

Т. С. Голубева¹, Т. В. Докукина¹, В. Г. Обьедков², С. И. Осипчик¹,
Т. В. Короткевич¹, А. А. Гилеп³, И. В. Гайдукевич³, Н. П. Башко³,
О. С. Бокуть³, А. В. Мороз³, А. Б. Тарасевич

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

Республиканский научно-практический центр психического здоровья,
Минск, Беларусь,¹

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,²

Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси³

Осуществлено исследование генетических маркеров фармакорезистентности при шизофрении, значимых для популяции Республики Беларусь, таких как полиморфизмы CYP2D6*4, CYP2C19*2, CYP2C19*17, CYP1A2*F, C3435T MDR1, TaqI полиморфизм ANKK1, C-1019G HTR1A, Val158Met COMT, Val66Met BDNF, C957T DRD2, которое позволило охарактеризовать возможности их использования при прогнозировании неблагоприятного фармакологического ответа. Получены данные о применении генетических маркеров для определения тактики лечения пациентов с шизофренией, рассчитана чувствительность и специфичность фармакогенетического теста по каждому маркеру. Выявлены специфичные генетические маркеры, такие как полиморфизмы CYP2D6*4, CYP2C19*2, CYP2C19*17, CYP1A2*F, C3435T MDR1, TaqI ANKK1, которым необходимо отдавать предпочтение для включения в диагностические панели при прогнозировании неблагоприятного фармакологического ответа при лечении шизофрении.

Ключевые слова: шизофрения, фармакорезистентность, генетические маркеры.

**T. S. Golubeva, T. V. Dokukina, V. G. Objedkov, S. I. Osipchik,
T. V. Korotkevich, A. A. Gilep, I. V. Gaidukevich, N. P. Bashko,
O. S. Bokut, A. V. Moroz, A. B. Tarasevich**

GENETIC MARKERS OF PHARMACORESISTANCE IN SCHIZOPHRENIA

The study of genetic markers of pharmacoresistance in schizophrenia, significant for the population of the Republic of Belarus, such as polymorphisms CYP2D6*4, CYP2C19*2, CYP2C19*17, CYP1A2*F, C3435T MDR1, TaqI ANKK1, C-1019G HTR1A, Val158Met COMT, Val66Met BDNF, C957T DRD2 was implemented. The possibilities of their use in predicting an adverse pharmacological response were described. Data on the use of genetic markers to determine the tactics of treating patients with schizophrenia were obtained; the sensitivity and specificity of the pharmacogenetic test for each marker were calculated. Specific genetic markers, such as polymorphisms CYP2D6*4, CYP2C19*2, CYP2C19*17, CYP1A2*F, C3435T MDR1, TaqI ANKK1, have been identified, which should be preferred for inclusion in diagnostic panels when predicting an adverse pharmacological response in the treatment of schizophrenia.

Key words: schizophrenia, pharmacoresistance, genetic markers.

В современной психиатрии одной из актуальных проблем остается проблема фармакорезистентности, которая обусловлена, в том числе, особенностями биотрансформации лекарственных средств. Отсутствие эффекта от лечения пси-

хотропными лекарственными средствами наблюдается у 30–40 % пациентов [15]. Имеет место позднее выявление проблемы недостаточного терапевтического ответа (спустя 4–12 недели с начала лечения). Серьезные побочные эффекты

при назначении психотропных лекарственных средств регистрируются у 55–70 % пациентов (экстрапирамидные симптомы, злокачественный нейролептический синдром, нейроэндокринные побочные эффекты и т. п.) [11].

Современный подход к повышению эффективности лечения предполагает активное использование концепции персонализированной медицины – максимальную индивидуализацию терапевтических подходов к конкретному пациенту на основании комплекса валидных биомаркеров [2, 9], в том числе и генетических и фармакогенетических [4, 18], с возможностью прогноза эффективности и безопасности лекарственного средства до его назначения [18].

Индивидуальные генетические различия между людьми являются серьезным фактором, который часто становится причиной неэффективности фармакотерапии и развития побочных эффектов лекарственных средств.

В процессе биотрансформации большинства лекарственных средств, в том числе психотропных, основную роль играет система цитохромов P-450. Биодоступность лекарственных средств в значительной степени определяется функцией транспортного белка Р-гликопротеина. Эффективность фармакологического лечения также зависит от результата взаимодействия лекарственных средств с молекулами-мишенями [6].

