

Р. Ф. Насырова, М. В. Иванов, Н. Г. Незнанов

ВВЕДЕНИЕ *в*
ПСИХОФАРМАКОГЕНЕТИКУ



Насырова Р. Ф., Иванов М. В., Незнанов Н. Г.

ВВЕДЕНИЕ В ПСИХОФАРМАКОГЕНЕТИКУ

Издательский центр СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева

Санкт-Петербург

2015

Рецензенты

Заслуженный деятель науки РФ, академик РАН В. В. Новицкий,
член-корреспондент РАН Д. Ф. Хритинин

В подготовке монографии участвовали:

Е. Е. Ершов, Д. В. Иващенко, Л. В. Липатова (д-р мед. наук),
В. А. Михайлов (д-р мед. наук), К. А. Сосина, Д. Н. Сосин,
Д. А. Сычев (профессор, д-р мед. наук), А. Е. Тараскина (канд. биол. наук)
и Ю. В. Хуторянская

Насырова Р. Ф., Иванов М. В., Незнанов Н. Г.

Введение в психофармакогенетику. — СПб: Издательский центр СПб НИПНИ
им. В. М. Бехтерева, 2015. — 272 с.

ISBN 978-5-7452-0020-5

Монография содержит современные данные по фармакогенетике психотропных препаратов. Систематизированы результаты исследований трёх основных групп лекарственных средств, применяемых при лечении психических расстройств: антипсихотиков, антидепрессантов и нормотимиков. Книга даёт возможность ознакомиться с базовыми понятиями фармакогенетики, получить представление о современном состоянии данной науки в области психиатрии. Представленный материал охватывает исторические, фармакоэкономические и практические аспекты психофармакогенетики.

Для врачей-психиатров, клинических фармакологов, генетиков, аспирантов, а также студентов биологических и медицинских вузов.

**УДК 615.03:615.21
ББК 52.81:56.14**

© Регина Насырова, 2015
© Михаил Иванов, 2015
© Николай Незнанов, 2015
© Издательский центр СПб НИПНИ им.
В. М. Бехтерева, 2015
© Таро, 2015

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

ISBN 978-5-7452-0020-5

ОГЛАВЛЕНИЕ

Сведения об авторах.....	5
Вступительное слово.....	6
Список сокращений	8

Глава 1

ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ

(совместно с А. Е. Тараскиной и Д. А. Сычёвым)	10
1.1. Геном человека	10
1.2. Базовые фармакогенетические понятия.....	20
1.3. Основные научные подходы в фармакогенетических исследованиях. GWAS — подход будущего.....	29

Глава 2

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ В ПСИХИАТРИИ

(совместно с Д. В. Иващенко и Ю. В. Хуторянской).....	34
2.1. Фармакогенетика в исторической перспективе	34
2.2. Становление фармакогенетики как науки	35
2.3. Современный этап развития психофармакогенетики.....	35
2.4. Персонализированная психофармакотерапия в России — прошлое и настоящее	40

Глава 3

ФАРМАКОГЕНЕТИКА АНТИПСИХОТИКОВ

(совместно с Д. Н. Сосиным и Е. Е. Ершовым).....	48
3.1. Введение.....	48
3.2. Фармакогенетические исследования эффективности антипсихотиков	49
3.2.1. Фармакокинетические генетические факторы.....	49
3.2.2. Фармакодинамические генетические факторы.....	55
3.3. Фармакогенетические исследования безопасности антипсихотиков	69
3.3.1. Антипсихотик-индуцированный набор веса	74
3.3.2. Экстрапирамидные побочные эффекты.....	84
3.4. Обсуждение	97
3.5. Заключение	97

Глава 4

ФАРМАКОГЕНЕТИКА АНТИДЕПРЕССАНТОВ

(совместно с Д. В. Иващенко).....	123
4.1. Введение.....	123
4.2. Фармакогенетические исследования эффективности антидепрессантов.....	123
4.2.1. Фармакокинетические генетические факторы.....	123
4.2.2. Фармакодинамические генетические факторы.....	128
4.3. Фармакогенетические исследования безопасности антидепрессантов.....	158

4.3.1. Фармакокинетические генетические факторы.....	159
4.3.2. Фармакодинамические генетические факторы.....	164
4.4. Обсуждение	166
4.5. Заключение	167

Глава 5

ФАРМАКОГЕНЕТИКА НОРМОТИМИКОВ

(совместно с К. А. Сосиной, Л. В. Липатовой, В. А. Михайловым).....	191
5.1. Введение.....	191
5.2. Фармакогенетика лития.....	191
5.3. Фармакогенетика вальпроевой кислоты.....	206
5.4. Фармакогенетика ламотриджина.....	212
5.5. Фармакогенетика карбамазепина	218
5.6. Обсуждение	224
5.7. Заключение	225

Глава 6

ПРИМЕНЕНИЕ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ В РЕАЛЬНЫХ

КЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ (Д. А. Сычёв).....	240
6.1. Введение.....	240
6.2. Клинико-фармакогенетические статьи	244
6.2.1. Антидепрессанты.....	244
6.2.2. Антипсихотики.....	248
6.2.3. Антиконвульсанты	250
6.3. Этические аспекты информирования пациентов о проведении фармакогенетического тестирования.....	251
6.4. Правила сбора биологического материала для фармакогенетического тестирования.....	252
6.5. Требования к разработке бланков направления и заключения	253
6.6. Роль врача-клинического фармаколога в определении показаний для проведения фармакогенетического тестирования в клинической практике.....	254
6.7. Заключение	254

Глава 7

ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ

В ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (совместно с Д. В. Иващенко)	257
7.1. Основные понятия и методы фармакоэкономики.....	257
7.2. Фармакогенетическое тестирование при применении психотропных препаратов. Основные методики	259
7.3. Фармакоэкономический подход к оценке внедрения генетического тестирования в психиатрическую практику.....	262
7.4. Заключение	265

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Насырова Регина Фаритовна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения биологической терапии психически больных СПб НИПНИ им. В. М. Бехтерева (reginaf@bekhterev.ru)

Иванов Михаил Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, руководитель отделения биологической терапии психически больных СПб НИПНИ им. В. М. Бехтерева (mikhailivanov@bekhterev.ru)

Незнанов Николай Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, директор СПб НИПНИ им. В. М. Бехтерева, главный внештатный специалист-эксперт по психиатрии Росздравнадзора, президент WADP, председатель правления Российского Общества Психиатров, научный руководитель отделения гериатрической психиатрии СПб НИПНИ им. В. М. Бехтерева, директор регионального центра Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Заслуженный работник высшей школы, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии с курсами медицинской психологии и психосоматической медицины СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова (spbinstb@bekhterev.ru)

Ершов Евгений Евгеньевич — заведующий отделением № 7 СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница № 1 им. П. П. Кащенко» (e.e.ershov@mail.ru)

Иващенко Дмитрий Владимирович — аспирант СПб НИПНИ им. В. М. Бехтерева (dvi1991@yandex.ru)

Липатова Людмила Валентиновна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, научный руководитель отделения лечения органических психических заболеваний и эпилепсии (epilepsy-net@yandex.ru)

Михайлов Владимир Алексеевич — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, научный руководитель отделения реабилитации психосоматических больных СПб НИПНИ им. В. М. Бехтерева (vladmikh@bekhterev.ru)

Сосина Кристина Анатольевна — аспирант СПб НИПНИ им. В. М. Бехтерева (kristinasosina89@gmail.com)

Сосин Дмитрий Николаевич — младший научный сотрудник отделения биологической терапии психически больных СПб НИПНИ им. В. М. Бехтерева (sosin.dmitriy@gmail.com)

Сычёв Дмитрий Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии РМАПО, национальный координатор (консул) Европейской ассоциации клинических фармакологов и терапевтов (ЕАСРТ), член Исполнительного комитета Европейской ассоциации клинических фармакологов и терапевтов (ЕАСРТ) (dimasychev@mail.ru)

Тараскина Анастасия Евгеньевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отделения биологической терапии психически больных СПб НИПНИ им. В. М. Бехтерева, заведующая научно-исследовательской лабораторией молекулярно-генетической микробиологии НИИ медицинской микологии им. П. Н. Кашкина СЗГМУ им. И. И. Мечникова, заведующая лабораторией молекулярной биологии отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова (ataraskina@mail.ru)

Хуторянская Юлия Валерьевна — ординатор СПб НИПНИ им. В. М. Бехтерева (julia.khutoryanskaya@gmail.com)

ВСТУПИТЕЛЬНОЕ СЛОВО

Психические расстройства являются, как известно, достаточно распространённой и тяжёлой патологией. Не менее драматичной является ситуация и в области лекарственного лечения этих расстройств, поскольку определённая часть больных эффективно не реагируют на психотропные препараты и/или испытывают серьёзные побочные осложнения при их применении. Отмечаются также существенные индивидуальные различия в ответе на психофармакотерапию, при этом достаточно часто в психиатрической практике используется метод «проб и ошибок» при назначении психотропных препаратов.

Значительный прогресс за последние пятьдесят лет в лечении психических расстройств был достигнут благодаря первоначально эмпирическим открытиям психотропных свойств ряда лекарств. Открытия, пришедшиеся на вторую половину 20-го века, вначале антипсихотиков, а далее антидепрессантов, анксиолитиков и нормотимиков произвели настоящую революцию в психиатрической клинической практике и привели к безусловному признанию психиатрии самостоятельной клинической дисциплиной, использующей эффективные препараты в дополнение к другим терапевтическим вмешательствам. Вместе с тем, существенной проблемой являлась недостаточная предсказуемость лекарственного ответа и серьёзные побочные эффекты психотропных средств первых генераций, которые иногда значительно ухудшали качество жизни пациентов и обуславливали низкую приверженность лекарственной терапии.

Крупным достижением клинической психиатрии с конца 70-х годов прошлого века стала разработка новых лекарственных форм на основе широкомасштабных нейрофармакологических исследований. Были созданы психотропные препараты второго и последующих поколений (генераций), осуществляющие селективную блокаду нейромедиаторных структур: дофаминовых, серотониновых, ГАМК-ергических и других нейрорецепторов. Эти разработки стали залогом существенного прорыва в лечении психических расстройств, поскольку современные психотропные препараты, пришедшие на смену т.н. «традиционным», оказывают избирательное воздействие на клинически релевантные молекулярные мишени и вызывают значительно меньше нежелательных лекарственных явлений. Тем самым качество жизни пациентов, принимающих психотропные препараты этих генераций, значительно улучшилось по сравнению с таковым при приёме лекарственных средств первой генерации, что во многом способствовало улучшению лекарственного комплайенса. Вместе с тем признания заслуживает тот факт, что, несмотря на появление новых препаратов для лечения психических расстройств и разработку методик преодоления терапевтической резистентности — количество психически больных, не реагирующих на медикаментозную терапию, остаётся высоким.

Происходящее за последние годы совершенствование терапевтического процесса в психиатрии включает два взаимодополняющих подхода. Первый состоит в улучшении синтезируемых фармакологически активных молекул, что обеспечивает повышение эффективности и безопасности препаратов. Однако ввиду того, что лечение психических расстройств является проблемной областью, прежде всего, из-за чрезвычайно трудного прогнозирования индивидуальной реакции на лекарственный препарат, второй подход предусматривает рассмотрение

генотипа пациента как возможный маркёр ответа на лекарство. Именно эти показатели и являются предметом изучения психофармакогенетики. Существует большой массив межиндивидуальных различий в ответе на психофармакотерапию. Знание генетических особенностей пациента может помочь врачам обеспечить персонализированную стратегию медицины, предсказывающей как ответ на лекарство, так и прогнозирующей риск развития нежелательных явлений на терапию. За последнее десятилетие фармакогенетика становится всё более важной для клинической практики в психиатрии. Использование фармакогенетического тестирования может способствовать оптимизации психотропной терапии с наибольшей вероятностью успеха. В последнее время опубликовано много исследований, демонстрирующих улучшение исходов и уменьшение стоимости лечения пациентов с психическими расстройствами при применении фармакогенетического тестирования.

Целью данной монографии является рассмотрение базовых аспектов психофармакогенетики с приведением отражённых в современной специальной литературе возможных генетических предикторов, обеспечивающих определение эффективности и безопасности психотропного препарата у конкретного пациента. Появление этой книги явилось результатом комплексной работы коллектива авторов, сформированного преимущественно из научных сотрудников Санкт-Петербургского научно-исследовательского института им. В.М. Бехтерева, и привлечению при её подготовке ведущих специалистов в данной области медицины из других исследовательских центров России. В монографии рассмотрены базовые понятия фармакогенетики и история её развития, содержится описание фармакокинетических и фармакодинамических генетических факторов как маркёров индивидуального ответа на основные группы психотропных препаратов: антипсихотиков, антидепрессантов и антиконвульсантов, а также оценивается возможность и приводятся условия применения фармакогенетического тестирования в реальной клинической практике с освещением фармакоэкономических аспектов генетического тестирования в психиатрии. Основные аспекты данного раздела были систематизированы консулом от России в Европейской ассоциации клинических фармакологов и терапевтов (ЕАСРТ), профессором Д. А. Сычёвым (РМАПО, Москва).

Психофармакогенетика бесспорно является мощным инструментом оптимизации терапии на основе определения генетического профиля пациента. Авторы книги выражают надежду, что её появление будет способствовать повышению компетентности врачей в области психофармакогенетики и расширению применения фармакогенетического тестирования в психиатрической клинике. Использование этих данных будет способствовать внедрению методов персонализированной медицины в отечественную психиатрическую практику. Именно эту цель ставили перед собой авторы при подготовке книги.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

BIA	— budget impact analysis (анализ «влияние на бюджет»)	OR	— odds ratio (отношение шансов)
CATIE	— Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (название многоцентрового исследования)	PM	— poor metabolizers («медленные» метаболизаторы)
CEA	— cost-effectiveness analysis (анализ «затраты–эффективность»)	QALY	— quality-adjusted life years (добавленные годы жизни с поправкой на качество)
CER	— cost-effectiveness ratio (соотношение «затраты–эффективность»)	SNP	— single nucleotide polymorphism (единичный генетический полиморфизм, см. ОНП)
CUA	— cost-utility analysis (анализ «затраты–полезность»)	STAR*D	— Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (название многоцентрового исследования)
CUR	— cost-utility ratio (соотношение «затраты–полезность»)	UEM	— ultraextensive metabolizers («ультрабыстрые» метаболизаторы)
CYP P450	— цитохром P450	VNTR	— variable number tandem repeats (участок гена с изменяющимся числом повторов нуклеотидных пар)
CYP1A2	— фермент семейства цитохрома P450 семейство 1, субсемейство A, полипептид 2	БАР	— биполярное аффективное расстройство
CYP1A6	— фермент семейства цитохрома P450 семейство 1, субсемейство A, полипептид 6	ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
CYP2B6	— фермент семейства цитохрома P450 семейство 2, субсемейство B, полипептид 6	ИМТ	— индекс массы тела
CYP2B9	— фермент семейства цитохрома P450 семейство 2, субсемейство B, полипептид 6	ЛС	— лекарственное средство
CYP2C19	— фермент семейства цитохрома P450 семейство 2, субсемейство C, полипептид 19	МНН	— международное непатентованное название
CYP2D6	— фермент семейства цитохрома P450 семейство 2, субсемейство D, полипептид 6	НЛР	— нежелательные лекарственные реакции
CYP3A4	— фермент семейства цитохрома P450 семейство 3, субсемейство A, полипептид 4	НПВС	— нестероидные противовоспалительные препараты
CYP3A5	— фермент семейства цитохрома P450 семейство 3, субсемейство A, полипептид 5	ОНП	— однонуклеотидный полиморфизм
CYP3A7	— фермент семейства цитохрома P450 семейство 3, субсемейство A, полипептид 7	ПГП	— порог готовности платить
EM	— extensive metabolizers («быстрые» метаболизаторы)	ПД	— поздняя дискинезия
FDA	— Food and Drug Administration (Агенство по контролю обращения лекарственных средств и продуктов питания, США)	ПЦР	— полимеразная цепная реакция
GENDEP	— Genome-Based Therapeutic Drugs for Depression (название многоцентрового исследования)	ПЦР-ПДРФ	— полимеразная цепная реакция, анализ полиморфизмов длин рестрикционных фрагментов
GWAS	— Genome-wide associated study (полногеномные ассоциативные исследования)	СИОЗН	— селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина
HLA	— Human leukocyte antigen (главный комплекс гистосовместимости)	СИОЗС	— селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
ICER	— incremental cost-effectiveness ratio (приращения затрат на единицу эффективности)	СИОЗСиНА	— селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина
ICUR	— incremental cost-utility ratio (показатель приращения полезности затрат)	ССД	— синдром Стивенса-Джонсона
IM	— intermediate metabolizers («промежуточные» метаболизаторы)	ТЭН	— токсический эпидермальный некролиз
LYG	— life years gained (сохранённые годы жизни)	ЭПС	— экстрапирамидные симптомы
MARS	— Munich Antidepressant Response Signature (название многоцентрового исследования)		

ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ

1.1. Геном человека

Термин «геном» появился в 1920 году и первоначально был предложен немецким учёным Гансом Винклером 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 объём информации, необходимый для развития организма, его существования в определённых 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 19-го века Грегором Менделем. Мендель предложил, 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 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 дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) — как называют её многие современные учёные, «нить жизни».

1.1.1. Структура ДНК. Процесс ауторепликации

Структура ДНК была предложена и научно обоснована в работе нобелевских лауреатов Джеймса Уотсона и Фрэнсиса Крика в 1953 году. Спираль состоит из 4 пар оснований (нуклеотидов): двух пуринов (аденин (А), гуанин (G)) и двух пиримидинов (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, причём так, что аденин всегда соединен с тиминном, а гуанин — с цитозином. Соотношение пуринов (аденина и гуанина) и пиримидинов (тимина и цитозина) в молекуле ДНК всегда одинаково и равно единице. Ещё до появления модели двойной спирали ДНК на эту закономерность обратил внимание американский учёный Эрвин Чаргафф (так называемое «правило Чаргаффа»). 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 трёхбуквенный, т.е. каждой аминокислоте соответствуют 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 (п.о.), по последним данным — $3,1647 \times 10^6$ п.о.

Каждая молекула ДНК состоит из одной цепи исходной родительской молекулы и одной вновь синтезированной цепи. Процесс синтеза дочерней молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты 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.

Механизм репликации ДНК в клетках эукариот (в том числе и человека) носит полуконсервативный характер. Ранее существовали и две другие гипотезы: «консервативной» репликации — в результате репликации образуется одна молекула ДНК, состоящая только из родительских цепей, и одна, состоящая только из дочерних; «дисперсионной» репликации — все получившиеся в результате репликации молекулы ДНК состоят из цепей, одни участки которых вновь синтезированы, а другие взяты из родительской молекулы ДНК.

Репликация происходит в три этапа: инициация репликации, элонгация цепи, терминация репликации.

Регуляция репликации осуществляется в основном на этапе инициации. Это достаточно легко осуществимо, потому что репликация может начинаться не с любого участка ДНК, а со строго определённого, называемого сайтом инициации репликации. В геноме таких сайтов может быть как всего один, так и много. 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 новая комплементарная цепь. В результате образуются две новые двуспиральные молекулы ДНК, идентичные родительской молекуле. В каждом сайте инициации может формироваться одна или две репликационные вилки в зависимости от того, является ли репликация одно- или двунаправленной. Более распространена двунаправленная репликация. Через некоторое время после начала репликации в электронный микроскоп можно наблюдать репликационный глазок — участок хромосомы, где ДНК уже реплицирована, окружённый более протяжёнными участками нереплицированной ДНК.

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, к 3' -концу вновь синтезируемой цепи ДНК. На второй нити ДНК (отстающая нить) 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 РНК как затравок, для чего используется особый фермент — РНК-полимераза (праймаза). Впоследствии праймеры РНК удаляются, а в образовавшиеся брешки встраивается ДНК с помощью ДНК полимеразы I. Таким образом, каждая цепь ДНК используется как матрица или шаблон для построения комплементарной цепи.

Ферменты (хеликаза, топоизомераза) и ДНК-связывающие белки расплетают ДНК, удерживают матрицу в разведённом состоянии и вращают молекулу ДНК. Правильность репликации обеспечивается точным соответствием комплементарных пар оснований и активностью ДНК-полимеразы, способной распознать и исправить ошибку. Репликация у эукариот осуществляется несколькими разными ДНК-полимеразами. ДНК-полимераза I действует на запаздывающей цепи для удаления РНК-праймеров и дорепликации очищенных мест ДНК. ДНК-полимераза III — основной фермент репликации ДНК, осуществляющий синтез ведущей цепи ДНК и фрагментов Оказаки при синтезе запаздывающей цепи. Далее происходит закручивание синтезированных молекул по принципу суперспирализации и дальнейшей компактизации.

Подводя итог, можно сказать, что основными характеристиками процесса репликации ДНК в клетках эукариот являются: матричность, полуконсервативность, полунепрерывность и начало в сайте инициации.

1.1.2. Ген. Транскрипция и трансляция. Посттрансляционные модификации

Фрагменты нити ДНК и являются тем, что называется генами, т.е. кодирующими участками генома, определяющими структуру пептидных цепей, образующих все белки организма. Совокупность всех генов составляет геном — полный набор генетической информации, которым обладает организм. Каждая клетка любого организма содержит набор генетической информации, реализация которой в природе подчиняется центральной догме молекулярной биологии: информация передаётся от нуклеиновых кислот к белку, но не в обратном направлении. Правило было ещё сформулировано Френсисом Криком в 1958 году. Переход генетической информации от ДНК к РНК и от РНК к белку является универсальным для всех без исключения клеточных организмов и лежит в основе биосинтеза макромолекул. Процесс перехода от ДНК к РНК называется транскрипцией, а процесс перехода от РНК к белку — трансляцией.

Вряд ли какое-либо другое понятие генетики вызывало такие дискуссии и столь часто подвергалось сомнениям и проверкам, как понятие «ген». Термин был предложен в 1909 году швейцарским учёным В. Иогансеном для определения элементарной материальной единицы (фактора) наследственности. В 1950-е годы после известных работ американских исследователей по генетике микробов Бидла и Татума понятием «ген» стали обозначать фрагмент ДНК, ответственный за синтез одного белка («один ген — один белок»), в настоящее время доказана неверность такого определения. В дальнейшем уточнили: один ген — одна полипептидная цепь. Вскоре, однако, была обнаружена «прерывистость» гена. Оказалось, что у всех эукариот, включая человека, в отличие от вирусов, бактерий и даже от ДНК митохондрий, гены в хромосоме представляют собой чередование смысловых (экзоны) и бессмысленных (некодирующих) участков ДНК (интроны).

Первичный продукт транскрипции (гетерогенная РНК), как оказалось, также включает в себя кодирующие и бессмысленные участки, т.е. имеет прерывистую экзонно-интронную структуру. После транскрипции этот первичный РНК-продукт подвергается сплайсингу (процессу вырезания из первичного транскрипта бессмысленных некодирующих интронных последовательностей ДНК) и сшиванию между собой смысловых фрагментов — экзонов. Возникающий вторичный экзонный продукт транскрипции получил название информационной РНК (иРНК). Именно он поступает из ядра в цитоплазму, где и обеспечивает синтез соответствующего белка.

Чтобы понять, как быстро усложняется понятие «ген» в наше время, существенно отметить, что для многих генов обнаружено явление альтернативного сплайсинга, когда из одного РНК-транскрипта в разных тканях образуется не один, а несколько разных по длине вторичных иРНК-транскриптов. Соответственно, синтезированные с них белки (полипептиды) также будут различными. Таким образом, одна и та же ДНК-последовательность может кодировать не один, а несколько разных белковых продуктов. Известно, что человек и другие млекопитающие, геномы которых уже секвенированы, имеют почти одинаковое число генов (около 20–25 тысяч), которое почти вдвое превышает таковое у плодовой мушки дрозофилы. Но реальное число белков в организме человека почти в 10 раз больше, чем число генов, то есть 200–250 тысяч, и доказано, что это обеспечивается процессами сплайсинга и посттрансляционными модификациями.

Посттрансляционные модификации — процессы регуляции на уровне белка, заключаются в ковалентной модификации белков, транслированных с РНК. Они играют ключевую роль в гетерогенности белков, в исключении идентичных белков, их деградации, тканеспецифичности, регуляции активности. Например, посттрансляционные модификации, осуществляемые на N-конце полипептидной цепи, способствуют транспорту белков через биологические мембраны. Известный транскрипционный фактор p53, выполняющий роль опухолевого супрессора и принимающий участие в регуляции клеточного цикла, подвергается нескольким посттрансляционным модификациям, а именно — фосфорилированию, ацетилированию и гликозилированию. Данные посттрансляционные модификации помогают белку p53 увеличить количество участков связывания с ДНК.

Таким образом, посттрансляционные модификации необходимы для изменения конформации, клеточной локализации, активности ферментов и транскрипционных факторов, регуляции белок-белковых взаимодействий и контроля продолжительности «жизни» белков. Посттрансляционные модификации белков могут осуществляться несколькими способами. На сегодняшний день известно более 100 посттрансляционных модификаций. Наиболее распространёнными и изученными являются:

- гликозилирование — присоединение дополнительного углеводного фрагмента обычно к аспарагину, гидроксизину, серину или треонину;
- ацетилирование — добавление дополнительной ацетильной группы к N-концу полипептидной цепи;
- метилирование — присоединение дополнительной метильной группы к лизину или аргинину;
- фосфорилирование — присоединение дополнительной фосфатной группы обычно на серин, трионин или тирозин.

Каждый тип посттрансляционных модификаций осуществляется специальными ферментами: известно 500 протеинкиназ (фосфорилирование), 150 фосфотаз, небольшое количество гистоновых ацетилаз (ацетилирование) и деацетилаз (деацетилирование).

Одной из самых распространённых посттрансляционных модификаций белков является фосфорилирование. Фосфорилирование важно для рецепторов, осуществляющих передачу сигнала извне клетки в цитоплазму и ядро. Интересно, что белки могут подвергаться нескольким посттрансляционным модификациям одновременно, и в этом случае одна посттрансляционная модификация может как усиливать, так и ослаблять эффект другой модификации.

Ситуация с определением гена усугубляется ещё и тем, что обнаружены гены, находящиеся внутри (в интронах) другого гена — «ген в гене». Так, смысловой ген неизвестной функции найден внутри интрона 23 гена фактора VII свертывания крови. Если добавить к этому, что ген как функциональная единица наследственности несёт разнотипные регуляторные элементы в непосредственной близости от начала транскрипции (обычно на 5' - конце ДНК-цепи), внутри транскрибируемого участка ДНК или расположение далеко вне самого гена, становится понятным, как трудно дать исчерпывающее определение гена на современном этапе. Наконец, в последние годы наряду с обычными структурными генами в геноме человека выявлено ещё около 6000 транскрибируемых локусов. Являются ли они генами и какова их функция — пока не известно.

В настоящее время в зависимости от поставленной задачи используют несколько определений понятия «ген». Так, в классической генетике его принято определять как картируемый на хромосоме локус, ответственный за тот или иной фенотипический признак. В молекулярной биологии ген рассматривают как ассоциированный с регуляторными последовательностями фрагмент ДНК, соответствующий определённой единице транскрипции. В программе «Геном человека» за ген принимали единицу транскрипции, которая может быть транслирована в одну или несколько аминокислотных последовательностей. Это определение дано гену как единице подсчета (counting gene) в ходе выполнения программы. Вместе с тем, как признают многие исследователи, задача идентификации генов даже при наличии известной последовательности ДНК клетки всё ещё остаётся достаточно сложной. Проблема подсчёта числа генов осложняется и тем, что наряду с работающими структурными генами в геноме присутствует и значительное число (более 19 000) так называемых псевдогенов, представляющих собой мутантные копии нормальных генов, которые, однако, не способны функционировать вследствие утраты или повреждения жизненно важных элементов.

В настоящее время выделяют, по крайней мере, три основные группы генов: РНК-кодирующие гены, «структурные» гены — геномные гены, кодирующие структурные белки, и митохондриальные гены.

1.1.3. Понятие генотипа

Варианты наследственных факторов или альтернативные состояния генов называются аллелями.

Генотип может быть гомозиготным при наличии двух аллелей одинакового типа или гетерозиготным, если аллели разные. Аллели влияют на характер раз-

вития признаков, что служит основой для фенотипической изменчивости. Если эта изменчивость не выходит за пределы нормы, то соответствующие аллели называют нормальными или аллелями дикого типа.

Нормальные аллели обычно имеют широкое распространение. Однако их частоты в разных популяциях могут существенно различаться, те аллели, частоты которых в популяции превышают определённый уровень, например 1%, называются полиморфными аллелями или полиморфизмами. Аллели, приводящие к патологическому развитию признака, называются мутантными аллелями или мутациями. Сочетание нормальных и мутантных аллелей различных генов определяет индивидуальную наследственную конституцию каждого организма.

Под мутациями в широком смысле слова понимают любые изменения в структуре ДНК, затрагивающие геном, отдельные хромосомы или гены (любое изменение в нуклеотидной последовательности ДНК, независимо от локализации и влияния на жизнеспособность).

1.1.4. Исследования структуры генома

Получение точных данных о структуре генома, т.е. о первичной последовательности нуклеотидов, количестве генов у человека и их организации в хромосомах, — эти вопросы давно привлекали и продолжают привлекать внимание учёных — молекулярных биологов.

Уже в 1986 году Министерством энергетики США были выделены крупные средства на изучение генома человека. У истоков этих исследований стоял известный биофизик Чарльз Контор. В 1990 году активным инициатором и пропагандистом программы «Геном человека» стал знаменитый Джеймс Уотсон, а главным распорядителем финансов — Национальный институт здоровья США, в составе которого в 1995 году появился Национальный институт исследования генома человека, который возглавил Фрэнсис Коллинз. В этом же году он стал и руководителем международной программы «Геном человека», к которой присоединились ведущие молекулярные лаборатории Великобритании, Франции, Германии, Японии и России. Решающая роль в становлении и развитии одноименной отечественной подпрограммы принадлежит выдающемуся учёному, академику А. А. Баеву.

Основной задачей программы «Геном человека», сформулированной Ч. Контором, было создание генетической, физической и сиквенсной карт. При этом под сиквенсом (sequence) понималась расшифровка точной первичной последовательности нуклеотидов всей гигантской (1,5–1,7 м) молекулы ДНК. С этой целью были разработаны специальные методы секвенирования ДНК. Первоначально программа была запланирована на 15 лет. Её стоимость оценивалась в 3 млрд долларов: цена одного шага, т.е. установление положения одного нуклеотида в цепи ДНК, составляла тогда 1 доллар. Однако серьёзные технические и методические усовершенствования позволили автоматизировать процесс секвенирования, сделать его более эффективным, быстрым и экономичным. В результате уже в июне 2000 года было объявлено о завершении первого этапа программы — создании «чернового варианта» генома человека. Уместно отметить, что честь этого эпохального достижения мировой науки, наряду с международной командой, которая включала в себя около 1100 ученых разных стран из 160 научных центров,

принадлежит и частной фирме Celera Genomics, преобразованной в 1998 году в Институт геномных исследований (TIGR) под руководством известного американского учёного Крейга Вентера. «Черновой вариант» расшифровки генома человека был опубликован этими центрами в февральских номерах ведущих научных журналов «Nature» (Feb 15, 2001) и «Science» (Feb 16, 2001). Они во многом совпадают, хотя и имеются небольшие отличия [1]. Приведённые в них результаты находятся в открытом доступе: www.ornl.gov/hgmis/project/journals/journals.html.

Полностью секвенирование генома человека было завершено к апрелю 2003 года — к 50-летию юбилею открытия двойной спирали Джеймсом Уотсоном и Френсисом Криком.

1.1.5. Понятие генетического полиморфизма

Наиболее точное определение генетического полиморфизма приводит в своей книге В. С. Баранов, определяя генетический полиморфизм как «генетическую изменчивость, ограниченную одним видом (*Homo sapiens* в нашем случае)» [2]. Генетический полиморфизм может быть качественным, когда происходят замены нуклеотидов, либо количественным, когда в ДНК варьирует число нуклеотидных повторов различной протяженности. Тот и другой виды генетического полиморфизма встречаются как в смысловых (белок-кодирующих), так и во внегенных последовательностях молекул ДНК.

В основе большинства генетических изменений, приводящих к изменению функциональности гена, лежат точечные нуклеотидные изменения в ДНК — однонуклеотидные полиморфизмы или «снипы» (от англ. *SNP* — *single nucleotide polymorphism*) [3]. Однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) является наиболее востребованным типом генетических вариаций, 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, они могут приводить к существенным изменениям свойств кодируемых генами пептидов.

Все особи одного вида имеют схожий геном, но при этом обладают различными внешними признаками (фенотипом), причём различия заметны уже с момента рождения. В среднем однонуклеотидные различия между геномами двух людей обнаруживаются в количестве 1 на 1000 оснований, при этом во всём человеческом геноме приблизительно 3 миллиарда пар нуклеотидов. Каждый полиморфизм обладает минорным и мажорным состояниями (причём они могут быть как заменами, так и вставками/делециями), а также может обладать и промежуточными состояниями [4].

Было показано, что нуклеотидные полиморфизмы влияют не только на фенотип, но и на устойчивость организмов к различным заболеваниям и внешним воздействиям, на скорость синтеза и распада различных веществ в организме, действие препаратов. Сейчас известно более 187 миллионов полиморфизмов генома человека (согласно dbSNP — базы данных по нуклеотидным полиморфизмам). Те полиморфизмы, каждая из аллелей которых встречается более чем у 0,01% человечества, были пронумерованы с использованием индекса rs [4].

Минимальность структурных изменений, которую обуславливают нуклеотидные полиморфизмы, диктует необходимость использования особо точных методов, которые позволяют регистрировать такие изменения. С другой стороны, информативность такого (базирующегося на ОНП) анализа будет высока только при использовании высокопроизводительных технологий анализа, позволяющих анализировать в приемлемый срок тысячи полиморфизмов. На сегодняшний день широко используются несколько подходов, которые в зависимости от поставленной задачи позволяют точно осуществить генетический анализ. Это и традиционно используемый метод анализа длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ), минисеквенирование ДНК. А также более современные и высокопроизводительные подходы, такие как масс-спектрометрическое минисеквенирование, полногеномное секвенирование, секвенирование экзонов и генотипирование на высокоплотных чипах.

1.1.6. Влияние генотипа на фенотип

Одним из интересных моментов в исследовании ОНП является изучение механизмов влияния замещённого нуклеотида на транскрипцию и трансляцию. Известно, что аминокислоты, образующие белок, кодируются в ДНК тремя последовательными нуклеотидами, кроме того, существуют ещё специальные «старт» и «стоп» последовательности (рис. 1), которые регулируют процесс трансляции. Каждую такую замену можно отнести к участку, находящемуся в гене или в межгенном пространстве [6, 7].

Влияние ОНП относят к различным типам: химическое взаимодействие с окружением, влияние на трансляцию и транскрипцию, и т.д. Взаимодействие с окружением не несёт в себе какой-либо генетической информации, но меняет

		Second Position									
		U		C		A		G			
		code	Amino Acid	code	Amino Acid	code	Amino Acid	code	Amino Acid		
First Position	U	UUU	phe	UCU	ser	UAU	tyr	UGU	cys	U	
		UUC		UCC		UAC		UGC		C	
		UUA	leu	UCA		UAA	STOP	UGA	STOP	A	
		UUG		UCG		UAG	STOP	UGG	trp	G	
	C	CUU	leu	CCU	pro	CAU	his	CGU	arg	U	
		CUC		CCC		CAC		CGC		C	
		CUA		CCA		CAA	gln	CGA		A	
		CUG		CCG		CAG		CGG		G	
	A	AUU	ile	ACU	thr	AAU	asn	AGU	ser	U	
		AUC		ACC		AAC		AGC		C	
		AUA		ACA		AAA	lys	AGA	arg	A	
		AUG		ACG		AAG		AGG		G	
G	GUU	val	GCU	ala	GAU	asp	GGU	gly	U		
	GUC		GCC		GAC		GGC		C		
	GUA		GCA		GAA	glu	GGA		A		
	GUG		GCG		GAG		GGG		G		

Рис. 1. Триплеты нуклеотидов и кодируемые ими белки

пространственное расположение ДНК, за счёт взаимодействия с другой частью цепи, или способствует присоединению различных сторонних компонентов (метилирование, фосфорилирование и пр.). Но такие изменения зачастую менее выражены в фенотипе, чем непосредственное влияние на трансляцию. Известны случаи таких ОНП, которые меняют кодон одной аминокислоты в гене на другой, а также и на стоп/старт кодоны. В итоге при трансляции белок укорачивается (удлиняется) или возникает замена одной аминокислоты на другую. По всему миру ведётся поиск механизмов непосредственного влияния полиморфизмов для каждого из известных ОНП. Например, в одном из исследований, проведённом в 2009 году, было найдено, что полиморфизм в +331 позиции гена PR приводит к замене аминокислоты в белке РМН, что существенно повышает риск возникновения рака молочной железы у женщин [8]. Не стоит забывать, что в человеческом геноме в норме присутствуют две копии одного отрезка генома (парность хромосом), поэтому наличие одного минорного аллеля (гетерозигота) редко приводит к ранней смерти организма, с другой стороны, множество особей с гомозиготой ряда минорных аллелей не выживают. Обнаружение такого пути взаимодействия для полиморфизмов, открытых статистическими методами (GWAS), является одним из самых достоверных способов подтверждения полученных результатов.

Для удобства обработки данных, полученных в экспериментах, биоинформатиками написано множество различных программ. На данный момент не существует какого-либо общего интерфейса, способного по генотипу человека выдавать всю имеющуюся информацию о предрасположенности к заболеваниям и других изменениях, которые могут проявиться у данного индивида.

Перечислим общедоступные референсные базы данных по клинически значимым генетическим вариациям.

База данных OMIM

Online Mendelian Inheritance in Man (<http://omim.org/>) — объединённый всемирный проект по хранению информации о заболеваниях, наследуемых по законам Менделя. Он содержит информацию о полиморфизмах и мутациях, которые когда-либо вызвали то или иное заболевание. Существенной трудностью является отсутствие какой-либо информации о вероятности повторения заболевания у другого лица, имеющего эту же мутацию или полиморфизм, для более чем половины записей в базе. Также существует и техническая трудность обработки — база каталогизирована по генам, а не по мутациям.

В данной базе данных содержится информация о более чем 15 тысяч полиморфизмов и мутаций. Их можно разделить на следующие основные группы:

- 1) полиморфизмы, гарантированно вызывающие заболевания;
- 2) полиморфизмы, с $OR > 5$. Вероятность возникновения заболевания при их наличии высокая;
- 3) полиморфизмы и мутации, единожды вызвавшие то или иное заболевание, но для которых не ясно, может ли это повториться.

База данных SNPedia

SNPedia (<http://snpedia.com/>) — свободная база данных, сделанная на основе Wikipedia, которая позволяет различным исследовательским группам добавлять информацию о влиянии полиморфизмов на возникновение заболевания. После

добавления новой информации сотрудники SNPedia оценивают качество данной информации и указывают «magnitude» — субъективную достоверность связи полиморфизма и болезни. Записи, имеющие наибольшую достоверность, обычно имеют множество подтверждений от различных исследовательских групп. В базе хранится порядка 8000 полиморфизмов, но в большинстве своём они просто пересекаются с предыдущими базами. Их можно отнести к следующим группам:

- 1) полиморфизмы, с $OR > 5$. Вероятность возникновения заболевания при их наличии высокая;
- 2) полиморфизмы, с $OR < 5$. Вероятность возникновения заболевания при их наличии низкая, также они могут содержать в себе и протективный аллель;
- 3) полиморфизмы, содержащие в записи о себе информацию о риске, но не имеющие статистических записей, позволяющих привести абсолютные риски к относительным;
- 4) полиморфизмы, о которых известно лишь качественное влияние на признак без каких-либо количественных значений.

База данных LOVD

LeidenOpenVariationDatabase (http://www.lovd.nl/2.0/index_list.php) — свободное программное обеспечение, позволяющее удобно хранить и предоставлять искателям информацию о мутациях, которые вызывают то или иное заболевание. Каждая исследовательская группа, занимающаяся определённой патологией, может установить это ПО и разместить в нём обнаруженные мутации. На данный момент существует порядка 40 различных отдельных проектов на основе LOVD, содержащих более 20 тысяч записей о мутациях.

Основные интернет-ресурсы по фармакогеномике (адаптировано по Zhang G. et al., 2015)

Название	Ссылка	Описание
PharmGKB	www.pharmgkb.org	Содержит информацию об ассоциации полиморфизмов генов с эффективностью и безопасностью ЛС, руководства по подбору терапии с учётом фармакогенетических данных. Является образовательным ресурсом по фармакогенетике
CPIC	www.pharmgkb.org/page/cpic/	Раздел содержит подробные руководства по подбору препарата и дозировок на основании результатов фармакогенетического тестирования. Руководства разработаны только для ограниченного числа ЛС
DrugBank	www.drugbank.ca	Ресурс содержит подробные сведения о лекарствах и их фармакокинетических/фармакодинамических особенностях на молекулярном уровне. По состоянию на 2015 год, в базе имеются сведения об около 8000 ЛС и более 4000 молекул-мишеней

Название	Ссылка	Описание
SCAN	www.scandb.org	Содержит подробную информацию о генетических полиморфизмах генома человека. Является вспомогательным инструментом при проведении GWAS-анализов
PACdb	www.pacdb.org	Содержит информацию о фенотипах ответа на ЛС, которая включает сведения о генетических полиморфизмах, уровне экспрессии генов. Данные получены in vitro на культуре лимфобластоидных клеток
International HapMap Project	http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/	Международный ресурс, содержащий информацию обо всех генетических полиморфизмах генома человека. База данных используется исследователями для поиска ассоциаций генов с заболеваниями
Human Cytochrome P450 Allele Nomenclature database	www.cypalleles.ki.se	База данных, содержащая все известные аллели и полиморфизмы генов, кодирующих ферменты системы цитохрома P450, а также их ассоциации с фенотипическими особенностями человека
Cytochrome P450 Drug Interaction Table	http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/clinical-table/	В упрощённом виде представлена информация о том, какие изоформы ферментов цитохрома P450 метаболизируют конкретные ЛС
FDA's pharmacogenetic website	http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm	Утверждённые FDA рекомендации по подбору дозировок ЛС в зависимости от полиморфизмов генов, выявленных у пациента. Информация удобно организована в виде таблицы, регулярно обновляется

1.2. Базовые фармакогенетические понятия

1.2.1. Фармакогенетика как наука

В современной медицине обсуждается такое понятие как персонифицированная и предиктивная медицина, в основе которой лежит индивидуальный подход к лечению или проведению профилактических мероприятий с учётом природы выявленного молекулярного дефекта (носительства предрасполагающих аллельных вариантов генов) до начала проявления симптомов заболевания, с целью повышения эффективности терапии, или предотвращения развития патологии. Помимо предрасположенности к заболеваниям, генетически детерминированными являются и различные метаболические функции организма. Генетические вариации могут оказывать влияние на скорость синтеза и распада различных веществ в организме, действие фармпрепаратов, усваиваемость ряда пищевых компонентов.

Использование современных диагностических технологий даёт возможность выявлять метаболические особенности организма человека на молекулярных уровнях или определять индивидуальную, генетически детерминированную предрасположенность человека к заболеванию или к определённым метаболическим особенностям.

Существенный прогресс в молекулярной генетике человека, достигнутый в последние десятилетия прошедшего века, позволил по-новому оценить её воз-

можности с точки зрения практической медицины. Во многом этот прогресс обусловлен успешным выполнением одной из основных задач международной программы «Геном человека», описанной ранее. Одним из результатов реализации программы «Геном человека» является колоссальная по своему объёму информация о структуре и свойствах групп генов, их полиморфизме и их роли в тех или иных патогенетических механизмах. Несмотря на сложность в расшифровке и интерпретации этих данных, в настоящий момент достигнуто понимание многих процессов, лежащих в основе патогенеза мультифакториальных заболеваний: сердечно-сосудистых патологий, онкологических, нейродегенеративных.

Одним из итогов изучения генома человека стало появление и быстрое развитие качественно нового раздела медицинской науки — молекулярной медицины, основанной на определении панели генетических маркёров — точечных нуклеотидных полиморфизмов, индивидуальных для каждого человека и отражающих его индивидуальные особенности.

Одно из быстро развивающихся направлений молекулярной медицины — это *фармакогенетика* — анализ причин особенностей низкой или, наоборот, повышенной чувствительности индивидов или отдельных популяций (этносов) к действию различных лекарственных препаратов или химических веществ.

Фармакогенетика объединила в себе две клинические дисциплины — фармакологию и генетику, изучающие следующие основные аспекты:

1. Генетические особенности пациента, влияющие на индивидуальный фармакологический ответ (эффективность и безопасность применения лекарственных препаратов у пациентов).

2. Особенности фармакологического ответа на лекарственные препараты у пациентов с наследственными (как правило, моногенными) заболеваниями.

От фармакогенетики необходимо отличать понятие *фармакогеномика*, под которой понимается влияние всего генома на развитие индивидуального фармакологического ответа. Переход от фармакогенетики к фармакогеномике станет возможен в будущем, когда будет доступным полногеномный анализ пациентов, т.е. идентификация всей нуклеотидной последовательности ДНК пациента.

Зарождение фармакогенетики как науки связано с тремя основными событиями:

- В 1957 году Арно Мотульский публикует статью о вкладе генетических факторов в развитие неблагоприятных лекарственных реакций.
- В 1959 году Фридрих Вогель ввёл термин «фармакогенетика».
- В 1962 году Вернер Калоу опубликовал монографию «Фармакогенетика».

В СССР, а потом и в России, развитие клинической фармакогенетики связывают с научной деятельностью медицинского генетика академика Н. П. Бочкова и клинического фармаколога академика В. Г. Кукеса.

1.2.2. Генетический полиморфизм в аспекте фармакогенетики

Генетические особенности пациента, влияющие на фармакологический ответ, представляют собой ОНП в генах, кодирующих белки, участвующих в фармакокинетике и/или фармакодинамике ЛС, они могут быть представлены:

- заменой одного нуклеотида на другой,
- вставкой одного нуклеотида,

- делецией («выпадением») одного нуклеотида. Результатом существования таких ОНП у пациентов является:
- изменение (повышение/снижение) активности белка (фермента, транспортера, ионного канала, сопряжённых белков и т.д.), если имеет место однонуклеотидный полиморфизм в структурной части гена (кодирует аминокислотную последовательность белка);
- изменение количества (повышение/снижение) белка (фермента, транспортера, ионного канала, сопряжённых белков и т.д.), если имеет место однонуклеотидный полиморфизм в регуляторной части гена (не кодирует аминокислотную последовательность белка, но выполняет регулируемую роль по отношению к работе самого гена — процесса транскрипции).

Именно существование ОНП в том или ином гене, передаваемые из поколения в поколения, могут определять генетически обусловленный вклад в индивидуальный фармакологический ответ:

- развитие неблагоприятной побочной реакции,
- резистентность (низкая эффективность или вообще её отсутствие) при применении ЛС.

Приведём пример обозначения ОНП в литературе в соответствии с общепринятой номенклатурой. *CYP2C9*3* — это однонуклеотидный полиморфизм гена, кодирующего изофермент цитохрома P-450 2C9 (*CYP2C9*), который представляет замену аденилового (А) нуклеотида на тимидиловый (Т) в нуклеотидной последовательности ДНК гена в положении 1075 (поэтому иначе в литературе этот ОНП обозначается *A1075C* гена *CYP2C9*). При этом гены и ОНП принято обозначать курсивом, а название белков (т.е. «продуктов» этих генов) — без курсива. В последнее время ОНП также обозначают по их положению в целом в геноме человека, в данном примере — *rs1057910*. Носительство данного ОНП у пациента приводит к тому, что синтезируется фермент *CYP2C9*, в аминокислотной последовательности которого изолейцин в 359 положении заменен на лейцин, который обладает низкой активностью. Следовательно, метаболизм ЛС-субстратов *CYP2C9* (непрямые антикоагулянты, НПВС, пероральные гипогликемические средства) у этой категории пациентов будет замедлен, а концентрации в плазме крови более высокими по сравнению с пациентами, не несущими данный ОНП, что сопряжено с высоким риском развития неблагоприятных побочных реакций.

ОНП могут существовать у пациентов в следующих видах:

- «дикий» генотип (когда не обнаруживается данного ОНП), который в данном примере обозначается *CYP2C9*1/*1*. У этой категории пациентов активность *CYP2C9* не изменена;
- гетерозиготного носительства ОНП — *CYP2C9*1/*3*. У этой категории пациентов активность *CYP2C9* снижена;
- гомозиготного носительства ОНП — *CYP2C9*3/*3*. У этой категории пациентов активность *CYP2C9* снижена значительно или вообще не выявляется.

ОНП, определяющие генетически обусловленный индивидуальный фармакологический ответ, могут быть в генах, кодирующих белки, которые принимают участие в следующих процессах (рис. 2):

- Фармакокинетика (т.н. «фармакокинетические» полиморфизмы): гены, кодирующие:

- Всасывание
- Распределение
- Биотрансформация
- Выведение
- «Мишени» ЛС (АСЕ I/D)
- Патогенетические пути заболеваний

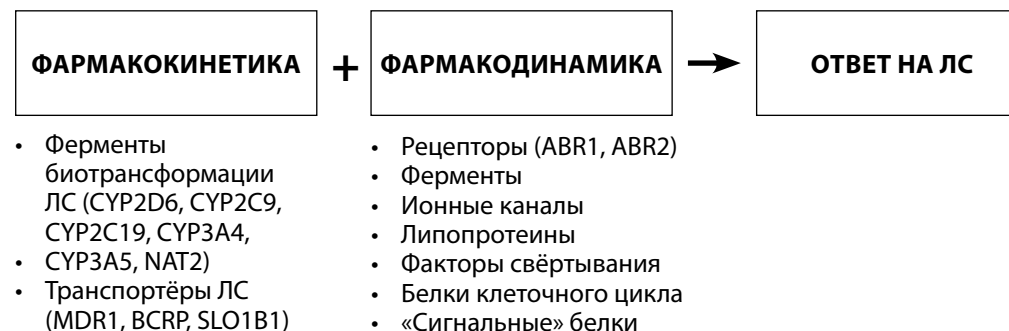


Рис. 2. Гены-кандидаты, полиморфизмы в которых влияют на фармакологический ответ (Roots I. et al., 2003 с дополнениями)

- ферменты биотрансформации (I или II фазы реакций), принимающие участие в метаболизме ЛС;
- транспортёры ЛС (Р-гликопротеин, транспортёры органических анионов, транспортёры органических катионов и т.д.), принимающие участие в процессах всасывания, распределения и выведения.
- Фармакодинамика (т.н. «фармакодинамические» полиморфизмы): гены кодирующие:
 - молекулы-мишени для ЛС (рецепторы, ферменты, ионные каналы и т.д.);
 - белки, сопряжённые с молекулами-мишенями ЛС (G-белки и т.д.) или участвующие в патогенетических путях заболевания, при котором применяется ЛС (например, ген, кодирующий NO-синтазу, — NOS) или неблагоприятной побочной реакции (например, гены главного комплекса гистосовместимости *HLA* и т.д.).

Выявление подобного рода генетических особенностей будет способствовать прогнозированию индивидуального фармакологического ответа (развитие неблагоприятной побочной реакции и/или резистентность к лечению), что возможно путём проведения у пациента фармакогенетического тестирования. Фармакогенетический тест — это выявление конкретных генотипов по однонуклеотидным полиморфизмам (генотипирование пациентов), ассоциированных с изменением фармакологического ответа. В основе таких тестов лежит полимеразная цепная реакция (ПЦР) в разных вариантах. В настоящее время всё чаще используются методы, позволяющие выявлять одновременно несколько тысяч различных однонуклеотидных полиморфизмов (т.н. ДНК-чипы), а в будущем будет возможно идентифицировать вообще все однонуклеотидные полиморфизмы генома человека (полногеномный анализ методом сиквенирования ДНК). При этом в качестве источника ДНК (т.е. генетического материала) для ПЦР

или секвенирования используется или кровь больного, или соскоб буккального эпителия, или даже слюна. Результаты фармакогенетического теста представляют собой идентифицированные генотипы больного по тому или иному однонуклеотидному полиморфизму. Как правило, врач-клинический фармаколог интерпретирует результаты фармакогенетического теста — формулирует рекомендации по выбору ЛС и его режима дозирования для конкретного пациента (рис. 3).

В настоящее время фармакогенетическое тестирование рассматривается как инструмент т.н. персонализированной (персонифицированной) медицины — методологии использования профилактических и лечебных вмешательств (в.ч. и применение ЛС) с учётом индивидуальных особенностей пациентов, выявляемых с помощью оценки различного рода биомаркёров, в т.ч. и молекулярно-генетических (рис. 4, 5).

Фармакогенетическое тестирование разработано для персонализации применения пока небольшого числа ЛС (регламентируется в инструкциях, см. Приложение) и в клинической практике применяется в следующих случаях:

- применение ЛС с большим спектром и значительной выраженностью неблагоприятных побочных реакций, как правило, с узким терапевтическим диапазоном, которое используется длительно (часто пожизненно);

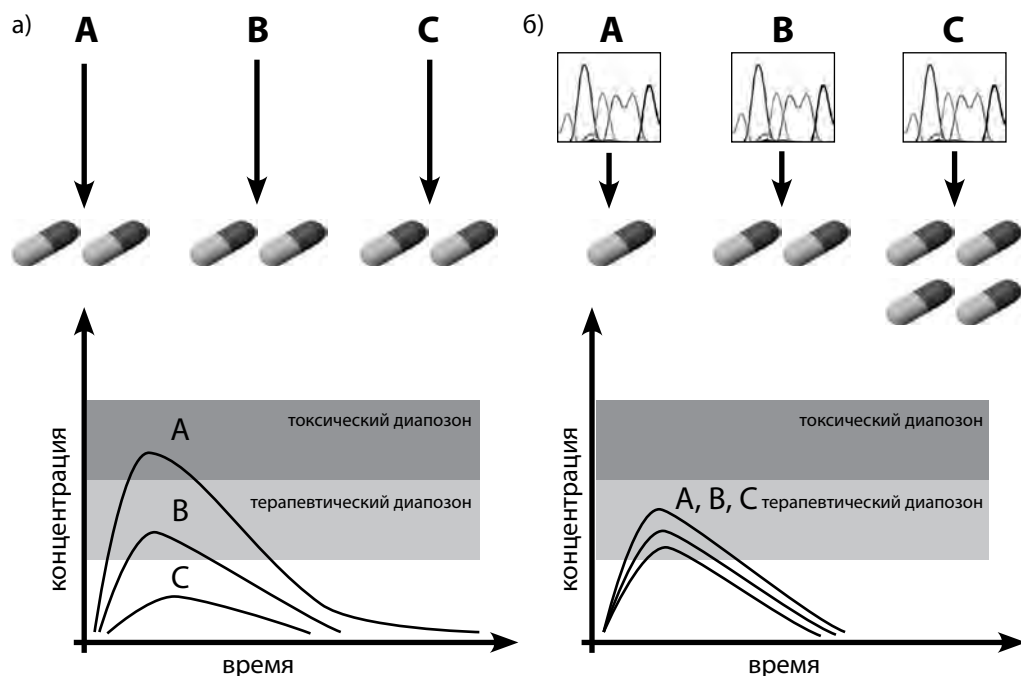


Рис. 3. Принцип персонализации дозирования лекарственных средств на основе результатов фармакогенетического тестирования.

- а) эмпирический подбор дозы. А, В, С — условные обозначения трёх пациентов с различными особенностями метаболизма препаратов;
 б) подбор дозы на основании фармакогенетического тестирования

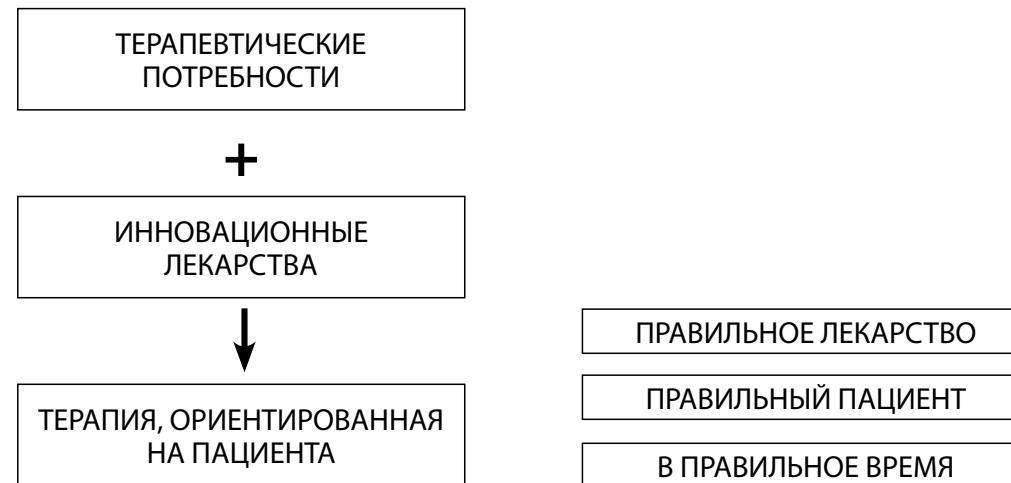


Рис. 4. Принцип персонализированной медицины: значение для индивидуализации фармакотерапии



Рис. 5. Клинико-фармакологические инструменты персонализированной медицины. Примечание: СУР — изоферменты цитохрома Р-450. ЛС — лекарственное средство. ФК/ФД — фармакокинетический/фармакодинамический

- применение ЛС с большим межиндивидуальным разбросом в эффективности;
- у пациентов с высоким риском развития неблагоприятных побочных реакций и/или неэффективности лечения, в т.ч. и с наследственным анамнезом по данным эффектам ЛС.

1.2.2.1. «Фармакокинетические» полиморфизмы генов

ОНП, влияющие на фармакокинетику ЛС, располагаются в генах, кодирующих ферменты биотрансформации (изменения метаболизма ЛС) и транспортеры ЛС (изменение всасывания, распределения и выведения ЛС).

ОНП характерны как для генов, кодирующих ферменты I фазы биотрансформации (изоферменты цитохрома P-450, бутирилхолин эстераза, параоксоназа), так и II фазы биотрансформации (N-ацетил трансфераза, тиопуриметилтрансферазаэпоксид гидролаза). При этом, в зависимости от того к каким последствиям для скорости биотрансформации ЛС приводит носительство (гетерозиготное/гомозиготное) или неносительство («дикий» генотип) однонуклеотидного полиморфизма, пациенты могут быть разделены на следующие группы:

- Распространённые метаболизаторы (*extensive metabolism, EM*) — пациенты с нормальной скоростью биотрансформации определённых ЛС, так как не несут однонуклеотидных полиморфизмов по тому или иному гену, кодирующему фермент биотрансформации, т.е. они имеют «дикий» генотип. Для этих пациентов применяются стандартные (регламентированные инструкцией) режимы дозирования в виде средних доз.
- Медленные метаболизаторы (*poor metabolism, PM*) — пациенты со сниженной скоростью биотрансформации определённых ЛС. Обычно такие пациенты являются гомозиготами или гетерозиготами (*intermedium metabolism, IM*) по однонуклеотидному полиморфизму того или иного гена, кодирующего фермент биотрансформации. У таких пациентов происходит синтез «дефектного» фермента, либо вообще отсутствует соответствующий фермент биотрансформации, в результате чего ферментативная активность снижается (гетерозиготное носительство), или она вообще отсутствует (гомозиготное носительство). Это может приводить к следующим последствиям в зависимости от особенностей биотрансформации ЛС:
 - У медленных метаболизаторов ЛС, которые изначально являются активными соединениями, накапливаются в организме в высоких концентрациях, что приводит к появлению серьёзных неблагоприятных побочных реакций, вплоть до интоксикации. Поэтому для медленных метаболизаторов должен быть осуществлён тщательный подбор дозы ЛС, которая должна быть меньше чем для экстенсивных метаболизаторов. Например, у пациентов гетерозигот и гомозигот по однонуклеотидному полиморфизму *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 «диким» генотипом (*CYP2C9*1/*1*) значения максимальной концентрации, период полувыведения, площадь под фармакокинетической кривой варфарина, и следовательно, чаще отмечается развитие кровотечений. У этой категории пациентов необходимо начинать лечение с дозы варфарина 1,25–2,5 мг/сутки.

- Если ЛС является *пролекарством* (т.е. действует не само ЛС, а его активный метаболит, образующийся из исходного ЛС 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 ЛС, биотрансформация которых не зависит от данного фермента. Например, у пациентов гетерозигот и гомозигот по однонуклеотидному полиморфизму *CYP2C19*2* (генотипы *CYP2C19*1/*2* и *CYP2C19*2/*2*, соответственно) при назначении антиагреганта клопидогрела в средних дозах (нагрузочная 300 мг/сутки и поддерживающая 75 мг/сутки) отмечаются более низкие по сравнению с пациентами с «диким» 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. лечение неэффективно. В этом случае рекомендуют или применять клопидогрел в более высоких дозах (нагрузочная 600 мг/сутки, поддерживающая 150 мг/сутки) или выбрать другой антиагрегант, метаболизирующийся другим изоферментом цитохрома P-450 (тикагрелор или празугрел).
- Сверхактивные или быстрые метаболизаторы (*ultraextensive metabolism, UM*) — пациенты с повышенной скоростью биотрансформации определённых ЛС. К этому приводит носительство:
 - Однонуклеотидного полиморфизма, приводящего к синтезу фермента с высокой активностью. Например, однонуклеотидный полиморфизм *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) отмечаются более низкие концентрации данного ЛС в крови по сравнению с носителями «дикого» генотипа (*CYP2C19*1/*1*), и недостаточной эффективностью эрадикационной антихеликобактерной терапии. В этом случае рекомендовано применять омепразол в максимально допустимой дозе 80 мг/сутки.
 - Дупликаций (удвоений) или даже мультипликаций (умножений) функционально нормальных аллелей (в которых нет никаких однонуклеотидных полиморфизмов). У этой категории пациентов также регистрируют низкие значения концентраций ЛС. Следствие этого — недостаточная для достижения терапевтического эффекта концентрация в крови ЛС, которые изначально являются активными соединениями. Для сверхактивных метаболизаторов доза ЛС должна быть выше, чем для распространённых метаболизаторов — максимально допустимая доза, или необходимо выбирать ЛС, в метаболизме которого не принимает участие данный изофермент. Например, у носителей дупликаций гена *CYP2D6* при применении бета-адреноблокатора метопролола отмечаются более низкие по сравнению с носителями «дикого» генотипа (генотип *CYP2D6*1/*1*) значения концентрации в плазме крови, а следовательно, и низкая антигипертензивная и антиангинальная эффективность у пациентов. В этом случае рекомендуется выбрать другой бета-адреноблокатор (биспролол), в метаболизме которого *CYP2D6* играет меньшее значение. Наоборот, в случае, если ЛС является пролекарством, то у сверхактивных метаболизаторов образуется больше активного

метаболита, что может привести к развитию неблагоприятных побочных реакций из-за высоких значений концентрации активного метаболита в крови, поэтому таким пациентам доза ЛС, являющегося пролекарством, необходима меньшая, чем экстенсивным метаболитаторам, или от таких ЛС необходимо в данном случае вообще отказаться. Например, применение у пациентов с дубликацией гена *CYP2D6* анальгетика трамадола (является пролекарством) в стандартной дозе приводит к высоким значениям концентрации активного метаболита в крови и более высокой частоте и выраженности неблагоприятных побочных реакций в виде тошноты, дыхательных нарушений. В этих случаях рекомендуется начинать применение трамадола с разовой дозы 25 мг, а суточная доза не должна превышать 300 мг/сутки, или выбрать альтернативные обезболивающие (НПВС).

