arranz M. J., Munro J., Osborne S., Petouni M., Martinez M. et al. No influence of adrenergic receptor polymorphisms on schizophrenia and antipsychotic response // *Neuroscience letters*. 2000; 280(1): 65–68. doi: 10.1016/S0304-3940(99)01000-9.
37. Jenkins A., Apud J. A., Zhang F., Decot H., Weinberger D. R., Law A. J. Identification of candidate single-nucleotide polymorphisms in NRXN1 related to antipsychotic treatment response in patients with schizophrenia // *Neuropsychopharmacology*. 2014; 39(9): 2170.
38. Souza R. P., Meltzer H. Y., Lieberman J. A., Le Foll, B. and Kennedy J. L. Influence of neurexin 1 (NRXN1) polymorphisms in clozapine response // *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2010; 25(7–8): 582–585. doi: 10.1002/hup.1146.
39. Lett T. A., Tiwari A. K., Meltzer H. Y., Lieberman J. A., Potkin S. G., Voineskos A. N. et al. The putative functional rs1045881 marker of neurexin-1 in schizophrenia and clozapine response // *Schizophrenia research*. 2011; 132 (2–3): 121–124. doi: 10.1016/j.schres.2011.08.007.
40. Südhof T. C. Neuroligins and neurexins link synaptic function to cognitive disease // *Nature*. 2008; 455(7215): 903. doi: 10.1038/nature07456.
41. Hamdani N., Tabeze J. P., Ramoz N., Ades J., Hamon M., Sarfati Y. et al. The CNR1 gene as a pharmacogenetic factor for antipsychotics rather than a susceptibility gene for schizophrenia // *European Neuropsychopharmacology*. 2008; 18(1): 34–40. doi: 10.1016/j.euroneuro.2007.05.005.
42. Zhang J. P., Lencz T., Geisler S., De Rosse P., Bromet E. J., Malhotra A. K. Genetic variation in BDNF is associated with antipsychotic treatment resistance in patients with schizophrenia // *Schizophrenia research*. 2013; 146(1–3): 285–288. doi: 10.1016/j.schres.2013.01.020.
43. Zai G. C., Zai C. C., Chowdhury N. I., Tiwari A. K., Souza R. P., Lieberman J. A. et al. The role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene variants in antipsychotic response and antipsychotic-induced weight gain // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2012; 39(1): 96–101. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.05.014.
44. Hong C. J., Yu Y. W. Y., Lin C. H., Tsai S. J. An association study of a brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and clozapine response of schizophrenic patients // *Neuroscience letters*. 2003; 349(3): 206–208. doi: 10.1016/S0304-3940(03)00828-0.

45. Kaur H., Jajodia A., Grover S., Baghel R., Gupta M., Jain S. et al. Genetic variations of PIP4K2A confer vulnerability to poor antipsychotic response in severely ill schizophrenia patients // *PloS one*. 2014; 9(7): e102556. doi: 10.1371/ journal.pone.0102556.
46. Tsai S. J., Hong C. J., Yu Y. W. Y., Lin C. H., Liu L. L. No association of tumor necrosis factor alpha gene polymorphisms with schizophrenia or response to clozapine // *Schizophrenia research*. 2003; 65(1): 27–32. doi: 10.1016/ S0920-9964(02)00531-5.
47. Zai G., Müller D. J., Volavka J., Czobor P., Lieberman J. A., Meltzer H. Y. et al. Family and case-control association study of the tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) gene with schizophrenia and response to antipsychotic medication // *Psychopharmacology*. 2006; 188(2): 171–182. doi: 10.1007/s00213-006-0482-4.
48. Müller D. J., De Luca V., Sicard T., King N., Hwang R., Volavka J. et al. Suggestive association between the C825T polymorphism of the G-protein  $\beta$ 3 subunit gene (GNB3) and clinical improvement with antipsychotics in schizophrenia // *European neuropsychopharmacology*. 2005; 15(5): 525– 531. doi: 10.1016/j.euroneuro. 2005.02.001.
49. Zill P., Baghai T. C., Zwanzger P., Schüle C., Minov C., Riedel M. et al. Evidence for an association between a G-protein- $\beta$ 3-gene variant with depression and response to antidepressant treatment // *European Neuropsychopharmacology*. 2000; 10: 253. doi: 10.1016/s0924-977x(00)80216-3.
50. Kohlrausch F., Salatino-Oliveira A., Gama C., Lobato M., Belmonte-de-Abreu P., Hutz M. G-protein gene 825C>T polymorphism is associated with response to clozapine in Brazilian schizophrenics // *Pharmacogenomics*. 2008; 9(10): 1429–1436. doi: 10.2217/14622416.9.10.1429.
51. Souza R. P., Romano-Silva M. A., Lieberman J. A., Meltzer H. Y., Wong A. H., Kennedy J. L. Association study of GSK3 gene polymorphisms with schizophrenia and clozapine response // *Psychopharmacology*. 2008; 200(2): 177. doi: 10.1007/s00213-008-1193-9.
52. Potkin S. G., Basile V. S., Jin Y., Masellis M., Badri F., Keator D. et al. D1 receptor alleles predict PET metabolic correlates of clinical response to clozapine // *Mol Psychiatry*. 2003; 8(1):109–113. doi: 10.1038/sj.mp.4001191.
53. Hwang R., Shinkai T., de Luca V., Ni X., Potkin S. G., Lieberman J. A. et al. Association study of four dopamine D1 receptor gene polymorphisms and clozapine treatment response // *Journal of Psychopharmacology*. 2006; 21(7): 718–727. doi: 10.1177/0269881106072341
54. De Matos L., Santana C., Souza R. Meta-analysis of dopamine receptor D1 rs4532 polymorphism and susceptibility to antipsychotic treatment response // *Psychiatry Res*. 2015; 229 (1–2): 586–588. doi: 10.1016/j.psychres.2015.07.054.
55. Ota V. K., Spíndola L. N., Gadelha A., dos Santos Filho A. F., Santoro M. L., Christofolini D. M. et al. DRD1 rs4532 polymorphism: A potential pharmacogenomic marker for treatment response to antipsychotic drugs // *Schizophr Res*. 2012; 142(1–3): 206–208. doi: 10.1016/j.schres. 2012.08.003.

56. Hwang R., Shinkai T., de Luca V., Müller D. J., Ni X., Macciardi F. et al. Association study of 12 polymorphisms spanning the dopamine D2 receptor gene and clozapine treatment response in two treatment refractory/intolerant populations // *Psychopharmacology (Berl)*. 2005; 181(1): 179–187. doi: 10.1007/s00213-005-2223-5.
57. Hwang R., Shinkai T., Deluca V., Macciardi F., Potkin S., Meltzer H. Y. et al. Dopamine D2 receptor gene variants and quantitative measures of positive and negative symptom response following clozapine treatment // *European Neuropsychopharmacology*. 2006; 16(4): 248–259. doi: 10.1016/j.euroneuro.2005.09.004.
58. Huang E., Maciukiewicz M., Zai C. C., Tiwari A. K., Li J., Potkin S. G et al. Preliminary evidence for association of genome-wide significant DRD2 schizophrenia risk variant with clozapine response // *Pharmacogenomics*. 2016; 17(2): 103–109. doi: 10.2217/pgs.15.155.
59. Rajagopal V., Sundaresan L., Rajkumar A. P., Chittybabu C., Kuruvilla A., Srivastava A. et al. Genetic association between the DRD4 promoter polymorphism and clozapine-induced sialorrhea // *Psychiatric Genetics*. 2014; 24(6): 273–276. doi: 10.1097/ypg.0000000000000058.
60. Shaikh S., Collier D. A., Sham P. C., Ball D., Aitchison K., Vallada H. et al. Allelic association between a Ser9-Gly polymorphism in the dopamine D3 receptor gene and schizophrenia // *Human Genetics*. 1996; 97(6): 714–719. doi: s004390050125.
61. Scharfetter J., Chaudhry H. R., Hornik K., Fuchs K., Sieghart W., Kasper S. et al. Dopamine D3 receptor gene polymorphism and response to clozapine in schizophrenic Pakistani patients // *European Neuropsychopharmacology*. 1999; 10(1): 17–20. doi: 10.1016/s0924-977x(99)00044-9.
62. Szekeres G., Kéri S., Juhász A., Rimanóczy Á., Szendi I., Czimmer C. et al. Role of dopamine D3 receptor (DRD3) and dopamine transporter (DAT) polymorphism in cognitive dysfunctions and therapeutic response to atypical antipsychotics in patients with schizophrenia // *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2003; 124B(1):1–5. doi: 10.1002/ajmg.b.20045.
63. Hwang R., Zai C., Tiwari A., Müller D. J., Arranz M. J., Morris A. G. et al. Effect of dopamine D3 receptor gene poly-morphisms and clozapine treatment response: exploratory analysis of nine polymorphisms and meta-analysis of the Ser9Gly variant // *Pharmacogenomics J*. 2009; 10(3): 200–218. doi: 10.1038/tpj.2009.65.
64. Barlas I. O., Cetin M., Erdal M. E., Semiz U. B., Basoglu C., Ay M. E. et al. Lack of association between DRD3 gene polymorphism and response to clozapine in Turkish schizophrenia patients // *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2009; 150B(1): 56–60. doi: 10.1002/ajmg.b.30770.
65. Malhotra A. K., Goldman D., Buchanan R. W., Rooney W., Clifton A., Kosmidis M. H. et al. The dopamine D3 receptor (DRD3) Ser9Gly polymorphism and schizophrenia: a haplotype relative risk study and association with clozapine response // *Mol Psychiatry*. 1998; 3(1): 72–75. doi: 10.1038/sj.mp.4000288.

66. Shaikh S., Collier D., Kerwin R. Homozygosity at the DRD3 does not influence response to clozapine // *Schizophrenia Research*. 1995; 1(15):48. doi: 10.1016/0920-9964(95)95154-2.
67. Hwang R., Tiwari A. K., Zai C. C., Felsky D., Remington E., Wallace T. et al. Dopamine D4 and D5 receptor gene variant effects on clozapine response in schizophrenia: Replication and exploration // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2012; 37(1): 62–75. doi: 10.1016/j.pnpbp.2011.11.018.
68. Woodward N., Jayathilake K., Meltzer H. COMT val108/158met genotype, cognitive function, and cognitive improvement with clozapine in schizophrenia // *Schizophr Res*. 2007; 90(1–3): 86-96. doi: 10.1016/j.schres. 2006. 10.002.
69. Bosia M., Lorenzi C., Pirovano A., Guglielmino C., Cocchi F., Spangaro M. et al. COMT Val158Met and 5-HT1A-R-1019 C/G polymorphisms: effects on the negative symptom response to clozapine // *Pharmacogenomics*. 2015; 16(1): 35–44. doi: 10.2217/pgs.14.150.
70. Xu M., Xing Q., Li S., Zheng Y., Wu S., Gao R. et al. Pharmacogenetic effects of dopamine transporter gene polymorphisms on response to chlorpromazine and clozapine and on extrapyramidal syndrome in schizophrenia // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2010; 34(6): 1026–1032. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.05.017.

### 3.1.6. Рисперидон (совместно с В. И. Черняевым)

Атипичным антипсихотическим средством, наиболее изученным для лечения синдрома Туретта, является **рисперидон** с высоким сродством к дофаминовым D2 и 5-HT2-серотониновым рецепторам. В нескольких отчетах о случаях и открытых исследованиях, включающих небольшие группы пациентов, рисперидон показал схожую эффективность в разных возрастах, как галоперидол и пимозид, с менее частыми и менее серьезными побочными реакциями [1 - 3]. Эффективность рисперидона была подтверждена в двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях с участием 26 детей и 8 взрослых в возрасте от 6 до 62 лет [4] и 48 подростков и взрослых в возрасте от 14 до 49 лет [5] соответственно, со средней суточной дозой около 2,5 мг (диапазон 1–6 мг/день). Впоследствии Gaffney G. et al. (2002) [6] сравнили 8-недельные эффекты лечения рисперидоном с клонидином у 21 пациента с синдромом Туретта в возрасте от 7 до 17 лет в рандомизированном двойном слепом исследовании. Рисперидон и клонидин оказались одинаково эффективными при лечении тиков; однако в случаях с сопутствующими обсессивно-компульсивными симптомами рисперидон оказался лучше. Наиболее распространенной нежелательной реакцией, наблюдаемой при обоих методах лечения, была легкая или умеренная седация, которая впоследствии проходила при продолжении приема препарата или при снижении дозы. Клинически значимых экстрапирамидных симптомов не наблюдалось. Кроме того, в 12-недельном рандомизированном двойном слепом исследовании в параллельных группах как рисперидон (26 пациентов лечились средней суточной дозой 3,8 мг), так и пимозид (24 пациента лечились средней суточной дозой 2,9 мг) уменьшили тики, беспокойство и депрессивное настроение [7], тогда как обсессивно-компульсивные симптомы улучшились только в группе рисперидона.

Хотя тяжесть экстрапирамидных побочных реакций была низкой в обеих группах, меньше пациентов в группе рисперидона сообщили об экстрапирамидных побочных реакциях ( $n = 4$ ) по сравнению с группой пимозида ( $n = 8$ ). Депрессия, усталость и сонливость были зарегистрированы как наиболее выраженные побочные реакции в обеих группах лечения. Это соответствует ретроспективному исследованию, проведенному на 58 взрослых и подростковых пациентах с синдромом Туретта, которые лечились рисперидоном; у 17 пациентов (29,3%) развилось тяжелое депрессивное расстройство, включая 1 пациента, который позже совершил самоубийство, и у 13 пациентов (22,4%) развилась дисфория (сильная раздражительность) во время приема рисперидона [8]. В рандомизированном, двойном слепом,

перекрестном исследовании 19 детей с синдромом Туретта (возраст 7–17 лет), которые прошли 4-недельное лечение пимозидом или рисперидоном, рисперидон был более эффективен, чем пимозид, в снижении тиков. Рисперидон, однако, был связан с большим набором веса в течение 4-недельных периодов лечения. Серьезных побочных реакций не было зарегистрировано [9].

Рисперидон также, по-видимому, эффективен при лечении агрессивного поведения у пациентов с синдромом Туретта. В ретроспективном обзоре историй болезни 28 детей и подростков в возрасте от 5 до 18 лет с синдромом Туретта и симптомами агрессии, у 22 (78,5%) пациентов показано как снижение показателей агрессии, так и уменьшение тиков при лечении средней суточной дозой 2 мг рисперидона [9]. Более того, положительные эффекты рисперидона не только на тики, но и на нарушения сна были зарегистрированы в случае 12-летнего мальчика без предыдущего психофармакологического лечения [10].

#### Фармакогенетика рисперидона

В отношении рисперидона можно выделить 2 группы фармакогенетических маркеров:

1. Фармакогенетические маркеры эффективности терапии рисперидона: ABCB1, AKT1, BDNF, COMT, DRD2, DRD3, DRD4, GRM3, HTR1A, HTR2A, HTR2C, SLC6A4.
2. Фармакогенетические маркеры безопасности терапии рисперидона: гены BDNF, DRD2, DRD3, HTR2A, HTR2C, HTR6, LEP, RGS2.

1. Фармакогенетические маркеры эффективности терапии рисперидона

**Гены изоформ рецептора серотонина и его переносчика (HTR2A, HTR2C, HTR1A, SLC6A4).** Носительство генотипов CC и TT OHB гена серотонинового рецептора 2C (HTR2C) (rs518147, rs1023574 и rs9698290 соответственно) было ассоциировано с лучшим ответом на рисперидон по сравнению с носителями генотипов CG и GG [12, 13]. OHB rs6295 гена серотонинового рецептора 1A (HTR1A) может считаться маркером эффективности терапии в отношении негативных симптомов у пациентов с шизофренией при лечении рисперидоном. Пациенты с шизофренией, имеющие генотип CC, лучше отвечали на рисперидон, чем пациенты с генотипом CG и GG [11]. Ассоциация наблюдалась также между носительством полиморфного варианта LPR серотонинового транспортера (SLC6A4) и ответом на лечение рисперидоном. Пациенты с шизофренией,

являющиеся гетерозиготными носителями L- и S-аллели, лучше отвечали на терапию рisperидоном по сравнению с гомозиготными по L-аллели пациентами [14 - 16].

**Гены изоформ дофаминового рецептора (DRD2, DRD4).** ОНВ гена DRD2 (rs1799978) и гена протеинкиназы В1 (AKT1) (rs3803300, rs2494732) являются важными предикторами фармакологического ответа на рisperидон. Установлено, что у пациентов с шизофренией — носителей аллели Т (rs1799978) гена DRD2 регистрируется лучший ответ на терапию рisperидоном по сравнению с носителями аллели С, а у пациентов с шизофренией — носителей генотипа ТТ и СТ (rs3803300 и rs2494732 соответственно) — лучший ответ на терапию рisperидоном по сравнению с носителями генотипов СТ и СС. Выявлено, что полиморфные варианты дофаминового рецептора D4 (DRD4) также могут быть предикторами эффективности терапии рisperидоном: пациенты, имеющие 120-bp аллель, лучше отвечали на терапию рisperидоном [17 - 19].

**Гены BDNF, GRM3 и COMT.** Установлено, что пациенты, имеющие 230-bp аллель гена BDNF, имели лучший ответ на терапию рisperидоном, чем пациенты с другими вариантами [13, 20]. Варианты гена метаболитного глутаматного рецептора (GRM3) и гена катехол-О-метилтрансферазы (COMT) являются маркерами эффективности терапии рisperидоном у пациентов с шизофренией. В первом случае носительство аллели G ОНВ rs724226 было ассоциировано с лучшим ответом на рisperидон у пациентов с шизофренией. Носительство аллели G ОНВ rs165599 гена COMT также было связано с лучшим ответом на рisperидон у пациентов с шизофренией [21, 22].

2. Фармакогенетические маркеры безопасности терапии рisperидоном

**Антипсихотик-индуцированный набор веса.** Носительство генотипа DRD2 rs4436578-CC связано с высоким риском увеличения массы тела, вызванного длительным лечением рisperидоном, у пациентов с шизофренией. Также с высоким риском развития АИНВ ассоциировано носительство ОНВ гена лептина (LEP) (-2548G/A) у детей и подростков, принимавших рisperидон [23, 25].

**Антипсихотик-индуцированные экстрапирамидные нарушения.** Носительство ОНВ гена дофаминового рецептора D3 (DRD3) rs167771 ассоциировано с индуцированными рisperидоном: носительство аллели G ассоциировано с высоким риском развития экстрапирамидных расстройств при лечении рisperидоном у пациентов с шизофренией и биполярным аффективным расстройством по сравнению с носителями аллели А. Также

носительство ОНВ rs4606 гена — регулятора передачи сигнала G-белка 2 (RGS2) связано с антипсихотик-индуцированным паркинсонизмом у пациентов, получающих рисперидон, оланзапин или клозапин [24, 26 - 28].

**Антипсихотик-индуцированная гиперпролактинемия.** Носительство полиморфных вариантов генов HTR2A, HTR2C, HTR6 и BDNF ассоциировано с высокой пролактинемией [12].