В настоящее время имеется несколько курируемых баз данных, в которых аккумулирована научно-медицинская информация об известных фармакогенетических маркерах, которые влияют на лекарственный ответ, а также инструкции по назначению некоторых лекарственных соединений/групп лекарственных соединений, учитывающих фармакогенетический статус пациента:

Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC),

the Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG),

the Pharmacogenomics Knowledge Base (PharmGKB),

the Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety (CPNDS).

Целью настоящего исследования являлось определение генетических маркеров фармакорезистентности при шизофрении, значимых для популяции Республики Беларусь. Ожидаемый положительный клинический эффект базировался на представлениях о предсказательной ценности результатов фармакогенетического тестирования.

Наличие у пациентов гомозиготного или гетерозиготного носительства аллельных вариантов CYP2D6*4 (rs3892097), CYP2C19*2 (rs4244285), генов CYP2D6, CYP2C19 обуславливает замедление биотрансформации лекарственных средств-субстратов ферментов CYP2D6, CYP2C19 и повышение риска побочных эффектов лекарственных средств [3, 7, 13].

Наличие гомозиготного носительства аллельного варианта CYP2C19*17 (rs12248560) обуславливает ускорение биотрансформации лекарственных средств-субстратов фермента CYP2C19 и снижает эффективность фармакотерапии [3, 7].

Наличие гомозиготного носительства аллельного варианта CYP1A2*1F (rs762551) гена CYP1A2 обуславливает повышенную индуцибельность фермента CYP1A2, ускорение биотрансформации лекарственных средств-субстратов фермента CYP1A2 и снижает эффективность фармакотерапии [3, 7, 13].

Полиморфизм C3435T гена MDR1 (полиморфизм MDR1 C3435T (rs1045642): генотип TT) ассоциируют с пониженной экспрессией MDR1 в клеточных мембранах, что является преимущественным признаком в случае лечения ряда заболеваний, так как предполагает более вероятное проникновение лекарственного средства через клеточные мембраны и оказание его терапевтического эффекта, в то же время повышает риск побочных эффектов [7, 13].

При повышенной экспрессии Р-гликопротеина (отсутствие полиморфизма MDR1 C3435T: генотип CC) вероятность проникновения лекарственных средств-субстратов Р-гликопротеина через гематоэнцефалический барьер низкая, снижается эффективность лечения лекарственными средствами-субстратами Р-гликопротеина. При выявлении генотипа CC рекомендуется назначать антипсихотические лекарственные средства, не являющиеся субстратами Р-гликопротеина, или корректировать суточную дозу лекарственного средства-субстрата Р-гликопротеина в сторону повышения. При выявлении генотипа CC предпочтительными могут быть немедикаментозные методы лечения (электросудорожная терапия, транскраниальная магнитная стимуляция) [3].

Полиморфизм rs1800497 (с.2137G > A, E713K (E [GAG] > K [AAG]), TaqI полиморфизм) – гена ANKK1 анкирин-киназы 1, тесно связанной с дофаминовым рецептором D2 (DRD2), также называется TaqI полиморфизмом. Аллели данного полиморфизма обозначаются как A2 (аллель G, глутамин) и A1 (аллель A, лизин), соответственно [14].

Носительство A1 аллеля ассоциируется с риском набора веса при лечении антипсихотиками у пациентов с шизофренией [16]. Генотип A2/A2 ассоциируется с риском развития острого лекарственного паркинсонизма, при этом рекомендуется назначение антипсихотиков, которые обладают малой афинностью к рецепторам D2: хлорпротиксен, флупентиксол, сульпирид, амисульпирид, рisperидон, сертиндол, клозапин, оланзапин, кветиапин [1].

Полиморфизм C-1019G (rs6295) гена HTR1A серотонинового рецептора 1A связан с развитием депрессий, тревожных состояний, биполярным аффективным расстройством, суицидом, шизофренией, паническими атаками, зависимостями от психоактивных веществ, расстройствами пищевого поведения. Наличие G-аллеля ассоциировано с большей устойчивостью к лечению антипсихотиками [17].

При наличии полиморфизма rs4680 (G > A, Val158Met) гена COMT катехол-О-метилтрансферазы у пациентов с шизофренией и генотипом AA или AG повышен риск развития тардивной дискенизии при приеме антипсихотиков, и снижен ответ на данные лекарственные средства [10, 20].