Однонуклеотидные полиморфизмы в генах, кодирующих транспортёры ЛС, также приводят к изменению фармакокинетики, так как транспортёры участвуют в процессах всасывания, распределения и выведения ЛС. Например, транспортёр органических анионов *SLCO1B1* осуществляет «захват» (т.н. инфлюкс) ряда гиполипидемических ЛС из группы статинов из крови. Гетерозиготное, а особенно гомозиготное носительство однонуклеотидного полиморфизма *SLCO1B1*5* приводит к синтезу транспортёра со сниженной активностью, при этом статины хуже захватываются в гепатоцитах, «задерживаются» в системном кровотоке, вызывая неблагоприятные побочные реакции, и, прежде всего миопатию, вплоть до рабдомиолиза (разрушение поперечно-полосатой мускулатуры). Поэтому, для снижения риска поражения поперечно-полосатой мускулатуры, при выявлении гетерозиготного носительства (генотип *SLCO1B1*1/*5*) максимальная доза симвастатина и аторвастатина не должна превышать 40 мг/сутки, а при выявлении гомозиготного носительства (*SLCO1B1*1/*5*) — 20 мг/сутки.

1.2.2.2. «Фармакодинамические» полиморфизмы генов

Однонуклеотидные полиморфизмы в генах, кодирующих молекулы-мишени для ЛС, или белки, сопряжённые с ними, могут изменять фармакодинамику ЛС, без влияния на фармакокинетические процессы.

Например, молекулой-мишенью для непрямых антикоагулянтов (варфарин, аценокумарол, фениндион) является 1 субъединица фермента витамин К эпокси-дредуктазы (*VKORC1*). У носителей генотипа AA по однонуклеотидному полиморфизму G1639A гена *VKORC1* отмечается высокая чувствительность к непрямым антикоагулянтам, поэтому поддерживающая доза варфарина необходима менее 2,5 мг/сутки (средняя поддерживающая доза варфарина — 5 мг/сутки).

Однонуклеотидные полиморфизмы в генах, кодирующих белки, которые связаны с патогенезом неблагоприятных побочных реакций, также могут влиять на фармакодинамику ЛС. Например, у носителей однонуклеотидного полиморфизма G506A гена фактора V свертывания крови F5 (т.н. мутация Лейден) отмечается более выраженное протромботическое действие комбинированных гормональных контрацептивов (за счёт эстрогенного компонента). При гомозиготном носительстве по данному однонуклеотидному полиморфизму риск развития тромботических осложнений (в частности, тромбоэмболии лёгочной 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. Ещё один пример: у носителей однонуклеотидного полиморфизма одного из генов главного комплекса гистосовместимости *HLA-B*5701* (как у гетерозигот, так и у гомозигот) в 50% случаев 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 однонуклеотидного полиморфизма *HLA-B*5701* следует отказаться от применения абакавира.

Изменяют фармакодинамику таргетных противоопухолевых ЛС однонуклеотидные полиморфизмы в генах опухолей (т.н. соматические мутации, возникающие только в генетическом аппарате опухолевых клеток). Например, однонуклеотидные полиморфизмы в гене *KRAS* (кодирует белок, сопряжённый с рецептором к эпидермальному фактору роста) в опухоли ассоциируются с неэффективностью таких дорогостоящих таргетных противоопухолевых ЛС как цитаксимаб или панитумумаб.

1.3. Основные научные подходы в фармакогенетических исследованиях. GWAS — подход будущего

Несколько последних десятилетий мы являемся свидетелями необычайного технологического прорыва, ускорения технологий в области генетики человека, усилившего научный прогресс в картировании генов, вносящих вклад в предрасположенность к проявлению определённых, как позитивных, так и негативных, физиологических особенностей и особенностей метаболизма ЛС.

В настоящее время для изучения генетических аспектов эффективности фармакотерапии используются стратегии поиска ассоциаций. Генетические ассоциативные исследования можно классифицировать на ассоциативные изучения, сосредоточенные на поиске генов-кандидатов, и полногеномные ассоциативные исследования (genome-wide association studies (GWAS)) (рис. 6). Работы, изучающие ассоциацию фенотипа с полиморфными сайтами внутри регионов определённых кандидатных генов (теоретически подобранных на основе знаний о физиологии изучаемого процесса), имеют ограниченную область исследования, тогда как GWAS позволяет изучать целый геном, не ограничиваясь априорной гипотезой, как в исследованиях кандидатных генов [9].

В последние десять лет реализация двух международных проектов: Human Genome Sequencing и International Har Map Project способствовала большому прорыву в оценке значимости и роли аллельных вариантов геномной последовательности в формировании мультифакторных фенотипов (в том числе и фенотипы определённых «метаболитаторов»), основанном на анализе корреляции паттернов генов с мажорными аллельными вариантами (неравновесное сцепление). Это послужило предпосылкой улучшения эффективности отбора (сосредоточение на только необходимой информации), избавлению от избыточного сета маркёров, что, в свою очередь, привело к производству высокопроизводительных платформ генотипирования, в которых сотни тысяч ОНП могут быть одновременно изучены для поиска ассоциации с развитием определённого фенотипа.

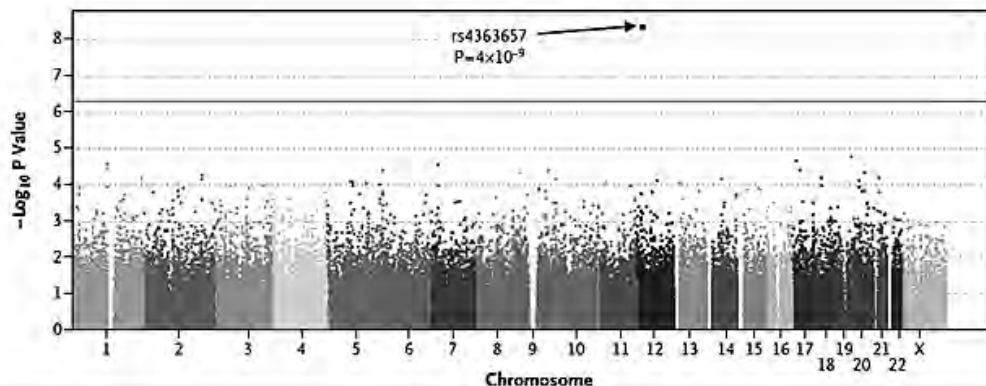


Figure 1. Results of Tests for a Trend in the Association between Myopathy and Each SNP Measured in the Genome-wide Association Study.

P values are shown for each SNP measured among 85 participants with myopathy and 90 matched controls who were taking 80 mg of simvastatin daily. Analyses are based on 316,184 of the 318,237 SNPs (99.4%) on the Sentrix HumanHap300-Duo BeadChip (Illumina). A result above the horizontal red line indicates strong evidence of an association ($P < 5 \times 10^{-7}$).

Рис. 6. Результаты GWAS-анализа — оценка ассоциации с развитием статин-индуцированной миопатии. Достоверная ассоциация найдена для аллеля *5 полиморфизма с.521T>C гена *SLCO1B1*

В последние годы в области генетики человека стали доминировать GWAS, позволяющие с новой, значительно более высокой, скоростью определять возможные новые ассоциации. Например, только в 2007 году, консорциум Wellcome Trust Case Control впервые успешно применил GWAS-технологии для идентификации многочисленных новых локусов генов, сцепленных с определёнными фенотипами для семи важных комплексных заболеваний (The Wellcome Trust Case Control Consortium, 2007). А уже в 2011 году каталог Национального института исследований генома человека (National Human Genome Research Institute (NHGRI)), публикующий GWAS (www.genome.gov/GWASStudies, по состоянию на март 2011), оценил, что доказано приблизительно 1319 сильных ассоциаций для преобладающих генетических вариантов для 221 заболевания и определённых физиологических состояний с достоверным порогом для GWAS ($p \leq 5 \times 10^{-8}$, оценка после нормирования на число независимых мажорных аллельных вариантов среди европеоидов).

Только за несколько последних лет, как GWAS стали доступными в практике научных исследований, понимание этиологии процессов, провоцирующих развитие тех или иных физиологических состояний, поднялось на совершенно новый уровень. Это, несомненно, привело к новому витку внедрения генетических знаний в клиническую практику. Одна из главных причин, с другой стороны, лимитирующих трансляционный потенциал GWAS, то, что проводимые в настоящее время работы базируются на поиске ассоциаций с мажорными аллельными вариантами, которые неизменно оказывают умеренный или небольшой эффект на формирование всего комплекса характеристик (целостный фенотип). Прямое клиническое приложение результатов, полученных в ходе GWAS, допол-

нительно осложняется методическими трудностями определения точных причинных вариантов (характеристика непрямого ассоциативного картирования), несмотря на существование равновесий в изменениях, связанных с увеличением работ на разнообразных популяциях, делающих возможным межэтническое картирование. Появляющиеся работы, исследующие взаимодействия между генетическими факторами риска и окружающей среды, могут, вероятно, помочь сформировать подходы к управлению физиологическими мультифакториальными фенотипами. По всей видимости, со стартом новой эры следующего поколения ассоциативных исследований, поле интересов сдвинет фокус на изучение низкочастотных и редких вариантов, что должно произвести значительный эффект, так как минорные аллельные варианты могут быть более пенетрантными, и их роль может быть более удобна для интерпретации [10].

В настоящее время, широкогеномный обзор мажорных аллельных вариантов сопровождается данными, объясняющими биологию физиологических фенотипов на новом уровне. Прямое клиническое значение внедрения результатов широкогеномных исследований, как и их не прямой трансляционный потенциал — значителен. Особенно хочется подчеркнуть актуальность внедрения результатов GWAS-особенностей метаболизма ЛС в медицинскую практику.

Аспекты, требующие внимания при проведении GWAS:

1. Популяционная стратификация

При GWAS вопрос о популяционной стратификации (неоднородном составе популяций) возникает, если в основе возникновения популяции лежало интенсивное смешивание нескольких различных родовых популяций с различными преобладающими чертами (характеристиками) и различной популяционной частотой распределения SNP. Широко используется подход для оценки наличия популяционной стратификации, основанный на вычислении λ (λ GC) геномного контроля, которая определяется как медиана χ^2 (с одной степенью свободы) ассоциативного статистического пересечения SNPs, разделённая на теоретическую медиану в случае недействительного распределения. Значения λ GC~1 отражают отсутствие стратификации, тогда как λ GC>1, говорят о стратификации или других популяционных аномалиях, таких как нетрадиционная структура семей, близкородственные связи или другие отклонения. Для коррекции стратификации используются некоторые методы, по которым делают вывод о генетическом происхождении, такие как главный компонентный анализ или структурная ассоциация.

2. Репликация получаемых результатов

Важно при GWAS следить за воспроизводимостью получаемых результатов: часто достоверные результаты, полученные на образцах в ходе одного GWAS, не повторяются в других аналогичных независимых исследованиях. Для оценки воспроизводимости результатов используют следующий подход: разделяют образцы на когорты, одну когорту образцов используют в качестве анализируемой, другую — в качестве контрольной. Если результаты, полученные по двум когортам, согласуются, то говорят о воспроизводимости данных. Вероятно, результаты могут не воспроизводиться из-за ложноположительных результатов в наборе анализируемых данных, маленьком объёме образцов в наборе данных, выбранных

в качестве контроля, или других фальсифицирующих факторов, таких как популяционная стратификация. Если результаты не воспроизводятся, необходимо проводить контроль всех составляющих.

Другой путь подтверждения результатов ассоциативных исследований — сравнение с результатами, полученными ранее при исследовании ассоциаций на уровне кандидатных генов или при других GWAS. Если в ходе исследования встречаются ОНП, не анализируемые ранее, предлагается сравнивать результаты по ним с данными International Har Map project (www.harmp.org).

3. Размер анализируемых данных

Маленькая выборка анализируемых данных может как приводить к ложным результатам, так и скрывать возможные достоверные отличия.

Тысячи GWAS исследований публикуются различными научными группами в течение года. Национальный Институт Исследования человеческого генома в США собирает информацию о GWAS из разных публикаций в одну общую базу данных, которая доступна всем по адресу <http://www.genome.gov/gwastudies/>.

11. *Середин С.Б.* Лекции по фармакогенетике // М: Медицинское информационное агентство. 2004—303 с.

12. http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/home.shtml.

13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/mimstats.html>.

14. <http://passel.unl.edu/pages/informationmodule.php?idinformationmodule=956592171&topicorder=7&maxto=13>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Lander E.S., Linton L.M., Birren B., Nusbaum C., Zody M.C., Baldwin J. et al.* Initial sequencing and analysis of the human genome // *Nature*. 2001; 409(6822): 860–921.

2. *Баранов В.С.* Генетический паспорт—основа индивидуальной и предиктивной медицины. 2009: 528 с.

3. *Jonathan R. Hart, Martin D. Johnson, Jacqueline K. Barton.* Single-nucleotide polymorphism discovery by targeted DNA photocleavage // *PNAS*. 2004; 39(101): 14040–4.

4. *Kehrer-Sawatzki H., Cooper D.N.* Sequencing the Human Genome: Novel Insights into its Structure and Function // *Nature*. 2008; 429: 365–8.

5. *Sachidanandam R., Weissman D. et al.* A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms // *Nature*. 2001; 409(6822): 928–33.

6. *Gardner R.S., Wahba A.J., Basilio C., Miller R.S., Lengyel P., Speyer J.F.* Synthetic polynucleotides and the amino acid code // *VII Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1962; 48(12): 2087–94.

7. *Gilbert W.* Why genes in pieces? // *Nature*. 1978; 271(5645): 501.

8. *Kotsopoulos J., Tworoger S.S., De Vivo I., Hankinson S.E., Hunter D.J., Willett W.C. et al.* +331G/A variant in the progesterone receptor gene, postmenopausal hormone use and risk of breast cancer // *Int. J. Cancer*. 2009; 125(7): 1685–91.

9. *Manolio T.A., Guttmacher, Alan E., Manolio, Teri A.* Genomewide association studies and assessment of the risk of disease // *N. Engl. J. Med.* Vol. 363 (2), 2010: 166–76.

10. *Clarke G.M., Anderson C.A., Pettersson F.H., Cardon L.R., Morris A.P., Zondervan K.T.* Basic statistical analysis in genetic case-control studies // *Nat. Protoc.* 2011; 6 (2): 121–33.

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ В ПСИХИАТРИИ

2.1. Фармакогенетика в исторической перспективе

История фармакогенетики как области науки о влиянии генетических факторов на действие лекарственных средств к настоящему времени уже нашла достаточно подробное отражение в ряде работ [1–3]. В этом разделе, наряду с кратким описанием основных этапов её возникновения и становления, основное внимание уделяется рассмотрению развития фармакогенетических подходов в психиатрии.

Не вызывает сомнения тот факт, что в медицине каждый случай индивидуален. Врачи всех времён обращали внимание на необъяснимую разницу в ответе пациентов на, казалось бы, одинаковую лекарственную терапию. Ещё в 510 году до нашей эры Пифагор обнаружил, что у средиземноморского населения по причине длительного употребления бобов фава развиваются признаки лизиса эритроцитов (вероятно, это была желтуха). На этом основании им было высказано предположение о вероятной связи, используя современную терминологию, клинических проявлений с наследственно обусловленными факторами. Позднее было доказано, что всему причиной — дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы, который приводит к лизису эритроцитов при поедании бобов именно этого вида (обозначается термином «фавизм», характерно для отдельных средиземноморских популяций). Приведённый исторический факт принято считать одним из первых случаев, когда была установлена связь между наследственно обусловленными особенностями организма и ответом на вводимое вещество (хотя в конкретном случае это было не лекарство) [4].

Однако шаги, которые привели к возникновению фармакогенетики в том виде, в котором она известна сейчас, были предприняты практически только через две с половиной тысячи лет после открытий Пифагора. В начале 20-го столетия британский врач Арчибальд Гаррод (Archibald Garrod) изучал порфирию и алкаптонурию у пациентов, принимающих препарат сульфонал. Учёный пришёл к интересным выводам о наследственной предрасположенности к развитию алкаптонурии, что было обозначено им как «биохимическая индивидуальность» [5]. Обобщённые результаты научной деятельности А. Garrod нашли отражение в его трудах: «The inborn errors of metabolism» («Врождённые ошибки метаболизма») [6], «The inborn factors of disease» («Врождённые факторы заболеваний») [7]. Последняя книга вышла в начале 30-х годов 20-го века, в то же самое время концепцию «индивидуальности» активно изучали и с других сторон. Так, известны работы A.L. Fox et al. (1932) и L.H. Snyder et al. (1932) по изучению невозможности почувствовать вкус химического вещества (фенилтиокарбамида) у некоторых людей с точки зрения генетических факторов. В результате было выявлено, что наследуется эта потеря вкуса по аутосомно-рецессивному типу [8, 9]. Хотя данное исследование не является фармакогенетическим в современном понимании этого слова, оно считается одним из таковых, потому что посвящено изучению общего генетического полиморфизма [1].

В последующие годы диапазон научных изысканий в этой области расширялся за счёт изучения генетических особенностей отдельных состояний — например,

генетика порфирии [10], или генетически детерминированная активность атропин-эстеразы у кроликов [11]. Во время Второй мировой войны было показано, что антималярийный препарат примахин вызывает гемолиз у американских солдат при условии их африканского происхождения. Данный феномен связан с дефицитом глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы, но это доказали позднее [2, 12].

2.2. Становление фармакогенетики как науки

Середина 20-го века ознаменовалась окончанием предварительного (эмпирического) и началом нового этапа в развитии фармакогенетики — в этот период она была признана самостоятельной научной дисциплиной. В 1957 году А. Motulsky обобщил все доступные на тот момент данные проведённых генетических исследований лекарственных препаратов [13], в 1959 году F. Vogel ввёл термин «фармакогенетика» [14]. Наконец, в 1962 году W. Kalow была опубликована первая книга по фармакогенетике [15], а в 1967 в Нью-Йорке состоялась первая конференция, посвящённая этой области науки [1]. Именно с того времени фармакогенетические исследования стали проводиться намного активнее.

Наиболее существенной вехой в изучении фармакогенетических показателей при лечении психических расстройств стало открытие полиморфизма гена фермента цитохрома P450, а именно 2D6 — *CYP2D6*, метаболизирующего, как известно, большинство психотропных препаратов. Влияние отмеченного полиморфизма на активность фермента было открыто независимо двумя учёными в конце 70-х годов прошлого века [16, 17]. Не будет преувеличением признать, что *CYP2D6* — является к настоящему времени наиболее изученным ферментом с точки зрения фармакогенетики, поскольку обнаружено его участие в метаболизме препаратов самых различных классов. В частности, влияние генетически детерминированного типа метаболизма *CYP2D6* на фармакокинетику психотропных препаратов активно изучалось с 80-х годов (хотя имеются и более ранние публикации по фармакогенетике в психиатрии [18, 19]). Так, одними из первых были опубликованы исследования галоперидола [20], имипрамина [21], клозапина [22]. Поскольку, как уже было сказано выше, фермент *CYP2D6* задействован в метаболизме большинства антипсихотиков, антидепрессантов и некоторых других групп психотропных препаратов, то закономерно, что полиморфизмы гена *CYP2D6* занимали и занимают важное место в психиатрических фармакогенетических исследованиях.

2.3. Современный этап развития психофармакогенетики

В 90-е годы прошлого столетия активно изучалось влияние мультиаллельного генетического полиморфизма гена *CYP2D6* на тип метаболизма («ультрабыстрый», «быстрый», «промежуточный», «медленный»), концентрацию препаратов в крови, позднее — их эффективность и безопасность [23–27]. Приблизительно с конца 90-х годов в круг интереса исследователей входило получение данных о характере влияния генетических полиморфизмов на фармакодинамику препарата. Как известно, основной мишенью типичных антипсихотиков являются рецепторы дофамина 2 типа (D2). Уже самые первые работы выявили, что наличие мутаций генов, кодирующих рецепторы дофамина, влияет на аффинность препарата к молекулам-мишеням и посредством этого существенно

изменяет механизм действия [28–30]. Таким образом, было положено начало изучению сразу нескольких генов в аспекте действия и переносимости психотропного препарата (что параллельно происходило в других медицинских специальностях).

Примерно в то же время впервые прозвучал термин «фармакогеномика» (1997), впоследствии заменивший понятие «фармакогенетика» как более соответствующий современной науке — данный подход подразумевал учёт нескольких полиморфизмов разных генов-кандидатов, связанных с фармакокинетикой и фармакодинамикой препарата [31]. Начиная с 2000-х, этот подход применялся ко всем классам психотропных препаратов. Подробнее фармакогенетические исследования антипсихотиков, антидепрессантов и нормотимиков будут рассмотрены в соответствующих разделах.

По мере накопления данных о влиянии тех или иных генов-кандидатов на эффективность и безопасность психотропных препаратов были предприняты попытки стандартизации фармакогенетических тестов. Значительным шагом в этом отношении является утверждение FDA (Food and Drug Administration) руководства для внедрения фармакогенетических данных в алгоритм подбора препаратов [32]. Это послужило стандартом разработки фармакогенетических алгоритмов. Наиболее известным алгоритмом подбора психотропных препаратов является тест-система AmpliChip P450 test (Roche Molecular Systems, Inc.), разработанная в 2004 году группой учёных во главе с J. de Leon [33–35]. Алгоритм учитывал гены, кодирующие ферменты цитохрома P450, не только ранее упомянутый CYP2D6. На основе расширенного генетического теста пациент получал рекомендации, какой психотропный препарат (как правило, тест применялся для подбора антипсихотиков) будет наиболее эффективен и безопасен при имеющемся у пациента типе метаболизма. При этом, несмотря на успешное применение на ранних этапах, в последнее время результаты тестирования при помощи AmpliChip P450 не считаются достаточными для прогнозирования эффективности препарата. Вероятно, это в том числе связано с отсутствием учёта генов фармакодинамических факторов [36, 37].

Из других алгоритмов, в разное время внедрявшихся в практику, можно назвать The Luminex Tag-It Mutation Detection Kit (не была одобрена FDA, поэтому применялась в научных целях для генотипирования генов CYP) [35], “PhizioType” [38], “PGxPredict: Clozapine test” [39] и “LGC clozapine response test” [40]. Но данные тест-системы не были одобрены регулирующими инстанциями для применения в рутинной клинической практике.

В последние 4 года активно разрабатывается и внедряется алгоритм для подбора антидепрессантов и антипсихотиков GeneSight. Данная тест-система включает в себя интерпретацию комплексного генетического тестирования пациента по полиморфизмам нескольких генов, связанных как с фармакокинетикой, так и с фармакодинамикой психотропных препаратов. Большинство работ, проведённых с использованием алгоритма, посвящены подбору антидепрессантов, и поэтому учитывали биомаркёры, показавшие значимую ассоциацию с эффективностью и безопасностью именно этой группы препаратов [41–43]. GeneSight обладает очень удобным интерфейсом интерпретации: для каждого пациента, согласно результатам тестирования, он создаёт три группы препаратов — «Применять без предостережений», «Применять с осторожностью», «Применять

с частым мониторингом состояния», — в которые наглядно распределяет антидепрессанты и антипсихотики. Более того, программа даёт комментарии, по какой причине тот или иной препарат отнесён в соответствующую группу и чего именно стоит опасаться, если принято решение о назначении лекарственного средства. Таким образом, алгоритм в настоящее время считается перспективным и многообещающим (подробнее об экономической оценке применения GeneSight — см. соответствующую главу). Но пока он не одобрен для внедрения в клиническую практику повсеместно, хотя успешно применяется в США. Стоит учесть, что большинство исследований, на результаты которых опирается расчётный алгоритм GeneSight, проведены на популяции белых американцев (европеоидов), поэтому в будущем могут возникнуть трудности при трансляции использования алгоритма на других этнических группах: как минимум, это потребует расширенных популяционных исследований и клинических испытаний на территории потенциального рынка внедрения.

Наиболее популярным подходом на данный момент остаётся фармакогенетическое тестирование единичных полиморфизмов, показавших наиболее высокий уровень доказательности в многоцентровых исследованиях и значимо ассоциированных с эффективностью и безопасностью психотропных препаратов. Но таких маркёров немного, а среди них нет пока ни одного, который был бы рекомендован для рутинного использования при назначении определённых препаратов. За последние 15 лет были проведены несколько крупных многоцентровых фармакогенетических исследований, включавших GWAS-анализ: STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) [44], MARS (Munich Antidepressant Response Signature) [45], CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) [46], GENDEP (Genome-Based Therapeutic Drugs for Depression) [47]. Результаты данных работ достаточно противоречивы: несмотря на то, что отдельные публикации подтверждают наличие влияния полиморфизмов генов на фармакокинетiku, эффективность и безопасность психотропных средств, надёжные биомаркёры выделены не были. Это хорошо показывает мета-анализ, проведённый сравнительно недавно по результатам исследований STAR*D, MARS и GENDEP: авторы заключают, что значимых генетических предикторов исхода лечения антидепрессантами выявлено не было, хотя и отмечено существенное влияние некоторых полиморфизмов на индивидуальный ответ на терапию [48].

Несмотря на то что абсолютно чувствительного и специфического маркёра для психотропных препаратов пока не найдено, существуют клинические рекомендации по подбору терапии определёнными препаратами с учётом результатов фармакогенетического тестирования. Так, в 2013 году вышло в свет руководство J.K. Hicks et al. по подбору дозы трициклических антидепрессантов на основании носительства определённых аллелей CYP2D6 и CYP2C19 [49]. В том же году опубликовано руководство по назначению карбамазепина в зависимости от наличия у пациента аллеля HLA-B*1502 (многочисленные исследования показали, что данный аллель увеличивает риск развития кожных реакций гиперчувствительности — синдрома Стивенса–Джонса, токсического эпидермального некролиза) [50]. Кроме того, информация о влиянии генетических факторов на безопасность и эффективность некоторых препаратов (в том числе психотропных) в настоящее время доступна на официальном сайте FDA [51], а также в инструкциях

по применению лекарственных средств. Но всё же, это носит рекомендательный характер и не является пока общепринятым.

В настоящее время фармакогенетика психотропных средств бурно развивается, цель учёных по всему миру — выявить значимые генетические маркёры для внедрения их учёта в рутинную клиническую практику.

В заключительной части этого раздела представляется целесообразным привести адаптированные данные литературы, ознакомление с которыми позволит читателю ещё раз уточнить для себя этапы становления фармакогенетики как науки (см. табл. 1).

Таблица 1

Основные исторические этапы развития фармакогенетики как науки (адаптировано по Pirmohammed M. (2011) [3])

Год	Событие
510 до н.э.	Пифагор описал «фавизм» — гемолиз у определённых средиземноморских народов при употреблении в пищу бобов фава, связанный с дефицитом глюкозо-6-фосфатде гидрогеназы [4]
1866	Мендель открыл основные законы наследования генов [52]
1906	Опубликована работа «Врождённые ошибки метаболизма» (Garrod A., 1906) [6]
1932	Описание семейных случаев гемолитической анемии при применении при-махина (Snyder L.H., 1932) [9]
1952	Описание семейного случая акаталаземии [53]
1956	Открытие наследственно обусловленного дефицита глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы в эритроцитах [54]
1957	Издана первая обобщающая работа по генетически обусловленным лекарственным феноменам (Motulsky A.G., 1957) [13]
1959	Введён термин «фармакогенетика», означающий «изучение клинически значимых наследственных особенностей ответа на лекарственные препараты» (Vogel F., 1959) [14]
1960	Выявлено, что вариабельность концентрации изониазида в плазме крови обусловлена различной скоростью его ацетилирования [55]
1962	Опубликована книга «Фармакогенетика — наследственность и ответ на лекарственные средства» (Kalow W., 1962) [15]
1969	Определено, что частоты «медленных» ацетилаторов среди европеоидов и монголоидов различаются (Evans D.A., 1969) [56]

Год	Событие
1977	Установлено, что фенотип «медленного метаболизма» дебризохина связан с полиморфизмом гена <i>CYP2D6</i> (Mahgoub A., 1977) [57]
1979	Описан фенотип «медленный метаболизатор» фермента <i>CYP2D6</i> (Eichelbaum M., 1979) [17]
1980	Описан наследственный дефицит тиопуринометилтрансферазы, связанный с токсическим действием 6-меркаптопурина [58]
1988	Описаны аллельные варианты гена <i>CYP2D6</i> и их влияние на скорость метаболизма дебризохина [59]
1997	Введён в употребление термин «фармакогеномика» [31]
1998	Появление термина «Персонализированная медицина», в свет вышла одноимённая монография [60]
2000	Национальный институт здоровья США (National Institute of Health — NIH) объявил о создании Научной сети по изучению фармакогенетики (Pharmacogenetics Research Network) [3]
Начало 2000-х	Разработка и внедрение в клиническую практику фармакогенетических тестов для выбора ЛС и их режимов дозирования
2003	Завершение проекта «Геном человека» (полная расшифровка ДНК) [61]
2004	FDA одобрено применение первого алгоритма фармакогенетического тестирования психотропных препаратов AmpliChip P450 [35]
2005	Совет международных организаций медицинских наук (Council for International Organizations of Medical Sciences — CIOMS) издал руководство «Фармакогенетика: предстоящее улучшение применения лекарственных средств» [62]
2007	FDA утверждено руководство для фармацевтической отрасли по разработке и исследованиям фармакогенетических тестов [63]
2007	Проведён расширенный полногеномный ассоциативный анализ (GWAS), 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 [64]
2010	Проект «1000 геномов», на основе которого установлено до 95% встречаемых в различных популяциях полиморфизмов, мутаций, структурных изменений ДНК, многие из которых ранее описаны не были [65]

2.4. Персонализированная психофармакотерапия в России — прошлое и настоящее

В нашей стране фармакогенетические исследования психотропных препаратов стали проводиться практически одновременно с появлением аналогичных работ за рубежом. В 1973 году на базе 2-го МОЛГМИ им. Н. И. Пирогова была создана лаборатория фармакологической генетики, в которой начали проводить исследования по фармакогенетике психотропных препаратов. С 1986 года данная лаборатория существует в составе НИИ Фармакологии им. В. В. Закусова РАМН [66]. К 1979 году под руководством академика А. В. Вальдмана разработаны положения об индивидуальных реакциях на бромдигидрохлорфенил бензодиазепин и мезокарб; кроме того, активно развивалось изучение эффектов психотропных средств на эмоциональную сферу пациентов [67, 68]. Дальнейшие разработки в области психофармакогенетики привели к пониманию ангиогенеза на уровне ГАМК-А-бензодиазепинового рецепторного комплекса; эти данные позволили учёным во главе с акад. РАМН С. Б. Середениным разработать новый противотревожный препарат — афобазол [68, 69].

Помимо научной группы НИИ Фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, фармакогенетикой психотропных препаратов активно занимаются исследователи из разных городов России. В качестве наиболее ярких примеров можно привести многочисленные работы по персонализации терапии противоэпилептическими препаратами [70–80], антипсихотиками [81–90], антидепрессантами [91–96].

Достаточно много работ посвящено проблеме антипсихотик-индуцированных экстрапирамидных побочных эффектов (материалом в основном послужили пациенты, проживающие в Сибирском регионе) [81–90]. Показано, что с развитием поздней дискинезии (осложнение длительной терапии антипсихотиками) были ассоциированы полиморфизмы генов *DRD3* (рецептор дофамина 3 типа), *5HTR2C* (рецептор серотонина 2С) и *CYP1A2*. Работа, выполненная на популяции русских и татар, проживающих в республике Башкортостан, выявила высокий риск экстрапирамидных нарушений при приёме галоперидола у носителей следующих генотипов: *RGS2*T/*T* (*rs2746073*), *RGS2*C/*C* (*rs4606*), *RGS2*A/*A* (*rs2746071*); *RGS2* — ген, кодирующий регулятор сигнальной активности G-протеина 2. Данные для генов *GRIN2A* и *GRIN2B* (кодируют А и В субъединицы NMDA-рецептора глутамата) пока противоречивы: указано, что их полиморфизмы ассоциированы с риском развития параноидной шизофрении у татар, но значимых корреляций с эффективностью и безопасностью антипсихотиков не получено, в том числе для этнических русских [85, 89]. Фармакогенетические исследования антидепрессантов подтвердили влияние полиморфизмов генов *CYP2D6* и *MDR1* на фармакокинетику и эффективность препаратов [91–95]. Кроме того, недавно опубликованы положительные результаты проспективного исследования влияния носительства полиморфизмов генов транспортёров дофамина и серотонина (*SLC6A3* и *SLC6A4*) на эффективность антидепрессантов [96].

Таким образом, подвергнутый анализу фактический материал даёт основание считать, что генотипирование с годами становится доступнее для клиницистов, а это, в свою очередь, даёт основание для надежды об увеличении количества и качества проводимых в России фармакогенетических исследований психотропных препаратов. При этом наиболее важным представляется использование

в перспективе многоцентрового подхода, если принять во внимание территориально-этнические особенности: только комплексные исследования позволят найти клинически значимые для различных этносов биомаркёры и внедрить их в практику. Именно создание коллабораций научных центров и учреждений практического здравоохранения, как показывает мировой опыт, способно повысить достоверность получаемых результатов, многократно увеличить выборку и в режиме «реального времени» установить наличие (отсутствие) межэтнических различий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Герасимова К.В., Сычев Д.А. Клиническая фармакогенетика: исторический очерк / Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2012; 3: 87–94.
2. Kalow W. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: origin, status, and the hope for personalized medicine // *Pharmacogenomics J.* 2006; 6(3): 162–5.
3. Pirmohamed M. Pharmacogenetics: past, present and future // *Drug. Discov. Today.* 2011; 16(19–20): 852–61.
4. Nebert D.W. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: why is this relevant to the clinical geneticist? // *Clin. Genet.* 1999; 56(4): 247–58.
5. Garrod A.E. The incidence of alkaptonuria: a study in chemical individuality. 1902 // *Mol. Med.* 1996; 2(3): 274–82.
6. Garrod A.E. The inborn errors of metabolism // Oxford Univ. Press, London, UK. 1909.
7. Garrod A.E. The inborn factors of disease // Oxford Univ. Press, London, UK. 1931: 1–160.
8. Fox A.L. The relationship between chemical constitution and taste // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1932; 18(1): 115–20.
9. Snyder L.H. Studies in human inheritance IX. The inheritance of taste deficiency in man // *Ohio. J. Sci.* 1932; 32: 436–68.
10. Waldenstrom J. Studien uber Porphyrie // *Acta. Med. Scand.* 1937; 82: 254–8.
11. Sawin P.B., Glick D. Atropinesterase, a Genetically Determined Enzyme in the Rabbit // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1943; 29(2): 55–9.
12. Brewer G.J. Comment on «Study of glucose-6-phosphate dehydrogenase: history and molecular biology» by Ernest Beutler // *Am. J. Hematol.* 1993; 42: 53–8.
13. Motulsky A.G. Drug reactions enzymes, and biochemical genetics // *J. Am. Med. Assoc.* 1957; 165(7): 835–7.
14. Vogel F. Moderne Probleme der Humangenetik // *Ergeb. Inn. Med. Kinderheilkd.* 1959; 12: 52–125.
15. Kalow W. Pharmacogenetics: Heredity and the Response to Drugs // W.B. Saunders, Philadelphia, PA: London. 1962.
16. Smith R.L. Polymorphism in drug metabolism-implications for drug toxicity // *Arch. Toxicol. Suppl.* 1986; 9: 138–46.
17. Eichelbaum M., Spannbrucker N., Steincke B., Dengler H.J. Defective N-oxidation of sparteine in man: a new pharmacogenetic defect // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1979; 16(3): 183–7.

18. *Diukov V.A.* Pharmacogenetic research in clinical psychiatry // *Zh. Nevropatol. Psikiatr. Im. S.S. Korsakova.* 1976; 76(4): 597–604.
19. *Castellano C., Eleftheriou B.E., Bailey D.W., Oliverio A.* Chlorpromazine and avoidance: a genetic analysis // *Psychopharmacologia.* 1974; 34(4): 309–16.
20. *Tyndale R.F., Kalow W., Inaba T.* Oxidation of reduced haloperidol to haloperidol: involvement of human P450IID6 (sparteine/debrisoquine monooxygenase) // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1991; 31(6): 655–60.
21. *Brosen K., Zeugin T., Meyer U.A.* Role of P450IID6, the target of the sparteine-debrisoquin oxidation polymorphism, in the metabolism of imipramine // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1991; 49(6): 609–17.
22. *Fischer V., Vogels B., Maurer G., Tynes R.E.* The antipsychotic clozapine is metabolized by the polymorphic human microsomal and recombinant cytochrome P450 2D6 // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1992; 260(3): 1355–60.
23. *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 // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1999; 65(3): 291–4.
24. *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 // *Psychiatr. Genet.* 1999; 9(3): 145–8.
25. *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 // *Am. J. Psychiatry.* 1998; 155(9): 1278–80.
26. *Jerling M., Merlé Y., Mentré 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 // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1994; 38(5): 453–62.
27. *Hamelin B.A., Dorson P.G., Pabis D., Still D., Bouchard R.H., Pourcher E. et al.* CYP2D6 mutations and therapeutic outcome in schizophrenic patients // *Pharmacotherapy.* 1999; 19(9): 1057–63.
28. *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): 17–23.
29. *Arranz M.J., Li T., Munro J., Liu X., Murray R., Collier D.A. et al.* Lack of association between a polymorphism in the promoter region of the dopamine-2 receptor gene and clozapine response // *Pharmacogenetics.* 1998; 8(6): 481–4.
30. *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.
31. *Marshall A.* Genset-Abbott deal heralds pharmacogenomics era // *Nat Biotechnol.* 1997; 15(9): 829–30.
32. *Savage D.R.* US Food and Drug Administration. FDA guidance on pharmacogenomics data submission // *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2003; 2(12): 937–8.
33. *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 // *J. Clin. Psychiatry.* 2005; 66(1): 15–27.
34. *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.
35. *De Leon J.* AmpliChip CYP450 test: personalized medicine has arrived in psychiatry // *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2006; 6(3): 277–86.
36. *Pouget J.G., Müller D.J.* Pharmacogenetics of antipsychotic treatment in schizophrenia // *Methods. Mol. Biol.* 2014; 1175: 557–87.
37. *Müller D.J., Brandl E.J., Hwang R., Tiwari A.K., Sturgess J.E., Zai C.C. et al.* 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 // *Genet. Test. Mol. Biomarkers.* 2012; 16(8): 897–903.
38. *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 // *Mol. Psychiatry.* 2007; 12(5): 474–82.
39. *Malhotra A.K., Athanasiou M., Reed C.R.* Discovery of genetic markers associated with clozapine induced agranulocytosis // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2005; 138: 22
40. *Arranz M.J., Munro J., Birkett J., Bolonna A., Mancama D., Sodhi M. et al.* Pharmacogenetic prediction of clozapine response // *Lancet.* 2000; 355(9215): 1615–6
41. *Winner J., Allen J.D., Altar C.A., Spahic-Mihajlovic A.* Psychiatric pharmacogenomics predicts health resource utilization of outpatients with anxiety and depression // *Transl. Psychiatry.* 2013; 3: 242.
42. *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 J.* 2015; doi: 10.1038/tpj.2014.85.
43. *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 // *Discov. Med.* 2013; 16(89): 219–27.
44. *Rush A.J., Fava M., Wisniewski S.R., Lavori P.W., Trivedi M.H., Sackeim H.A. et al.* STAR*D Investigators Group. Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D): rationale and design // *Control. Clin. Trials.* 2004; 25(1): 119–42.
45. *Probst-Schendzielorz K., Scholl C., Efmkina O., Ersfeld E., Viviani R., Serretti A. et al.* CHL1, ITGB3 and SLC6A4 gene expression and antidepressant drug response: results from the Munich Antidepressant Response Signature (MARS) study // *Pharmacogenomics.* 2015; 6:1–13.
46. *Alkelai A., Greenbaum L., Rigbi A., Kanyas K., Lerer B.* Genome-wide association study of antipsychotic-induced parkinsonism severity among schizophrenia patients // *Psychopharmacology (Berl).* 2009; 206(3): 491–9.
47. *Hodgson K., Uher R., Crawford A.A., Lewis G., O'Donovan M.C., Keers R. et al.* Genetic predictors of antidepressant side effects: a grouped candidate gene approach in the Genome-Based Therapeutic Drugs for Depression (GENDEP) study // *J. Psychopharmacol.* 2014; 28(2): 142–50.
48. *GENDEP Investigators; MARS Investigators; STAR*D Investigators.* Common genetic variation and antidepressant efficacy in major depressive disorder: a meta-

analysis of three genome-wide pharmacogenetic studies // *Am. J. Psychiatry*. 2013; 170(2): 207–17.

49. Hicks J.K., Swen J.J., Thorn C.F., Sangkuhl K., Kharasch E.D., Ellingrod V.L. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2013; 93(5): 402–8.

50. Leckband S.G., Kelsoe J.R., Dunnenberger H.M., George A.L. Jr., Tran E., Berger R. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for HLA-B genotype and carbamazepine dosing // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2013; 94(3): 324–8.

51. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling. <http://www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/ucm083378.htm>

52. Mendel G. Gregor Mendel's letters to Carl Nägeli, 1866–1873 // *Genetics*. 1950; 35(52): 1–29.

53. Takahara S. Progressive oral gangrene probably due to lack of catalase in the blood (acatalasaemia); report of nine cases // *Lancet*. 1952; 2(6745): 1101–4.

54. Alving A.S., Carson P.E., Flanagan C.L., Ickes C.E. Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes // *Science*. 1956; 124(3220): 484–5.

55. Evans D.A., Manley K.A., McKusick V.A. Genetic control of isoniazid metabolism in man // *Br. Med. J.* 1960; 2(5197): 485–91.

56. Evans D.A. An improved and simplified method of detecting the acetylator phenotype // *J. Med. Genet.* 1969; 6(4): 405–7.

57. Mahgoub A., Idle J.R., Dring L.G., Lancaster R., Smith R.L. Polymorphic hydroxylation of Debrisoquine in man // *Lancet*. 1977; 2(8038): 584–6.

58. Weinshilboum R.M., Sladek S.L. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity // *Am. J. Hum Genet.* 1980; 32(5): 651–62.

59. Gonzalez F.J., Skoda R.C., Kimura S., Umeno M., Zanger U.M., Nebert D.W. et al. Characterization of the common genetic defect in humans deficient in debrisoquine metabolism // *Nature*. 1988; 331(6155): 442–6.

60. Jain R.R. Personalized Medicine, Decision Resources Inc. Waltham, MA, USA, 1998.

61. Venter J.C., Adams M.D., Myers E.W., Li P.W., Mural R.J., Sutton G.G. et al. The sequence of the human genome // *Science*. 2001; 291(5507): 1304–51.

62. Council for International Organizations of Medical Sciences—CIOMS-Pharmacogenetics towards improving treatment with medicines. 2005.

63. Guidance on Pharmacogenetic Tests and Genetic Tests for Heritable Markers. Document issued on: June 19, 2007. URL: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm077862.htm>

64. Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3000 shared controls // *Nature*. 2007; 447(7145): 661–78.

65. Abecasis G.R., Altshuler D., Auton A., Brooks L.D., Durbin R.M., Gibbs R.A. et al. A map of human genome variation from population-scale sequencing. 1000 Genomes Project Consortium // *Nature*. 2010; 467(7319): 1061–73.

66. Кукес В.Г., Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В. История развития фармакогенетики // *Клиническая фармакогенетика. Геотар-Медиа*. 2007.—248 с.

67. Вальдман А.В., Звартау Э.Э., Козловская М.М., Вальдман А.В. Психофармакология эмоций // М., 1976—328 с.

68. Seredenin S., Blednov Y. Pharmacogenetic approach to search for new selective anxiolytic design // *Phys. Chem. Biol. Med.* 1993. 1: 53–60.

69. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике // М.: МИА, 2004—302 с.

70. Шнайдер Н.А., Пилюгина М.С., Дмитренко Д.В., Шаповалова Е.А., Литвяков Н.В., Денисов Е.В. Случай аггравации эпилептических припадков на фоне применения вальпроевой кислоты у семилетнего ребенка—гомозиготного носителя минорного аллеля CYP2C9*2 гена, кодирующего изофермент цитохрома P450 2C9 // *Лекарственные средства: прикладная фармакология и персонализированная фармакотерапия*. 2011; 1: 56–9.

71. Шнайдер Н.А., Пилюгина М.С., Дмитренко Д.В., Шматова Е.Н., Ерыкалова С.А. Персоналифицированный подход к лечению эпилепсии—путь к снижению случаев фармакорезистентности // *Биомедицина*. 2010; 1(3): 172–4.

72. Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Пилюгина М.С. Фармакогенетика антиэпилептических препаратов // *Бюллетень сибирской медицины*. 2008; 7(4): 111–8.

73. Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Пилюгина М.С. Стратификация больных эпилепсией по группам риска развития нежелательных лекарственных явлений на фоне приема препаратов вальпроевой кислоты // *Заместитель главного врача*. 2011; 7(62): 50–63.

74. Толстова Н.В., Чуканова А.С. Изучение взаимосвязи полиморфизма гена FABP2 с эффективностью действия вальпроевой кислоты // *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2006; 2: 66.

75. Аксенова М.Г., Бурд С.Г., Качалин Е.Ю., Авакян Г.Н., Бадалян О.Л., Савенков А.А. с соавт. Анализ полиморфизма гена FABP2 и его связи с эффективностью действия препаратов вальпроевой кислоты // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2007; 1 (107): 42–6.

76. Аксенова М.Г., Бурд С.Г., Авакян Г.Н., Качалин Е.Ю., Бадалян О.Л., Ридер Ф.К. с соавт. Ассоциация полиморфизма C802T гена глюкуронозилтрансферазы с эффективной дозой топирамата // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2007; 5 (107): 63–4.

77. Тушканов М.А., Качалин Е.Ю., Чуканова А.С., Бурд С.Г., Аксенова М.Г., Синицина О.О. Влияние полиморфных вариантов генов UGT2B7 и RLIP76 на эффективную дозу топирамата // *Молекулярная медицина*. 2010; 6: 52–5.

78. Крикова Е.В., Вальдман Е.А., Авакян Г.Н., Андреев Я.А., Денисов Е.В., Ридер Ф.К. с соавт. Изучение ассоциации полиморфизма гена SCN1 с эффективной дозой ламотриджина // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009; 10 (109): 57–62.

79. Аксенова М.Г., Качалин Е.Ю., Бурд С.Г., Авакян Г.Н., Бадалян О.Л., Савенков А.А. с соавт. Связь полиморфизма C3435T гена MDR1 с эффективностью действия карбамазепинов // *Медицинская генетика*. 2007; 6(6): 39–41.

80. Чуканова А.С., Тушканов М.А., Барский В.И., Граждан И.К., Крикова Е.В., Аксенова М.Г. с соавт. Анализ связи полиморфизмов генов SERT и TPH2 с побочными эффектами на фоне терапии топираматом с учетом гендерных особенностей // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2011; 2 (3): 45–54.

81. Al Hadithy A.F., Ivanova S.A., Pechlivanoglou P., Semke A., Fedorenko O., Kornetova E. et al. Tardive dyskinesia and DRD3, HTR2A and HTR2C gene polymor-

phisms in Russian psychiatric inpatients from Siberia. / Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2009. 33(3): 475–81.

82. Fedorenko O.Y., Loonen A.J., Lang F., Toshchakova V.A., Boyarko E.G., Semke A.V. et al. Association Study Indicates a Protective Role of Phosphatidylinositol-4-Phosphate-5-Kinase against Tardive Dyskinesia // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2014. 18(6). pii: ppu098.

83. Иванова С.А., Федоренко О.Ю., Смирнова Л.П., Семке А.В. Поиск биомаркеров и разработка фармакогенетических подходов к персонализированной терапии больных шизофренией // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2013; 1(76): 12–7.

84. Ivanova S.A., Loonen A.J., Pechlivanoglou P., Freidin M.B., Al Hadithy A.F., Rudikov E.V. et al. NMDA receptor genotypes associated with the vulnerability to develop dyskinesia // Transl. Psychiatry. 2012. 2: 67.

85. Ivanova S.A., Al Hadithy A.F., Brazovskaya N., Semke A., Wilffert B., Fedorenko O. et al. No involvement of the adenosine A2A receptor in tardive dyskinesia in Russian psychiatric inpatients from Siberia // Hum. Psychopharmacol. 2012. 27(3): 334–7.

86. 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. J. Biol. Psychiatry. 2015. 16(3): 200–5.

87. 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 // Mol. Biol. (Mosk). 2013. 47(6): 934–41.

88. Гареева А.Э., Хуснутдинова Э.К. Анализ ассоциации ряда полиморфных локусов генов CACNA1C, ITIH4, ANK3, HIST1H2AG с риском развития параноидной шизофрении и ответом на галоперидол // Медицинская генетика. 2014; 5 (13): 25–30.

89. Gareeva A.E., Zakirov D.F., Khusnutdinova E.K. Association polymorphic variants of GRIN2B gene with paranoid schizophrenia and response to common neuroleptics in Russians and Tatars from Bashkortostan Republic // Genetika. 2013; 9 (49): 1106–13.

90. Гареева А.Э., Закиров Д.Ф., Ахмерова И.Ю., Валинуров Р.Г., Хуснутдинова Э.К. Изучение ассоциации полиморфных вариантов генов DRD2, COMT и GNB3 с ответом на типичные нейролептики // Молекулярная медицина. 2012; 2: 33–8.

91. Савельева М.И., Сычев Д.А., Казаков Р.Е., Игнатъев И.В., Ташенова А.И., Гасанов Н.А. с соавт. Значение генетического полиморфизма изоферментов цитохрома P450 для персонализированного выбора и режимов дозирования антидепрессантов и антипсихотиков // Клиническая медицина. 2008; 11 (86): 22–8.

92. Савельева М.И., Сычев Д.А., Раменская Г.В., Кукес В.Г. Влияние аллельных вариантов изофермента CYP2D6 на фармакокинетику амитриптилина // Фармация. 2009; 1: 47–50.

93. Ташенова А.И., Исмагилов Т.Г., Савельева М.И., Кукес В.Г. Влияние полиморфизма гена MDR1, кодирующего р-гликопротеин, на развитие неблагоприятных побочных реакций при применении антидепрессантов в условиях стационара психиатрического профиля // Биомедицина. 2010; 4 (1).

94. Савельева М.И. Клинико-фармакологические подходы к оптимизации фармакотерапии депрессивных расстройств // Диссертация на соискание степени докт. мед. наук; М., 2009.

95. Кукес В.Г., Иванец Н.Н., Сычев Д.А., Казаков Р.Е., Псарева Н.А. Влияние генетического полиморфизма CYP2D6 и MDR1 на эффективность и безопасность терапии антидепрессантами у пациентов с депрессивными расстройствами в условиях психиатрического стационара // Психиатрия и психофармакотерапия. 2013; 5 (15): 11–5.

96. Иванец Н.Н., Кинкулькина М.А., Тихонова Ю.Г., Рагимов А.А., Дашкова Н.Г., Кузнецов О.Е. с соавт. Взаимосвязь полиморфизмов генов белков—переносчиков серотонина и дофамина (SLC6A4, SLC6A3) с эффективностью антидепрессантов // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2015; 1: 4–11.

ФАРМАКОГЕНЕТИКА АНТИПСИХОТИКОВ

3.1. Введение

Антипсихотики (традиционное название нейролептики)—основные лекарственные препараты при лечении шизофрении и связанного с ней спектра заболеваний, но они также применяются и при различных аффективных нарушениях, обсессивно-компульсивном расстройстве и нарушениях поведения [1]. Лекарственные средства этого класса принято разделять на т.н. «типичные» или «конвенциональные» (первого поколения) и «атипичные» (второго и последующих поколений). «Атипичные» антипсихотики отличаются меньшим сродством к D2-рецепторам, воздействуя преимущественно через D4, серотонинергическую, адренергическую и другие нейрохимические системы [2–4].

При терапии антипсихотиками, помимо эффективности препарата, большое значение придаётся его безопасности. Терапия «атипичными» антипсихотиками в большей степени ассоциирована с развитием метаболических нарушений и в меньшей степени — с побочными эффектами экстрапирамидного спектра [1, 5, 6]. По данным крупного европейского мета-анализа, «атипичные» антипсихотики вызывают на 30–50% меньше побочных эффектов экстрапирамидного спектра, чем препараты первого поколения [3, 7]. Некоторые антипсихотики второй генерации вызывают сердечно-сосудистые осложнения, в особенности нарушения сердечного ритма, включая удлинение интервала QT [8–10]. Также антипсихотики отличаются по действию на различные симптомы, например, антипсихотики второй генерации более эффективно воздействуют на проявления негативного симптомокомплекса [1]. Любой препарат из данных групп может вызывать идиосинкратические побочные эффекты, например, известно, что одним из опаснейших побочных эффектов клозапина является агранулоцитоз (снижение уровня лейкоцитов), возникающий примерно у 1% пациентов [11]. Кроме того, согласно обобщённым данным, 40–80% пациентов не достигают ремиссии в ответ на антипсихотическую терапию [5].

По данным исследований последнего десятилетия, именно индивидуальные особенности каждого пациента играют важную роль при применении антипсихотиков. Их недооценка может привести к неудовлетворительному эффекту антипсихотической терапии по причине неэффективности или раннего развития серьёзных побочных эффектов [4]. В работах приводятся факторы, влияющие на результат терапии антипсихотиками. К их числу относят демографические (наследственность, раса, пол) и клинические характеристики (длительность психотического состояния без терапии), влияние окружающей среды (курение, сопутствующая терапия, питание) [12]. В свою очередь влияние генетических факторов было доказано исследованиями, демонстрирующими аналогичный ответ на терапию и/или развитие побочных эффектов у однояйцевых близнецов или у родственников первой линии родства [13–17].

Однако до настоящего времени подбор терапии антипсихотиками осуществляется традиционно: методом проб и ошибок, что означает эмпирическое определение оптимальной дозы между максимально эффективной и минимально токсичной [6]. Вероятно, поэтому главной задачей фармакогенетики исследова-

тели считают поиск предикторов ответа на терапию, а также определение вероятности развития побочных эффектов [7].

Дизайн большинства исследований основан, как правило, на изучении генов-кандидатов. Исследуются SNP или большой участок ДНК, кодирующий ген, который участвует в механизме терапевтического ответа или развитии побочных эффектов. Этому способствует развитие лабораторных методов, GWAS-анализа. Однако, несмотря на некоторые достижения, существует несоответствие научных исследований, а также трудности при переводе различных открытий в практическое здравоохранение [7].

Фармакогенетические факторы при изучении эффективности антипсихотической терапии разделяются на фармакокинетические и фармакодинамические [18].

3.2. Фармакогенетические исследования эффективности антипсихотиков

3.2.1. Фармакокинетические генетические факторы

К факторам, задействованным в фармакокинетике атипсихотиков, относятся: система ферментов цитохрома (CYP) P450, гликопротеин P [7].

Ферменты семейства цитохромов P 450 (CYP)

Большинство психотропных препаратов, включая антипсихотики, метаболизируются ферментами системы цитохромов. Рассмотрим исследования, посвящённые влиянию полиморфизмов генов семейства CYP на эффективность антипсихотиков (табл. 2). Антипсихотики являются субстратами следующих цитохромов: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19, CYP3A5 и CYP3A7. Гены, кодирующие данные ферменты, имеют большое количество полиморфизмов — известно более 80 полиморфных вариантов только для гена CYP2D6 [19]. Для ферментов системы цитохрома традиционно выделяют следующие генетически детерминированные фенотипы: «медленные» метаболизаторы (PM от англ. poor metabolizers) с низкой активностью ферментов (носители двух неактивных аллелей); «быстрые» метаболизаторы (EM от англ. extensive metabolizers) с нормальной активностью, имеющих две функциональные аллели; «промежуточные» метаболизаторы (IM от англ. Intermediate metabolizers), имеющих умеренную активность ферментов, сопряжённую с двумя дефектными аллелями или одной нефункциональной аллелью. Также выделяют группу «ультрабыстрых» метаболизаторов (UEM от англ. ultraextensive metabolizers), имеющих более двух функциональных аллелей [20, 21].

За «медленный» тип метаболизма фермента CYP2D6 отвечают, как правило, 4 аллеля: CYP2D6*3, *4, *5 и *6. «Быстрый» тип формируется при наличии CYP2D6*1 (дупликация этого аллеля приводит к «ультрабыстрому» метаболизму). Наконец, «промежуточный» метаболизм чаще ассоциирован с CYP2D6*2, *9 и *10 [23]. Распространение различных вариантов гена CYP2D6 отличается в зависимости от расы: 1–2% европейцев относятся к ультрабыстрым метаболизаторам и 5–10% — к медленным, тогда как 1–2% азиатов являются медленными метаболизаторами, а 30–40% населения Северной Африки принадлежат к числу ультрабыстрых метаболизаторов и 1% — к медленным [22].

Метаболический статус существенно влияет на концентрацию антипсихотиков в крови. Например, носители дефектных аллелей гена CYP2D6 (*3, *4, *5, *6) имеют концентрацию рисперидона [24, 25] и зуклопентиксола [26] в сыворотке крови на 80% выше, чем носители дикого типа CYP2D6*1 и лучше отвечают

Таблица 2

Фармакокинетические факторы: гены изоферментов CYP 450

Ген	Полиморфизмы	Диагноз	Препарат	Срок наблюдения	Число пациентов
<i>CYP2D6</i>	*3, *4, *5, *6	НД	Рisperидон	НД	203
<i>CYP2D6</i>	НД	НД	Рisperидон	НД	42
<i>CYP2D6</i>	*3, *4	Шизофрения	Зуклопентиксол	НД	52
<i>CYP2D6</i>	*3, *4, *5, *6	Шизофрения	Рisperидон	НД	76
<i>CYP2D6</i>	*1, *3, *4, *5, *6	НД	Арипипразол	НД	62
<i>CYP2D6</i>	*3, *4, *5, *6, *1xN	НД	Рisperидон	НД	151
<i>DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, 5-HT2A, CYP1A2, CYP2D6</i>	НД	Шизофрения	Оланзапин	НД	130
<i>CYP2D6</i>	*1, *3, *4, *5, *6	Шизофрения	Клозапин	НД	123
<i>CYP2D6</i>	*3, *4, *5, *6	Шизофрения	Рisperидон	НД	83
<i>CYP2D6</i>	НД	Шизофрения, шизоаффективное расстройство, острое психотическое расстройство	Рisperидон	НД	136
<i>CYP2D6</i>	*4, *6, *14	Шизофрения	Рisperидон	НД	82
<i>CYP</i>	3435C>T, 2677G>T, 1236C>T	Шизофрения	Кветиапин	НД	22
<i>CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, DRD2, DRD3</i>	НД	Шизофрения	Типичные антипсихотики	НД	186

Этническая принадлежность	Результат	Автор	Ссылка
НД	Ассоциация с фармакокинетикой рisperидона	Hendset M. et al., 2009	24
НД	Ассоциация с уровнем концентрации рisperидона в плазме крови	Choong E. et al., 2013	25
НД	Носители <i>CYP2D6</i> (*3, *4) имеют повышенную концентрацию Зуклопентиксола в плазме крови	Jaanson P. et al., 2002	26
Европеоиды	Носители «медленного» типа <i>CYP2D6</i> лучше отвечают на терапию рisperидоном	Almoguera B. et al., 2013	27
НД	У носителей «медленного» типа <i>CYP2D6</i> концентрация препарата в плазме крови в 1,7 раз выше	Hendset M. et al., 2007	28
Европеоиды	Метаболический статус влияет на концентрацию препарата в плазме крови	Mas S. et al., 2012	29
Индийцы	Ассоциация с эффективностью оланзапина	Thomas P. et al., 2008	30
НД	Нет ассоциации с положительным ответом на терапию клозапином	Arranz M.J. et al., 1995	31
НД	Ассоциация с уровнем плазменной концентрации препарата. Нет ассоциации с положительным ответом на лекарственную терапию	Jovanović N. et al., 2010	32
НД	Нет ассоциации с положительным ответом на терапию рisperидоном	Kakihara S. et al., 2005	33
НД	Нет ассоциации с положительным ответом на терапию рisperидоном	Riedel M. et al., 2005	34
НД	Ассоциация с положительным ответом на кветиапин	Nikisch G. et al., 2011	35
Бразильцы	Нет ассоциации <i>CYP2D6</i> с ответом на антипсихотическую терапию. Ассоциация <i>DRD3</i> с терапевтической резистентностью	Kohlrausch F.B. et al., 2008	36

Ген	Полиморфизмы	Диагноз	Препарат	Срок наблюдения	Число пациентов
<i>CYP2D6, CYP2C19</i>	НД	Шизофрения, обсессивно-компульсивное расстройство	НД	НД	74
<i>CYP1A2, CYP2D6, UGT1A4</i>	НД	Шизофрения	Оланзапин	НД	51
<i>CYP1A2</i>	НД	Шизофрения	Клозапин	НД	80
<i>CYP, ABCB1</i>	НД	НД	Клозапин	НД	75
<i>CYP1A2, CYP2D6</i>	НД	НД	Оланзапин	15 дней	17
<i>CYP2D6, CYP1A2, ABCB1</i>	НД	Шизофрения, шизоаффективное расстройство	Оланзапин	НД	37
<i>CYP1A2</i>	*1F	НД	Оланзапин	4 недели	124
<i>CYP1A2</i>	*1F	Шизофрения	Клозапин	НД	НД
<i>CYP1A2</i>	*1F	НД	Клозапин	НД	4
<i>CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6</i>	НД	НД	Клозапин	НД	НД
<i>CYP3A4</i>	НД	Шизофрения	Рisperидон	НД	130
<i>CYP3A43</i>	rs472660	НД	Оланзапин	НД	НД

Этническая принадлежность	Результат	Автор	Ссылка
НД	Нет ассоциации <i>CYP2D6</i> с ответом на антипсихотическую терапию	Müller D.J. et al., 2012	37
Японцы	Ассоциация <i>CYP1A2</i> с низкой концентрацией оланзапина в крови у курящих пациентов	Nozawa M. et al., 2008	39
НД	Концентрация клозапина у курящих пациентов в 2,5 раза ниже	van der Weide J. et al., 2003	41
НД	<i>CYP1A2, CYP2C19</i> оказывают выраженное влияние на метаболизм клозапина	Jaquenoud Sirot E. et al., 2009	42
НД	Ассоциация <i>CYP1A2</i> с низкой концентрацией оланзапина в крови у курящих пациентов	Carrillo J.A. et al., 2003	43
НД	Ассоциация <i>CYP1A2</i> с низкой концентрацией оланзапина в крови у курящих пациентов	Skogh E. et al., 2011	44
Белые американцы	Ассоциация <i>CYP1A2</i> с низкой концентрацией оланзапина в крови у курящих пациентов	Laika B. et al., 2010	45
НД	Ассоциация с недостаточным лекарственным ответом на терапию клозапином	Ozdemir V. et al., 2001	46
НД	Ассоциация с недостаточным лекарственным ответом на терапию клозапином	Eap C.B. et al., 2004	47
НД	Полиморфизмы <i>CYP2C19</i> ассоциированы с низкой концентрацией препарата в крови	Olesen O.V, Linnet K. 2001	48
НД	Ассоциация полиморфизма <i>CYP3A4*1G</i> со слабой эффективностью терапии рisperидоном	Du J. et al., 2010	49
НД	Ассоциация с влиянием на уровень концентрации препарата и ответ на терапию оланзапином	Bigos K.L. et al., 2011	50

Примечание: НД — нет данных

на терапию рисперидоном [27]. M. Hendset *et al.* (2007) установили, что «медленные» метаболизаторы по гену *CYP2D6* имеют концентрацию арипипразола на 30–40% выше, чем быстрые метаболизаторы, в связи с чем доза препарата у медленных метаболизаторов должна быть ниже [28]. Подобные результаты получили S. Mas *et al.* (2012) для рисперидона, их данными было показано, что медленные метаболизаторы по *CYP2D6* нуждаются в более низких дозах препарата, а ультрабыстрые — в высоких дозах [29]. В другом исследовании ген *CYP2D6* был ассоциирован с положительным эффектом на терапию оланзапином при изучении индийской популяции [30]. В противоположность последнему существует ряд исследований полиморфизмов гена *CYP2D6*, в которых не была установлена ассоциация данных полиморфизмов с ответом на терапию оланзапином [31–34], кветиапином [35], рисперидоном [36] и другими различными антипсихотиками [36, 37].