Таким образом, фармакогенетическими маркерами безопасности и эффективности рисперидона являются такие гены как HTR2A, HTR2C, HTR1A, SLC6A4, GRM3, COMT, DRD2, DRD3, DRD4, RGS2, HTR2A, HTR2C, HTR6, BDNF.

### Список литературы

1. Roessner, Veit et al. "European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment." *European child & adolescent psychiatry* vol. 20,4 (2011): 173-96. doi:10.1007/s00787-011-0163-7
2. van der Linden C, Bruggeman R, van Woerkom TC. Serotonin-dopamine antagonist and Gilles de la Tourette's syndrome: an open pilot dose-titration study with risperidone. *Mov Disord.* 1994;9:687–688. doi: 10.1002/mds.870090617.
3. Scahill L, Leckman JF, Schultz RT, Katsovich L, Peterson BS. A placebo-controlled trial of risperidone in Tourette syndrome. *Neurology.* 2003;60:1130–1135. doi: 10.1212/01.wnl.0000055434.39968.67.
4. Dion Y, Annable L, Sandor P, Chouinard G. Risperidone in the treatment of Tourette syndrome: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol.* 2002;22:31–39. doi: 10.1097/00004714-200202000-00006.
5. Gaffney GR, Perry PJ, Lund BC, Bever-Stille KA, Arndt S, Kuperman S. Risperidone versus clonidine in the treatment of children and adolescents with Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2002;41:330–336. doi: 10.1097/00004583-200203000-00013.
6. Bruggeman R, van der Linden C, Buitelaar JK, Gericke GS, Hawkrigde SM, Temlett JA. Risperidone versus pimozide in Tourette's disorder: a comparative double-blind parallel-group study. *J Clin Psychiatry.* 2001;62:50–56. doi: 10.4088/jcp.v62n0111.
7. Margolese HC, Annable L, Dion Y. Depression and dysphoria in adult and adolescent patients with Tourette's disorder treated with risperidone. *J Clin Psychiatry.* 2002;63:1040–1044. doi: 10.4088/jcp.v63n1115.
8. Gilbert DL, Batterson JR, Sethuraman G, Sallee FR. Tic reduction with risperidone versus pimozide in a randomized, double-blind, crossover trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2004;43:206–214. doi: 10.1097/00004583-200402000-00017.

9. Sandor P, Stephens RJ. Risperidone treatment of aggressive behavior in children with Tourette syndrome. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20:710–712. doi: 10.1097/00004714-200012000-00025.
10. Arana-Lechuga Y, Sanchez-Escandon O, de Santiago-Trevino N, Castillo-Montoya C, Teran-Perez G, Velazquez-Moctezuma J. Risperidone treatment of sleep disturbances in Tourette's syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2008;20:375–376. doi: 10.1176/jnp.2008.20.3.375.
11. Wang L., Fang C., Zhang A., Du J., Yu L., Ma J. et al. The—1019 C/G polymorphism of the 5-HT1A receptor gene is associated with negative symptom response to risperidone treatment in schizophrenia patients // *Journal of Psychopharmacology*. 2008; 22(8):904–9. doi: 10.1177/0269881107081522.
12. Correia C. T., Almeida J. P., Santos P. E., Sequeira A. F., Marques C. E., Miguel T. S. et al. Pharmacogenetics of risperidone therapy in autism: association analysis of eight candidate genes with drug efficacy and adverse drug reactions // *The pharmacogenomics journal*. 2010; 10(5): 418. doi: 10.1038/tpj.2009.63.
13. Liu B. C., Zhang J., Wang L., Li X. W., Wang Y., Wei Z. Y. et al. HTR2C promoter polymorphisms are associated with risperidone efficacy in Chinese female patients // *Pharmacogenomics*. 2010; 11(5): 685–92. doi: 10.2217/pgs.10.23.
14. Vázquez-Bourgon J., Arranz M. J., Mata I., Pelayo-Terán J. M., Pérez-Iglesias R., Medina-González L. et al. Serotonin transporter polymorphisms and early response to antipsychotic treatment in first episode of psychosis // *Psychiatry research*. 2010; 175(3): 189–94. doi: 10.1016/j.psychres.2008.12.011.
15. Dombrovski A. Y., Mulsant B. H., Lotz M., Ferrell R. E., Lotrich F. E., Rosen J. I. et al. Serotonin transporter triallelic genotype and response to citalopram and risperidone in dementia with behavioral symptoms // *International clinical psychopharmacology*. 2010; 25(1): 37. doi: 10.1097/ yic.0b013e328333ee10.
16. Wang L., Yu L., He G., Zhang J., Zhang A. P., Du J. et al. Response of risperidone treatment may be associated with polymorphisms of HTT gene in Chinese schizophrenia patients // *Neuroscience letters*. 2007; 414(1): 1–4. doi: 10.1016/j.neulet.2006.09.014.
17. Ikeda M., Yamanouchi Y., Kinoshita Y., Kitajima T., Yoshimura R., Hashimoto S. et al. Variants of dopamine and serotonin candidate genes as predictors of response to risperidone treatment in first-episode schizophrenia // *Pharmacogenomics*. 2008; 9(10): 1437–43. doi: 10.2217/14622416.9.10.1437.
18. Tsutsumi A., Kanazawa T., Kikuyama H., Okugawa G., Uenishi H., Miyamoto T. et al. Genetic polymorphisms in dopamine-and serotonin-related genes and treatment responses to risperidone and perospirone // *Psychiatry investigation*. 2009; 6(3): 222. doi: 10.4306/pi.2009.6.3.222.
19. Davies M. A., Conley Y., Roth B. L. Functional SNPs in genes encoding the 5-HT2A receptor modify the affinity and potency of several atypical antipsychotic drugs // *Biological research for nursing*. 2011; 13(1): 55–60. doi: 10.1177/1099800409358760.

20. Xu M., Li S., Xing Q., Gao R., Feng G., Lin Z. et al. Genetic variants in the BDNF gene and therapeutic response to risperidone in schizophrenia patients: a pharmacogenetic study // *European Journal of Human Genetics*. 2010; 18(6): 707. doi: 10.1038/ejhg.2009.238.
21. Fijal B. A., Kinon B. J., Kapur S., Stauffer V. L., Conley R. R., Jamal H. H. et al. Candidate-gene association analysis of response to risperidone in African-American and white patients with schizophrenia // *The pharmacogenomics journal*. 2009; 9(5): 311. doi: 10.1038/tpj.2009.24.
22. Gupta M., Bhatnagar P., Grover S., Kaur H., Baghel R., Bhasin Y. et al. Association studies of catechol-O-methyltransferase (COMT) gene with schizophrenia and response to antipsychotic treatment // *Pharmacogenomics*. 2009; 10(3): 385–97. doi: 10.2217/14622416.10.3.385.
23. Hong C. J., Liou Y. J., Bai Y. M., Chen T. T., Wang Y. C., Tsai S. J. Dopamine receptor D2 gene is associated with weight gain in schizophrenic patients under long-term atypical antipsychotic treatment // *Pharmacogenetics and genomics*. 2010; 20(6): 359–366. doi: 10.1097/fpc.0b013e32833 97d06.
24. 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 // *The Pharmacogenomics Journal*. 2009; 9(6): 404–10. doi: 10.1038/tpj.2009.26.
25. Calarge C. A., Ellingrod V. L., Zimmerman B., Acion L., Sivitz W. I., Schlechte J. A. Leptin promoter-2548G/A variants predict risperidone-associated weight gain in children and adolescents // *Psychiatricgenetics*. 2009; 19(6): 320. doi:10.1097/ypg.0b013e3283328e06.
26. Greenbaum L., Strous R. D., Kanyas K., Merbl Y., Horowitz A., Karni O. et al. Association of the RGS2 gene with extrapyramidal symptoms induced by treatment with antipsychotic medication // *Pharmacogenetics and genomics*. 2007; 17(7): 519–28. doi: 10.1097/fpc.0b013e32800ffbb4.
27. Tiwari A. K., Zai C. C., Likhodi O., Lisker A., Singh D., Souza R. P. et al. A common polymorphism in the cannabinoid receptor 1 (CNR1) gene is associated with antipsychotic-induced weight gain in Schizophrenia // *Neuropsychopharmacology*. 2010; 35(6): 1315. doi:10.1038/npp. 2009.235.
28. Greenbaum L., Smith R. C., Rigbi A., Strous R., Teltsh O., Kanyas K. et al. Further evidence for association of the RGS2 gene with antipsychotic-induced parkinsonism: protective role of a functional polymorphism in the 3'-untranslated region // *The pharmacogenomics journal*. 2009; 9(2): 103. doi: 10.1038/tpj.2008.6.

### **3.1.7. Оланзапин (совместно с О. В. Измайловой, Л. Ш. Ахметовой)**

Несколько отчетов о случаях [1, 2] и открытых исследований [1, 3] предположили эффективность **оланзапина** в лечении синдрома Туретта у подростков и взрослых в течение последних 10–15 лет. У четырех пациентов с тяжелым синдромом Туретта (в возрасте 19–40 лет) было проведено 52-недельное двойное слепое перекрестное исследование с оланзапином (5 и 10 мг в день) по сравнению с низкой дозой пимозиды (2 и 4 мг в день) [4]. Снижение тяжести тика было весьма значительным при приеме 10 мг оланзапина по сравнению с исходным уровнем и по сравнению с 2 мг пимозиды. Только умеренная седация была зарегистрирована одним пациентом во время лечения оланзапином, тогда как три пациента жаловались на незначительные двигательные побочные реакции и седацию во время лечения пимозидом. Все пациенты выбрали лечение оланзапином в конце исследования. По сравнению с другими антипсихотиками, оланзапин обладает большей активностью в отношении серотониновых 5-HT<sub>2</sub> рецепторов, чем в отношении дофаминовых рецепторов D<sub>2</sub>. Это может объяснить отсутствие экстрапирамидных эффектов. Кроме того, оланзапин, по-видимому, не блокирует дофаминовые рецепторы в туберо-инфундибулярном тракте, что объясняет более низкую частоту гиперпролактинемии, чем при применении типичных антипсихотических средств или рисперидона. Тем не менее, наиболее часто сообщаемыми побочными реакциями были сонливость/седация и повышенный аппетит, часто сопровождаемый увеличением веса [5].

#### **Фармакогенетика оланзапина**

Оланзапин является наиболее фармакогенетически изученным антипсихотиком. На сегодняшний день, выделяют 3 группы фармакогенетических маркеров оланзапина:

##### **1. Фармакогенетические маркеры фармакокинетики оланзапина**

Для оланзапина характерна особо широкая вариабельность как в путях метаболизма, так и в фармакокинетических показателях среди пациентов. На данный момент известно более семи альтернативных метаболических путей. В зависимости от их соотношения и активности период полувыведения оланзапина может индивидуально варьировать от 21 часа до 60 часов [6].

**Ген CYP1A1, CYP1A2 и AHR.** В метаболизме оланзапина частично принимает участие изоформа цитохрома CYP1A2, данный цитохром

опосредует деметилирование оланзапина. Среди представителей европеоидной популяции, получавших долговременную монотерапию оланзапина, для носителей гаплотипов rs2470893 (T)–rs2472297 (T)–rs762551 (A) гена CYP1A была обнаружена ассоциация с повышенными значениями соотношения метаболитов оланзапина в крови. Для гомозиготных носителей аллели C по rs4410790 гена AHR, было выявлено повышенное в 1,7 раза значение соотношения метаболит оланзапина/оланзапин по сравнению с носителями аллели T и гомозиготных по rs2472297 (C) [7].

**Ген CYP3A5, GSTM3 и GRINB2.** В метаболизме оланзапина изоформа цитохрома CYP3A5 не является основной, тем не менее носительство полиморфных вариантов данного гена имеет влияние на фармакокинетику препарата. Так, в европеоидной популяции среди здоровых волонтеров была обнаружена ассоциация носительства аллели \*1 с увеличением площади под фармакокинетической кривой [8]. Там же для фермента, обеспечивающего процесс конъюгации восстановленного глутатиона с оланзапином, была показана ассоциация с пониженным значением клиренса препарата для носительства аллели \*B, значимо отличающимся от такового по сравнению с носителями генотипа \*A/\*A. Установлена ассоциация повышенного значения пиковой концентрации оланзапина в плазме крови с носительством аллели \*T гена, кодирующего NR2B-субъединицу рецептора глутамата (GRIN2B). Для последнего также показана связь с риском возникновения шизофрении [9].

**Гены FMO1 и FMO3.** In vitro была показана первостепенная роль флавино-содержащей монооксигеназы в окислении оланзапина в N-оксид-оланзапин [10]. Это послужило поводом для проведения дальнейших исследований in vivo. Среди представителей европеоидной популяции была обнаружена ассоциация аллели FMO1\*6 с повышенной концентрацией (скорректирована по весу тела) оланзапина в плазме крови. Данный эффект усиливался в случае носительства ОНВ FMO1 rs7877C>T у пациентов, зависимых от табака. В случае гомозиготного носительства аллели G ОНВ rs2266780A>G гена FMO3 у пациентов изменялась лишь концентрация N-оксида-оланзапина [7].

**Ген CYP2D6.** Носительство CYP2D6 \*1/\*3 и \*1/\*4 генотипов в исследовании ассоциировано с повышенным риском развития антипсихотик индуцированного набора веса [11].

**Ген UGT1A4.** Среди представителей европеоидной популяции была показана роль носительства ОНВ UGT1A4 142T>G: в случае замены нуклеотида T у носителей представленного ОНВ концентрация оланзапина в крови была снижена на 25%.

## 2. Фармакогенетические маркеры безопасности терапии оланзапином

### **Фармакогенетические маркеры оланзапин-индуцированного набора веса.**

Оланзапин чаще других атипичных антипсихотиков способен вызывать ожирение и антипсихотик-индуцированный сахарный диабет [17]. Среди факторов риска, помимо возраста, пола и длительности терапии оланзапином, значительный вклад вносит генетическая предрасположенность. Оланзапин способен снижать продукцию лептина, что в свою очередь приводит к ожирению. Также лептин рассматривается как фактор патогенеза антипсихотик-индуцированного сахарного диабета 2-го типа. У пациентов, получающих в течение шести недель оланзапин в режиме монотерапии, носительство генотипа GG OНВ rs4731426 было ассоциировано с высоким риском развития набора веса [12]. Дисфория, обусловленная блокадой дофаминовых рецепторов, способна негативно влиять на пищевое поведение. Установлено, что носительство аллели Т ОНВ rs2440390 и аллели С rs4436578 гена DRD2 ассоциированы с риском развития набора веса [13, 14]. Также среди пациентов, получающих оланзапин, носители генотипа TT rs806378 гена каннабиоидного рецептора (CNR1) оказались более предрасположены к развитию ожирения [15]. Блокада рецепторов серотонина также нарушает пищевое поведение, преимущественно путем стимуляции пищевого рефлекса, обусловленного депривацией центра насыщения. Носительство аллели С ОНВ rs2497538 гена HTR2C было ассоциировано с высоким риском развития антипсихотик-индуцированного набора веса [13]. Кроме того, для оланзапина характерной нежелательной реакцией является гипергликемия и сахарный диабет 2-го типа, в контексте данной проблемы изучена роль глюкозависимого инсулиотропного полипептида, стимулирующего выброс инсулина в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы: найдена ассоциация носительства генотипа AA ОНВ rs10423928 гена рецептора данного полипептида (GIPR) с повышенным уровнем инсулина в крови, носительства аллели А с набором веса в случае оланзапина [16].

**Фармакогенетические маркеры оланзапин-индуцированной гиперпролактинемии.** Оланзапин вызывает гиперпролактинемия более чем в 10% случаев (очень часто). Галакторея, аменорея, гинекомастия и импотенция имеют патогенетическую связь с дисрегуляцией выработки пролактина [18]. Основной причиной является нарушение регуляции уровня пролактина, опосредованный блокадой D2 -рецепторов. Для носительства аллелей, представленных далее ОНВ гена DRD2 (rs1124493: Т, rs2734841: А,

rs6275: A, rs2734842: G и rs6279: G) была продемонстрирована ассоциация с оланзапин-индуцированной гиперпролактинемией. В исследовании принимали участие женщины, получавшие либо монотерапию оланзапином, либо комбинированную с флуоксетином [19, 21]. Также, носительство ОНВ rs1800497 гена ANKK1/DRD2 ассоциировано с гиперпролактинемией [20].

**Фармакогенетические маркеры оланзапин-индуцированных вегетосудистых нарушений.** У носителей генотипа CYP2C9 \*1/\*3, или \*2/\*3, или \*3/\*6, продемонстрирована большая склонность к гипотонии [8]. С повышенной утомляемостью при приеме оланзапина также было ассоциировано носительство аллелей UGT1A1\*1/\*28 и \*28/28\* [8], с головокружением — L-аллели HTPRL региона гена — переносчика серотонина SLC6A4, с головной болью и дистоническими реакциями — генотипа AA rs1800497 ANKK1 [27].

3. Фармакогенетические маркеры эффективности терапии оланзапином  
Установлено, что носительство аллели С ОНВ rs1799978 гена DRD2 ассоциировано с более выраженным ранним наступлением антипсихотического эффекта оланзапина у пациентов с первым психотическим эпизодом шизофрении [26]. Еще одним маркером эффективного терапевтического ответа является носительство аллели Т rs1076560 данного гена [7]. Выявлено, что носительство аллели С ОНВ rs6413 гена HTR2C, наоборот, значительно снижает эффективность терапии оланзапином. В синаптической нейротрансмиссии принимают также участие гликопротеин синаптических пузырьков-2С и белок, регулирующий сигнальную активность G-белков (RGS4). У носителей аллели Т rs11960832 и rs2661319, rs2842030 соответствующих генов также был зарегистрирован более выраженный терапевтический ответ [24, 25].

Таким образом, фармакогенетическими маркерами безопасности и эффективности оланзапина являются такие гены как HTPRL, RGS4, ANKK1, SLC6A4, DRD2, GIPR, CNR1, FMO3, UGT1A4, CYP2D6, CYP1A1, CYP1A2, AHR, CYP3A5, GSTM3, GRINB2, FMO1, FMO3.