При наличии полиморфизма rs6265 (C > T, Val66Met) гена BDNF нейротрофического фактора мозга у носителей генотипа CC повышен риск набора веса при лечении антипсихотиками по сравнению с генотипами TT и CT [12, 19].

При наличии полиморфизма rs6277 (C957T, синонимичная замена Pro319) гена DRD2 D2 аллель C связан с повышенной вероятностью набора веса при приеме клозапина или оланзапина для лечения шизофрении [16].

Материалы и методы

В Республиканском научно-практическом центре психического здоровья проведено исследование, в которое было включено 150 человек с шизофренией, шизотипическими и бредовыми расстройствами (код по МКБ 10: F20-F29) в возрасте от 18 до 60 лет ($37,9 \pm 1,0$ лет): 81 мужчина (54,0 %) и 69 женщин (46,0 %). Большинство пациентов (106 человек, или 70,7 %) имели диагноз шизофрения (код по МКБ 10: F20), 2 человека (1,3 %) – шизотипическое расстройство (код по МКБ 10: F21), 4 человека (2,6 %) – хронические бредовые расстройства (код по МКБ 10: F22), 23 человека (15,3 %) – острые и преходящие психотические расстройства (код по МКБ 10: F23), 15 человек (10,0 %) – шизоаффективные расстройства (код по МКБ 10: F25).

Все пациенты получали лечение психотропными лекарственными средствами в соответствии с клиническим протоколом оказания медицинской помощи пациентам с психическими и поведенческими расстройствами [5].

У пациентов, включенных в исследование, определяли наличие полиморфизмов генов изоферментов цитохрома P-450: CYP2D6*4, CYP2C19*2, CYP2C19*17, CYP1A2*F; полиморфизм C3435T гена MDR1 (кодирует транспортный белок Р-гликопротеин), а также полиморфизмов генов молекул-мишеней лекарственных средств и функционально связанных с ними белков: TaqI полиморфизм ANKK1 гена анкирин-киназы 1, полиморфизм C-1019G гена серотонинового рецептора HTR1A, полиморфизм Val158Met гена COMT – катехол-О-метилтрансферазы, полиморфизм Val66Met гена BDNF – мозгового нейротрофического фактора, полиморфизм C957T гена дофаминального рецептора DRD2.

Использовали стандартные методики выделения нуклеиновых кислот, ПЦР-анализ. Взятие биологического материала для исследования проводили на базе клинико-диагностической лаборатории и клинических отделений стационара Республиканского научно-практического центра психического здоровья. Фармакогенетическое тестирование проводили на базе Института биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси. Для клинической интерпретации данных фармакогенетического тестирования использовали данные о путях метаболизма лекарственных средств, применяемых в психиатрии [8].

Результаты и обсуждение

Из 150 пациентов, включенных в исследование, у 96 человек (64,0 %) наблюдалась резистентность к фармакотерапии. Случай шизофрении считали терапевтически резистентным при отсутствии улучшения, несмотря на прием адекватных доз лекарственных средств на протяжении от 6 до 8 недель, если при этом было использовано два и более антипсихотика, причем один из них был атипичным [5]. У 99 пациентов (66,0 %) имелись побочные эффекты на применение психотропных лекарственных средств. В том числе экстрапирамидные расстройства были выявлены у 76 пациентов (50,7 %), из них злокачественный нейролептический синдром – у 10 пациентов (7,5 %). Увеличение массы тела на фоне приема антипсихотиков зафиксировано у 41 пациента (27,3 %).

Таблица 1. Частота и длительность госпитализаций пациентов с шизофренией, шизотипическими и бредовыми расстройствами

Количество госпитализаций за последние 5 лет	Число пациентов	Среднее количество койко-дней, проведенных в стационаре за 5 лет	Средняя длительность госпитализации, койко-дней
от 1 до 3	84 (56,0 %)	76,9 ± 12,9	47,1 ± 5,7
от 4 до 6	32 (21,3 %)	128,8 ± 13,9	41,7 ± 4,5
от 7 до 9	20 (13,3 %)	204,4 ± 35,9	45,1 ± 7,2
от 10 и чаще	14 (9,3 %)	382,5 ± 32,5	51,3 ± 5,2

Большинство пациентов, включенных в исследование, госпитализировались в Республиканский научно-практический центр психического здоровья неоднократно (таблица 1).