CYP1A2. Следует иметь в виду, что экзогенные факторы способны изменять активность ферментов *CYP*, например, у курящих людей происходит индукция *CYP1A2*, в особенности при носительстве полиморфизмов *1C и *1D, что может влиять на лекарственный ответ [38–40]. Полиморфизм *1F гена *CYP1A2*, при наличии индуцирования активности самого фермента курением, ассоциируется со снижением уровня клозапина [41, 42] и оланзапина [39, 43–45] в плазме крови. В серии работ выявлена ассоциация недостаточного лекарственного ответа на терапию клозапином и оланзапином также для полиморфизма *1F гена *CYP1A2* вне зависимости от наличия или отсутствия факта курения [34, 46, 47]. Эти данные позволяют предположить, что полиморфизмы генов *CYP* могут быть ответственны за эффективность терапии антипсихотиками, однако данные различных исследований противоречивы, вероятно потому, что не всегда концентрация антипсихотика в плазме крови коррелирует с эффективностью терапии [7].

CYP2C19. Полиморфизмы этого гена ответственны за снижение концентрации клозапина в плазме крови [50]. «Медленные» метаболизаторы по *CYP2C19* (генотипы *2/*2) имеют концентрацию клозапина в крови в 2–3 раза выше [42].

CYP3A4. Получены данные, указывающие на слабую эффективность терапии рисперидоном у носителей полиморфизмов этого гена [49]. Результаты другого исследования отмечают значительное влияние полиморфизма rs472660 гена *CYP3A4* на концентрацию и ответ на терапию оланзапином [50]. По данным F.V. Kohlrausch *et al.* (2008), полиморфизм -392A>G гена *CYP3A4* ассоциирован с недостаточным ответом на терапию антипсихотиками. Так, пациенты, гомозиготные по данному полиморфизму, чаще бывают терапевтически резистентными к применению различных антипсихотиков [33]. Вместе с тем существуют и иные результаты, свидетельствующие, что ген *CYP3A4* (полиморфизмы *1/B и rs4646437) не ассоциирован с ответом на терапию кветиапином [34].

CYP3A5. Аллель *CYP3A5**3, ассоциированный с «медленным» типом метаболизма этого фермента, как правило, встречается у пациентов с терапевтически резистентной шизофренией [35].

CYP3A7. В публикациях приводятся данные об отсутствии ассоциации этого варианта гена с ответом на терапию атипичными антипсихотиками, в частности кветиапином [33] и клозапином [42].

Гликопротеин P — кодируется геном *MDR1* (синоним — *ABCB1*). Это представитель семейства ABC-переносчиков и участвует в трансмембранном транспорте различных веществ, включая токсины, пептиды и лекарственные препараты.

В частности именно он обеспечивает перенос лекарственных веществ в системе гематоэнцефалического барьера [51]. Изменение его транспортной активности влияет на внутримозговую концентрацию препаратов — тем самым воздействует на лекарственный ответ [7]. D.W. Boulton с коллегами ещё в 2002 году показали в условиях *in vitro*, что *ABCB1* существенным образом влияет на прохождение различных антипсихотиков через гематоэнцефалический барьер [52].

Влияние данного гена на эффективность антипсихотической терапии изучалось во многих исследованиях (табл. 3). В литературе существует два блока результатов, полученных в этих работах. Так у носителей T аллеля полиморфных вариантов G2677T/A и C3435T гена *MDR1* зарегистрирован хороший лекарственный ответ на терапию оланзапином [53]. Для носителей генотипа TT полиморфизмов C1236T и 3435C>T гена *MDR1* была установлена ассоциация с хорошим ответом на терапию рисперидоном [27, 54, 55]. Гомозиготы по полиморфным вариантам rs1045642 и rs2032582 гена *MDR1* лучше отвечали на терапию различными антипсихотиками [56]. Аллели rs7787082 G и rs10248420 A гена *MDR1* были ассоциированы с недостаточной эффективностью при терапии клозапином, в то время как аллели rs7787082 и rs10248420 этого гена ассоциированы с хорошим ответом на лечение клозапином [57]. По данным Jaquenoud E. Sirof *et al.* (2009) носители полиморфизма 3435TT имели концентрацию клозапина в крови в 1,6 раза выше [42]. Также установлена взаимосвязь носительства полиморфных вариантов гена C1236T, G2677TA и C3435T с хорошим ответом на терапию оланзапином [58]. По данным G. Nikisch *et al.* (2011) полиморфизмы 3435C>T (rs1045642), 2677G>T (rs2032582) и 1236C>T (rs1128503) влияют на концентрацию кветиапина в плазме крови и эффективность терапии данным препаратом [35]. G. Consoli *et al.* (2009) показали, что пациенты с генотипами 3435CC и 2677GG нуждаются в более низких дозах клозапина для поддержания терапевтической концентрации лекарственного вещества в крови, по сравнению с генотипами TT [59]. Кроме того, J.S. Wang *et al.* в опытах на мышах показали, что носители *abcb1* a/b имели концентрацию арипипразола в мозге в 3 раза выше, по сравнению с мышами, носителями дикого типа гена *abcb1* [60]. В литературе приводятся подобные результаты при исследовании рисперидона [61] и оланзапина [62].

Наряду с тем существуют данные об отсутствии ассоциации данного гена с эффективностью антипсихотической терапии [63], в частности при терапии рисперидоном [64, 54]. Также у пациентов, являющихся гомозиготами по *MDR1* 3435T, при терапии оланзапином отмечалась потребность в более частом обращении за медицинской помощью и признаки социальной дезадаптации, что, по мнению авторов исследования, является косвенным показателем малоэффективности терапии [65]. Для rs1045642, C3435T не найдено ассоциации с резистентной шизофренией [66]. Также получены результаты, которые продемонстрировали низкую эффективность терапии бромперидолом [57] у носителей T аллеля полиморфного варианта гена C3435T.

3.2.2. Фармакодинамические генетические факторы

Рецепторы дофамина (семейство генов DRD). Принято считать, что основные эффекты антипсихотиков различных генераций реализуются за счёт влияния на систему дофаминергической нейротрансмиссии [68]. В связи с этим, изменение уровня экспрессии или активности генов рецепторов дофамина,

Таблица 3

Фармококинетические факторы: ген Р – гликопротеина *MDR1*

Ген	Полиморфизмы	Диагноз	Препарат	Срок наблюдения	Число пациентов	Этническая принадлежность	Результат	Автор	Ссылка
<i>MDR1</i>	НД	Шизофрения	Оланзапин	НД	117	НД	Ассоциация с ответом на терапию оланзапином	Bozina N. et al., 2008	53
<i>MDR1, CYP2D6, HTR2A, HTR2C, DRD2, DRD3, HTR6, BDNF</i>	НД	Аутизм	Рisperидон	до 1 года	45	НД	Ассоциация <i>HTR2A</i> (-1438G>A), <i>DRD3</i> (Ser9Gly), <i>HTR2C</i> (c.995C>G), <i>ABCB1</i> (1236C>T) с эффектом на терапию рisperидоном	Correia C.T. et al., 2010	55
<i>MDR1</i>	rs1045642, rs2032582	Шизофрения	Типичные и атипичные антипсихотики	НД	192	НД	Ассоциация с положительным ответом на антипсихотическую терапию	Vijayan N.N. et al., 2012	56
<i>MDR1, CYP1A2, CYP2D6, HRH1, DRD2, ANKK1</i>	НД	Шизофрения	Клозапин	НД	НД	Корейцы	Установлена ассоциация полиморфизмов rs7787082 и rs10248420 с хорошим ответом на терапию клозапином	Lee S.T. et al., 2012	57
<i>MDR1</i>	C1236T, G2677T/A, C3435T	Шизофрения	Оланзапин	6 недель	НД	НД	Ассоциация с положительным ответом на терапию оланзапином	Lin Y.C. et al., 2006	58
	1236C>T, 2677G>T, 3435C>T	НД	Клозапин	1 месяц	60	НД	Носители полиморфизмов 2677G>T, 3435C>T нуждаются в более низкой дозе клозапина	Consoli G. et al., 2009	59
	C3435T, G2677T/A	Шизофрения	Рisperидон	НД	59	НД	Ассоциация с ответом на терапию рisperидоном	Kastelic M. et al., 2010	64
	C1236T	Шизофрения	Рisperидон	Не менее 8 недель	130	Китайцы	Ассоциация с положительным ответом на терапию рisperидоном	Xing Q. et al., 2006	54
<i>MDR1, DRD2, HTR2A, HTR2C, CYP2D6</i>	НД	НД	Оланзапин	НД	116	НД	У носителей аллеля Т полиморфизма C3435T гена <i>MDR1</i> терапия оланзапином малоэффективна	Alenius M. et al., 2008	65
<i>MDR1</i>	C3435T, G2677T/A	Шизофрения	Бромперидол	3 недели	31	НД	Полиморфизм C3435T ассоциирован с низкой эффективностью терапии бромперидолом	Yasui-Furukori N. et al., 2006	67

Примечание: НД – нет данных

Таблица 4

Фармакодинамические факторы: гены рецепторов дофамина

Ген	Полиморфизмы	Диагноз	Препарат	Срок наблюдения	Число пациентов
<i>DRD1</i>	rs4532	Шизофрения	НД	НД	124
<i>DRD1, DRD3, 5HT2A, 5HT2C</i>	НД	Шизофрения	Клозапин	5 недель	НД
<i>ANKK1, DRD2</i>	rs2242592 гена <i>ANKK1</i> , rs1124493 гена <i>DRD2</i>	Шизофрения	Галоперидол	НД	88
<i>DRD2</i>	Cys311	Шизофрения	НД	НД	156
	A-241G	Шизофрения	Рisperидон	НД	125
	A-241G, -141C Ins/Del	Шизофрения	Рisperидон, оланзапин	НД	61
<i>DRD1-DRD5, AKT1, GSK3beta, HTR1A, HTR1B, HTR1D, HTR2A, HTR2C, HTR6, HTR7</i>	НД	Шизофрения	Рisperидон	8 недель	120
<i>DRD2</i>	Taq1	НД	Галоперидол	до 28 дней	57
	Taq1	Шизофрения	Немонаприд	3 недели	25
<i>DRD3, DRD2, 5-HT2C</i>	НД	Шизофрения	Рisperидон, аминазин	НД	117
<i>DRD3</i>	Ser9Gly	НД	Клозапин	НД	НД
	Ser9Gly	Шизофрения	Арипипразол	4 недели	128
<i>DRD3, HTR2A</i>	Ser9Gly	Шизофрения	Рisperидон	4 недели	100
<i>DRD4</i>	НД	Шизофрения	Рisperидон	НД	24
	НД	Шизофрения, шизоаффективное расстройство	Клозапин	НД	149
	НД	Шизофрения	НД	НД	80
	НД	Шизофрения	Клозапин	НД	81

Примечание: НД — нет данных

Этническая принадлежность	Результат	Автор	Ссылка
НД	Ассоциация с повышенным риском терапевтической резистентности	Ota V.K. et al., 2012	69
НД	Ассоциация <i>DRD1*2/2</i> с хорошим эффектом при терапии клозапином	Potkin S.G. et al., 2003	70
НД	Ассоциация с положительным эффектом на терапию галоперидолом	Giegling I. et al., 2013	71
Малазийцы	Ассоциация с недостаточным ответом на антипсихотическую терапию	Zahari Z. et al., 2011	72
Китайцы	Ассоциация с ответом на терапию рisperидоном	Xing Q. et al., 2007	73
НД	Ассоциация полиморфизма A-241G с хорошим лекарственным ответом на рisperидон	Lencz T. et al., 2006	74
НД	Ассоциация <i>DRD2 (-241A>G, Taq1A)</i> и <i>AKT1 (rs3803300, rs2494732)</i> с положительным ответом на терапию рisperидоном	Ikeda M. et al., 2008	75
НД	Ассоциация гетерозигот полиморфизма Taq1 с положительным эффектом на терапию галоперидолом	Schäfer M. et al., 2001	76
НД	Аллель A1 полиморфизма Taq1 ассоциирован с положительным эффектом на терапию немонапридом	Suzuki A. et al., 2000	77
Китайцы	Ассоциация <i>DRD3</i> и <i>5-HT2C</i> с положительным ответом на терапию антипсихотиками	Reynolds G.P. et al., 2005	78
НД	Ассоциация аллеля Ser гена <i>DRD3</i> с плохим ответом на терапию клозапином	Hwang R. et al., 2010	79
Китайцы	Нет ассоциации с ответом на терапию Арипипразолом	Chen S.F. et al., 2009	80
НД	Аллели T/C и C/C <i>HTR2A</i> ассоциированы с положительным ответом на терапию Рisperидоном. Нет ассоциации <i>DRD3</i> с ответом на терапию рisperидоном	Kim B. et al., 2008	81
Израильтяне	Нет ассоциации с ответом на терапию рisperидоном	Zalsman G. et al., 2003	82
НД	Нет ассоциации с ответом на терапию клозапином	Rietschel M. et al., 1996	83
НД	Ассоциация с положительным ответом на антипсихотическую терапию	Hwu H.G. et al., 1998	84
НД	Ассоциация с ответом на клозапин	Zhao A.L. et al., 2005	85

различные индивидуальные особенности дофаминергической нейротрансмиссии могут существенным образом влиять на эффективность и безопасность психофармакотерапии (табл. 4).

DRD1. Ген рецептора дофамина 1-ого типа в настоящее время является недостаточно изученным. В одной из работ при исследовании полиморфизма rs4532 *DRD1* была выявлена ассоциация носительства данного гена с повышенным риском развития лекарственной резистентности к терапии антипсихотиками [69]. Небезинтересно, что в более ранней работе 2003 года обнаружена связь гомозиготы *DRD1**2/2 с хорошим эффектом при терапии клозапином [70].

DRD2. Продемонстрирована ассоциация полиморфизма rs1124493 гена *DRD2* с хорошим эффектом на терапию галоперидолом [71], а для полиморфизма Cys311 — с недостаточным ответом на данный препарат [72]. Результаты ряда исследований подтверждают ассоциацию полиморфизмов данного гена с эффективностью терапии антипсихотиками. Так, показана взаимосвязь полиморфизма A-241G с хорошим лекарственным ответом на рисперидон [73–75] и оланзапин [74]; для гетерозигот по аллели 2 полиморфизма TaqI — на галоперидол [76], немонаприд (атипичный антипсихотик, применяемый в Японии) [77]. Вместе с тем, F.B. Kohlrausch et al. (2008) сообщают, что ген *DRD2* не ассоциирован с эффективностью терапии антипсихотиками [36].

DRD3. Ген рецептора дофамина третьего типа, так же как и второго, относится к достаточно хорошо изученным. Имеется большое количество работ, указывающих на его использование в качестве предиктора лекарственной терапии антипсихотиками. Например, для полиморфизма Ser9Gly была доказана связь с положительным ответом на терапию рисперидоном [59, 79] и аминазином [78]. Установлено, что носители аллеля Ser хуже отвечали на терапию клозапином, чем носители аллеля Gly [79]. При этом показано, что данный полиморфизм не является предиктором эффективности терапии арипипразолом у китайцев [80]. На основании анализа гаплотипов T/A/G/A/C данного гена опубликованы результаты, которые демонстрируют связь гена *DRD3* с плохим ответом на терапию антипсихотиками [36]; аналогичные данные были получены для гетеро- и гомозигот по аллелю Ser полиморфизма Ser9Gly при терапии рисперидоном [81].

DRD4. Небольшое количество проведённых исследований направлены на установление связи данного гена с эффективностью антипсихотической терапии, но на сегодняшний день результаты неоднозначны. Так G. Zalsman et al. (2003) установили, что данный ген не связан с ответом на терапию рисперидоном [82]. Аналогичные результаты были получены другими исследователями для клозапина [83] и рисперидона [75]. В то же время имеются положительные результаты, указывающие на влияние полиморфизмов данного гена на эффективность лечения антипсихотиками [84], в частности клозапином [86].

DRD5. В доступной нам литературе было найдено единственное исследование по данному гену, проведенное A. Cravchik, P.V. Gejman (1999). Авторы установили, что мутация в этом гене, на участке Leu88 — Phe (приводящая к замене лейцина на фенилаланин в белковой цепи) приводит к незначительному повышению сродства антипсихотиков к D5 рецепторам дофамина [86].

DAT — транспортёр дофамина, кодируется геном *SCL6A3*. Существуют данные, демонстрирующие, что данный ген влияет на эффективность антипсихотической

терапии (табл. 5). В частности, полиморфизм rs2975226 ассоциирован с хорошим ответом на клозапин [87].

Вместе с тем C.U. Pae et al. (2010) не удалось установить ассоциацию данного гена с ответом на терапию рисперидоном [88].

NET (norepinephrine transporter) — транспортёр норадреналина, кодируется геном *SCL6A2*. Установлено, что пациенты, гомозиготные по аллелю A1287 данного гена, имеют лучший терапевтический отклик на терапию оланзапином и рисперидоном (особенно относительно редукции позитивных симптомов) [89] (табл. 6).

COMT (катехол-О-метилтрансфераза) — фермент, участвующий в разрушении нейротрансмиттеров, таких как дофамин, эpineфрин и норэpineфрин [90], что опосредованно влечёт увеличение концентрации внеклеточного дофамина в головном мозге [91]. Учитывая это, ген *COMT* также является перспективным для изучения в области фармакогенетики антипсихотиков (табл. 7). На примере китайской популяции была установлена ассоциация полиморфизма rs9606186 с ответом на терапию рисперидоном [92], подобные результаты были воспроизведены для полиморфизма rs165599 [93], а также для гомозиготного варианта аллеля Met [94]. По данным A. Bertolino et al. (2004), генотип Val/Met связан с положительным эффектом на терапию оланзапином [95]. Эти результаты были подтверждены в других исследованиях, также доказавших участие данного полиморфизма на эффективность терапии оланзапином (преимущественно в отношении негативной симптоматики) [96], а также другими антипсихотиками [97]. Также есть данные, указывающие на то, что данный ген ассоциирован с улучшением когнитивных функций на фоне терапии антипсихотиками [95, 98–100]. K. Hagen et al. (2008) показали, что полиморфизм Val 158 Met влияет на концентрацию антипсихотика в крови [101]. В то же время по результатам другого исследования данный ген не связан с эффективностью терапии антипсихотиками [102]. S. Anttila et al. (2004) выявили, что у носителей генотипов *NOTCH4**C/C (ген, участвующий в регуляции дифференцировки клеток) и *COMT**low/low повышается риск возникновения резистентности при терапии «типичными» антипсихотиками [103]. Подобные результаты были получены и в других исследованиях: носители генотипа низкой активности *COMT* ассоциированы с плохим ответом на терапию традиционными антипсихотиками [104, 105].

Система серотонина (5-HT). В связи с тем, что антипсихотики второй генерации имеют более высокую аффинность к серотониновым рецепторам, ген *5-HTR* является интересным и перспективным кандидатом для исследования [106, 107] (табл. 8).

5-HTR1A. При исследовании этого подтипа получены противоречивые данные. Так, например, для полиморфизма C-1019G установлена ассоциация с хорошим ответом на терапию рисперидоном [108, 109]. Вместе с тем не обнаружено ассоциации этого гена с лекарственной резистентностью [110].

5-HTR2A. В работах приводятся результаты, подтверждающие влияние этого гена на эффективность антипсихотической терапии [111]. M. A. Davies et al. (2011) in vitro была установлена связь вариантных аллелей полиморфизмов Thr25Asn, Ile197Val, Ala447Val и His452Tyr с аффинностью рецептора серотонина к клозапину, рисперидону, кветиапину, zipрасидону, арипипразолу, оланзапину [112]. Другое, уже клиническое исследование подтвердило влияние этих же полиморфизмов на эффективность оланзапина [113]. Для полиморфизма 102-T/C найдена ассоциация

Таблица 5

**Фармакодинамические генетические факторы:
ген переносчика дофамина *SLC6A3***

Ген	Полиморфизмы	Диагноз	Препарат	Срок наблюдения	Число пациентов
<i>SLC6A3</i>	НД	Шизофрения	Аминазин, клозапин	НД	НД
<i>SLC6A3</i>	НД	Шизофрения	Рisperидон	НД	142

Примечание: НД — нет данных

Этническая принадлежность	Результат	Автор	Ссылка
НД	Ассоциация с эффективностью терапии клозапином	Xu M. et al., 2010	87
Корейцы	Нет ассоциации с ответом на терапию рisperидоном	Paе C.U. et al., 2010	88

Таблица 6

**Фармакодинамические генетические факторы:
ген переносчика норадреналина *SLC6A2***

Ген	Полиморфизмы	Диагноз	Препарат	Срок наблюдения	Число пациентов
<i>SLC6A2</i>	G1287A, T-182C	Шизофрения	Оланзапин, рisperидон	НД	75

Примечание: НД — нет данных

Этническая принадлежность	Результат	Автор	Ссылка
Европеоиды	Гомозиготы по аллели A1287 имеют лучший ответ на терапию данными препаратами	Méary A. et al., 2008	89

Таблица 7

**Фармакодинамические генетические факторы:
ген катехол-О-метилтрансферазы *COMT***

Ген	Полиморфизмы	Диагноз	Препарат	Срок наблюдения	Число пациентов	
<i>COMT</i>	rs9606186	Шизофрения	Рisperидон	НД	130	
<i>COMT</i>	22 SNP	Шизофрения	Рisperидон	2–12 недель	78	
<i>COMT</i>	Val158Met	Шизофрения	Рisperидон	8 недель	54	
	Val158Met	Шизофрения	Оланзапин	8 недель	30	
	Val158Met	Шизофрения	Оланзапин	8 недель	59	
	rs737865, rs4633, rs6267, rs4680 (Val158Met), rs165599	Шизофрения	НД	НД	207	
	Val158Met	Шизофрения	НД	НД	НД	
	Val158Met	Шизофрения, шизоаффективное расстройство	НД	4 недели	20	
<i>COMT, NOTCH4</i>	Val158Met	Шизофрения	Клозапин	НД	НД	
	Val158Met	НД	НД	НД	2623	
	Val158Met	Шизофренический спектр расстройств	НД	6 недель	161	
	НД	Шизофрения	НД	НД	94	
<i>COMT</i>	Val158Met	Шизофрения	НД	НД	94	
	НД	Шизофрения	НД	НД	100	

Примечание: НД — нет данных

Этническая принадлежность	Результат	Автор	Ссылка
Китайцы	Ассоциация с положительным ответом на терапию рisperидоном	Zhao Q.Z. et al., 2012	92
Афроамериканцы, белые американцы	Ассоциация rs165599 <i>COMT</i> и rs724226 <i>GRM3</i> с положительным ответом на терапию рisperидоном	Fijal B.A. et al., 2009	93
НД	Ассоциация гомозиготного носительства аллеля Met с положительным ответом на терапию рisperидоном	Kang C.Y. et al., 2010	94
НД	Ассоциация с положительным эффектом на терапию оланзапином	Bertolino A. et al., 2004	95
НД	Ассоциация с положительным ответом на терапию оланзапином	Bertolino A. et al., 2007	96
НД	Ассоциация полиморфизма Val158Met с положительным ответом на антипсихотическую терапию	Molero P. et al., 2007	97
НД	Ассоциация с улучшением когнитивных функций на фоне антипсихотической терапии	Diaz-Asper C.M. et al., 2006	98
НД	Ассоциация с улучшением когнитивных функций на фоне антипсихотической терапии	Weickert T.W. et al., 2004	99
НД	Ассоциация с улучшением когнитивных функций на фоне антипсихотической терапии	Woodward N.D. et al., 2007	100
НД	Ассоциация с эффективностью антипсихотической терапии	Hagen K. et al., 2008	101
НД	Нет ассоциации с положительным ответом на антипсихотическую терапию	Pelayo-Terán J.M. et al., 2011	102
Финны	Носители <i>NOTCH4</i> *C/C и <i>COMT</i> *low/low имеют повышенный риск развития лекарственной резистентности	Anttila S. et al., 2004	103
НД	Ассоциация с низкой эффективностью антипсихотической терапии	Illi A. et al., 2003	104
Японцы	Ассоциация генотипа L/L с низкой эффективностью антипсихотической терапии	Inada T. et al., 2003	105

Таблица 8

**Фармакодинамические генетические факторы:
гены рецепторов серотонина 5-*HTR***

Ген	Полиморфизмы	Диагноз	Препарат	Срок наблюдения	Число пациентов
5- <i>HTR1A</i>	C-1019G	Шизофрения	Рisperидон, галоперидол	4 недели	130
5- <i>HTR1A</i> , <i>GBN3</i>	НД	Шизофрения	Рisperидон	8 недель	130
5- <i>HTR1A</i> , <i>SLC6A4</i>	rs6295	Шизофрения	НД	НД	138
8 генов	НД	Шизофрения	LY2140023, оланзапин	НД	НД
5- <i>HTR2A</i>	A-1438G	НД	Оланзапин	НД	31
	102-T/C	Шизофрения	Рisperидон	До 42 дней	100
5- <i>HTR1AR</i> , <i>DRD2</i> , <i>H1</i> , <i>H3</i>	НД	Шизофрения	Оланзапин	2 недели	НД
5- <i>HTR2A</i>	-102T/C	Болезнь Альцгеймера	Рisperидон, оланзапин, кветиапин	НД	80
5- <i>HTR2A</i> , <i>TRH1</i> , <i>GBN3</i>	НД	Шизофрения	НД	НД	94
<i>HTR2A</i>	A-1438G/T102C	Шизофрения	Арипипразол	4 недели	128
<i>HTR2A</i> , <i>HTR3A</i> , <i>HTR4</i>	НД	Шизофрения	НД	НД	НД
5- <i>HT2A</i>	Cys23Ser	Шизофрения	Клозапин	НД	21
	Cys23Ser	НД	Клозапин	НД	152

Этническая принадлежность	Результат	Автор	Ссылка
НД	Ассоциация с положительным эффектом на терапию рisperидоном	Mössner R. et al., 2009	108
НД	Ассоциация полиморфизма C-1019G гена <i>HTR1A</i> с положительным эффектом на терапию рisperидоном	Wang L. et al., 2008	109
Европеоиды	Нет ассоциации с ответом на антипсихотическую терапию	Terzić T. et al., 2015	110
НД	Ассоциация 5- <i>HT2A</i> с эффективностью терапии LY2140023	Liu W. et al., 2012	111
НД	Ассоциация генотипа G/G с положительным ответом на терапию оланзапином	Iwahashi K. et al., 2009	113
Китайцы	Ассоциация с положительным ответом на терапию рisperидоном	Lane H.Y. et al., 2002	114
НД	Ассоциация 5- <i>HT2A</i> с положительным ответом на терапию оланзапином	Lian J. et al., 2013	115
НД	Ассоциация генотипа ТТ с резистентностью к антипсихотикам	Angelucci F. et al., 2009	116
НД	Ассоциация генотипа СС полиморфизма -102T/C гена 5- <i>HTR2A</i> с резистентностью к антипсихотикам	Anttila S. et al., 2007	117
Китайцы	Ассоциация с плохим ответом на терапию арипипразолом	Chen S.F. et al., 2009	118
Японцы	Нет ассоциации с терапевтической резистентностью	Ji X. et al., 2008	119
НД	Ассоциация с положительным ответом на терапию клозапином	Sodhi M.S. et al., 1995	120
НД	Нет ассоциации с ответом на терапию клозапином	Rietschel M. et al., 1997	122

Примечание: НД — нет данных

с положительным ответом на терапию рисперидоном [114], такие же результаты были получены и для полиморфизма -1438G>A [59]. J. Lian et al. (2013) установили, что ген *5-HTR2A* влияет на положительный эффект терапии оланзапином [115].

Вместе с тем получены данные, ставящие под сомнение вышеприведённый блок оптимистичных результатов диагностики с использованием этого генетического материала. Так например, было установлено, что носители аллельных вариантов TT [116] и CC [117] полиморфизма 102T/C имеют предрасположенность к резистентности на терапию антипсихотиками второй генерации. В исследовании S.F. Chen et al. (2009) показано, что аллельные варианты GG/CC полиморфизма T102C являются предикторами плохого ответа на терапию арипипразолом (в частности при его действии на негативную симптоматику) [118]. В исследовании, проведённом на японской популяции, не было найдено ассоциации с терапевтически резистентной шизофренией и геном *5-HTR2A* [119].

5-HTR2C. Для полиморфизмов C995G [61] и -759C/ T [80] была установлена ассоциация с хорошим ответом на терапию рисперидоном. Также есть данные, позволяющие использовать данный ген как предиктор хорошей эффективности терапии клозапином [120]. При этом некоторые исследования не могут подтвердить участие данного гена в качестве предиктора ответа на антипсихотическую терапию [121, 122].

5-HTT — транспортёр серотонина, кодируется геном *SCL6A4*. В настоящее время считается перспективным геном в плане изучения фармакогенетики антипсихотиков, так как участвует в обмене серотонина [123] (табл. 9). Существуют данные, демонстрирующие, что полиморфизм 5-HTTLPR связан с положительным ответом на терапию галоперидолом [124], оланзапином [124], рисперидоном [124, 125] и клозапином [126]. V. Dolzan et al. (2008) также подтвердили влияние *SLC6A4* на эффект терапии галоперидолом и рисперидоном [127]. В то же время Kohlrusch F.B. et al. (2010) установили, что S-аллель полиморфизма 5-HTTLPR ассоциирован с плохим ответом на терапию клозапином [128].

G-протеины — модулируют передачу сигнала рецепторов нейромедиаторов, которые играют роль в патогенезе шизофрении [129, 130]. Учитывая данный факт, многие исследователи пытались изучить их влияние на эффективность антипсихотической терапии (табл. 10). G-протеины состоят из α , β , γ — субъединиц, которые кодируются различными генами [131].

В исследовании, проведённом на русской и татарской популяции, установлено, что ген *RGS2* (регулятор сигнальной активности G-протеина 2 типа) был ассоциирован с хорошим ответом на терапию галоперидолом [132]. Для полиморфизма rs951439 гена *RGS4* (регулятор сигнальной активности G-протеина 4 типа), уже в другом исследовании, была найдена ассоциация с эффективностью терапии перфеназином у представителей африканцев [133]. Существуют и другие положительные данные, указывающие на влияние данного гена на эффективность терапии рисперидоном [134]. При этом для этого гена существуют результаты, указывающие на отсутствие влияния на эффективность антипсихотической терапии [135–137]. Ген *GNB3* кодирует β -субъединицу G-протеина. Генотип C/C гена *GNB3* ассоциирован с хорошим откликом на терапию клозапином [138]. Также для полиморфизма C825T была выявлена ассоциация с положительным эффектом на терапию типичными антипсихотиками [95]. В другом исследовании для клозапина данная взаимосвязь не была подтверждена [139]. Однако J.R. Bishop et al. (2006) не подтвердили взаимосвязь данного гена с эффективностью оланзапина [140].

BDNF (brain-derived neurotrophic factor) — является наиболее распространённым нейротрофическим фактором в ЦНС. Его основная функция в мозге заключается в регулировании синаптической передачи и пластичности нейрона [141]. Кроме того, есть данные, указывающие на роль BDNF в патогенезе шизофрении [142]. Российскими учёными было установлено, что BDNF может изменять функциональную активность и экспрессию гена *5-HTR2A* [143]. Учитывая вышеизложенное, ген *BDNF* является перспективным в плане изучения фармакогенетики эффективности антипсихотической терапии (табл. 11). J.P. Zhang et al. (2013) выявили, что полиморфизмы rs11030104, rs10501087, rs6265 гена *BDNF* в значительной степени связаны с резистентностью к антипсихотической терапии [144]. M. Xu et al. (2010) установили, что ген *BDNF* принимает участие в ответе на терапию рисперидоном [145].

В современной литературе, наряду с уже приведёнными, рассматриваются данные о возможном участии других систем в ответе на терапию антипсихотиками (табл. 12). Однако зачастую эти гены остаются пока малоизученными и работа в этом направлении предусматривает дальнейшее воспроизведение результатов. Из исследований этого блока отметим, что R.P. Souza et al. (2010) установили ассоциацию гена *GFRA* (кодирует транскрипционный фактор AP-1) с ответом на терапию клозапином [146]. Получен материал, указывающий на участие окситоцина (точнее полиморфизма rs2740204) в ответе на терапию клозапином [147]. По другим данным, ген *TNF* (фактор некроза опухоли альфа) также ассоциирован с выраженностью ответа на антипсихотическую терапию [148].

3.3. Фармакогенетические исследования безопасности антипсихотиков

При применении антипсихотиков, помимо эффективности препарата, очень большое значение придаётся его безопасности. Для «типичных» нейролептиков основными являются побочные эффекты экстрапирамидного спектра (акатизия, поздняя дискинезия) [149, 150]. Для «атипичных» нейролептиков более характерны метаболические: набор веса, дислипидемия, сахарный диабет 2 типа, расстройства сна, расстройства полового поведения [149–151]. До 60% больных шизофренией имеют антипсихотик-индуцированные метаболические нарушения [150].

Проведённые исследования показали, что метаболические расстройства и набор веса зависят от получаемого препарата и его дозы [149–152]. Наиболее высокий риск набора веса отмечен при приёме клозапина, оланзапина, рисперидона [151, 153]. Вес, набранный на фоне приёма психотропных препаратов, очень трудно снизить, даже с применением медикаментозных вмешательств [154, 155]. Таким образом, несмотря на эффективность антипсихотиков в краткосрочных исследованиях, длительное лечение часто прерывается из-за выраженности побочных эффектов.

Патогенез центральных нарушений пищевого поведения при приёме антипсихотиков достаточно сложен. Интегративным центром голода и насыщения является дугообразное ядро гипоталамуса. Одна популяция нейронов этого ядра продуцирует орексигенные (т.е. повышающие аппетит) нейропептид Y и Agouti-зависимый пептид, синтез которых индуцируется грелином и подавляется лептином. Грелин в организме синтезируется клетками слизистой желудка,

Таблица 9

**Фармакодинамические генетические факторы:
ген переносчика серотонина SLC6A4**

Ген	Полиморфизмы	Диагноз	Препарат	Срок наблюдения	Число пациентов
SLC6A4	5-HTTLPR	НД	Галоперидол, оланзапин, рисперидон	6 недель	147
SLC6A4	5-HTTLPR	Шизофрения	Рисперидон	НД	129
SLC6A4	5-HTTLPR	Шизофрения	Клозапин	НД	НД
SLC6A4	5-HTTLPR	Шизофрения	Галоперидол, рисперидон	НД	56
SLC6A4	5-HTTLPR, VNTR Stin2	Шизофрения	Клозапин	НД	116

Примечание: НД — нет данных

Таблица 10

Фармакодинамические генетические факторы: гены субъединиц G-белка

Ген	Полиморфизмы	Диагноз	Препарат	Срок наблюдения	Число пациентов
RGS2	НД	Шизофрения	Галоперидол	НД	258
RGS4	rs951439	Шизофрения	Кветиапин, зипразидон, перфеназин	НД	678
RGS	НД	Шизофрения	Рисперидон	До 42 дней	112
GRM3, SLC1A1, SLC1A2, SLC1A3, SLC1A4	НД	Шизофрения	НД	НД	423
RGS4, SLC6A3, PIP4K2A, BDNF, PI4KA	НД	Шизофрения	Рисперидон	НД	423
RGS4	rs951436	Шизофрения	НД	НД	219
GNB3	C825T	Шизофрения	Клозапин	До 6 месяцев	145
	C825T	Шизофрения	Клозапин	НД	121
	C825T	Шизофрения	Оланзапин	6 недель	42

Примечание: НД — нет данных

Этническая принадлежность	Результат	Автор	Ссылка
НД	Ассоциация с ответом на терапию данными антипсихотиками	Vázquez-Bourgon J. et al., 2010	124
Китайцы	Ассоциация с положительным ответом на терапию рисперидоном	Wang L. et al., 2007	125
НД	Ассоциация с ответом на терапию клозапином	Arranz M.J. et al., 2000	126
НД	Ассоциация с ответом на терапию данными антипсихотиками	Dolzan V. et al., 2008	127
Европеоиды	Ассоциация S-аллеля полиморфизма 5-HTTLPR с недостаточным ответом на терапию клозапином	Kohlrausch F.B. et al., 2010	128

Этническая принадлежность	Результат	Автор	Ссылка
Русские, татары	Ассоциация с положительным ответом на терапию галоперидолом	Gareeva A.E. et al., 2013	132
Африканцы	Ассоциация с положительным ответом на терапию перфеназином	Campbell D.B. et al., 2008	133
НД	Ассоциация с положительным ответом на терапию рисперидоном	Lane H.Y. et al., 2008	134
Европеоиды	Нет ассоциации с ответом на антипсихотическую терапию	Kaur H. et al., 2014	135
Европеоиды	Нет ассоциации с ответом на антипсихотическую терапию	Kaur H. et al., 2014	136
Европеоиды	Нет ассоциации с ответом на антипсихотическую терапию	Kampman O. et al., 2006	137
НД	Ассоциация генотипа C/C с положительным ответом на терапию клозапином	Müller DJ. et al., 2005	138
Европеоиды	Ассоциация с положительным ответом на терапию клозапином	Kohlrausch F.B. et al., 2008	139
НД	Нет ассоциации с положительным ответом на терапию оланзапином	Bishop JR. et al., 2006	140

Таблица 11

**Фармакодинамические генетические факторы:
ген мозгового нейротрофического фактора *BDNF***

Ген	Полиморфизмы	Диагноз	Препарат	Срок наблюдения	Число пациентов
<i>BDNF</i>	rs11030104, rs10501087, rs6265	Шизофрения	Клозапин	НД	89
<i>BDNF</i>	НД	Шизофрения	Рisperидон	8 недель	127

Примечание: НД — нет данных

Этническая принадлежность	Результат	Автор	Ссылка
Европеоиды	Ассоциация с положительным ответом на терапию клозапином	Zhang J.P. et al., 2013	144
Китайцы	Ассоциация с положительным ответом на терапию рисперидоном	Xu M. et al., 2010	145

Таблица 12

**Фармакодинамические генетические факторы:
гены глиального нейротрофического фактора *GDNF*, окситоцина *OXT*,
фактора некроза опухоли альфа *TNF***

Ген	Полиморфизмы	Диагноз	Препарат	Срок наблюдения	Число пациентов
<i>GDNF1-4</i>	НД	Шизофрения	Клозапин	6 месяцев	219
<i>OXT</i>	rs2740204	Шизофрения	Клозапин	НД	НД
<i>TNF</i>	G-308A	Шизофрения	НД	НД	247

Примечание: НД — нет данных

Этническая принадлежность	Результат	Автор	Ссылка
НД	Ассоциация с положительным ответом на терапию клозапином	Souza R.P. et al., 2010	146
НД	Ассоциация с положительным ответом на терапию клозапином	Souza R.P. et al., 2010	147
НД	Ассоциация с ответом на антипсихотическую терапию	Zai G. et al., 2006	148

лептин — адипоцитами. Другая популяция нейронов дугообразного ядра синтезирует про-опиомеланокортин, промежуточный протеин, продуктом которого является альфа-меланоцитстимулирующий гормон, также снижающий аппетит (воздействует на рецепторы MC3 и MC4) [2, 156, 157]. Дефицит MC4-рецепторов описан как наиболее распространённая генетическая причина ожирения у человека [2]. Периферические факторы также способны влиять на регуляцию пищевого поведения на уровне гипоталамуса. Грелин индуцирует выделение нейропептида Y и Agouti-зависимого пептида, которые повышают аппетит. Снижают влечение к пище: лептин (угнетение высвобождения нейропептида Y, повышение активности про-опиомеланокортина), фактор некроза опухолей- α (активация про-опиомеланокортина) и инсулин из β -клеток поджелудочной железы [2]. Помимо данных гормонов, на приём пищи также влияют серотонин и гистамин. Возбуждение 5-HT_{2C}-рецепторов серотонина приводит к повышению уровня про-опиомеланокортина (анорексигенный эффект). Активация H1-рецепторов гипоталамуса снижает аппетит, инициирует термогенез и липолиз за счёт влияния на систему про-опиомеланокортина через АМФ-зависимую киназу вентромедиального ядра гипоталамуса. Анорексигенное действие лептина происходит как через собственные рецепторы, так и опосредованно, путём повышения уровня гистамина в гипоталамусе [2, 156]. Таким образом, центральным звеном регуляции пищевого поведения являются системы про-опиомеланокортина и нейропептида Y в дугообразном ядре гипоталамуса. Они находятся в антагонистических отношениях и взаимно подавляют друг друга. Влияние на любой из перечисленных гормонов и медиаторов приводит к дисбалансу синтеза нейропептида Y и про-опиомеланокортина, выражаясь в сдвиге пищевого поведения в сторону увеличения или снижения приёма пищи.

3.3.1. Антипсихотик-индуцированный набор веса

Центральные механизмы реализации антипсихотик-индуцированного набора веса

Принято считать, что метаболические расстройства при приёме «атипичных» антипсихотиков связаны со сродством данных препаратов к 5-HT_{2C} (серотонин) и H1R (гистамин) рецепторам. Блокада этих рецепторов приводит к нарушению активации системы про-опиомеланокортина в дугообразном ядре гипоталамуса, и как следствие — повышению аппетита [157, 158]. Но антипсихотические препараты способны влиять на обмен веществ и путём изменения активности других звеньев системы регуляции пищевого поведения. Блокада гистаминовых рецепторов вторично создаёт лептинорезистентность — повышение уровня лептина, обусловленное разрастанием жировой ткани, не способно снизить потребление пищи. Ингибирование рецепторов дофамина выражается в общем снижении активности медиатора в лимбической системе, что влечёт за собой потребность повышенного приёма пищи как компенсаторная реакция системы подкрепления [159, 160]. Инактивация D2-рецепторов также приводит к гиперпролактинемии, которая посредством создаваемой инсулинорезистентности стимулирует анаболические процессы [2]. Блокада адренорецепторов, характерная для некоторых нейролептиков, снижает активность белков митохондриального процесса разобщения, что приводит к менее интенсивному термогенезу и липолизу, создаёт бла-

гоприятные условия для набора веса [2]. Из описанного ясно, что центральные механизмы занимают основное место в реализации антипсихотик-индуцированного метаболического синдрома.

Наиболее вероятно, что на выраженность побочных эффектов при приёме нейролептиков влияют внешние и генетические факторы. Генетические факторы подразделяются на фармакокинетические и фармакодинамические. Генетические различия фармакокинетики выражаются в разной активности ферментов, метаболизирующих препарат, что приводит к повышенной или пониженной концентрации активных молекул в плазме крови. Фармакодинамические факторы — например, генетически детерминированная повышенная чувствительность рецепторов мозга к препарату — также позволяют оценивать степень риска развития побочных эффектов у пациента [161].

Фармакокинетические генетические факторы

Комплекс ферментов цитохрома P450 Генетические факторы, которые влияют на набор веса посредством изменения метаболизма нейролептика, отмечаются в исследованиях азиатской популяции. Полиморфизм *CYP2D6**10 (медленный метаболитатор) встречается почти у 50% представителей азиатских субпопуляций [162]. Дикий тип (*1/*1) ассоциирован с меньшим набором веса при приёме нейролептиков, чем гетеро- или гомозиготное носительство аллеля *CYP2D6**10 [163]. Корреляции между полиморфизмами *CYP2D6**4, *CYP1A2**1C, *CYP1A2**1F и набором веса выявлено не было [164]. Но в одном из исследований были получены сведения о том, что полиморфизмы *CYP2D6**3 и *4 приводят к достоверному набору веса у европейцев, получающих оланзапин [165]. Однако данная работа проведена на 11 пациентах, что говорит не в пользу высокой степени достоверности выводов.

Другой фармакокинетический фермент — **гликопротеин P** — кодируется геном *MDR1*. Данный фермент участвует в транспорте активных веществ в ЦНС. Клинически гликопротеин P влияет на фармакокинетику своих субстратов, ограничивая абсорбцию из кишечника, пенетрацию в ткани и ускоряя элиминацию [166]. Наиболее известные субстраты гликопротеина P: оланзапин, клозапин, кветиапин, рисперидон [161]. Работы, посвящённые влиянию полиморфизмов *MDR1* на ассоциированный с антипсихотиками набор веса, были рассмотрены в обзоре A.J. Risselada et al. (2011) [167]. В статье M.R. Kuzmanet et al. (2008) был сделан вывод, что полиморфизмы G2677T (rs2032582, exon 21) и C3435T (rs045642, exon 26) гена *MDR1* связаны с набором веса при приёме рисперидона. Аллели 2677T и 3435T приводят к снижению функции гликопротеина P, что выражается в повышенной концентрации его субстратов в сыворотке и, возможно, в ЦНС. Как следствие, приём рисперидона у таких пациентов приводил к набору массы тела [168]. Для оланзапина аналогичная связь не подтвердилась [64, 169]. Однако есть мнение о влиянии полиморфизмов *MDR1* на выраженность побочных эффектов при приёме оланзапина [170]. Так или иначе, сниженная активность гликопротеина P приводит к повышению уровня его субстратов в сыворотке и в ЦНС, что означает лучший ответ на терапию, но и больший риск побочных эффектов [62, 161].

Фармакодинамические генетические факторы

Как уже говорилось, основными рецепторами, блокада которых влияет на набор веса, считаются серотониновые (5-HT_{1A}, 5-HT_{1C}) и гистаминовые (H1R).

Однако обнаружена связь и многих других медиаторных систем с набором веса при приёме нейрорептиков.

Адренергическая система участвует в механизме митохондриального разоб- щения, который вовлечён в поддержание общего метаболизма, термogenesis и утили- зации энергии [170]. Блокада адренорецепторов приводит к снижению липо- лиза и набору веса. Наиболее изучаемыми являются альфа-2-адренорецепторы, кодируемые геном *ADRA2A* [167]. Однако данные разных исследователей про- тиворечивы. Показано, что полиморфизм 1291 C/G (rs1800544) в промоторной области *ADRA2A* связан с набором веса при терапии клозапином или оланзапи- ном. Но пациенты азиатской популяции набирают больше веса при наличии ал- леля 1291G [171, 172], а европейцы наоборот — носители аллеля 1291C набирали больше веса, чем пациенты с генотипом G/G [173]. Это говорит об этнических особенностях данного гена. Но есть также результаты исследований, проведён- ных на европеоидах, опровергающие влияние полиморфизмов 1291 C/G на уве- личение массы тела при приёме антипсихотиков [174, 175]. Полиморфизмы Trp64Arg (rs4994) гена *ADRB3*, кодирующего бета-3-адренорецепторы, пока ещё мало изучены. Но доступные результаты японских учёных противоречивы: есть доказательства связи генотипа Arg/Arg с набором веса при лечении оланзапином [176], а есть опровержения какого-либо влияния *ADRB3* на метаболические рас- стройства [177]. Работа S. Takeuchi et al. (2012) выявила связь генотипа Arg/Arg с увеличением индекса массы тела, но на здоровых добровольцах вне связи с при- ёмом нейрорептиков [178]. Данный полиморфизм встречается редко, возможно, имеет значение только для азиатской популяции.

Мозговой нейротрофический фактор (brain-derived neurotrophic factor — BDNF) оказывает влияние на пищевое поведение, злоупотребление пищей и контроль веса. Введение BDNF снижало потребление пищи и вес у мышей с сахарным диабетом [179]. Работы по изучению полиморфизма *BDNF* 66Val/Met (rs6265) показывают противоречивые результаты. Наряду с отрицанием роли данного полиморфизма в увеличении веса при приёме нейрорептиков [180], есть положительные результаты, с разным мнением о том, какой конкретно ал- лель связан с набором веса: Met [167] или Val [183, 185]. Проведённый расши- ренный геномный ассоциативный анализ (GWAS) показал наличие связи rs6265 ($P = 5,1 \times 10^{-10}$; размер эффекта = $4,58 \pm 0,73$) и rs925946 ($P = 8,5 \times 10^{-10}$; размер эффекта = $3,85 \pm 0,63$) с индексом массы тела, без учёта приёма нейрорептиков [182]. Так или иначе, доказательная база по данному гену не может считаться достаточной на данный момент.

Много работ посвящены роли **дофаминергической системы** в возникнове- нии побочных эффектов при приёме антипсихотических препаратов. Но в основ- ном блокада дофаминовых рецепторов приводит к экстрапирамидным расстрой- ствам, относительно немного исследований говорят о связи полиморфизмов генов рецепторов дофамина и прибавки массы тела при приёме нейрорептиков [167, 183]. H.Y. Lane et al. (2006) не подтвердили влияния полиморфизмов генов рецепторов D1, D2 и D3 (соответственно, *DRD1*, *DRD2* и *DRD3*) на увеличение веса при приёме рисперидона [163]. В свою очередь, работа C.J. Hong et al. (2010) обнаружила чёткую связь между носительством *DRD2* rs4436578 C/C и набором веса по сравнению с носителями аллеля T [184]. Другой полиморфизм гена *DRD2* rs2440390(A/G), был изучен J.P. Houston et al. (2012) на пациентах без шизофре-

нии. Носители аллеля A демонстрировали достоверно большую прибавку мас- сы тела при приёме оланзапина [186]. Исследования полиморфизма — 141C Ins/ Del (rs1799732) также дали положительный результат: носители аллеля Del более склонны к набору веса ($p=0,024$) [186]. D.J. Müller et al. (2012) установили достовер- ную связь трёх полиморфизмов гена *DRD2*: rs6277 (C957T), rs1079598 и rs1800497 с набором веса [187]. Гипофункциональный аллель 7R *DRD4* exon 3 VNTR также обсуждается в контексте влияния на набор веса. Есть как положительные [188], так и отрицательные [187] результаты. Таким образом, работы по роли генетиче- ских особенностей дофаминергической системы в связанном с антипсихотиками набором веса только обозначают их значимость. Но необходимы дальнейшие ис- следования для более точного выделения значимых полиморфизмов.

Гистаминергическая система, как следует из описанного выше патогенеза прибавки массы тела, вовлечена в реализацию эффекта лептина. Наибольшим сродством к H1 рецепторам обладают оланзапин и клозапин, как следствие, эти нейрорептиki приводят к большему набору веса [189]. Однако есть работы, опро- вергающие связь полиморфизмов генов рецепторов гистамина *H1R/H2R/H3R* с прибавкой массы тела при приёме нейрорептиков [170, 176, 190–192]. Но не- которые авторы приводят противоположные результаты: найдена связь поли- морфизмов rs346074 и rs346070 гена *H1R* с набором веса [193]. Однако такие ис- следования пока в меньшинстве. Имеются сведения, что агонисты гистаминовых рецепторов приводят в действие гипоталамическую АМФ-активируемую проте- инкиназу (AMPK1) [198]. Этот фермент исследуется совсем недавно, однако уже есть положительные результаты генетических исследований (табл. 13). R.P. Souza et al. (2012) доказали наличие связи полиморфизмов генов субъединиц PRKAB2 и PRKAA2 с набором веса при терапии клозапином и оланзапином [195]. Есть также совсем недавние работы, посвящённые разработке методов лечения ожи- рения у пациентов, получающих нейрорептиki, путём воздействия на систему H1R-AMPK [185]. Но пока ещё рано судить об успешности этих исследований.

Серотонинергическая система. Рецепторы серотонина, как известно, яв- ляются мишенью антипсихотиков второго поколения. В отношении влияния на прибавку массы тела хорошо изучен ген *5-HTR2C*. Наибольший уровень дока- зательности демонстрируют работы, посвящённые полиморфизму гена *5-HTR2C* -759C/T (rs3813929) [154]. Но результаты отдельных исследований противоречат друг другу. Так, показано, что аллель T связан с меньшим риском прибавки массы тела при терапии антипсихотиками [197–204]. Есть работы, опровергающие вли- яние rs3813929 на набор веса [168, 176, 205–210]. Таким образом, целесообраз- но обратиться к результатам проведённых мета-анализов. V. de Luca et al. (2007), а позднее M.N. Sicard et al. (2010) установили, что -759C/T действительно влияет на антипсихотик-ассоциированный набор веса, больший риск наблюдается у но- сителей аллеля C [211, 212]. Таким образом, роль rs3813929 в реализации данно- го побочного эффекта достаточно хорошо изучена, в отличие от других поли- морфизмов *5-HTR2C*: Cys23Ser (rs6318), 697 G/C (rs518147), 997 G/A (rs3813928), rs1414334 и 1165 A/G (rs498207). Встречаются лишь единичные работы, обсуж- дающие влияние данных полиморфизмов на набор веса при приёме нейрореп- тиков [176, 202, 213, 214]. Однако полиморфизм 697 G/C (rs518147) был включён в мета-анализ, где подтвердилась протективная роль аллеля C [212]. Также в со- временной литературе встречаются работы, изучающие полиморфизм 102T/C

Таблица 13

Фармакодинамические генетические факторы, ассоциированные с метаболическими побочными эффектами антипсихотиков: гены рецепторов гистамина *H1R*

Ген	Полиморфизмы	Диагноз	Препарат	Срок наблюдения	Число пациентов
<i>H1R</i>	rs346074, rs346070	Психические расстройства, за исключением аффективных	Клозапин, оланзапин, рисперидон, кветиапин, арипипразол	12 недель	430
<i>H1R</i>	НД	Шизофрения	Оланзапин	8–24 недели	164
<i>H1R</i>	Glu349Asp	НД	НД	НД	85

Примечание: НД — нет данных

Таблица 14

Фармакодинамические генетические факторы, ассоциированные с метаболическими побочными эффектами антипсихотиков: гены рецепторов серотонина *5-HTR*

Ген	Полиморфизмы	Диагноз	Препарат	Срок наблюдения	Число пациентов
<i>5-HTR2C</i>	-759C/T (rs3813929)	Шизофрения	НД	НД	139
<i>5-HTR2C</i>	-759C/T (rs3813929)	Шизофрения	НД	НД	205
<i>5-HTR2C</i>	Cys23Ser (rs6318)	Шизофрения	Оланзапин	8–24 недели	164
<i>5-HTR2C</i>	rs498207, rs3813928 и rs3813929	Шизофрения	НД	НД	128
<i>5-HTR2C</i>	-759C/T (rs3813929), 697G/C (rs518147), Cys23Ser (rs6318)	НД	Клозапин/оланзапин	НД	46
<i>5-HTR2A</i>	102T/C	Шизофрения	Оланзапин	8–24 недели	164
<i>5-HTR2A</i>	102T/C, 452His/Trp (rs6314), 1438A/G rs6311 (rs6311)	НД	Клозапин/оланзапин	6 месяцев	46

Примечание: НД — нет данных

Этническая принадлежность	Результат	Автор	Ссылка
Европеоиды	Ассоциация аллеля A rs346074 и аллеля T rs346070 с увеличением массы тела	Vehof J. et al., 2011	193
Монголоиды	Нет ассоциации с набором веса	Ujike H. et al., 2008	176
Монголоиды	Нет ассоциации с набором веса	Wu R. et al., 2011	192

Этническая принадлежность	Результат	Автор	Ссылка
Европеоиды	Ассоциация с набором веса	De Luca V. et al., 2007	208
Европеоиды	Ассоциация с набором веса	Sicard M.N. et al., 2010	212
Монголоиды	Ассоциация с высоким риском набора веса	Ujike H. et al., 2008	176
Европеоиды	Ассоциация с набором веса	Opgen-Rhein C. et al., 2010	213
Европеоиды	Гаплотип C (-759C, -697C и 23Ser) ассоциирован с большим риском увеличения ИМТ. Гаплотип A (-759C, -697G и 23Cys) ассоциирован с ожирением	Gunes A. et al., 2009	215
Монголоиды	102C ассоциирован с высоким риском набора веса	Ujike H. et al., 2008	176
Европеоиды	Гаплотип 2 (-1438A, 102T, и 452His) ассоциирован с большей концентрацией С-пептида в плазме крови и возникновением метаболических нарушений	Gunes A. et al., 2009	215

гена *5-HTR2A*. На выборках японцев и китайцев Хань найдена положительная связь аллеля T данного полиморфизма с набором веса [163, 176]. Исследование данного гена на европейцах, проведённое в рамках анализа гаплотипов, указывает на связь носительства аллеля T с метаболическими нарушениями [215]. Таким образом, роль полиморфизма 102T/C в наборе веса может быть обусловлена этническими особенностями. К малоисследованным генам рецепторов серотонина можно также отнести *5-HTR6*, полиморфизм которого 267T/C ассоциирован с набором веса [163]. Рецепторы серотонина, как наиболее тесно связанные с эффективностью и побочными эффектами нейролептиков второго поколения, достаточно хорошо исследованы (табл. 14). Вероятно, именно полиморфизмы генов рецепторов серотонина в первую очередь будут рекомендованы для фармакогенотипирования пациентов с целью подобрать наиболее эффективную и безопасную терапию.

Лептин также изучался с генетической точки зрения. Данный фермент кодируется геном *LEP*, наиболее активно изучается его полиморфизм 2548A/G rs7799039. Гомозигота G/G означает низкий уровень экспрессии мРНК лептина [216]. Три исследования на азиатской популяции показали влияние этого полиморфизма на прибавку веса [217–219], причём достоверно у мужчин [218]. У европейских пациентов генотип GG увеличивал риск набора веса у мужчин, а генотип AA — у женщин [210]. Предполагается половой фактор во влиянии экспрессии лептина на увеличение массы тела. L.A. Templeman et al. (2005) выявили, что влияние 2548A/G rs7799039 на прибавку массы тела проявляется при длительной терапии (9 месяцев) [199]. Есть и более свежие данные в пользу влияния G-аллелей rs7799039 и rs3828942 на увеличение веса [220]. Две работы не подтвердили связи гена лептина с набором веса [213, 221]. Ещё один результат противоречит предыдущим — показана протективная роль гомозиготы GG для прибавки веса у детей и подростков [226]. Стоит обратить внимание на анализ гаплотипов: есть данные о строгом взаимодействии полиморфизмов *5-HTR2C* -759C/T и *LEP* 2548G/A, их влиянии на увеличение массы тела [209]. В литературе есть исследования других полиморфизмов гена *LEP*. На индийских пациентах показано умеренное влияние rs4731426 C/G на небольшой набор веса и сильное — на значительное увеличение массы тела [223]. Ген рецептора лептина *LEPR* тоже был изучен. Полиморфизм rs1137101 (аллель 223Arg) был ассоциирован с прибавкой веса у подростков, получавших рisperидон [210]. У пациентов, принимавших оланзапин, было выявлено достоверное повышение массы тела у носителей rs1137101 223Arg или -2548G при высоком уровне оланзапина в плазме [224]. Другой полиморфизм, rs8179183 (656N/K), достоверно влиял на увеличение веса при применении рisperидона (но не оланзапина) в исследовании G. Rúaño et al. (2007) [225]. Помимо положительных, есть и негативные результаты относительно гена *LEPR* [221]. Из описанного можно заключить, что полиморфизмы генов лептина и его рецепторов ещё недостаточно хорошо изучены, несмотря на их доказанную важную роль в реализации побочного эффекта (табл. 15).

Нейропептид Y секретируется в гипоталамусе и оказывает орексигенный эффект. В экспериментальных исследованиях было установлено, что четыре из пяти рецепторов нейропептида Y (Y1, Y2, Y4, Y5) локализованы в гипоталамусе [226]. Рецептор Y2 является ауторецептором и отвечает за высвобождение новых порций нейропептида Y, его блокада приводит к увеличению концентрации гормона

в гипоталамусе и как следствие — к повышению аппетита [227]. T. Yanik et al. (2013) заявляют о снижении плазменной концентрации периферического нейропептида Y при приёме нейролептиков. Авторы предполагают, что нейропептид Y связан с набором массы тела [228]. Авторы похожего исследования пришли к противоречивым результатам относительно концентрации нейропептида Y у пациентов после проведённого лечения: он был как ниже, так и выше в сравнении с контролем [229]. При изучении полиморфизмов гена нейропептида Y (rs1468271) и рецептора Y5 (rs6837793, rs11100494) было выявлено, что только rs6837793 был связан с прибавкой массы тела у пациентов, принимавших рisperидон; для оланзапина аналогичной ассоциации не было показано [225]. Более поздние исследования также отводят нейропептиду Y важную роль в регуляции веса тела у пациентов, принимающих нейролептики. Исследование A.K. Tiwari et al. (2013) включало 5 полиморфизмов гена нейропептида Y *NPY* (rs10551063, rs16147, rs5573, rs5574 и rs16475). Основным результатом стало доказательство связи трёх полиморфизмов с набором веса у пациентов: аллель C rs16147 ассоциировался с повышенным риском набора веса, также на прибавку массы тела достоверно влияли rs5573 и rs5574 [230]. Однако исследований генетических полиморфизмов данного нейрогормона ещё очень мало. Многие современные исследования изучают влияние нейропептида Y на набор веса путём определения его концентрации в плазме крови или в тканях мозга. Таким образом, несмотря на многообещающие результаты, данный гормон требует более тщательного изучения (табл. 16).

Гены-кандидаты для дальнейших исследований, которые пока мало исследованы на предмет их роли в наборе веса при приёме нейролептиков.

Грелин — гормон, продуцируемый клетками желудка, приводит к повышению аппетита. Так как атипичные нейролептики способны повысить уровень грелина в плазме [231], появился интерес к полиморфизмам генов самого гормона и его рецепторов в гипоталамусе. Результатов на данный момент немного: сообщается о связи гена рецептора грелина *GHS-R1a* с набором веса [232]. Также есть работы, отрицающие влияние грелина на набор веса при лечении оланзапином и рisperидоном [233].

Большой интерес для учёных представляет **эндоканнабиноидная система**, участвующая в регуляции энергетического баланса. A.K. Tiwari et al. (2010) показали связь аллеля T полиморфизма rs806378 с набором веса (5,96% vs 2,76%, $p=0,008$) при приёме клозапина или оланзапина [234]. Более позднее крупное исследование на детях, больных аутизмом, подтвердило данный результат ($p=9,6 \times 10^{-5}$) [100]. Но есть и опровержения: P. Monteleone et al. (2010) указывают на роль гена эндоканнабиноид-фермента 385C/A (rs324420) в наборе веса более 7% от изначальной массы тела, отрицая участие полиморфизма *CNR1* 1359 G/A (rs1049353) [239]. Говорить об определённых полиморфизмах, связанных с набором веса, можно будет при накоплении более серьёзной доказательной базы.