## Список литературы

1. Roessner, Veit et al. "European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment." *European child & adolescent psychiatry* vol. 20,4 (2011): 173-96. doi:10.1007/s00787-011-0163-7
2. Lucas Taracena MT, Montanes Rada F. Olanzapine in Tourette's syndrome: a report of three cases. *Actas Esp Psiquiatr.* 2002;30:129–132.
3. McCracken JT, Suddath R, Chang S, Thakur S, Piacentini J. Effectiveness and tolerability of open label olanzapine in children and adolescents with Tourette syndrome. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2008;18:501–508. doi: 10.1089/cap.2007.135.
4. Onofrij M, Paci C, D'Andreamatteo G, Toma L. Olanzapine in severe Gilles de la Tourette syndrome: a 52-week double-blind crossover study vs. low-dose pimozide. *J Neurol.* 2000;247:443–446. doi: 10.1007/s004150070173.
5. McConville BJ, Sanberg PR, Fogelson MH, King J, Cirino P, Parker KW, Norman AB. The effects of nicotine plus haloperidol compared to nicotine only and placebo nicotine only in reducing tic severity and frequency in Tourette's disorder. *Biol Psychiatry.* 1992;31:832–840. doi: 10.1016/0006-3223(92)90315-q.
6. Söderberg M. M, Haslemo T., Molden E., Dahl M. L. Influence of FMO1 and 3 polymorphisms on serum olanzapine and its N-oxide metabolite in psychiatric patients // *The pharmacogenomics journal.* 2013; 13(6): 544–550. doi: 10.1038/tpj.2012.47.
7. Söderberg M. M., Haslemo T., Molden E., Dahl M. L. Influence of CYP1A1/CYP1A2 and AHR polymorphisms on systemic olanzapine exposure // *Pharmacogenetics and genomics.* 2013; 23(5): 279–285. doi: 10.1097/fpc.0b013e 3283602876.
8. Cabaleiro T., López-Rodríguez R., Ochoa D., Román M., Novalbos J., Abad-Santos F. Polymorphisms influencing olanzapine metabolism and adverse effects in healthy subjects // *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental.* 2013; 28(3): 205–214. doi: 10.1002/hup.2308.
9. Yoshimura Y., Ohmura T., Komatsu Y. Two forms of synaptic plasticity with distinct dependence on age, experience, and NMDA receptor subtype in rat visual cortex // *The Journal of Neuroscience.* 2003; 23(16): 6557–6566. doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-16-06557.2003.
10. Ring B. J., Catlow J., Lindsay T. J., Gillespie T., Roskos L. K., Cerimele B. J. et al. Identification of the human cytochromes P450 responsible for the in vitro formation of the major oxidative metabolites of the antipsychotic agent olanzapine // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 1996; 276(2) 658–666. PMID 8632334.
11. Ellingrod V. L., Miller D., Schultz S. K., Wehring H., Arndt S. CYP2D6 polymorphisms and atypical antipsychotic weight gain // *Psychiatric Genetics.* 2002; 12(1): 55–58. doi: 10.1097/00041444-200203000-00008.

12. Srivastava V., Deshpande S. N., Nimgaonkar V. L., Lerer B., Thelma B. K. Genetic correlates of olanzapine-induced weight gain in schizophrenia subjects from north India: role of metabolic pathway genes // *Pharmacogenomics*. 2008; 9(8), 1055–1068. doi: 10.2217/14622416.9.8.1055.
13. Houston J. P., Kohler J., Bishop J. R., Ellingrod V. L., Ostbye K. M., Zhao F. et al. Pharmacogenomic associations with weight gain in olanzapine treatment of patients without schizophrenia // *The Journal of clinical psychiatry*. 2012; 73(8):1077–1086. DOI: 10.4088/JCP.11m06916.
14. Hong C. J., Liou Y. J., Bai Y. M., Chen T. T., Wang Y. C., Tsai S. J. Dopamine receptor D2 gene is associated with weight gain in schizophrenic patients under long-term atypical antipsychotic treatment // *Pharmacogenetics and genomics*. 2010; 20(6): 359–366. doi: 10.1097/fpc.0b013e3283397d06.
15. Tiwari A. K., Zai C. C., Likhodi O., Lisker A., Singh D., Souza R. P. et al. A common polymorphism in the cannabinoid receptor 1 (CNR1) gene is associated with antipsychotic-induced weight gain in Schizophrenia // *Neuropsychopharmacology*. 2010; 35(6): 1315–1324. doi: 10.1038/npp.2009.235.
16. Ono S., Suzuki Y., Fukui N., Sugai T., Watanabe J., Tsuneyama N., Someya T. Association between the GIPR gene and the insulin level after glucose loading in schizophrenia patients treated with olanzapine // *The pharmacogenomics journal*. 2012; 12(6): 507–512. doi: 10.1038/tpj.2011.28.
17. Koller E. A., Doraiswamy P. M. Olanzapine-associated diabetes mellitus // *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2002; 22(7): 841–852. doi: 10.1592/phco.22.11.841.33629
18. Olanzapine Monograph for Professionals – Drugs. com. Retrieved 24 March 2017.
19. Mihara T., Kondo A., Suzuki N., Yasui U., Nagashima S., Ono K. et al. Prolactin response to nemonapride, a selective antagonist of D2 like dopamine receptors, in schizophrenic patients in relation to Taq1A polymorphism of DRD2 gene // *Psychopharmacology*, 2000; 149(3), 246–250. doi:10.1007/s002139900364.
20. Mihara T., Kondo A., Suzuki N., Yasui U., Nagashima S., Ono K. et al. Prolactin response to nemonapride, a selective antagonist of D2 like dopamine receptors, in schizophrenic patients in relation to Taq1A polymorphism of DRD2 gene // *Psychopharmacology*, 2000; 149(3), 246–250. doi: 10.1007/s002139900364.
21. Houston J., Dharia S., Bishop J. R., Ellingrod V. L., Fijal B., Jacobson J. G. et al. Association of DRD2 and ANKK1 polymorphisms with prolactin increase in olanzapine-treated women // *Psychiatry research*. 2011; 187(1–2): 74–79. doi: 10.1016/j.psychres.2010.10.020
22. Lencz T., Robinson D. G., Xu K., Ekholm J., Sevy S., Gunduz-Bruce H. et al. DRD2 promoter region variation as a predictor of sustained response to antipsychotic medication in first-episode schizophrenia patients // *American Journal of Psychiatry*. 2006; 163(3): 529–531. doi: 10.1176/appi.ajp.163.3.529.

23. Blasi G., Selvaggi P., Fazio L., Antonucci L. A., Taurisano P., Masellis R. et al. Variation in dopamine D2 and serotonin 5-HT2A receptor genes is associated with working memory processing and response to treatment with antipsychotics // *Neuropsychopharmacology*. 2015; 40(7): 1600– 1608. doi: 10.1038/npp.2015.5
24. Ramsey T. L., Liu Q., Massey B. W., Brennan M. D. Genotypic variation in the SV2C gene impacts response to atypical antipsychotics the CATIE study // *Schizophrenia research*. 2013; 149(1–3): 21–25. doi: 10.1016/j.schres. 2013.07.008.
25. Campbell D. B., Ebert P. J., Skelly T., Stroup T. S., Lieberman J., Levitt P., Sullivan P. F. Ethnic stratification of the association of RGS4 variants with antipsychotic treatment response in schizophrenia // *Biological psychiatry*. 2008; 63(1): 32–41. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.04.018.
26. Okubo M., Narita M., Murayama N., Akimoto Y., Goto A., Yamazaki H. Individual differences in in vitro and in vivo metabolic clearances of the antipsychotic drug olanzapine from non-smoking and smoking Japanese subjects genotyped for cytochrome P4502D6 and flavincontaining monooxygenase 3 // *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2016; 31(2): 83–92. doi: 10.1002/hup.2515
27. López-Rodríguez R., Cabaleiro T., Ochoa D., Román M., Borobia A. M., Carcas A. J. et al. Pharmacodynamic genetic variants related to antipsychotic adverse reactions in healthy volunteers // *Pharmacogenomics*. 2013; 14(10): 1203–1214. doi: 10.2217/pgs.13.106.

### 3.1.8. Кветиапин

**Кветиапин** с его большим сродством к рецепторам 5-HT<sub>2</sub>, чем к рецепторам дофамина D<sub>2</sub>, показал свою эффективность в уменьшении тиков у двух детей с синдромом Туретта [1, 2]. В открытом исследовании с 12 субъектами со средним возрастом  $11,4 \pm 2,4$  года кветиапин значительно снизил тики [3]. Три субъекта жаловались на седацию в первую неделю лечения, но в течение 8 недель исследования пациенты не испытывали экстрапирамидных побочных реакций и статистически значимого увеличения веса. Напротив, в ретроспективном исследовании с более длительным периодом наблюдения и более высокой дозировкой (175,0 мг/день) кветиапина единственной заслуживающей внимания побочной реакцией было увеличение веса. Кветиапин также значительно уменьшил тики в исследовании 12 пациентов в возрасте 8–18 лет с синдромом Туретта [4]. Стандартные лабораторные параметры и уровень пролактина в сыворотке были в норме и не менялись в течение всего лечения.

#### Фармакогенетика кветиапина

1. Фармакогенетические фармакокинетические маркеры эффективности и безопасности кветиапина

**Ген CYP3A4.** У пациентов, получавших монотерапию кветиапином (в средней дозе 300 мг/сут), носители аллели CYP3A4\*22 (rs35599367) демонстрировали бóльшую (на 67%) концентрацию кветиапина в плазме крови. Также сообщается, что количество пациентов, превысивших терапевтический диапазон ( $> 500 \mu\text{g/L}$ ), было больше среди носителей \*22 аллели [5].

**Ген CYP3A5.** После однократного перорального приема кветиапина (50 мг) у носителей генотипа \*1/1\* (rs 776746) наблюдался повышенный клиренс по сравнению с носителями генотипа \*1/\*3 и \*3/\*3 [6]. В аналогичном исследовании после однократного приема 100 мг кветиапина концентрация последнего в крови составила: 208,39 нг/мл для CYP3A5\*1/\*1; 243,46 нг/мл для CYP3A5 \*1/\*3 и 332,94 нг/мл для CYP3A5 \*3/\*3 [7]. Стоит отметить, что относительно этих вариантов был получен и отрицательный результат: значительного влияния носительства полиморфных вариантов гена CYP3A5 на концентрацию кветиапина в плазме крови, как сообщают Bakken G. V. и соавт., в изучаемой ими выборке найдено не было [8].

**Ген CYP2D6.** В крупном ассоциативном исследовании, проводившемся в Китае, было обнаружено влияние носительства полиморфных вариантов гена CYP2D6, на терапевтический ответ атипичных антипсихотиков, в том числе кветиапин [9]. Также была найдена ассоциация носительства ОНВ rs3892097 с повышенным риском развития гиперпролактинемии [10].

**Ген CYP2C19.** В обозначенном исследовании принимало участие 79 здоровых волонтеров. В случае носительства \*1/\*2 или \*1/\*4 аллелей было отмечено значительное повышение пролактина в плазме крови по сравнению с носителями генотипа \*1/\*1 [11].

**Ген ABCB1.** Среди здоровых представителей европеоидной популяции лица, имеющие генотип ТТ (rs1045642), отличались большей фармакокинетической кривой по сравнению с носителями аллели С [12]. Однако в двух других исследованиях значимой ассоциации с уровнем кветиапина в плазме крови найдено не было.

## 2. Фармакогенетические фармакодинамические маркеры эффективности и безопасности кветиапина

**Гены TNF $\alpha$ , RELN, NOTCH4.** В крупном исследовании 2016 года, включавшем более 900 пациентов с диагнозом, шизофрения, был проведен гаплотипический анализ с целью выявить новые маркеры эффективности терапии АП [9]. В выборке присутствовали лица из популяции китайцев Хань, получавшие монотерапию одним из четырех антипсихотиков: кветиапин, клозапин, рисперидон или хлорпромазин. В анализ было включено помимо относительно изученных генов (CYP2D6, CYP2C19, COMT, ABCB1, DRD3 и HTR2C) большое количество ранее не анализируемых, таких как TNF $\alpha$ , RELN, NOTCH4 и SLC6A2 и их комбинации.

**Ген SVC2.** В исследовании Timothy L. и соавт. показана роль носительства полиморфных вариантов гена гликопротеина синаптических пузырьков (SVC2) в развитии терапевтического ответа (последний определялся по шкале PANSS) у представителей европеоидной популяции, получавших монотерапию одним из 4 атипичных антипсихотиков: кветиапин, оланзапин, респиридон и зипразидон. Для группы кветиапина была выявлена ассоциация носительства полиморфных вариантов rs11960832 и rs31244 с эффективностью терапии, rs10214163 (также ассоциированного с болезнью Паркинсона) [16].

**Гены PDE4D, SPOPL и MC4R.** Еще один систематический анализ, включавший 14 тематических исследований на основе GWAS, показал

статистически значимую ассоциацию носительства полиморфных вариантов rs17742120 и rs2164660 гена фосфодиэстеразы-4 (PDE4D) и rs10170310 гена SPOPL с высокой эффективностью терапии кветиапином [15]. Роль ОНВ гена рецептора меланокартина (MC4R) в развитии метаболического синдрома при терапии кветиапином и другими атипичными антипсихотиками была показана Yamin Zhang и соавт. [13]. Исследование проводилось среди представителей китайской популяции. Еще одно крупное исследование, проведенное в Китае, включало 2413 пациентов с шизофренией из более чем 32 психиатрических больниц. Пациенты были случайным образом распределены (1: 1: 1: 1: 1: 1) в шесть групп (кветиапин, оланзапин, рисперидон, арипипразол, zipразидон и галоперидол или перфеназин) [14]. Для подгруппы кветиапина ассоциаций найдено не было.

Таким образом, фармакогенетическими маркерами безопасности и эффективности кветиапина являются такие гены как CYP3A4, CYP3A5, CYP2D6, PDE4D, SPOPL, MC4R, SVC2, TNIK, RELN, NOTCH4, ABCB1.

#### Список литературы

1. Roessner, Veit et al. "European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment." *European child & adolescent psychiatry* vol. 20,4 (2011): 173-96. doi:10.1007/s00787-011-0163-7
2. Parraga HC, Woodward RL. Quetiapine for Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40:389–391. doi: 10.1097/00004583-200104000-00005.
3. Mukaddes NM, Abali O. Quetiapine treatment of children and adolescents with Tourette's disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2003;13:295–299. doi: 10.1089/104454603322572624.
4. Copur M, Arpacı B, Demir T, Narin H. Clinical effectiveness of quetiapine in children and adolescents with Tourette's syndrome: a retrospective case-note survey. *Clin Drug Investig*. 2007;27:123–130. doi: 10.2165/00044011-200727020-00005.
5. Van der Weide K., van der Weide J. The influence of the CYP3A4\* 22 polymorphism on serum concentration of quetiapine in psychiatric patients // *Journal of clinical psychopharmacology*. 2014; 34(2): 256–260. doi: 10.1097/ JCP.0000000000000070.
6. Shilbayeh S., Sy S., Melhem M., Zmeili R., Derendorf H. Quantitation of the impact of CYP3A5A6986G polymorphism on quetiapine pharmacokinetics by simulation of target attainment // *ClinPharmacol Drug Dev*. 2015; 4(5): 387–394. doi: 10.1002/cpdd.172.
7. Kim K. A., Joo H. J., Lee H. M., Park J. Y. Influence of ABCB1 and CYP3A5 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of quetiapine in healthy volunteers //

- Pharmacogenetics and genomics. 2014; 24(1): 35–42. doi: 10.1097/FPC.0000000000000020.
8. Bakken G. V., Molden E., Hermann M. Impact of genetic variability in CYP2D6, CYP3A5, and ABCB1 on serum concentrations of quetiapine and N-desalkylquetiapine in psychiatric patients // Therapeutic drug monitoring. 2015; 37(2): 256–61. doi: 10.1097/FTD.0000000000000135.
  9. Xu Q., Wu X., Li M., Huang H., Minica C., Yi Z. et al. Association studies of genomic variants with treatment response to risperidone, clozapine, quetiapine and chlorpromazine in the Chinese Han population // The pharmacogenomics journal. 2016;16(4):357. doi: 10.1038/tpj.2015.61.
  10. Fedorenko O. Y., Loonen A. J., Vyalova N. M., Pozhidaev I. V., Boiko A. S., Osmanova D. Z. et al. Hyperprolactinemia and CYP2D6, DRD2 and HTR2C genes polymorphism in patients with schizophrenia // Physiology and Pharmacology. 2017; 21(1): 25–33. ISSN: 17350581.
  11. Cabaleiro T., López-Rodríguez R., Román M., Ochoa D., Novalbos J., Borobia A. et al. Pharmacogenetics of quetiapine in healthy volunteers: association with pharmacokinetics, pharmacodynamics, and adverse effects // International clinical psychopharmacology. 2015; 30(2): 82–88. doi: 10.1097/YIC.0000000000000047.
  12. González-Vacarezza N., Dorado P., Peñas-Lledó E. M., Fariñas H., Estévez-Carrizo F. E., Lereña A. MDR-1 genotypes and quetiapine pharmacokinetics in healthy volunteers // Drug metabolism and drug interactions. 2013; 28(3): 163–166. doi: 10.1515/dmdi-2013-0008.
  13. Zhang Y., Ren H., Wang Q., Deng W., Yue W., Yan H. et al. Testing the role of genetic variation of the MC4R gene in Chinese population in antipsychotic-induced metabolic disturbance // Science China Life Sciences. 2019; 62(4): 535–543. doi: 10.1007/s11427-018-9489-x.
  14. Yu H., Yan H., Wang L., Li J., Tan L., Deng W. et al. Five novel loci associated with antipsychotic treatment response in patients with schizophrenia: a genome-wide association study // The Lancet Psychiatry. 2018; 5(4):327–38. doi: 10.1016/S2215-0366(18)30049-X.
  15. Allen J. D., Bishop J. R. A systematic review of genome-wide association studies of antipsychotic response // Pharmacogenomics. 2019; 20(04): 291–306. doi: 10.2217/pgs-2018-0163.
  16. Ramsey T. L., Liu Q., Massey B. W., Brennan M. D. Genotypic variation in the SV2C gene impacts response to atypical antipsychotics the CATIE study // Schizophr Res. 2013; 149 (1–3):21–5. doi: 10.1016/j.schres.2013.07.008.

### 3.1.9. Зипразидон

На зипразидон как на эффективный вариант лечения синдрома Туретта без проблемы набора веса возлагались большие надежды [50], только одно рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 28 детей и подростков (7–17 лет) [52] и одно открытое исследование с участием 24 детей и подростков (7–16 лет) подтвердили это ожидание [51]. Средняя суточная доза 28,2 мг зипразидона снижала тики более эффективно, чем плацебо. Легкая преходящая сонливость была наиболее распространенной неблагоприятной реакцией при воздействии низких доз (5–20 мг/день), что соответствует тому, что наблюдается в клинической практике. Это может быть вызвано повышенной антагонистической активностью зипразидона в отношении 5-HT<sub>2</sub>-рецепторов при низких дозах [53]. Ни один пациент не испытывал экстрапирамидных симптомов, акатизии или поздней дискинезии, хотя введение однократной низкой дозы зипразидона [54]. Кроме того, не было увеличения веса и изменений анализируемых лабораторных параметров, за исключением пролактина. Хотя удлинение интервала QT на ЭКГ обсуждалось в значительной степени при применении зипразидона, однократная доза зипразидона для лечения синдрома Туретта хорошо переносилась без клинически значимых эффектов на электрокардиограммах [54].