По результатам обзора современных научных фармакогенетических исследований и фармакогенетических курируемых баз данных была сформирована панель фармакогенетических маркеров, оказывающих влияние на эффективность действия психотропных лекарственных средств.

Определяли наличие ассоциации полиморфизмов указанных генов с фенотипическими прояв-

лениями фармакорезистентности, наличием побочных эффектов, таких как экстрапирамидные симптомы и избыточная масса тела.

Получены данные о применении ряда генетических маркеров для определения тактики лечения пациентов с шизофренией, рассчитана чувствительность и специфичность фармакогенетического теста по каждому маркеру (таблица 2).

При исследовании результатов применения генетических критериев фармакорезистентности к психотропным лекарственным средствам для определения тактики лечения пациентов с ши-

Таблица 2. Генетические маркеры фармакорезистентности при шизофрении

Генетический маркер	Фенотипические проявления (признаки)	Число пациентов, человек			Частота встречаемости генотипа	Чувствительность	Специфичность
		наличие генотипа	наличие признака				
			нет	есть			
Полиморфизм CYP2D6*4 (1846G > A) гена CYP2D6 (rs3892097)	Генотип AA или GA ассоциирован со снижением скорости метаболизма лекарственных средств-субстратов изофермента цитохрома и увеличением риска развития побочных эффектов	нет	30	63	30,1 %	33,0 %	76,9 %
		есть	9	31			
Полиморфизм CYP2C19*2 (681G > A) гена CYP2C19 (rs4244285)	Генотип AA или GA ассоциирован со снижением скорости метаболизма лекарственных средств-субстратов изофермента цитохрома и увеличением риска развития побочных эффектов	нет	30	74	25,2 %	25,3 %	75,0 %
		есть	10	25			
Полиморфизм CYP2C19*17 (-806C > T) гена CYP2C19 (rs12248560)	Генотип TT ассоциирован с увеличением скорости метаболизма лекарственных средств-субстратов изофермента цитохрома и со снижением ответа на лекарственные средства-субстраты	нет	47	81	8,6 %	10,0 %	94,0 %
		есть	3	9			
Полиморфизм CYP1A2*F (-163C > A) гена CYP1A2 (rs762551)	Генотип AA ассоциирован с повышенной индуцибельностью фермента, что может приводить к увеличению скорости метаболизма лекарственных средств-субстратов изофермента цитохрома и к снижению ответа на лекарственные средства-субстраты	нет	35	55	35,3 %	38,2 %	70,0 %
		есть	15	34			

Генетический маркер	Фенотипические проявления (признаки)	Число пациентов, человек			Частота встречаемости генотипа	Чувствительность	Специфичность
		наличие генотипа	наличие признака				
			нет	есть			
Полиморфизм C3435T гена MDR1 (rs1045642)	Генотип ТТ ассоциирован с повышением вероятности проникновения лекарственных средств-субстратов Р-гликопротеина через гематоэнцефалический барьер и увеличением риска развития побочных эффектов	нет	24	73	29,7 %	26,3 %	61,5 %
		есть	15	26			
	Генотип СС ассоциирован со снижением вероятности проникновения лекарственных средств-субстратов Р-гликопротеина через гематоэнцефалический барьер и со снижением ответа на лекарственные средства-субстраты	нет	38	62	27,5 %	28,7 %	74,5 %
		есть	13	25			
TaqI полиморфизм (с.2137 G > A, E713K (E [GAG] > K [AAG]), гена ANKK1 анкирин-киназы 1, тесно связанной с DRD2 (rs1800497)	Генотип GG (A2/A2) ассоциируется с риском развития tardивной дискинезии, острого лекарственного паркинсонизма	нет	17	29	62,6 %	58,0 %	31,5 %
		есть	37	40			
	Генотип GA (A1/A2) ассоциируется с риском развития злокачественного нейролептического синдрома Аллель А (A1) (генотип AA или GA) связан с повышенной вероятностью набора веса при приеме антипсихотиков	нет	77	5	33,3 %	50,0 %	68,1 %
		есть	36	5			
		нет	54	23			
есть	31	15					
Полиморфизм C-1019G гена рецептора HTR1A rs6295	Генотип GG и CG ассоциирован с устойчивостью к лечению антипсихотиками	нет	4	11	77,9 %	77,1 %	20,0 %
		есть	16	37			
Полиморфизм Val158Met (G > A) гена COMT rs4680	Генотип AA или AG связан с повышением риска развития tardивной дискинезии при приеме антипсихотиков	нет	11	10	78,8 %	82,5 %	26,2 %
		есть	31	47			
	Генотип AA или AG связан со снижением ответа на антипсихотики	нет	10	11		83,6 %	31,3 %
		есть	22	56			
Полиморфизм (C > T, Val66Met) гена BDNF rs6265	У носителей генотипа СС повышен риск набора веса при лечении антипсихотиками по сравнению с генотипами ТТ и СТ	нет	11	3	65,9 %	78,6 %	40,7 %
		есть	16	11			
Полиморфизм C957T гена рецептора DRD2 rs6277	Аллель С связан с повышенной вероятностью набора веса при приеме клозапина оланзапина, рисперидона для лечения шизофрении	нет	15	8	79,1 %	77,8 %	20,3 %
		есть	59	28			