Меланокортин-4 рецептор (MC4R) является ключевым регулятором лептинергической системы контроля энергетического гомеостаза. GWAS-анализ популяции подростков и юношей показал ассоциацию гена *MC4R* с набором веса [236]. Две недавно опубликованные работы подтвердили влияние рецессивного аллеля A полиморфизма rs489693 на увеличение массы тела при приёме атипичных нейролептиков [237, 238]. Интерес к полиморфизмам *MC4R* продолжает расти. Возможно, скоро будут получены более точные взаимосвязи вариантов

Таблица 15

Фармакодинамические генетические факторы, ассоциированные с метаболическими побочными эффектами антипсихотиков: ген лептина *LEP*, ген рецептора лептина *LEPR*

Ген	Полиморфизмы	Диагноз	Препарат	Срок наблюдения	Число пациентов
<i>LEP</i>	2548A/G (rs7799039)	Шизофрения	НД	9 месяцев	73
<i>LEP</i>	НД	Шизофрения	Клозапин	НД	102
<i>LEP</i>	НД	1-й эпизод	НД	12 месяцев	205
<i>LEP</i>	rs7799039, rs10954173, rs3828942	Шизофрения, шизоаффективное расстройство	НД	НД	181
<i>LEPR</i>	Q223R (rs1137101)	Шизофрения	Оланзапин	6 недель	37
<i>LEPR</i>	НД	НД	НД	НД	141
<i>LEPR</i>	rs8179183	НД	Оланзапин	НД	67
<i>LEPR</i>	НД	НД	Рisperидон	НД	101

Примечание: НД — нет данных

Таблица 16

Фармакодинамические генетические факторы, ассоциированные с метаболическими побочными эффектами антипсихотиков: ген нейропептида *NPY*

Ген	Полиморфизмы	Диагноз	Препарат	Срок наблюдения	Число пациентов
<i>NPY</i>	rs10551063, rs16147, rs5573, rs5574, rs16475	НД	Клозапин, оланзапин	14 недель	226
	rs1468271	НД	Оланзапин Рisperидон	НД НД	67 101
<i>NPYR5</i>	rs6837793, rs11100494	НД	Оланзапин	НД	67
<i>NPYR5</i>	НД		Рisperидон	НД	101

Примечание: НД — нет данных

Этническая принадлежность	Результат	Автор	Ссылка
Европеоиды	Ассоциация с набором веса при длительной терапии (более 3 мес.)	Templeman L.A. et al., 2005	199
Монголоиды	Ассоциация с набором веса у мужчин	Zhang X.Y. et al., 2007	218
Европеоиды	Нет ассоциации с набором веса	Perez-Iglesias R. et al., 2010	221
Европеоиды	Ассоциация rs7799039G и rs3828942G с набором веса	Brandl E.J. et al., 2012	220
Европеоиды	Ассоциация с набором веса при носительстве аллеля G и высоком уровне оланзапина в плазме	Ellingrod V.L. et al., 2007	224
Европеоиды	Ассоциация с набором веса у женщин, у мужчин с набором веса ассоциации нет	Gregoor J.G. et al., 2011	210
Европеоиды	Нет ассоциации с набором веса	Ruaño G. et al., 2007	225
Европеоиды	Ассоциация с набором веса		

данного гена с риском индуцированного нейрорептиками набора веса. Среди других рассматриваемых медиаторных и метаболических систем — фактор некроза опухолей альфа, гормон концентрации промелатонина, факторы метаболизма липидов. Однако доказательной базы почти нет, поэтому рано говорить о чётких ассоциациях между генетическими маркерами и клиническим исходом.

3.3.2. Экстрапирамидные побочные эффекты

Проблема экстрапирамидных расстройств, осложняющих терапию с использованием препаратов антипсихотического действия, была признана вскоре после того как нейрорептиками вошли в клиническую практику [239]. Существует множество убедительных данных, доказывающих роль генетических факторов в развитии побочных эффектов на антипсихотическую терапию. В первую очередь, это подтверждают исследования, демонстрирующие схожий ответ на терапию и развитие нежелательных эффектов у монозиготных близнецов или родственников первой степени родства [15–17].

Достижения в области фармакогенетики привели к открытию различных полиморфизмов генов, ответственных за фармакокинетику и фармакодинамику антипсихотиков. К фармакокинетическим аспектам фармакогенетики относят наследственную изменчивость, которая затрагивает метаболизм лекарственных средств в организме человека и выражается в различной активности ферментов, метаболизирующих препараты. К фармакодинамическим аспектам воздействия препарата относят функциональное состояние рецепторов и молекул-мишеней лекарственного средства. Генетические полиморфизмы в данном случае выражаются не в изменении скорости метаболизма препарата, а в самой возможности достижения желаемого эффекта или в повышении риска побочных реакций [161].

Фармакокинетические генетические факторы

Ферменты семейства цитохромов P450

CYP2D6. К настоящему моменту проблема экстрапирамидных побочных эффектов с точки зрения фармакогенетики *CYP2D6* хорошо исследована [240–242]. Некоторые авторы пришли к выводам об отсутствии влияния полиморфизмов *CYP2D6* на безопасность терапии антипсихотиками [241–244], но появляется всё больше доказательств взаимосвязи носительства мутантных вариантов *CYP2D6* и высокого риска развития ранних экстрапирамидных расстройств [245, 246] и поздней дискинезии [247–249]. Проведённый Fleeman et al. (2011) мета-анализ проспективных исследований показал достоверное влияние носительства мутантных аллелей *CYP2D6* («медленный» тип метаболизма) на повышенный риск развития экстрапирамидных побочных эффектов [250].

CYP1A2 имеет полиморфизмы *1F (-163C>A) и *1C (-3860G>A). Проводились исследования по поиску ассоциации между полиморфизмом *CYP1A2**1F и поздней дискинезией, выводы которых неоднозначны. Так, выявлено, что длительная антипсихотическая терапия, проводимая у пациентов с генотипом *CYP1A2**1F C/C, чаще приводит к экстрапирамидным побочным эффектам, чем у пациентов, которые являются носителями аллеля A [248, 251]. В противовес этому, в некоторых исследованиях не была найдена ассоциация между полиморфизмом *1F

(-163C>A) и развитием экстрапирамидных расстройств при приеме антипсихотиков [252, 253].

Сообщалось, что полиморфизмы генов *CYP2C19* и *CYP3A4* влияют на уровень клозапина в плазме крови [48, 50], но роль в развитии экстрапирамидных побочных эффектов антипсихотической терапии хорошо не изучена. Только два исследования изучали *CYP3A4* и *CYP3A5* на предмет роли в развитии экстрапирамидных расстройств, но показали отрицательные результаты [241, 254] (табл. 16).

На основании генетического тестирования и установления носительства полиморфизмов генов цитохромов P450 можно спрогнозировать развитие побочных эффектов, в том числе экстрапирамидных расстройств и поздней дискинезии на фоне антипсихотической терапии, а также рассчитать начальную дозировку назначаемого препарата. Однако в рутинную психиатрическую практику генетическое тестирование пока не введено ввиду отсутствия достаточной доказательной базы.

Гликопротеин P. Ген *MDR1*, кодирующий гликопротеин P, имеет несколько значимых полиморфизмов. В настоящее время активно изучается клиническая значимость четырёх полиморфных маркеров, представляющих собой замену в нуклеотидной последовательности ДНК G2677T, G2677, C1236T, C3435T. Что касается антипсихотик-индуцированных побочных эффектов, в частности экстрапирамидных нарушений, то проведённые исследования дали неоднозначный ответ. Некоторые авторы не нашли ассоциацию между полиморфизмом C3435T *MDR1* и развитием поздней дискинезии [254], другие исследования продемонстрировали положительные результаты [255]. Также проводились исследования относительно риска развития острых экстрапирамидных расстройств: одни работы нашли связь полиморфизмов *MDR1* и экстрапирамидных нарушений [32], другие дали отрицательный результат [53]. В целом, необходимы дальнейшие исследования, чтобы оценить роль полиморфизмов *MDR1* в возникновении побочных эффектов.

Фармакодинамические генетические факторы

Дофаминергическая система

DRD2. Так как все антипсихотики в той или иной степени блокируют D2-рецепторы [256], полиморфизмы гена *DRD2* были исследованы наиболее интенсивно, среди них — 141C Ins/Del (rs1799732), Taq1A (rs1800497), A-241G (rs1799978), Ser311Cys (rs1801028) и Taq1B (rs1079597) [257]. Проведённые мета-анализы продемонстрировали взаимосвязь между полиморфизмом Taq1A гена *DRD2* и развитием поздней дискинезии на фоне терапии антипсихотиками [253, 258]. В мета-анализе, проведённом C. C. Zai et al. (2007), было установлено: аллель A2 и генотип A2/A2 связаны с повышенным риском развития поздней дискинезии. По сравнению с гомозиготами A1/A1 и гетерозиготами A1/A2, гомозиготы с A2/A2 генотипом имеют на 50% выше риск развития двигательных расстройств (OR=1,50) [258]. В последующем мета-анализе, проведённом P.R. Bakker et al. (2008), авторы подтвердили результаты предыдущего и пришли к выводу, что носительство аллеля A1 приводит к снижению плотности D2-рецепторов в стриатуме, что, в свою очередь, уменьшает антагонизм антипсихотиков к дофаминовым рецепторам и снижает риск развития поздней дискинезии [253].

Таблица 17
Фармакокинетические генетические факторы:
гены системы цитохрома P 450 CYP

Ген	Полиморфизмы	Диагноз	Препарат	Срок наблюдения	Число пациентов	Этническая принадлежность	Результат	Автор	Ссылка
CYP2D6	НД	Шизофрения	Типичные и атипичные антипсихотики	НД	16	Европеоиды	Нет ассоциации с ПД	Arthur et al., 1995	240
CYP2D6	НД	Шизофрения	Типичные антипсихотики	НД	335	Индийцы	Нет ассоциации с ПД	Tiwari A.K. et al., 2005	241
CYP2D6	*1, *2, *3, *4, *5, *6, *8, *9, *10, *11, *12, *14, *15	Шизофрения	Галоперидол, флуфеназин, зуклопентиксол, рисперидон	Не менее 2-х месяцев	131	Европеоиды	Нет ассоциации с ЭПС	Plesnicar B.K. et al., 2006	242
CYP2D6	*1, *3, *4, *5, *6	Шизофрения	НД	НД	157	Европеоиды	Нет ассоциации с ПД	Lohmann P.L. et al., 2003	243
CYP2D6	Полногеномное секвенирование	Шизофрения	Типичные и атипичные антипсихотики	НД	710	Смешанная	Нет ассоциации с ПД	Tsai H.T. et al., 2010	244
CYP2D6	*3, *4, *5, *6	НД	Типичные и атипичные антипсихотики	НД	267	Европеоиды	Ассоциация с ЭПС	Crescenti A. et al., 2008	245
CYP2D6	*3, *4, *5, *6	Шизофрения	НД	НД	18	Европеоиды	Ассоциация с ЭПС и ПД	Kobylecki C.J. et al., 2009	247
CYP2D6	C100T	Шизофрения	Типичные антипсихотики одной химической группы	Не менее 1-го года	182	Китайцы	Ассоциация с ПД	Fu Y. et al., 2006	248
CYP1A2	C163A	Шизофрения	Типичные антипсихотики	НД	85	Смешанная	Монозиготы по аллелю С имеют больший риск развития ПД	Basile V.S. et al., 2000	251
	C163A	Шизофрения	Типичные антипсихотики одной химической группы	Не менее 1-го года	182	Китайцы	Ассоциация с ПД	Fu Y. et al., 2006	248
	*2, *4, *5, *6, *1C, *1F	Шизофрения	Типичные и атипичные антипсихотики	НД	335	Индийцы	Нет ассоциации с ПД	Tiwari A.K. et al., 2005	252
CYP3A4	*1B	Шизофрения	Типичные антипсихотики	НД	335	Индийцы	Нет ассоциации с ПД	Tiwari A.K. et al., 2005	241

Примечание: НД – нет данных

Исследования, проведённые в европейской популяции [257], а также в индийской [259], японской [260] и корейской [262] популяциях, пришли к результатам, опровергающим ассоциацию между этим полиморфизмом и риском поздней дискинезии. Полиморфизм Taq1B также исследовался на предмет ассоциации с поздней дискинезией, и было обнаружено, что гомозиготы B2/B2 более восприимчивы к развитию поздней дискинезии [262]. Для других полиморфизмов *DRD2*, в том числе -141C Ins/Del и Ser311Cys, связь с развитием экстрапирамидных нейролептических расстройств не была установлена [260–264].

DRD3. Из полиморфизмов этого гена только Ser9Gly широко исследовался на предмет ассоциации с риском развития побочных антипсихотических моторных эффектов. Аллель Gly, ранее изученный на ассоциацию с клиническим ответом на антипсихотические препараты, также связан с более высоким риском развития поздней дискинезии, что было подтверждено в двух ранних мета-анализах [253, 265] и в некоторых ретроспективных исследованиях, проведённых в американской, российской и азиатской популяциях [254, 263, 266]. Однако мета-анализ, проведённый в 2010 году Н.Т. Tsai et al., показал незначительную связь: носители аллеля Gly несколько более подвержены риску развития поздней дискинезии по сравнению с носителями, у которых данный аллель отсутствует [267]. Результаты исследования CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) не подтвердили связь между Ser9Gly и поздними экстрапирамидными расстройствами [244]. Данный полиморфизм также исследовался на предмет развития острых экстрапирамидных синдромов: например, P. Eichhammer et al. сообщили об увеличении заболеваемости акатизией среди носителей аллели Gly [268], однако два других исследования дали отрицательные результаты [269, 270].

DRD4 не изучен так широко, как *DRD2* и *DRD3*. Тем не менее, некоторые исследования дали положительные результаты на предмет ассоциации риска развития поздней дискинезии и полиморфизмов *DRD4*, но эти работы нуждаются в дальнейшей репликации [257, 259, 271]. Однако исследования в корейской популяции не нашли значимых ассоциаций [272].

DRD1. Ген *DRD1* также изучен недостаточно, и результаты малочисленных исследований неоднозначны. I.C. Lai et al. (2011) нашли значительную ассоциацию полиморфизма rs4532 с поздней дискинезией [273]. Однако другие исследования не нашли связи полиморфизмов *DRD1* с развитием антипсихотик-индуцированных экстрапирамидных симптомов [274] (табл. 18). Полиморфизмы гена *DRD5* к настоящему времени интенсивно не исследовались, их возможная клиническая значимость может быть продемонстрирована в будущих исследованиях.

Переносчик дофамина (ген *SCL6A3* или *DAT1*) осуществляет трансмембранный транспорт дофамина из синаптической щели. Нарушения функции *DAT*, обусловленные вариантами полиморфизма гена, приводят к изменениям концентрации дофамина в синаптической щели и влияют на характеристики передачи нервного импульса. Лица с клиническими проявлениями поздней дискинезии, как было установлено, имеют более низкий уровень белка-транспортёра [275]. Однако проведённые исследования в еврейской и индийской популяциях не нашли ассоциации между полиморфизмами гена *DAT1* и поздней дискинезией [260, 276].

Катехол-О-метилтрансфераза (COMT) У гомозигот по аллелю Met активность фермента катехол-О-метилтрансферазы в 3–4 раза ниже по сравнению с гомозиготами по аллелю Val, в свою очередь, гетерозиготы Met/Val имеют промежуточную активность фермента. Другими словами, носительство аллеля Val приводит к низкой концентрации дофамина в синапсах за счёт быстрой его редукции [265]. Исследования, проведённые в японской и китайской популяциях, не обнаружили ассоциации Val108Met с экстрапирамидными расстройствами [267, 278]. Мета-анализ, проведённый P.R. Bekker et al. [53], включающий 5 исследований с 1089 пациентами, 382 из которых страдали поздней дискинезией и 707 были без экстрапирамидных расстройств, показал, что носители аллеля Met менее склонны к развитию поздней дискинезии (отношение шансов OR=0,66). Авторы мета-анализа пришли к заключению, что пациенты с генотипом Val/Val имеют на 51% более высокий риск развития поздней дискинезии. Также данный полиморфизм был изучен в рамках острых экстрапирамидных расстройств [279]. Исследовались также гены других ферментов, задействованных в обмене дофамина, таких как моноаминоксидаза (MAO) типа А и В на предмет влияния на риск развития экстрапирамидных расстройств, но их роль не была доказана в исследованиях в японской и европейской популяциях [277, 280].

Регулятор G-белка сигнализации 2 (RGS2) модулирует передачу сигнала в дофаминовых рецепторах, в связи с чем функциональные варианты в гене могут влиять на склонность к экстрапирамидным расстройствам, вызванных приёмом антипсихотических препаратов. Хотя ранее полиморфизм *RGS2* (rs4606) не рассматривался в исследованиях по поздней дискинезии, в двух исследованиях была показана ассоциация риска развития экстрапирамидных расстройств и *RGS2* [281, 282]. Однако другое исследование продемонстрировало отрицательный результат [283], из чего можно сделать вывод, что *RGS2* заслуживает дальнейших исследований.

Везикулярный транспортёр моноаминов (VMAT2) — транспортный белок, переносящий моноамины (дофамин, серотонин, норадреналин, ГАМК и т.д.), содержащиеся в цитозоле нейрона, в синаптический пузырек, используя протонный градиент. Роль *VMAT2* в регуляции освобождения нейротрансмиттеров делает его привлекательным кандидатом для изучения нервно-психических расстройств, в патогенезе которых эти системы задействованы. *VMAT2* также является мишенью таких средств, как тетрабеназин, который используется для лечения ряда гиперкинетических расстройств, в том числе поздней дискинезии [284, 285]. *VMAT2* кодируется геном *SLC18A2* и экспрессируется преимущественно в головном мозге [286]. В исследовании, проведённом С. Zai et al. (2013), была продемонстрирована роль полиморфизмов rs363390, rs363224, rs14240 в возникновении и развитии поздней дискинезии при длительной терапии антипсихотиками [287]. В данном исследовании было показано взаимодействие полиморфизма rs363224 с функциональным полиморфизмом rs6277 (C957T) *DRD2*, что подтверждает дофаминовую гипотезу возникновения поздней дискинезии. Высокая экспрессия *VMAT2* и/или гиперфункция приводит к чрезмерной восприимчивости к дофамину и, как следствие, к повышенному риску развития поздней дискинезии.

Таблица 18

Фармакодинамические генетические факторы: гены рецепторов дофамина *DRD*

Ген	Полиморфизмы	Диагноз	Препарат	Срок наблюдения	Число пациентов
<i>DRD2</i>	Ser311Cys, 141C Ins/Del, Taq1 A	Шизофрения	НД	Не менее 10 лет	200
<i>DRD2</i>	НД	Шизофрения	Типичные и атипичные антипсихотики	НД	263
<i>DRD2</i>	141C Ins/Del, Taq1 B, Taq1 D, S311C, Taq1 A	Шизофрения	НД	НД	253
<i>DRD2</i>	Ser311Cys	Шизофрения	Типичные антипсихотики	НД	317
<i>DRD2</i>	Ser311Cys, -141C Ins/Del	НД	НД	НД	516
<i>DRD2</i>	Ser311Cys, -141C Ins/Del	Шизофрения	Перфеназин	4–6 недель	47
<i>DRD2</i>	Taq1A	Шизофрения	Галоперидол, перфеназин, левомепромазин, флуфеназин-деcanoат, хлорпромазин, тиоридазин, зуклопентиксол	НД	119
<i>DRD2</i>	Ins-141C Del, Ser311Cys	Шизофрения	Галоперидол, флуфеназин, зуклопентиксол, рисперидон	4 недели	131
<i>DRD3</i>	Ser9Gly	НД	Типичные и атипичные антипсихотики (кроме клозапина)	НД	146
<i>DRD3</i>	Ser9Gly	Шизофрения	Типичные антипсихотики	Не менее 2-х недель	150
<i>DRD3</i>	Ser9Gly	Шизофрения	Перфеназин	4–6 недель	47
<i>DRD3</i>	Msc1	Шизофрения	Галоперидол, галоперидол-деcanoат, перфеназин, левомепромазин, флуфеназин-деcanoат, хлорпромазин, тиоридазин, зуклопентиксол	НД	119

Этническая принадлежность	Результат	Автор	Ссылка
Японцы	Нет ассоциации с ПД	Hori H. et al., 2001	260
Корейцы	Нет ассоциации с ПД	Park Y.M. et al., 2011	261
НД	Ассоциация для полиморфизмов Taq1B и Taq1A с ПД	Liou Y.J. et al., 2006	262
Китайцы	Нет ассоциации с ПД	Chong S.A. et al., 2003	263
НД	Нет ассоциации с ПД	De Leon J. et al., 2005	254
Эстонцы	Нет ассоциации с ПД	Gunes A. et al., 2007	269
Европеоиды	Ассоциация с ПД	Guzey C. et al., 2007	270
Европеоиды	Нет ассоциации с ПД	Dolzan V. et al., 2007	274
Русские	Ассоциация с ПД	A Hadithy A.F. et al., 2009	266
Европеоиды	Ассоциация с ПД	P. Eichhammer et al., 2000	268
Эстонцы	Нет ассоциации с ПД	Gunes A. et al., 2007	269
Европеоиды	Нет ассоциации с ПД	Guzey C. et al., 2007	270

Ген	Полиморфизмы	Диагноз	Препарат	Срок наблюдения	Число пациентов		Этническая принадлежность	Результат	Автор	Ссылка
<i>DRD3</i>	rs6280	Шизофрения	Типичные и атипичные антипсихотики	НД	710		Смешанная	Нет ассоциации с ПД	Tsai H.T. et al., 2010	244
<i>DRD3</i>	Ser9Gly	НД	НД	НД	516		НД	Ассоциация с ПД	de Leon J. et al., 2005	254
<i>DRD3</i>	Ser9Gly	Шизофрения	Типичные антипсихотики	НД	317		Китайцы	Ассоциация с ПД	Chong S.A. et al., 2003	263
<i>DRD4</i>	-521C/T	Шизофрения	НД	НД	209		Корейцы	Нет ассоциации с ПД	Lee H.J. et al., 2007	272
<i>DRD1</i>	rs5326, rs4532, rs265975	Шизофрения	Типичные нейролептики	Не менее 2-х лет	382		НД	Ассоциация с ПД	Lai I.C. et al., 2011	273
<i>DRD1</i>	A-48G	Шизофрения	Галоперидол, флуфеназин, зуклопентиксол, рисперидон	4 недели	131		Европеоиды	Нет ассоциации с ПД	Dolzan V. et al., 2007	274

Примечание: НД — нет данных

Серотонинергическая система. По вопросу риска развития побочных эффектов экстрапирамидного спектра наиболее изучены гены *5-HTR2A* и *5-HTR2C*. Но результаты отдельных исследований противоречат друг другу. В ряде исследований было показано, что аллель С в полиморфизме T102C (rs6313) *5-HTR2A* связан с плохим лекарственным ответом на антипсихотическую терапию [288], а также ассоциирован с риском развития поздних экстрапирамидных расстройств [257, 289, 290]. Проведённый мета-анализ, включающий 635 пациентов (256 пациентов с симптомами поздней дискинезии и 379 пациентов без симптомов), обнаружил, что носители аллеля С имеют на 64% более высокий риск развития поздней дискинезии, чем гомозиготы Т/Т (OR=1,64; p=0,004) [291]. Тем не менее, некоторые более поздние исследования, проведённые в трёх различных этнических группах (индийцы, афро-карибская этническая группа и американцы смешанных национальностей) не смогли подтвердить этих данных [245, 292, 293]. Параллельно аллель С полиморфизма T102C исследовался в рамках риска развития острых экстрапирамидных нарушений при проведении антипсихотической терапии [280]. Исследование, проведённое на российской популяции, демонстрирует положительные результаты относительно ассоциации риска развития поздней дискинезии с носительством полиморфизма -1438G/A гена *5-HTR2A* и полиморфизма Cys23Ser в *HTR2C* [267]. Так, было показано, что аллель G связан со снижением экспрессии рецепторов 5-HTR2A в некоторых участках головного мозга, и собственно, в базальных ганглиях, что является предиктором развития экстрапирамидных расстройств. Тем не менее, необходимы дополнительные данные в пользу этой гипотезы. Также есть работы, отрицающие влияние данных полиморфизмов на развитие экстрапирамидных побочных эффектов [245]. Полиморфизмы Cys23Ser и -697C/G гена *5-HTR2C*, как сообщалось некоторыми авторами, связаны с развитием экстрапирамидных побочных реакций [294, 295], другие исследователи ассоциацию не нашли [102, 291]. Таким образом, дальнейшие исследования генов *5-HTR* по-прежнему необходимы, чтобы оценить их роль в развитии экстрапирамидных расстройств, вызванных антипсихотиками.

ГАМК-система (система гамма-аминомасляной кислоты). Снижение активности ГАМК-ергических нейронов полосатого тела — одна из возможных причин развития поздней дискинезии при длительной антипсихотической терапии [296]. В проведённом T. Inada et al. (2008) расширенном полногеномном секвенировании (GWAS) было исследовано восемь генов (*ABAT*, *ALDH9A1*, *GABRA3*, *GABRA4*, *GABRB2*, *GABRAG3*, *GPHN* и *SLC6A11*), из них ассоциацию с развитием поздней дискинезией продемонстрировали полиморфизмы генов *SLC6A11* (ГАМК-транспортер 3 типа), *GABRB2* (бета-2 субъединица ГАМК-рецептора), и *GABRG3* (С-3 субъединица ГАМК-рецептора) [297]. Тем не менее, другая работа с идентичным дизайном (GWAS), рассмотревшая 2580 полиморфизмов в 118 генах-кандидатах, в том числе и ГАМК-системы, в рамках исследования CATIE, не продемонстрировала значительную связь между полиморфизмами генов системы гамма-аминомасляной кислоты и возникновением поздней дискинезии [245]. Однако в недавнем исследовании были выбраны следующие полиморфизмы на предмет влияния на склонность к развитию поздней дискинезии: *SLC6A11* (rs4684742), *GABRG3* (rs2061051) и *GABRB2* (rs918528). Из этих трёх полиморфизмов только *SLC6A11* (rs4684742) (p=0,049) показал различную представленность аллелей у пациентов с tardивной дискинезией и без неё [298].

Глутаматергическая система. Существует гипотеза, согласно которой длительная терапия антипсихотиками приводит к увеличенному выбросу глутамата. В высокой дозировке глутамат обладает токсичным действием, в результате чего поражаются нейроны базальных ганглиев, а в частности ГАМК-ергические стрижарные нейроны, что, в свою очередь, ведёт к развитию экстрапирамидных нарушений [299]. Были проанализированы несколько полиморфизмов гена *GRIN2B*, кодирующего NR2B-субъединицу глутаматного NMDA-рецептора (200T/G, 366C/G и 2664C/T) в китайской популяции, однако никакой связи с развитием поздней дискинезии не было найдено [300].

Гены факторов, участвующих в реализации оксидативного стресса. Антипсихотические препараты увеличивают концентрацию свободного дофамина, что приводит к избыточному образованию окислительных метаболитов, особенно в зонах головного мозга, богатых дофамином, таких как базальные ганглии. Вместе с тем, антипсихотики, благодаря своей липофильности, могут встраиваться в клеточные мембраны и нарушать энергетический метаболизм клеток [301]. Чрезмерная продукция свободных радикалов и других активных форм кислорода, превышающая антиоксидантные защитные механизмы, приводит к их взаимодействию с липидами, белками и нуклеиновыми кислотами и, соответственно, к дисфункции и гибели клеток [32]. Дегенерация нейронов по причине оксидативного стресса была предложена в качестве механизма патогенеза развития экстрапирамидных побочных эффектов. Данная гипотеза была подтверждена исследованиями, продемонстрировавшими повышенное содержание продуктов перекисного окисления липидов в спинномозговой жидкости у пациентов с экстрапирамидными нейролептическими расстройствами [303, 304], более того, другие исследования показали положительное влияние витамина Е на симптомы поздней дискинезии [305].

Марганец-супероксиддисмутаза (MnSOD) является ферментом первой линии антиоксидантной защиты, который играет ключевую роль в предотвращении повреждения клеток свободными радикалами. В частности, марганец-супероксиддисмутаза (MnSOD) является внутримитохондриальным ферментом, который катализирует переход супероксида в кислород и пероксид водорода [306]. Несколько проведённых исследований продемонстрировали положительные результаты в отношении ассоциации полиморфизмов гена *MnSOD* и предрасположенности к развитию поздней дискинезии [307–309]. Кроме того, недавний мета-анализ показал значительную ассоциацию между полиморфизмами гена *MnSOD* и развитием поздней дискинезии [50]. Тем не менее, большинство исследований были основаны на небольшой выборке пациентов и показали противоречивые данные о том, какой генотип и какие аллели связаны с поздней дискинезией. Полиморфизм Ala9Val (rs4880) гена *MnSOD* является наиболее изученным, замена в котором Ala на Val влияет на активность фермента [310]. Было проведено немало исследований, изучающих генетическую ассоциацию между полиморфизмом Ala9Val и поздними экстрапирамидными расстройствами [50, 309, 311, 312]. Два корейских исследования не продемонстрировали значимую связь между полиморфизмом Ala9Val и развитием поздней дискинезии [313, 314]. Однако интересен тот факт, что аномальные непроизвольные движения были более тяжёлыми у носителей аллеля Ala в данной популяции, чем у неносителей (p=0,044) [313].

Ферменты антиоксидантной системы. Глутатион-S-трансферазы (GST) — семейство ферментов, катализирующих конъюгацию различных эндогенных и экзогенных соединений с отщеплением глутатиона, в том числе и антипсихотических препаратов. Каталитическая активность GST обеспечивает клетку механизмом защиты от вредного воздействия этих веществ [51]. GST можно разделить на четыре основных класса: А, М, Р и Т.

Были проанализированы полиморфизмы генов *GST-M1*, *GST-T1* и *GST-P1* на предмет связи с риском развития поздней дискинезии и получены следующие результаты: генетические полиморфизмы GST не влияют на развитие экстрапирамидных расстройств у пациентов с шизофренией, но тяжесть симптоматики поздней дискинезии связана с генотипом Ile/Ile полиморфизма Ile105Val гена *GST-P1* [315]. Тем не менее, другое исследование не смогло подтвердить эту ассоциацию [316]. Связь между полиморфизмом гена *GST-P1* с риском развития и тяжестью симптоматики поздней дискинезии сообщалась в исследованиях в российской популяции, где также была показана протективная роль Val-аллеля полиморфизма [267]. Не обошлись без внимания гены хинон-оксидоредуктазы (*NQO1* — *NADF(H)*), синтетазы оксида азота (*NOS*) и глутатион-пероксидазы (*GSH-Px*) на предмет влияния на развитие нейролептических расстройств экстрапирамидного спектра. Было установлено, что T/T генотип полиморфизма 609C/T (rs1800566, Pro187Ser) гена хинон-оксидоредуктазы (*NQO1*) влияет на более высокий риск развития поздней дискинезии [317, 318]. Тем не менее, в других исследованиях и мета-анализах данный результат не был повторен [319, 320]. Для полиморфизма Pro197Leu гена глутатион-пероксидазы *GSH-Px* не была найдена ассоциация с экстрапирамидными побочными расстройствами [321], также как и для гена *NOS1* [322]. Неоднозначные результаты были получены для полиморфизмов гена *NOS3* (-786T/C, 27 bp VNTR, Glu298Asp), потому что не было найдено существенной разницы представленности генотипов у пациентов, страдающих поздней дискинезией, и пациентов без экстрапирамидных симптомов. Тем не менее, частота гаплотипа T-4b-Glu была значительно выше у пациентов без поздней дискинезии [323].

Мозговой нейротрофический фактор (BDNF) играет важную роль в поддержании функционирования нейронов [324]. Всё больше появляется фактов, доказывающих роль мозгового нейротрофического фактора (BDNF) как в предрасположенности к шизофрении и развитии антипсихотических эффектов нейролептиков, так и в патогенезе поздней дискинезии. Сывороточные уровни BDNF у пациентов с поздней дискинезией значительно ниже, чем у пациентов без проявлений экстрапирамидных нарушений, а также обратно коррелируют со шкалой AIMS [325]. Также было найдено межгенное взаимодействие между полиморфизмом Val66Met гена *BDNF* и полиморфизмом 507T/C гена гликоген-синтазы-киназы 3-бета (*GSK3B*): гомозиготы CC *GSK3B* с Val-аллелем *BDNF* имеют более низкий шанс развития поздней дискинезии [326]. Однако другие исследования не нашли ассоциации между полиморфизмами гена *BDNF* и риском развития экстрапирамидных нейролептических расстройств [327, 328]. Хотя недавний мета-анализ также показал отсутствие значительной ассоциации между полиморфизмом Val66Met *BDNF* и риском развития поздней дискинезии, его результаты продемонстрировали влияние Val66Met на тяжесть клинических проявлений в европейской популяции [329].

3.4. Обсуждение

Фармакогенетическое тестирование при назначении антипсихотиков позволит в перспективе избежать формирования псевдорезистентности как по причине неэффективности препаратов, так и из-за инкомпатентности вследствие выраженных побочных эффектов. Множество исследователей сходятся во мнении, что подбор препарата с минимизацией рисков для пациента станет одной из гарантий приверженности, а учёт эффективности терапии позволит значительно сократить срок достижения ремиссии.

Общая парадигма фармакогеномики говорит о том, что подбор препарата должен осуществляться на основании биомаркёров с высоким уровнем доказательности. Однако, как описано в этой главе, для антипсихотиков на сегодня не выделено генетических маркёров, подтвердивших свою предиктивную роль в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях и мета-анализах [7]. Среди генов-кандидатов можно выделить полиморфизмы, наиболее близкие к тому, чтобы стать маркёрами для фармакогенетического тестирования. Наиболее изученным является полиморфный мультиаллельный участок гена *CYP2D6*. По данным мета-анализов N. Fleeman et al. (2011) [250] и A.L. Cartwright et al. (2013) [330], достаточного уровня доказательности в аспекте прогноза эффективности и безопасности данный ген не достигает и для фармакогенетического скрининга быть рекомендован не может. Аналогичным образом, полиморфизм -759C/T гена *5-HTR2C*, хотя и является самым перспективным маркёром метаболических побочных эффектов антипсихотиков, в клиническую практику не внедряется. Основной причиной считается недостаток проспективных исследований данных полиморфизмов, проведённых по правилам доказательной медицины. Кроме того, учёные не могут объяснить тот факт, что результаты GWAS-анализов не соответствуют данным, полученным путём изучения генов-кандидатов: создаётся впечатление, что многие работы могут быть ложноположительными и не нести достоверной информации. В то же время, есть мнения по поводу несостоятельности подхода GWAS в плане применения выявленных маркёров на практике: зачастую функции генов, выявленных таким путём, не известны учёным и не могут быть оценены другим методом [331].

3.5. Заключение

Ввиду всего этого, на сегодня нельзя рекомендовать генетические маркёры для подбора препарата и его дозы в терапии психотических расстройств. Но можно суммировать описанные нами данные в следующем порядке. Наибольший уровень доказательности как предикторы эффективности антипсихотиков имеют *CYP2D6* и Ser9Gly гена *DRD2*. Оценить риск развития экстрапирамидных расстройств, согласно литературным источникам, позволяет генотипирование по *CYP2D6* и Taq1A гена *DRD2*. Для метаболических расстройств самым перспективным полиморфизмом считается -759C/T гена *5-HTR2C*.

Методологически более сложные, но вместе с тем и самые качественные, рандомизированные проспективные плацебо-контролируемые исследования могут ответить на вопрос о валидности открытых на сегодня генетических маркёров. Вместе с тем их проведение требует серьёзного финансирования и даст результаты только спустя несколько лет, подобно известным многоцентровым фармакогенетическим исследованиям CATIE, STAR*D, MARS и GENDEP.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tandon R., Belmaker R.H., Gattaz W.F., Lopez-Ibor J.J. Jr., Okasha A., Singh B et al. World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2008; 100(1-3): 20-38.
2. Balt S.L., Galloway G.P., Baggott M.J., Schwartz Z., Mendelson J. Mechanisms and genetics of antipsychotic-associated weight gain // *Clin Pharmacol Ther.* 2011; 90(1): 179-83
3. Leucht S., Corves C., Arbter D., Engel R.R., Li C., Davis J.M. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis // *Lancet.* 2009; 373: 31-41.
4. Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P., Swartz M.S., Rosenheck R.A., Perkins D.O. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia // *N. Engl. J. Med.* 2005; 353(12): 1209-23.
5. Kennedy J.L., Altar C.A., Taylor D.L., Degtiar I., Hornberger J.C. The social and economic burden of treatment-resistant schizophrenia: a systematic literature review // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2014; 29(2): 63-76.
6. Marland G.R., Cash K. Long-term illness and patterns of medicine taking: are people with schizophrenia a unique group? // *J. Psychiatr. Ment. Health. Nurs.* 2001; 8(3): 197-204.
7. Brandl E.J., Kennedy J.L., Müller D.J. Pharmacogenetics of Antipsychotics // *Can. J. Psychiatry.* 2014; 59(2): 76-88.
8. 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 // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2013; 33(1): 3-10.
9. Citrome L. A review of the pharmacology, efficacy and tolerability of recently approved and upcoming oral antipsychotics: an evidence-based medicine approach // *CNS Drugs.* 2013; 27(11): 879-911.
10. Camm A.J., Karayal O.N., Meltzer H., Kolluri S., O'Gorman C., Miceli J. et al. Ziprasidone and the corrected QT interval: a comprehensive summary of clinical data // *CNS Drugs.* 2012; 26(4): 351-65.
11. Alvir J.M., Lieberman J.A., Safferman A.Z., Schwimmer J.L., Schaaf J.A. Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States // *N. Engl. J. Med.* 1993; 329(3): 162-7.
12. Arranz M.J., Kapur S. Pharmacogenetics in psychiatry: are we ready for widespread clinical use? // *Schizophr. Bull.* 2008; 34(6): 1130-44.
13. Vojvoda D., Grimmell K., Sernyak M., Mazure C.M. Monozygotic twins concordant for response to clozapine // *Lancet.* 1996; 347(8993): 61.
14. Mata I., Madoz V., Arranz M.J., Sham P., Murray R.M. Olanzapine: concordant response in monozygotic twins with schizophrenia // *Br. J. Psychiatry.* 2001; 178(1): 86.
15. Müller D.J., Schulze T.G., Knapp M., Held T., Krauss H., Weber T. et al. Familial occurrence of tardive dyskinesia // *Acta. Psychiatr. Scand.* 2001; 104(5): 375-9.
16. Theisen F.M., Cichon S., Linden A., Martin M., Remschmidt H., Hebebrand J. Clozapine and weight gain // *Am. J. Psychiatry.* 2001; 158(5): 816.
17. Wehmeier P.M., Gebhardt S., Schmidtke J., Remschmidt H., Hebebrand J., Theisen F.M. Clozapine: weight gain in a pair of monozygotic twins concordant for schizophrenia and mild mental retardation // *Psychiatry Res.* 2005; 133(2-3): 273-6.
18. Foster A., Miller D.D., Buckley P. Pharmacogenetics and schizophrenia // *Clin. Lab. Med.* 2010; 30(4): 975-93
19. Bertilsson L., Dahl M.L., Dalén P., Al-Shurbaji A. Molecular genetics of CYP2D6: clinical relevance with focus on psychotropic drugs // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2002; 53(2): 111-22.
20. Coutts R.T., Urichuk L.J. Polymorphic cytochromes P450 and drugs used in psychiatry // *Cell. Mol. Neurobiol.* 1999; 19: 325-55.
21. Eichelbaum M., Evert B. Influence of pharmacogenetics on drug disposition and re-sponse // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1996; 23: 983-5.
22. Vetti H.H., Molven A., Eliassen A.K., Steen V.M. Is pharmacogenetic CYP2D6 testing useful? // *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 2010; 130(22): 2224-8.
23. Arranz M.J., de Leon J. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizophrenia: a review of last decade of research // *Mol. Psychiatry.* 2007; 12(8): 707-47.
24. Hendset M., Molden E., Refsum H., Hermann M. Impact of CYP2D6 genotype on steady-state serum concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in patients using long-acting injectable risperidone // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2009; 29(6): 537-41.
25. Choong E., Polari A., Kamdem R.H., Gervasoni N., Spisla C., Jaquenoud Sirot E. et al. Pharmacogenetic study on risperidone long-acting injection: influence of cytochrome P450 2D6 and pregnane X receptor on risperidone exposure and drug-induced side-effects // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2013; 33(3): 289-98.
26. Jaanson P, Marandi T., Kiivet R.A., Vasar V., Vään S., Svensson J.O. et al. Maintenance therapy with zuclopenthixol decanoate: associations between plasma concentrations, neurological side effects and CYP2D6 genotype // *Psychopharmacology (Berl).* 2002; 162(1): 67-73
27. Almoguera B., Riveiro-Alvarez R., Lopez-Castroman J., Dorado P., Vaquero-Lorenzo C., Fernandez-Piqueras J. et al. CYP2D6 poor metabolizer status might be associated with better response to risperidone treatment // *Pharmacogenet Genomics.* 2013; 23(11): 627-30.
28. Hendset M., Hermann M., Lunde H., Refsum H., Molden E. Impact of the CYP2D6 genotype on steady-state serum concentrations of aripiprazole and dehydroaripiprazole // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2007; 63(12): 1147-51.
29. Mas S., Gassò P., Alvarez S., Parellada E., Bernardo M., Lafuente A. Intuitive pharmacogenetics: spontaneous risperidone dosage is related to CYP2D6, CYP3A5 and ABCB1 genotypes // *Pharmacogenomics J.* 2012; 12(3): 255-9.
30. Thomas P, Srivastava V., Singh A., Mathur P, Nimgaonkar V.L., Lerer B. et al. Deshpande. Correlates of response to Olanzapine in a North Indian Schizophrenia sample // *Psychiatry. Res.* 2008; 161(3): 275-83.
31. Arranz M.J., Dawson E., Shaikh S., Sham P., Sharma T., Aitchison K. et al. Cytochrome P4502D6 genotype does not determine response to clozapine // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1995; 39(4): 417-20.

32. Jovanović N., Božina N., Lovrić M., Medved V., Jakovljević M., Peleš A.M. The role of CYP2D6 and ABCB1 pharmacogenetics in drug-naive patients with first episode schizophrenia treated with risperidone // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2010; 66(11): 1109–17.
33. Kakahara S., Yoshimura R., Shinkai K., Matsumoto C., Goto M., Kaji K. *et al.* Prediction of response to risperidone treatment with respect to plasma concentrations of risperidone, catecholamine metabolites, and polymorphism of cytochrome P450 2D6 // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2005; 20(2): 71–8.
34. Riedel M., Schwarz M.J., Strassnig M., Spellmann I., Müller-Arends A., Weber K. *et al.* Risperidone plasma levels, clinical response and side-effects // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2005; 255(4): 261–8.
35. Nikisch G., Baumann P., Oneda B., Kiessling B., Weisser H., Mathé A.A. *et al.* Cytochrome P450 and ABCB1 genetics: association with quetiapine and norquetiapine plasma and cerebrospinal fluid concentrations and with clinical response in patients suffering from schizophrenia. A pilot study // *J. Psychopharmacol.* 2011; 25(7): 896–907.
36. Kohlrausch F.B., Gama C.S., Lobato M.I., Belmonte-de-Abreu P., Callegari-Jacques S.M., Gesteira A. *et al.* Naturalistic pharmacogenetic study of treatment resistance to typical neuroleptics in European-Brazilian schizophrenics // *Pharmacogenet. Genomics.* 2008; 18(7): 599–609.
37. Müller D.J., Brandl E.J., Hwang R., Tiwari A.K., Sturgess J.E., Zai C.C. *et al.* 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 // *Genet. Test Mol. Biomarkers.* 2012; 16(8): 897–903.
38. Pavanello S., Pulliero A., Lupi S., Gregorio P., Clonfero E. Influence of the genetic polymorphism in the 5' noncoding region of the CYP1A2 gene on CYP1A2 phenotype and urinary mutagenicity in smokers // *Mutat. Res.* 2005; 587: 59–66.
39. Nozawa M., Ohnuma T., Matsubara Y., Sakai Y., Hatano T., Hanzawa R. *et al.* The relationship between the response of clinical symptoms and plasma olanzapine concentration, based on pharmacogenetics: Juntendo University Schizophrenia Projects (JUSP) // *Ther. Drug Monit.* 2008; 30(1): 35–40.
40. Wilffert B., Zaal R., Brouwers J.R. Pharmacogenetics as a tool in the therapy of schizophrenia // *Pharm. World Sci.* 2005; 27(1): 20–30.
41. Van der Weide J., Steijns L.S., van Weelden M.J. The effect of smoking and cytochrome P450 CYP1A2 genetic polymorphism on clozapine clearance and dose requirement // *Pharmacogenetics.* 2003; 13(3): 169–72.
42. Jaquenoud Sirot E., Knezevic B., Morena G.P., Harenberg S., Oneda B., Crettol S. *et al.* ABCB1 and cytochrome P450 polymorphisms: clinical pharmacogenetics of clozapine // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2009; 29(4): 319–26.
43. Carrillo J.A., Herraiz A.G., Ramos S.I., Gervasini G., Vizcaino S., Benitez J. Role of the smoking-induced cytochrome P450 (CYP)1A2 and polymorphic CYP2D6 in steady-state concentration of olanzapine // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2003; 23: 119–27.
44. Skogh E., Sjodin I., Josefsson M., Dahl M.L. High correlation between serum and cerebrospinal fluid olanzapine concentrations in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder medicating with oral olanzapine as the only antipsychotic drug // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2011; 31: 4–9.
45. Laika B., Leucht S., Heres S., Schneider H., Steimer W. Pharmacogenetics and olanzapine treatment: CYP1A2*1F and serotonergic polymorphisms influence therapeutic outcome // *Pharmacogenomics J.* 2010; 10(1): 20–9.
46. Ozdemir V., Kalow W., Okey A.B., Lam M.S., Albers L.J., Reist C. *et al.* Treatment-resistance to clozapine in association with ultrarapid CYP1A2 activity and the C→A polymorphism in intron 1 of the CYP1A2 gene: effect of grapefruit juice and low-dose fluvoxamine // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2001; 21(6): 603–7.
47. Eap C.B., Bender S., Jaquenoud Sirot E., Cucchia G., Jonzier-Perey M., Baumann P. *et al.* Nonresponse to clozapine and ultrarapid CYP1A2 activity: clinical data and analysis of CYP1A2 gene // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2004; 24(2): 214–9.
48. Olesen O.V., Linnet K. Contributions of five human cytochrome P450 isoforms to the N-demethylation of clozapine in vitro at low and high concentrations // *J. Clin. Pharmacol.* 2001; 41(8): 823–32.
49. Du J., Zhang A., Wang L., Xuan J., Yu L., Che R. *et al.* Relationship between response to risperidone, plasma concentrations of risperidone and CYP3A4 polymorphisms in schizophrenia patients // *J. Psychopharmacol.* 2010; 24(7): 1115–20.
50. Bigos K.L., Bies R.R., Pollock B.G., Lowy J.J., Zhang F., Weinberger D.R. Genetic variation in CYP3A43 explains racial difference in olanzapine clearance // *Mol. Psychiatry.* 2011; 16(6): 620–5.
51. Nnadi C.U., Malhotra A.K. Individualizing antipsychotic drug therapy in schizophrenia: the promise of pharmacogenetics // *Curr. Psychiatry Rep.* 2007; 9(4): 313–8.
52. Boulton D.W., DeVane C.L., Liston H.L., Markowitz J.S. In vitro P-glycoprotein affinity for atypical and conventional antipsychotics // *Life Sci.* 2002; 71(2): 163–9.
53. Božina N., Kuzman M.R., Medved V., Jovanovic N., Sertic J., Hotujac L. Associations between MDR1 gene polymorphisms and schizophrenia and therapeutic response to olanzapine in female schizophrenic patients // *J. Psychiatr. Res.* 2008; 42(2): 89–97.
54. Xing Q., Gao R., Li H., Feng G., Xu M., Duan S. *et al.* Polymorphisms of the ABCB1 gene are associated with the therapeutic response to risperidone in Chinese schizophrenia patients // *Pharmacogenomics.* 2006; 7(7): 987–93.
55. 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 // *Pharmacogenomics J.* 2010; 10(5): 418–30.
56. Vijayan N.N., Mathew A., Balan S., Natarajan C., Nair C.M., Allencherry P.M. *et al.* Antipsychotic drug dosage and therapeutic response in schizophrenia is influenced by ABCB1 genotypes: a study from a south Indian perspective // *Pharmacogenomics.* 2012; 13(10): 1119–27.
57. 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: validation of preexisting studies and identification of a new candidate gene, ABCB1, for treatment response // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2012; 32(4): 441–8.
58. Lin Y.C., Ellingrod V.L., Bishop J.R., Miller D.D. The relationship between P-glycoprotein (PGP) polymorphisms and response to olanzapine treatment in schizophrenia // *Ther. Drug Monit.* 2006; 28(5): 668–72.

59. *Consoli G., Lastella M., Ciapparelli A., Catena Dell'Osso M., Ciofi L., Guidotti E. et al.* ABCB1 polymorphisms are associated with clozapine plasma levels in psychotic patients // *Pharmacogenomics*. 2009; 10(8): 267–76.
60. *Wang J.S., Zhu H.J., Donovan J.L., Yuan H.J., Markowitz J.S., Geesey M.E. et al.* Aripiprazole brain concentration is altered in P-glycoprotein deficient mice // *Schizophr. Res.* 2009; 110(1–3): 90–4.
61. *Wang J.S., Ruan Y., Taylor R.M., Donovan J.L., Markowitz J.S., DeVane C.L.* The brain entry of risperidone and 9-hydroxyrisperidone is greatly limited by P-glycoprotein // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2004; 7(4): 415–19.
62. *Wang J.S., Taylor R., Ruan Y., Donovan J.L., Markowitz J.S., Lindsay De Vane C.* Olanzapine penetration into brain is greater in transgenic Abcb1a P-glycoprotein-deficient mice than FVB1 (wild-type) animals // *Neuropsychopharmacology*. 2004; 29(3): 551–7.
63. *Takao T., Tachikawa H., Kawanishi Y., Katano T., Sen B., Homma M. et al.* Association of treatment-resistant schizophrenia with the G2677A/T and C3435T polymorphisms in the ATP-binding cassette subfamily B member 1 gene // *Psychiatr. Genet.* 2006; 16(2): 47–8.
64. *Kastelic M., Koprivsek J., Plesnicar B.K., Serretti A., Mandelli L., Locatelli I. et al.* MDR1 gene polymorphisms and response to acute risperidone treatment // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2010; 34(2): 387–92.
65. *Alenius M., Wadelius M., Dahl M.L., Hartvig P., Lindström L., Hammarlund-Udenaes M.* Gene polymorphism influencing treatment response in psychotic patients in a naturalistic setting // *J. Psychiatr. Res.* 2008; 42(11): 884–93.
66. *Mouaffak F., Kebir O., Picard V., Bonhomme-Faivre L., Millet B., Olié J.P. et al.* Ultra-resistant schizophrenia is not associated with the multidrug-resistant transporter 1 (MDR1) gene rs1045642 variant // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2011; 31(2): 236–8.
67. *Yasui-Furukori N., Saito M., Nakagami T., Kaneda A., Tateishi T., Kaneko S. et al.* Association between multidrug resistance 1 (MDR1) gene polymorphisms and therapeutic response to bromperidol in schizophrenic patients: a preliminary study // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2006; 30(2): 286–91.
68. *Farde L., Nordström A.L., Wiesel F.A., Pauli S., Halldin C., Sedvall G.* Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1992; 49(7): 538–44.
69. *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): 206–8.
70. *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): 109–13.
71. *Giegling I., Balzarro B., Porcelli S., Schäfer M., Hartmann A.M., Friedl M. et al.* Influence of ANKK1 and DRD2 polymorphisms in response to haloperidol // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2013; 263(1): 65–74.
72. *Zahari Z., Teh L.K., Ismail R., Razali S.M.* Influence of DRD2 polymorphisms on the clinical outcomes of patients with schizophrenia // *Psychiatr. Genet.* 2011; 21(4): 183–9.
73. *Xing Q., Qian X., Li H., Wong S., Wu S., Feng G. et al.* The relationship between the therapeutic response to risperidone and the dopamine D2 receptor polymorphism in Chinese schizophrenia patients // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2007; 10(5): 631–7.
74. *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 // *Am. J. Psychiatry*. 2006; 163(3): 529–31.
75. *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.
76. *Schäfer M., Rujescu D., Giegling I., Guntermann A., Erfurth A., Bondy B. et al.* Association of short-term response to haloperidol treatment with a polymorphism in the dopamine D(2) receptor gene // *Am. J. Psychiatry*. 2001; 158(5): 802–4.
77. *Suzuki A., Mihara K., Kondo T., Tanaka O., Nagashima U., Otani K. et al.* The relationship between dopamine D2 receptor polymorphism at the Taq1 A locus and therapeutic response to nemonapride, a selective dopamine antagonist, in schizophrenic patients // *Pharmacogenetics*. 2000; 10(4): 335–41.
78. *Reynolds G.P., Yao Z., Zhang X., Sun J., Zhang Z.* Pharmacogenetics of treatment in first-episode schizophrenia: D3 and 5-HT2C receptor polymorphisms separately associate with positive and negative symptom response // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2005; 15(2): 143–51.
79. *Hwang R., Zai C., Tiwari A., Müller D.J., Arranz M.J., Morris A.G. et al.* Effect of dopamine D3 receptor gene polymorphisms and clozapine treatment response: exploratory analysis of nine polymorphisms and meta-analysis of the Ser9Gly variant // *Pharmacogenomics J.* 2010; 10(3): 200–18.
80. *Chen S.F., Shen Y.C., Chen C.H.* Effects of the DRD3 Ser9Gly polymorphism on aripiprazole efficacy in schizophrenic patients as modified by clinical factors // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2009; 33(3): 470–4.
81. *Kim B., Choi E.Y., Kim C.Y., Song K., Joo Y.H.* Could HTR2A T102C and DRD3 Ser9Gly predict clinical improvement in patients with acutely exacerbated schizophrenia? Results from treatment responses to risperidone in a naturalistic setting // *Hum. Psychopharmacol.* 2008; 23(1): 61–7.
82. *Zalsman G., Frisch A., Lev-Ran S., Martin A., Michaelovsky E., Bensason D. et al.* DRD4 exon III polymorphism and response to risperidone in Israeli adolescents with schizophrenia: a pilot pharmacogenetic study // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2003; 13(3): 183–5.
83. *Rietschel M., Naber D., Oberländer H., Holzbach R., Fimmers R., Eggermann K. et al.* Efficacy and side-effects of clozapine: testing for association with allelic variation in the dopamine D4 receptor gene // *Neuropsychopharmacology*. 1996; 15(5): 491–6.

84. *Hwu H.G., Hong C.J., Lee Y.L., Lee P.C., Lee S.F.* Dopamine D4 receptor gene polymorphisms and neuroleptic response in schizophrenia // *Biol. Psychiatry.* 1998; 44(6): 483–7.

85. *Zhao A.L., Zhao J.P., Zhang Y.H., Xue Z.M., Chen J.D., Chen X.G.* Dopamine D4 receptor gene exon III polymorphism and interindividual variation in response to clozapine // *Int. J. Neurosci.* 2005; 115(11): 1539–47.

86. *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.

87. *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 // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2010; 34(6): 1026–32.

88. *Pae C.U., Chiesa A., Patkar A.A., Serretti A.* No influence of SLC6A3 40 base VNTR polymorphism on the response to risperidone // *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* 2010; 14(3): 228–32.

89. *Méary A., Brousse G., Jamain S., Schmitt A., Szöke A., Schürhoff F. et al.* Pharmacogenetic study of atypical antipsychotic drug response: involvement of the norepinephrine transporter gene // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2008; 147(4): 491–4.

90. *Weinshilboum R.M., Otterness D.M., Szumlanski C.L.* Methylation pharmacogenetics: catechol O methyltransferase, thiopurine methyltransferase, and histamine N-ethyltransferase // *Annu. Re. Pharmacol.Toxicol.* 1999; 39: 19–52.

91. *Lachman H.M., Papolos D.F., Saito T., Yu Y.M., Szumlanski C.L., Weinshilboum R.M.* Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders // *Pharmacogenetics.* 1996; 6: 243–50.

92. *Zhao Q.Z., Liu B.C., Zhang J., Wang L., Li X.W., Wang Y. et al.* Association between a COMT polymorphism and clinical response to risperidone treatment: a pharmacogenetic study // *Psychiatr. Genet.* 2012; 22(6): 298–9.

93. *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 // *Pharmacogenomics J.* 2009; 9(5): 311–8.

94. *Kang C.Y., Xu X.F., Shi Z.Y., Yang J.Z., Liu H., Xu H.H.* Interaction of catechol-O-methyltransferase (COMT) Val108/158 Met genotype and risperidone treatment in Chinese Han patients with schizophrenia // *Psychiatry Res.* 2010; 176(1): 94–5.

95. *Bertolino A., Caforio G., Blasi G., De Candia M., Latorre V., Petruzzella V. et al.* Interaction of COMT (Val(108/158)Met) genotype and olanzapine treatment on prefrontal cortical function in patients with schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* 2004; 161(10): 1798–805.

96. *Bertolino A., Caforio G., Blasi G., Rampino A., Nardini M., Weinberger D.R. et al.* COMT Val158Met polymorphism predicts negative symptoms response to treatment with olanzapine in schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2007; 95(1–3): 253–5.

97. *Molero P., Ortuño F., Zalacain M., Patiño-García A.* Clinical involvement of catechol-O-methyltransferase polymorphisms in schizophrenia spectrum disorders:

influence on the severity of psychotic symptoms and on the response to neuroleptic treatment // *Pharmacogenomics J.* 2007; 7(6): 418–26.

98. *Diaz-Asper C.M., Weinberger D.R., Goldberg T.E.* Catechol-O-methyltransferase polymorphisms and some implications for cognitive therapeutics // *NeuroRx.* 2006; 3(1): 97–105.

99. *Weickert T.W., Goldberg T.E., Mishara A., Apud J.A., Kolachana B.S., Egan M.F. et al.* Catechol-O-methyltransferase val108/158met genotype predicts working memory response to antipsychotic medications // *Biol. Psychiatry.* 2004; 56(9): 677–82.

100. *Woodward N.D., Jayathilake K., Meltzer H.Y.* COMT val108/158met genotype, cognitive function, and cognitive improvement with clozapine in schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2007; 90(1–3): 86–96.

101. *Hagen K., Stovner L.J., Skorpen F., Pettersen E., Zwart J.A.* COMT genotypes and use of antipsychotic medication: linking population-based prescription database to the HUNT study // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2008; 17(4): 372–7.

102. *Pelayo-Terán J.M., Pérez-Iglesias R., Vázquez-Bourgon J., Mata I., Carrasco-Marín E., Vázquez-Barquero J.L. et al.* Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism and negative symptoms after acute antipsychotic treatment in first-episode non-affective psychosis // *Psychiatry Res.* 2011; 185(1–2): 286–9.

103. *Anttila S., Illi A., Kampman O., Mattila K.M., Lehtimäki T., Leinonen E.* Interaction between NOTCH4 and catechol-O-methyltransferase genotypes in schizophrenia patients with poor response to typical neuroleptics // *Pharmacogenetics.* 2004; 14(5): 303–7.

104. *Illi A., Mattila K.M., Kampman O., Anttila S., Roivas M., Lehtimäki T. et al.* Catechol-O-methyltransferase and monoamine oxidase A genotypes and drug response to conventional neuroleptics in schizophrenia // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2003; 23(5): 429–34.

105. *Inada T., Nakamura A., Iijima Y.* Relationship between catechol-O-methyltransferase polymorphism and treatment-resistant schizophrenia // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2003; 120(1): 35–9.

106. *Celada P., Bortolozzi A., Artigas F.* Serotonin 5-HT1A receptors as targets for agents to treat psychiatric disorders: rationale and current status of research // *CNS Drugs.* 2013; 27(9): 703–16.

107. *Richtand N.M., Welge J.A., Logue A.D., Keck P.E. Jr, Strakowski S.M., McNamara R.K.* Role of serotonin and dopamine receptor binding in antipsychotic efficacy // *Prog. Brain Res.* 2008; 172: 155–75.

108. *Mössner R., Schuhmacher A., Kühn K.U., Cvetanovska G., Rujescu D., Zill P. et al.* Functional serotonin 1A receptor variant influences treatment response to atypical antipsychotics in schizophrenia // *Pharmacogenet. Genomics.* 2009; 19(1): 91–4.

109. *Wang L., Fang C., Zhang A., Du J., Yu L., Ma J. et al.* The -1019 C/G polymorphism of the 5-HT(1)A receptor gene is associated with negative symptom response to risperidone treatment in schizophrenia patients // *J. Psychopharmacol.* 2008; 22(8): 904–9.

110. *Terzić T., Kastelic M., Dolžan V., Plesničar B.K.* Influence of 5-HT1A and 5-HTTLPR genetic variants on the schizophrenia symptoms and occurrence of treatment-resistant schizophrenia // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2015; 11: 453–9.

111. Liu W., Downing A.C., Munsie L.M., Chen P., Reed M.R., Ruble C.L. et al. Pharmacogenetic analysis of the mGlu2/3 agonist LY2140023 monohydrate in the treatment of schizophrenia // *Pharmacogenomics J.* 2012; 12(3): 246–54.
112. Davies M.A., Conley Y., Roth B.L. Functional SNPs in genes encoding the 5-HT_{2A} receptor modify the affinity and potency of several atypical antipsychotic drugs // *Biol. Res. Nurs.* 2011; 13(1): 55–60.
113. Iwahashi K., Murayama O., Aoki J., Watanabe M., Ishigouoka J. Influence of serotonin (5-HT) 2A-receptor and transporter (5HTT) gene polymorphism upon the effect of olanzapine // *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi.* 2009; 29(4): 141–4.
114. Lane H.Y., Chang Y.C., Chiu C.C., Chen M.L., Hsieh M.H., Chang W.H. Association of risperidone treatment response with a polymorphism in the 5-HT_{2A} receptor gene // *Am. J. Psychiatry.* 2002; 159(9): 1593–5.
115. Lian J., Huang X.F., Pai N., Deng C. Effects of olanzapine and betahistine co-treatment on serotonin transporter, 5-HT_{2A} and dopamine D₂ receptor binding density // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2013; 47: 62–8.
116. Angelucci F., Bernardini S., Gravina P., Bellincampi L., Trequattrini A., Di Iulio F. et al. Delusion symptoms and response to antipsychotic treatment are associated with the 5-HT_{2A} receptor polymorphism (102T/C) in Alzheimer's disease: a 3-year follow-up longitudinal study // *J. Alzheimers Dis.* 2009; 17(1): 203–11.
117. Anttila S., Kampman O., Illi A., Rontu R., Lehtimäki T., Leinonen E. Association between 5-HT_{2A}, TPH1 and GNB3 genotypes and response to typical neuroleptics: a serotonergic approach // *BMC Psychiatry.* 2007; 7: 22.
118. Chen S.F., Shen Y.C., Chen C.H. HTR2A A-1438G/T102C polymorphisms predict negative symptoms performance upon aripiprazole treatment in schizophrenic patients // *Psychopharmacology (Berl).* 2009; 205(2): 285–92.
119. Ji X., Takahashi N., Saito S., Ishihara R., Maeno N., Inada T. et al. Relationship between three serotonin receptor subtypes (HTR3A, HTR2A and HTR4) and treatment-resistant schizophrenia in the Japanese population // *Neurosci. Lett.* 2008; 435(2): 95–8.
120. Sodhi M.S., Arranz M.J., Curtis D., Ball D.M., Sham P., Roberts G.W. et al. Association between clozapine response and allelic variation in the 5-HT_{2C} receptor gene // *Neuroreport.* 1995; 7(1): 169–72.
121. Ellingrod V.L., Perry P.J., Lund B.C., Bever-Stille K., Fleming F., Holman T.L. et al. 5HT_{2A} and 5HT_{2C} receptor polymorphisms and predicting clinical response to olanzapine in schizophrenia // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2002; 22(6): 622–4.
122. Rietschel M., Naber D., Fimmers R., Möller H.J., Propping P., Nöthen M.M. et al. Efficacy and side-effects of clozapine not associated with variation in the 5-HT_{2C} receptor // *Neuroreport.* 1997; 8(8): 1999–2003.
123. Veenstra-Vanderweele J., Anderson G.M., Cook E.H. Pharmacogenetics and the serotonin system: initial studies and future directions // *Eur. J. Pharmacol.* 2000; 410: 165–81.
124. 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 Res.* 2010; 175(3): 189–94.
125. 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 // *Neurosci. Lett.* 2007; 414(1): 1–4.
126. Arranz M.J., Munro J., Birkett J., Bolonna A., Mancama D., Sodhi M. et al. Pharmacogenetic prediction of clozapine response // *Lancet.* 2000; 355(9215): 1615–6.
127. Dolzan V., Serretti A., Mandelli L., Koprivsek J., Kastelic M., Plesnicar B.K. Acute antipsychotic efficacy and side effects in schizophrenia: association with serotonin transporter promoter genotypes // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2008; 32(6): 1562–6.
128. Kohlrausch F.B., Salatino-Oliveira A., Gama C.S., Lobato M.I., Belmonte-de-Abreu P., Hutz M.H. Influence of serotonin transporter gene polymorphisms on clozapine response in Brazilian schizophrenics // *J. Psychiatr. Res.* 2010; 44(16): 1158–62.
129. Beaulieu J.M., Gainetdinov R.R. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors // *Pharmacol. Rev.* 2011; 63(1): 182–217.
130. Beaulieu J.M., Gainetdinov R.R., Caron M.G. Akt/GSK3 signaling in the action of psychotropic drugs // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2009; 49: 327–47.
131. Hamm H.E. The many faces of G protein signaling // *J. Biol Chem.* 1998; 273: 669–72.
132. 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 // *Mol. Biol. (Mosk).* 2013; 47(6): 934–41.
133. Campbell D.B., Ebert P.J., Skelly T., Stroup T.S., Lieberman J., Levitt P. et al. Ethnic stratification of the association of RGS4 variants with antipsychotic treatment response in schizophrenia // *Biol. Psychiatry.* 2008; 63(1): 32–41.
134. Lane H.Y., Liu Y.C., Huang C.L., Chang Y.C., Wu P.L., Huang C.H. et al. RGS4 polymorphisms predict clinical manifestations and responses to risperidone treatment in patients with schizophrenia // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2008; 28(1): 64–8.
135. Kaur H., Jajodia A., Grover S., Baghel R., Jain S., Kukreti R. Synergistic association of PI4KA and GRM3 genetic polymorphisms with poor antipsychotic response in south Indian schizophrenia patients with low severity of illness // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr Genet.* 2014; 165(8): 635–46.
136. 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): 102556.
137. Kampman O., Illi A., Hänninen K., Katila H., Anttila S., Rontu R. et al. RGS4 genotype is not associated with antipsychotic medication response in schizophrenia // *J. Neural. Transm.* 2006; 113(10): 1563–8.
138. 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 beta3 subunit gene (GNB3) and clinical improvement with antipsychotics in schizophrenia // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2005; 15(5): 525–31.
139. Kohlrausch F.B., Salatino-Oliveira A., Gama C.S., Lobato M.I., Belmonte-de-Abreu P., Hutz M.H. G-protein gene 825C>T polymorphism is associated with response to clozapine in Brazilian schizophrenics // *Pharmacogenomics.* 2008; 9(10): 1429–36.