#### Фармакогенетика зипразидона

Спектр зипразидон-индуцированных нежелательных реакций достаточно широк и включает в себя несколько довольно редких, однако смертельно опасных реакций. На данный момент можно выделить следующие приоритетные направления поиска фармакогенетических маркеров безопасности зипразидона:

1. Фармакогенетические маркеры зипразидон-индуцированного набора веса (DRD2, COMT, HTR2C, ADRA2A, LEP, LEPR, MTHFR, GHRL).
2. Фармакогенетические маркеры зипразидон-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT: (CERKL, SLCO3A1, BRUNOL4, NRG3, NUBPL, PALLD)

1. Фармакогенетические маркеры зипразидон -индуцированного набора веса. Гены ADRA2A (ген рецептора адреналина) и MTHFR (ген лентетрагидрофолатредуктазы). В исследовании Roffeei S. N. и соавт. пациенты, в течение года получавшие терапию антипсихотики и имевшие антипсихотик-индуцированные метаболические нарушения, были переведены

на монотерапию зипразидона. При этом носители GG-генотипа rs1800544 ADRA2A и аллели C rs1801131 MTHFR спустя 6 месяцев продемонстрировали значительное снижение индекса массы тела по сравнению с CC + CG и A-носителями соответственно [6].

**Гены LEP (ген лептина) и LEPR (ген рецептора лептина).** В развитии антипсихотик индуцированного набора веса ключевую роль играет лептин и его рецептор. ANCOVA-анализ (ковариационный анализ) показал, что носительство гаплотипа G в положении rs7799039 ассоциировано с высоким риском развития антипсихотик индуцированного набора веса [7].

**Ген GHRL (ген грелина).** Значимым регулятором насыщения, энергетического баланса и массы тела является пептидный гормон грелин (GHRL). Для ОНВ данного гена были найдены ассоциации с артериальной гипертензией, уровнем глюкозы и триглицеридов в плазме крови, а также с увеличением веса. Носительство ОНВ -604 G>A было связано со значительным увеличением массы тела и индекса массы тела во время терапии зипразидоном. [8].

## 2. Фармакогенетические маркеры зипразидона-индуцированного синдрома удлинённого интервала QT.

Ранее была отмечена большая способность зипразидон удлинять интервал QT/QTc (скорректированный QT) по сравнению с другими антипсихотиками (например, галоперидолом, оланзапином, кветиапином, рисперидоном), однако меньшая, чем у другого пиперидин-производного — илоперидона [9]. На данный момент осуществляется попытка оценить индивидуальный риск данного осложнения, но однозначных результатов для зипразидона нет. Как перспективные маркеры зипразидон-индуцированного синдрома удлинённого интервала QT рассматривают ОНВ rs993648 в гене CERKL, rs3924426 в гене SLC3A1, rs4799915 в гене BRUNOL4, rs4933824 в гене NRG3, rs7142881 в гене NUBPL, rs17054392 в гене PALLD, статистически значимая ассоциация которых выявлена для его структурного аналога — илоперидона [10].

Таким образом, фармакогенетическими маркерами безопасности и эффективности зипразидона являются такие гены как DRD2, COMT, HTR2C, ADRA2A, LEP, LEPR, GHRL, NUBPL, PALLD, CERKL, BRUNOL4.

## Список литературы

1. Dulcan M. Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997;36:85S–121S. doi: 10.1097/00004583-199710001-00007.
2. Eggers C, Rothenberger A, Berghaus U. Clinical and neurobiological findings in children suffering from tic disease following treatment with tiapride. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci.* 1988;237:223–229. doi: 10.1007/BF00449911.
3. Meisel A, Winter C, Zschenderlein R, Arnold G. Tourette syndrome: efficient treatment with ziprasidone and normalization of body weight in a patient with excessive weight gain under tiapride. *Mov Disord.* 2004;19:991–992. doi: 10.1002/mds.20218.
4. Scatton B, Cohen C, Perrault G, Oblin A, Claustre Y, Schoemaker H, Sanger DJ, Rouquier L, Porsolt R. The preclinical pharmacologic profile of tiapride. *Eur Psychiatry.* 2001;16 Suppl 1:29s–34s. doi: 10.1016/s0924-9338(00)00526-5.
5. Yvonneau M, Bezard P. Apropos of a case of Gilles de la Tourette's disease blocked by sulpiride. *Psycho-biological study. Encephale.* 1970;59:439–459.
6. Roffeei S. N., Reynolds G. P., Zainal N. Z., Said M. A., Hatim A., Aida S. A. et al. Association of ADRA2A and MTHFR gene polymorphisms with weight loss following antipsychotic switching to aripiprazole or ziprasidone // *Hum. Psychopharmacol Clin Exp.* 2014; 29: 38-45. doi:10.1002/hup.2366.
7. Brandl E. J., Frydrychowicz C., Tiwari A. K., Lett T. A., Kitzrow W., Büttner S. et al. Association study of polymorphisms in leptin and leptin receptor genes with antipsychotic-induced body weight gain // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* 2012; 38(2): 134–41. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.03.001.
8. Yang Y., Li W., Zhao J., Zhang H., Song X., Xiao B. et al. Association between ghrelin gene (GHRL) polymorphisms and clinical response to atypical antipsychotic drugs in Han Chinese schizophrenia patients // *Behavioral and Brain Functions.* 2012; 8(1): 11. doi: 10.1186/1744-9081-8-11.
9. Potkin S. G., Preskorn S., Hochfeld M., Meng X. A thorough QTc study of 3 doses of iloperidone including metabolic inhibition via CYP2D6 and/or CYP3A4 and a comparison to quetiapine and ziprasidone // *Journal of clinical psychopharmacology.* 2013; 33(1): 3–10. doi: 10.1097/JCP. 0b013e31827c0314.
10. Volpi S., Heaton C., Mack K., Hamilton J. B., Lannan R., Wolfgang C. D. et al. Whole genome association study identifies polymorphisms associated with QT prolongation during iloperidone treatment of schizophrenia // *Molecular psychiatry.* 2009; 14(11): 1024. doi: 10.1038/mp.2008.52.

### **3.1.10. Арипипразол (совместно с Е. Ю. Чибиковой)**

Арипипразол также не вызывал увеличения веса в течение 8-недельного открытого исследования у 72 детей и подростков с синдромом Туретта в возрасте от 6 до 18 лет [1]. В 10-недельном открытом исследовании 10 пациентов с синдромом Туретта (в возрасте от 9 до 19 лет), которые не отреагировали или не переносили предыдущее лечение тика, эффекты арипипразола были многообещающими [2], хотя и с некоторым увеличением веса у 5 пациентов. Наконец, в открытом исследовании, включающем 16 детей в возрасте от 8 до 17 лет, было отмечено среднее увеличение на 2,3 кг после 6-недельного исследования с арипипразолом [3]. Арипипразол также действует как частичный агонист 5-НТ1А-рецепторов и как мощный антагонист 5-НТ2А-рецепторов [4]. Эта особенность средства к рецепторам серотонина породила надежду, что фармакологическая эффективность арипипразола может превосходить предыдущие антипсихотики. Превосходная эффективность в лечении тиков была зарегистрирована в крупных исследованиях с участием 201 пациента с синдромом Туретта [1]. Vidman C. et al., (2008) [5] обнаружили в своем ретроспективном наблюдательном исследовании с участием 37 детей и подростков с синдромом Туретта, которые были рефрактерны к предыдущему лечению, что арипипразол все еще уменьшал тики, а также вспышки агрессии у этих пациентов. Арипипразол переносился достаточно хорошо, хотя 8/37 (22%) детей прекратили лечение; наиболее распространенными побочными реакциями были увеличение веса, акатизия и седация при средней суточной дозе 12,3 мг у 29 пациентов, которые завершили исследование. В 12-недельном открытом исследовании с гибкой стратегией дозирования арипипразол показал хорошее уменьшение тиков у 15 участников в возрасте 7–19 лет. Тошнота и седация были наиболее часто сообщаемыми побочными реакциями, которые улучшились у всех участников в течение 2 недель, за исключением 1 участника, который постоянно жаловался на седацию, но не прекратил принимать препарат [6]. Средний прирост веса в ходе этого исследования был незначительным.

#### **Фармакогенетика арипипразола**

##### 1. Фармакогенетические маркеры фармакокинетики арипипразола

**Ген ABCB1.** Установлено, что гомозиготное носительство аллели T ABCB1 (3435T>C) ассоциировано с увеличением уровня арипипразола в плазме крови [7].

**Ген CYP2D6.** Выявлено, что совместное введение арипипразол и пароксетина снижает системный клиренс арипипразола на 58% и 23% у быстрых и промежуточных метаболизаторов соответственно, то есть ингибирование активности CYP2D6 при совместном введении пароксетина было выше у быстрых метаболизаторов, чем у промежуточных метаболизаторов. Совместное введение арипипразола и флувоксамина, менее мощного ингибитора CYP3A4, снижает системный клиренс арипипразола на 39% у быстрых метаболизаторов CYP2D6 и на 40% у промежуточных метаболизаторов, что указывает на ингибирующее влияние на ферменты CYP независимо от генотипа CYP2D6. Процент вклада CYP2D6 в общий клиренс (CYP2D6 + CYP3A4) арипипразола, оцениваемый как сниженный процент клиренса при ингибировании фермента CYP, составил 62% для быстрых и 24% для промежуточных метаболизаторов [8].

## 2. Фармакогенетические маркеры эффективности и безопасности терапии арипипразола

**Ген DHCR7.** Синдром Смита–Лемли–Опица представляет собой рецессивное заболевание, вызываемое мутацией 7-дегидрохолестеринредуктазы (DHCR) с частотой гетерозиготного носительства 1–3%. Носительство минорных вариантов гена вызывает накопление 7-дегидрохолестерина (DHC) — высокоокисляемого и токсичного соединения. Показано, что арипипразол и тразодон повышают уровень 7-DHC *in vitro* и *in vivo*. Установлено, что носители минорной аллели имеют повышенную уязвимость к воздействию арипипразола по сравнению с носителями мажорной аллели [9].

**Ген DRD2/ANKK1.** Установлено, что по сравнению с пациентами, имеющими генотипом TaqI A2/A2, носители генотипа A1 демонстрируют лучший терапевтический ответ в отношении продуктивной симптоматики по результатам 4-недельного лечения АРП. У пациентов с генотипом CC OHV 957 T>C был зарегистрирован менее выраженный ответ на терапию арипипразолом в отношении симптомов возбуждения по сравнению с пациентами-носителями T/T [10].

**Ген MC4R.** Ассоциативное исследование выявило более 20 полиморфных вариантов в одном локусе, превышающих статистический порог  $P < 10^{-5}$ . Этот локус расположен рядом с геном рецептора меланокортина-4 (MC4R). Данные исследования указывают на значимую ассоциацию носительства OHV rs489693 данного гена с риском развития антипсихотик индуцированного набора веса [11].

**Гены CNR1 и FAAH.** Эндоканнабиноидная система вовлечена в регуляцию пищевого поведения и обмена веществ. Исследованы ассоциации носительства ОНВ 1359 G>A (rs1049353) гена каннабиноидного рецептора-1 (CNR1) и ОНВ 385 C>A (rs324420) гена FAAH (гидролазы амидов жирных кислот), кодирующего энзим, разрушающий эндоканнабиноиды, с риском развития ожирения после 24-недельного курса лечения арипипразолом. Установлено, что частоты носительства генотипов и аллелей ОНВ 385 C>A FAAH, но не ОНВ CNR1 1359 G>A, значительно различались между пациентами, которые имели прибавку массы тела 7% и более [12].

**Ген TAARH1.** Изучено влияние носительства полиморфных вариантов гена TAAR6 (rs8192625, rs4305745, rs4305746, rs6903874, rs6937506), кодирующего амин-ассоциированный рецептор-6, на эффективность и безопасность терапии АРП. Установлена ассоциация носительства ОНВ rs4305746 и с динамикой психического состояния при приеме арипипразола. У пациентов с генотипом GA и AA была зарегистрирована высокая эффективность терапии арипипразолом по сравнению с носителями генотипа GG. Анализ гаплотипов не выявил какой-либо значимой связи с клиническими показателями и показателями безопасности терапии [13].

Таким образом, фармакогенетическими маркерами безопасности и эффективности арипипразола являются такие гены как MC4R, DRD2/ANKK1, ABCB1, CYP2D6, DHCR7, CNR1, FAAH, TAARH1.

#### Список литературы

1. Cui YH, Zheng Y, Yang YP, Liu J, Li J. Effectiveness and tolerability of aripiprazole in children and adolescents with Tourette's disorder: a pilot study in China. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2010;20:291–298. doi: 10.1089/cap.2009.0125.
2. Lyon GJ, Samar S, Jummani R, Hirsch S, Spigel A, Goldman R, Coffey BJ. Aripiprazole in children and adolescents with Tourette's disorder: an open-label safety and tolerability study. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2009;19:623–633. doi: 10.1089/cap.2009.0035.
3. Murphy TK, Mutch PJ, Reid JM, Edge PJ, Storch EA, Bengtson M, Yang M. Open label aripiprazole in the treatment of youth with tic disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2009;19:441–447. doi: 10.1089/cap.2008.0149.
4. Jordan S, Koprivica V, Chen R, Tottori K, Kikuchi T, Altar CA. The antipsychotic aripiprazole is a potent, partial agonist at the human 5-HT1A receptor. *Eur J Pharmacol.* 2002;441:137–140. doi: 10.1016/s0014-2999(02)01532-7.
5. Budman C, Coffey BJ, Shechter R, Schrock M, Wieland N, Spigel A, Simon E. Aripiprazole in children and adolescents with Tourette disorder with and without explosive

- outbursts. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2008;18:509–515. doi: 10.1089/cap.2007.061.
6. Serra-Mestres J, Ring H, Costa D. Dopamine transporter binding in Gilles de la Tourette syndrome: A [<sup>123</sup>I]FP-CIT/SPECT study. *Acta Psychiatr Scand.* 2004;109:140–146. doi: 10.1111/j.0001-690x.2004.00214.x.
  7. Hoffmeyer S. O., Burk O., Von Richter O., Arnold H. P., Brockmüller J., Johné A. et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo // *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2000; 97(7): 3473–3478. doi: 10.1073/pnas.97.7.3473.
  8. Azuma J., Hasunuma T., Kubo M., Miyatake M., Higashi K., Koue T. et al. The relationship between clinical pharmacokinetics of aripiprazole and CYP2D6 genetic polymorphism: effects of CYP enzyme inhibition by coadministration of paroxetine or fluvoxamine // *Eur J Clin Pharmacol.* 2012; 68(1): 29–37. doi: 10.1007/s00228-011-1094-4.
  9. Korade Z., Genaro-Mattos T. C., Tallman K. A., Liu W., Garbett K. A., Koczek K. et al. Vulnerability of DHCR7+/- mutation carriers to aripiprazole and trazodone exposure // *Journal of lipid research.* 2017; 58(11): 2139–46. doi: 10.1194/jlr.m079475.
  10. Shen Y. C., Chen S. F., Chen C. H., Lin C. C., Chen S. J., Chen Y. J., Luu S. U. Effects of DRD2/ANKK1 gene variations and clinical factors on aripiprazole efficacy in schizophrenic patients // *Journal of psychiatric research.* 2009; 43(6): 600-6. doi: 10.1016/j.jpsychires.2008.09.005
  11. Malhotra A. K., Correll C. U., Chowdhury N. I., Müller D. J., Gregersen P. K., Lee A. T. et al. Association between common variants near the melanocortin 4 receptor gene and severe antipsychotic drug-induced weight gain // *Archives of general psychiatry.* 2012; 69(9): 904–12. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2012.191.
  12. Monteleone P., Milano W., Petrella C., Canestrelli B., Maj M. Endocannabinoid Pro129Thr FAAH functional polymorphism but not 1359G/A CNR1 polymorphism is associated with antipsychotic-induced weight gain // *Journal of clinical psychopharmacology.* 2010; 30(4): 441–5. doi: 10.1097/jcp.0b013e3181e742c5
  13. Serretti A., Pae C. U., Chiesa A., Mandelli L., De Ronchi D. Influence of TAAR6 polymorphisms on response to aripiprazole // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* 2009; 33(5): 822–6. doi:10.1016/j.pnpbp.2009.03.032.

## 3.2. Адреномиметики

В целом, норадренергические препараты (клонидин, гуанфацин и атомoksetин) в основном используются у детей и подростков с сочетанием синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) и легких тиков [1]. Однако их эффекты подавления тиков, по-видимому, в целом меньше, чем у антипсихотических препаратов.

Таблица 14

### Европейские клинические рекомендации по применению адреномиметиков при синдроме Жилиа де ля Туретта

Препарат	Уровень доказательности	Начальная доза (мг)	Терапевтический диапазон (мг)	Побочные реакции
Клонидин	A	0,05	0,1-0,3	Ортостатическая гипотензия, седация, сонливость
Гуанфацин	A	0,5-1,0	1,0-4,0	Ортостатическая гипотензия, седация, сонливость

### 3.2.1. Клонидин

Несмотря на частое использование  $\alpha$ -2 адренергического агониста **клонидина** в течение почти трех десятилетий для лечения синдрома Туретта, плацебо-контролируемые исследования с применением клонидина немногочисленны. Он используется чаще в Америке, чем в странах Европы [3]. Исследования случай-контроль эффективности клонидина в синдроме Туретта появились еще в начале 1980-х годов [4]. Одностороннее слепое плацебо-контролируемое исследование продемонстрировало значительное улучшение у 6 из 13

пациентов с синдромом Туретта на фоне лечения клонидином [5]. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование на 47 пациентах (7–48 лет), страдающих синдромом Туретта, показало, что лечение клонидином снизило тяжесть и частоту тиков лучше, чем плацебо [6], тогда как другое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование на 30 детях и взрослых с синдромом Туретта не обнаружило никакой разницы [7]. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование дезипрамина и клонидина для лечения коморбидного СДВГ у пациентов с синдромом Туретта показало, что клонидин не изменил тяжесть тиков у 34 детей в возрасте 7–13 лет [8]. Однако в самом крупном хорошо спланированном рандомизированном исследовании перорального приема клонидина, включавшем группу плацебо, клонидин значительно уменьшил тики [9].

Также доступен трансдермальный препарат клонидина, который был впервые протестирован на 9 пациентах в плацебо-контролируемом перекрестном исследовании. Хотя объективного улучшения зафиксировано не было, большинство испытуемых почувствовали субъективное улучшение [10]. Недавнее рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование с использованием пластыря с клонидином выявило в значительное улучшение на фоне клонидина [11]. Побочные реакции клонидина включают седацию, сухость во рту, головную боль, раздражительность и пробуждение во время сна [11]. Артериальное давление и пульс следует измерять до приема препарата и контролировать во время всего курса лечения [12]. Хотя повышенное артериальное давление, как правило, не является частой проблемой при приеме клонидина, пациенты и их семьи должны быть осведомлены о возможности рецидива гипертонии, тиков и беспокойства при резком прекращении приема [13].