зофренией выявлено, что у 40 (30,1 %) пациентов имелся полиморфизм CYP2D6*4, генотипирование по которому было проведено у 133 пациентов. Данный полиморфизм был ассоциирован

с развитием побочных эффектов на антипсихотики, которые отмечались у 31 пациента с генотипом AA или GA. Данным пациентам рекомендовалось снижение дозы антипсихотика, либо выбор

лекарственного средства, в путях метаболизма которого не задействован изофермент цитохрома CYP2D6.

У 35 (25,2 %) из 139 пациентов, генотипированных по полиморфизму CYP2C19*2 гена CYP2C19, имелся генотип AA или GA. Из них у 25 пациентов отмечались побочные эффекты на антипсихотики, в связи с чем им рекомендовалось снижение дозы антипсихотика, либо выбор лекарственного средства, в путях метаболизма которого не задействован изофермент цитохрома CYP2C19.

Генотип TT полиморфизма CYP2C19*17 был выявлен у 12 (8,6 %) из 140 генотипированных пациентов и ассоциировался с отсутствием эффекта на лечение лекарственными средствами-субстратами изофермента цитохрома CYP2C19. Фармакорезистентными являлись 9 пациентов с данным генотипом.

У 49 (35,3 %) из 139 пациентов, генотипированных по полиморфизму CYP1A2*F гена CYP1A2, имелся генотип AA, ассоциирующийся с повышенной индуцибельностью фермента, что может приводить к увеличению скорости метаболизма лекарственных средств-субстратов изофермента цитохрома и к снижению ответа на лекарственные средства-субстраты. Фармакорезистентными являлись 34 пациента с данным генотипом.

У 41 пациента (29,7 %) имелся генотип TT полиморфизма C3435T гена MDR1, генотипирование по которому было проведено у 138 пациентов. Из них у 26 пациентов отмечались побочные эффекты на антипсихотики. Данным пациентам не рекомендовалось повышать дозу лекарственного средства выше средней терапевтической.

Генотип CC при определении полиморфизма C3435T гена MDR1 был выявлен у 38 (27,5 %) из 138 генотипированных пациентов и ассоциировался с отсутствием эффекта на лечение лекарственными средствами-субстратами Р-гликопротеина. Фармакорезистентными являлись 25 пациентов с данным генотипом.

У 77 пациентов (62,6 %) из 123 прогенотипированных имелся генотип GG (A2A2) полиморфизма гена ANKK1 Taq1. При этом данный генотип был выявлен у 40 (58,0 %) из 70 пациентов, у которых имелись побочные эффекты в виде экстрапирамидной симптоматики в ответ на лечение антипсихотиками. Данным пациентам было рекомендовано применять преимущественно атипичные антипсихотики, клозапин, либо они дополнительно получали циклодол или мидантан.

Была исследована связь генотипа GA (A1/A2) полиморфизма гена ANKK1 Taq1 с риском развития злокачественного нейролептического синдрома. Данный генотип был выявлен у 41 (33,3 %) из 123 обследованных пациентов. В тоже время из 10 пациентов, у которых диагностировался злокачественный нейролептический синдром, данный генотип встречался у 5 пациентов, т. е. в 50,0 % случаев.