140. Bishop J.R., Ellingrod V.L., Moline J., Miller D. Pilot study of the G-protein beta3 subunit gene (C825T) polymorphism and clinical response to olanzapine or olanzapine-related weight gain in persons with schizophrenia // *Med. Sci. Monit.* 2006; 12(2): 47–50.
141. Lu B. BDNF and activity-dependent synaptic modulation // *Learn Mem.* 2003; 10(2): 86–98.
142. Lu B., Martinowich K. Cell biology of BDNF and its relevance to schizophrenia // *Novartis Found Symp.* 2008; 289: 119–29.
143. Tsybko A.S., Ilchibaeva T.V., Kondaurova E.M., Bazovkina D.V., Naumenko V.S. The effect of central administration of the neurotrophic factors BDNF and GDNF on the functional activity and expression of the serotonin 5-HT_{2A} receptors in mice genetically predisposed to depressive-like behavior // *Mol. Biol. (Mosk).* 2014; 48(6): 983–9.
144. Zhang J.P., Lencz T., Geisler S., DeRosse P., Bromet E.J., Malhotra A.K. Genetic variation in BDNF is associated with antipsychotic treatment resistance in patients with schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2013; 146(1–3): 285–8.
145. 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 // *Eur. J. Hum. Genet.* 2010; 18(6): 707–12.
146. Souza R.P., Romano-Silva M.A., Lieberman J.A., Meltzer H.Y., MacNeil L.T., Culotti J.G. *et al.* Genetic association of the GDNF alpha-receptor genes with schizophrenia and clozapine response // *J. Psychiatr. Res.* 2010; 44(11): 700–6.
147. Souza R.P., de Luca V., Meltzer H.Y., Lieberman J.A., Kennedy J.L. Schizophrenia severity and clozapine treatment outcome association with oxytocinergic genes // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2010; 13(6): 793–8.
148. 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 (Berl).* 2006; 188(2): 171–82.
149. Jeffrey A., Lieberman M.D., T. Scott Stroup M.D. M.P.H., Joseph P. McEvoy M.D., Marvin S. Swartz M.D., Robert A. Rosenheck, M.D. *et al.* Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia / *New England Journal of Medicine.* 2005; 12: 1209–23.
150. Uçok A., Gaebel W. Side effects of atypical antipsychotics: a brief overview // *World Psychiatry.* 2008; 7(1): 58–62.
151. Allison D.B., Mentore J.L., Heo M., Chandler L.P., Cappelleri J.C., Infante M.C. *et al.* Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis // *Am. J. Psychiatry.* 1999; 156: 1686–96.
152. Stroup T.S., Lieberman J.A., McEvoy J.P., Swartz M.S., Davis S.M., Rosenheck R.A. *et al.* Effectiveness of Olanzapine, Quetiapine, Risperidone, and Ziprasidone in Patients With Chronic Schizophrenia Following Discontinuation of a Previous Atypical Antipsychotic // *Am. J. Psychiatry.* 2006; 163(4): 611–22.
153. Whitney White, Lindsey Elmore, David R. Luthin, Marshall E. Cates Psychotropic-Induced Weight Gain: A Review of Management Strategies // *Consultant.* 2013; 153–160.
154. Lencz T., Malhotra A.K. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced side effects // *Dialogues Clin Neurosci.* 2009; 11(4): 405–15.
155. Correll C.U. Monitoring and management of antipsychotic-related metabolic and endocrine adverse events in pediatric patients // *Int. Rev. Psychiatry.* 2008; 20(2): 195–201.
156. Farooqi S., O'Rahilly S. Genetics of obesity in humans // *Endocr. Rev.* 2006; 27(7): 710–18.
157. Xu Y., Jones J.E., Kohno D., Williams K.W., Lee C.E., Choi M.J. *et al.* 5-HT₂CRs expressed by proopiomelanocortin neurons regulate energy homeostasis // *Neuron.* 2008; 60(4): 582–9.
158. Kroeze W.K., Hufeisen S.J., Popadak B.A., Renock S.M., Steinberg S., Ernsberger P. *et al.* H₁-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs // *Neuropsychopharmacology.* 2003; 28: 519–26.
159. Minet-Ringuet J., Even P.C., Valet P., Carpené C., Visentin V., Prévot D. *et al.* Alterations of lipid metabolism and gene expression in rat adipocytes during chronic olanzapine treatment // *Mol. Psychiatry.* 2007; 12(6): 562–71.
160. Pavan C., Vindigni V., Michelotto L., Rimessi A., Abatangelo G., Cortivo R. *et al.* Weight gain related to treatment with atypical antipsychotics is due to activation of PKC-β // *Pharmacogenomics J.* 2010; 10(5): 408–17.
161. Foster A., Miller D.D., Buckley P.F. Pharmacogenetics and schizophrenia // *Psychiatr. Clin. North. Am.* 2007; 30(3): 417–35.
162. Kurose K., Sugiyama E., Saito Y. Population differences in major functional polymorphisms of pharmacokinetics/pharmacodynamics-related genes in Eastern Asians and Europeans: implications in the clinical trials for novel drug development // *Drug Metab. Pharmacokinet.* 2012; 27(1): 9–54.
163. Lane H.Y., Liu Y.C., Huang C.L., Chang Y.C., Wu P.L., Lu C.T. *et al.* Risperidone-related weight gain: genetic and nongenetic predictors // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2006; 26(2): 128–34.
164. Thomas P., Srivastava V., Singh A., Mathur P., Nimgaonkar V.L., Lerer B. *et al.* Correlates of response to Olanzapine in a North Indian schizophrenia sample // *Psychiatry Res.* 2008; 161 (3): 275–83.
165. Ellingrod V.L., Miller D., Schultz S.K., Wehring H., Arndt S. CYP2D6 polymorphisms and atypical antipsychotic weight gain // *Psychiatr. Genet.* 2002; 12(1): 55–8.
166. Marzolini C., Paus E., Buclin T., Kim R.B. Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): recent advances and clinical relevance // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2004; 75(1): 13–33.
167. Risselada A.J., Mulder H., Heerdink E.R., Egberts T.C. Pharmacogenetic testing to predict antipsychotic-induced weight gain: a systematic review // *Pharmacogenomics.* 2011; 12(8): 1213–27.
168. Kuzman M.R., Medved V., Bozina N., Hotujac L., Sain I., Bilusic H. The influence of 5-HT_{2C} and MDR1 genetic polymorphisms on antipsychotic-induced weight gain in female schizophrenic patients // *Psychiatry Res.* 2008; 160(3): 308–15.
169. Basile V.S., Masellis M., McIntyre R.S., Meltzer H.Y., Lieberman J.A., Kennedy J.L. Genetic dissection of atypical antipsychotic-induced weight gain: novel preliminary data on the pharmacogenetic puzzle // *J. Clin. Psychiatry.* 2001; 23: 45–66.

170. Cabaleiro T, López-Rodríguez R, Ochoa D, Román M, Novalbos J, Abad-Santos F. Polymorphisms influencing olanzapine metabolism and adverse effects in healthy subjects // *Hum. Psychopharmacol.* 2013; 28(3): 205–14.
171. Wang Y.C., Bai Y.M., Chen J.Y., Lin C.C., Lai I.C., Liou Y.J. Polymorphism of the adrenergic receptor A2a-1291C>G genetic variation and clozapine-induced weight gain // *J. Neural. Transm.* 2005; 112: 1463–8.
172. Park Y.M., Chung Y.C., Lee S.H., Lee K.J., Kim H., Byun Y.C. et al. Weight gain associated with the a2a-adrenergic receptor 1291C/G polymorphism and olanzapine treatment // *Am. J. Med. Gene. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2006; 141: 394–7.
173. Sickert L., Müller D.J., Tiwari A.K., Shaikh S., Zai C., De Souza R. et al. Association of the a2A adrenergic receptor -1291 C/G polymorphism and antipsychotic-induced weight gain in European Americans // *Pharmacogenomics.* 2009; 10: 1169–76.
174. De Luca V., Souza R.P., Viggiano E., Sickert L., Teo C., Zai C. et al. Genetic interactions in the adrenergic system genes: analysis of antipsychotic-induced weight gain // *Hum. Psychopharmacol.* 2011; 26(6): 386–91.
175. Risselada A.J., Vehof J., Bruggeman R., Wilffert B., Cohen D., A Hadithy A.F. et al. Association between the 1291-C/G polymorphism in the adrenergic α -2a receptor and the metabolic syndrome // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2010; 30(6): 667–71.
176. Ujike H., Nomura A., Morita Y., Morio A., Okahisa Y., Kotaka T. et al. Multiple genetic factors in olanzapine-induced weight gain in schizophrenia patients: a cohort study // *J. Clin. Psychiatry.* 2008; 69(9): 1416–22.
177. Tsai S.J., Yu Y.W., Lin C.H., Wang Y.C., Chen J.Y., Hong C.J. Association study of adrenergic beta3 receptor (Trp64Arg) and G-protein beta3 subunit gene (C825T) polymorphisms and weight change during clozapine treatment // *Neuropsychobiology.* 2004; 50(1): 37–40.
178. Takeuchi S., Katoh T., Yamauchi T., Kuroda Y. ADRB3 polymorphism associated with BMI gain in Japanese men // *Exp. Diabetes Res.* 2012; 973561.
179. Zhang X.Y., Zhou D.F., Wu G.Y., Cao L.Y., Tan Y.L., Haile C.N. et al. BDNF levels and genotype are associated with antipsychotic-induced weight gain in patients with chronic schizophrenia // *Neuropsychopharmacology.* 2008; 33: 2200–5.
180. Tsai A., Liou Y.J., Hong C.J., Wu C.L., Tsai S.J., Bai Y.M. Association study of brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms and body weight change in schizophrenic patients under long-term atypical antipsychotic treatment // *Neuromolecular Med.* 201; 13(4): 328–33.
181. Fonseka T.M., Tiwari A.K., Gonçalves V.F., Lieberman J.A., Meltzer H.Y., Goldstein B.I. et al. The role of genetic variation across IL-1 β , IL-2, IL-6, and BDNF in antipsychotic-induced weight gain // *World J. Biol. Psychiatry.* 2015; 16(1): 45–56.
182. Thorleifsson G., Walters G.B., Gudbjartsson D.F., Steinthorsdottir V., Sulem P., Helgadóttir A. et al. Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity // *Nat. Genet.* 2009; 41(1): 18–24.
183. Lett T.A., Wallace T.J., Chowdhury N.I., Tiwari A.K., Kennedy J.L., Müller D.J. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain: review and clinical implications // *Mol. Psychiatry.* 2012; 7(3): 242–66.
184. 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 // *Pharmacogenet. Genomics.* 2010; 20(6): 359–66.
185. 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 // *J. Clin. Psychiatry.* 2012; 73(8): 1077–86.
186. Lencz T., Robinson D.G., Napolitano B., Sevy S., Kane J.M., Goldman D. et al. DRD2 promoter region variation predicts antipsychotic-induced weight gain in first episode schizophrenia // *Pharmacogenet. Genomics.* 2010; 20(9): 569–72.
187. Müller D.J., Zai C.C., Sicard M., Remington E., Souza R.P., Tiwari A.K. et al. Systematic analysis of dopamine receptor genes (DRD1-DRD5) in antipsychotic-induced weight gain // *Pharmacogenomics J.* 2012; 12(2): 156–64.
188. Popp J., Leucht S., Heres S., Steimer W. DRD4 48 bp VNTR but not 5-HT 2C Cys23Ser receptor polymorphism is related to antipsychotic-induced weight gain // *Pharmacogenomics J.* 2009; 9(1): 71–7.
189. Wirshing D.A., Wirshing W.C., Kysar L., Berisford M.A., Goldstein D., Pashdag J. et al. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities // *J. Clin. Psychiatry.* 1999; 60: 358–63.
190. Hong C.J., Lin C.H., Yu Y.W., Chang S.C., Wang S.Y., Tsai S.J. Genetic variant of the histamine-1 receptor (glu349asp) and body weight change during clozapine treatment // *Psychiatr. Genet.* 2002; 12(3): 169–71.
191. Godlewska B.R., Olajossy-Hilkesberger L., Olajossy M., Limon J., Landowski J. Polymorphisms of the histamine receptor (H1HR) gene are not associated with olanzapine-induced weight gain // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2013; 33(3): 436–7.
192. Wu R., Zhao J., Shao P., Ou J., Chang M. Genetic predictors of antipsychotic-induced weight gain: a case-matched multi-gene study // *Zhong. Nan. Da. Xue. Xue. Bao. Yi. Xue. Ban.* 2011; 36(8): 720–3.
193. Vehof J., Risselada A.J., Al Hadithy A.F., Burger H., Snieder H., Wilffert B. et al. Association of genetic variants of the histamine H1 and muscarinic M3 receptors with BMI and HbA1c values in patients on antipsychotic medication // *Psychopharmacology (Berl).* 2011; 216(2): 257–65.
194. Kim S.H., Nikolics L., Abbasi F., Lamendola C., Link J., Reaven G.M. et al. Relationship between body mass index and insulin resistance in patients treated with second generation antipsychotic agents // *J. Psychiatr. Res.* 2010; 44(8): 493–8.
195. Souza R.P., Tiwari A.K., Chowdhury N.I., Ceddia R.B., Lieberman J.A., Meltzer H.Y. et al. Association study between variants of AMP-activated protein kinase catalytic and regulatory subunit genes with antipsychotic-induced weight gain // *J. Psychiatr. Res.* 2012; 46(4): 462–8.
196. He M., Zhang Q., Deng C., Wang H., Lian J., Huang X.F. Hypothalamic histamine H1 receptor-AMPK signaling time-dependently mediates olanzapine-induced hyperphagia and weight gain in female rats // *Psychoneuroendocrinology.* 2014; 42: 153–64.
197. Reynolds G.P., Zhang Z., Zhang X. Polymorphism of the promoter region of the serotonin 5-HT (2C) receptor gene and clozapine-induced weight gain // *Am. J. Psychiatry.* 2003; 160(4): 677–9.

198. Ellingrod V.L., Perry P.J., Ringold J.C., Lund B.C., Bever-Stille K., Fleming F. *et al.* Weight gain associated with the -759C/T polymorphism of the 5HT2C receptor and olanzapine // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2005; 134(1): 76–8.
199. Templeman L.A., Reynolds G.P., Arranz B., San L. Polymorphisms of the 5-HT2C receptor and leptin genes are associated with antipsychotic drug-induced weight gain in Caucasian subjects with a first-episode psychosis // *Pharmacogenet. Genomics.* 2005; 15(4): 195–200.
200. Miller D.D., Ellingrod V.L., Holman T.L., Buckley P.F., Arndt S. Clozapine-induced weight gain associated with the 5HT2C receptor -759C/T polymorphism // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2005; 133(1): 97–100.
201. Ryu S., Cho E.Y., Park T., Oh S., Jang W.S., Kim S.K. *et al.* -759 C/T polymorphism of 5-HT2C receptor gene and early phase weight gain associated with antipsychotic drug treatment // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2007; 31(3): 673–7.
202. Godlewska B.R., Olajossy-Hilkesberger L., Ciwoniuk M., Olajossy M., Marmurowska-Michalowska H., Limon J. *et al.* Olanzapine-induced weight gain is associated with the -759C/T and -697G/C polymorphisms of the HTR2C gene // *Pharmacogenomics J.* 2009; 9(4): 234–41.
203. Hoekstra P.J., Troost P.W., Lahuis B.E., Mulder H., Mulder E.J., Franke B. *et al.* Risperidone-induced weight gain in referred children with autism spectrum disorders is associated with a common polymorphism in the 5-hydroxytryptamine 2C receptor gene // *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.* 2010; 20(6): 473–7.
204. Mulder H., Franke B., van der-BEEK van der A.A., Arends J., Wilmink F.W., Egberts A.C. *et al.* The association between HTR2C polymorphisms and obesity in psychiatric patients using antipsychotics: a cross-sectional study // *Pharmacogenomics J.* 2007; 7(5): 318–24.
205. Theisen F.M., Hinney A., Brömel T., Heinzl-Gutenbrunner M., Martin M., Krieg J.C. *et al.* Lack of association between the -759C/T polymorphism of the 5-HT2C receptor gene and clozapine-induced weight gain among German schizophrenic individuals // *Psychiatr. Genet.* 2004; 14(3): 139–42.
206. Park Y.M., Cho J.H., Kang S.G., Choi J.E., Lee S.H., Kim L. *et al.* Lack of association between the -759C/T polymorphism of the 5-HT2C receptor gene and olanzapine-induced weight gain among Korean schizophrenic patients // *J. Clin. Pharm. Ther.* 2008; 33(1): 55–60.
207. Thompson A., Lavedan C., Volpi S. Absence of weight gain association with the HTR2C -759C/T polymorphism in patients with schizophrenia treated with iloperidone // *Psychiatry Res.* 2010; 175(3): 271–3.
208. De Luca V., Müller D.J., Hwang R., Lieberman J.A., Volavka J., Meltzer H.Y. *et al.* HTR2C haplotypes and antipsychotics-induced weight gain: X-linked multimarker analysis // *Hum. Psychopharmacol.* 2007; 22(7): 463–7.
209. Yevtushenko O.O., Cooper S.J., O'Neill R., Doherty J.K., Woodside J.V., Reynolds G.P. Influence of 5-HT2C receptor and leptin gene polymorphisms, smoking and drug treatment on metabolic disturbances in patients with schizophrenia // *Br. J. Psychiatry.* 2008; 192(6): 424–8.
210. Gregoor J.G., van der Weide J., Loovers H.M., van Megen H.J., Egberts T.C., Heerdink E.R. Polymorphisms of the LEP, LEPR and HTR2C gene: obesity and BMI change in patients using antipsychotic medication in a naturalistic setting // *Pharmacogenomics.* 2011; 12(6): 919–23.
211. De Luca V., Mueller D.J., de Bartolomeis A., Kennedy J.L. Association of the HTR2C gene and antipsychotic induced weight gain: a meta-analysis // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2007; 10(5): 697–704.
212. Sicard M.N., Zai C.C., Tiwari A.K., Souza R.P., Meltzer H.Y., Lieberman J.A. *et al.* Polymorphisms of the HTR2C gene and antipsychotic-induced weight gain: an update and meta-analysis // *Pharmacogenomics.* 2010; 11(11): 1561–71.
213. Opgen-Rhein C., Brandl E.J., Müller D.J., Neuhaus A.H., Tiwari A.K., Sander T. *et al.* Association of HTR2C, but not LEP or INSIG2, genes with antipsychotic-induced weight gain in a German sample // *Pharmacogenomics.* 2010; 11(6): 773–80.
214. Mulder H., Cohen D., Scheffer H., Gispens-de Wied C., Arends J., Wilmink F.W. *et al.* HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: a replication study // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2009; 29(1): 16–20.
215. Gunes A., Melkersson K.I., Scordo M.G., Dahl M.L. Association between HTR2C and HTR2A polymorphisms and metabolic abnormalities in patients treated with olanzapine or clozapine // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2009; 29(1): 65–8.
216. Hoffstedt J., Eriksson P., Mottagui-Tabar S., Arner P. A polymorphism in the leptin promoter region (-2548 G/A) influences gene expression and adipose tissue secretion of leptin // *Horm. Metab. Res.* 2002; 34(7): 355–9.
217. Kang S.G., Lee H.J., Park Y.M., Choi J.E., Han C., Kim Y.K. *et al.* Possible association between the -2548A/G polymorphism of the leptin gene and olanzapine-induced weight gain // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2008; 32(1): 160–3.
218. Zhang X.Y., Tan Y.L., Zhou D.F., Haile C.N., Cao L.Y., Xu Q. *et al.* Association of clozapine-induced weight gain with a polymorphism in the leptin promoter region in patients with chronic schizophrenia in a Chinese population // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2007; 27(3): 246–51.
219. Mou X.D., Zhang Z.J., Zhang X.R., Shi J.B., Sun J. -2548G/A functional polymorphism in the promoter region of leptin gene and antipsychotic agent-induced weight gain in schizophrenic patients: a study of nuclear family-based association // *Zhong. Nan. Da. Xue. Xue. Bao. Yi. Xue. Ban.* 2008; 33(4): 316–20.
220. 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 // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2012; 38(2): 134–41.
221. Perez-Iglesias R., Mata I., Amado J.A., Berja A., Garcia-Unzueta M.T., Martínez García O. *et al.* Effect of FTO, SH2B1, LEP, and LEPR polymorphisms on weight gain associated with antipsychotic treatment // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2010; 30(6): 661–6.
222. Calarge C.A., Ellingrod V.L., Zimmerman B., Acion L., Sivitz W.I., Schlechte J.A. Leptin gene -2548G/A variants predict risperidone-associated weight gain in children and adolescents // *Psychiatr. Genet.* 2009; 19(6): 320–7.

223. Srivastava V., Deshpande S.N., Nimgaonkar V.L., Lerer B., Thelma B. Genetic correlates of olanzapine-induced weight gain in schizophrenia subjects from north India: role of metabolic pathway genes // *Pharmacogenomics*. 2008; 9(8): 1055–68.

224. Ellingrod V.L., Bishop J.R., Moline J., Lin Y.C., Miller D.D. Leptin and leptin receptor gene polymorphisms and increases in body mass index (BMI) from olanzapine treatment in persons with schizophrenia // *Psychopharmacol. Bull.* 2007; 40(1): 57–62.

225. Rúaño 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 // *Mol. Psychiatry*. 2007; 12(5): 474–82.

226. King P.J., Williams G. Role of ARC NPY neurons in energy homeostasis // *Drug News Perspect.* 1998; 11(7): 402–10.

227. King P.J., Williams G., Doods H., Widdowson P.S. Effect of a selective neuropeptide Y Y(2) receptor antagonist, BIIE0246 on neuropeptide Y release // *Eur. J. Pharmacol.* 2000; 396(1): 1–3.

228. Yanik T., Kursungoz C., Sutçigil L., Ak M. Weight gain in risperidone therapy: investigation of peripheral hypothalamic neurohormone levels in psychotic patients // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2013; 33(5): 608–13.

229. Ak M., Sezlev D., Sutçigil L., Akarsu S., Ozgen F., Yanik T. The investigation of leptin and hypothalamic neuropeptides role in first attack psychotic male patients: olanzapine monotherapy // *Psychoneuroendocrinology*. 2013; 38(3): 341–7.

230. Tiwari A.K., Brandl E.J., Weber C., Likhodi O., Zai C.C., Hahn M.K. et al. Association of a functional polymorphism in neuropeptide Y with antipsychotic-induced weight gain in schizophrenia patients // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2013; 33(1): 11–7.

231. Sentissi O., Epelbaum J., Olié J.P., Poirier M.F. Leptin and ghrelin levels in patients with schizophrenia during different antipsychotics treatment: a review // *Schizophr. Bull.* 2008; 34(6): 1189–99.

232. Zhang Q., Deng C., Huang X.F. The role of ghrelin signalling in second-generation antipsychotic-induced weight gain // *Psychoneuroendocrinology*. 2013; 38(11): 2423–38.

233. Smith R.C., Rachakonda S., Dwivedi S., Davis J.M. Olanzapine and risperidone effects on appetite and ghrelin in chronic schizophrenic patients // *Psychiatry Res.* 2012; 199(3): 159–63.

234. 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): 1315–24.

235. 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 // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2010; 30(4): 441–5.

236. Graff M., Ngwa J.S., Workalemahu T., Homuth G., Schipf S., Teumer A. et al. Genome-wide analysis of BMI in adolescents and young adults reveals additional

insight into the effects of genetic loci over the life course // *Hum. Mol. Genet.* 2013; 22(17): 3597–607.

237. 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 // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2012; 69(9): 904–12.

238. Czerwensky F., Leucht S., Steimer W. MC4R rs489693: a clinical risk factor for second generation antipsychotic-related weight gain? // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2013; 16(9): 2103–9.

239. Steck H. Extrapyramidal and diencephalic syndrome in the course of largactil and serpasil treatments // *Ann. Med. Psychol. (Paris)*. 2006; 112: 737–44.

240. Arthur H., Dahl M.L., Siwers B., Sjoqvist F. Polymorphic drug metabolism in schizophrenic patients with tardive dyskinesia // *J. Clin. Psychopharmacol.* 1995; 15(3): 211–6.

241. Tiwari A.K., Deshpande S.N., Rao A.R., Bhatia T., Lerer B., Nimgaonkar V.L. et al. Genetic susceptibility to tardive dyskinesia in chronic schizophrenia subjects: III. Lack of association of CYP3A4 and CYP2D6 gene polymorphisms // *Schizophr. Res.* 2005; 75(1): 21–6.

242. Plesnicar B.K., Zalar B., Breskvar K., Dolzan V. The influence of the CYP2D6 polymorphism on psychopathological and extrapyramidal symptoms in the patients on long-term antipsychotic treatment // *J. Psychopharmacol.* 2006; 20 (6): 829–33.

243. Lohmann P.L., Bagli M., Krauss H., Müller D.J., Schulze T.G., Fangerau H. et al. CYP2D6 polymorphism and tardive dyskinesia in schizophrenic patients // *Pharmacopsychiatry*. 2003; 36(2): 73–8.

244. Tsai H.T., Caroff S.N., Miller D.D., McEvoy J., Lieberman J.A., North K.E. et al. A candidate gene study of tardive dyskinesia in the CATIE schizophrenia trial // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2010; 153(1): 336–40.

245. Crescenti A., Mas S., Gassó P., Parellada E., Bernardo M., Lafuente A. Cyp2d6*3, *4, *5 and *6 polymorphisms and antipsychotic-induced extrapyramidal side-effects in patients receiving antipsychotic therapy // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2008; 35(7): 807–11.

246. Laika B., Leucht S., Heres S., Steimer W. Intermediate metabolizer: increased side effects in psychoactive drug therapy. The key to cost-effectiveness of pretreatment CYP2D6 screening? // *Pharmacogenomics J.* 2009; 9(6): 395–403.

247. Kobylecki C.J., Jakobsen K.D., Hansen T., Jakobsen I.V., Rasmussen H.B., Werge T. CYP2D6 genotype predicts antipsychotic side effects in schizophrenia inpatients: a retrospective matched case-control study // *Neuropsychobiology*. 2009; 59(4): 222–6.

248. Fu Y., Fan C.H., Deng H.H., Hu S.H., Lv D.P., Li L.H. et al. Association of CYP2D6 and CYP1A2 gene polymorphism with tardive dyskinesia in Chinese schizophrenic patients // *Acta. Pharmacol. Sin.* 2006; 27(3): 328–32.

249. Patsopoulos N.A., Ntzani E.E., Zintzaras E., Ioannidis J.P. CYP2D6 polymorphisms and the risk of tardive dyskinesia in schizophrenia: a meta-analysis // *Pharmacogenet. Genomics*. 2005; 15(3): 151–8.

250. *Fleeman N., Dundar Y., Dickson R., Jorgensen A., Pushpakom S., McLeod C. et al.* Cytochrome P450 testing for prescribing antipsychotics in adults with schizophrenia: systematic review and meta-analyses // *Pharmacogenomics J.* 2011; 11(1): 1–14.
251. *Basile V.S., Ozdemir V., Masellis M., Walker M.L., Meltzer H.Y., Lieberman J.A. et al.* A functional polymorphism of the cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) gene: association with tardive dyskinesia in schizophrenia // *Mol. Psychiatry.* 2000; 5(4): 410–7.
252. *Tiwari A.K., Deshpande S.N., Rao A.R., Bhatia T., Mukit S.R., Shriharsh V. et al.* Genetic susceptibility to tardive dyskinesia in chronic schizophrenia subjects: I. Association of CYP1A2 gene polymorphism // *Pharmacogenomics J.* 2005; 5(1): 60–9.
253. *Bakker P.R., van Harten P.N., van Os J.* Antipsychotic-induced tardive dyskinesia and polymorphic variations in COMT, DRD2, CYP1A2 and MnSOD genes: a meta-analysis of pharmacogenetic interactions // *Mol. Psychiatry.* 2008; 13(5): 544–56.
254. *De Leon J., Susce M.T., Pan R.M., Koch W.H., Wedlund P.J.* Polymorphic variations in GSTM1, GSTT1, PgP, CYP2D6, CYP3A5, and dopamine D2 and D3 receptors and their association with tardive dyskinesia in severe mental illness // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2005; 25(5): 448–56.
255. *De Luca V., Souza R.P., Viggiano E., Zai C.C., Shinkai T., Lieberman J.A. et al.* MDR1 gene in tardive dyskinesia scale scores: comparison of strategies for quantitative trait haplotype analysis // *Schizophr. Res.* 2009; 110(1–3): 200–1.
256. *Kapur S., Mamo D.* Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2003; 27(7): 1081–90.
257. *Lattuada E., Cavallaro R., Serretti A., Lorenzi C., Smeraldi E.* Tardive dyskinesia and DRD2, DRD3, DRD4, 5-HT2A variants in schizophrenia: an association study with repeated assessment // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2004; 7(4): 489–93.
258. *Zai C.C., De Luca V., Hwang R.W., Voineskos A., Müller D.J., Remington G. et al.* Meta-analysis of two dopamine D2 receptor gene polymorphisms with tardive dyskinesia in schizophrenia patients // *Mol. Psychiatry.* 2007; 12(9): 794–5.
259. *Srivastava V., Varma P.G., Prasad S., Semwal P., Nimgaonkar V.L., Lerer B. et al.* Genetic susceptibility to tardive dyskinesia among schizophrenia subjects: IV. Role of dopaminergic pathway gene polymorphisms // *Pharmacogenet. Genomics.* 2006; 16(2): 111–7.
260. *Hori H., Ohmori O., Shinkai T., Kojima H., Nakamura J.* Association between three functional polymorphisms of dopamine D2 receptor gene and tardive dyskinesia in schizophrenia // *Am. J. Med. Genet.* 2001; 105(8): 774–8.
261. *Park Y.M., Kang S.G., Choi J.E., Kim Y.K., Kim S.H., Park J.Y. et al.* No Evidence for an Association between Dopamine D2 Receptor Polymorphisms and Tardive Dyskinesia in Korean Schizophrenia Patients // *Psychiatry Investig.* 2011; 8(1): 49–54.
262. *Liou Y.J., Lai I.C., Liao D.L., Chen J.Y., Lin C.C., Lin C.Y. et al.* The human dopamine receptor D2 (DRD2) gene is associated with tardive dyskinesia in patients with schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2006; 86: 323–5.
263. *Chong S.A., Tan E.C., Tan C.H., Mythily, Chan Y.H.* Polymorphisms of dopamine receptors and tardive dyskinesia among Chinese patients with schizophrenia // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2003; 116(1): 51–4.
264. *Zhang J.P., Malhotra A.K.* Pharmacogenetics and antipsychotics: therapeutic efficacy and side effects prediction // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2011; 7(1): 9–37.
265. *Lerer B., Segman R.H., Fangerau H., Daly A.K., Basile V.S., Cavallaro R. et al.* Pharmacogenetics of tardive dyskinesia: combined analysis of 780 patients supports association with dopamine D3 receptor gene Ser9Gly polymorphism // *Neuropsychopharmacology.* 2002; 27(1): 105–19.
266. *A Hadithy A.F., Ivanova S.A., Pechlivanoglou P., Semke A., Fedorenko O., Kornetova E. et al.* Tardive dyskinesia and DRD3, HTR2A and HTR2C gene polymorphisms in Russian psychiatric inpatients from Siberia // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2009; 33(3): 475–81.
267. *Tsai H.T., North K.E., West S.L., Poole C.* The DRD3 rs6280 polymorphism and prevalence of tardive dyskinesia: a meta-analysis // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2010; 153(1): 57–66.
268. *Eichhammer P., Albus M., Borrmann-Hassenbach M., Schoeler A., Putzhammer A., Frick U. et al.* Association of dopamine D3-receptor gene variants with neuroleptic induced akathisia in schizophrenic patients: a generalization of Steen's study on DRD3 and tar dive dyskinesia // *Am. J. Med. Genet.* 2000; 96: 187–219.
269. *Gunes A., Scordo M.G., Jaanson P., Dahl M.L.* Serotonin and dopamine receptor gene polymorphisms and the risk of extrapyramidal side effects inperphenazine-treated schizophrenic patients // *Psychopharmacology (Berl).* 2007; 190: 479-84.
270. *Guzey C., Scordo M.G., Spina E., Landsem V.M., Spigset O.* Antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia: associations with dopamine and serotonin receptor and transporter polymorphisms // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2007; 63: 233–41.
271. *Zai C.C., Tiwari A.K., Basile V., De Luca V., Müller D.J., King N. et al.* Association study of tardive dyskinesia and five DRD4 polymorphisms in schizophrenia patients // *Pharmacogenomics J.* 2009; 9(3): 168–74.
272. *Lee H.J., Kang S.G., Choi J.E., Paik J.W., Kim Y.K., Kim S.H. et al.* No association between dopamine D4 receptor gene -521 C/T polymorphism and tardive dyskinesia in schizophrenia // *Neuropsychobiology.* 2007; 55(1): 47–51.
273. *Lai I.C., Mo G.H., Chen M.L., Wang Y.C., Chen J.Y., Liao D.L. et al.* Analysis of genetic variations in the dopamine D1 receptor (DRD1) gene and antipsychotics-induced tardive dyskinesia in schizophrenia // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2011; 67(4): 383–8.
274. *Dolzan V., Plesnicar B.K., Serretti A., Mandelli L., Zalar B., Koprivsek J. et al.* Polymorphisms in dopamine receptor DRD1 and DRD2 genes and psychopathological and extrapyramidal symptoms in patients on long-term antipsychotic treatment // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2007; 144(6): 809–15.
275. *Yoder K.K., Hutchins G.D., Morris E.D., Brashear A., Wang C., Shekhar A.* Dopamine transporter density in schizophrenic subjects with and without tardive dyskinesia // *Schizophr. Res.* 2004; 71(2–3): 371–5.
276. *Segman R.H., Goltser T., Heresco-Levy U., Finkel B., Shalem R., Schlafman M. et al.* Association of dopaminergic and serotonergic genes with tardive dyskinesia in patients with chronic schizophrenia // *Pharmacogenomics J.* 2003; 3(5): 277–83.

277. Matsumoto C., Shinkai T., Hori H., Ohmori O., Nakamura J. Polymorphisms of dopamine degradation enzyme (COMT and MAO) genes and tardive dyskinesia in patients with schizophrenia // *Psychiatry Res.* 2004; 127(1-2): 1-7.

278. Lai I.C., Wang Y.C., Lin C.C., Bai Y.M., Liao D.L., Yu S.C. *et al.* Negative association between catechol-O-methyltransferase (COMT) gene Val158Met polymorphism and persistent tardive dyskinesia in schizophrenia // *J. Neural. Transm.* 2005; 112(8): 1107-13.

279. Zivković M., Mihaljević-Peles A., Bozina N., Sagud M., Nikolac-Perkovic M., Vuksan-Cusa B. *et al.* The association study of polymorphisms in DAT, DRD2 and COMT genes and acute extrapyramidal adverse effects in male schizophrenic patients treated with haloperidol // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2013; 33(5): 593-9.

280. Gassó P., Mas S., Crescenti A., Alvarez S., Parramon G., Garcia-Rizo C. *et al.* Lack of association between antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms and polymorphisms in dopamine metabolism and transport genes // *Psychiatry Res.* 2010; 175 (1-2): 173-5.

281. 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 // *Pharmacogenet. Genomics.* 2007; 17: 519-28.

282. 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 // *Pharmacogenomics J.* 2009; 9: 103-10.

283. A Hadithy A.F., Wilffert B., Bruggeman R., Stewart R.E., Brouwers J.R., Matroos G.E. *et al.* Lack of association between antipsychotic-induced Parkinsonism or its subsymptoms and rs4606 SNP of RGS2 gene in African-Caribbeans and the possible role of the medication: the Curacao extrapyramidal syndromes study X // *Hum. Psychopharmacol.* 2009; 24: 123-8.

284. Chen J.J., Ondo W.G., Dashtipour K., Swope D.M. Tetrabenazine for the treatment of hyperkinetic movement disorders: a review of the literature // *Clinical Therapeutics.* 2012; 34: 1487-504.

285. Ondo W.G., Hanna P.A., Jankovic J. Tetrabenazine treatment for tardive dyskinesia: assessment by randomized videotape protocol // *American Journal of Psychiatry.* 1999; 156: 1279-81.

286. Tritsch N.X., Ding J.B., Sabatini B.L. Dopaminergic neurons inhibit striatal output through non-canonical release of GABA // *Nature.* 2012; 490: 262-6.

287. Zai C.C., Tiwari A.K., Mazzoco M., de Luca V., Müller D.J., Shaikh S.A. *et al.* Association study of the vesicular monoamine transporter gene SLC18A2 with tardive dyskinesia // *J. Psychiatr. Res.* 2013; 47(11): 1760-5.

288. Arranz M.J., Munro J., Sham P., Kirov G., Murray R.M., Collier D.A. *et al.* Meta-analysis of studies on genetic variation in 5-HT2A receptors and clozapine response // *Schizophr. Res.* 1998; 32(2): 93-9.

289. Segman R.H., Heresco-Levy U., Finkel B., Goltser T., Shalem R., Schlafman M. *et al.* Association between the serotonin 2A receptor gene and tardive dyskinesia in chronic schizophrenia // *Molecular. Psychiatry.* 2001; 6(2): 225-9.

290. Tan E.C., Chong S.A., Mahendran R., Dong F., Tan C.H. Susceptibility to neuroleptic-induced tardive dyskinesia and the T102C polymorphism in the serotonin type 2A receptor // *Biol. Psychiatry.* 2001; 50(2): 144-7.

291. Lerer B., Segman R.H., Tan E.C., Basile V.S., Cavallaro R., Aschauer H.N. *et al.* Combined analysis of 635 patients confirms an age-related association of the serotonin 2A receptor gene with tardive dyskinesia and specificity for the nonorofacial subtype // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2005; 8(3): 411-25.

292. Deshpande S.N., Varma P.G., Semwal P., Rao A.R., Bhatia T., Nimgaonkar V.L. *et al.* II. Serotonin receptor gene polymorphisms and their association with tardive dyskinesia among schizophrenia patients from North India // *Psychiatric. Genetics.* 2005; 15(3): 157-8.

293. Wilffert B., Al Hadithy A.F., Sing V.J., Matroos G., Hoek H.W., van Os J. *et al.* The role of dopamine D3, 5-HT2A and 5-HT2C receptor variants as pharmacogenetic determinants in tardive dyskinesia in African-Caribbean patients under chronic antipsychotic treatment: Curacao extrapyramidal syndromes study IX // *J. Psychopharmacol.* 2009; 23(6): 652-9.

294. Segman R.H., Heresco-Levy U., Finkel B., Inbar R., Neeman T., Schlafman M. *et al.* Association between the serotonin 2C receptor gene and tardive dyskinesia in chronic schizophrenia: additive contribution of 5-HT2Cser and DRD3gly alleles to susceptibility // *Psychopharmacology (Berl).* 2000; 152: 408-13.

295. Zhang Z.J., Zhang X.B., Sha W.W., Reynolds G.P. Association of a polymorphism in the promoter region of the serotonin 5-HT2C receptor gene with tardive dyskinesia in patients with schizophrenia // *Mol. Psychiatry.* 2002; 7: 670-1.

296. Kulkarni S.K., Naidu P.S. Pathophysiology and drug therapy of tardive dyskinesia: current concepts and future perspectives // *Drugs Today (Barc).* 2003; 39: 19-49.

297. Inada T., Koga M., Ishiguro H., Horiuchi Y., Syu A., Yoshio T. *et al.* Pathway-based association analysis of genome-wide screening data suggest that genes associated with the gamma-aminobutyric acid receptor signaling pathway are involved in neuroleptic-induced, treatment-resistant tardive dyskinesia // *Pharmacogenet. Genomics.* 2008; 18: 317-23.

298. Son W.Y., Lee H.J., Yoon H.K., Kang S.G., Park Y.M., Yang H.J. *et al.* Gaba transporter SLC6A11 gene polymorphism associated with tardive dyskinesia // *Nord J. Psychiatry.* 2014; 68(2): 123-8.

299. McGeer E.G., McGeer P.L. Duplication of biochemical changes of Huntington's chorea by intrastriatal injections of glutamic and kainic acids // *Nature.* 1976; 263: 517-9.

300. Liou Y.J., Wang Y.C., Chen J.Y., Bai Y.M., Lin C.C., Liao D.L. *et al.* Association analysis of polymorphisms in the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor subunit 2B (GRIN2B) gene and tardive dyskinesia in schizophrenia // *Psychiatry Res.* 2007; 153: 271-5.

301. Kropp S., Kern V., Lange K., Degner D., Hajak G., Kornhuber J. *et al.* Oxidative stress during treatment with first- and second-generation antipsychotics // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2005; 17: 227-31.

302. Halliwell B. Antioxidants and human disease: a general introduction // *Nutr. Rev.* 1997; 55(1-2): 44–52.
303. Lohr J.B., Kuczenski R., Bracha H.S., Moir M., Jeste D.V. Increased indices of free radical activity in the cerebrospinal fluid of patients with tardive dyskinesia // *Biol. Psychiatry.* 1990; 28: 535–9.
304. Tsai G., Goff D.C., Chang R.W., Flood J., Baer L., Coyle J.T. Markers of glutamatergic neurotransmission and oxidative stress associated with tardive dyskinesia // *Am. J. Psychiatry.* 1998; 155: 1207–13.
305. Adler L.A., Edson R., Lavori P., Peselow E., Duncan E., Rosenthal M. et al. Long-term treatment effects of vitamin E for tardive dyskinesia // *Biol. Psychiatry.* 1998; 43: 868–72.
306. Fridovich I. Superoxide dismutases // *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.* 1974; 41: 35–97
307. Nishikawa T., Tanaka M., Tsuda A., Koga I., Uchida Y. Treatment of tardive dyskinesia with ceruletide // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 1988; 12: 803–12.
308. Galecki P., Pietras T., Szemraj J. Manganese superoxide dismutase gene (MnSOD) polymorphism in schizophrenics with tardive dyskinesia from central Poland // *Psychiatr. Pol.* 2006; 40: 937–48.
309. Hori H., Ohmori O., Shinkai T., Kojima H., Okano C., Suzuki T. et al. Manganese superoxide dismutase gene polymorphism and schizophrenia: relation to tardive dyskinesia // *Neuropsychopharmacology.* 2000; 23: 170–7.
310. Shimoda-Matsubayashi S., Matsumine H., Kobayashi T., Nakagawa-Hattori Y., Shimizu Y., Mizuno Y. Structural dimorphism in the mitochondrial targeting sequence in the human manganese superoxide dismutase gene. A predictive evidence for conformational change to influence mitochondrial transport and a study of allelic association in Parkinson's disease // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996; 226: 561–5.
311. Zhang Z.J., Zhang X.B., Hou G., Yao H., Reynolds G.P. Interaction between polymorphisms of the dopamine D3 receptor and manganese superoxide dismutase genes in susceptibility to tardive dyskinesia // *Psychiatr. Genet.* 2003; 13: 187–92.
312. Akyol O., Yanik M., Elyas H., Namli M., Canatan H., Akin H. et al. Association between Ala-9Val polymorphism of Mn-SOD gene and schizophrenia // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2005; 29: 123–31.
313. Kang S.G., Choi J.E., An H., Park Y.M., Lee H.J., Han C. et al. Manganese superoxide dismutase gene Ala-9Val polymorphism might be related to the severity of abnormal involuntary movements in Korean schizophrenic patients // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2008; 32: 1844–7.
314. Pae C.U., Kim T.S., Patkar A.A., Kim J.J., Lee C.U., Lee S.J. et al. Manganese superoxide dismutase (MnSOD: Ala-9Val) gene polymorphism may not be associated with schizophrenia and tardive dyskinesia // *Psychiatry Res.* 2007; 153: 77–81.
315. Kang S.G., Lee H.J., Choi J.E., An H., Rhee M., Kim L. Association study between glutathione S-transferase GST-M1, GST-T1, and GST-P1 polymorphisms and tardive dyskinesia // *Hum. Psychopharmacol.* 2009; 24: 55–60.
316. Pae C.U., Yu H.S., Kim J.J., Kim W., Lee C.U., Lee S.J. et al. Glutathione S-transferase M1 polymorphism may contribute to schizophrenia in the Korean population // *Psychiatr. Genet.* 2004; 14: 147–50.
317. Pae C.U., Yu H.S., Kim J.J., Lee C.U., Lee S.J., Jun T.Y. et al. Quinone oxidoreductase (NQO1) gene polymorphism (609C/T) may be associated with tardive dyskinesia, but not with the development of schizophrenia // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2004; 7: 495–500.
318. Liou Y.J., Wang Y.C., Lin C.C., Bai Y.M., Lai I.C., Liao D.L. et al. Association analysis of NAD(P) Hratioquinone oxidoreductase (NQO1) Pro187-Ser genetic polymorphism and tardive dyskinesia in patients with schizophrenia in Taiwan // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2005; 8(3): 483–6.
319. Hori H., Shinkai T., Matsumoto C., Ohmori O., Nakamura J. No association between a functional NAD(P)H: quinone oxidoreductase gene polymorphism (Pro187Ser) and tardive dyskinesia // *Neuromolecular. Med.* 2006; 8: 375–80.
320. Zai C.C., Tiwari A.K., Basile V., de Luca V., Müller D.J., Voineskos A.N. et al. Oxidative stress in tardive dyskinesia: genetic association study and meta-analysis of NADPH quinone oxidoreductase 1 (NQO1) and superoxide dismutase 2 (SOD2, MnSOD) genes // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2010; 34: 50–6.
321. Shinkai T., Müller D.J., De Luca V., Shaikh S., Matsumoto C., Hwang R. et al. Genetic association analysis of the glutathione peroxidase (GPX1) gene polymorphism (Pro197Leu) with tardive dyskinesia // *Psychiatry Res.* 2006; 141: 123–8.
322. Shinkai T., Ohmori O., Matsumoto C., Hori H., Kennedy J.L., Nakamura J. Genetic association analysis of neuronal nitric oxide synthase gene polymorphism with tardive dyskinesia // *Neuromolecular. Med.* 2004; 5: 163–70.
323. Liou Y.J., Lai I.C., Lin M.W., Bai Y.M., Lin C.C., Liao D.L. et al. Haplotype analysis of endothelial nitric oxide synthase (NOS3) genetic variants and tardive dyskinesia in patients with schizophrenia // *Pharmacogenet. Genomics.* 2006; 16: 151–7.
324. Lewin G.R., Barde Y.A. Physiology of the neurotrophins // *Annu. Rev. Neurosci.* 1996; 19: 289–317.
325. Tan Y.L., Zhou D.F., Zhang X.Y. Decreased plasma brain-derived neurotrophic factor levels in schizophrenic patients with tardive dyskinesia: association with dyskinesic movements // *Schizophr. Res.* 2005; 74: 263–70.
326. Park S.W., Lee J.G., Kong B.G., Lee S.J., Lee C.H., Kim J.I. et al. Genetic association of BDNF val66met and GSK-3beta-50T/C polymorphisms with tardive dyskinesia // *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2009; 63(4): 433–9.
327. Kang S.G., Choi J.E., An H., Lim S.W., Lee H.J., Han C. et al. No association between the brain-derived neurotrophic factor gene Val66Met polymorphism and tardive dyskinesia in schizophrenic patients // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2008; 32: 1545–8.
328. Wang Y., Wang J.D., Wu H.R., Zhang B.S., Fang H., Ma Q.M. et al. The Val66Met polymorphism of the brain derived neurotrophic factor gene is not associated with risk for schizophrenia and tardive dyskinesia in Han Chinese population // *Schizophr. Res.* 2010; 120: 240–2.

329. Miura I., Zhang J.P., Nitta M., Lencz T., Kane J.M., Malhotra A.K. et al. BDNF Val66Met polymorphism and antipsychotic-induced tardive dyskinesia occurrence and severity: a meta-analysis // Schizophr. Res. 2014; 152(2-3): 365–72.

330. Cartwright A.L., Wilby K.J., Corrigan S., Ensom M.H. Pharmacogenetics of risperidone: a systematic review of the clinical effects of CYP2D6 polymorphisms // Ann. Pharmacother. 2013; 47(3): 350–60.

331. Tsai S.J., Hong C.J., Liou Y.J. Recent molecular genetic studies and methodological issues in suicide research // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2011; 35(4): 809–17.

Глава 4

ФАРМАКОГЕНЕТИКА АНТИДЕПРЕССАНТОВ

4.1. Введение

Среди антидепрессантов в современной психофармакологии, согласно классификации, выделяют три поколения: трициклические, механизм действия которых заключается в угнетении обратного захвата серотонина и/или норадреналина, а также в подавлении активности моноамин-оксидазы (препараты 1-го поколения); селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗС, СИОЗСиНА) — 2 поколение; препараты 3 поколения, воздействующие на рецепторы дофамина, норадреналина и в меньшей степени серотонина [1–3].

Несмотря на название класса данных препаратов, антидепрессанты имеют более широкий спектр показаний, чем лечение депрессий. Так, согласно литературным данным [4–6], отмечена эффективность их применения при терапии тревожных, обсессивно-компульсивных и панических расстройств, невропатической боли, инсомнии.

Депрессивный эпизод характеризуется не только сложностью достижения ремиссии, но и высоким риском рецидива при недостаточной поддерживающей терапии [7, 8]. Неоднократно было доказано, что от 40 до 60% пациентов (по разным данным) не достигают стойкой ремиссии в результате лечения антидепрессантами [1, 7, 9, 10], в том числе в связи с выраженными побочными эффектами [11]. Многочисленные клинические исследования указывали на межрасовые и межэтнические различия пациентов в ответе на антидепрессанты [12–14]. Тем не менее, зависимость эффекта препарата от этнической принадлежности пациента некоторыми авторами не подтверждается [15]. Вместе с тем нет сомнений в наличии генетических факторов, оказывающих влияние на эффективность и безопасность антидепрессантов. Эти факторы, действительно, могут зависеть от расы [13]. Но современное видение персонализации терапии антидепрессантами сконцентрировано на поиске надёжных маркёров для фармакогенетического тестирования пациента, независимо от его расы.

Следует специально отметить, что среди лекарственных психотропных препаратов именно антидепрессанты являются на сегодняшний день наиболее полно исследованными в плане применения генетического тестирования для выбора препарата этого класса и его дозы. С этой целью, например, в США активно внедряется в клиническую практику алгоритм фармакогенетического тестирования GeneSight [16]. Ниже приведён анализ опубликованных данных относительно генетического тестирования для прогнозирования эффективности и безопасности применения антидепрессантов.

4.2. Фармакогенетические исследования эффективности антидепрессантов

4.2.1. Фармакокинетические генетические факторы

К фармакокинетическим генетическим факторам относятся гены, продукты экспрессии которых задействованы в метаболизме или транспортировке лекар-

ственного препарата, посредством чего происходит влияние на уровень концентрации антидепрессанта в плазме крови и органах-мишенях [17]. Для антидепрессантов, как и для большинства других классов препаратов, существенной значимостью обладают гены ферментов цитохрома P450 и гликопротеин P.

Цитохромы P450 (CYP) представляют собой семейство гем-содержащих ферментов, отвечающих за окисление и восстановление множества эндогенных и экзогенных субстратов. Данный класс включает более 50 изоферментов, причём сегодня известно более 400 индивидуальных форм цитохромов [18]. Изменения в ДНК могут привести к нарушению процесса метаболизма субстрата фермента, в частности, антидепрессанта [19]. Традиционно выделяют «ультрабыстрых», «быстрых», «промежуточных» и «медленных» метаболизаторов в зависимости от активности цитохрома. Основными генами-кандидатами при изучении генетических особенностей фармакокинетики антидепрессантов принято считать *CYP2D6*, *CYP2C19* и *CYP2B6*.

Изоэнзим *CYP2D6* известен как основной метаболизатор психотропных препаратов [20, 21]. Установлено, что ген этого фермента очень полиморфный и имеет мультиаллельную природу. Аллели подразделяются на функциональные (активные), низкофункциональные (дефектные) и нефункциональные (неактивные). В структуре гена часто бывают делеции и дубликации, что приводит к большому разнообразию метаболизма фермента среди популяции [20]. Было обнаружено, что тип метаболизма соответствует генотипу пациента. Так «ультрабыстрый» метаболизатор содержит более двух функциональных аллелей, «быстрый» метаболизатор — два функциональных аллеля, «промежуточный» метаболизатор — один функциональный или два низкофункциональных аллеля, «медленный» метаболизатор — два неактивных аллеля [22]. За «медленный» тип метаболизма отвечают, как правило, 4 аллеля: *CYP2D6**3, *4, *5 и *6. «Быстрый» тип формируется при наличии *CYP2D6**1 (дубликация этого аллеля приводит к «ультрабыстрому» метаболизму). Наконец, «промежуточный» метаболизм чаще ассоциирован с *CYP2D6**2, *9 и *10 [23]. У конкретного пациента аллели группируются, в результате фенотип приходится оценивать на основании сочетания аллелей с разной активностью. К настоящему времени получены блоки данных, доказывающих роль генотипа *CYP2D6* в метаболизме таких антидепрессантов, как венлафаксин [24–27], флуоксетин [28–30], пароксетин [28, 31, 32], нортриптилин [33, 34].

Изоэнзим *CYP2C19* также отличается большим полиморфизмом, поскольку для него идентифицировано более 30 аллельных вариантов [35]. Как неоднократно было показано, большинство пациентов являются носителями аллелей *CYP2C19**1, *2 и *17, несмотря на имеющиеся межэтнические различия [36, 37]. *CYP2C19**1 является «диким» типом, т.е. данный аллель функциональный и отвечает за «быстрый» тип метаболизма; *CYP2C19**2 является самым распространённым нефункциональным аллелем. Известны также другие дефектные аллели, но они имеют значение только для определённых этнических групп, например, частота встречаемости *CYP2C19**3 составляет 2–15% среди азиатов и <1% среди других популяций [36]. Аллель *CYP2C19**17 описан как высокоактивный благодаря способности усиливать транскрипцию, что выражается в ускорении метаболизма препарата («ультрабыстрый» тип). Показано, что носительство данного аллеля может ухудшать ответ на антидепрессанты по причине сниженных плаз-

менных концентраций [37]. Полиморфизмы *CYP2C19* влияют на концентрацию в плазме крови таких антидепрессантов, как амитриптилин [38–40], нортриптилин [38, 40], циталопрам [40–42], эсциталопрам [42], кломипрамин [42]. Однако клинический эффект данного полиморфизма при назначении антидепрессантов остаётся дискуссионным [36, 37]. Опубликованные исследования как подтверждают [42–46], так и опровергают [47, 48] существенное влияние носительства *CYP2C19**17 на ускорение метаболизма антидепрессантов и снижение эффективности препарата. Кроме того, нельзя исключать влияние межрасовых различий. Так, в работе М.Н. Tsai et al. (2010) не представилось возможным оценить эффект данного аллеля ввиду его низкой распространённости среди азиатской популяции [49].

Наконец, в отношении *CYP2B6* получены данные, что этот изофермент метаболизирует бупропион. Как известно, этот препарат применяется не только в терапии депрессий, но и для лечения никотиновой зависимости. Было показано, что аллель T полиморфизма rs3211371 ассоциируется с высоким шансом отказа от никотиновой зависимости, но при условии носительства генотипа *DRD2*-Taq1 A2/A2 (rs1800497) [50].

Для клинического применения полученных генетических показателей рассмотрим основные исследования, посвящённые роли полиморфизмов *CYP2D6* и *CYP2C19* в эффективности антидепрессантов. Несмотря на многочисленность статей в этой области, не все они содержат результаты, обладающие достаточным уровнем доказательности. Как описано выше, гены двух указанных ферментов действительно влияют на фармакокинетику антидепрессантов. Однако эффективность препарата далеко не всегда связана с его концентрацией в плазме крови (исключением на сегодняшний день считаются трициклические антидепрессанты) [51]. Наряду с подтверждением прогностической значимости полиморфизмов *CYP2D6* и *CYP2C19* в ответе пациентов на антидепрессант [52–56], опубликовано достаточно много опровержений [57–61]. Характеристики исследований приведены в таблице 19. Для трициклических антидепрессантов разработано руководство по применению фармакогенетического тестирования *CYP2D6* и *CYP2C19* [36]. Подробнее с существующими на сегодняшний день рекомендациями по подбору дозы препаратов на основании результатов фармакогенетического тестирования можно ознакомиться в соответствующем разделе.

Транспортные белки

К транспортным белкам, влияющим на фармакокинетику антидепрессантов, относится гликопротеин P. Данный белок отвечает за проницаемость гематоэнцефалического барьера для своих субстратов. Он кодируется геном *MDR1* (*ABCB1*) [62]. Его субстратами среди антидепрессантов являются амитриптилин, нортриптилин, циталопрам, венлафаксин, сертралин, тримипрамин и др.; исключения — флуоксетин, бупропион [63]. Результаты проведённых исследований показывают существенное влияние полиморфизмов *ABCB1* на эффективность антидепрессантов. Полиморфизм С3435Т (rs1045642) был многократно изучен на предмет прогноза эффективности препаратов. Известно, что генотип *ABCB1* 3435*СС сопряжён с высоким уровнем экспрессии гликопротеина P [64]. Было доказано, что данный полиморфизм, наряду с 61А>G и 2677G>T, ассоциирован с ответом на пароксетин [65–69] и другие антидепрессанты (циталопрам, эсциталопрам,

Таблица 19

Фармакокинетические генетические факторы: гены изоферментов CYP450CYP

Ген	Диагноз	Препарат	Срок наблюдения	Число пациентов
CYP2D6	Большая депрессия (DSM-IV)	Пароксетин	2 недели	71
CYP2D6, CYP2C19	НД	Амитриптилин, циталопрам, кломипрамин	1 сутки	678
CYP2D6, CYP2C19	Большая депрессия (DSM-IV)	Эсциталопрам	Срок установления концентрации препарата в крови	196
CYP2C19	Депрессия	Смешанные	Срок установления концентрации препарата в крови	104
CYP2C19	Большая депрессия (DSM-IV)	Имипрамин	Срок установления концентрации препарата в крови	178
CYP2C19	Психические расстройства	Эсциталопрам	Срок установления концентрации препарата в крови	166
CYP2C19	Большая депрессия (DSM-IV)	Сертралин	Срок установления концентрации препарата в крови	121
CYP2D6, CYP3A4	Большая депрессия (DSM-IV)	Эсциталопрам	Срок установления концентрации препарата в крови	100
CYP2D6, CYP2C19	Законченная суицидная попытка, летальный исход в результате интоксикации,	НД	Кросс-секционное исследование	242+262+212
CYP2D6	Большая депрессия (DSM-IV)	Венлафаксин	1 год	47
CYP2D6, CYP2C19	Большая депрессия (DSM-IV)	Циталопрам	12 недель	1074
CYP2D6	Большая депрессия (DSM-IV)	Смешанные	Ретроспективное исследование	28
CYP2D6, CYP2C19	Большая депрессия (DSM-IV)	Смешанные	Более 9 недель	184
CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6	Большая депрессия (DSM-IV)	Смешанные	Не указан	278
CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6	Большая депрессия (DSM-IV)	Смешанные	4 недели	243
CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6	Большая депрессия (DSM-IV)	СИОЗС	6 недель	290
CYP2D6, CYP2C19	Большая депрессия (DSM-IV)	Эсциталопрам, нортриптилин	8 недель	223+116
CYP2D6, ABCB1, CYP2C19, CYP3A4, CYP3A5	Большая депрессия (DSM-IV)	Циталопрам	12 недель	1953

Примечание: НД – нет данных

Этническая принадлежность	Результат	Автор	Ссылка
НД	Нет ассоциации с уровнем концентрации и эффективностью пароксетина	Gex-Fabry M. et al., 2008	65
Европеоиды	CYP2D6 ассоциирован с уровнем метаболизма антидепрессантов. CYP2C19 не ассоциирован с метаболизмом кломипрамина. CYP2C19*17 ассоциирован с ускоренным метаболизмом циталопрама и амитриптилина	de Vos A. et al., 2011	42
Европеоиды	Ассоциация с концентрацией эсциталопрама в крови	Huezo-Diaz P. et al., 2012	43
Европеоиды	«Медленные» метаболизаторы (CYP2C19*2/*2) имеют значимую редукцию депрессивной симптоматики по сравнению с «быстрыми»	Sim S.C. et al., 2010	44
Европеоиды	Ассоциация CYP2C19*17 с уровнем концентрации препарата в плазме	Schenk P.W. et al., 2010	45
Европеоиды	Гомозиготы CYP2C19*17 имеют более низкую концентрацию препарата в крови	Rudberg I. et al., 2008	46
Европеоиды	Носители дефектных аллелей имеют более высокую концентрацию препарата в плазме	Rudberg I. et al., 2008	47
Тайваньцы	Носители генотипа «промежуточного» метаболизма CYP2D6 быстрее достигают ремиссии. Ассоциации для CYP3A4 нет	Tsai M.H. et al., 2010	49
Европеоиды	Среди умерших от суицида чаще встречаются носители более 2-х активных аллелей CYP2D6	Zackrisson A.L. et al., 2010	52
Европеоиды	«Ультрабыстрые» метаболизаторы нуждаются в дозах венлафаксина выше терапевтических с хорошей переносимостью	Rolla R. et al., 2014	53
Европеоиды	Носители генотипа «медленного» метаболизма по CYP2C19 характеризуются лучшей переносимостью препарата и большей вероятностью достижения ремиссии	Mrazek D.A. et al., 2011	54
Европеоиды	«Ультрабыстрые» метаболизаторы характеризуются возникновением побочных эффектов с большей частотой и низкой эффективностью терапии	Rau T. et al., 2004	55
Европеоиды	«Быстрые» метаболизаторы CYP2D6 переносят терапию лучше, чем «промежуточные» и «медленные»	Brandl E.J. et al., 2014	56
Итальянцы	Негативные результаты	Serretti A. et al., 2009	57
Европеоиды	Негативные результаты	Höfer P. et al., 2013	58
Китайцы Хань	Негативные результаты	Zhang X. et al., 2014	59
Европеоиды	CYP2C19 ассоциирован с уровнем концентрации эсциталопрама, CYP2D6 – с концентрацией нортриптилина	Hodgson K. et al., 2014	60
Разные этнические группы	Негативные результаты	Peters E.J. et al., 2008	61

венлафаксин и др.) [70–72]. Разумеется, многими авторами были получены и отрицательные результаты [61, 64, 73–75]. В 2013 году был опубликован мета-анализ T. Niitsu et al., в котором полиморфизмы rs1045642 и rs2032582 гена *ABCB1* не показали значимой ассоциации с эффективностью антидепрессантов ($p < 0,05$). Авторы мета-анализа предполагают, что это связано с различной аффинностью лекарственных средств этого класса к гликопротеину Р, что затрудняет интерпретацию исследований разных препаратов с помощью объединения данных [76]. Более детально результаты исследований фармакогенетики *ABCB1* приведены в таблице 20. Можно заключить, что среди фармакокинетических факторов наибольшим уровнем доказательности в аспекте фармакогенетики антидепрессантов обладают гены *CYP2D6* и *CYP2C19*. Тем не менее, большинство работ посвящены трициклическим антидепрессантам, что сказалось на уровне доказательности для других классов. Но данное направление активно изучается, и в ближайшем будущем стоит ожидать расширения клинических рекомендаций в области персонализированного подбора антидепрессанта и его дозы.