### **3.2.2. Гуанфацин**

**Гуанфацин**, другой агонист  $\alpha$ -2-адренорецепторов, обладает умеренной эффективностью в снижении тиков у детей и подростков. Исследование гуанфацина у 35 детей с синдромом Туретта [14] выявило значительное снижение тяжести тиков и улучшение внимания. Кроме того, в отчете о случае описан 6-летний мальчик с синдромом Туретта, успешно лечившийся гуанфацином [15]. Эти открытые наблюдения были подтверждены рандомизированным плацебо-контролируемым двойным слепым исследованием у 34 детей с СТ с коморбидным СДВГ [16]. Напротив, в другом

двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 24 детей с синдромом Туретта в возрасте 6–16 лет гуанфацин не превосходил плацебо [17]. Подводя итог, можно сказать, что вопрос о том, будет ли гуанфацин эффективен для лечения умеренных и тяжелых тиков, остается не до конца ясным [18]. Наиболее распространенными побочными реакциями гуанфацина являются сонливость, головная боль, усталость, седация, головокружение, раздражительность, боль в верхней части живота и тошнота. Побочные реакции сонливости, седации и усталости возникают в течение первых 2 недель приема и обычно проходят [19]. Существует опасение, что гуанфацин имеет тенденцию вызывать манию у детей с личным или семейным анамнезом биполярного аффективного расстройства [20], а также синкопальные эпизоды, вероятно, из-за лекарственной гипотонии или брадикардии [21].

### Список литературы

1. Banaschewski T, Roessner V, Dittmann RW, Santosh PJ, Rothenberger A. Non-stimulant medications in the treatment of ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2004;13 (Suppl 1):I102–I116. doi: 10.1007/s00787-004-1010-x.
2. Roessner, Veit et al. “European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment.” *European child & adolescent psychiatry* vol. 20,4 (2011): 173-96. doi:10.1007/s00787-011-0163-7
3. Robertson MM (2000) Tourette syndrome, associated conditions and the complexities of treatment. *Brain* 123 Pt 3:425–462
4. McKeith IG, Williams A, Nicol AR. Clonidine in Tourette syndrome. *Lancet*. 1981;1:270–271. doi: 10.1016/s0140-6736(81)92103-6.
5. Leckman JF, Detlor J, Harcherik DF, Ort S, Shaywitz BA, Cohen DJ. Short- and long-term treatment of Tourette’s syndrome with clonidine: a clinical perspective. *Neurology*. 1985;35:343–351. doi: 10.1212/wnl.35.3.343.
6. 134. Leckman JF, Hardin MT, Riddle MA, Stevenson J, Ort SI, Cohen DJ. Clonidine treatment of Gilles de la Tourette’s syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. 1991;48:324–328. doi: 10.1001/archpsyc.1991.01810280040006.
7. Goetz CG, Tanner CM, Wilson RS, Carroll VS, Como PG, Shannon KM. Clonidine and Gilles de la Tourette’s syndrome: double-blind study using objective rating methods. *Ann Neurol*. 1987;21:307–310. doi: 10.1002/ana.410210313.
8. Singer HS, Brown J, Quaskey S, Rosenberg LA, Mellits ED, Denckla MB. The treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in Tourette’s syndrome: a double-blind placebo-controlled study with clonidine and desipramine. *Pediatrics*. 1995;95:74–81.

9. Tourette Syndrome Study Group (2002) Treatment of ADHD in children with tics: a randomized controlled trial. *Neurology* 58:527–536
10. Gancher S, Conant-Norville D, Angell R. Treatment of Tourette's syndrome with transdermal clonidine: a pilot study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1990;2:66–69. doi: 10.1176/jnp.2.1.66.
11. Du YS, Li HF, Vance A, Zhong YQ, Jiao FY, Wang HM, Wang MJ, Su LY, Yu DL, Ma SW, Wu JB. Randomized double-blind multicentre placebo-controlled clinical trial of the clonidine adhesive patch for the treatment of tic disorders. *Aust N Z J Psychiatry.* 2008;42:807–813. doi: 10.1080/00048670802277222.
12. Daviss WB, Patel NC, Robb AS, McDermott MP, Bukstein OG, Pelham WE, Jr, Palumbo D, Harris P, Sallee FR. Clonidine for attention-deficit/hyperactivity disorder: II. ECG changes and adverse events analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2008;47:189–198. doi: 10.1097/chi.0b013e31815d9ae4.
13. Bloch MH. Emerging treatments for Tourette's disorder. *Curr Psychiatry Rep.* 2008;10:323–330. doi: 10.1007/s11920-008-0052-z.
14. Chappell PB, Riddle MA, Scahill L, Lynch KA, Schultz R, Arnsten A, Leckman JF, Cohen DJ. Guanfacine treatment of comorbid attention-deficit hyperactivity disorder and Tourette's syndrome: preliminary clinical experience. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1995;34:1140–1146. doi: 10.1097/00004583-199509000-00010.
15. Fras I. Guanfacine for Tourette's disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1996;35:3–4. doi: 10.1097/00004583-199601000-00004.
16. Scatton B, Cohen C, Perrault G, Oblin A, Claustre Y, Schoemaker H, Sanger DJ, Rouquier L, Porsolt R. The preclinical pharmacologic profile of tiapride. *Eur Psychiatry.* 2001;16 Suppl 1:29s–34s. doi: 10.1016/s0924-9338(00)00526-5.
17. Daviss WB, Patel NC, Robb AS, McDermott MP, Bukstein OG, Pelham WE, Jr, Palumbo D, Harris P, Sallee FR. Clonidine for attention-deficit/hyperactivity disorder: II. ECG changes and adverse events analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2008;47:189–198. doi: 10.1097/chi.0b013e31815d9ae4.
18. Scahill L, Erenberg G, Berlin CM, Jr, Budman C, Coffey BJ, Jankovic J, Kiessling L, King RA, Kurlan R, Lang A, Mink J, Murphy T, Zinner S, Walkup J. Contemporary assessment and pharmacotherapy of Tourette syndrome. *NeuroRx.* 2006;3:192–206. doi: 10.1016/j.nurx.2006.01.009.
19. Sallee F, McGough J, Wigal T, Donahue J, Lyne A, Biederman J (2009) Guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 48:155–165
20. Horrigan JP, Barnhill LJ. Guanfacine and secondary mania in children. *J Affect Disord.* 1999;54:309–314. doi: 10.1016/s0165-0327(98)00183-9.
21. King A, Harris P, Fritzell J, Kurlan R. Syncope in children with Tourette's syndrome treated with guanfacine. *Mov Disord.* 2006;21:419–420. doi: 10.1002/mds.20738.

### **3.3. Ингибиторы обратного захвата моноаминов**

#### **3.3.1. Атомоксетин**

Селективный ингибитор обратного захвата норадреналина **атомоксетин** уже продемонстрировал свою эффективность в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях для лечения СДВГ у детей [1]. Также его эффективность при лечении СДВГ с сопутствующими тиками была проверена в большом, многоцентровом исследовании с участием 148 детей [2]. Атомоксетин уменьшил как тики, так и симптомы СДВГ в подгруппе исследования, страдающей от синдрома Туретта с коморбидным СДВГ [3]. Значительное увеличение средней частоты пульса и тошноты, вызванной лечением, снижение аппетита и снижение массы тела наблюдались во время лечения атомоксетином. Однако многочисленные исследования показали, что у пациентов после лечения атомоксетином наблюдались рецидивы тиков и их усиление по сравнению с начальным уровнем [4, 5].

#### **3.3.2. Тетрабеназин**

**Тетрабеназин**, ингибитор везикулярного транспортера моноаминов 2-го типа, истощает пресинаптические запасы дофамина и серотонина и блокирует постсинаптические дофаминовые рецепторы. Ввиду предполагаемой сверхчувствительности дофаминергических рецепторов, которые, как считается, отвечают за тики при синдроме Туретта [6], тетрабеназин может быть альтернативой лечению нейролептиками. В некоторых клинических исследованиях гиперкинетических двигательных расстройств, включая пациентов с синдромом Туретта, тетрабеназин продемонстрировал высокую эффективность в лечении тиков [5, 7]. Результаты ретроспективных обзоров историй болезней ( $n = 77$ ), включавших только пациентов с синдромом Туретта, показали, что 18–24-месячное лечение тетрабеназином привело к умеренному или выраженному улучшению симптомов у более чем 80% пациентов. Побочные реакции включали сонливость, утомляемость, тошноту, депрессию, бессонницу, акатизию и паркинсонизм [8].

## Список литературы

1. Cheng JY, Chen RY, Ko JS, Ng EM. Efficacy and safety of atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents-meta-analysis and meta-regression analysis. *Psychopharmacology (Berl)* 2007;194:197–209. doi: 10.1007/s00213-007-0840-x.
2. Allen AJ, Kurlan RM, Gilbert DL, Coffey BJ, Linder SL, Lewis DW, Winner PK, Dunn DW, Dure LS, Sallee FR, Milton DR, Mintz MI, Ricardi RK, Erenberg G, Layton LL, Feldman PD, Kelsey DK, Spencer TJ. Atomoxetine treatment in children and adolescents with ADHD and comorbid tic disorders. *Neurology*. 2005;65:1941–1949. doi: 10.1212/01.wnl.0000188869.58300.a7.
3. Spencer TJ, Sallee FR, Gilbert DL, Dunn DW, McCracken JT, Coffey BJ, Budman CL, Ricardi RK, Leonard HL, Allen AJ, Milton DR, Feldman PD, Kelsey DK, Geller DA, Linder SL, Lewis DW, Winner PK, Kurlan RM, Mintz M. Atomoxetine treatment of ADHD in children with comorbid Tourette syndrome. *J Atten Disord*. 2008;11:470–481. doi: 10.1177/1087054707306109.
4. Sears J, Patel NC. Development of tics in a thirteen-year-old male following atomoxetine use. *CNS Spectr*. 2008;13:301–303. doi: 10.1017/s1092852900016412.
5. Roessner, Veit et al. “European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment.” *European child & adolescent psychiatry* vol. 20,4 (2011): 173-96. doi:10.1007/s00787-011-0163-7
6. Segawa M. Neurophysiology of Tourette’s syndrome: pathophysiological considerations. *Brain Dev*. 2003;25 (Suppl 1):S62–S69. doi: 10.1016/s0387-7604(03)90011-8.
7. Vieregge P. Tetrabenazine in the treatment of senile vocal tics. *J Neurol*. 1987;235:126–127. doi: 10.1007/BF00718027.
8. Kenney CJ, Hunter CB, Mejia NI, Jankovic J (2007) Tetrabenazine in the treatment of Tourette syndrome *J Pediatr Neurol* 5 9–13

## 3.4. Агонисты каннабионидных рецепторов

### 3.4.1. Тетрагидроканнабиол

Агонист каннабионидных рецепторов - **тетрагидроканнабиол** эффективен и безопасен при лечении тиков [1-3]. Эти данные основаны на рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании, в котором 24 взрослых пациента с синдромом Туретта лечились в течение 6 недель с помощью тетрагидроканнабинола до 10 мг в день. Серьезных побочных реакций не наблюдалось, а зарегистрированными легкими побочными реакциями были головокружение, усталость и сухость во рту. Hasan A. et al (2010) [4] сообщили о 15-летнем мальчике с синдромом Туретта и резистентностью к терапии нейролептиками; применение тетрагидроканнабинола у этого мальчика привело к эффективному подавлению тиков, а также коморбидных симптомов СДВГ.

#### Список литературы

1. Muller-Vahl KR, Prevedel H, Theloe K, Kolbe H, Emrich HM, Schneider U. Treatment of Tourette syndrome with delta-9-tetrahydrocannabinol (delta 9-THC): no influence on neuropsychological performance. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28:384–388. doi: 10.1038/sj.npp.1300047.
2. Roessner, Veit et al. “European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment.” *European child & adolescent psychiatry* vol. 20,4 (2011): 173-96. doi:10.1007/s00787-011-0163-7
3. Muller-Vahl KR, Schneider U, Prevedel H, Theloe K, Kolbe H, Daldrup T, Emrich HM. Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) is effective in the treatment of tics in Tourette syndrome: a 6-week randomized trial. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:459–465. doi: 10.4088/jcp.v64n0417.
4. Hasan A, Rothenberger A, Munchau A, Wobrock T, Falkai P, Roessner V. Oral Delta 9-tetrahydrocannabinol improved refractory Gilles de la Tourette syndrome in an adolescent by increasing intracortical inhibition: a case report. *J Clin Psychopharmacol*. 2010;30:190–192. doi: 10.1097/JCP.0b013e3181d236ec.

## 3.5. Антиконвульсанты

### 3.5.1. Леветирацетам (совместно с Н. А. Шнайдер, А. А. Усольцевой)

Противосудорожный препарат **леветирацетам**, продемонстрировал снижение тяжести тиков в крупных исследованиях у пациентов с синдромом Туретта [1, 2]. Однако рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании (n=10) леветирацетам не изменил средний общий балл тяжести тиков по сравнению с плацебо [3]. Еще в одном в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании с участием 22 детей с синдромом Туретта [4], были полученные аналогичные данные. Эти исследования ставят под сомнение его рациональность использования леветирецитама при синдроме Туретта.

#### Фармакогенетика леветирацетама

Нежелательные реакции при приеме леветирацетама встречаются в 30% случаев [5]. Нежелательные реакции со стороны ЦНС являются агрессия, раздражительность, гиперактивность и сонливость, они часто являются причиной отмены высокоэффективного препарата в отношении редукции приступов [5]. В связи с отсутствием дозозависимого эффекта развития данных нежелательных реакций [5] их связывают с индивидуальными особенностями пациента, а именно с носительством ОНВ генов, участвующих в фармакодинамике леветирацетама [5].

**Гены дофаминергического обмена.** Установлено, что импульсивные и склонные к агрессии пациенты более предрасположены к появлению нежелательных реакций в ответ на прием леветирацетама [5]. К леветирацетам-индуцированным поведенческим нежелательным реакциям относится реактивно-импульсивный фенотип агрессии, который развивается в результате утраты тормозного самоконтроля, призванного подавлять вспышки гнева [6]. Молекулярно-генетической основой формирования данного типа агрессии являются особенности функционирования ферментов, вовлеченных в регуляцию синаптической активности нейротрансмиттера дофамина: дофамин-β-гидроксилазы (монооксигеназы, конвертирующей дофамин в норэпинефрин) и катехол-О-метилтрансферазы, осуществляющей деградацию дофамина посредством О-метилирования [5, 7]. Также показано, что

изменения на уровне дофаминовых D2-рецепторов обнаруживаются при расстройствах, характеризующихся импульсивностью и реактивно-импульсивной агрессией: синдромом дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), различные формы зависимости, включая патологическое влечение к азартным играм [5, 8].

**Гены норадреналинергического обмена.** Несомненный интерес вызывает изучение вклада в формирование левитирацетам-индуцированных поведенческих расстройств генетически детерминированных особенностей функционирования норадренергической медиаторной системы, одним из ключевых компонентов которой является натрий-зависимый транспортер норадреналина — трансмембранный гликопротеин, состоящий из 617 аминокислотных остатков и принадлежащий к семейству натрий- и хлорид-зависимых транспортеров нейротрансмиттеров. Данный белок, кодируемый геном SLC6A2 (локализован в позиции 16q12.2), осуществляет обратный захват норадреналина и перемещение последнего в пресинаптическую терминаль, регулируя тем самым интенсивность и продолжительность сигнальной трансдукции. Наиболее изученным является ОНВ rs3785143 гена SLC6A2, представляющий собой транзицию С>Т. Локализация в 1-м интроне предопределяет влияние данного ОНВ на уровень транскрипционной активности гена. Известно, что носительство аллели Т ассоциировано со склонностью к развитию СДВГ и особенно выражено у девочек. У мальчиков с СДВГ с преобладанием гиперактивности и комбинированным типом расстройства регистрируется ассоциация носительства ОНВ rs3785143 гена SLC6A2 с агрессивным поведением [5, 9].

**Гены серотонинергического обмена.** Немаловажную роль в формировании поведенческого фенотипа играют и генетические особенности серотонинергической медиаторной системы, важным компонентом которой является триптофангидроксилаза — фермент, катализирующий присоединение ОН-группы к 5-гидрокситриптофану на начальных этапах синтеза серотонина. Как нейромедиатор серотонин ослабляет эмоции страха и агрессии, а также обеспечивает пластичность нервной системы и является важным нейротрофическим фактором. Показано, что снижение уровня триптофана в плазме крови может приводить к аффективным расстройствам, при этом у пациентов с депрессией обнаруживается высокий уровень его токсичных метаболитов — кинуренина и ксантуреновой кислоты [11]. Есть данные о подавлении серотониновой ветви метаболизма триптофана при расстройствах аутистического спектра [10]. Установлено, что носительство аллели 779Т интронного ОНВ rs1799913 гена TPH1, кодирующего

триптофангидроксилазу, ассоциировано с более высоким уровнем проактивной агрессии, направленной на достижение определенной цели и характеризующейся отсутствием эмпатии и чувства вины [5, 12], а гомозиготное носительство аллели G среди европейцев испанского происхождения в 14 раз повышает риск развития зависимости от героина [13]. Локализованный в 7-м интроне ОНВ rs1799913, представляющий собой трансверсию G>T, формирует гаплотип с ОНВ rs1800532. Показано, что носительство аллели 218T ОНВ rs1800532 коррелирует с более частым ощущением и внешним выражением неспровоцированного гнева [5]. Определенное влияние на формирование поведенческих расстройств могут оказывать генетические особенности строения и функции серотониновых рецепторов. Одним из наиболее изученных является функциональный, локализованный в промоторной области ОНВ rs6311 гена HTR2A, кодирующего широко представленный в ЦНС постсинаптический серотониновый рецептор 2A типа. Замена цитозина на тимин (C>T) в положении -1438 ассоциирована со сниженной экспрессией более длинной изоформы 5'-нетранслируемой области мРНК рецептора HTR2A. В свою очередь протяженный 5'-нетранслируемый участок (5'-UTR) по сравнению с короткой изоформой обеспечивает более эффективную трансляцию белка. Носительство аллели -1438T ассоциировано со сниженной продукцией серотонинового рецептора [14]. Носительство аллели T ОНВ rs6311 гена HTR2A расценивается как фактор, снижающий риск суицида. Носительство аллели -1019C функционального ОНВ rs6295, локализованного в промоторной области гена HTR1A и представляющего собой трансверсию C>G, связано со значительным снижением риска антисоциального поведения [5].

**Ген SV2.** Изменения специфических аминокислот в белке SV2A могут оказывать различное влияние на связывание леветирацетама [15, 17]. Идентифицировано 3 аминокислоты (K694, I273 и S294), изменения в которых приводят к утрате эффекта модулятора связывания леветирацетама. Установлено, что носительство вариантов F277A, W300F, Y462A, F658A, I663A, W666A и D670A гена UCS1244283 ассоциировано с изменением связывания леветирацетама [16]. Носительство ОНВ гена SV2 может приводить к некоторым формам эпилепсии. В этом случае прием пациентами леветирацетама может способствовать развитию новых форм эпилептических приступов. Наличие замены C на T в положении 1708 (с.1708C>T), приводящей к замене аминокислоты аргинина на цистеин в положении 570 (p. Arg570Cys), ассоциировано с развитием новых типов эпилептических приступов у пациентов с эпилепсией. При возникновении эпилептических

спазмов и миоклонических приступов у пациентов на фоне приема леветирацетама необходимо рекомендовать проведение молекулярно-генетического исследования ОНВ в гене SV2 [16]. Наличие замены аргинина на глутамин в положении 383 (R383Q), обусловленной изменением в экзоне 5 гена SV2A, ассоциировано с развитием фармакорезистентной эпилепсии, гиперкинезами, микроцефалией, задержкой развития и задержкой роста. Изменения в кодирующей последовательности гена SV2 вызывают медленную нейротрансмиссию, снижение уровня ГАМК в гиппокампе, судороги [18].