Исследовали также связь аллеля A (A1, генотип GA или AA) полиморфизма гена ANKK1 Taq1 с повышенной вероятностью набора веса при приеме антипсихотиков. Аллель A имелся у 46 (37,4 %) из 123 обследованных пациентов, из них избыточная масса тела отмечалась у 15 пациентов. Данный полиморфизм отсутствовал у 54 (63,5 %) из 85 пациентов с нормальным индексом массы тела.

У 53 (77,9 %) пациентов имелся полиморфизм гена HTR1A C-1019G (генотип GG или CG), ассоциированный с фармакорезистентностью, генотипирование по которому было проведено у 68 пациентов. Данный генотип был выявлен у 37 (77,1 %) из 48 фармакорезистентных пациентов. Клинический эффект длительное время не мог быть достигнут, несмотря на многократную смену психотропных лекарственных средств.

Полиморфизм Val158Met (G > A) гена COMT ассоциируется с риском развития побочных эффектов и снижением ответа на антипсихотики. У 82,5 % и 83,6 % лиц с указанными особенностями ответа на лечение соответственно имелся данный полиморфизм.

Полиморфизмы (C > T, Val66Met) гена BDNF (генотип CC) и C957T (генотип CC или CT) гена рецептора DRD2 ассоциированы с риском набора веса при лечении антипсихотиками. У лиц с избыточной массой тела на фоне приема антипсихотиков полиморфизм (C > T, Val66Met) гена BDNF (генотип CC) имелся в 78,6 % случаев, а полиморфизм C957T (генотип CC или CT) гена рецептора DRD2 – в 77,1 %.

Таким образом, для рационализации фармакотерапии пациентов с резистентными формами шизофрении или побочными эффектами на лекарственные средства, может быть рекомендовано проведение фармакогенетического тестирования с целью выявления полиморфизмов генов CYP2D6, полиморфизма C3435T гена MDR1, полиморфизмов генов молекул-мишеней лекарственных средств: HTR1A, DRD2, и функционально связанных с ними белков: ANKK1, COMT, BDNF.

При этом для скрининговых исследований при прогнозировании неблагоприятного фармакологического ответа при шизофрении, предпочтение необходимо отдавать диагностическим панелям, содержащим специфичные генетические маркеры, такие как полиморфизмы CYP2D6*4, CYP2C19*2, CYP2C19*17, CYP1A2*F, C3435T MDR1, TaqI полиморфизм ANKK1.

Литература

1. Горгун, О. В. Взаимосвязь клинических симптомов шизофрении с острыми лекарственно индуцированными экстрапирамидальными расстройствами / О. В. Горгун // Военная Медицина. – 2018. – № 1. – С. 14–20.
2. Гурович, И. А. К пониманию биомаркеров психических расстройств / И. А. Гурович, М. Г. Узбеков // Социальная и клиническая психиатрия. – 2015. – № 3. – С. 80–83.
3. Докукина, Т. В. Интерпретация результатов фармакогенетического тестирования у пациентов с психическими и поведенческими расстройствами при назначении психотропных лекарственных средств: методическое пособие / Т. В. Докукина [и др.] // – Минск: Мисанта, 2016. – 54 с.
4. Иванова, С. А. Поиск биомаркеров и разработка фармакогенетических подходов к персонализированной терапии больных шизофренией / С. А. Иванова [и др.] // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2013. – № 1. – С. 12–17.
5. Клинический протокол оказания медицинской помощи пациентам с психическими и поведенческими расстройствами. – Минск: Профессиональные издания, 2011. – 374 с.
6. Насырова, Р. Ф. Введение в психофармакогенетику / Р. Ф. Насырова, М. В. Иванов, Н. Г. Незнанов. – СПб: Издательский центр СПб НИПНИ им. В. М. Бехтерева, 2015. – 272 с.
7. Сычев, Д. А. Клиническая фармакогенетика / Д. А. Сычев, И. В. Игнат'ев, Г. В. Раменская, В. Г. Кукес // под ред. В. Г. Кукеса, Н. П. Бочкова. – М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2007. – 248 с.
8. Сюняков, Т. С. Молекулярная генетика и фармакогенетика биполярного аффективного расстройства // Обзор материалов 26-го Конгресса Европейской коллегии нейропсихофармакологии, Барселона, 5–9 октября 2013 г. / Психиатрия и психофармакотерапия им. П. Б. Ганнушкина. – 2014. – № 3. – С. 25–35.
9. Bagdy, G. Biomarkers for personalised treatment in psychiatric diseases / G. Bagdy, G. Juhasz // Expert Opinion on Medical Diagnostics. – 2013. – Vol. 7, № 5. – P. 417–422.
10. Bakker, P. R. Antipsychotic-induced tardive dyskinesia and polymorphic variations in COMT, DRD2, CYP1A2 and MnSOD genes: a meta-analysis of pharmacogenetic interactions / P. R. Bakker, P. N. van Harten, J. van Os // Mol. Psychiatry. – 2008. – Vol. 13, № 5 – P. 544–556.
11. Cascade, E. Real-world data in atypical antipsychotic medication side effects / Cascade, A. H. Kalali, S. Mchra, J. M. Meyer // Psychiatry (Edgmont). – 2010. – Vol. 7, № 7. – P. 9–12.
12. Fonseka, T. M. The role of genetic variation across IL-1β, IL-2, IL-6, and BDNF in antipsychotic-induced weight gain. / T. M. Fonseka [et al.] // World J. Biol. Psychiatry. – 2015. – Vol. 16, № 1 – P. 45–56.