4.2.2. Фармакодинамические генетические факторы

Система ферментов метаболизма моноаминов

Триптофан-гидроксилаза

Фермент триптофан-гидроксилаза (ТРН) катализирует лимитирующую стадию синтеза серотонина. Известны две изоформы фермента — ТРН1 и ТРН2. Ген *TRH1* в основном обнаруживается в тканях кишечника, селезёнке, эпифизе, тимусе, редко — в головном мозге [77]. Экспериментальные исследования показали, что введение мышам селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) существенно влияет на экспрессию мРНК и собственно триптофангидроксилазы. Данный факт поддерживает гипотезу о вовлечённости ТРН в механизм действия антидепрессантов [78]. Несмотря на то, что локализация *TRH1* в организме гипотетически не сочетается с участием в патогенезе депрессивных расстройств и формировании лекарственного ответа, есть положительные ассоциативные исследования некоторых полиморфизмов. E.G. Jonsson et al. (1997) указывали на то, что носители аллели А полиморфизма rs1800532 (218A>C) имеют сниженный уровень синтеза серотонина [77]. Более поздние клинические исследования подтвердили, что аллель *TRH1**А чаще ассоциирован с депрессией, суицидальным поведением и худшим ответом на антидепрессанты [79–81]; но данные результаты получали и опровержение в работах других научных коллективов [82–84]. Ген *TRH2* более специфичен: он обнаруживается в основном в стволе мозга [85]. Экспериментальные исследования (на клеточных культурах и крысах) экспрессии данного гена довольно противоречивы: показано, что флуоксетин и эсциталопрам существенно активизируют экспрессию фермента [86]. *TRH2* задействован в синтезе серотонина в ЦНС, поэтому многие авторы интерпретируют повышенную экспрессию фермента как опосредование антидепрессивного эффекта препаратов [86–88]. Авторы нескольких работ, тем не менее, пришли к противоположным выводам — обнаружено уменьшение экспрессии *TRH2* под влиянием антидепрессантов [89, 90]. В тех же работах поставлена под сомнение органоспецифичность изоформ триптофангидроксила-

зы — эффект антидепрессанта мог сочетаться с неизменной экспрессией *TRH2* и существенно повышенной — *TRH1* [90]. Полиморфизмы генов *TRH1* и *TRH2* не показали достоверной связи с ответом на антидепрессанты в большинстве проведённых исследований [18].

В литературе имеются и положительные результаты. По данным M.V. Tzvetkov et al. (2008), полиморфные участки rs10897346 и rs1487278 гена *TRH2* существенно влияют на эффективность антидепрессантов [91]. Экспериментальные данные A.V. Куликова с соавт. (2011) также говорят о том, что один из полиморфизмов — C1473G — способен изменять ответ на пароксетин и циталопрам у мышей [92]. Носители аллелей *TRH2* -703G и 5-HTTLPR L отличаются, согласно исследованию V. Rotberg et al. (2013), хорошим ответом на циталопрам (до 80% пациентов с данным генотипом) [93]. Но преимущественно гены *TRH1* и *TRH2* изучаются на предмет риска депрессии, суицидального и агрессивного поведения, что отдаляет ответ на вопрос, имеют ли значение их полиморфизмы для фармакогенетического тестирования при подборе антидепрессантов. В таблице 21 суммированы фармакогенетические исследования полиморфизмов триптофангидроксилазы 1 и 2.

Катехол-О-метилтрансфераза (КОМТ)

Фермент КОМТ (англ. — COMT) участвует в катаболизме норадреналина и дофамина, что может повлиять на обмен серотонина в головном мозге. Данный фермент приводит к инактивации моноаминов после их обратного захвата в пресинаптическом конце аксона. Взаимоотношения уровней дофамина и серотонина неоднократно подвергались оценке, и большинство исследователей подтверждают, что изменение уровня одного из моноаминов неизбежно влечёт за собой альтерации в обмене второго [94, 95]. Как следствие, ген фермента КОМТ (*COMT*) стал одним из генов-кандидатов для ассоциативных исследований по фармакогенетике антидепрессантов. Полиморфизмы гена *COMT* способны приводить к разной скорости катаболизма дофамина и норадреналина. Наиболее часто изучаемый полиморфизм *COMT* — Val158Met (rs4680). В исследованиях, проведённых на европеоидах, найдены достоверные ассоциации между полиморфизмами *COMT* и положительным ответом на миртазапин [96, 97], дулоксетин [98], флуоксетин [99–101], флувоксамин [102], циталопрам и эсциталопрам [97, 103]. Выраженное влияние *COMT* на эффективность препаратов группы СИОЗС некоторыми учёными ставится под сомнение [104–106] или отрицается [107, 108]. Для азиатских популяций результаты противоречивы, поэтому требуются дополнительные исследования [109, 110]. Имеются, однако, указания, что полиморфизмы *COMT* у азиатов слабо сопряжены с ответом на антидепрессанты группы СИОЗС [111]. Мета-анализ T. Niitsu et al. (2013) показал, что полиморфизм *TRH1* rs1800532 не ассоциирован с ответом на антидепрессанты по итогам анализа 10 исследований, в том числе STAR*D [76]. Более детально результаты исследований представлены в таблице 22.

Моноаминоксидаза А (МАО А)

Моноаминоксидаза А (МАО А) является основным ферментом пути распада моноаминов — дофамина, норадреналина, серотонина. МАО А разрушает нейромедиаторы в синаптической щели [112]. Согласно серотониновой теории развития депрессии, ген *MAOA* может влиять на эффективность СИОЗС посредством

взаимодействия с переносчиками серотонина [18]. Есть также нейровизуализационные данные, опровергающие существенное влияние генотипа на активность фермента МАО А [113]. Тем не менее, МАОА был исследован в качестве гена-кандидата для прогноза ответа на антидепрессанты. Полученные более чем за 10 лет результаты неоднородны. Обращает на себя внимание тот факт, что у женщин чаще обнаруживали ассоциации полиморфизмов МАОА с ответом на антидепрессанты: Т941G и эффективность миртазапина [114], VNTR (variable-number-tandem-repeat — переменное количество двойных повторов) и ответ на флуоксетин [115]. Анализ rs1137070 и rs6323 показал, что ассоциации между гаплотипом и ответом на препарат более выражены у женщин [111]. Эти данные, вероятнее всего, объясняются тем фактом, что ген МАОА расположен на X-хромосоме. Независимо от пола пациентов, имеются работы с доказательством влияния МАОА на эффект флуоксетина [82] и миртазапина [116]. В противовес вышеназванным, имеются работы с отрицательными результатами [117–120], в том числе и крупное исследование генетических предикторов ответа на антидепрессанты STAR*D (N=1953) [83]. В таблице 23 представлены детали проведённых фармакогенетических исследований.

Транспортёры моноаминов

Транспортёр серотонина 5-НТТ

5-НТ transporter (5-НТТ) — переносчик серотонина — кодируется геном *SLC6A4* [121]. Данный фермент регулирует медиаторную функцию серотонина в головном мозге путём удаления моноамина из синаптической щели. Как известно, механизм действия многих антидепрессантов (трициклических, СИОЗС) заключается в увеличении концентрации серотонина в синапсе за счёт ингибирования 5-НТТ [122]. Таким образом, *SLC6A4* закономерно использовался в качестве основного гена-кандидата фармакогенетических исследований антидепрессантов. Известны два наиболее изученных функциональных полиморфизма *SCL6A4* — rs25531 A/G и 5-НТТLPR. Последний имеет два аллеля — L (long), состоящий из 16 повторов, и S (short), включающий 14 повторов. Показано, что аллель L в 2 раза увеличивает активность 5-НТТ [123]. Данный аллель чаще встречается у европеоидов (68%). Вероятно, с этим связана положительная ассоциация аллеля L у европеоидов с положительным ответом на СИОЗС. У азиатов результаты менее достоверны [18]. Для простой оценки функциональной активности 5-НТТ предложена модель клеток крови пациента, отражающая генетические особенности переносчика [124]. Полиморфизмы транспортёра серотонина были многократно изучены в контексте эффективности и безопасности антидепрессантов. В обобщённом виде результаты представлены в таблице 24. Основным объектом исследований являлся полиморфизм rs25531. Имеется достаточно много положительных (но не всегда однозначных) данных о влиянии этого полиморфизма на ответ при терапии антидепрессантами [93, 125–157], отрицательных результатов опубликовано существенно меньше [158–164]. В основном, эффект данного полиморфизма сопряжён с терапией СИОЗС. Другой полиморфизм — 17bp VNTR с интроном 2 (STin2) влияет на транскрипцию гена *SCL6A4*, действуя синергично с 5-НТТLPR [165]. Данные о влиянии данного полиморфизма на эффективность антидепрессантов довольно противоречивы, как правило, он изучается совмест-

но с 5-НТТLPR [142, 149, 152, 166–168]. Проведено несколько мета-анализов, результаты которых стоит описать подробнее. К.М. Smits et al. (2004) рассмотрели работы, посвящённые эффективности СИОЗС и генотипу 5-НТТLPR у пациентов с тяжёлой депрессией. Было выявлено, что генотип s/s сопряжён с худшим ответом на терапию у европеоидов, для азиатов результаты противоречивы [169]. Аналогичные выводы были сделаны А. Seretti et al. (2007) [13]. Мета-анализ М. Kato и А. Seretti (2010), включающий достаточно большое количество полиморфизмов из 8 генов, также рассмотрел ген *SLC6A4*. Полиморфизм STin2 не показал значимого влияния на эффективность СИОЗС. Авторы не проводили повторный мета-анализ для 5-НТТLPR [170]. В 2010 году также был опубликован мета-анализ М. J. Taylor et al., опровергающий наличие ассоциации между rs25531 и ответом на антидепрессанты. В отличие от работы М. Kato и А. Seretti (2010), авторы обновили доказательную базу по 5-НТТLPR и пришли к выводу, что достоверность результатов мета-анализа для полиморфизма несостоятельна. Интересно, что даже при исключении исследования STAR*D (с негативными результатами) мета-анализ не поменял своего итога [171]. Через 2 года S. Porcelli et al. (2012) в очередном мета-анализе показали, что носительство аллели l полиморфизма 5-НТТLPR достоверно улучшает ответ на СИОЗС у европеоидов (19 исследований); для азиатов результаты снова противоречивые (11 исследований) [172]. Следует заключить, что пока имеются разнонаправленные мета-анализы влияния полиморфизмов гена *SLC6A4* на эффективность антидепрессантов. Вместе с тем, уже предпринимаются попытки внедрения фармакогенетического тестирования по данному гену в клиническую практику.

Переносчик норадреналина (norepinephrine transporter, или NET)

Данный фермент отвечает за выведение норадреналина из синаптической щели, регулирует обмен моноамина в ЦНС. Обратный захват норадреналина осуществляется через хлор- и натрий-зависимые каналы, которые являются мишенью некоторых антидепрессантов (ингибиторы обратного захвата норадреналина) [173]. Транспортёр норадреналина кодируется геном *SCL6A2* (или *NET*), его полиморфизмы влияют на активность фермента. Описано, что rs5566, rs5563 и rs5568 существенно изменяют активность переносчика норадреналина [174], однако эти три полиморфизма мало изучены в контексте ответа на антидепрессанты. Опубликовано много работ, представивших результаты о выраженной ассоциации полиморфизма rs5569 (в основном у азиатов) с эффективностью ТЦА [111, 152, 175–177]. Менее изученными, но перспективными считаются полиморфизмы rs1362621 [69], rs36024 (комбинированная терапия оланзапином и флуоксетином) [178] и T-182C [175]. Отрицательных результатов существенно меньше [135, 142], в том числе для полиморфизма rs28386840 [179]. Проведённый R. Uher et al. (2009) GWAS-анализ выявил достоверную корреляцию между ответом на нортриптилин и полиморфизмами rs36029 и rs1532701. Но авторы указывают, что для более точной идентификации предикторов необходим мультивариантный анализ, и призывают с осторожностью интерпретировать опубликованные данные [180]. *SLC6A2* относится к малоизученным в контексте прогноза терапии антидепрессантами, и в настоящий момент рано делать выводы о его потенциальной пригодности для фармакогенетического тестирования. В таблице 25 описаны детали проведённых исследований.

Таблица 20
Фармакокинетические генетические факторы:
ген гликопротеина P MDR1 (ABCB1)

Ген	Полиморфизмы	Диагноз	Препарат	Срок наблюдения	Число пациентов
ABCB1	C3435T (rs1045642)	Большая депрессия (DSM-IV)	Смешанные	4 недели	117
ABCB1	61A>G	Депрессия	Пароксетин	2 недели	71
ABCB1	C3435T (rs1045642), G2677T/A (rs2032582, C1236T (rs1128503)	Депрессия	Пароксетин	6 недель	68
ABCB1	15 полиморфизмов	Большая депрессия (DSM-IV)	Пароксетин, мirtазапин	НД	246
ABCB1	95 полиморфизмов	Биполярное расстройство, рекуррентное депрессивное расстройство	Циталопрам, амитриптилин, венлафаксин, пароксетин, мirtазапин	6 недель	362
ABCB1	rs4728697, rs58898486, rs2214103	Большая депрессия (DSM-IV)	Флуоксетин, дезипрамин	9 недель	142
ABCB1	C3435T (rs1045642), G2677T (rs2032582)	Большая депрессия (DSM-IV)	Циталопрам	4 недели	15
ABCB1	rs28401781, rs4148739	Большая депрессия (DSM-IV)	СИОЗС	6 недель	290
ABCB1	1199G>A, 1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T	Завершённый суицид	НД	Кросс-секционное	998
ABCB1	G2677T/A	Депрессия	Амитриптилин	3 недели	50
ABCB1	rs2032583, rs2235015	Большая депрессия (DSM-IV)	НД	Не указан	58
ABCB1	C3435T, G2677T/A	Большая депрессия (DSM-IV)	Пароксетин	6 недель	127

Этническая принадлежность	Результат	Автор	Ссылка
Европеоиды	Нет ассоциации с эффективностью и безопасностью антидепрессантов	Menu P. et al., 2010	64
Европеоиды	Ассоциация с уровнем концентрации препарата в крови	Gex-Fabry M. et al., 2008	65
Японцы	G2677T/A ассоциирован с ответом на препарат. Гаплотип 3435C-2677G-1236T ассоциирован с низкой эффективностью пароксетина	Kato M. et al., 2008	66
Европеоиды	Определённые полиморфизмы ABCB1 ассоциированы с эффективностью пароксетина	Sarginson J.E. et al., 2010	67
Европеоиды	rs2235067, rs4148740, rs10280101, rs7787082, rs2032583, rs4148739, rs11983225, rs10248420, rs2235040, rs12720067 и rs2235015 ассоциированы с ответом на все антидепрессанты, кроме мirtазапина	Uhr M. et al., 2008	68
Мексиканцы	Ассоциация rs2214103 CC с ответом на антидепрессанты	Dong C. et al., 2009	69
Европеоиды	Ассоциация G2677T TT с пониженной концентрацией препарата в плазме и низкой эффективностью терапии	Nikisch G. et al., 2008	70
Китайцы Хань	Частоты аллельных вариантов rs28401781 и rs4148739 различаются между «респондерами» и «нон-респондерами»	Huang X. et al., 2013	71
Европеоиды	Аллель T полиморфизмов 1236, 2677 и 3435 чаще встречается среди лиц с завершённым суицидом	Boiso Moreno S. et al., 2013	72
Европеоиды	Негативные результаты	Laika B. et al., 2006	73
Европеоиды	Носители rs2032583 TT и rs2235015 GG нуждаются в увеличенной дозе препарата. Учёт генотипа приводит к лучшему ответу на препарат	Breitenstein B. et al., 2014	74
Европеоиды	Негативные результаты	Mihaljevic Peles A. et al., 2008	75

Примечание: НД – нет данных

Таблица 21

**Фармакодинамические генетические факторы:
гены тирозингидроксилазы 1 и 2 *TRH1/TRH2***

Ген	Полиморфизмы	Диагноз	Препарат	Срок наблюдения	Число пациентов
<i>TRH1</i>	A218C	Большая депрессия (DSM-IV)	Циталопрам	8 недель	105
<i>TRH1</i>	НД	Большая депрессия (DSM-IV)	Флуоксетин, венлафаксин	6 недель	115
<i>TRH1, TRH2</i>	6 полиморфизмов <i>TRH1</i> , 9 полиморфизмов <i>TRH2</i>	Униполярная депрессия	Флуоксетин, венлафаксин	12 недель	96
<i>TRH1</i>	218A/C	Большая депрессия (DSM-IV)	СИОЗС	6 недель	НД
<i>TRH1</i>	A218C	Большая депрессия (DSM-IV)	Флувоксамин	6 недель	66
<i>TRH1</i>	rs1800532	Большая депрессия (DSM-IV)	Циталопрам	12 недель	159
<i>TRH1, TRH2</i>	6 полиморфизмов <i>TRH1</i> , 9 полиморфизмов <i>TRH2</i>	Униполярная депрессия	Циталопрам	6 недель	1953
<i>TRH2</i>	8 полиморфизмов	Большая депрессия (DSM-IV)	Смешанные	НД	182
<i>TRH2</i>	G-703T	Депрессия, тревожное расстройство	Циталопрам	8 недель	83

Этническая принадлежность	Результат	Автор	Ссылка
Корейцы	Генотипы A/A и A/C ассоциированы с недостаточным ответом на препарат	Ham B.J. et al., 2007	79
Тайваньцы	Негативные результаты	Wang H.C. et al., 2011	80
Европеоиды	Полиморфизмы <i>TRH1</i> A218C и A779C с ответом на препарат не ассоциированы. Гаплотип гена <i>TRH2</i> (не расшифровано) ассоциирован с ответом на антидепрессант	Peters E.J. et al., 2004	82
Японцы	Негативные результаты	Kato M. et al., 2007	84
Японцы	Негативные результаты	Yoshida K. et al., 2002	117
Испанцы	Аллель A ассоциирован с худшим ответом на препарат у пациентов с психотическими симптомами и меланхолическим вариантом депрессии	Arias B. et al., 2013	120
Европеоиды	Негативные результаты	Peters E.J. et al., 2009	83
Европеоиды	Полиморфизмы rs10897346 и rs1487278 ассоциированы с ответом на антидепрессанты	Tzvetkov M.V. et al., 2008	91
Израильтяне	Носители <i>TRH2</i> -703G и 5-HTTLPR L характеризовались лучшим ответом на циталопрам	Rotberg B. et al., 2013	93

Примечание: НД — нет данных

Таблица 22
Фармакодинамические генетические факторы:
ген катехол-О-метилтрансферазы *COMT*

Ген	Полиморфизмы	Диагноз	Препарат	Срок наблюдения	Число пациентов
<i>COMT</i>	Val158Met	Большая депрессия (DSM-IV)	Миртазапин, пароксетин	6 недель	102
<i>COMT</i>	НД	Большая депрессия (DSM-IV), биполярное аффективное расстройство	Антидепрессанты, атипичные антипсихотики, нормотимики	6 недель	256
<i>COMT</i>	rs165599	Большая депрессия (DSM-IV)	Дулоксетин	6 недель	250
<i>COMT</i>	Val158Met	Большая депрессия (DSM-IV)	Флуоксетин	8 недель	334
<i>COMT</i>	Val158Met	Депрессия	Флуоксетин	12 недель	72
<i>COMT</i>	Val158Met	Большой депрессивный эпизод	Флувоксамин	6 недель	41
<i>COMT</i>	Val158Met	Обсессивно-компульсивное расстройство	Циталопрам, кветиапин	10 недель	64
<i>COMT</i>	Val158Met	Генерализованное тревожное расстройство	Венлафаксин	18 месяцев	112
<i>COMT</i>	Val158Met	Большая депрессия (DSM-IV)	СИОЗС	12 недель	207 и 139
<i>COMT</i>	Val158Met	Большая депрессия (DSM-IV)	Флуоксетин	4 недели	64
<i>COMT</i>	Val158Met	Большая депрессия (DSM-IV)	Смешанные	8 недель	117
<i>COMT</i>	Val158Met	Большая депрессия (DSM-IV)	Пароксетин, венлафаксин	Не указано	184
<i>COMT</i>	60 полиморфизмов	Большая депрессия (DSM-IV)	Флувоксамин	12 недель	123
<i>COMT</i>	rs4633, rs4818, rs769224	Большая депрессия (DSM-IV)	Смешанные	6 недель	308
<i>COMT</i>	rs174697	Большая депрессия (DSM-IV)	Дулоксетин	12 недель	126
<i>COMT</i>	Val158Met	Обсессивно-компульсивное расстройство	Кломипрамин	14 недель	41

Этническая принадлежность	Результат	Автор	Ссылка
Европеоиды	Генотипы <i>COMT</i> (Val/Val) и <i>COMT</i> (Val/Met) ассоциированы с лучшим ответом на миртазапин	Szegedi A. et al., 2005	96
Европеоиды	<i>COMT</i> 158Val/Val ассоциирован с недостаточным ответом на антидепрессанты	Baune B.T. et al., 2008	97
Европеоиды	Ассоциация с хорошим ответом на дулоксетин	Perlis R.H. et al., 2009	98
Китайцы Хань	Генотип <i>COMT</i> (Val/Val) ассоциирован с недостаточным ответом на флуоксетин	Tsai S.J. et al., 2009	100
Мексиканцы	Генотипы GG и AA являются предикторами ремиссии у пациентов	Gudayol-Ferré E. et al., 2012	101
Итальянцы	Гомозиготы Val/Val характеризуются недостаточным ответом на терапию	Benedetti F. et al., 2010	102
	Гомозиготы Met/Met лучше отвечают на монотерапию циталопрамом	Vulink N.C. et al., 2012	103
Европеоиды	Негативные результаты	Narasimhan S. et al., 2012	104
Итальянцы и испанцы	Гомозиготы Met/Met характеризуются низкой вероятностью ремиссии через 6–8 недель лечения	Arias B. et al., 2006	106
Европеоиды	Негативные результаты	Gudayol-Ferré E. et al., 2010	107
Европеоиды	Негативные результаты	Serretti A. et al., 2013	108
Корейцы	Негативные результаты	Chiesa A. et al., 2014	109
Японцы	Полиморфизмы rs2075507, rs1544325 и rs5993883 различаются между достигшими и не достигшими ремиссии	Fukui N. et al., 2014	110
Китайцы Хань	Два гаплотипа, включающих полиморфизмы rs4633, rs4818 и rs769224 ассоциированы с лучшим ответом на антидепрессанты, кроме СИОЗС	Xu Z. et al., 2011	111
Европеоиды	Эффект препарата ассоциирован одновременно с генотипами <i>SLC6A2</i> G1287A*AA, <i>HTR1A</i> rs6295*GG и <i>COMT</i> rs174697*AA/AG	Houston J.P. et al., 2012	177
Бразильцы	Негативные результаты	Migueta K. et al., 2011	178

Примечание: НД — нет данных

Таблица 23

**Фармакодинамические генетические факторы:
ген моноаминоксидазы А MAO A**

Ген	Полиморфизмы	Диагноз	Препарат	Срок наблюдения	Число пациентов	Этническая принадлежность	Результат	Автор	Ссылка
MAOA	rs1137070, rs6323	Большая депрессия (DSM-IV)	Смешанные	6 недель	308	Китайцы Хань	Гаплотип полиморфизмов rs1137070 и rs6323 ассоциирован с ответом на антидепрессанты	Xu Z. et al., 2011	111
MAOA	НД	Большая депрессия (DSM-IV)	Миртазапин, пароксетин	6 недель	102	Европеоиды	Женщины, гомозиготные по аллелю T, лучше отвечают на миртазапин и быстрее достигают ремиссии	Tadić A. et al., 2007	114
MAOA	VNTR	Большая депрессия (DSM-IV)	Флуоксетин	4 недели	230	Китайцы Хань	Женщины, гомозиготные по 3R, лучше отвечают на терапию флуоксетином по сравнению с носителями 4R	Yu Y.W. et al., 2005	115
MAOA	VNTR	Большая депрессия (DSM-IV)	Миртазапин	7 недель	58	Тайваньцы	Женщины с короткими формами аллельных вариантов лучше отвечают на терапию миртазапином	Tzeng D.S., 2009	116
MAOA	VNTR	Большая депрессия (DSM-IV)	Флувоксамин	6 недель	66	Японцы	Негативные результаты	Yoshida K. et al., 2002	117
MAOA	НД	Большая депрессия (DSM-IV), биполярное аффективное расстройство	Флувоксамин, пароксетин	6 недель	443	Итальянцы	Негативные результаты	Cusin C. et al., 2002	118
MAOA	НД	Большая депрессия (DSM-IV)	Бупропион	НД	319	Европеоиды	Негативные результаты. Полиморфизмы MAOA ассоциированы с ответом на плацебо	Tiwari A.K. et al., 2013	119
MAOA	VNTR	Большая депрессия (DSM-IV)	Циталопрам	12 недель	159	Испанцы	Негативные результаты	Arias B. et al., 2013	120

Примечание: НД — нет данных

Таблица 24

**Фармакодинамические генетические факторы:
ген переносчика серотонина SLC6A4**

Ген	Полиморфизмы	Диагноз	Препарат	Срок наблюдения	Число пациентов
SLC6A4	5-HTTLPR, rs25531	Депрессия	Смешанные	НД	273
SLC6A4	НД	Депрессия	Циталопрам	8 недель	104
SLC6A4	5-HTTLPR, rs25531	Большая депрессия (DSM-IV)	Транскраниальная магнитная стимуляция	НД	120
SLC6A4	5-HTTLPR	Большая депрессия (DSM-IV)	Эсциталопрам	8 недель	150
SLC6A4	5-HTTLPR	Генерализованное тревожное расстройство	Венлафаксин	18 месяцев	112
SLC6A4	5-HTTLPR	Большая депрессия (DSM-IV)	Флуоксетин, сертралин	6 недель	99
SLC6A4	5-HTTLPR	Большая депрессия (DSM-IV)	СИОЗС	6 недель	49
SLC6A4	5-HTTLPR	Большая депрессия (DSM-IV)	Венлафаксин	4 недели	84
SLC6A4	5-HTTLPR	Большая депрессия (DSM-IV)	Флувоксамин, милнаципран	6 недель	96 милнаципран + 66 флувоксамин
SLC6A4	5-HTTLPR	Большая депрессия (DSM-IV)	Флуоксетин	12 недель	96
SLC6A4	5-HTTLPR	Большая депрессия (DSM-IV)	Циталопрам	6 недель	1953
SLC6A4	5-HTTLPR	Депрессия, тревожное расстройство	Циталопрам	8 недель	83
SLC6A4	5-HTTLPR	Большая депрессия (DSM-IV)	Флуоксетин	4 недели	64
SLC6A4	rs4251417	Большая депрессия (DSM-IV)	Бупропион	НД	339
SLC6A4	5-HTTLPR	Большая депрессия (DSM-IV)	Эсциталопрам	8 недель	47+118
SLC6A4	5-HTTLPR	Расстройство личности	Флуоксетин	НД	49

Этническая принадлежность	Результат	Автор	Ссылка
Европеоиды	Ассоциация полиморфизма 5-HTTLPR с ответом на СИОЗС и развитием побочных эффектов. Для мirtазапина ассоциаций нет	Staeker J. et al., 2014	125
Иранцы	Ассоциация с ответом на терапию циталопрамом для носителей аллеля L	Sahraian S. et al., 2013	126
Бразильцы	Генотип L/L ассоциирован с лучшим ответом на транскраниальную магнитную стимуляцию	Brunoni AR et al., 2013	127
Корейцы	Носители аллеля S имеют лучший ответ на эсциталопрам	Won E.S. et al., 2012	128
Европеоиды	Галлотипы 5-HTTLPR*La/La+rs7997012*G/G и La/La+G/A ассоциированы с улучшением депрессивной симптоматики через 6 месяцев терапии	Lohoff FW et al., 2013	129
Корейцы	Носители аллеля S имеют лучший ответ на терапию	Myung W. et al., 2013	130
Европеоиды	Носители аллеля L имеют более выраженный ответ на терапию	Dreimüller N. et al., 2012	131
Корейцы	Носители аллеля L имеют более выраженный ответ на терапию. Ассоциации с возникновением побочных эффектов нет	Lee S.H. et al., 2010	132
Японцы	Ассоциация с ответом на терапию флувоксамином. Нет ассоциации с ответом на терапию милнаципраном	Higuchi H. et al., 2010	133
Европеоиды	Ассоциация с ответом на терапию флуоксетином	Peters E.J. et al., 2004	82
Разные этнические группы	Негативные результаты	Peters E.J. et al., 2009	83
Израильтяне	Носители аллеля L лучше отвечают на терапию циталопрамом	Rotberg B. et al., 2013	93
Мексиканцы	Негативные результаты	Gudayol-Ferré E. et al., 2010	107
Европеоиды	Ассоциация с ответом на плацебо	Tiwari A.K. et al., 2013	119
Европеоиды, корейцы	Среди носителей генотипа L/L европеоиды имеют лучший ответ на эсциталопрам по сравнению с корейцами	Bousman C.A. et al., 2014	136
Чилийцы	Аллель L ассоциирован с лучшим ответом на флуоксетин, чем аллель S	Silva H. et al., 2010	137

Ген	Полиморфизмы	Диагноз	Препарат	Срок наблюдения	Число пациентов
SLC6A4	5-HTTLPR	Деменция	Циталопрам	12 недель	92
SLC6A4	5-HTTLPR	Большая депрессия (DSM-IV)	Сертралин	8 недель	59
SLC6A4	5-HTTLPR	Большая депрессия (DSM-IV)	Нортриптилин, эсциталопрам	НД	795
SLC6A4	STin2, 5-HTTLPR	Преждевременная эякуляция	Сертралин	12 недель	246
SLC6A4	STin2, 5-HTTLPR	Большая депрессия (DSM-IV)	Смешанные	6 недель	579
SLC6A4	5-HTTLPR	Большая депрессия (DSM-IV)	Смешанные	4 недели	103
SLC6A4	5-HTTLPR	Паническое расстройство	Пароксетин	2 недели	38
SLC6A4	5-HTTLPR	Большая депрессия (DSM-IV)	Пароксетин	6 недель	49
SLC6A4	STin2, 5-HTTLPR	Большая депрессия (DSM-IV)	СИОЗС	6 недель	50
SLC6A4	5-HTTLPR	Большая депрессия (DSM-IV)	Пароксетин	12 недель	110
SLC6A4	5-HTTLPR	Большая депрессия, тревожное расстройство (DSM-IV)	Циталопрам	8 недель	312
SLC6A4	5-HTTLPR	Большая депрессия (DSM-IV)	Пароксетин	НД	166
SLC6A4	5-HTTLPR	Большая депрессия (DSM-IV)	Миртазапин	4 недели	101
SLC6A4	5-HTTLPR	Обсессивно-компульсивное расстройство	Венлафаксин, пароксетин	12 недель	91
SLC6A4	5-HTTLPR	Большая депрессия (DSM-IV)	Смешанные	6 недель	241
SLC6A4	5-HTTLPR	Большая депрессия (DSM-IV)	Смешанные	3 года	128
SLC6A4	5-HTTLPR	Большая депрессия (DSM-IV)	Циталопрам	12 недель	131
SLC6A4	5-HTTLPR	Большая депрессия (DSM-IV)	Флувоксамин	6 недель	66

Этническая принадлежность	Результат	Автор	Ссылка
Европеоиды	Аллель S ассоциирован с большей частотой побочных эффектов и ранней отменой препарата	Dombrowski A.Y. 2010	138
Японцы	Аллель S чаще встречается среди пациентов с хорошим ответом на сертралин	Umene-Nakano W. 2010	139
Европеоиды	Аллель L ассоциирован с улучшением состояния при терапии эсциталопрамом	Huezo-Diaz P. et al., 2009	140
Иранцы	Носители генотипа 5-HTTLPR*L/L имеют лучший ответ на сертралин. Генотип STin2*12/12 ассоциирован с хорошим ответом на препарат	Safarinejad M.R. et al., 2010	141
Китайцы Хань	Генотипы 5-HTTLPR*L/L и STin2*12/12 ассоциированы с лучшим ответом на СИОЗС	Min W. et al., 2009	142
Европеоиды	Генотип SS ассоциирован с меньшей эффективностью препаратов у женщин	Gressier F. et al., 2009	143
Японцы	Генотип LS наряду с влиянием на уровень препарата в плазме ассоциирован с эффективностью пароксетина	Saeki Y. et al., 2009	144
Европеоиды	Генотип LL ассоциирован с хорошим ответом на пароксетин	Ruhé H.G. et al., 2009	145
Европеоиды	STin2 не имеет влияния на исход лечения. 5-HTTLPR*S незначительно увеличивает риск низкой эффективности препаратов, в частности у женщин и в возрасте старше 44 лет	Smits K.M. et al., 2008	146
Европеоиды	Ассоциация с уровнем концентрации пароксетина в плазме крови и с ответом на препарат	Lotrich F.E. et al., 2008	147
Израильтяне	Генотип SS ассоциирован с худшим ответом на препарат, а также с большей частотой суицидов	Kronenberg S. 2007	148
Европеоиды	Генотип SS ассоциирован с хорошим ответом на терапию и большей вероятностью ремиссии	Wilkie M.J. et al., 2009	149
Корейцы	Генотип SS ассоциирован с лучшим ответом на миртазапин	Kang R.H. et al., 2007	150
Европеоиды	Среди пациентов с хорошим ответом на препарат 64% имеют генотип SL	Denys D. et al., 2007	151
Корейцы	Аллель S ассоциирован с лучшим ответом на СИОЗС и ингибиторы обратного захвата норадреналина	Kim H. et al., 2006	152
Корейцы	Носители аллеля L лучше отвечают на терапию, чаще достигают стойкой ремиссии	Lee M.S. et al., 2004	153
Испанцы	Гомозиготы SS реже достигают ремиссии на 12 неделе лечения циталопрамом	Arias B. et al., 2003	154
Японцы	Аллель S ассоциирован с достижением ремиссии на фоне терапии флувоксамином	Yoshida K. et al., 2002	155

Ген	Полиморфизмы	Диагноз	Препарат	Срок наблюдения	Число пациентов
SLC6A4	5-HTTLPR	Большая депрессия (DSM-IV)	Флувоксамин	6 недель	155
SLC6A4	5-HTTLPR	Большая депрессия (DSM-IV)	Пароксетин	12 недель	95
SLC6A4	5-HTTLPR	Большая депрессия (DSM-IV)	Циталопрам	8 недель	101 и 100
SLC6A4	5-HTTLPR	Большая депрессия (DSM-IV)	Циталопрам, ребоксетин	6 недель	258 и 262 циталопрам ребоксетин
SLC6A4	5-HTTLPR, rs25531	Большая депрессия (DSM-IV)	Смешанные	6 недель	252
SLC6A4	5-HTTLPR	Большая депрессия (DSM-IV)	Пароксетин	8 недель	60
SLC6A4	5-HTTLPR, VNTR	Большая депрессия (DSM-IV)	Сертралин	НД	64
SLC6A4	5-HTTLPR	Обсессивно-компульсивное расстройство	Флувоксамин	12 недель	92
SLC6A4	5-HTTLPR	Большая депрессия (DSM-IV)	Флуоксетин, пароксетин	6 недель	120
SLC6A4	STin2, 5-HTTLPR	Большая депрессия (DSM-IV)	Пароксетин	6 недель	130
SLC6A4	VNTR, 5-HTTLPR, rs25531	Большая депрессия (DSM-IV)	Циталопрам	6 недель	1914
SLC6A4	rs25531	Большая депрессия (DSM-IV)	Флуоксетин	12 недель	72
SLC6A4	5-HTTLPR	Большая депрессия (DSM-IV)	Милнаципран	6 недель	96
SLC6A4	5HTTLPR, STin2	Обсессивно-компульсивное расстройство	Кломипрамин	14 недель	41
SLC6A4	rs8076005	Большая депрессия (DSM-IV)	Смешанные	8 недель	97

Примечание: НД — нет данных

Этническая принадлежность	Результат	Автор	Ссылка
Итальянцы	Аллель S ассоциирован с низкой эффективностью препарата	Zanardi R. et al., 2001	156
Европеоиды	Гомозиготы L/L характеризуются быстрым достижением ремиссии на фоне приёма пароксетина по сравнению с носителями аллеля S	Pollock B.G. et al., 2000	157
Афроамериканцы, европеоиды	Негативные результаты	Poland R.E. et al., 2013	158
Европеоиды	Негативные результаты	Lewis G. et al., 2011	159
Европеоиды	Гаплотип 5-HTTLPR/5-HTT rs25531 и аллель 5-HTTLPR*S ассоциированы с достижением ремиссии	Baffa A. et al., 2010	160
Японцы	Негативные результаты	Yoshimura R. et al., 2009	161
Турки	Негативные результаты	Dogan O. et al., 2008	162
Итальянцы	Носители аллеля S быстрее отвечают на терапию флувоксамином	Di Bella D. et al., 2002	163
Корейцы	Гомозиготы SS лучше отвечают на антидепрессанты	Kim D.K. et al., 2000	164
Европеоиды	Генотип STin2*SS и аллель 5-HTTLPR*S ассоциированы с хорошим ответом на препарат	Bozina N. et al., 2008	165
Европеоиды, латиноамериканцы, афроамериканцы	Гаплотип 5-HTTLPR-rs25531-VNTR*S-a-12 ассоциирован с ремиссией. Для латиноамериканцев и афроамериканцев данная закономерность не достигла статистической значимости	Mrzcek D.A. et al., 2009	166
Мексиканцы	Аллель La ассоциирован с ответом на антидепрессант	Gudayol-Ferré E. et al.,	101
Японцы	Негативные результаты	Yoshida K. et al., 2004	175
Бразильцы	Негативные результаты	Miguita K. et al., 2011	177
Европеоиды	Аллель A ассоциирован с исходом лечения	Matsumoto Y. et al., 2014	199

Таблица 25

**Фармакодинамические генетические факторы:
ген переносчика норадреналина *SLC6A2 (NET)***

Ген	Полиморфизмы	Диагноз	Препарат	Срок наблюдения	Число пациентов
<i>SLC6A2 (NET)</i>	T-182C, G1287A	Большая депрессия (DSM-IV)	Смешанные	6 недель	579
<i>SLC6A2 (NET)</i>	НД	Большая депрессия (DSM-IV)	Смешанные	6 недель	241
<i>SLC6A2 (NET)</i>	rs58532686	Большая депрессия (DSM-IV)	Смешанные	6 недель	252
<i>SLC6A2 (NET)</i>	T-182C, G1287A	Большая депрессия (DSM-IV)	Милнаципран	6 недель	96
<i>SLC6A2 (NET)</i>	G1287A	Большая депрессия (DSM-IV)	Дулоксетин	12 недель	126
<i>SLC6A2 (NET)</i>	G1287A	Обсессивно-компульсивное расстройство	Кломипрамин	14 недель	41
<i>SLC6A2 (NET)</i>	rs36024	Большая депрессия (DSM-IV)	Флуоксетин	8 недель	78
<i>SLC6A2 (NET)</i>	rs1532701, rs36029	Большая депрессия (DSM-IV)	Эсциталопрам, нортриптилин	12 недель	760

Этническая принадлежность	Результат	Автор	Ссылка
Китайцы Хань	Негативные результаты	Min W. et al., 2009	142
Корейцы	Генотип GG ассоциирован с лучшим ответом на ингибиторы обратного захвата норадреналина, чем на СИОЗС	Kim H. et al., 2006	152
Европеоиды	Ассоциация с эффектом лечения у пациентов, страдающих меланхолическим вариантом депрессивного расстройства	Baffa A. et al., 2010	160
Японцы	Аллель T полиморфизма T-182C ассоциирован с лучшим ответом на антидепрессант. Генотип A/A полиморфизма G1287A чаще встречается у пациентов, медленно отвечающих на лечение милнаципраном	Yoshida K. et al., 2004	175
Европеоиды	Эффект препарата ассоциирован одновременно с генотипами <i>SLC6A2</i> G1287A*AA, <i>HTR1A</i> rs6295*GG и <i>COMT</i> rs174697*AA/AG	Houston J.P. et al., 2012	176
Бразильцы	Негативные результаты	Miguita K. et al., 2011	177
Европеоиды	Негативные результаты	Houston J.P. et al., 2012	178
Европеоиды	Ассоциация с ответом на нортриптилин	Uher R. et al., 2009	180

Примечание: НД — нет данных

Переносчик дофамина (dopamine transporter — DAT)

Транспортёр дофамина — мембранный фермент, отвечающий за выведение моноамина из синаптической щели. Экспериментальные работы указывают, что обмен дофамина связан с патогенезом депрессий; дофаминергическая система рассматривается в качестве мишени терапии. Показано, что мыши без данного фермента (DAT-knockout mice) имеют «антидепрессивный фенотип», что говорит в пользу гипотезы о вовлечённости DAT в механизм действия антидепрессантов [181]. Полиморфизм 40bp VNTR в экзоне 15 оказывает влияние на экспрессию фермента, носительство аллеля 9R связано с пониженной экспрессией и, как следствие — риском развития депрессии [69], худшим ответом на антидепрессанты [182]. Но данный полиморфизм мало изучен, результаты относительно его роли в прогнозировании эффективности антидепрессантов ставятся под сомнение в более поздних исследованиях [179]. В работе С. Dong et al. (2009) сообщается о полиморфизме rs8179029, который положительно коррелирует с ответом на антидепрессанты, но эти данные пока не реплицированы на других выборках [69].

Рецепторы моноаминов

Рецепторы серотонина (5-HTR)

Поскольку механизм действия большинства антидепрессантов связан с обменом серотонина, рецепторы данного моноамина очень подробно исследовались, в том числе в фармакогенетическом аспекте. Основные подтипы, которые являются объектами исследований: 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{3A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{3B}, 5-HT_{2C}, 5HT₆.

Активация пресинаптических 5-HT_{1A} рецепторов приводит к угнетению активности нейронов и снижает высвобождение серотонина. Некоторые антидепрессанты уменьшают чувствительность данного типа рецепторов в области шва, что опосредованно увеличивает выброс серотонина [183]. Полиморфизм rs6295 (1019C>G) отвечает за транскрипцию гена 5-HT_{1A}. Аллель G сопряжён с повышенной экспрессией рецепторов, что может привести к худшему ответу на антидепрессанты [184]. Но данная гипотеза имеет опровержения: например, исследование М. Kato et al. (2009) показало лучший ответ на СИОЗС/СИОЗН у японцев с генотипом rs6295 GG [185]. Следует отметить, что имеются противоположные данные, полученные также на азиатской популяции: генотип rs6295 C/C ассоциировался с лучшим ответом на СИОЗС [186, 187]. Последнее согласуется с данными работ европейцев [82, 188, 189]. Но полиморфизмы данного гена не всегда определяют ответ на терапию [83, 108, 190, 191]. Два мета-анализа также опровергают влияние rs6295 на эффективность антидепрессантов [170, 192]. Другие полиморфизмы 5-HT_{1A} изучены существенно меньше, но положительные ассоциации с ответом на антидепрессанты показаны для rs10042486, rs1364043 [185] и rs1800042 [193]. Два исследования, вместе с тем, опровергают роль rs1800042 во влиянии на фармакодинамику СИОЗС [186, 190].

Рецепторы типа 5-HT_{2A} задействованы как в патогенезе депрессии, так и в антидепрессивном эффекте препаратов [63, 194]. В структуре данного гена известно несколько полиморфных маркёров, участие которых в ответе на антидепрессанты неоднократно исследовалось. Наиболее достоверными, пожалуй, стоит считать

данные генотипирования из многоцентрового исследования STAR*D: с ответом на циталопрам был связан полиморфизм rs7997012, менее надёжную связь продемонстрировал маркёр rs1928040 [12, 83]. Результаты для rs1928040 были реплицированы в японской популяции [195]. Но в исследованиях с антидепрессантами других групп эти два полиморфизма не показали значимой ассоциации с ответом на препарат [83, 191, 196]. Наиболее изученными считаются полиморфизмы 102T>C (rs 6313) и 1438G>A (rs6311). Они находятся в непосредственной близости друг от друга, являются функциональными. Данные для этих полиморфизмов противоречивы [12, 83, 120, 187, 197–200]. В обзоре С.С. Fabbri et al. (2013) было высказано мнение, что эффект каждого полиморфизма в отдельности отсутствует, и связь с высоким уровнем значимости маркёров с ответом на СИОЗС обусловлена взаимодействием с геном глутаматного рецептора *GRIK4* [63].

Серотониновые рецепторы 3 типа мало связаны с ответом на антидепрессанты. Фармакогенетические исследования выявили ассоциацию для rs1062613 5HT_{3A} и ответа на СИОЗС [202].

Наконец, практически нет положительных данных относительно влияния гена 5HT₆ на эффективность антидепрессантов [76, 149, 191, 203, 204].

Более подробно с результатами фармакогенетических исследований можно ознакомиться в таблице 26.

Рецепторы дофамина (DRD)

Как упоминалось ранее, дофаминергическая система нейротрансмиссии тесно связана с патогенезом депрессивных расстройств и фармакодинамикой антидепрессантов. Вследствие гиперчувствительности ингибиторных 5-HT₂-рецепторов на нейронах, отмечено снижение высвобождения дофамина у пациентов с депрессией [205]. Известно 5 типов рецепторов дофамина, тип 1 и 5 считаются идентичными. Гены, кодирующие рецепторы, обозначаются соответственно: *DRD1*, *DRD2*, *DRD3*, *DRD4*, *DRD5*. Предметом изучения наиболее часто являются *DRD2*, *DRD3* и *DRD4*. Многочисленные ассоциативные фармакогенетические исследования в основном посвящены изучению эффективности и безопасности антипсихотиков. Среди небольшого количества работ по антидепрессантам отмечается явный недостаток положительных результатов [103, 109, 206–208]. Ассоциация между полиморфизмами *DRD2* и ранним ответом на СИОЗС была найдена Y. Wang et al. (2012) [209], между *DRD3* и эффективностью дулоксетина — R.H. Perlis et al. (2013) [210]. Стоит упомянуть также исследование Н.А. Garriock et al. (2006), в котором найдена ассоциация (p=0,009) между *DRD4* экзон III VNTR и хорошим ответом на антидепрессанты [211]. Как можно заключить из приведённых данных, рецепторы дофамина являются недостаточно перспективными в аспекте фармакогенетического тестирования при подборе антидепрессантов. В таблице 27 обобщены результаты наиболее значимых исследований генов рецепторов дофамина.

Рецепторы норадреналина (ADR)

Данные рецепторы детерминируют ответ на антидепрессанты, которые воздействуют на уровень норадреналина в синапсе (ингибиторы КОМТ, MAO А, СИОЗС и НА). В соответствии с данной гипотезой, проводились фармакогенетические исследования влияния полиморфизмов генов адренорецепторов (*ADR*)

Таблица 26
Фармакодинамические генетические факторы:
гены рецепторов серотонина 5-*HTR*

Ген	Полиморфизмы	Диагноз	Препарат	Срок наблюдения	Число пациентов
5- <i>HTR2A</i>	rs7997012, rs1928040, rs6313, rs6311	Большая депрессия (DSM-IV)	Эсциталопрам	6 недель	1953
5- <i>HTR2A</i>	НД	Большая депрессия (DSM-IV)	Дулоксетин	6 недель	250
5- <i>HTR2A</i>	rs7997012	Генерализованное тревожное расстройство	Венлафаксин	18 месяцев	112
5- <i>HTR2A</i>	rs7997012, rs2224721	Большая депрессия (DSM-IV)	Смешанные	8 недель	117
5- <i>HTR2A</i>	rs7997012	Большая депрессия (DSM-IV)	Флувоксамин, пароксетин	6 недель	443 Флувоксамин и 136 Пароксетин
5- <i>HTR2A</i>	rs2296972, rs2770296	Большая депрессия (DSM-IV)	Бупропион	Не указан	339
5- <i>HTR2A</i>	rs6311	Большая депрессия (DSM-IV)	Циталопрам	12 недель	159
5- <i>HTR2C</i>	rs6318	Большая депрессия (DSM-IV)	Циталопрам	12 недель	159
5- <i>HTR2C</i>	G68C	Расстройство личности	Флуоксетин	НД	49
5- <i>HTR2A</i>	C1354T	Большая депрессия (DSM-IV)	Пароксетин	НД	166
5- <i>HTR2A</i>	rs7997012	Обсессивно-компульсивное расстройство	Венлафаксин, пароксетин	12 недель	91
5- <i>HTR2A</i>	rs7997012	Униполярная депрессия	Флуоксетин, венлафаксин	12 недель	96
5- <i>HTR2A</i>	rs7997012	Униполярная депрессия	Циталопрам	6 недель	1953

Этническая принадлежность	Результат	Автор	Ссылка
Разные этнические группы	Аллель А полиморфизма rs7997012 ассоциирован с хорошим ответом на циталопрам. Полиморфизм rs1928040 ассоциирован с ответом на препарат, но результат не реплицирован на другой выборке	McMahon F.J. et al., 2006	12
Европеоиды	Негативные результаты	Perlis R.H. et al., 2009	98
Европеоиды	Гаплотипы 5-HTTLPR*La/La+5- <i>HTR2A</i> rs7997012*G/G и La/La+G/A ассоциированы с улучшением депрессивной симптоматики через 6 месяцев терапии	Lohoff F.W. et al., 2013	129
Европеоиды	Негативные результаты	Serretti A. et al., 2013	108
Итальянцы	Имеется слабо выраженная ассоциация с ответом на антидепрессанты	Cusin C. et al., 2002	118
Европеоиды	Полиморфизм rs2770296 ассоциирован с ответом на бупропион. Полиморфизм rs2296972 ассоциирован с ответом на плацебо	Tiwari A.K. et al., 2013	119
Испанцы	Негативные результаты	Arias B. et al., 2013	120
Испанцы	Негативные результаты	Arias B. et al., 2013	120
Чилийцы	Негативные результаты	Silva H. et al., 2010	137
Европеоиды	Ассоциация с достижением ремиссии и ответом на пароксетин	Wilkie M.J. et al., 2009	149
Европеоиды	Генотип G/G ассоциирован с хорошим ответом на пароксетин	Denys D. et al., 2007	151
Европеоиды	Ассоциация с ответом на флуоксетин	Peters E.J. et al., 2004	82
Европеоиды	Ассоциация с достижением ремиссии	Peters E.J. et al., 2009	83

Ген	Полиморфизмы	Диагноз	Препарат	Срок наблюдения	Число пациентов	
5-HTR1A	rs6295	Большая депрессия (DSM-IV)	Дулоксетин	12 недель	126	
5-HTR2A	T102C (rs6113), C516T (rs6305)	Обсессивно-компульсивное расстройство	Кломипрамин	14 недель	41	
5-HTR2A	rs7324218, rs2224721, rs9316233	Большая депрессия (DSM-IV)	Эсциталопрам, нортриптилин	12 недель	760	
5-HTR1A	rs6295, rs10042486, rs1364043	Большая депрессия (DSM-IV)	Смешанные	6 недель	137	
5-HTR1A	C-1019G, Gly272Asp	Большая депрессия (DSM-IV)	Флуоксетин	4 недели	222	
5-HTR1A	C-1019G	Большая депрессия (DSM-IV)	Флуоксетин	4 недели	224	
5-HTR1A	-1018C/G	Большая депрессия (DSM-IV)	Циталопрам	12 недель	130	
5-HTR1A	C-1019G	Большая депрессия (DSM-IV)	Флуоксетин, нефазодон, пиндолол, флибансерин	НД	118	
5-HTR1A	7 полиморфизмов	Большая депрессия (DSM-IV)	НД	НД	НД	
5-HTR1A	rs6295	Большая депрессия (DSM-IV)	Флуоксетин, пароксетин, циталопрам	6 недель	86	
5-HTR2A	rs6313, rs6311, rs7997012					
5-HTR6	rs1805054					
5-HTR1A	Gly272Asp	Большая депрессия (DSM-IV)	Флувоксамин	12 недель	65	
5-HTR2A	A1438G (rs6311), T102C (rs6313), rs7997012, rs1928040	Большая депрессия (DSM-IV)	СИОЗС	8 недель	265	
5-HTR2A	37 полиморфизмов	Большая депрессия (DSM-IV)	Смешанные	5 недель	387	

Этническая принадлежность	Результат	Автор	Ссылка
Европеоиды	Эффект препарата ассоциирован одновременно с генотипами <i>SLC6A2</i> G1287A*AA, <i>HTR1A</i> rs6295*GG и <i>COMT</i> rs174697*AA/AG	Houston J.P. et al., 2012	176
Бразильцы	Негативные результаты	Miguita K. et al., 2011	177
Европеоиды	Ассоциация с ответом на эсциталопрам и комбинированную терапию совместно с нортриптилином	Uher R. et al., 2009	180
Японцы	Ассоциация с ответом на антидепрессант	Kato M. et al., 2009	185
Китайцы Хань	Для полиморфизма Gly272Asp результаты негативные. Эффект полиморфизма C-1019G зависит от пола: женщины с генотипом C/C лучше отвечают на флуоксетин, чем носители аллеля G	Yu Y.W. et al., 2006	186
Тайваньцы	Носители генотипа -1019CC лучше отвечают на терапию флуоксетином	Hong C.J. et al., 2006	187
Испанцы	Сочетание генотипов 5-HTTLPR-SS и -1018G/G чаще встречается у пациентов, не достигающих ремиссии на фоне лечения	Arias B. et al., 2005	188
Европеоиды	Ответ на флибансерин снижен у гомозигот GG. Носители генотипа GG в два раза чаще не отвечают на лечение, чем носители генотипа CC	Lemond S. et al., 2004	189
НД	Негативные результаты	Levin G.M. et al., 2007	190
Финны	Негативные результаты	Illi A. et al., 2009	191
Японцы	Носители аллеля Asp имеют лучший ответ на терапию по сравнению с гомозиготами Gly/Gly	Suzuki Y. et al., 2004	193
Японцы	Гаплотипический анализ подтвердил роль полиморфизмов гена <i>HTR2A</i> в ответе на СИОЗС у пациентов. Отдельно ни один из полиморфизмов на эффективность препаратов не влияет	Kishi T. et al., 2010	195
Европеоиды	Полиморфизм rs17288723 ассоциирован с исходом лечения	Horstmann S. et al., 2010	196

Ген	Полиморфизмы	Диагноз	Препарат	Срок наблюдения	Число пациентов
HTR2A	rs7997012, rs6311	Большая депрессия (DSM-IV)	СИОЗС	6 недель	99
5-HTR1A, 5-HTR1B, 5-HTR1D, 5-HTR2A, 5-HTR3A, 5-HTR3C, 5-HTR3D, 5-HTR3E, 5-HTR5A	14 полиморфизмов	Большая депрессия (DSM-IV)	Смешанные	6 недель	308
5-HTR2A	rs6314	Большая депрессия (DSM-IV)	Смешанные	8 недель	97
5-HTR2A	rs7997012	Большая депрессия (DSM-IV)	Смешанные	НД	206
5-HTR1A	-1019C/G				
5-HTR2A	T102C	Большая депрессия (DSM-IV)	Эсциталопрам, нортриптилин	8 недель	90
5-HTR2A	1438C/G	Большая депрессия (DSM-IV)	Пароксетин, флувоксамин	6 недель	100
5-HTR3A	178C/G	Большая депрессия (DSM-IV)	СИОЗС	8 недель	260
5-HTR6	rs6693503, rs1805054, rs4912138, rs3790757, rs9659997				
5-HTR6	C267T	Большая депрессия (DSM-IV)	Смешанные	8 недель	91

Примечание: НД — нет данных

Этническая принадлежность	Результат	Автор	Ссылка
Финны	Негативные результаты	Viikki M. et al., 2011	197
Китайцы Хань	Полиморфизмы гена 5-HTR1B (rs6296 и rs6298) ассоциированы с эффектом антидепрессантов	Xu Z. et al., 2012	198
Европеоиды	Негативные результаты	Matsumoto Y. et al., 2014	199
Европеоиды	Распространённость аллельных вариантов полиморфизма различалась между резистентными и нерезистентными к лечению пациентами. Авторы позиционируют результаты как сомнительные	Noro M. et al., 2010	200
	Негативные результаты		
Европеоиды	Негативные результаты	Rajewska-Rager A. et al., 2008	201
Японцы	Генотип G/G ассоциирован с большей эффективностью флувоксамина и с риском возникновения тошноты при приёме пароксетина	Kato M. et al., 2006	202
Японцы	Ассоциация с большей эффективностью пароксетина	Kishi T. et al., 2010	203
	Негативные результаты		
Корейцы	Носители генотипа СТ имеют лучший ответ на антидепрессанты, чем гомозиготы (СС+ТТ)	Lee S.H. et al., 2005	204

Таблица 27

**Фармакодинамические генетические факторы:
гены рецепторов дофамина DRD**

Ген	Полиморфизмы	Диагноз	Препарат	Срок наблюдения	Число пациентов
DRD4	rs1800544	Большая депрессия (DSM-IV)	СИОЗС	6 недель	290
DRD2	НД	Большая депрессия (DSM-IV)	Венлафаксин	6 месяцев	156
DRD2	Ser 311Cys	Большая депрессия (DSM-IV)	Флувоксамин, пароксетин	6 недель	364
DRD4	Exon 3 (48 base pair repeat)				
DRD2	9 полиморфизмов	Большая депрессия (DSM-IV)	СИОЗС	6 недель	403
DRD3	rs963468, rs1486009, rs324026, rs324023, rs167770	Генерализованное тревожное расстройство	Дулоксетин	6 недель	164
DRD4	Exon III VNTR	Большая депрессия (DSM-IV)	СИОЗС	Ретро-спективное	97

Примечание: НД — нет данных

Этническая принадлежность	Результат	Автор	Ссылка
Китайцы Хань	Генотип rs1800544*CG ассоциирован с лучшим ответом на СИОЗС	Yin L. et al., 2015	179
Европеиды	Негативные результаты	Saung W.T. et al., 2014	206
Итальянцы	Негативные результаты	Serretti A. et al., 2001	207
Китайцы Хань	Носители аллеля G полиморфизмов rs4460839 и rs2734833 быстрее отвечают на терапию	Wang Y. et al., 2012	209
Европеиды	Ассоциация с ответом на дулоксетин	Perlis R.H. et al., 2013	210
Европеиды	Ассоциация с ответом на СИОЗС: в группе невосприимчивых к препаратам пациентов — преобладание аллеля 7R по сравнению с группой «респондеров»	Garriock H.A. et al., 2006	211

на эффективность антидепрессантов. Но ожидания не оправдались. В литературе имеются данные для *ADRA2A* и *ADRA1B*, которые не подтверждают роль полиморфизмов этих генов в детерминации ответа на препараты [212, 213], за редким исключением [214]. Результаты крупного исследования GENDEP, включавшего 760 пациентов, не выявили ассоциации *ADRA2A* с эффективностью антидепрессантов [180], что ставит под сомнение полученные в менее крупных работах положительные результаты.

Другие гены-кандидаты

BDNF (brain-derived neurotrophic factor — мозговой нейротрофический фактор)

BDNF является «фактором выживания» нервных клеток, так как влияет на их рост и развитие, а в постнатальный период — на уровень метаболизма. В различных регионах ЦНС обнаруживается до 9 различных транскриптов BDNF [215]. Данный фактор, как полагают, играет важную роль в патогенезе депрессивных расстройств, так как у больных уровень BDNF снижен, но повышается в ходе лечения [216]. Фармакогенетические исследования чаще всего изучали полиморфизм rs6265 (196G/A или Val66Met), ответственный за межклеточный перенос и секрецию BDNF. Чаще влияние BDNF на эффективность антидепрессантов было подтверждено [217–228], в том числе методом мета-анализа [171], но опубликованы и отрицательные результаты [180, 229–234]. Подробнее с данными приведённых исследований можно ознакомиться в таблице 28.

Система глутамата

Глутаматергическая система, согласно современным представлениям, тесно связана с нейротоксичностью и нейропластичностью (формирование нейронных сетей). Активность глутамата и его рецепторный профиль способны повлиять как на развитие депрессивных расстройств у пациента, так и на эффективность терапии антидепрессантами [63, 235, 236]. Гены, кодирующие рецепторы глутамата, перспективны в фармакогенетическом аспекте. Так, получены положительные результаты для полиморфизма rs1954787 гена *GRIK4* на большой выборке исследования STAR*D [237, 238]. S. Horstmann et al. (2010) получил подтверждение влияния полиморфизмов rs12800734 и rs1954787 того же гена на эффективность антидепрессантов [196]. Для азиатской популяции на данный момент получены противоречивые результаты [239, 240]. Наконец, мета-анализ D.M. Kawaguchi et al. (2014) подтвердил, что носители аллеля С rs1954787 с большей вероятностью отвечают на терапию антидепрессантами ($p=0,018$) [241]. Препредиктивной ролью при назначении антидепрессантов могут обладать также гены *GRM7*, *GRIA1*, *GRIA2* и *GRIA4* [242, 243].

4.3. Фармакогенетические исследования безопасности антидепрессантов

По сравнению с эффективностью, работы по оценке безопасности антидепрессантов существенно меньше представлены в фармакогенетических исследованиях. Стоит отметить, что побочные эффекты антидепрессантов в большом проценте случаев приводят к отмене препарата [244, 245]. Учитывая, что лечение антидепрессантами как правило длительное, прогнозирование риска неже-

лательных лекарственных реакций является залогом успешной терапии. Ниже будут рассмотрены основные кандидаты для фармакогенетического тестирования с целью персонализированного подбора антидепрессанта с минимальными нежелательными лекарственными реакциями.

Проведённые к настоящему времени научные исследования не фокусируются на определённом спектре побочных эффектов, как правило, рассматривается переносимость препарата в целом. Для антидепрессантов описаны такие нежелательные реакции, как лекарственно-индуцированная мания [246], кардиотоксичность, головокружение, головные боли, тошнота, расстройства сна и результаты проявления антихолинергической активности [247].

4.3.1. Фармакокинетические генетические факторы

Достаточно подробная характеристика влияния генов ферментов цитохромов CYP450 на безопасность антидепрессантов приводится в обзорах S.F. Zhou et al. (2009) [248], D.J. Muller et al. (2014) [249], руководстве J.K. Hicks et al. (2012) [36]. Побочные эффекты чаще всего подвергались количественной оценке, но подтверждений влияния *CYP2D6* и *CYP2C19* на переносимость препаратов даже при таком подходе найдено очень мало. В качестве положительных результатов можно процитировать работы G. Parker et al. (2010) [250] и E.J. Brandl et al. (2014) [56] — найдены ассоциации между выраженностью побочных эффектов и применением венлафаксина; в статье K.W. Lobello et al. (2010) приводятся данные, что «медленные» метаболизаторы по *CYP2D6* более склонны к инсомнии при приёме данного антидепрессанта [251]. Но намного чаще отмечается, что отсутствует достоверная взаимосвязь между генотипом и переносимостью препарата [54, 56, 251]. Двумя научными коллективами были опубликованы противоречивые данные относительно переносимости эсциталопрама: D.A. Mrazek et al. (2011) показано, что носительство аллеля *CYP2C19*2*, связанного с пониженным уровнем активности, сопряжено с большей выраженностью побочных эффектов [54]; в работе E.J. Peters et al. (2008) ассоциаций не обнаружено [61]. Оба автора отмечают, что для *CYP2D6* достоверных ассоциаций не найдено [54, 61]. На основании рассмотренных данных можно сделать вывод, что уровень доказательности роли фармакокинетических факторов в безопасности применения антидепрессантов недостаточен для того, чтобы ответить на вопрос: стоит ли учитывать данные генетического тестирования для снижения риска нежелательных реакций?