**Ген HLA.** Была выявлена ассоциация носительства HLA-A\*11:01 с развитием повышенной раздражительности и агрессией. Это позволяет рассматривать данный вариант как фактор риска развития нежелательных реакций. Анализ *in silico* показал, что молекула леветирацетама связывается с HLA-A с относительно более сильным сродством, чем с другими подтипами антигенов HLA [19]. Также в нескольких исследованиях было показано, что молекулы леветирацетама могут напрямую взаимодействовать с молекулами HLA и запускать непредсказуемые иммунные реакции [20]. С другой стороны, Hu F. Y. и соавт. (2016) не выявили ассоциации между развитием кожных реакций и генами HLA класса I и класса II, включая HLA-A, -B, -C, -DRB1 и -DQB1 [21].

Таким образом, фармакогенетическими маркерами безопасности и эффективности леветирацетама являются такие гены как SLC6A2, TPH1, SV2, HLA.

## Список литературы

1. Awaad Y, Michon AM, Minarik S. Use of levetiracetam to treat tics in children and adolescents with Tourette syndrome. *Mov Disord.* 2005;20:714–718. doi: 10.1002/mds.20385.
2. Roessner, Veit et al. “European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment.” *European child & adolescent psychiatry* vol. 20,4 (2011): 173-96. doi:10.1007/s00787-011-0163-7
3. Hedderick EF, Morris CM, Singer HS. Double-blind, crossover study of clonidine and levetiracetam in Tourette syndrome. *Pediatr Neurol.* 2009;40:420–425. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2008.12.014.
4. Smith-Hicks CL, Bridges DD, Paynter NP, Singer HS. A double-blind randomized placebo control trial of levetiracetam in Tourette syndrome. *Mov Disord.* 2007;22:1764–1770. doi: 10.1002/mds.21615.
5. Helmstaedter C., Mihov Y., Toliat M. R. Genetic variation in dopaminergic activity is associated with the risk for psychiatric side effects of levetiracetam // *Epilepsia.* 2013; 54(1):36–44. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03603.x.
6. Craig I., Halton K. Genetics of human aggressive behavior // *Hum Genet.* 2009; 126:101–113. doi: 10.1007/ s00439-009-0695-9.
7. Gong P., Liu J., Li S. et al. Dopamine beta-hydroxylase gene modulates individuals’ empathic ability // *Social Cognitive and Affective Neuroscience.* 2014; 9(9): 1341–1345. doi:10.1093/scan/nst122.
8. Stelzel C., Basten U., Montag C. et al. Frontostriatal involvement in task switching depends on genetic differences in d2 receptor density // *J Neurosci.* 2010; 30:14205–12. doi:10.1523/jneurosci.1062-10.2010.
9. Thakur G. A., Sengupta S. M., Grizenko N., Choudhry Z., Joobar R. Comprehensive Phenotype/Genotype Analyses of the Norepinephrine Transporter Gene (SLC6A2) in ADHD: Relation to Maternal Smoking during Pregnancy // *PLoS ONE.* 2012; 7(11): e49616. doi: 10.1371/journal.pone.0049616.
10. Горина А. С., Кулинский В. И., Колесниченко Л. С., Михнович В. И. Изменения содержания триптофана и его метаболитов у детей с ранним детским аутизмом. *Бюллетень СО РАМН.* 2010. № 30 (5). С. 19–24.
11. Wigner P., Czarny P., Synowiec E., Bijak M., Białek K., Talarowska M. et al. Association between single nucleotide polymorphisms of TPH1 and TPH2 genes, and depressive disorders // *J. Cell Mol. Med.* 2018; 22: 1778–1791. doi:10.1111/jcmm.13459.
12. Craig, Wendy & Harel-Fisch, Yossi & Fogel-Grinvald, Haya & Dostaler et al. A cross-national profile of bullying and victimization among adolescents in 40 countries //

- International journal of public health. 2009; 54 (2). 216–224. doi: 10.1007/s00038-009-5413-9.
13. Nielsen D. A tryptophan hydroxylase gene marker for suicidality and alcoholism // *Arch Gen Psychiatry*. 1998; 55: 593–602. doi: 10.1001/archpsyc.55.7.593.
  14. Smith R. M., Papp A. C., Webb A., Ruble C. L., Munsie L. M., Nisenbaum L. K. et al. Multiple regulatory variants modulate expression of 5-hydroxytryptamine 2A receptors in human cortex // *Biol Psychiatry*. 2013 Mar 15; 73(6): 546–554. doi:10.1016/j.biopsych.2012.09.028.
  15. Tokudome K., Okumura T., Shimizu S., Mashimo T., Takizawa A., Serikawa T. et al. Synaptic vesicle glycoprotein 2A (SV2A) regulates kindling epileptogenesis via GABAergic neurotransmission // *Sci Rep*. 2016 Jun 6; 6:27420. doi: 10.1038/srep27420.
  16. Wang D., Zhou Q., Ren L., Lin Y., Gao L., Du J. et al. Levetiracetam-induced a new seizure type in a girl with a novel SV2A gene mutation // *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2019. doi: 10.1016/j.clineuro.2019.03.020.
  17. Löscher W, Hönack D. Profile of ucb L059, a novel anticonvulsant drug, in models of partial and generalized epilepsy in mice and rats // *European Journal of Pharmacology*. 1993; 232: 147–158. doi:10.1016/0014-2999(93)90768-d
  18. Serajee F. J., Huq A. M. Homozygous Mutation in Synaptic Vesicle Glycoprotein 2A Gene Results in Intractable Epilepsy, Involuntary Movements, Microcephaly, and Developmental and Growth Retardation // *Pediatr Neurol*. 2015 Jun; 52(6):642–651. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2015. 02.011.
  19. Yang T. W., Moon J., Kim T. J., Jun J. S., Lim J. A., Lee S. T. et al. HLA-A\*11:01 is associated with levetiracetam-induced psychiatric adverse events // *PLoS ONE*. 2018; 13(7) doi: 10.1371/journal.pone.0200812.
  20. Yun J., Adam J., Yerly D., Pichler W. J. Human leukocyte antigens (HLA) associated drug hypersensitivity: consequences of drug binding to HLA // *Allergy*. 2012; 67(11):1338±46. doi: 10.1111/all.12008.
  21. Hu F. Y., Wang W., Ren J. C., An D. M., Chen J. N., Zhou D. Levetiracetam-induced cutaneous adverse drug reactions were not associated with HLA genes in a small sample of Chinese patients with epilepsy // *Epilepsy Res*. 2016 Aug; 124:12–15. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2016.04.008.

### 3.5.2. Топирамат (совместно с Н. А. Шнайдер, А. В. Савиновой)

**Топирамат** уменьшил тики в небольшом рандомизированном двойном слепом исследовании на 20 пациентах широкого возрастного диапазона (7–65 лет) по сравнению с плацебо [1]. Обзор историй болезней 41 пациента с синдромом Туретта также показал эффективность топирамата при синдроме Туретта [2]. Кроме того, есть 2 исследования случай-контроль, описывающие эффективность топирамата в лечении синдрома Туретта с фармакорезистентностью к нейролептикам [3].

#### Фармакогенетика топирамата

В настоящее время выделяют следующие основные направления поиска фармакогенетических маркеров топирамата:

##### 1. Фармакогенетические маркеры фармакокинетики топирамата

**Ген CA12.** Известно, что ингибиторы карбоангидразы, топирамат и зонисамид могут вызывать метаболический ацидоз у некоторых пациентов. Гены, кодирующие основные изоферменты карбоксиангидразы почек (II, IV и XII) рассматриваются как фармакогенетические маркеры эффективности и безопасности терапии топираматом. Установлено, что уровни бикарбоната в плазме крови были связаны с носительством ОНВ гена карбоксиангидразы XII типа rs2306719 и rs4984241 [4].

##### 2. Фармакогенетические маркеры эффективности и безопасности терапии топирамата

**Ген GRIK1.** Носительство ОНВ (rs2832407) в интроне 9 гена GRIK1, влияющего на глутаматергическую нейротрансмиссию, ассоциировано с выраженностью НР, вызванных топираматом, и с уровнем топирамата в плазме крови [5].

**Гены INSR и HNF1A.** Клинический ответ на топирамат может сильно варьировать у пациентов с ожирением. Изучено носительство ОНВ 480 генов-кандидатов у пациентов с ожирением. Варианты, предиктивные для индуцированной топираматом потери веса, были идентифицированы и дополнительно протестированы в независимой репликативной когорте пациентов с ожирением и диабетом второго типа. Был идентифицирован гаплотип гена INSR, носительство которого может способствовать дифференциальной потере веса, вызванной топираматом. У носителей и неносителей гаплотипа гена INSR зарегистрировано снижение массы тела на 9,1% и 7,0% соответственно. Идентифицирован ОНВ гена HNF1A,

носительство которого может быть связано с изменением массы тела при приеме топирамата. Наиболее значимо связан с ответом на топирамат для лечения ожирения экзонный ОНВ (rs55834942) гена HNF1A [6].

**Гены GABRA.** Как было описано ранее, через активацию ГАМКергической системы топирамат оказывает свое влияние на тормозные процессы в ЦНС. Носительство генотипа ТТ rs511310 (GABRA2) и генотипа GG rs6883877 (GABRA1) ассоциировано с лучшим ответом на терапию топираматом [30]. У пациентов с генотипом АА гена INSR, кодирующего инсулиновый рецептор, регистрируется низкая эффективность терапии топираматом по сравнению с гетерозиготными носителями генотипа АС или СС [6].

**Гены SCN1A, SCN2A и SCN3A.** Исследование ассоциации эффективности ПЭП с носительством полиморфных вариантов генов, кодирующих вольтаж-зависимые натриевые каналы, и экспрессией нейрональной мРНК выявило связь ОНВ SCN2A IVS7-32 A>G с ответом на противозепилептическую терапию [7].

Таким образом, фармакогенетическими маркерами безопасности и эффективности топирамата являются такие гены как CA12, GRIK1, INSR, HNF1A, GABRA, SCN1A, SCN2A и SCN3A.

#### Список литературы

1. Jankovic J, Jimenez-Shahed J, Brown L (2010) A randomized, double-blind, placebo-controlled study of topiramate in the treatment of Tourette syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81:70–73
2. Kuo SH, Jimenez-Shahed J (2010) Topiramate in Treatment of Tourette Syndrome. *Clin Neuropharmacol* 33:32–34
3. Abuzzahab FS, Brown VL. Control of Tourette's syndrome with topiramate. *Am J Psychiatry*. 2001;158:968. doi: 10.1176/appi.ajp.158.6.968.
4. Mirza N. S., Alfirevic A., Jorgensen A., Marson A. G., Pirmohamed M. Metabolic acidosis with topiramate and zonisamide: an assessment of its severity and predictors // *Pharmacogenet Genomics*. 2011 May; 21(5):297–302. doi: 10.1097/fpc.0b013e3283441b95.
5. Ray L. A., Miranda R. Jr., MacKillop J., McGeary J., Tidey J. W., Rohsenow D. J. et al. A preliminary pharmacogenetic investigation of adverse events from topiramate in heavy drinkers // *Exp Clin Psychopharmacol*. 2009 Apr; 17(2):122–129. doi: 10.1037/a0015700.
6. Kwan P., Poon W. S., Ng H. K., Kang D. E., Wong V., Ng P. W. et al. Multidrug resistance in epilepsy and polymorphisms in the voltage-gated sodium channel genes SCN1A, SCN2A, and SCN3A: correlation among phenotype, genotype, and mRNA expression // *Pharmacogenet Genomics*. 2008 Nov; 18(11): 989–998. doi:10.1097/fpc.0b013e3283117d67.

## 3.6. Антагонисты опиоидных рецепторов

### 3.6.1. Налоксон

В литературе представлено лишь несколько исследований случай-контроль [1-5] и 1 рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 10 взрослых с синдромом Туретта показавших, что уменьшение тика может быть достигнуто с помощью **наллоксона** [6], антагониста опиоидных рецепторов. Ввиду малого количества исследований, применение налоксона при синдроме Туретта имеет наименьший уровень доказательности.

#### Список литературы

1. Gadoth N, Gordon CR, Streifler J. Naloxone in Gilles de la Tourette's syndrome. *Ann Neurol*. 1987;21:415. doi: 10.1002/ana.410210421.
2. Roessner, Veit et al. "European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment." *European child & adolescent psychiatry* vol. 20,4 (2011): 173-96. doi:10.1007/s00787-011-0163-7
3. Sandyk R. The effects of naloxone in Tourette's syndrome. *Ann Neurol*. 1985;18:367–368. doi: 10.1002/ana.410180322.
4. Sandyk R. Naloxone abolishes obsessive-compulsive behavior in Tourette's syndrome. *Int J Neurosci*. 1987;35:93–94. doi: 10.3109/00207458708987115.
5. Sandyk R. Naloxone withdrawal exacerbates Tourette syndrome. *J Clin Psychopharmacol*. 1986;6:58–59. doi: 10.1097/00004714-198602000-00029.
6. Kurlan R, Majumdar L, Deeley C, Mudholkar GS, Plumb S, Como PG. A controlled trial of propoxyphene and naltrexone in patients with Tourette's syndrome. *Ann Neurol*. 1991;30:19–23. doi: 10.1002/ana.410300105.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром Жилиа де ля Туретта представляет собой сложное, гетерогенное по клиническим проявлениям и патогенезу психоневрологическое расстройство, требующее междисциплинарного подхода к диагностике и лечению. За последние десятилетия достигнут значительный прогресс в понимании нейробиологических и патофизиологических основ синдрома Жилиа де ля Туретта, однако вопросы эффективности и индивидуализации фармакотерапии по-прежнему остаются предметом активных научных дискуссий и клинических исследований.

На сегодняшний день фармакотерапия синдрома Жилиа де ля Туретта представляет собой не только клиническую, но и фармакогенетическую проблему. Результаты современных исследований свидетельствуют о значительной межиндивидуальной вариабельности в ответе на лекарственные препараты, применяемые при синдроме Жилиа де ля Туретта, что в значительной степени обусловлено генетически детерминированными особенностями метаболизма и мишеней действия психо- и нейротропных лекарственных средств. В этом контексте особую значимость приобретают фармакогенетические исследования, направленные на изучение полиморфизмов генов, кодирующих ферменты системы цитохрома P450 (в частности, CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2), а также генов, участвующих в регуляции нейротрансмиттерных систем (DRD2, HTR2A, SLC6A3 и др.).

Полученные данные позволяют утверждать, что фармакогенетическая стратификация пациентов с синдромом Жилиа де ля Туретта открывает новые возможности для персонализированного подбора фармакотерапии, направленного как на редукцию тиковых и коморбидных нейропсихиатрических расстройств (включая обсессивно-компульсивные симптомы, синдром дефицита внимания и гиперактивности, тревожное и депрессивное расстройства, эпилепсия, школьную дезадаптацию и когнитивные нарушения), так и на снижение риска развития побочных эффектов и повышения приверженности терапии.

В частности, генетически обусловленные различия в активности ферментов метаболизма могут объяснять как неэффективность терапии, так и развитие нежелательных реакций при стандартных дозировках препаратов. Это подчеркивает необходимость внедрения фармакогенетического тестирования в алгоритмы принятия клинических решений при назначении антипсихотиков, антиконвульсантов и других психо и нейротропных средств, применяемых при синдроме Жилиа де ля Туретта.

Тем не менее, следует признать, что несмотря на наличие убедительных теоретических предпосылок и первых практических успехов, внедрение фармакогенетических подходов в клиническую практику пока не достигло широкого распространения. Это обусловлено целым рядом факторов: высокой стоимостью молекулярно-генетических исследований, ограниченной доступностью лабораторной диагностики, отсутствием единых клинических протоколов и руководств, а также недостаточной осведомлённостью практикующих врачей о возможностях и ограничениях фармакогенетики. Кроме того, остаются нерешёнными вопросы стандартизации, валидации и клинической интерпретации получаемых фармакогенетических данных.

Таким образом, анализ фармакотерапии синдрома Жилия де ла Туретта с учётом фармакогенетических аспектов позволяет сделать следующие обобщающие выводы:

1. Синдром Жилия де ля Туретта требует комплексного и индивидуализированного подхода к лечению, в рамках которого фармакогенетические данные могут служить ценным инструментом для персонализации и оптимизации фармакотерапии.
2. Генетические маркеры, влияющие на фармакокинетику и фармакодинамику психо- и нейротропных лекарственных препаратов, могут существенно повысить эффективность и безопасность медикаментозного лечения.
3. Необходима дальнейшая разработка клинических рекомендаций, учитывающих фармакогенетические особенности пациентов с синдромом Жилия де ля Туретта, а также проведение крупных проспективных исследований, направленных на оценку клинической значимости генетических предикторов ответа на терапию.
4. Внедрение фармакогенетических тестов в реальную клиническую практику требует организационно-методологической поддержки, междисциплинарного взаимодействия, а также просветительской работы среди врачей и пациентов.

В перспективе интеграция фармакогенетики в клиническую неврологию, психиатрию и педиатрию, в частности в контексте лечения Синдром Жилия де ля Туретта, позволит перейти от традиционных (усреднённых) схем терапии к персонализированной медицине, что, безусловно, будет способствовать повышению качества жизни пациентов и снижению социальной стигматизации, связанной с данным заболеванием.