13. Innocenti, F. Pharmacogenomics: Methods and Protocols (Methods in Molecular Biology) / F. Innocenti // Humana Press. – 2005. – 224 p.
14. Gonzalez-Castro, T. B. The role of C957T, TaqI and Ser311Cys polymorphisms of the DRD2 gene in schizophrenia: systematic review and meta-analysis / T. B. Gonzalez-Castro [et al.] // Behav Brain Funct. – 2016. – Vol. 12, № 1. – P. 29.
15. Mackenzie, B. Pharmacogenetics of antipsychotic treatment response and side effects / B. Mackenzie [et al.] // Therapy. – 2010. – Vol. 7. – P. 191–198.
16. Muller, D. J. Systematic analysis of dopamine receptor genes (DRD1-DRD5) in antipsychotic-induced weight gain / D. J. Muller [et al.] // Pharmacogenomics J. – 2012. – Vol. 12, № 2. – P. 156–164.
17. Richtand, N. M. Role of serotonin and dopamine receptor binding in antipsychotic efficacy / N. M. Richtand [et al.] // Prog. Brain Res. – 2008. – Vol. 172. – P. 155–175.
18. Stöber, G. Schizophrenia: from the brain to peripheral markers. A consensus paper of the WFSBP task force on biological markers / G. Stöber [et al.] // The World Journal of Biological Psychiatry: the Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry. – 2009. – Vol. 10, № 2. – P. 127–155.
19. Zhang, J.-P. Pharmacogenetic Associations of Antipsychotic Drug-Related Weight Gain: A Systematic Review and Meta-analysis / J.-P. Zhang [et al.] // Schizophr. Bull. – 2016. – Vol. 42, № 6. – P. 1418–1437.
20. Zivković, M. The association study of polymorphisms in DAT, DRD2, and COMT genes and acute extrapyramidal adverse effects in male schizophrenic patients treated with haloperidol / M. Zivković [et al.] // J. Clin. Psychopharmacol. – 2013. – Vol. 33, № 5. – P. 593–599.

References

1. Gorgun, O. V. Relationship of clinical symptoms of schizophrenia with acute drug-induced extrapyramidal disorders / O. V. Gorgun // Voennaja Medicina. – 2018. – № 1. – S. 14–20.
2. Gurovich, I. A. Understanding the biomarkers of mental disorders / I. A. Gurovich, M. G. Uzbekov // Social'naja i klinicheskaja psihiatrija. – 2015. – № 3. – S. 80–83.
3. Dokukina, T. V. Interpretation of the results of pharmacogenetic testing in patients with mental and behavioral disorders when prescribing psychotropic drugs: a methodological guide / T. V. Dokukina [et al.]. – Minsk: Misanta, 2016. – 54 s.
4. Ivanova, S. A. Search for biomarkers and development of pharmacogenetic approaches to personalized therapy of patients with schizophrenia / S. A. Ivanova [et al.] // Sibirskij vestnik psihiatrii i narkologii. – 2013. – № 1. – S. 12–17.
5. Clinical protocol for providing medical care to patients with mental and behavioral disorders. – Minsk: Professional'nye izdanija, 2011. – 374 s.
6. Nasyrova, R. F. Introduction to psychopharmacogenetics / R. F. Nasyrova, M. V. Ivanov, N. G. Neznanov. – SPb: Izdatel'skij centr SPb NIPNI im. V. M. Behtereva, 2015. – 272 s.
7. Sychev, D. A. Clinical pharmacogenetics / D. A. Sychev, I. V. Ignat'ev, G. V. Ramenskaja, V. G. Kukes // pod red. V. G. Kukesa, N. P. Bochkova. – M.: GJeOTAR-MEDIA, 2007. – 248 s.
8. Sjunjakov, T. S. Molecular Genetics and Pharmacogenetics of Bipolar Affective Disorder // Obzor materialov