Неоспоримым пока является факт влияния концентрации препаратов и их метаболитов в плазме крови на выраженность побочных эффектов [36, 249, 250], при этом генетические данные имеют мало значения для прогноза.

В настоящее время имеется недостаточно работ, анализирующих влияние полиморфизмов *MDR1* (или *ABCB1*, ген гликопротеина Р) на побочные эффекты антидепрессантов. Кроме того, многие из исследований опубликованы 10 и более лет назад, что говорит о низком интересе учёных к гену *ABCB1* в данном контексте. Есть положительные результаты о том, что полиморфизмы данного гена действительно ассоциированы с плохой переносимостью и отменой антидепрессантов, в основном трициклических [252–254]. Стоит обратить внимание на свежие результаты Роттердамского исследования (опубликованы в 2013, исследование проходило с 1991 по 2007 год), представившего гаплотипический анализ трёх известных полиморфизмов гена (1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T): сочетание T-T-T

Таблица 28

**Фармакодинамические генетические факторы:
ген мозгового нейротрофического фактора *BDNF***

Ген	Полиморфизмы	Диагноз	Препарат	Срок наблюдения	Число пациентов
<i>BDNF</i>	rs6265	Большая депрессия (DSM-IV)	Смешанные	8 недель	97
<i>BDNF</i>	rs6265	Депрессия, ассоциированная с сердечной недостаточностью	Сертралин	8 недель	155
<i>BDNF</i>	rs6265, rs11030101, rs11030104	Депрессивные и тревожные расстройства	Смешанные	4 недели	114
<i>BDNF</i>	Val66Met	Большая депрессия (DSM-IV)	Эсциталопрам	6 недель	187
<i>BDNF</i>	Val66Met	Большая депрессия (DSM-IV)	Пароксетин, миртазапин	8 недель	246
<i>BDNF</i>	rs13306221, rs6265, rs16917204	Депрессия, коморбидная с синдромом зависимости от алкоголя	Сертралин	8 недель	166
<i>BDNF</i>	rs11030096, rs925946, rs10501087, rs6265, rs12273363, rs908867, rs1491850, rs1491851	Большая депрессия (DSM-IV)	Смешанные	НД	206
<i>BDNF</i>	Val66Met	Большая депрессия (DSM-IV)	Флуоксетин, венлафаксин	4 недели	117
<i>BDNF</i>	rs11030101, rs61888800	Большая депрессия (DSM-IV)	СИОЗС	НД	106
<i>BDNF</i>	rs7103411, rs6265, rs7124442	Большая депрессия (DSM-IV)	Смешанные	6 недель	324
<i>BDNF</i>	rs1103009, rs10501087, rs6265, rs1491850	Обсессивно-компульсивное расстройство	СИОЗС	12 недель	131

Этническая принадлежность	Результат	Автор	Ссылка
Европеоиды	Негативные результаты	Matsumoto Y. et al., 2014	199
Китайцы Хань	Носители аллеля A (Met) имеют лучший ответ на сертралин	Liu Y.Q. et al., 2014	217
Европеоиды	Носители аллелей rs11030101*A и rs11030104*G характеризуются замедленным ответом на антидепрессанты, если не переносили серьезных жизненных стрессов. В группе пациентов, перенесших стрессовые ситуации, данной ассоциации нет	Mandelli L. et al., 2014	218
Европеоиды	Носители аллеля Met характеризуются лучшим ответом на эсциталопрам по сравнению с гомозиготами Val/Val	El-Hage W. et al., 2015	219
Европеоиды	Носители аллеля Met хуже отвечают на терапию пароксетином	Murphy G.M. Jr. et al., 2013	220
Китайцы Хань	Носители аллеля A (Met) полиморфизма rs6265 лучше отвечают на сертралин	Su N. et al., 2011	221
Европеоиды	Полиморфизмы rs10501087 и rs6265 ассоциированы с резистентностью к лечению антидепрессантами. Гаплотип rs10501087*C - rs6265*A - rs1491850*C ассоциирован с ответом на терапию	Kocabas N.A. et al., 2011	222
Тайваньцы	Ассоциация с ответом на венлафаксин	Chi M.H. et al., 2010	223
Финны	Негативные результаты	Illi A. et al., 2013	224
Европеоиды	Ответ на антидепрессанты улучшается в следующем порядке: GG (Val/Val) < GA (Val/Met) < AA (Met/Met)	Musil R. et al., 2013	225
Испанцы	Ассоциация с ответом на антидепрессанты	Real E. et al., 2009	226

Ген	Полиморфизмы	Диагноз	Препарат	Срок наблюдения	Число пациентов	
<i>BDNF</i>	G196A	Большая депрессия (DSM-IV)	Милнаципран, Флувоксамин	6 недель	134	
<i>BDNF</i>	8 полиморфизмов	Большая депрессия (DSM-IV)	Флуоксетин	4 недели	374	
<i>BDNF</i>	Val66Met	Большая депрессия (DSM-IV)	Миртазапин	4 недели	84	
<i>BDNF</i>	rs2030324, rs7103873, rs10835210, rs11030101, rs6265	Большая депрессия (DSM-IV)	Смешанные	НД	145	
<i>BDNF</i>	rs7103411, Val66Met, rs7124442	Большая депрессия (DSM-IV)	Смешанные	6 недель	268	
<i>BDNF</i>	Val66Met	Большая депрессия (DSM-IV)	Миртазапин	8 недель	243	
<i>BDNF</i>	Val66Met	Большая депрессия (DSM-IV)	Эсциталопрам, нортриптилин	6 недель	90	
<i>BDNF</i>	Val66Met	Генерализованное тревожное расстройство	Венлафаксин	18 месяцев	111	

Примечание: НД — нет данных

Этническая принадлежность	Результат	Автор	Ссылка
Японцы	Генотип GA ассоциирован с лучшим ответом	Yoshida K. et al., 2007	227
Европеоиды	Гаплотип TAT полиморфизмов rs12273363, rs908867 и rs1491850 ассоциирован с хорошим ответом на флуоксетин	Gratacòs M. et al., 2008	228
Европеоиды	Негативные результаты	Katsuki A. et al., 2012	229
Европеоиды	Негативные результаты	Paе C.U. et al., 2012	230
Европеоиды	Генотипы rs7124442 ТТ, rs7103411 ТТ и rs6265 GG ассоциированы с худшим ответом на препараты	Domschke K. et al., 2010	231
Корейцы	Носители аллеля Met имеют более высокий уровень BDNF в плазме после лечения. С клиническим улучшением ассоциации нет	Kang R.H. et al., 2010	232
Европеоиды	Негативные результаты	Rajewska-Rager A. et al., 2008	233
Европеоиды	Негативные результаты	Narasimhan S. et al., 2011	234

достоверно связано с отменой антидепрессанта по причине выраженных побочных эффектов [254]. Опровержения встречаются редко [73, 255], но факт низкого числа работ не позволяет делать какие-либо выводы о значении и перспективности *MDR1* как маркера оценки безопасности антидепрессантов для пациента.

4.3.2. Фармакодинамические генетические факторы

Изложение роли генов фармакодинамических генетических факторов в данном разделе будет несколько отличаться от принятого нами для описания эффективности антидепрессантов. Учитывая небольшой объём данных, мы считаем рациональным рассмотреть побочные эффекты, выделив для каждого из них изученные гены фармакодинамических факторов.

Роль фармакодинамических генетических факторов в лекарственно-индуцированной мании

Лекарственно-индуцированная мания (антидепрессант-индуцированная мания) — достаточно частое осложнение терапии антидепрессантами у пациентов с биполярным аффективным расстройством. Показано, что существенное увеличение риска нежелательного лекарственного явления связано с монотерапией, поэтому стоит избегать изолированного назначения антидепрессанта без нормотимика [256]. Среди других факторов риска развития разные авторы приводят злоупотребление ПАВ, молодой возраст, быстрые циклы, маниакальный вариант биполярного аффективного расстройства, выраженные гипертимные черты, число эпизодов мании в анамнезе, смешанные депрессивные фазы, женский пол, психотическая симптоматика [257–259]. Клинические исследования подтверждают, что применение нормотимика совместно с антидепрессантом снижает риск лекарственно-индуцированной мании, но полностью исключить её развитие не позволяет [260, 261]. Таким образом, поиск фармакогенетических маркеров для повышения безопасности применения антидепрессантов остаётся актуальным.

К настоящему моменту опубликовано небольшое количество исследований фармакогенетики антидепрессант-индуцированной мании. Основным кандидатом являлся полиморфизм 5-HTTLPR гена *SCL6A4*. Большая часть статей рассмотрена в мета-анализах F.M. Daray et al. (2010) и J.M. Biernacka et al. (2012) [173, 262–266]. Авторы оценивали роль полиморфизма 5-HTTLPR гена *SCL6A4* в риске развития данного побочного эффекта. Результаты мета-анализов, несмотря на почти идентичные выборки (J.M. Biernacka et al. (2012) [267] без объяснения причин не анализировали вклад работы F.M. Baumer et al. (2006) [266]), являются спорными: носительство в работе F.M. Daray et al. (2010) аллеля S достоверно связано с повышенным риском лекарственно-индуцированной мании ($p < 0,05$) [268]. Второй мета-анализ показал, что повышение риска развития мании у носителей аллеля S как при монотерапии антидепрессантами ($p = 0,11$), так и при совместном применении нормотимиков ($p = 0,1$) не является значимым [267]. Оговорено, что дизайн включенных исследований сильно различается, что осложняет объединённый анализ данных. Вместе с тем, это демонстрирует то, что положительные результаты часто не реплицируются, и подтвердить роль полиморфизма 5-HTTLPR в риске лекарственно-индуцированной мании пока не представляется возможным. Но данный полиморфизм считается самым перспективным, его изучение активно продолжается. Недавно опубликована статья M.A. Frye et al.

(2015), где изолированная роль носительства аллелей L или S 5-HTTLPR в развитии мании при терапии СИОЗС опровергается. Вместе с этим, авторы включили в анализ другие два полиморфизма гена *SLC6A4* — rs25531 и VNTR. Гаплотип, обозначенный как L-A-10, с уровнем значимости $p = 0,012$ ассоциировался с низким риском антидепрессант-индуцированной мании [269]. Для лекарственно-индуцированной мании в качестве генов-кандидатов A. Serretti et al. (2004) также исследовались *BDNF*, *TPH*, *SERTPR*, *5-HTR2A*, *Gbeta3*, *MAOA*, *COMT*, *DRD2*, *DRD4*, но ни один из включённых полиморфизмов не был ассоциирован с обозначенным побочным эффектом [259]. Более поздние работы на небольших выборках подтвердили полученные негативные результаты для *BDNF* [270, 271]. Всё описанное показывает, что предиктивная роль генетических факторов в развитии лекарственно-индуцированной мании остаётся спорной.

Роль фармакодинамических генетических факторов в других побочных эффектах и переносимости антидепрессантов

Наиболее распространёнными, что предсказуемо, в доступной литературе являются исследования ассоциации полиморфизмов гена-переносчика серотонина *SLC6A4* с безопасностью антидепрессантов. Наиболее известный полиморфизм 5-HTTLPR в ряде исследований показал значимые результаты: носительство аллеля S, особенно в гомозиготном состоянии, достаточно точно прогнозировало выраженные побочные эффекты по сравнению с гетеро- и гомозиготами по аллелю L [138, 272–274], но ни в одной из работ ассоциаций не было найдено [162]. Два GWAS-анализа, опубликованных в 2012 году на основе выборки исследования STAR*D, выделили полиморфизмы генов *EMID2* (rs17135437) [275] и *SACM1L* (10 SNPs) [245] как значимые при оценке риска серьёзных нежелательных явлений при терапии антидепрессантами; японский GWAS-анализ прибавил к полученным данным полиморфизмы гена *MDGA2* как значимые при развитии сексуальной дисфункции [276]. Но данные гены необходимо исследовать дальше, прежде чем делать выводы об их валидности для клинической практики.

В настоящее время единичными являются исследования, посвящённые изучению ассоциации следующих фармакодинамических генетических маркеров. Ген фактора роста фибробластов *FGF2* (гаплотип rs1048201T-rs3747676T значимо связан с плохой переносимостью СИОЗС) [277], генов *COMT* и *TPH* (rs4680 AG и rs18532 AA влияют на антидепрессант-индуцированный набор веса) [278], генов глутаматергической системы (*GRIA3*, *GRIK2*, *GRIA1*, *GRIN3A* связаны с сексуальной дисфункцией) [279], генов рецепторов серотонина (*5-HTR2A*, *5-HTR3A*, *5-HTR3B* ассоциированы с тошнотой при приёме пароксетина) [202, 280, 281].

Японские учёные достаточно подробно изучали генетические предикторы побочных эффектов флувоксамина. В ходе этих исследований было выявлено, что гены серотонинергической системы с непереносимостью СИОЗС и флувоксамина в частности не связаны [282, 283]. Достоверно ассоциированным с тошнотой при приеме флувоксамина был полиморфизм VNTR гена *MAOA* [283], а также сочетание «медленного» метаболитора *CYP2D6* с носительством аллеля G полиморфизма A-1438G *5-HTR2A* [284].

В заключение приведём данные мета-анализа M. Kato и A. Serretti (2010), в котором подтверждается достоверная ассоциация полиморфизмов 5-HTTLPR аллель L (ген *SLC6A4*) и 1438G>A генотип GG (ген *5-HTR2A*) с риском развития побочных

эффектов антидепрессантов [170]. Эти два полиморфизма, таким образом, имеют на сегодняшний день наиболее высокий уровень доказательности как кандидаты для фармакогенетического тестирования с целью прогноза безопасности антидепрессивной терапии.

4.4. Обсуждение

Антидепрессанты являются самым изученным с позиций фармакогенетики классом психотропных препаратов. Основной целью накопления доказательной базы является поиск полиморфизмов, которые могли быть внедрены в клиническую практику как значимые факторы прогноза эффективности и безопасности терапии. Определённые успехи в практическом применении полученных результатов достигнуты: опубликовано руководство по интерпретации результатов фармакогенетического тестирования при назначении трициклических антидепрессантов [36], алгоритмы подбора терапии на основании носительства определённых аллельных вариантов [285–288]. Данные инструменты уже сейчас позволяют практикующим врачам Европы и США применять фармакогенетическое тестирование. Трансляция рекомендаций на другие этнические группы требует проведения дополнительных исследований с включением пациентов соответствующего этноса.

В настоящее время наиболее вероятными кандидатами для фармакогенетического тестирования являются гены цитохромов *CYP2D6* и *CYP2C19*, а также ген переносчика серотонина *SCL6A4*. В рекомендациях FDA по применению фармакогенетических биомаркёров (Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling) для многих антидепрессантов указано, что требуется генотипирование по *CYP2D6* и *CYP2C19* с целью минимизации выраженных побочных эффектов у «медленных» метаболитов [289]. Данная информация приводится в инструкциях к соответствующим препаратам и поэтому общедоступна.

Применение тестирования по фармакодинамическим генетическим факторам нашло отражение в специальных алгоритмах — AmpliChip, GeneSight. Последний тест находится на завершающей стадии клинических испытаний в США, уже имеется опыт положительного применения при назначении психотропных препаратов [286]. В программу алгоритма включены полиморфизмы генов *CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP3A4*, *SCL6A4* и *5-HTR2A*. Как показывают опубликованные данные, генотипирование действительно улучшает исходы лечения депрессивных расстройств [287]. Сами авторы, вместе с тем, признают, что делать окончательные выводы пока рано, нужно подождать результатов постмаркетинговых исследований. Важно, что применение фармакогенетических панелей наглядно показало, что комплексное тестирование нескольких полиморфизмов значимо превосходит по эффективности единичные тесты [288].

В данном обзоре мы не привели результаты исследований многих других генов в аспекте прогнозирования ответа на антидепрессанты. Действительно, встречаются исследования и других генов-кандидатов: бета-3-субъединицы G-белка (*GNβ3*) [290], синтазы оксида азота (*NOS1*) [291], интерлейкина 1β (*IL-1β*) [216], рецепторов гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы [292–294]. Но многие из полиморфизмов этих генов исследуются не так давно, в литературе преобладают экспериментальные данные. Следовательно, говорить о перспективах для применения этих показателей в клинической практике сейчас преждевременно.

Но проблема малого количества реплицированных и надёжных результатов касается не только новых объектов исследований. Почти все подробно рассмотренные в настоящем обзоре гены-кандидаты не являются официально принятыми в качестве маркёров для фармакогенетического тестирования: официальные рекомендации по применению трициклических антидепрессантов с учётом данных генотипирования включают только *CYP2D6* и *CYP2C19* [36].

Многие авторы указывают на необходимость проведения не только масштабных исследований по определению генов-кандидатов — параллельно требуется изучение клинической эффективности фармакогенетического тестирования на основе уже имеющихся надёжных данных по некоторым биомаркёрам. Улучшение исходов заболевания при таком дизайне позволит доказательно говорить о том, что генотипирование действительно является перспективной и нужной для пациента мерой.

4.5. Заключение

Резюмируя сказанное следует отметить, что изучение фармакогенетики психотропных препаратов находится на довольно раннем этапе. Антидепрессанты являются наиболее изученным классом среди них, но этого далеко недостаточно для повсеместного внедрения практики подбора препарата с использованием данных фармакогенетического тестирования. Имеется очевидная необходимость исследований биомаркёров с учётом этнической группы, для которой планируется вводить фармакогенетический тест. В России в настоящий момент таких исследований очень мало [295], поэтому вопрос об интенсификации освоения фармакогенетики антидепрессантов требует решения. Накопление отечественной доказательной базы для фармакогенетических маркёров напрямую связано с внедрением генотипирования пациентов при подборе препарата и его дозы в нашей стране.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hetrick S.E., McKenzie J.E., Cox G.R., Simmons M.B., Merry S.N. Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents // Cochrane Database Syst. Rev. 2012; 11: CD004851
2. Sheehan D.V., Keene M.S., Eaddy M., Krulewicz S., Kraus J.E., Carpenter D.J. Differences in medication adherence and healthcare resource utilization patterns: older versus newer antidepressant agents in patients with depression and/or anxiety disorders // CNS Drugs. 2008; 22(11): 963–73.
3. Stahl S.M. Depression and bipolar disorder. In: Stahl, SM (ed), Essential Psychopharmacology // Cambridge: Cambridge University Press. 2008: 283.
4. Hoffman E.J., Mathew S.J. Anxiety disorders: a comprehensive review of pharmacotherapies // Mt. Sinai J. Med. 2008; 75(3): 248–62.
5. Smith H.S., Argoff C.E. Pharmacological treatment of diabetic neuropathic pain // Drugs. 2011; 71(5): 557–89.

6. Wiegand M.H. Antidepressants for the treatment of insomnia: a suitable approach? // *Drugs*. 2008; 68(17): 2411–7.
7. Hennings J.M., Owashi T., Binder E.B., Horstmann S., Menke A., Kloiber S. et al. Clinical characteristics and treatment outcome in a representative sample of depressed inpatients – findings from the Munich Antidepressant Response Signature (MARS) project // *J. Psychiatr. Res.* 2009; 43(3): 215–29.
8. Kupfer D.J. The pharmacological management of depression // *Dialogues Clin. Neurosci.* 2005; 7(3): 191–205.
9. Perlis R.H., Ostacher M.J., Patel J.K., Marangell L.B., Zhang H., Wisniewski S.R. et al. Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) // *Am. J. Psychiatry.* 2006; 163(2): 217–24
10. Vieta E., Langosch J.M., Figueira M.L., Souery D., Blasco-Colmenares E., Medina E. et al. Clinical management and burden of bipolar disorder: results from a multinational longitudinal study (WAVE-bd) // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2013; 16(8): 1719–32.
11. Meyer J.M. Antipsychotic safety and efficacy concerns // *J. Clin. Psychiatry.* 2007; 68 (14): 20–6.
12. McMahon F.J., Buervenich S., Charney D., Lipsky R., Rush A.J., Wilson A.F. et al. Variation in the gene encoding the serotonin 2A receptor is associated with outcome of antidepressant treatment // *Am. J. Hum. Genet.* 2006; 78(5): 804–14
13. Serretti A., Kato M., De Ronchi D., Kinoshita T. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in depressed patients // *Mol. Psychiatry.* 2007; 12(3): 247–57.
14. Ng C.H., Easteal S., Tan S., Schweitzer I., Ho B.K., Aziz S. Serotonin transporter polymorphisms and clinical response to sertraline across ethnicities. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2006; 30(5): 953–7.
15. Lesser I.M., Myers H.F., Lin K.M., Bingham Mira C., Joseph N.T., Olmos N.T. et al. Ethnic differences in antidepressant response: a prospective multi-site clinical trial // *Depress. Anxiety.* 2010; 27(1): 56–62
16. 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 // *Discov. Med.* 2013; 16(89): 219–27.
17. Kalow W. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: origin, status, and the hope for personalized medicine // *Pharmacogenomics J.* 2006; 6(3): 162–5.
18. Porcelli S., Drago A., Fabbri C., Gibiino S., Calati R., Serretti A. Pharmacogenetics of antidepressant response // *J. Psychiatry Neurosci.* 2011; 36(2): 87–113.
19. Maier W., Zobel A. Contribution of allelic variations to the phenotype of response to antidepressants and antipsychotics // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2008; 258(1): 12–20.
20. Bertilsson L., Dahl M.L., Dalén P., Al-Shurbaji A. Molecular genetics of CYP2D6: clinical relevance with focus on psychotropic drugs // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2002; 53(2): 111–22.
21. Lin J.H., Lu A.Y. Inhibition and induction of cytochrome P450 and the clinical implications // *Clin. Pharmacokinet.* 1998; 35(5): 361–90.
22. Van der Weide J., van Baalen-Benedek E.H., Kootstra-Ros J.E. Metabolic ratios of psychotropics as indication of cytochrome P450 2D6/2C19 genotype // *Ther. Drug. Monit.* 2005; 27(4): 478–83.
23. Sachse C., Brockmüller J., Bauer S., Roots I. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences // *Am. J. Hum. Genet.* 1997; 60(2): 284–95.
24. Fukuda T., Nishida Y., Zhou Q., Yamamoto I., Kondo S., Azuma J. The impact of the CYP2D6 and CYP2C19 genotypes on venlafaxine pharmacokinetics in a Japanese population // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2000; 56(2): 175–80.
25. Eap C.B., Bondolfi G., Zullino D., Savary-Cosendai L., Powell-Golay K., Kosel M. et al. Concentrations of the enantiomers of fluoxetine and norfluoxetine after multiple doses of fluoxetine in cytochrome P450 2D6 poor and extensive metabolizers // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2001; 21(3): 330–4.
26. Nichols A.I., Lobello K., Guico-Pabia C.J., Paul J., Preskorn S.H. Venlafaxine metabolism as a marker of cytochrome P450 enzyme 2D6 metabolizer status // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2009; 29(4): 383–6.
27. McAlpine D.E., Biernacka J.M., Mrazek D.A., O’Kane D.J., Stevens S.R., Langman L.J. et al. Effect of cytochrome P450 enzyme polymorphisms on pharmacokinetics of venlafaxine // *Ther. Drug. Monit.* 2011; 33(1): 14–20.
28. Charlier C., Broly F., Lhermitte M., Pinto E., Anseau M., Plomteux G. Polymorphisms in the CYP 2D6 gene: association with plasma concentrations of fluoxetine and paroxetine // *Ther. Drug. Monit.* 2003; 25(6): 38–42.
29. Wang Z., Wang S., Huang M., Hu H., Yu L., Zeng S. Characterizing the effect of cytochrome P450 (CYP) 2C8, CYP2C9, and CYP2D6 genetic polymorphisms on stereoselective N-demethylation of fluoxetine // *Chirality.* 2014; 26(3): 166–73.
30. Shen H., He M.M., Liu H., Wrighton S.A., Wang L., Guo B. et al. Comparative metabolic capabilities and inhibitory profiles of CYP2D6.1, CYP2D6.10, and CYP2D6.17 // *Drug Metab. Dispos.* 2007; 35(8): 1292–300.
31. Ueda M., Hirokane G., Morita S., Okawa M., Watanabe T., Akiyama K. et al. The impact of CYP2D6 genotypes on the plasma concentration of paroxetine in Japanese psychiatric patients // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2006; 30(3): 486–91.
32. Sawamura K., Suzuki Y., Someya T. Effects of dosage and CYP2D6-mutated allele on plasma concentration of paroxetine // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2004; 60(8): 553–7.
33. Dalén P., Dahl M.L., Roh H.K., Tybring G., Eichelbaum M., Wilkinson G.R. et al. Disposition of debrisoquine and nortriptyline in Korean subjects in relation to

CYP2D6 genotypes, and comparison with Caucasians // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2003; 55(6): 630–4.

34. Lee S.Y., Sohn K.M., Ryu J.Y., Yoon Y.R., Shin J.G., Kim J.W. Sequence-based CYP2D6 genotyping in the Korean population // *Ther. Drug Monit.* 2006; 28(3): 382–7.

35. Scott S.A., Sangkuhl K., Gardner E.E., Stein C.M., Hulot J.S., Johnson J.A. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) genotype and clopidogrel therapy // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2011; 90(2): 328–32.

36. Hicks J.K., Swen J.J., Thorn C.F., Sangkuhl K., Kharasch E.D., Ellingrod V.L. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2013; 93(5): 402–8

37. Sim S.C., Risinger C., Dahl M.L., Aklillu E., Christensen M., Bertilsson L. et al. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2006; 79(1): 103–13.

38. Steimer W., Zöpf K., von Amelunxen S., Pfeiffer H., Bachofer J., Popp J. et al. Allele-specific change of concentration and functional gene dose for the prediction of steady-state serum concentrations of amitriptyline and nortriptyline in CYP2C19 and CYP2D6 extensive and intermediate metabolizers // *Clin. Chem.* 2004; 50(9): 1623–33.

39. Van der Weide J., van Baalen-Benedek E.H., Kootstra-Ros J.E. Metabolic ratios of psychotropics as indication of cytochrome P450 2D6/2C19 genotype // *Ther. Drug Monit.* 2005; 27(4): 478–83.

40. Thieme D., Rolf B., Sachs H., Schmid D. Correlation of inter-individual variations of amitriptyline metabolism examined in hairs with CYP2C19 and CYP2D6 polymorphisms // *Int. J. Legal. Med.* 2008; 122(2): 149–55.

41. Fudio S., Borobia A.M., Piñana E., Ramírez E., Tabarés B., Guerra P. et al. Evaluation of the influence of sex and CYP2C19 and CYP2D6 polymorphisms in the disposition of citalopram // *Eur. J. Pharmacol.* 2010; 626(2-3): 200–4.

42. De Vos A., van der Weide J., Loovers H.M. Association between CYP2C19*17 and metabolism of amitriptyline, citalopram and clomipramine in Dutch hospitalized patients // *Pharmacogenomics J.* 2011; 11(5): 359–67.

43. Huezio-Diaz P., Perroud N., Spencer E.P., Smith R., Sim S., Viriding S. et al. CYP2C19 genotype predicts steady state escitalopram concentration in GENDEP // *J. Psychopharmacol.* 2012; 26(3): 398–407.

44. Sim S.C., Nordin L., Andersson T.M., Viriding S., Olsson M., Pedersen N.L. et al. Association between CYP2C19 polymorphism and depressive symptoms // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2010; 153(6): 1160–6.

45. Schenk P.W., van Vliet M., Mathot R.A., van Gelder T., Vulto A.G., van Fessem M.A. et al. The CYP2C19*17 genotype is associated with lower imipramine plasma concentrations in a large group of depressed patients // *Pharmacogenomics J.* 2010; 10(3): 219–25.

46. Rudberg I., Mohebi B., Hermann M., Refsum H., Molden E. Impact of the ultrarapid CYP2C19*17 allele on serum concentration of escitalopram in psychiatric patients // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2008; 83(2): 322–7.

47. Rudberg I., Hermann M., Refsum H., Molden E. Serum concentrations of sertraline and N-desmethyl sertraline in relation to CYP2C19 genotype in psychiatric patients // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2008; 64(12): 1181–8.

48. Li-Wan-Po A., Girard T., Farndon P., Cooley C., Lithgow J. Pharmacogenetics of CYP2C19: functional and clinical implications of a new variant CYP2C19*17 // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2010; 69(3): 222–30.

49. Tsai M.H., Lin K.M., Hsiao M.C., Shen W.W., Lu M.L., Tang H.S. et al. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes influence metabolism of the antidepressant escitalopram and treatment response // *Pharmacogenomics.* 2010; 11(4): 537–46.

50. David S.P., Strong D.R., Munafò M.R., Brown R.A., Lloyd-Richardson E.E., Wileyto P.E. et al. Bupropion efficacy for smoking cessation is influenced by the DRD2 Taq1A polymorphism: analysis of pooled data from two clinical trials // *Nicotine Tob. Res.* 2007; 9(12): 1251–7.

51. Porcelli S., Fabbri C., Spina E., Serretti A., De Ronchi D. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes and antidepressant metabolism // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2011; 7(9): 1101–15.

52. Zackrisson A.L., Lindblom B., Ahlner J. High frequency of occurrence of CYP2D6 gene duplication/multiduplication indicating ultrarapid metabolism among suicide cases // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2010; 88(3): 354–9.

53. Rolla R., Gramaglia C., Dalò V., Ressico F., Prosperini P., Vidali M. et al. An observational study of Venlafaxine and CYP2D6 in clinical practice // *Clin. Lab.* 2014; 60(2): 225–31.

54. Mrazek D.A., Biernacka J.M., O’Kane D.J., Black J.L., Cunningham J.M., Drews M.S. et al. CYP2C19 variation and citalopram response // *Pharmacogenet. Genomics.* 2011; 21(1): 1–9.

55. Rau T., Wohlleben G., Wuttke H., Thuerauf N., Lunkenheimer J., Lanczik M. et al. CYP2D6 genotype: impact on adverse effects and nonresponse during treatment with antidepressants—a pilot study // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2004; 75(5): 386–93.

56. Brandl E.J., Tiwari A.K., Zhou X., Deluce J., Kennedy J.L., Müller D.J. et al. Influence of CYP2D6 and CYP2C19 gene variants on antidepressant response in obsessive-compulsive disorder // *Pharmacogenomics J.* 2014; 14(2): 176–81.

57. Serretti A., Calati R., Massat I., Linotte S., Kasper S., Lecrubier Y. et al. Cytochrome P450 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 genes are not associated with response and remission in a sample of depressive patients // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2009; 24(5): 250–6.

58. Höfer P., Schosser A., Calati R., Serretti A., Massat I., Kocabas N.A. et al. The impact of Cytochrome P450 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 genes on suicide attempt and suicide risk—a European multicentre study on treatment-resistant major depressive disorder // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2013; 263(5): 385–91.

59. Zhang X., Yu T., Li X., Li X., Huang X., Li X. *et al.* Neither cytochrome P450 family genes nor neuroendocrine factors could independently predict the SSRIs treatment in the Chinese Han population // *Pharmacopsychiatry*. 2014; 47(2): 60–6.
60. Hodgson K., Tansey K., Dernovsek M.Z., Hauser J., Henigsberg N., Maier W. *et al.* Genetic differences in cytochrome P450 enzymes and antidepressant treatment response // *J. Psychopharmacol.* 2014; 28(2): 133–41.
61. Peters E.J., Slager S.L., Kraft J.B., Jenkins G.D., Reinalda M.S., McGrath P.J. *et al.* Pharmacokinetic genes do not influence response or tolerance to citalopram in the STAR*D sample // *PLoS One*. 2008; 3(4): e1872.
62. Cordon-Cardo C., O'Brien J.P., Casals D., Rittman-Grauer L., Biedler J.L., Melamed M.R. *et al.* Multidrug-resistance gene (P-glycoprotein) is expressed by endothelial cells at blood-brain barrier sites // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1989; 86(2): 695–8.
63. Fabbri C., Di Girolamo G., Serretti A. Pharmacogenetics of antidepressant drugs: an update after almost 20 years of research // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2013; 162(6): 487–520.
64. Menu P., Gressier F., Verstuyft C., Hardy P., Becquemont, Corruble E. Antidepressants and ABCB1 gene C3435T functional polymorphism: a naturalistic study // *Neuropsychobiology*. 2010; 62(3): 193–7.
65. Gex-Fabry M., Eap C.B., Oneda B., Gervasoni N., Aubry J.M., Bondolfi G. *et al.* CYP2D6 and ABCB1 genetic variability: influence on paroxetine plasma level and therapeutic response // *Ther. Drug Monit.* 2008; 30(4): 474–82.
66. Kato M., Fukuda T., Serretti A., Wakeno M., Okugawa G., Ikenaga Y. *et al.* ABCB1 (MDR1) gene polymorphisms are associated with the clinical response to paroxetine in patients with major depressive disorder // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2008; 32(2): 398–404.
67. Sarginson J.E., Lazzaroni L.C., Ryan H.S., Ershoff B.D., Schatzberg A.F., Murphy G.M. Jr. ABCB1 (MDR1) polymorphisms and antidepressant response in geriatric depression // *Pharmacogenet. Genomics*. 2010; 20(8): 467–75.
68. Uhr M., Tontsch A., Namendorf C., Ripke S., Lucae S., Ising M. *et al.* Polymorphisms in the drug transporter gene ABCB1 predict antidepressant treatment response in depression // *Neuron*. 2008; 57(2): 203–9.
69. Dong C., Wong M.L., Licinio J. Sequence variations of ABCB1, SLC6A2, SLC6A3, SLC6A4, CREB1, CRHR1 and NTRK2: association with major depression and antidepressant response in Mexican-Americans // *Mol. Psychiatry*. 2009; 14(12): 1105–18.
70. Nikisch G., Eap C.B., Baumann P. Citalopram enantiomers in plasma and cerebrospinal fluid of ABCB1 genotyped depressive patients and clinical response: a pilot study // *Pharmacol. Res.* 2008; 58(5–6): 344–7.
71. Huang X., Yu T., Li X., Cao Y., Li X., Liu B. *et al.* ABCB6, ABCB1 and ABCG1 genetic polymorphisms and antidepressant response of SSRIs in Chinese depressive patients // *Pharmacogenomics*. 2013; 14(14): 1723–30.
72. Boiso M.S., Zackrisson A.L., Jakobsen F.I., Karlsson L., Carlsson B., Tillmar A. *et al.* ABCB1 gene polymorphisms are associated with suicide in forensic autopsies // *Pharmacogenet. Genomics*. 2013; 23(9): 463–9.
73. Laika B., Leucht S., Steimer W. ABCB1 (P-glycoprotein/MDR1) gene G2677T/a sequence variation (polymorphism): lack of association with side effects and therapeutic response in depressed inpatients treated with amitriptyline // *Clin. Chem.* 2006; 52(5): 893–5.
74. Breitenstein B., Scheuer S., Pfister H., Uhr M., Lucae S., Holsboer F. *et al.* The clinical application of ABCB1 genotyping in antidepressant treatment: a pilot study // *CNS Spectr.* 2014; 19(2): 165–75.
75. Mihaljevic Peles A., Bozina N., Sagud M., Rojnic Kuzman M., Lovric M. MDR1 gene polymorphism: therapeutic response to paroxetine among patients with major depression // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2008; 32(6): 1439–44.
76. Niitsu T., Fabbri C., Bentini F., Serretti A. Pharmacogenetics in major depression: a comprehensive meta-analysis // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2013; 45: 183–94.
77. Jönsson E.G., Goldman D., Spurlock G., Gustavsson J.P., Nielsen D.A., Linnoila M. *et al.* Tryptophan hydroxylase and catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms: relationships to monoamine metabolite concentrations in CSF of healthy volunteers // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 1997; 247(6): 297–302.
78. Kim S.W., Park S.Y., Hwang O. Up-regulation of tryptophan hydroxylase expression and serotonin synthesis by sertraline // *Mol. Pharmacol.* 2002; 61(4): 778–85.
79. Ham B.J., Lee B.C., Paik J.W., Kang R.H., Choi M.J., Choi I.G. *et al.* Association between the tryptophan hydroxylase-1 gene A218C polymorphism and citalopram antidepressant response in a Korean population // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2007; 31(1): 104–7.
80. Wang H.C., Yeh T.L., Chang H.H., Gean P.W., Chi M.H., Yang Y.K. *et al.* TPH1 is associated with major depressive disorder but not with SSRI/SNRI response in Taiwanese patients // *Psychopharmacology (Berl.)*. 2011; 213(4): 773–9.
81. Koh K.B., Kim C.H., Choi E.H., Lee Y.J., Seo W.Y. Effect of tryptophan hydroxylase gene polymorphism on aggression in major depressive disorder and undifferentiated somatoform disorder // *J. Clin. Psychiatry*. 2012; 73(5): 574–9.
82. Peters E.J., Slager S.L., McGrath P.J., Knowles J.A., Hamilton S.P. Investigation of serotonin-related genes in antidepressant response // *Mol. Psychiatry*. 2004; 9(9): 879–89.
83. Peters E.J., Slager S.L., Jenkins G.D., Reinalda M.S., Garriock H.A., Shyn S.I. *et al.* Resequencing of serotonin-related genes and association of tagging SNPs to citalopram response // *Pharmacogenet. Genomics*. 2009; 19(1): 1–10.
84. Kato M., Wakeno M., Okugawa G., Fukuda T., Azuma J., Kinoshita T. *et al.* No association of TPH1 218A/C polymorphism with treatment response and intolerance to SSRIs in Japanese patients with major depression // *Neuropsychobiology*. 2007; 56(4): 167–71.

85. Zill P, Büttner A., Eisenmenger W., Möller H.J., Ackenheil M., Bondy B. Analysis of tryptophan hydroxylase I and II mRNA expression in the human brain: a post-mortem study // *J. Psychiatr. Res.* 2007; 41(1–2): 168–73.
86. Di Lieto A., Leo D., Volpicelli F., di Porzio U., Colucci-D'Amato L. FLUOXETINE modifies the expression of serotonergic markers in a differentiation-dependent fashion in the mesencephalic neural cell line A1 mes c-myc // *Brain Res.* 2007; 1143: 1–10.
87. Shishkina G.T., Kalinina T.S., Dygalo N.N. Up-regulation of tryptophan hydroxylase-2 mRNA in the rat brain by chronic fluoxetine treatment correlates with its antidepressant effect // *Neuroscience.* 2007; 150(2): 404–12.
88. Scheuch K., Lautenschlager M., Grohmann M., Stahlberg S., Kirchheiner J., Zill P. *et al.* Characterization of a functional promoter polymorphism of the human tryptophan hydroxylase 2 gene in serotonergic raphe neurons // *Biol. Psychiatry.* 2007; 62(11): 1288–94.
89. Dygalo N.N., Shishkina G.T., Kalinina T.S., Yudina A.M., Ovchinnikova E.S. Effect of repeated treatment with fluoxetine on tryptophan hydroxylase-2 gene expression in the rat brainstem // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2006; 85(1): 220–7.
90. Abumaria N., Rygula R., Hiemke C., Fuchs E., Havemann-Reinecke U., Rütther E. *et al.* Effect of chronic citalopram on serotonin-related and stress-regulated genes in the dorsal raphe nucleus of the rat // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2007; 17(6–7): 417–29.
91. Tzvetkov M.V., Brockmöller J., Roots I., Kirchheiner J. Common genetic variations in human brain-specific tryptophan hydroxylase-2 and response to antidepressant treatment // *Pharmacogenet. Genomics.* 2008; 18(6): 495–506.
92. Kulikov A.V., Tikhonova M.A., Osipova D.V., Kulikov V.A., Popova N.K. Association between tryptophan hydroxylase-2 genotype and the antidepressant effect of citalopram and paroxetine on immobility time in the forced swim test in mice // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2011; 99(4): 683–7.
93. Rotberg B., Kronenberg S., Carmel M., Frisch A., Brent D., Zalsman G. *et al.* Additive effects of 5-HTTLPR (serotonin transporter) and tryptophan hydroxylase 2 G-703T gene polymorphisms on the clinical response to citalopram among children and adolescents with depression and anxiety disorders // *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 2013; 23(2): 117–22.
94. Shang Y., Gibbs M.A., Marek G.J., Stiger T., Burstein A.H., Marek K. *et al.* Displacement of serotonin and dopamine transporters by venlafaxine extended release capsule at steady state: a [123I]2beta-carbomethoxy-3beta-(4-iodophenyl)-tropane single photon emission computed tomography imaging study // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2007; 27(1): 71–5.
95. Mössner R., Simantov R., Marx A., Lesch K.P., Seif I. Aberrant accumulation of serotonin in dopaminergic neurons // *Neurosci. Lett.* 2006; 401(1–2): 49–54.
96. Szegedi A., Rujescu D., Tadic A., Müller M.J., Kohlen R., Stassen H.H. *et al.* The catechol-O-methyltransferase Val108/158Met polymorphism affects short-term treatment response to mirtazapine, but not to paroxetine in major depression // *Pharmacogenomics J.* 2005; 5(1): 49–53.
97. Baune B.T., Hohoff C., Berger K., Neumann A., Mortensen S., Roehrs T. *et al.* Association of the COMT val158met variant with antidepressant treatment response in major depression // *Neuropsychopharmacology.* 2008; 33(4): 924–32.
98. Perlis R.H., Fijal B., Adams D.H., Sutton V.K., Trivedi M.H., Houston J.P. Variation in catechol-O-methyltransferase is associated with duloxetine response in a clinical trial for major depressive disorder // *Biol. Psychiatry.* 2009; 65(9): 785–91.
99. Blazquez A., Mas S., Plana M.T., Lafuente A., Lázaro L. Fluoxetine pharmacogenetics in child and adult populations // *Eur. Child. Adolesc. Psychiatry.* 2012; 21(11): 599–610.
100. Tsai S.J., Gau Y.T., Hong C.J., Liou Y.J., Yu Y.W., Chen T.J. Sexually dimorphic effect of catechol-O-methyltransferase val158met polymorphism on clinical response to fluoxetine in major depressive patients // *J. Affect. Disord.* 2009; 113(1–2): 183–7.
101. Gudayol-Ferré E., Herrera-Guzmán I., Camarena B., Cortés-Penagos C., Herrera-Abarca J.E., Martínez-Medina P. *et al.* Prediction of remission of depression with clinical variables, neuropsychological performance, and serotonergic/dopaminergic gene polymorphisms // *Hum. Psychopharmacol.* 2012; 27(6): 577–86.
102. Benedetti F., Dallspezia S., Colombo C., Lorenzi C., Pirovano A., Smeraldi E. Effect of catechol-O-methyltransferase Val(108/158)Met polymorphism on antidepressant efficacy of fluvoxamine // *Eur. Psychiatry.* 2010; 25(8): 76–8.
103. Vulink N.C., Westenberg H.G., van Nieuwerburgh F., Deforce D., Fluitman S.B., Meinardi J.S. *et al.* Catechol-O-methyltransferase gene expression is associated with response to citalopram in obsessive-compulsive disorder // *Int. J. Psychiatry. Clin. Pract.* 2012; 16(4): 277–83.
104. Narasimhan S., Aquino T.D., Multani P.K., Rickels K., Lohoff F.W. Variation in the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene and treatment response to venlafaxine XR in generalized anxiety disorder // *Psychiatry Res.* 2012; 198(1): 112–5.
105. Zai G., Brandl E.J., Müller D.J., Richter M.A., Kennedy J.L. Pharmacogenetics of antidepressant treatment in obsessive-compulsive disorder: an update and implications for clinicians // *Pharmacogenomics.* 2014; 15(8): 1147–57.
106. Arias B., Serretti A., Lorenzi C., Gastó C., Catalán R., Fañanás L. Analysis of COMT gene (Val 158 Met polymorphism) in the clinical response to SSRIs in depressive patients of European origin // *J. Affect. Disord.* 2006; 90(2-3): 251–6.
107. Gudayol-Ferré E., Herrera-Guzmán I., Camarena B., Cortés-Penagos C., Herrera-Abarca J.E., Martínez-Medina P. *et al.* The role of clinical variables, neuropsychological performance and SLC6A4 and COMT gene polymorphisms on the prediction of early response to fluoxetine in major depressive disorder // *J. Affect. Disord.* 2010; 127(1–3): 343–51.
108. Serretti A., Fabbri C., Pellegrini S., Porcelli S., Politi P., Bellino S. *et al.* No effect of serotonergic gene variants on response to interpersonal counseling and antidepressants in major depression // *Psychiatry Investig.* 2013; 10(2): 180–9.
109. Chiesa A., Lia L., Alberti S., Lee S.J., Han C., Patkar A.A. *et al.* Lack of influence of rs4680 (COMT) and rs6276 (DRD2) on diagnosis and clinical outcomes in patients with major depression // *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* 2014; 18(2): 97–102.

110. Fukui N., Suzuki Y., Sugai T., Watanabe J., Ono S., Tsuneyama N. et al. Promoter variation in the catechol-O-methyltransferase gene is associated with remission of symptoms during fluvoxamine treatment for major depression // *Psychiatry Res.* 2014; 218(3): 353–5.
111. Xu Z., Zhang Z., Shi Y., Pu M., Yuan Y., Zhang X. et al. Influence and interaction of genetic polymorphisms in catecholamine neurotransmitter systems and early life stress on antidepressant drug response // *J. Affect. Disord.* 2011; 133(1–2): 165–73.
112. Finberg J.P. Update on the pharmacology of selective inhibitors of MAO-A and MAO-B: focus on modulation of CNS monoamine neurotransmitter release // *Pharmacol. Ther.* 2014; 143(2): 133–52.
113. Alia-Klein N., Goldstein R.Z., Kriplani A., Logan J., Tomasi D., Williams B. et al. Brain monoamine oxidase a activity predicts trait aggression // *J. Neurosci.* 2008; 28(19): 5099–104.
114. Tadić A., Müller M.J., Rujescu D., Kohlen R., Stassen H.H., Dahmen N. et al. The MAOA T941G polymorphism and short-term treatment response to mirtazapine and paroxetine in major depression // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2007; 144(3): 325–31.
115. Yu Y.W., Tsai S.J., Hong C.J., Chen T.J., Chen M.C., Yang C.W. Association study of a monoamine oxidase a gene promoter polymorphism with major depressive disorder and antidepressant response // *Neuropsychopharmacology.* 2005; 30(9): 1719–23.
116. Tzeng D.S., Chien C.C., Lung F.W., Yang C.Y. MAOA gene polymorphisms and response to mirtazapine in major depression // *Hum. Psychopharmacol.* 2009; 24(4): 293–300.
117. Yoshida K., Naito S., Takahashi H., Sato K., Ito K., Kamata M. et al. Monoamine oxidase: A gene polymorphism, tryptophan hydroxylase gene polymorphism and antidepressant response to fluvoxamine in Japanese patients with major depressive disorder // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2002; 26(7–8): 1279–83.
118. Cusin C., Serretti A., Zanardi R., Lattuada E., Rossini D., Lilli R. et al. Influence of monoamine oxidase A and serotonin receptor 2A polymorphisms in SSRI antidepressant activity // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2002; 5(1): 27–35.
119. Tiwari A.K., Zai C.C., Sajeev G., Arenovich T., Müller D.J., Kennedy J.L. Analysis of 34 candidate genes in bupropion and placebo remission // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2013; 16(4): 771–81.
120. Arias B., Fabbri C., Gressier F., Serretti A., Mitjans M., Gastó C. et al. TPH1, MAOA, serotonin receptor 2A and 2C genes in citalopram response: possible effect in melancholic and psychotic depression // *Neuropsychobiology.* 2013; 67(1): 41–7.
121. Meltzer H.Y., Arora R.C. Genetic control of serotonin uptake in blood platelets: a twin study // *Psychiatry Res.* 1988; 24(3): 263–9.
122. Lesch K.P., Aulakh C.S., Wolozin B.L., Tolliver T.J., Hill J.L., Murphy D.L. Regional brain expression of serotonin transporter mRNA and its regulation by reuptake inhibiting antidepressants // *Brain Res. Mol. Brain Res.* 1993; 17(1–2): 31–5.
123. Heils A., Teufel A., Petri S., Stöber G., Riederer P., Bengel D. et al. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression // *J. Neurochem.* 1996; 66(6): 2621–4.
124. Singh Y.S., Altieri S.C., Gilman T.L., Michael H.M., Tomlinson I.D., Rosenthal S.J. et al. Differential serotonin transport is linked to the rh5-HTTLPR in peripheral blood cells // *Transl. Psychiatry.* 2012; 2: 77.
125. Staeker J., Leucht S., Laika B., Steimer W. Polymorphisms in serotonergic pathways influence the outcome of antidepressant therapy in psychiatric inpatients // *Genet. Test Mol. Biomarkers.* 2014; 18(1): 20–31.
126. Sahraian S., Babashams M., Reza-Soltani P., Najmabadi H., Kahrizi K., Gorgani S.H. Serotonin Transporter Polymorphism (5-HTTLPR) and Citalopram Effectiveness in Iranian Patients with Major Depressive Disorder // *Iran J. Psychiatry.* 2013; 2: 86–91.
127. Brunoni A.R., Kemp A.H., Shiozawa P., Cordeiro Q., Valiengo L.C., Goulart A.C. et al. Impact of 5-HTTLPR and BDNF polymorphisms on response to sertraline versus transcranial direct current stimulation: implications for the serotonergic system // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2013; 23(11): 1530–40.
128. Won E.S., Chang H.S., Lee H.Y., Ham B.J., Lee M.S. Association between serotonin transporter-linked polymorphic region and escitalopram antidepressant treatment response in Korean patients with major depressive disorder // *Neuropsychobiology.* 2012; 66(4): 221–9.
129. Lohoff F.W., Narasimhan S., Rickels K. Interaction between polymorphisms in serotonin transporter (SLC6A4) and serotonin receptor 2A (HTR2A) genes predict treatment response to venlafaxine XR in generalized anxiety disorder // *Pharmacogenomics J.* 2013; 13(5): 464–9.
130. Myung W., Lim S.W., Kim S., Kim H., Chung J.W., Seo M.Y. et al. Serotonin transporter genotype and function in relation to antidepressant response in Koreans // *Psychopharmacology (Berl.).* 2013; 225(2): 283–90.
131. Dreimüller N., Tadić A., Dragicevic A., Boland K., Bondy B., Lieb K. et al. The serotonin transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) affects the relation between antidepressant serum concentrations and effectiveness in major depression // *Pharmacopsychiatry.* 2012; 45(3): 108–13.
132. Lee S.H., Choi T.K., Lee E., Seok J.H., Lee S.H., Lee H.S. et al. Serotonin transporter gene polymorphism associated with short-term treatment response to venlafaxine // *Neuropsychobiology.* 2010; 62(3): 198–206
133. Higuchi H. Prediction of antidepressant response to milnacipran and fluvoxamine using pharmacogenetical methods // *Nihon. Shinkei. Seishin. Yakurigaku. Zasshi.* 2010; 30(2): 71–6.
134. Keers R., Uher R., Huezio-Diaz P., Smith R., Jaffee .S, Rietschel M. et al. Interaction between serotonin transporter gene variants and life events predicts response to antidepressants in the GENDEP project // *Pharmacogenomics J.* 2011; 11(2): 138–45.
135. Proft F., Kopf J., Olmes D., Hempel S., Schmidt B., Riederer P. et al. SLC6A2 and SLC6A4 variants interact with venlafaxine serum concentrations to influence therapy outcome // *Pharmacopsychiatry.* 2014; 47(7): 245–50.
136. Bousman C.A., Sarris J., Won E.S., Chang H.S., Singh A., Lee H.Y. et al. Escitalopram efficacy in depression: a cross-ethnicity examination of the serotonin

transporter promoter polymorphism // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2014; 34(5): 645–8.

137. *Silva H., Iturra P., Solari A., Villarroel J., Jerez S., Jiménez M. et al.* Fluoxetine response in impulsive-aggressive behavior and serotonin transporter polymorphism in personality disorder // *Psychiatr. Genet.* 2010; 20(1): 25–30.

138. *Dombrowski A.Y., Mulsant B.H., Ferrell R.E., Lotrich F.E., Rosen J.I., Wallace M. et al.* Serotonin transporter triallelic genotype and response to citalopram and risperidone in dementia with behavioral symptoms // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2010; 25(1): 37–45.

139. *Umene-Nakano W., Yoshimura R., Ueda N., Suzuki A., Ikenouchi-Sugita A., Hori H. et al.* Predictive factors for responding to sertraline treatment: views from plasma catecholamine metabolites and serotonin transporter polymorphism // *J. Psychopharmacol.* 2010; 24(12): 1764–71.

140. *Huezo-Diaz P., Uher R., Smith R., Rietschel M., Henigsberg N., Marusic A. et al.* Moderation of antidepressant response by the serotonin transporter gene // *Br. J. Psychiatry.* 2009; 195(1): 30–8.

141. *Safarinejad M.R.* Analysis of association between the 5-HTTLPR and STin2 polymorphisms in the serotonin-transporter gene and clinical response to a selective serotonin reuptake inhibitor (sertraline) in patients with premature ejaculation // *BJU Int.* 2010; 105(1): 73–8.

142. *Min W., Li T., Ma X., Li Z., Yu T., Gao D. et al.* Monoamine transporter gene polymorphisms affect susceptibility to depression and predict antidepressant response // *Psychopharmacology (Berl.)*. 2009; 205(3): 409–17.

143. *Gressier F., Bouaziz E., Verstuyft C., Hardy P., Becquemont L., Corruble E.* 5-HTTLPR modulates antidepressant efficacy in depressed women // *Psychiatr. Genet.* 2009; 19(4): 195–200.

144. *Saeki Y., Watanabe T., Ueda M., Saito A., Akiyama K., Inoue Y. et al.* Genetic and pharmacokinetic factors affecting the initial pharmacotherapeutic effect of paroxetine in Japanese patients with panic disorder // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2009; 65(7): 685–91.

145. *Ruhé H.G., Ooteman W., Booij J., Michel M.C., Moeton M., Baas F. et al.* Serotonin transporter gene promoter polymorphisms modify the association between paroxetine serotonin transporter occupancy and clinical response in major depressive disorder // *Pharmacogenet. Genomics.* 2009; 19(1): 67–76.

146. *Smits K.M., Smits L.J., Peeters F.P., Schouten J.S., Janssen R.G., Smeets H.J. et al.* The influence of 5-HTTLPR and STin2 polymorphisms in the serotonin transporter gene on treatment effect of selective serotonin reuptake inhibitors in depressive patients // *Psychiatr. Genet.* 2008; 18(4): 184–90.

147. *Lotrich F.E., Pollock B.G., Kirshner M., Ferrell R.F., Reynolds C.F.* Serotonin transporter genotype interacts with paroxetine plasma levels to influence depression treatment response in geriatric patients // *J. Psychiatry Neurosci.* 2008; 33(2): 123–30.

148. *Kronenberg S., Apter A., Brent D., Schirman S., Melhem N., Pick N. et al.* Serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) and citalopram effectiveness and

side effects in children with depression and/or anxiety disorders // *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 2007; 17(6): 741–50.

149. *Wilkie M.J., Smith G., Day R.K., Matthews K., Smith D., Blackwood D. et al.* Polymorphisms in the SLC6A4 and HTR2A genes influence treatment outcome following antidepressant therapy // *Pharmacogenomics J.* 2009; 9(1): 61–70.

150. *Kang R.H., Wong M.L., Choi M.J., Paik J.W., Lee M.S.* Association study of the serotonin transporter promoter polymorphism and mirtazapine antidepressant response in major depressive disorder // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2007; 31(6): 1317–21.

151. *Denys D., Van Nieuwerburgh F., Deforce D., Westenberg H.G.* Prediction of response to paroxetine and venlafaxine by serotonin-related genes in obsessive-compulsive disorder in a randomized, double-blind trial // *J. Clin. Psychiatry.* 2007; 68(5): 747–53.

152. *Kim H., Lim S.W., Kim S., Kim J.W., Chang Y.H., Carroll B.J. et al.* Monoamine transporter gene polymorphisms and antidepressant response in Koreans with late-life depression // *JAMA.* 2006; 296(13): 1609–18.

153. *Lee M.S., Lee H.Y., Lee H.J., Ryu S.H.* Serotonin transporter promoter gene polymorphism and long-term outcome of antidepressant treatment // *Psychiatr. Genet.* 2004; 14(2): 111–5.

154. *Arias B., Catalán R., Gastó C., Gutiérrez B., Fañanás L.* 5-HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene predicts non-remission in major depression patients treated with citalopram in a 12-week follow up study // *J Clin. Psychopharmacol.* 2003; 23(6): 563–7.

155. *Yoshida K., Ito K., Sato K., Takahashi H., Kamata M., Higuchi H. et al.* Influence of the serotonin transporter gene-linked polymorphic region on the antidepressant response to fluvoxamine in Japanese depressed patients // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry.* 2002; 26(2): 383–6.

156. *Zanardi R., Serretti A., Rossini D., Franchini L., Cusin C., Lattuada E. et al.* Factors affecting fluvoxamine antidepressant activity: influence of pindolol and 5-HTTLPR in delusional and nondelusional depression // *Biol. Psychiatry.* 2001; 50(5): 323–30.

157. *Pollock B.G., Ferrell R.E., Mulsant B.H., Mazumdar S., Miller M., Sweet R.A. et al.* Allelic variation in the serotonin transporter promoter affects onset of paroxetine treatment response in late-life depression // *Neuropsychopharmacology.* 2000; 23(5): 587–90.

158. *Poland R.E., Lesser I.M., Wan Y.J., Gertsik L., Yao J., Raffel L.J. et al.* Response to citalopram is not associated with SLC6A4 genotype in African-Americans and Caucasians with major depression // *Life Sci.* 2013; 92(20–21): 967–70.

159. *Lewis G., Mulligan J., Wiles N., Cowen P., Craddock N., Ikeda M. et al.* Polymorphism of the 5-HT transporter and response to antidepressants: randomised controlled trial // *Br. J. Psychiatry.* 2011; 198(6): 464–71.

160. *Baffa A., Hohoff C., Baune B.T., Müller-Tidow C., Tidow N., Freitag C. et al.* Norepinephrine and serotonin transporter genes: impact on treatment response in depression // *Neuropsychobiology.* 2010; 62(2): 121–31.

161. Yoshimura R., Umene-Nakano W., Suzuki A., Ueda N., Miyamoto K., Ikenouchi-Sugita A. *et al.* Rapid response to paroxetine is associated with plasma paroxetine levels at 4 but not 8 weeks of treatment, and is independent of serotonin transporter promoter polymorphism in Japanese depressed patients // *Hum. Psychopharmacol.* 2009; 24(6): 489–94.

162. Maron E., Tammiste A., Kallassalu K., Eller T., Vasar V., Nutt D.J. *et al.* Serotonin transporter promoter region polymorphisms do not influence treatment response to escitalopram in patients with major depression // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2009; 19(6): 451–6.

163. Dogan O., Yuksel N., Ergun M.A., Yilmaz A., Ilhan M.N., Karlioglu H.E. *et al.* Serotonin transporter gene polymorphisms and sertraline response in major depression patients // *Genet. Test.* 2008; 12(2): 225–31.

164. Di Bella D., Erzegovesi S., Cavallini M.C., Bellodi L. Obsessive-Compulsive Disorder, 5-HTTLPR polymorphism and treatment response // *Pharmacogenomics J.* 2002; 2(3): 176–81.

165. Hranilovic D., Stefulj J., Schwab S., Borrmann-Hassenbach M., Albus M., Jernej B. *et al.* Serotonin transporter promoter and intron 2 polymorphisms: relationship between allelic variants and gene expression // *Biol. Psychiatry.* 2004; 55(11): 1090–4.

166. Kim D.K., Lim S.W., Lee S., Sohn S.E., Kim S., Hahn C.G. *et al.* Serotonin transporter gene polymorphism and antidepressant response // *Neuroreport.* 2000; 11(1): 215–9.

167. Bozina N., Peles A.M., Sagud M., Bilusic H., Jakovljevic M. Association study of paroxetine therapeutic response with SERT gene polymorphisms in patients with major depressive disorder // *World J. Biol. Psychiatry.* 2008; 9(3): 190–7.

168. Mrazek D.A., Rush A.J., Biernacka J.M., O’Kane D.J., Cunningham J.M., Wieben E.D. *et al.* SLC6A4 variation and citalopram response // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2009; 150(3): 341–51.

169. Smits K.M., Smits L.J., Schouten J.S., Stelma F.F., Nelemans P., Prins M.H. Influence of SERTPR and STin2 in the serotonin transporter gene on the effect of selective serotonin reuptake inhibitors in depression: a systematic review // *Mol. Psychiatry.* 2004; 9(5): 433–41.

170. Kato M., Serretti A. Review and meta-analysis of antidepressant pharmacogenetic findings in major depressive disorder // *Mol. Psychiatry.* 2010; 15(5): 473–500.

171. Taylor M.J., Sen S., Bhagwagar Z. Antidepressant response and the serotonin transporter gene-linked polymorphic region // *Biol. Psychiatry.* 2010; 68(6): 536–43.

172. Porcelli S., Fabbri C., Serretti A. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with antidepressant efficacy // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2012; 22(4): 239–58.

173. Mundo E., Walker M., Cate T., Macciardi F., Kennedy J.L. The role of serotonin transporter protein gene in antidepressant-induced mania in bipolar disorder: preliminary findings // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2001; 58(6): 539–44.

174. Hahn M.K., Mazei-Robison M.S., Blakely R.D. Single nucleotide polymorphisms in the human norepinephrine transporter gene affect expression, trafficking,

antidepressant interaction, and protein kinase C regulation // *Mol. Pharmacol.* 2005; 68(2): 457–66.

175. Yoshida K., Takahashi H., Higuchi H., Kamata M., Ito K., Sato K. *et al.* Prediction of antidepressant response to milnacipran by norepinephrine transporter gene polymorphisms // *Am. J. Psychiatry.* 2004; 161(9): 1575–80.

176. Houston J.P., Zou W., Aris V., Fijal B., Chen P., Heinloth A.N. *et al.* Evaluation of genetic models for response in a randomized clinical trial of duloxetine in major depressive disorder // *Psychiatry Res.* 2012; 200(1): 63–5.

177. Miguita K., Cordeiro Q., Shavitt R.G., Miguel E.C., Vallada H. Association study between genetic monoaminergic polymorphisms and OCD response to clomipramine treatment // *Arq. Neuropsiquiatr.* 2011; 69(2B): 283–7.

178. Houston J.P., Lau K., Aris V., Liu W., Fijal B.A., Heinloth A.N. *et al.* Association of common variations in the norepinephrine transporter gene with response to olanzapine-fluoxetine combination versus continued-fluoxetine treatment in patients with treatment-resistant depression: a candidate gene analysis // *J. Clin. Psychiatry.* 2012; 73(6): 878–85.

179. Yin L., Zhang Y.Y., Zhang X., Yu T., He G., Sun X.L. TPH, SLC6A2, SLC6A3, DRD2 and DRD4 Polymorphisms and Neuroendocrine Factors Predict SSRIs Treatment Outcome in the Chinese Population with Major Depression // *Pharmacopsychiatry.* 2015; 48(3): 95–103

180. Uher R., Huezio-Diaz P., Perroud N., Smith R., Rietschel M., Mors O. *et al.* Genetic predictors of response to antidepressants in the GENDEP project // *Pharmacogenomics J.* 2009; 9(4): 225–33.