# ПРИЛОЖЕНИЕ 1

## Основные символы и операторы, используемые в номенклатуре последовательностей ДНК, РНК и белков (Адаптировано Р.Ф. Насырова, 2020)

Символ	Значение	Пример
>	замена (для оснований)	g.12345A>T или r.123a>u
*	стоп-кодон	c.*32G>A ир.Trp41*
[ ]	аллель	
-	диапазон	
;	разделение нескольких изменений в одной аллели	g.[123456A>G;345678G>C] – для цис-положения g.[123456A>G];[345678G>C] – для транс-положения c.[29A>C(;19_21inv)] – фаза неизвестна
:	разделение идентификатора референсной последовательности и описания варианта	NC_000011.9:g.12345611G>A
,	разделение разных транскриптов/белков, определяемых одной аллелью	r.[123a>t,122_154del]
()	указание на неопределенность и прогнозируемые последствия	g.(123456_234567)_(345678_456789)del, p.(Ser123Arg)
?	неизвестное положение	g.(?_234567)_(345678_?)del
^	или	c.(370A>C^372C>R) как обратная трансляция варианта p.Ser12
{ }		g.24_65dup{46G>T}
=	последовательность тестирована, но изменения не найдены	p.(Arg234=); g.19=; g.19_29=
/	мозаицизм	
//	химеризм	
+	положение в интроне, справа от 3'-конца акцепторного сайта сплайсинга	c.87+3; c.123+45A>G

-	положение в интроне, слева от с 5'- конца сайта инициации трансляции или акцепторного сайта сплайсинга	c.124-56C>T; с.88-3 с.-12
del	делеция	c.76delA — делеция одного нуклеотида; c.125_145del – делеция нескольких нукл
inv	инверсия	c.19_21inv
dup	дупликация	c.71dup
con	конверсия	g.42522624_42522669con42536337_42536382
ins	инсерция	c.44_45insGGTC
fs	фреймшифт	p.Arg456GlyfsTer17 (или p.Arg456Glyfs*17)
ext	экстенсия	p.Met1ext-5

## ПРИЛОЖЕНИЕ 2

### МЕЖДУНАРОДНАЯ ЙЕЛЬСКАЯ ШКАЛА ТЯЖЕСТИ ТИКОВ

(YGTSS, Leckman et al., 1989)

Ф.И.О.	Дата:	/	/
Исследователь:			

#### Оценка моторных тиков

Характеристика моторных тиков. Моторные тики часто начинаются в детском возрасте и характеризуются частыми резкими движениями, такие как быстрые мигания глаз или быстрое подергивание головой в стороны. Тики могут пароксизмально повторяться в течение дня и усиливаться в периоды переутомления или стресса. Большинство тиков появляются без предвестников и не всегда могут замечаться самим пациентом. Некоторым тикам предшествуют трудноуловимые позывы, которые тяжело охарактеризовать (непреодолимое желание царапаться или расчесывать). В большинстве случаев тики можно сдерживать на короткие периоды времени. Могут быть вовлечены многие части тела, но в большинстве случаев это голова, шея, плечевой пояс. В течение недель и месяцев моторные тики нарастают и убывают, а могут и вовсе сменяться новыми тиками.

Простые моторные тики могут характеризоваться как частые, отрывистые, насильственные движения, которые проявляются приступообразно. Сложные моторные тики - частые, стереотипно полуцеленаправленные движения, которые вовлекают больше одной группы мышц. Они могут встречаться в совокупности, например, гримасничанье лица с движениями в теле. Сложные тики могут быть неправильно поняты окружающими людьми. Сложные тики тяжело дифференцировать с компульсиями; однако, трудно наблюдать за сложными тиками при отсутствии простых тиков. Тики обычно более выраженные проявляются в детском возрасте и могут самостоятельно исчезать в подростковом возрасте.

Возраст начала моторных тиков? \_\_\_\_\_

Охарактеризуйте первый моторный тик: \_\_\_\_\_

Начало тика было острым или постепенным? \_\_\_\_\_

Возраст появления тяжёлых моторных тиков? \_\_\_\_\_

Опросник симптоматических проявлений моторных тиков

В столбцах слева, пожалуйста, отметьте (x) тики, которые пациент

1) когда – либо испытывал;

2) испытывает в последнее время (в течение последней недели).

Возраст начала (указывать в годах), если пациент имел возможность зафиксировать. Также, в столбце определений тиков, пожалуйста, обведите и подчеркните тики, которые пациент испытывал (обведите или подчеркните предложенные варианты)

Когда-либо	В настоящее время	Возраст начала (в годах)	Пациент испытывает или другие отмечают принудительные и очевидно ненамеренные приступы:	Вариант
------------	-------------------	--------------------------	---	---------

- движения глаз.

			моргание глаз, зажмуривание глаз, резкие повороты глаз, поворот глаз в одну сторону, резкое открытие глазной щели	
			движения глазных яблок выглядят удивленными или шутливыми или фиксированы в одном направлении в течение короткого промежутка времени, как будто он или она услышал/а шум	

-движения носа, рта, языка или лицевое гримасничанье.

			подергивание носом, покусывание языка, прикусывание губ или облизывание губ, надувание губ, оскал или скрежетание зубами (бруксизм)	
			расширение ноздрей, как будто чувствует какой-то запах, улыбки или другие жесты, вовлекающие рот, сохраняющие забавное выражение лица, высовывание языка	

-подергивания/движения головой.

			касание плеча подбородком или приподнимание подбородка	
			отбрасывание головы назад, как будто откидывает волосы с глаз	

- подергивания/движения плечом.

			подергивание плечом.	
			приподнимание плеч, как будто говорит «я не знаю»	

-движения руки или кисти.

			быстрое сгибание или разгибание рук, привычка грызть ногти, пощелкивание суставами	
			почесывание волос руками или касание предметов, подсчет пальцами без какой-либо цели, тики письма, такие как, написание много раз одного и того же письма или слова, надавливание карандашом при письме.	

- движения ногой, стопой или пальцами ног.

			удары ногой, подпрыгивание, прогиб колена, сгибание или разгибание лодыжек; сотрясение, притопывание ногой	
			делать шаг вперед и два шага назад, сидение на корточках, глубокий изгиб колена	

-движения животом/туловищем/тазом.

			напряжение мышц живота, ягодиц	
--	--	--	--------------------------------	--

-другие простые моторные тики.

			пожалуйста, напишите пример(ы):	

- другие сложные моторные тики.

			ощупывание	
			постукивание	
			пощипывание	
			процесс умывания	
			азартное поведение	
			стимулированные тики (тик, который	

			<p>следует, например, услышав специфическое слово или фразу, увидев определенный объект, почувствовав специфический аромат).</p> <p>пожалуйста, напишите пример (ы):</p>	
			<p>грубые/непристойные жесты; непристойные жесты пальцев/рук.</p>	
			<p>необычные положения/позы.</p>	
			<p>изгибания или вращения при наклонах.</p>	
			<p>вращение на одной ноге.</p>	
			<p>повторение действий за кем-либо (эхопраксия)</p>	
			<p>внезапные тикоподобные импульсивные поведенческие расстройства.</p> <p>Пожалуйста, опишите:</p>	
			<p>тикоподобные поведенческие расстройства, которые могли травмировать/покалечить окружающих.</p> <p>Пожалуйста, опишите:</p>	
			<p>тикоподобные поведенческие расстройства, при которых возможно нанесение вреда самому себе.</p> <p>Пожалуйста, опишите:</p>	

-- другие ненамеренные и очевидно нецеленаправленные моторные тики (которые не вписываются ни в какие предыдущие категории).

			<p>Пожалуйста, опишите любые другие варианты моторных тиковых поведенческих изменений:</p>	
--	--	--	--	--

--	--	--	--	--

### Вокальные тики

Характеристика вокальных тиков. Вокальные тики обычно начинаются в детском возрасте, типично появляются после моторных тиков, но они могут дебютировать в качестве тикового гиперкинеза. Они характеризуются внезапными воспроизведениями звуков, таких как поперхивание или шмыганье носом. Такие тики могут повторяться приступообразно в течение дня и усиливаться в периоды переутомления или стресса. Большинство тиков появляются без предвестников и не всегда могут замечаться самим пациентом. Некоторым тикам предшествуют трудноуловимые позывы, которые тяжело охарактеризовать (непреодолимое желание царапаться или расчесывать). В большинстве случаев тики можно сдерживать на короткие периоды времени. В течение недель и месяцев вокальные тики нарастают и убывают, а могут и вовсе смениться новыми тиками. Простые вокальные тики - произнесение быстрых, бессмысленных звуков, тогда как сложные вокальные тики - ненамеренное, повторное, нецеленаправленное произнесение слов, фраз или нецензурных утверждений, такие как произнесение ругательств (то есть, копролалия) или многократное повторение слов или фраз, произнесенных окружающими (то есть, эхолалия). Сложные тики тяжело дифференцировать с компульсиями; однако, трудно наблюдать за сложными тиками при отсутствии простых тиков. Часто существует тенденция характеризовать тики сложными определениями (например, “У меня сенная лихорадка, которая до сих пор сохраняется” даже притом, что это нехарактерно для данного времени года). Тики обычно тяжелее проявляются в детском возрасте и могут виртуально исчезать в подростковом возрасте.

Возраст начала первых вокальных тиков? \_\_\_\_\_

Охарактеризуйте первый вокальный тик: \_\_\_\_\_

Начало тика было острым или постепенным? \_\_\_\_\_

Возраст появления тяжёлых вокальных тиков? \_\_\_\_\_

Опросник симптоматических проявлений вокальных тиков

В столбцах слева, пожалуйста, отметьте (x) тики которые пациент

1) когда – либо испытывал;

2) испытывает в последнее время (в течение последней недели).

Возраст начала (указывать в годах), если пациент имел возможность зафиксировать. Также, в столбце разъяснений тиков, пожалуйста, обведите и подчеркните тики, которые пациент испытывал (обведите или подчеркните предложенные варианты).

Когда-либо	В настоящее время	Возраст начала (в годах)	Пациент испытывает или другие отмечают принудительные и очевидно ненамеренные приступы:	Вариант
			-покашливание	
			-поперхивание	
			-шмыганье носом	
			-посвистывание	
			-звуки, издаваемые животными или птицами	
			- Другие простые вокальные тики. Пожалуйста, перечислите:	
			-слоги. Пожалуйста, перечислите:	
			-слова. Пожалуйста, перечислите:	
			- грубые или непристойные слова или фразы. Пожалуйста, перечислите:	
			повторение, сказанного за кем-либо, только звуки, отдельные слова или предложения. Возможно повторение, того, что произносится по телевидению (эхолалия).	
			- многократное повторение чего-либо сказанного пациентом (палилалия).	

			- другие тикоподобные речевые нарушения, такие как внезапные изменения в тембре голоса или произношении. Пожалуйста, опишите:	
			Пожалуйста, опишите любые другие варианты вокальных тиков:	

### Оценка тяжести

Количество	Моторные тики	Вокальные тики	
Отсутствуют			0
Единичные тики			1
Множественные дискретные тики (2-5)			2
Множественные дискретные тики (>5)			3
множественные дискретные тики плюс как единичный организованный образец множественных одновременных или последовательных тиков, где трудно различить дискретные тики			4
множественные дискретные тики плюс несколько (>2) множественно распределенных пароксизмов одновременных или последовательных тиков, среди которых трудно различить дискретные тики			5

Частота	моторные тики	вокальные тики	
Отсутствуют			0
Редко Тики присутствовали в течение предыдущей недели. Эти нарушения происходят нечасто, часто, но не ежедневно. Если тиковые приступы наблюдаются, они кратки и необычны.			1

Иногда Определенные тиковые расстройства обычно присутствуют ежедневно, но в течение дня интервалы времени свободные тиков длительные. Тиковые приступы могут возникать случайно и не длиться больше нескольких минут за один раз.			2
Часто Определенные тики присутствуют ежедневно. Появление тика с интервалом в 3 часа - обычно. Тиковые приступы происходят регулярно, но могут быть ограничены единственной установкой.			3
Почти всегда Определенные тики присутствуют фактически каждый бодрствующий час каждого дня, и периоды длительных приступов тика происходят регулярно. Приступы тиков распространены и не ограничены единственной установкой.			4
Всегда Определенные тики присутствуют фактически все время. Временные интервалы свободные от тика определить трудно, и длятся они максимум от 5 до 10 минут.			5

Интенсивность	моторные тики	вокальные тики	
Отсутствуют			0
Минимальная интенсивность Тики не видимы или не слышны (основанные исключительно на частном опыте пациента) или тики менее выражены, чем сопоставимые добровольные действия и обычно не замечаются из-за их интенсивности.			1
Средняя интенсивность Тики не менее выражены, чем сопоставимые добровольные действия или высказывания и обычно не замечаются из-за их интенсивности.			2
Умеренная интенсивность Тики более выражены, чем сопоставимые добровольные действия, но не вне диапазона нормального выражения для			3

сопоставимых добровольных действий или высказываний. Они могут привлекать внимание человека из-за их выраженного характера.			
Выраженная интенсивность Тики более выражены, чем сопоставимые добровольные действия или выражения и имеют характерный "преувеличенный" характер. Такие тики часто привлекают внимание человека из-за их выраженного и преувеличенного характера.			4
Серьёзная интенсивность Тики чрезвычайно выражены и преувеличены в выражении. Эти тики привлекают внимание человека и могут привести к риску телесного повреждения (случайный, вызванный или нанесенный самому себе) в силу их значительной выраженности.			5

Уровень сложности	моторные тики	вокальные тики	
Не выражен В настоящем все тики четко характеризуются как "простые" (внезапные, краткие, не целенаправленные).			0
Пограничный Некоторые тики не являются однозначно "простыми" по характеру.			1
Средний Некоторые тики однозначно "сложные" (целеустремленные) и подражают кратким "автоматическим" поведением, таким как груминг, слоги или значимо имитируют такие выражения как "ага", "привет", которые мог быть заранее подготовлены.			2
Умеренный Некоторые тики более "сложные" (более целеустремленные и длительные по характеру) и могут			3

возникнуть на людях, их бывает трудно скрыть, но они могут быть расценены как вариант нормального поведения или речи (эхолалия).			
<p>Выраженный</p> <p>Некоторые тики очень "сложные" по характеру и имеют тенденцию возникать на длительных мероприятиях, скрыть которые бывает трудно и они не могут быть расценены как вариант нормального поведения или речи из-за их продолжительности и/или их необычного, несоответствующего, причудливого или непристойного характера (длительное гримасничанье, ощупывания гениталий, эхолалия, атипичность речи, более длительные речевые приступы: "Что Вы подразумеваете?", неоднократные высказывания "фу-у" или "ш-ш-ш").</p>			4
<p>Серьёзный</p> <p>Некоторые тики возникают в виде длительных приступов организованного поведения или речи, которые невозможно скрыть или расценить как вариант нормального поведения из-за их продолжительности и/или чрезвычайно необычного, несоответствующего, причудливого или непристойного характера (длительные моторные или фонические тики, копропраксия, копролалия).</p>			5

Интерференция	моторные тики	вокальные тики	
Отсутствует			0
<p>Минимальная</p> <p>Тики присутствуют, но они не влияют на поведение или речь.</p>			1
<p>Умеренная</p> <p>Тики присутствуют, но иногда влияют на поведение или речь.</p>			2
<p>Выраженная</p> <p>Тики часто влияют на поведение или речь.</p>			3

Значительная			
Тики часто влияют на поведение или речь и они иногда срывают ход целенаправленного действия или речевого акта.			4
Серьёзная			
Присутствие тиков часто срывает ход целенаправленных действий или речевых актов.			5

Осложнение			
Отсутствует			0
Минимальное	Тики ассоциируются с трудностями в самооценке, в семейной жизни, в социальном восприятии или в школе, или на работе (редко возникает беспокойство о влиянии тиков на будущее, напряжение внутрисемейных отношений из-за тиков, напряжение отношений с друзьями, печальные комментарии по поводу присутствия тиков).		1 0
Умеренное	Тики ассоциируются с незначительными трудностями в самооценке, семейной жизни, социальном восприятии или на работе или в школе.		2 0
Выраженное	Тики ассоциируются с определенными проблемами в семейной жизни, самооценке, социальном восприятии или в школе или на работе (эпизоды дисфории, периодических стрессовых ситуаций в семье, частыми передразниваниями ровесниками или эпизодическом социальном невосприятии, периодическом разрушительном влиянии в школе или на работу из-за тиков).		3 0
Значительное	Тики ассоциируются с основными проблемами самооценки, в семейной жизни, социальном восприятии или с проблемами на работе или в школе..		4 0

<p>Серьёзное</p> <p>Тики ассоциируются с чрезвычайными трудностями в чувстве собственного достоинства, семейной жизни, социальном восприятии или в школе или на работе (серьезная депрессия с суицидальными мыслями, разрушением семьи (разделение/развод), разрушением социальных тиков - строго ограниченная жизнь из-за социального клейма и социального пренебрежения, отчисление из школы или потери работы).</p>		50
--	--	----

## ПОДСЧЕТ

	<i>количество (0-5)</i>	<i>частота (0-5)</i>	<i>интенсивность (0-5)</i>	<i>сложность (0-5)</i>	<i>интерференция (0-5)</i>	<i>общий балл (0-25)</i>
<i>Тяжесть моторных тиков</i>						
<i>Тяжесть вокальных тиков</i>						

<p>Оценка общей тяжести тиков = тяжесть моторных тиков + тяжесть вокальных тиков (0-50)</p>	
<p>Общая оценка по Международной Йельской шкале тяжести тиков = общая тяжесть тиков + осложнение (0-100)</p>	

## ПРИЛОЖЕНИЕ 3

### ШКАЛА ОБСЕССИВНО-КОМПУЛЬСИВНЫХ СИМПТОМОВ ЙЕЛЯ-БРАУНА

*Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS),*

(Goodman et al., 1989)

Ф.И.О.

Пол:  Мужской  Женский

Возраст: Дата \_\_\_\_\_

Исследователь: \_\_\_\_\_

**Обсессии** – повторяющиеся, настойчивые навязчивые мысли, вызывающие тревогу и психологический дискомфорт (например, мысль о том, что забыл закрыть дверь, уходя из дома или мысль по поводу заражения из-за прикосновения к грязному предмету).

**Компульсии** – часто повторяющиеся навязчивые действия и ритуалы (например, мытье рук, проверка чего-либо), вызванные как необходимость в ответ на навязчивые мысли и направлены на нейтрализацию нежелательных событий или ситуаций, связанных с ними.

Прочитайте, пожалуйста, утверждения, приведенные ниже, и отметьте ответы, наиболее соответствующие Вашему состоянию

#### ОЦЕНКА ПО ШКАЛЕ ОБСЕССИЙ

1. Сколько времени в течение суток у Вас бывают обсессии?

- 0. не отмечаются вообще
- 1. навязчивые мысли бывают менее 1-го часа в течение дня
- 2. навязчивые мысли отмечаются 1-3 часа в течение дня
- 3. навязчивые мысли бывают 3-8 часов в течение дня
- 4. навязчивые мысли бывают более 8 часов в течение дня

2. Насколько обсессии нарушают Вашу повседневную жизнедеятельность?