26-go Kongressa Evropejskoj kolegii neropsihofarmakologii, Barselona, 5–9 oktjabrja 2013 g. / Psihijatrija i psihofarmakoterapija im. P. B. Gannushkina. – 2014. – № 3. – S. 25–35.

9. Bagdy, G. Biomarkers for personalised treatment in psychiatric diseases / G. Bagdy, G. Juhasz // Expert Opinion on Medical Diagnostics. – 2013. – Vol. 7, № 5. – P. 417–422.

10. Bakker, P. R. Antipsychotic-induced tardive dyskinesia and polymorphic variations in COMT, DRD2, CYP1A2 and MnSOD genes: a meta-analysis of pharmacogenetic interactions / P. R. Bakker, P. N. van Harten, J. van Os // Mol. Psychiatry. – 2008. – Vol. 13, № 5. – P. 544–556.

11. Cascade, E. Real-world data in atypical antipsychotic medication side effects / Cascade, A. N. Kalali, S. Mchra, J. M. Meyer // Psychiatry (Edgmont). – 2010. – Vol 7, № 7. – P. 9–12.

12. Fonseka, T. M. The role of genetic variation across IL-1 β , IL-2, IL-6, and BDNF in antipsychotic-induced weight gain / T. M. Fonseka [et al.] // World J. Biol. Psychiatry. – 2015. – Vol. 16, № 1. – P. 45–56.

13. Innocenti, F. Pharmacogenomics: Methods and Protocols (Methods in Molecular Biology) / F. Innocenti // Humana Press, 2005, 224 p.

14. Gonzalez-Castro, T. B. The role of C957T, TaqI and Ser311Cys polymorphisms of the DRD2 gene in schizophrenia: systematic review and meta-analysis / T. B. Gonzalez-Castro [et al.] // Behav Brain Funct. – 2016. – Vol. 12, № 1. – P. 29.

15. Mackenzie, B. Pharmacogenetics of antipsychotic treatment response and side effects / Mackenzie [et al.] // Therapy. – 2010. – Vol. 7. – P. 191–198.

16. Muller, D. J. Systematic analysis of dopamine receptor genes (DRD1-DRD5) in antipsychotic-induced weight gain / D. J. Muller [et al.] // Pharmacogenomics J. – 2012. – Vol. 12, № 2. – P. 156–164.

17. Richtand, N. M. Role of serotonin and dopamine receptor binding in antipsychotic efficacy / N. M. Richtand [et al.] // Prog. Brain Res. – 2008. – Vol. 172. – P. 155–175.

18. Stöber, G. Schizophrenia: from the brain to peripheral markers. A consensus paper of the WFSBP task force on biological markers / G. Stöber [et al.] // The World Journal of Biological Psychiatry: the Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry. – 2009. – Vol. 10, № 2. – P. 127–155.

19. Zhang, J.-P. Pharmacogenetic Associations of Antipsychotic Drug-Related Weight Gain: A Systematic Review and Meta-analysis / J.-P. Zhang [et al.] // Schizophr. Bull. – 2016. – Vol. 42, № 6 – P. 1418–1437.

20. Zivković, M. The association study of polymorphisms in DAT, DRD2, and COMT genes and acute extrapyramidal adverse effects in male schizophrenic patients treated with haloperidol / M. Zivković [et al.] // J. Clin. Psychopharmacol. – 2013. – Vol. 33, № 5. – P. 593–599.

Поступила 03.10.2020 г.