- 0. не нарушают вовсе
- 1. навязчивые мысли оказывают незначительное влияние на мою

повседневную деятельность

2. навязчивые мысли в значительной степени негативно влияют на мою повседневную деятельность, однако мне, в целом, удастся сохранить обычный режим жизнедеятельности
  3. в результате навязчивых мыслей мой повседневный образ жизни сильно нарушен
  4. в результате навязчивых мыслей мой повседневный образ жизни нарушен полностью
3. Испытываете ли Вы психологический дискомфорт из-за obsessions?
0. нет
  1. я испытываю незначительный психологический дискомфорт из-за навязчивых мыслей
  2. я испытываю значительный психологический дискомфорт из-за навязчивых мыслей, но в целом, чувствую себя удовлетворительно
  3. я испытываю сильный психологический дискомфорт из-за навязчивых мыслей, и это значительно влияет на мое самочувствие
  4. практически в течение всего дня я испытываю очень сильный психологический дискомфорт из-за навязчивых мыслей
4. Сопротивление obsessions
0. я практически всегда я могу сопротивляться obsessions
  1. в большинстве случаев я хорошо могу сопротивляться obsessions
  2. в некоторых случаях я хорошо могу сопротивляться obsessions
  3. в большинстве случаев я не могу сопротивляться obsessions
  4. я вообще не могу сопротивляться obsessions
5. Контроль над obsessions
0. я полностью контролирую свои obsessions
  1. в большинстве случаев я контролирую свои obsessions
  2. в некоторых случаях я контролирую свои obsessions
  3. я лишь незначительно могу контролировать свои obsessions
  4. я вообще не могу контролировать свои obsessions

ОЦЕНКА ПО ШКАЛЕ КОМПУЛЬСИЙ

1. Сколько времени в течение суток у Вас занимает компульсии?
  0. я вовсе не совершаю навязчивые действия и ритуалы
  1. я трачу на навязчивые действия и ритуалы до 1-го часа в течение суток
  2. я трачу на навязчивые действия и ритуалы 1-3 часа в течение суток
  3. я трачу на навязчивые действия и ритуалы 3-8 часов в течение суток
  4. я трачу на навязчивые действия и ритуалы более 8 часов в течение суток
2. Насколько компульсии нарушают Вашу повседневную жизнедеятельность?
  0. не нарушают вовсе
  1. навязчивые действия и ритуалы оказывают незначительное влияние на мою повседневную деятельность
  2. навязчивые действия и ритуалы в значительной степени негативно влияют на мою повседневную деятельность, однако мне, в целом, удастся сохранить обычный режим жизнедеятельности
  3. в результате навязчивых действий и ритуалов мой повседневный образ жизни сильно нарушен
  4. в результате навязчивых действий и ритуалов мой повседневный образ жизни нарушен полностью
3. Испытываете ли Вы психологический дискомфорт из-за компульсий
  0. нет
  1. я испытываю незначительный психологический дискомфорт из-за навязчивых действий и ритуалов
  2. я испытываю значительный психологический дискомфорт из-за навязчивых действий и ритуалов, но в целом, чувствую себя удовлетворительно
  3. я испытываю сильный психологический дискомфорт из-за навязчивых действий и ритуалов, и это значительно влияет на мое самочувствие
  4. практически в течение всего дня я испытываю очень сильный психологический дискомфорт из-за навязчивых действий и ритуалов

#### 4. Сопротивление компульсиям

0. я практически всегда я могу удержаться от совершения навязчивых действий и ритуалов
1. в большинстве случаев я могу удержаться от совершения навязчивых действий и ритуалов
2. я иногда могу удержаться от совершения навязчивых действий и ритуалов
3. в большинстве случаев я не могу удержаться от совершения навязчивых действий и ритуалов
4. я вообще не могу удержаться от совершения навязчивых действий и ритуалов

#### 5. Контроль над компульсиями

0. я полностью контролирую свои навязчивые действия и ритуалы
1. в большинстве случаев я контролирую свои навязчивые действия и ритуалы
2. я иногда могу контролировать свои навязчивые действия и ритуалы
3. я лишь незначительно могу контролировать свои навязчивые действия и ритуалы
4. я вообще не могу контролировать свои навязчивые действия и ритуалы

Оценка суммарного балла: 0-7 – субклиническое состояние; 8-15 – обсессивно- компульсивное расстройство легкой степени выраженности; 16-23 – обсессивно-компульсивное расстройство средней степени тяжести; 24-31 – обсессивно-компульсивное расстройство тяжелой степени; 32-40 – обсессивно - компульсивное расстройство крайне тяжелой степени тяжести.

## ПРИЛОЖЕНИЕ 4

### Шкала оценки СДВГ Свенсона, SNAP-IV

		Никогда (0)	Иногда (1)	Часто (2)	Очень часто (3)
1	Часто неспособен удерживать внимание на деталях, допускает ошибки, связанные с невнимательностью, в школьных заданиях или других активностях.				
2	Часто с трудом сохраняет внимание при выполнении заданий или во время игр.				
3	Часто складывается впечатление о том, что ребенок не слушает обращенную к нему речь				
4	Часто не придерживается предлагаемых инструкций, и не доводит до конца выполнение своих обязанностей или домашней работы.				
5	Часто испытывает сложности в организации самостоятельного выполнения заданий и других видов деятельности.				
6	Обычно избегает, высказывает недовольство и сопротивляется вовлечению в выполнение заданий, которые требуют длительного сохранения умственного напряжения (например, при выполнении школьных заданий, домашней работы).				
7	Часто теряет вещи, необходимые для занятий в школе и дома (например: игрушки, школьные принадлежности, карандаши, книги, рабочие инструменты).				
8	Легко отвлекается на посторонние стимулы.				
9	Часто проявляет забывчивость в повседневных ситуациях.				

10	Часто наблюдаются беспокойные движения рук и ног, сидя на стуле («крутится и вертится»).				
11	Часто встает со своего места в классе во время уроков или в других ситуациях, когда нужно оставаться на месте.				
12	Часто проявляет бесцельную двигательную активность: бегает, крутится, пытается куда-то залезть, причем в таких ситуациях, когда это не приемлемо.				
13	Обычно не может тихо, спокойно играть или заниматься чем-то на досуге.				
14	Часто находится в постоянном движении и ведет себя так, «как будто к нему прикрепили мотор».				
15	Часто бывает болтливым.				
16	Часто отвечает на вопросы, не задумываясь, не выслушав их до конца.				
17	Обычно с трудом дожидается своей очереди в различных ситуациях.				
18	Часто мешает другим, пристаёт к окружающим (например, вмешивается в разговор).				

## ПРИЛОЖЕНИЕ 5

Текст шкалы ситуативной тревожности

Ф.И.О. \_\_\_\_\_ Дата \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ Инструкция. Прочитайте внимательно каждое из приведенных ниже предложений и зачеркните цифру в соответствующей графе справа в зависимости от того, как вы себя чувствуете в ДАННЫЙ МОМЕНТ. Над вопросами долго не задумывайтесь, поскольку правильных и неправильных ответов нет. Обычно первый ответ, который приходит в голову, является наиболее правильным, адекватным Вашему состоянию.

УТВЕРЖДЕНИЯ		Нет, это не так	Пожалуй,	Верно	Совершенно верно
2	Я спокоен	1	2	3	4
2	Мне ничто не угрожает	1	2	3	4
3	Я нахожусь в напряжении	1	2	3	4
4	Я испытываю сожаление	1	2	3	4
5	Я чувствую себя свободно	1	2	3	4
6	Я расстроен	1	2	3	4
7	Меня волнуют возможные неудачи	1	2	3	4
8	Я чувствую себя отдохнувшим	1	2	3	4
9	Я встревожен	1	2	3	4
10	Я испытываю чувство внутреннего удовлетворения	1	2	3	4
11	Я уверен в себе	1	2	3	4
12	Я нервничаю	1	2	3	4
13	Я не нахожу себе места	1	2	3	4
14	Я взвинчен	1	2	3	4
15	Я не чувствую скованности, напряженности	1	2	3	4

16	Я доволен	1	2	3	4
17	Я озабочен	1	2	3	4
18	Я слишком возбужден и мне не по себе	1	2	3	4
19	Мне радостно	1	2	3	4
20	Мне приятно	1	2	3	4

Текст шкалы личностной тревожности

Инструкция. Прочитайте внимательно каждое из приведенных ниже предложений и зачеркните цифру в соответствующей графе справа в зависимости от того, как вы себя чувствуете ОБЫЧНО.

УТВЕРЖДЕНИЯ		Нет, это не так	Пожалуй,	Верно	Совершенно
		1			
21	Я испытываю удовольствие	1	2	3	4
22	Я очень легко устаю	1	2	3	4
23	Я легко могу заплакать	1	2	3	4
24	Я хотел бы быть таким же счастливым, как другие люди	1	2	3	4
25	Нередко я проигрываю из-за того что недостаточно быстро принимаю решения	1	2	3	4
26	Обычно я чувствую себя бодрым	1	2	3	4
27	Я спокоен, хладнокровен и собран	1	2	3	4
28	Ожидаемые трудности обычно очень беспокоят меня	1	2	3	4
29	Я слишком переживаю из-за пустяков	1	2	3	4
30	Я вполне счастлив	1	2	3	4
31	Я принимаю все близко к сердцу	1	2	3	4
32	Мне не хватает уверенности в себе	1	2	3	4
33	Обычно я чувствую себя в безопасности	1	2	3	4
34	Я стараюсь избегать критических ситуаций и трудностей	1	2	3	4
35	У меня бывает хандра	1	2	3	4
36	Я доволен	1	2	3	4
37	Всякие пустяки отвлекают и волнуют меня	1	2	3	4

38	Я так сильно переживаю свои разочарования, что потом долго не могу забыть о них	1	2	3	4
39	Я уравновешенный человек	1	2	3	4
40	Меня охватывает сильное беспокойство, когда я думаю о своих делах и заботах	1	2	3	4

## ПРИЛОЖЕНИЕ 6

### Текст опросника Филлипса

1. Трудно ли тебе держаться на одном уровне знаний со всем классом?
2. Волнуешься ли ты, когда учитель говорит, что собирается проверить, насколько ты знаешь материал?
3. Трудно ли тебе работать в классе так, как этого хочет учитель?
4. Снится ли тебе временами, что учитель в ярости от того, что ты не знаешь урок?
5. Случалось ли, что кто-нибудь из твоего класса бил или ударял тебя?
6. Часто ли тебе хочется, чтобы учитель не торопился при объяснении нового материала, пока ты не поймешь, что он говорит?
7. Сильно ли ты волнуешься при ответе или выполнении задания?
8. Случается ли с тобой, что ты опасаясь высказываться на уроке, потому что боишься сделать глупую ошибку?
9. Дрожат ли у тебя колени, когда тебя вызывают отвечать?
10. Часто ли твои одноклассники смеются над тобой, когда вы играете в разные игры?
11. Случается ли, что тебе ставят более низкую оценку, чем ты ожидал?
12. Волнует ли тебя вопрос о том, не оставят ли тебя на второй год?
13. Стараешься ли ты избегать игр, в которых делается выбор, потому что тебя, как правило, не выбирают?
14. Бывает ли временами, что ты весь дрожишь, когда тебя вызывают отвечать?
15. Часто ли у тебя возникает ощущение, что никто из твоих одноклассников не хочет делать то, что хочешь ты?
16. Сильно ли ты волнуешься перед тем как начать выполнять задание?
17. Трудно ли тебе получать такие отметки, каких ждут от тебя родители?
18. Боишься ли ты временами, что тебе станет дурно в классе?
19. Будут ли твои одноклассники смеяться над тобой, если ты сделаешь ошибку при ответе?

20. Похож ли ты на своих одноклассников?
21. Выполнив задание, беспокоишься ли ты о том, хорошо ли с ним справился?
22. Когда ты работаешь в классе, уверен ли ты в том, что все хорошо запомнишь?
23. Снится ли тебе иногда, что ты в школе и не можешь ответить на вопрос учителя?
24. Верно ли, что большинство ребят относится к тебе по-дружески?
25. Работаешь ли ты более усердно, если знаешь, что результаты твоей работы будут сравниваться в классе с результатами твоих одноклассников?
26. Часто ли мечтаешь о том, чтобы поменьше волноваться, когда тебя спрашивают?
27. Боишься ли ты временами вступить в спор?
28. Чувствуешь ли ты, что твое сердце начинает сильно биться, когда учитель говорит, что собирается проверить твою готовность к уроку?
29. Когда ты получаешь хорошие отметки, думает ли кто-нибудь из твоих друзей, что ты хочешь выслужиться?
30. Хорошо ли ты себя чувствуешь с теми из твоих одноклассников, к которым ребята относятся с особым вниманием?
31. Бывает ли, что некоторые ребята в классе говорят что-то, что тебя задевает?
32. Как ты думаешь, теряют ли расположение остальных те ученики, которые не справляются с учебной работой?
33. Похоже ли на то, что большинство твоих одноклассников не обращают на тебя внимания?
34. Часто ли ты боишься выглядеть нелепо?
35. Доволен ли ты тем, как к тебе относятся учителя?
36. Помогает ли твоя мама в организации вечеров, как другие мамы твоих одноклассников?
37. Волновало ли тебя когда-нибудь, что думают о тебе окружающие?
38. Надеешься ли ты в будущем учиться лучше, чем раньше?
39. Считаешь ли ты, что одеваешься в школу так же хорошо, как и твои одноклассники?

40. Часто ли, отвечая на уроке, ты задумываешься о том, что думают о тебе в это время другие?
41. Обладают ли способные ученики какими-то особыми правами, которых нет у других ребят в классе?
42. Злятся ли некоторые из твоих одноклассников, когда тебе удастся быть лучше их?
43. Доволен ли ты тем, как к тебе относятся одноклассники?
44. Хорошо ли ты себя чувствуешь, когда остаешься один на один с учителем?
45. Высмеивают ли временами одноклассники твою внешность и поведение?
46. Думаешь ли ты, что беспокоишься о своих школьных делах больше, чем другие ребята?
47. Если ты не можешь ответить, когда тебя спрашивают, чувствуешь ли ты, что вот вот расплачешься?
48. Когда вечером ты лежишь в постели, думаешь ли ты временами с беспокойством о том, что будет завтра в школе?
49. Работая над трудным заданием, чувствуешь ли ты порой, что совершенно забыл вещи, которые хорошо знал раньше?
50. Дрожит ли слегка твоя рука, когда ты работаешь над заданием?
51. Чувствуешь ли ты, что начинаешь нервничать, когда учитель говорит, что собирается дать классу задание?
52. Пугает ли тебя проверка твоих знаний в школе?
53. Когда учитель говорит, что собирается дать классу задание, чувствуешь ли ты страх, что не справишься с ним?
54. Снилось ли тебе временами, что твои одноклассники могут сделать то, что не можешь ты?
55. Когда учитель объясняет материал, кажется ли тебе, что твои одноклассники понимают его лучше, чем ты?
56. Беспокоишься ли ты по дороге в школу, что учитель может дать классу проверочную работу?
57. Когда ты выполняешь задание, чувствуешь ли ты обычно, что делаешь это плохо?

58. Дрожит ли слегка твоя рука, когда учитель просит сделать задание на доске перед всем классом?

**Бланк для ответов**

Фамилия, имя \_\_\_\_\_

Класс \_\_\_\_\_ Дата проведения \_\_\_\_\_

1			11			21			31			41			51		
2			12			22			32			42			52		
3			13			23			33			43			53		
4			14			24			34			44			54		
5			15			25			35			45			55		
6			16			26			36			46			56		
7			17			27			37			47			57		
8			18			28			38			48			58		
9			19			29			39			49					
10			20			30			40			50					

## ПРИЛОЖЕНИЕ 7

### Метаболизм препаратов, используемых при лечении синдрома Жилиа де ля Туретта

Международное непатентованное название препарата	Метаболический путь	Фермент	Ген
<b>НЕЙРОЛЕПТИКИ</b>			
Галоперидол	Метаболизируется в печени	CYP2D6 CYP3A4 UGT2B1 UGT2B12	CYP2D6 CYP3A4 UGT2B1 UGT2B12
Флуфеназин	Выводятся главным образом почками и частично с желчью.	-	-
Тиаприд	Метаболизируется в печени в малой степени; выводится с мочой (70%) и калом (24%)	-	-
Сульпирид	Не метаболизируется	-	-
Клозапин	Метаболизируется в печени	CYP1A2 CYP2C19 CYP2D6 CYP2E1 CYP3A3/4 UGT1A4	CYP1A2 CYP2C19 CYP2D6 CYP2E1 CYP3A3/4 UGT1A4
Рisperидон	Метаболизируется в печени	CYP2D6 CYP3A4 CYP3A5	CYP2D6 CYP3A4 CYP3A5
Оланзапин	Метаболизируется в печени	CYP1A2 CYP3A4 CYP3A43 CYP2D6 FMO1 FMO3 UGT1A4	CYP1A2 CYP3A4 CYP3A43 CYP2D6 FMO1 FMO3 UGT1A4

Кветиапин	Метаболизируется в печени	CYP3A4	CYP3A4
Зипразидон	Метаболизируется в печени	CYP3A4 АО	CYP3A4 АОХ1
Арипипразол	Метаболизируется в печени	CYP3A4 CYP2D6	CYP3A4 CYP2D6
<b>АДРЕНОМИМЕТИКИ</b>			
Клонидин	Метаболизируется в печени, выводится почками - 40-60% в неизменном виде, через кишечник - 20%.	-	-
Гуанфацин	Метаболизируется в печени, выводиться почками	-	-
<b>ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА МОНОАМИНОВ</b>			
Атомoksetин	Метаболизируется в печени, выводиться почками	CYP2D6	CYP2D6
Тетрабеназин	Метаболизируется в печени	-	-
<b>АГОНИСТЫ КАННАБИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ</b>			
Тетрагидроканнабиол	Метаболизируется в печени, выводиться через почки и кишечник	CYP2C9	CYP2C9
<b>АНТИКОНВУЛЬСАНТЫ</b>			
Леветирацетам	Не метаболизируется в печени, выделяется с мочой в неизменном виде (66%) и в форме неактивного метаболита (24%)	-	-
Топиромат	Не метаболизируется	-	-

	в печени, выводится с мочой в неизменном виде (70%)		
<b>АНТАГОНИСТЫ ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ</b>			
Налоксон	Метаболизируется в печени, выводиться почками	UGT1A8 UGT2B7	UGT1A8 UGT2B7

*Примечание: «-» - нет достоверных данных*

## ПРИЛОЖЕНИЕ 8

### Уровень доказательности препаратов, используемых при лечении синдрома Жилия де ля Туретта

Препарат	Европейские рекомендации [1]			Российские рекомендации [2]
	Начальная доза (мг)	Терапевтический диапазон (мг)	Уровень доказательности	Уровень доказательности
Галоперидол	0,25-0,5	0,25-15,0	А	-
Пимозид	0,5-1,0	1,0-6,0	А	-
Сульпирид	2 мг/кг	2-10 мг/кг	Б	Б
Тиаприд	2 мг/кг	2-10 мг/кг	Б	Б
Арипразол	2,5	2,5-30	С	-
Оланзапин	2,5-5,0	2,5-20,0	Б	-
Кветиапин	100-150	100-600	С	-
Рisperидон	0,25	0,25-6,0	А	-
Зипразидон	5,0-10,0	5,0-10,0	А	-
Клонидин	0,05	0,1-0,3	А	-
Гуанфацин	0,5-1,0	1,0-4,0	А	-
Пантогам	-	-	-	Б
Фенибут	-	-	-	С
Клоназепам	-	-	-	Б

Примечание: «-» - нет достоверных данных

1. Roessner, Veit et al. "European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment." *European child & adolescent psychiatry* vol. 20,4 (2011): 173-96. doi:10.1007/s00787-011-0163-7

2. Федеральное руководство по детской неврологии / под редакцией профессора Гузевой В.И. - М:ООО «МК», 2016. - 656 с.: ил. — ISBN 978-5-91894-054-9

**Для заметок**

**Для заметок**

**Для заметок**