181. Haenisch B., Bönisch H. Depression and antidepressants: insights from knockout of dopamine, serotonin or noradrenaline re-uptake transporters // *Pharmacol. Ther.* 2011; 129(3): 352–68.

182. Kirchheiner J., Nickchen K., Sasse J., Bauer M., Roots I., Brockmüller J. A 40-basepair VNTR polymorphism in the dopamine transporter (DAT1) gene and the rapid response to antidepressant treatment // *Pharmacogenomics J.* 2007; 7(1): 48–55.

183. Pérez V., Gilaberte I., Faries D., Alvarez E., Artigas F. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of pindolol in combination with fluoxetine antidepressant treatment // *Lancet.* 1997; 349(9065): 1594–7.

184. Lemonde S., Turecki G., Bakish D., Du L., Hrdina P.D., Bown C.D. *et al.* Impaired repression at a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism associated with major depression and suicide // *J. Neurosci.* 2003; 23(25): 8788–99.

185. Kato M., Fukuda T., Wakeno M., Okugawa G., Takekita Y., Watanabe S. *et al.* Effect of 5-HT1A gene polymorphisms on antidepressant response in major depressive disorder // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2009; 150(1): 115–23.

186. Yu Y.W., Tsai S.J., Liou Y.J., Hong C.J., Chen T.J. Association study of two serotonin 1A receptor gene polymorphisms and fluoxetine treatment response in Chinese major depressive disorders // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2006; 16(7): 498–503.

187. Hong C.J., Chen T.J., Yu Y.W., Tsai S.J. Response to fluoxetine and serotonin 1A receptor (C-1019G) polymorphism in Taiwan Chinese major depressive disorder // *Pharmacogenomics J.* 2006; 6(1): 27–33.

188. Arias B., Catalán R., Gastó C., Gutiérrez B., Fañanás L. Evidence for a combined genetic effect of the 5-HT(1A) receptor and serotonin transporter genes in the clinical outcome of major depressive patients treated with citalopram // *J. Psychopharmacol.* 2005; 19(2): 166–72.

189. Lemonde S., Du L., Bakish D., Hrdina P., Albert P.R. Association of the C(-1019) G 5-HT1A functional promoter polymorphism with antidepressant response // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2004; 7(4): 501–6.

190. Levin G.M., Bowles T.M., Ehret M.J., Langaee T., Tan J.Y., Johnson J.A. et al. Assessment of human serotonin 1A receptor polymorphisms and SSRI responsiveness // *Mol. Diagn. Ther.* 2007; 11(3): 155–60.

191. Illi A., Setälä-Soikkeli E., Viikki M., Poutanen O., Huhtala H., Mononen N. et al. 5-HTR1A, 5-HTR2A, 5-HTR6, TPH1 and TPH2 polymorphisms and major depression // *Neuroreport.* 2009; 20(12): 1125–8.

192. Zhao X., Huang Y., Li J., Ma H., Jin Q., Wang Y. et al. Association between the 5-HT1A receptor gene polymorphism (rs6295) and antidepressants: a meta-analysis // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2012; 27(6): 314–20.

193. Suzuki Y., Sawamura K., Someya T. The effects of a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism on the clinical response to fluvoxamine in depressed patients // *Pharmacogenomics J.* 2004; 4(4): 283–6.

194. Pandey D.K., Mahesh R., Kumar A.A., Rao V.S., Arjun M., Rajkumar R. A novel 5-HT(2A) receptor antagonist exhibits antidepressant-like effects in a battery of rodent behavioural assays: approaching early-onset antidepressants // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2010; 94(3): 363–73

195. Kishi T., Yoshimura R., Kitajima T., Okochi T., Okumura T., Tsunoka T. et al. HTR2A is associated with SSRI response in major depressive disorder in a Japanese cohort // *Neuromolecular. Med.* 2010; 12(3): 237–42.

196. Horstmann S., Lucae S., Menke A., Hennings J.M., Ising M., Roeske D. et al. Polymorphisms in GRIK4, HTR2A, and FKBP5 show interactive effects in predicting remission to antidepressant treatment // *Neuropsychopharmacology.* 2010; 35(3): 727–40.

197. Viikki M., Huuhka K., Leinonen E., Illi A., Setälä-Soikkeli E., Huuhka M. et al. Interaction between two HTR2A polymorphisms and gender is associated with treatment response in MDD // *Neurosci. Lett.* 2011; 501(1): 20–4.

198. Xu Z., Zhang Z., Shi Y., Pu M., Yuan Y., Zhang X. et al. Influence and interaction of genetic polymorphisms in the serotonin system and life stress on antidepressant drug response // *J. Psychopharmacol.* 2012; 26(3): 349–59.

199. Matsumoto Y., Fabbri C., Pellegrini S., Porcelli S., Politi P., Bellino S. et al. Serotonin transporter gene: a new polymorphism may affect response to antidepressant treatments in major depressive disorder // *Mol. Diagn. Ther.* 2014; 18(5): 567–77.

200. Noro M., Antonijevic I., Forray C., Kasper S., Kocabas N.A., Lecrubier Y. et al. 5HT1A and 5HT2A receptor genes in treatment response phenotypes in major depressive disorder // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2010; 25(4): 228–31.

201. Rajewska-Rager A., Dmitrzak-Weglarz M., Kapelski P., Skibińska M., Kaczmarski F., Hauser J. Association between polymorphisms of ins/del in

the 5-HTT gene and T102C in the 5HTR2A gene and the drug response for escitalopram and nortriptyline in depressed patients // *Psychiatr. Pol.* 2008; 42(6): 903–14.

202. Kato M., Fukuda T., Wakeno M., Fukuda K., Okugawa G., Ikenaga Y. et al. Effects of the serotonin type 2A, 3A and 3B receptor and the serotonin transporter genes on paroxetine and fluvoxamine efficacy and adverse drug reactions in depressed Japanese patients // *Neuropsychobiology.* 2006; 53(4): 186–95.

203. Kishi T., Fukuo Y., Yoshimura R., Okochi T., Kitajima T., Naitoh H. et al. Pharmacogenetic study of serotonin 6 receptor gene with antidepressant response in major depressive disorder in the Japanese population // *Hum. Psychopharmacol.* 2010; 25(6): 481–6.

204. Lee S.H., Lee K.J., Lee H.J., Ham B.J., Ryu S.H., Lee M.S. Association between the 5-HT6 receptor C267T polymorphism and response to antidepressant treatment in major depressive disorder // *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2005; 59(2): 140–5.

205. Geracitano R., Federici M., Bernardi G., Mercuri N.B. On the effects of psychostimulants, antidepressants, and the antiparkinsonian drug levodopa on dopamine neurons // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2006; 1074: 320–9.

206. Saung W.T., Narasimhan S., Lohoff F.W. Lack of influence of DAT1 and DRD2 gene variants on antidepressant response in generalized anxiety disorder // *Hum. Psychopharmacol.* 2014; 29(4): 316–21.

207. Serretti A., Zanardi R., Cusin C., Rossini D., Lilli R., Lorenzi C. et al. No association between dopamine D(2) and D(4) receptor gene variants and antidepressant activity of two selective serotonin reuptake inhibitors // *Psychiatry Res.* 2001; 104(3): 195–203.

208. Benedetti F., Serretti A., Colombo C., Lilli R., Lorenzi C., Smeraldi E. Dopamine receptor D2 and D3 gene variants are not associated with the antidepressant effect of total sleep deprivation in bipolar depression // *Psychiatry Res.* 2003; 118(3): 241–7.

209. Wang Y., Liu X., Yu Y., Han Y., Wei J., Collier D. et al. The role of single nucleotide polymorphism of D2 dopamine receptor gene on major depressive disorder and response to antidepressant treatment // *Psychiatry Res.* 2012; 200(2-3): 1047–50.

210. Perlis R.H., Fijal B., Dharia S., Houston J.P. Pharmacogenetic investigation of response to duloxetine treatment in generalized anxiety disorder // *Pharmacogenomics J.* 2013; 13(3): 280–5

211. Garriock H.A., Delgado P., Kling M.A., Carpenter L.L., Burke M., Burke W.J. et al. Number of risk genotypes is a risk factor for major depressive disorder: a case control study // *Behav. Brain Funct.* 2006; 2: 24.

212. Crowley J.J., Lipsky R.H., Lucki I., Berrettini W.H. Variation in the genes encoding vesicular monoamine transporter 2 and beta-1 adrenergic receptor and antidepressant treatment outcome // *Psychiatr. Genet.* 2008; 18(5): 248–51.

213. Zill P., Baghai T.C., Engel R., Zwanzger P., Schüle C., Minov C. et al. Beta-1-adrenergic receptor gene in major depression: influence on antidepressant treatment response // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2003; 120(1): 85–9.

214. Wakeno M., Kato M., Okugawa G., Fukuda T., Hosoi Y., Takekita Y. et al. The alpha 2A-adrenergic receptor gene polymorphism modifies antidepressant responses to milnacipran // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2008; 28(5): 518–24.

215. Liu Q.R., Walther D., Drgon T., Polesskaya O., Lesnick T.G., Strain K.J. et al. Human brain derived neurotrophic factor (BDNF) genes, splicing patterns, and assessments of associations with substance abuse and Parkinson's Disease // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2005; 134(1): 93–103.

216. Cattaneo A., Gennarelli M., Uher R., Breen G., Farmer A., Aitchison K.J. et al. Candidate genes expression profile associated with antidepressants response in the GENDEP study: differentiating between baseline 'predictors' and longitudinal 'targets' // *Neuropsychopharmacology.* 2013; 38(3): 377–85.

217. Liu Y.Q., Su G.B., Duan C.H., Wang J.H., Liu H.M., Feng N. et al. Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms are associated with coronary artery disease-related depression and antidepressant response // *Mol. Med. Rep.* 2014; 10(6): 3247–53.

218. Mandelli L., Emiliani R., Porcelli S., Fabbri C., Albani D., Serretti A. Genes involved in neuroplasticity and stressful life events act on the short-term response to antidepressant treatment: a complex interplay between genetics and environment // *Hum. Psychopharmacol.* 2014; 29(4): 388–91

219. El-Hage W., Vourc'h P., Gaillard P., Léger J., Belzung C., Ibarguen-Vargas Y. et al. The BDNF Val(66)Met polymorphism is associated with escitalopram response in depressed patients // *Psychopharmacology (Berl.)*. 2015; 232(3): 575–81.

220. Murphy G.M. Jr., Sarginson J.E., Ryan H.S., O'Hara R., Schatzberg A.F., Lazzeroni L.C. BDNF and CREB1 genetic variants interact to affect antidepressant treatment outcomes in geriatric depression // *Pharmacogenet. Genomics.* 2013; 23(6): 301–13.

221. Su N., Zhang L., Fei F., Hu H., Wang K., Hui H. et al. The brain-derived neurotrophic factor is associated with alcohol dependence-related depression and antidepressant response // *Brain Res.* 2011; 1415: 119–26.

222. Kocabas N.A., Antonijevic I., Faghel C., Forray C., Kasper S., Lecrubier Y. et al. Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms: influence on treatment response phenotypes of major depressive disorder // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2011; 26(1): 1–10.

223. Chi M.H., Chang H.H., Lee S.Y., Lee I.H., Gean P.W., Yang Y.K. et al. Brain derived neurotrophic factor gene polymorphism (Val66Met) and short-term antidepressant response in major depressive disorder // *J. Affect. Disord.* 2010; 126(3): 430–5.

224. Illi A., Viikki M., Poutanen O., Setälä-Soikkeli E., Nuolivirta T., Kampman O. et al. No support for a role for BDNF gene polymorphisms rs11030101 and rs61888800 in major depressive disorder or antidepressant response in patients of Finnish origin // *Psychiatr. Genet.* 2013; 23(1): 33–5.

225. Musil R., Zill P., Seemüller F., Bondy B., Obermeier M., Spellmann I. et al. No influence of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) polymorphisms on treatment response in a naturalistic sample of patients with major depression // *Eur. Arch. Psychiatry. Clin. Neurosci.* 2013; 263(5): 405–12.

226. Real E., Gratacòs M., Soria V., Escaramís G., Alonso P., Segalàs C. et al. A brain-derived neurotrophic factor haplotype is associated with therapeutic response in obsessive-compulsive disorder // *Biol. Psychiatry.* 2009; 66(7): 674–80.

227. Yoshida K., Higuchi H., Kamata M., Takahashi H., Inoue K., Suzuki T. et al. The G196A polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene and the antidepressant effect of milnacipran and fluvoxamine // *J. Psychopharmacol.* 2007; 21(6): 650–6.

228. Gratacòs M., Soria V., Urretavizcaya M., González J.R., Crespo J.M., Bayés M. et al. A brain-derived neurotrophic factor (BDNF) haplotype is associated with antidepressant treatment outcome in mood disorders // *Pharmacogenomics J.* 2008; 8(2): 101–12.

229. Katsuki A., Yoshimura R., Kishi T., Hori H., Umene-Nakano W., Ikenouchi-Sugita A. et al. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), BDNF gene Val66Met polymorphism, or plasma catecholamine metabolites, and response to mirtazapine in Japanese patients with major depressive disorder (MDD) // *CNS Spectr.* 2012; 17(3): 155–63.

230. Pae C.U., Chiesa A., Porcelli S., Han C., Patkar A.A., Lee S.J. et al. Influence of BDNF variants on diagnosis and response to treatment in patients with major depression, bipolar disorder and schizophrenia // *Neuropsychobiology.* 2012; 65(1): 1–11.

231. Domschke K., Lawford B., Laje G., Berger K., Young R., Morris P. et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene: no major impact on antidepressant treatment response // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2010; 13(1): 93–101.

232. Kang R.H., Chang H.S., Wong M.L., Choi M.J., Park J.Y., Lee H.Y. et al. Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms and mirtazapine responses in Koreans with major depression // *J. Psychopharmacol.* 2010; 24(12): 1755–63.

233. Rajewska-Rager A., Skibińska M., Szczepankiewicz A., Kapelski P., Dmitrzak-Węglarz M., Leszczyńska-Rodziewicz A. et al. Association between polymorphisms of Val66Met in the BDNF gene and the response to escitalopram and nortriptyline treatment in the light of the neurodevelopmental hypothesis of depression // *Psychiatr. Pol.* 2008; 42(6): 915–23.

234. Narasimhan S., Aquino T.D., Hodge R., Rickels K., Lohoff F.W. Association analysis between the Val66Met polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene and treatment response to venlafaxine XR in generalized anxiety disorder // *Neurosci. Lett.* 2011; 503(3): 200–2.

235. Drago A., Crisafulli C., Sidoti A., Serretti A. The molecular interaction between the glutamatergic, noradrenergic, dopaminergic and serotonergic systems informs a detailed genetic perspective on depressive phenotypes // *Prog. Neurobiol.* 2011; 94(4): 418–60.

236. Skolnick P., Popik P., Trullas R. Glutamate-based antidepressants: 20 years on // *Trends Pharmacol. Sci.* 2009; 30(11): 563–9.

237. Paddock S., Laje G., Charney D., Rush A.J., Wilson A.F., Sorant A.J. et al. Association of GRIK4 with outcome of antidepressant treatment in the STAR*D cohort // *Am. J. Psychiatry.* 2007; 164(8): 1181–8.

238. Laje G., Perlis R.H., Rush A.J., McMahon F.J. Pharmacogenetics studies in STAR*D: strengths, limitations, and results // *Psychiatr. Serv.* 2009; 60(11): 1446–57.

239. Serretti A., Chiesa A., Crisafulli C., Massat I., Linotte S., Calati R. *et al.* Failure to replicate influence of GRIK4 and GNB3 polymorphisms on treatment outcome in major depression // *Neuropsychobiology*. 2012; 65(2): 70–5.
240. Pu M., Zhang Z., Xu Z., Shi Y., Geng L., Yuan Y. *et al.* Influence of genetic polymorphisms in the glutamatergic and GABAergic systems and their interactions with environmental stressors on antidepressant response // *Pharmacogenomics*. 2013; 14(3): 277–88.
241. Kawaguchi D.M., Glatt S.J. GRIK4 polymorphism and its association with antidepressant response in depressed patients: a meta-analysis // *Pharmacogenomics*. 2014; 15(11): 1451–9.
242. Fabbri C., Drago A., Serretti A. Early antidepressant efficacy modulation by glutamatergic gene variants in the STAR*D // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2013; 23(7): 612–21.
243. Chiesa A., Crisafulli C., Porcelli S., Han C., Patkar A.A., Lee S.J. *et al.* Influence of GRIA1, GRIA2 and GRIA4 polymorphisms on diagnosis and response to treatment in patients with major depressive disorder // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2012; 262(4): 305–11.
244. Mitchell A.J. High medication discontinuation rates in psychiatry: how often is it understandable? // *J. Clin. Psychopharmacology*. 2006; 26: 109–112.
245. Clark S.L., Adkins D.E., Aberg K., Hettema J.M., McClay J.L., Souza R.P. *et al.* Pharmacogenomic study of side-effects for antidepressant treatment options in STAR*D // *Psychol. Med.* 2012; 42(6): 1151–62.
246. Goldberg J.F., Truman C.J. Antidepressant-induced mania: an overview of current controversies // *Bipolar Disord.* 2003; 5(6): 407–20.
247. Rudorfer M.V., Potter W.Z. Metabolism of tricyclic antidepressants // *Cell Mol. Neurobiol.* 1999; 19(3): 373–409.
248. Zhou S.F., Liu J.P., Chowbay B. Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact // *Drug Metab. Rev.* 2009; 41(2): 89–295.
249. Müller D.J., Kekin I., Kao A.C., Brandl E.J. Towards the implementation of CYP2D6 and CYP2C19 genotypes in clinical practice: update and report from a pharmacogenetic service clinic // *Int. Rev. Psychiatry*. 2013; 25(5): 554–71.
250. Parker G., Rowe M., Mehta F., Kumar S. Will a new genotyping test help the clinician predict response to antidepressant drugs? // *Australas. Psychiatry*. 2010; 18(5): 413–6.
251. Lobello K.W., Preskorn S.H., Guico-Pabia C.J., Jiang Q., Paul J., Nichols A.I. *et al.* Cytochrome P450 2D6 phenotype predicts antidepressant efficacy of venlafaxine: a secondary analysis of 4 studies in major depressive disorder // *J. Clin. Psychiatry*. 2010; 71(11): 1482–7.
252. Karlsson L., Green H., Zackrisson A.L., Bengtsson F., Jakobsen Falk I., Carlsson B. *et al.* ABCB1 gene polymorphisms are associated with fatal intoxications involving venlafaxine but not citalopram // *Int. J. Legal Med.* 2013; 127(3): 579–86.
253. Roberts R.L., Joyce P.R., Mulder R.T., Begg E.J., Kennedy M.A. A common P-glycoprotein polymorphism is associated with nortriptyline-induced postural hypotension in patients treated for major depression // *Pharmacogenomics J.* 2002; 2(3): 191–6.
254. Noordam R., Aarts N., Hofman A., van Schaik R.H., Stricker B.H., Visser L.E. Association between genetic variation in the ABCB1 gene and switching, discontinuation, and dosage of antidepressant therapy: results from the Rotterdam Study // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2013; 33(4): 546–50.
255. De Luca V., Mundo E., Trakalo J., Wong G.W., Kennedy J.L. Investigation of polymorphism in the MDR1 gene and antidepressant-induced mania // *Pharmacogenomics J.* 2003; 3(5): 297–9.
256. Viktorin A., Lichtenstein P., Thase M.E., Larsson H., Lundholm C., Magnusson P.K. *et al.* The risk of switch to mania in patients with bipolar disorder during treatment with an antidepressant alone and in combination with a mood stabilizer // *Am. J. Psychiatry*. 2014; 171(10): 1067–73.
257. Manwani S.G., Pardo T.B., Albanese M.J., Zablotzky B., Goodwin F.K., Ghahemi S.N. Substance use disorder and other predictors of antidepressant-induced mania: a retrospective chart review // *J. Clin. Psychiatry*. 2006; 67(9): 1341–5.
258. Altshuler L.L., Suppes T., Black D.O., Nolen W.A., Leverich G., Keck P.E. Jr. *et al.* Lower switch rate in depressed patients with bipolar II than bipolar I disorder treated adjunctively with second-generation antidepressants // *Am. J. Psychiatry*. 2006; 163(2): 313–5.
259. Frye M.A., Helleman G., McElroy S.L., Altshuler L.L., Black D.O., Keck P.E. Jr. *et al.* Correlates of treatment-emergent mania associated with antidepressant treatment in bipolar depression // *Am. J. Psychiatry*. 2009; 166(2):164–72.
260. Lieberman D.Z., Kolodner G., Massey S.H., Williams K.P. Antidepressant-induced mania with concomitant mood stabilizer in patients with comorbid substance abuse and bipolar disorder // *J. Addict. Dis.* 2009; 28(4): 348–55.
261. Salvi V., Fagiolini A., Swartz H.A., Maina G., Frank E. The use of antidepressants in bipolar disorder // *J. Clin. Psychiatry*. 2008; 69(8): 1307–18.
262. Masoliver E., Menoyo A., Pérez V., Volpini V., Rio E.D., Pérez J. *et al.* Serotonin transporter linked promoter (polymorphism) in the serotonin transporter gene may be associated with antidepressant-induced mania in bipolar disorder // *Psychiatr. Genet.* 2006; 16(1): 25–9.
263. Serretti A., Artioli P., Zanardi R., Lorenzi C., Rossini D., Cusin C. *et al.* Genetic features of antidepressant induced mania and hypo-mania in bipolar disorder // *Psychopharmacology (Berl.)*. 2004; 174(4): 504–11
264. Rouseva A., Henry C., van den Bulke D., Fournier G., Laplanche J.L., Leboyer M. *et al.* Antidepressant-induced mania, rapid cycling and the serotonin transporter gene polymorphism // *Pharmacogenomics J.* 2003; 3(2): 101–4.
265. Ferreira A.A., Neves F.S., da Rocha F.F., Silva G.S., Romano-Silva M.A., Miranda D.M. *et al.* The role of 5-HTTLPR polymorphism in antidepressant-associated mania in bipolar disorder // *J. Affect. Disord.* 2009; 112(1–3): 267–72.
266. Baumer F.M., Howe M., Gallelli K., Simeonova D.I., Hallmayer J., Chang K.D. A pilot study of antidepressant-induced mania in pediatric bipolar disorder: Character-

istics, risk factors, and the serotonin transporter gene // *Biol. Psychiatry*. 2006; 60(9): 1005–12.

267. *Biernacka J.M., McElroy S.L., Crow S., Sharp A., Benitez J., Veldic M. et al.* Pharmacogenomics of antidepressant-induced mania: a review and meta-analysis of the serotonin transporter gene (5HTTLPR) association // *J. Affect. Disord.* 2012; 136(1–2): 21–9.

268. *Daray F.M., Thommi S.B., Ghaemi S.N.* The pharmacogenetics of antidepressant-induced mania: a systematic review and meta-analysis // *Bipolar Disord.* 2010; 12(7): 702–6.

269. *Frye M.A., McElroy S.L., Prieto M.L., Harper K.L., Walker D.L., Kung S. et al.* Clinical risk factors and serotonin transporter gene variants associated with antidepressant-induced mania // *J. Clin. Psychiatry*. 2015; 76(2): 174–80

270. *Zai G., Mundo E., Strauss J., Wong G.W., Kennedy J.L.* Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene not associated with antidepressant-induced mania // *Bipolar Disord.* 2007; 9(5): 521–5.

271. *De Aguiar Ferreira A., Neves F.S., Pimenta G.J., Mello M.P., Miranda D.M., Romano-Silva M.A. et al.* The role of genetic variation of BDNF gene in antidepressant-induced mania in bipolar disorder // *Psychiatry Res.* 2010; 180(1): 54–6.

272. *Perlis R.H., Mischoulon D., Smoller J.W., Wan Y.J., Lamon-Fava S., Lin K.M. et al.* Serotonin transporter polymorphisms and adverse effects with fluoxetine treatment // *Biol. Psychiatry*. 2003; 54(9): 879–83.

273. *Hu X.Z., Rush A.J., Charney D., Wilson A.F., Sorant A.J., Papanicolaou G.J. et al.* Association between a functional serotonin transporter promoter polymorphism and citalopram treatment in adult outpatients with major depression // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2007; 64(7): 783–92.

274. *Popp J., Leucht S., Heres S., Steimer W.* Serotonin transporter polymorphisms and side effects in antidepressant therapy — a pilot study // *Pharmacogenomics*. 2006; 7(2): 159–66.

275. *Adkins D.E., Clark S.L., Aberg K., Hettema J.M., Bukszár J., McClay J.L. et al.* Genome-wide pharmacogenomic study of citalopram-induced side effects in STAR*D // *Transl. Psychiatry*. 2012; 2: 129.

276. *Kurose K., Hiratsuka K., Ishiwata K., Nishikawa J., Nonen S., Azuma J. et al.* Genome-wide association study of SSRI/SNRI-induced sexual dysfunction in a Japanese cohort with major depression // *Psychiatry Res.* 2012; 198(3): 424–9.

277. *Kato M., Okugawa G., Wakeno M., Takekita Y., Nonen S., Tetsuo S. et al.* Effect of basic fibroblast growth factor (FGF2) gene polymorphisms on SSRIs treatment response and side effects // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2009; 19(10): 718–25.

278. *Secher A., Bukh J., Bock C., Koefoed P., Rasmussen H.B., Werge T. et al.* Antidepressive-drug-induced bodyweight gain is associated with polymorphisms in genes coding for COMT and TPH1 // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2009; 24(4): 199–203.

279. *Perlis R.H., Laje G., Smoller J.W., Fava M., Rush A.J., McMahon F.J.* Genetic and clinical predictors of sexual dysfunction in citalopram-treated depressed patients // *Neuropsychopharmacology*. 2009; 34(7): 1819–28.

280. *Tanaka M., Kobayashi D., Murakami Y., Ozaki N., Suzuki T., Iwata N. et al.* Genetic polymorphisms in the 5-hydroxytryptamine type 3B receptor gene and paroxetine-induced nausea // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2008; 11(2): 261–7.

281. *Sugai T., Suzuki Y., Sawamura K., Fukui N., Inoue Y., Someya T.* The effect of 5-hydroxytryptamine 3A and 3B receptor genes on nausea induced by paroxetine // *Pharmacogenomics J.* 2006; 6(5): 351–6.

282. *Takahashi H., Yoshida K., Ito K., Sato K., Kamata M., Higuchi H. et al.* No association between the serotonergic polymorphisms and incidence of nausea induced by fluvoxamine treatment // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2002; 12(5): 477–81.

283. *Yoshida K., Naito S., Takahashi H., Sato K., Ito K., Kamata M. et al.* Monoamine oxidase A gene polymorphism, 5-HT 2A receptor gene polymorphism and incidence of nausea induced by fluvoxamine // *Neuropsychobiology*. 2003; 48(1): 10–3.

284. *Suzuki Y., Sawamura K., Someya T.* Polymorphisms in the 5-hydroxytryptamine 2A receptor and CytochromeP4502D6 genes synergistically predict fluvoxamine-induced side effects in Japanese depressed patients // *Neuropsychopharmacology*. 2006; 31(4): 825–31.

285. *De Leon J., Susce M.T., Murray-Carmichael E.* The AmpliChip CYP450 genotyping test: Integrating a new clinical tool // *Mol. Diagn. Ther.* 2006; 10(3): 135–51.

286. *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 // *Discov. Med.* 2013; 16(89): 219–27.

287. *Hall-Flavin D.K., Winner J.G., Allen J.D., Carhart J.M., Proctor B., Snyder K.A. et al.* Utility of integrated pharmacogenomic testing to support the treatment of major depressive disorder in a psychiatric outpatient setting // *Pharmacogenet. Genomics*. 2013; 23(10): 535–48.

288. *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 J.* 2015. doi: 10.1038/tpj.2014.85.

289. U.S. FDA Drug Regulations .<http://www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/ucm083378.htm>

290. *Wilkie M.J., Smith D., Reid I.C., Day R.K., Matthews K., Wolf C.R. et al.* A splice site polymorphism in the G-protein beta subunit influences antidepressant efficacy in depression // *Pharmacogenet. Genomics*. 2007; 17(3): 207–15.

291. *Okumura T., Kishi T., Okochi T., Ikeda M., Kitajima T., Yamanouchi Y. et al.* Genetic association analysis of functional polymorphisms in neuronal nitric oxide synthase 1 gene (NOS1) and mood disorders and fluvoxamine response in major depressive disorder in the Japanese population // *Neuropsychobiology*. 2010; 61(2): 57–63.

292. *Ventura-Juncá R., Symon A., López P., Fiedler J.L., Rojas G., Heskia C. et al.* Relationship of cortisol levels and genetic polymorphisms to antidepressant response to

placebo and fluoxetine in patients with major depressive disorder: a prospective study // BMC Psychiatry. 2014; 14: 220.

293. Takahashi H., Yoshida K., Higuchi H., Kamata M., Inoue K., Suzuki T. et al. Bcl1 polymorphism of the glucocorticoid receptor gene and treatment response to milnacipran and fluvoxamine in Japanese patients with depression // Neuropsychobiology. 2014; 70(3): 173–80.

294. Flandreau E.I., Bourke C.H., Ressler K.J., Vale W.W., Nemeroff C.B., Owens M.J. Escitalopram alters gene expression and HPA axis reactivity in rats following chronic overexpression of corticotropin-releasing factor from the central amygdala // Psychoneuroendocrinology. 2013; 38(8): 1349–61.

295. Savel'eva M.I., Sychev D.A., Kazakov R.E., Ignat'ev I.V., Tishenova A., Gasanov N.A. et al. Importance of genetic polymorphism of cytochrome P450 isoenzymes for the choice and regimes of antidepressant and antipsychotic dosing on an individual basis // Klin. Med. (Mosk). 2008; 86(11): 22–8.

5.1. Введение

В настоящее время к лекарственным средствам нормотимического действия относятся различные психотропные препараты, общим свойством которых является способность нивелировать циркулярные расстройства аффективной сферы. Нормотимики имеют широкую область терапевтического применения: в число показаний входят не только расстройства настроения, но и другие психические расстройства, в структуре которых значительное место занимают нарушения аффективного спектра. Следует отметить, что основным показанием для назначения нормотимиков является терапия биполярного аффективного расстройства [1, 2]. Биполярное аффективное расстройство (БАР) является хроническим многофакториальным психическим расстройством, характеризующимся рецидивирующими сменами маниакальных и/или депрессивных эпизодов, чередующихся с эутимическими интервалами частичного или полного восстановления [3]. БАР является социально значимым психическим расстройством в связи с его высокой распространённостью в мире до 5% [4], инвалидизацией [5], а также высокой смертностью в связи с риском суицидального поведения [6]. Таким образом, адекватная терапия позволит добиться длительной ремиссии и, соответственно, благоприятного прогноза.

В настоящее время в терапии БАР актуальной остаётся проблема недостаточной эффективности лекарственных средств с нормотимическим эффектом и их побочных явлений, высокого риска развития рецидивов маниакального и/или депрессивного эпизодов. Вероятность повторного возникновения выраженных аффективных нарушений в течении данного расстройства в течение 5 лет с начала терапии составляет 73% [7]. Несмотря на адекватную терапию, выявляются значительные индивидуальные различия терапевтического эффекта — от нормальной и повышенной чувствительности до полной резистентности к одному и тому же препарату. Исследование, проведённое в условиях клинической практики, продемонстрировало низкую распространённость лекарственного ответа на нормотимики: при терапии литием — 30% случаев, вальпроатами — 13%, ламотриджином — 11% и оланзапином — 25% [8]. Кроме того, в реальных условиях отсутствуют чёткие предикторы индивидуальной реакции на психофармакотерапию, в том числе и на терапию нормотимиками. В связи с этим существует явная необходимость разработки персонализированных терапевтических стратегий, учитывающих индивидуальные особенности пациента. Фармакогенетический подход направлен на идентификацию ключевых генетических биомаркеров и является мощным инструментом развития персонализированной медицины.

5.2. Фармакогенетика лития

Препараты солей лития занимают уникальное место среди психотропных препаратов. С 1949 года и до настоящего времени литий остаётся «золотым стандартом» терапии и профилактики маниакальных и/или депрессивных эпизодов при БАР. Литий имеет уникальный терапевтический профиль в лечении

аффективных расстройств и профилактике суицидальных попыток, но при этом многочисленные данные свидетельствуют о различной эффективности катионов этого металла в клинической практике: от полного купирования маниакального и/или депрессивного эпизодов до отсутствия какого-либо влияния [9–11]. Термин «полный респондент» был введен Полом Грофом в 1999 году для описания пациентов, у которых монотерапия литием может полностью купировать дальнейшие рецидивы аффективных эпизодов на протяжении 10 и более лет. По некоторым данным, полные респонденты составляют лишь треть пациентов, принимающих литий [12]. Большинство пациентов относятся к «частичным респондерам». В тех случаях, когда препарат не влияет на течение болезни, пациентов относят к группе «нон-респондеров».

Клинические предикторы профилактической эффективности лития составляют менее 50%, что может свидетельствовать о существенной роли генетических факторов в индивидуальном лекарственном ответе [13, 14]. Так, было показано, что респондеры с большей вероятностью имеют родственников, страдающих БАР [15]. Кроме того, некоторые исследования выявили сходство лекарственного ответа на долгосрочное лечение литием среди родственников [16]. В свою очередь, в семьях пациентов, резистентных к терапии литием, имеет место высокая частота заболеваемости шизофренией [17].

Побочные эффекты при терапии литием хорошо известны и, в большинстве случаев, зависят от уровня концентрации препарата в плазме. Литий имеет низкий терапевтический индекс. Сывороточные уровни, менее чем в два раза превышающие терапевтические, могут приводить к серьезным токсическим поражениям ЦНС, которые потенциально могут быть смертельны. К таким последствиям может привести обезвоживание организма пациента. До 75% пациентов, принимающих литий, испытывают негативные влияния, но большинство из них незначительны (металлический привкус во рту, полиурия, полидипсии, набор веса, отечность, проблемы с концентрацией внимания, седативный эффект) и могут быть нивелированы путём коррекции дозировки и режима приема. Одним из частых побочных эффектов лития является тремор, возникающий у 65% больных. Кроме того, тремор может быть признаком интоксикации наряду с диареей, тошнотой, нарушением зрения [18]. Данные нежелательные эффекты терапии литием могут усиливаться при проведении комбинированной терапии, например: одновременный приём с типичными антипсихотическими препаратами [19], с карбамазепином [20], или у пациентов с сопутствующими неврологическими заболеваниями [21]. Таким образом, поиск молекулярно-генетических предикторов безопасности и эффективности лекарственной терапии литием на сегодняшний день является актуальной областью исследования (табл. 29).

Литий и фосфоинозитидная система

Выбор генов-кандидатов фармакогенетических исследований, сфокусированных на литии, затруднителен в связи с неясностью точных механизмов действия данного лекарственного препарата [22]. Различные модели аффективных расстройств, проводимые на животных, продемонстрировали повышенную активность фосфоинозитидной системы в мании [23, 24]. Более того, данные магнитно-резонансной спектроскопии подтверждают версию участия фосфоинозитидной системы в патогенезе БАР: показаны изменения в концентрации

миоинозита, предшественника фосфатидилинозитол-бисфосфата (ФИФ2), в различных областях головного мозга. Также было отмечено, что данные нарушения проявляются у пациентов с БАР, находящихся на высоте маниакального или депрессивного полюса, и отсутствуют у пациентов в эутимической фазе [24]. Специфическое ингибирующее влияние на цикл фосфатидилинозитола считается одним из самых важных механизмов лечебного действия лития. Препарат в терапевтических концентрациях блокирует активность таких ферментов, как инозитол-монофосфатазы и инозитол-полифосфатазы, в результате чего ограничивается переработка и синтез *de novo* инозитола, а также истощаются запасы фосфатидилинозитол-бисфосфата (ФИФ2), который более не способен стимулировать образование адекватного количества «вторичных мессенджеров» или изменять электрическую активность [26, 27]. Таким образом, в соответствии с гипотезой истощения нейрональных запасов инозитола солями лития многочисленные фармакогенетические исследования обратились к поиску генов-кандидатов элементов фосфоинозитидной системы головного мозга, в особенности моно- и полифосфатаз.

Ген *IMPA2*, кодирующий фермент инозитол-монофосфатазу-2, расположен в хромосоме 18p11.2, на которой, как предполагается, имеется локус, ответственный за восприимчивость к заболеваемости БАР [28–30]. Генетические вариации *IMPA2* продемонстрировали своё влияние на эффективность терапии литием в исследованиях при сравнении групп пациентов с «хорошим» и «плохим» лекарственным ответом [31]. Полиморфизмы гена другого изофермента — инозитол-монофосфатазы-1 (*IMPA1*) — не продемонстрировали ассоциацию как с ответом на лечение, так и с предрасположенностью к возникновению БАР [29, 32].

Фармакогенетические поиски затронули ген фермента инозитол-полифосфат-1-фосфатазы (*INPP1*) на предмет ассоциации с лекарственным ответом на терапию литием. Полиморфизм C973A, как было показано, в значительной степени связан с благоприятным ответом на терапию солями лития среди небольшой группы норвежских пациентов, страдающих БАР. Как сообщается в том же исследовании, данная связь не была прослежена в израильской когорте [33]. Дальнейшее изучение не реплицировало данные результаты [34]. Представляет интерес тот факт, что генетическая изменчивость в гене инозитол-полифосфат-1-фосфатазы (*INPP1*), наравне с генами инозитол-монофосфатазы-2 (*IMPA2*) и киназы-гликогенсинтетазы-3-β (*GSK3β*), связана с более высоким риском появления суицидального поведения при БАР [35].

Гамма-1 фосфолипаза C — ещё один фермент фосфоинозитидной системы, кодирующийся геном *PLCG1* и предположительно связанный с эффективностью терапии литием. Исследование, проведённое G. Turecki et al. (1998), показало, что пациенты с хорошим лекарственным ответом на профилактическое лечение солями лития имели более высокую частоту специфического динуклеотидного аллельного повтора в области гена *PLCG1* [36]. Вместе с тем, данные результаты не были подтверждены в других исследованиях [37, 38].

Диацилглицерол-киназы ETA (*DGKH*) является одним из ключевых ферментов цикла фосфатидилинозитола, ответственным за переработку мессенджера диацилглицерола (DAG). Ассоциацию генетической изменчивости гена *DGKH* с риском развития БАР продемонстрировало достаточное количество исследований, в том числе и GWAS [39–41], что указывает на возможность участия *DGKH*

Таблица 29
**Фармакогенетические маркёры эффективности
и безопасности применения лития**

Ген	Полиморфизмы	Диагноз	Срок наблюдения	Число пациентов	
Гены факторов фосфоинозитидной системы					
<i>IMPA2</i>	rs3786282, 599+99G>A	Биполярное расстройство (DSM-IV)	до 7–8 лет	77	
<i>IMPA1</i>	9 полиморфизмов	Биполярное расстройство (DSM-IV)	НД	44	
<i>INPP1</i>	A682G, G153T, G348A, C973A	Биполярное расстройство (DSM-IV)	НД	9	
<i>INPP1</i>	C973A	Биполярное расстройство 1 типа (DSM-IV)	2 года	134	
<i>PLCG1</i>	Динуклеотидные аллельные повторы	Биполярное расстройство (DSM-IV)	14,4±6,8 лет	136	
<i>PLCG1</i>	Динуклеотидные аллельные повторы	Биполярное расстройство (DSM-IV)	НД	61	
<i>PLCG1</i>	3 полиморфизма	Биполярное расстройство (DSM-IV)	14,4±9 лет	133	
<i>DGKH</i>	rs9315885, rs1012053, rs1170191	Биполярное расстройство 1 типа (DSM-IV)	НД	197	
<i>DGKH</i>	rs9315885 rs1012053, rs1170191	Биполярное расстройство (DSM-IV)	НД	199	
Гены факторов нейротрансмиттерных систем (рецепторы, белки-переносчики, нейромедиаторы)					
<i>5-HTR2A</i> , <i>5-HTR2C</i> , <i>5-HTR1A</i>	T102C и C-1420 T гена <i>5-HTR2A</i> Cys23Ser гена <i>5-HTR2C</i>	Биполярное расстройство, большая деперессия (DSM-IV)	52 месяца	124	
<i>5-HTR2A</i> , <i>5-HTR2C</i>	T102C гена <i>5-HTR2A</i> G68C (Cys23Ser) гена <i>5-HTR2C</i>	Биполярное расстройство (DSM-IV)	5 лет	92	
<i>5-HTR2A</i>	MspI	Биполярное расстройство 1 и 2 типа, шизоаффективное расстройство (DSM-IV)	1 год	155	
<i>SLC6A4</i>	5-HTTLPR	Биполярное расстройство (DSM-IV)	Не менее 3-х лет	83	
<i>SLC6A4</i>	5-HTTLPR	Биполярное расстройство (DSM-IV)	НД	67	
<i>SLC6A4</i>	5-HTTLPR	Большая депрессия (DSM-IV)	НД	50	

Этническая принадлежность	Результат	Автор	Ссылка
Европеоиды	Нет ассоциации с лекарственным ответом	Dimitrova A. et al., 2004	31
Норвежцы	Нет ассоциации с лекарственным ответом	Sjoholt G. et al., 2003	29
Норвежцы	C973A ассоциирован с лучшим ответом	Steen V.M. et al., 1998	33
Бразильцы	Нет ассоциации с лекарственным ответом	Michelon L. et al., 2006	34
Европеоиды	Ассоциация с хорошим лекарственным ответом на литий	Turecki G. et al., 1998	36
Норвежцы	Нет ассоциации с лекарственным ответом	Lovlie R. et al., 2001	37
Европейцы	Нет ассоциации с лекарственным ответом	Ftouhi-Paquin N. et al., 2001	38
Сардинцы	Нет ассоциации с лекарственным ответом	Squassina A. et al., 2009	42
Сардинцы	Нет ассоциации с лекарственным ответом	Manchia M. et al., 2009	43
Европеоиды	Полиморфизмы генов <i>5-HTR2A</i> , <i>5-HTR2C</i> не ассоциированы с эффективностью лития	Serretti A. et al., 2000	44
Европеоиды	Негативные результаты	Dmitrzak-Wéglarz M., 2005	45
Сардинцы	Негативные результаты	Manchia M. et al., 2009	48
Европеоиды	Ассоциация 5-HTTLPR*L/*S с хорошим лекарственным ответом	Serretti A. et al., 2004	49
Европеоиды	Генотип 5-HTTLPR*SS и носительство аллеля 5-HTTLPR*S ассоциированы с низкой эффективностью	Rybakowski J.K. et al., 2005	50
Европеоиды	Носительство S-аллеля 5-HTTLPR ассоциировано с лучшим ответом на терапию	Stamm T.J. et al., 2008	51

Ген	Полиморфизмы	Диагноз	Срок наблюдения	Число пациентов	
<i>SLC6A4</i>	5-HTTLPR	Биполярное расстройство 1 типа (DSM-IV)	2 года	134	
<i>SLC6A4</i>	5-HTTLPR	Биполярное расстройство 1 и 2 типа, шизоаффективное расстройство (DSM-IV)	1 год	155	
<i>SLC6A4, BDNF</i>	5-HTTLPR гена <i>SLC6A4</i> , Val66Met гена <i>BDNF</i>	Биполярное расстройство (DSM-IV)	НД	111	
<i>DRD1</i>	rs4532 (-48A/G)	Биполярное расстройство (DSM-IV)	НД	92	
<i>DRD1, DRD2, DRD3, DAT1</i>	800 T/C, -48A/G, 1403 T/C NcoI, TaqIA MscI VNTR	Биполярное расстройство, шизоаффективное расстройство (DSM-IV)	1 год	155	
<i>DRD3</i>	НД	Биполярное расстройство, большая депрессия (DSM-IV)	49 месяцев	55	
<i>DRD2</i>	Ser311/Cys311, VNTR	Биполярное расстройство, большая депрессия (DSM-IV)	53 месяца	125	
<i>DRD4</i>	7 полиморфизмов				
<i>COMT</i>	G158A	Биполярное расстройство, большая депрессия (DSM-IV)	60 месяцев	201	
<i>MAO-A</i>	30-bp repeat				
<i>MAO-A</i>	НД	Биполярное расстройство (DSM-IV)	НД	138	
<i>GRIN2B</i>	-200 G/T, 366 C/G rs890 G/T	Биполярное расстройство (DSM-IV)	5 лет	105	
<i>FYN</i>	rs706895, rs3730353, rs6916861	Биполярное расстройство (DSM-IV)	НД	101	
Ген мозгового нейротрофического фактора (BDNF)					
<i>BDNF</i>	Val66Met (rs6265), -270C/T	Биполярное расстройство (DSM-IV)	НД	88	
<i>BDNF, NTRK2</i>	rs2030324, rs988748, rs6265 (Val66Met), rs2203877 гена <i>BDNF</i> ; rs1187326, rs2289656, rs1187327 гена <i>NTRK2</i>	Биполярное расстройство (DSM-IV)	НД	108	

Этническая принадлежность	Результат	Автор	Ссылка
Бразильцы	Негативные результаты	Michelon L. et al., 2006	34
Сардинцы	Негативные результаты	Manchia M. et al., 2009	48
Европеиды	Носительство S-аллеля 5-HTTLPR совместно с генотипом Val/Val <i>BDNF</i> ассоциировано с низкой эффективностью	Rybakowski J.K. et al., 2007	52
Европеиды	Носительство G-аллеля и генотипа GG ассоциировано с низкой эффективностью терапии	Rybakowski J.K. et al., 2009	54
Сардинцы	Негативные результаты	Manchia M. et al., 2009	48
Европеиды	Негативные результаты	Serretti A. et al., 1998	55
Европеиды	Негативные результаты	Serretti A. et al., 1999	56
Европеиды	Негативные результаты	Serretti A. et al., 2002	576
Европеиды	Негативные результаты	Turecki G. et al., 1999	58
Европеиды	Негативные результаты	Szczepankiewicz A. et al., 2009	60
Поляки	Незначительная тенденция к ассоциации с лекарственным ответом на терапию	Szczepankiewicz A. et al., 2009	62
Европеиды	Генотип Val/Met и Met-аллель полиморфизма Val66Met ассоциирован с хорошим ответом на литий. Генотип C/T и T-аллель полиморфизма -270C/T ассоциирован с хорошим ответом на литий	Rybakowski J.K. et al., 2005	64
Поляки	Полиморфизмы rs988748 и rs6265 гена <i>BDNF</i> ассоциированы с эффективностью лития. Ассоциации с лекарственным ответом для гена <i>NTRK2</i> нет	Dmitrzak-Weglarz M. et al., 2008	65

Ген	Полиморфизмы	Диагноз	Срок наблюдения	Число пациентов	
<i>BDNF</i>	Val66Met (rs6265)	Биполярное расстройство (DSM-IV)	НД	161	
<i>BDNF</i>	Val66Met (rs6265)	Биполярное расстройство 1 типа (DSM-IV)	2 года	134	
Ген киназы гликогенсинтетазы-3-β					
<i>GSK3β</i>	rs334558 (-50T/C)	Биполярное расстройство 1 типа (DSM-IV)	4 года	88	
<i>GSK3β</i>	rs334558 (-50T/C)	Униполярная и биполярная депрессия (DSM-IV)	НД	81	
<i>GSK3β</i>	rs334558 (-50T/C)	Биполярное расстройство (DSM-IV)	НД	89	
<i>GSK3β</i>	rs334558 (-50T/C)	Биполярное расстройство (DSM-IV)	Не менее 5 лет	101	
<i>GSK3β</i>	rs3755557 (-1727A/T)	Биполярное расстройство 1 типа (DSM-IV)	2 года	134	
<i>GSK3β</i>	rs334558 (-50T/C), rs3755557 (-1727A/T)	Биполярное расстройство (DSM-IV)	24 месяца	42	
Гены факторов, участвующих в реализации циркадных ритмов					
<i>NR1D1</i> <i>GSK3β</i> <i>CRY1</i>	rs2071427 гена <i>NR1D1</i> , rs8192440 гена <i>CRY1</i>	Биполярное расстройство (DSM-IV)	НД	282	
<i>GSK3β</i> <i>CRY1</i> <i>NR1D1</i>	rs6438552 rs8192440 rs12941497, rs939347	Биполярное расстройство (DSM-IV)	НД	199	
<i>NR1D1</i>	rs4794826, rs2314339, rs2071427, rs2269457, rs12941497, rs939347, rs2071570	Биполярное расстройство (DSM-IV)	до 27 лет	170	

Примечание: НД — нет данных

Этническая принадлежность	Результат	Автор	Ссылка
Японцы	Негативные результаты	Masui T. et al., 2006	66
Бразильцы	Негативные результаты	Michelon L. et al., 2006	34
Ген киназы гликогенсинтетазы-3-β			
Европеоиды	Индекс рецидивов у гомозигот по дикому аллелю не меняется после проведенной терапии, носители мутантного С аллеля имеют улучшение	Benedetti F. et al., 2005	78
Европеоиды	Носительство С аллеля ассоциировано с лучшим лекарственным ответом	Adli M. et al., 2007	79
Европеоиды	Негативные результаты	Szczepankiewicz A. et al., 2006	80
Поляки	Негативные результаты	Rybakowski J.K. et al., 2012	81
Бразильцы	Негативные результаты	Michelon L. et al., 2006	34
Японцы	Гаплотип 1 (Т-А) связан с хорошим терапевтическим откликом на терапию, гаплотип 2 (С-А) — с недостаточным ответом	Iwahashi K. et al., 2014	82
Гены факторов, участвующих в реализации циркадных ритмов			
Европеоиды	Полиморфизм rs2071427 <i>NR1D1</i> и полиморфизм rs8192440 <i>CRY1</i> ассоциированы с хорошим ответом на лечение. Гены <i>GSK3β</i> и <i>NR1D1</i> взаимодополняюще влияют на эффективность	McCarthy M.J. et al., 2011	88
Сардинцы	Негативные результаты	Manchia M. et al., 2009	43
Сардинцы	Полиморфизм rs2314339 ассоциирован с эффективностью терапии	Campos-de-Sousa S. et al., 2010	90

и в отзывчивости на лекарственную терапию. Однако влияние *DGKH* на эффективность терапии литием найдено не было [42, 43].

Литий и нейротрансмиттерные системы

Основываясь на гипотезе нейрохимического дисбаланса при аффективных расстройствах, фармакогенетические исследования индивидуального ответа на терапию литием устремились к поиску генов, кодирующих элементы нейротрансмиттерных систем, и в частности моноаминов.

На сегодняшний день известно, что терапия солями лития сопровождается повышением серотонина (5-НТ) в различных областях головного мозга [44, 45]. Соответственно, серотонинергическая система является перспективной мишенью исследования терапевтической эффективности данного лекарственного средства. Вместе с тем, анализ генов серотониновых рецепторов (*5-HTR2A*, *5-HTR2C* и *5-HTR1A*) не выявил влияния на эффективность терапии [46–48]. По результатам многих работ ген транспортера серотонина (*SLC6A4*) ассоциируется с разными аспектами результативности терапии аффективных расстройств. В исследовании A. Serretti et al. (2004) были представлены следующие результаты: гетерозиготный генотип 5-HTTLPR*L/*S является маркером предрасположенности к более благоприятному исходу терапии литием [49]. В то время как противоречивые результаты были получены в различных исследовательских группах относительно гомозиготных носителей короткого аллеля (5-HTTLPR* S /*S) [50, 51]. Более поздние исследования не нашли каких-либо ассоциаций [34, 48]. Для 5-HTTLPR также было найдено межгенное взаимодействие с Val66Met *BDNF* [52].

G. Severino et al. (2005) выявили влияние полиморфизма A48G гена D1-подтипа дофаминергических рецепторов (*DRD1*) на предрасположенность к развитию БАП [53]. Данный полиморфизм также ассоциирован и с лекарственным ответом на терапию литием: носительство G-аллеля связано с низким терапевтическим эффектом препарата [54]. В более ранних исследованиях генов других подтипов дофаминергических рецепторов (*DRD2*, *DRD3* и *DRD4*), а также генов, кодирующих другие элементы дофаминергического метаболизма (*MAO*, *COMT*, *DAT1*), были установлены отрицательные результаты [48, 55–58].

Мишенью фармакогенетических исследований является также глутаматергическая система головного мозга, с акцентом на NMDA и AMPA рецепторы. Генетическая вариабельность гена *GRIN2B*, кодирующего субъединицу NMDA-рецептора, определяет предрасположенность к развитию БАП [59]. Данный ген был рассмотрен и на предмет фармакологической эффективности лития. Вместе с тем, не установлено влияния полиморфизмов гена *GRIN2B* на индивидуальный ответ на терапию литием [60]. Также было выявлено, что ген фермента тирозинкиназы src-семейства (*FYN*), играющего важную роль во взаимодействии между NMDA-рецепторами и *BDNF* [61], продемонстрировал незначительную тенденцию к ассоциации с лекарственным ответом на терапию литием [62].

Литий и мозговой нейротрофический фактор (BDNF)

Мозговой нейротрофический фактор относится к семейству нейротрофических факторов и имеет основополагающее значение для функционирования и развития головного мозга. Вариабельность гена *BDNF*, расположенного на хромосоме 11p13, определяет риск развития аффективных расстройств [63], а также

реакцию на лекарственную терапию солями лития. Полиморфизм Val66Met гена *BDNF* ассоциирован с лекарственным ответом в нескольких исследованиях. Так, было показано, что носительство Met-аллеля связано с хорошей клинической эффективностью лития [64, 65]. Эта же группа авторов изучила взаимодействие между геном *BDNF* и геном транспортера серотонина 5-HTTLPR, и полученные результаты продемонстрировали значительное взаимодействие между данными генами: наличие гомозиготности по Val-аллелю с S-аллелем 5-HTTLPR на 70% определяет отсутствие ответа на лечение [52]. Аналогично исследовалась ассоциация гена *BDNF* с геном *NTRK2*, кодирующего тирозинкиназный рецептор TrkB. Для полиморфизмов *BDNF* (rs988748, rs6265 (Val66Met)) установлена ассоциация с терапевтическим откликом, однако межгенное взаимодействие с геном *NTRK2* в аспекте эффективности препарата найдено не было [65]. Вместе с тем в ряде исследований не были реплицированы данные результаты для полиморфизмов *BDNF* — ассоциации с лекарственным ответом не были найдены в других популяциях [34, 66]. Система мозгового нейротрофического фактора также была изучена по отношению влияния на когнитивные функции пациентов, принимающих литий. Экспериментальные исследования продемонстрировали улучшение обучения и памяти при проведении терапии данным препаратом [67, 68], однако также имеются противоречивые данные [69]. Сохранение или даже улучшение когнитивных функций может быть связано с качеством профилактической терапии литием: респондеры, даже после длительной терапии, сохраняют нормальный уровень когнитивных процессов по сравнению со здоровой когортой [70, 71]. Полученные результаты демонстрируют, что система мозгового нейротрофического фактора может играть ключевую роль в индивидуальном ответе на профилактическое лечение солями лития.

Литий и киназа-гликогенсинтетазы-3-β

К числу важных многофункциональных биологических мишеней терапевтического действия лития относится киназа-гликогенсинтетазы-3-β (*GSK-3β*), и, как известно, данный препарат является сильным ингибитором данного соединения [72]. *GSK-3β* путем фосфорилирования ингибирует до 50 различных субстратов [73, 74], являясь при этом посредником во множестве метаболических каскадов, в том числе инсулиновом и Wnt сигнальных путях. Тем самым, *GSK-3β* участвует в большом количестве клеточных процессов, включая экспрессию генов, нейрогенез, нейропластичность, апоптоз, а также биологические ритмы [75–77]. Тем самым, литий оказывает нейропротекторное действие. В связи с этим фактом ген *GSK3β* стал рассматриваться как ген-кандидат, который может вносить существенный вклад в индивидуальный ответ на терапию литием.

Полиморфизм -50T/C (rs334558) гена *GSK3β* исследовался F. Benedetti et al. (2005) на предмет связи с терапевтическим ответом на литий в европейской популяции: индекс рецидивов у гомозигот по дикому аллелю не менялся после проведенной терапии, в то время как носители мутантного (С аллель) продемонстрировали улучшение [78]. Данная находка была воспроизведена в исследовании, проведенном M. Adli et al. (2007) [79]. Вместе с тем ряд исследований не подтвердил ассоциацию полиморфизма -50T/C с выраженностью лекарственного ответа [34, 80, 81]. Ассоциация между гаплотипами, состоящими из полиморфизмов -50T/C и -1727A/T гена *GSK3β*, и лекарственной эффективностью лития была

изучена в недавнем исследовании, проведённом в японской популяции. Оказалось, что распределение гаплотипов значительно различается между респондентами и нонреспондентами: гаплотип 1 (Т-А) связан с лучшим терапевтическим откликом на терапию, в то время как гаплотип 2 (С-А) — с низким ответом [82]. Авторы сделали вывод, основываясь и на предыдущих исследованиях, что Т-аллель даёт повышение транскрипционной активности, и тем самым носители его более подвержены лекарственному воздействию лития. По результатам проведённых исследований выявлена связь *GSK3β* с предрасположенностью к возникновению БАР, а также подтверждена роль *GSK3β* как мишени терапевтического действия лития.

Литий и циркадные ритмы

Нарушения циркадных и цирканых ритмов при аффективных расстройствах были изучены как в клинических, так и в нейробиологических исследованиях. Как было отмечено, пациенты с БАР имеют нарушенный цикл сон-бодрствование, а также аномальные циркадные паттерны гормональной активности. Кроме того, симптомы биполярного расстройства часто носят сезонный характер, с периодами депрессии в зимнее время и мании в летнее [83, 84]. Нефармакологические вмешательства, модулирующие биологические ритмы, такие как депривация сна и световая терапия, могут быть эффективны в терапии депрессивной фазы БАР и увеличивать вероятность перехода в гипоманиакальную фазу [85, 86]. Активным воздействием на биологические ритмы объясняется и терапевтическая активность солей лития. Данную гипотезу подтверждает удлинение периода циркадных ритмов этими соединениями [87].

Поскольку данные результаты демонстрируют важную роль системы циркадных генов и кодируемых ими белков в этиологии БАР, а также во влиянии на эффективность лития, многочисленные фармакогенетические исследования изучали роль циркадных генов в лекарственном ответе на литий. Тем не менее, для многих полиморфных вариантов генов, например: ядерного транслокатор-подобного белка арилкарбонных рецепторов (*ARNTL*), циркадного выключателя циклов двигательной активности (*CLOCK*), гомолога циркадного белка *Period* (*PER2*, *PER3*), не удалось установить связь с ответом на терапию литием [88].

Литий вызывает деградацию REV-ERBa и экспрессию гена *BMAL1*, тем самым REV-ERBa — мишень механизма действия данного лекарственного препарата [89]. Ассоциация гена, кодирующего REV-ERBa (*NR1D1*), с ответом на профилактический приём лития у пациентов, страдающих БАР, была исследована на сардинской популяции. Анализ взаимодействия не показал существенного влияния полиморфизмов гена *NR1D1* на терапевтический отклик [43]. Более позднее исследование, проведённое S. Campos-de-Sousa et al. в 2010 году, показало значимую ассоциацию полиморфизма rs2314339 гена *NR1D1* с индивидуальным ответом на профилактическую терапию литием [90]. В дальнейшем доказательства роли REV-ERBa в отклике на терапию литием были получены в другом исследовании, проведённом в европейской популяции, где была обнаружена связь полиморфизма rs2071427 *NR1D1* с хорошим ответом на лечение. Также, гены *GSK3β* и *NR1D1* взаимодополняюще влияют на эффективность лития: лекарственный ответ на препарат пропорционален числу ассоциированных аллелей [88]. Глюкокортикоидные рецепторы являются регуляторами биологических ритмов. Полимор-

физм *VclI* гена глюкокортикоидного рецептора (*NR3C1*) на хромосоме 5q31–32 связан с ответом на литий [91].

Надо отметить, что результаты по установлению связи определенных вариантов генов циркадных ритмов с индивидуальным ответом на профилактическую терапию солями лития довольно противоречивы. Тем не менее, поиск новых полиморфных вариантов циркадных генов, перспективных в отношении их использования для оценки лекарственного ответа чрезвычайно важен для разработки основ персонализированной медицины.

Полногеномные ассоциативные исследования (GWAS)

В эпоху развития полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) может быть найдено большое количество локусов, ответственных за предрасположенность к БАР, с помощью высоко пропускной технологии генотипирования. Большинство проведённых GWAS на сегодняшний день были сосредоточены на определении риска развития, и лишь незначительная часть исследований посвящена поиску генетических предикторов лекарственного ответа на терапию солями лития (табл. 30).

R.H. Perlis et al. (2009) провели первое исследование GWAS индивидуального ответа на литий с привлечением данных Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). Авторы генотипировали до 1,4 миллионов полиморфизмов у 1177 пациентов, 458 из которых проходили терапию литием. Как было выявлено, участок на хромосоме 10p15 ($p=5,5 \times 10^{-7}$), а также ещё 5 полиморфизмов связаны с положительным лекарственным ответом ($p < 0,05$), среди которых был отмечен участок хромосомы 4q32, содержащий ген глутаматного ионотропного рецептора (AMPA) *GRIA2* [92]. Таким образом, полученные данные добавляют свидетельства по поводу влияния солей лития на глутаматергическую нейротрансмиссию.

В 2011 году A. Squassina et al. было проведено GWAS-исследование лекарственного ответа на литий среди биполярных пациентов Сардинии и его фенотипической оценки с использованием ретроспективных критериев по шкале долгосрочного ответа на терапию. Результатом явились данные о зависимости ответа от полиморфизма rs11869731 гена натриевых ионных каналов (*ACCN1*) [93]. Полученные результаты показывают, что ген *ACCN1* является потенциальным геном-кандидатом, который может служить генетическим маркером эффективности терапии литием.

Относительно недавно проведённое исследование тайваньских учёных, включающее 294 пациентов с БАР, получающих литий, продемонстрировало значимую связь выраженности лекарственного ответа с геном глутамат-декарбоксилазы-подобного белка 1 (*GADL1*) [94]. Глутамат-декарбоксилаза катализирует декарбоксилирование глутамата в ГАМК, тем самым являясь важным компонентом как глутаматергической, так и ГАМК-ергической нейротрансмиссии.

По инициативе International Group for the Study of Lithium-Treated Patient и Unit on the Genetic Basis of Mood and Anxiety Disorders (National Institute of Mental Health) был сформирован консорциум по генетике лития (ConLiGen), целью которого является накопление большой выборки пациентов на терапии литием для проведения полногеномных исследований ассоциаций [95]. Первые результаты продемонстрировали влияние гена *SLC4A10* на эффективность

Таблица 30

Результаты расширенных полногеномных ассоциативных анализов (GWAS) фармакогенетики лития

Ген	Полиморфизмы	Диагноз	Число пациентов
<i>GRIA2</i>	НД	Биполярное расстройство типа 1 и 2 (DSM-IV)	1177, среди которых 458 на терапии препаратами лития
<i>ACCN1</i>	НД	Биполярное расстройство (DSM-IV)	52
<i>GADL1</i>	rs17026688, rs17026651	Биполярное расстройство (DSM-IV)	294
<i>SLC4A10</i>	НД	Биполярное расстройство (DSM-IV)	1200

Примечание: НД — нет данных

Этническая принадлежность	Результат	Автор	Ссылка
Европеоиды	Участок на хромосоме 10p15 ($p=5,5 \times 10^{-7}$) и 5 полиморфизмов ассоциированы с положительным лекарственным ответом ($p < 5 \times 10^{-4}$), среди которых был отмечен участок хромосомы 4q32, содержащий ген глутаматного ионотропного рецептора (AMPA) <i>GRIA2</i>	Perlis R.H. et al., 2009	92
Европеоиды	Ген <i>ACCN1</i> ассоциирован с лекарственным ответом ($p=7,21 \times 10^{-6}$)	Squassina A. et al., 2011	93
Китайцы Хань	Вариабельность <i>GADL1</i> ($p=5,50 \times 10^{-37}$) и $p=2,52 \times 10^{-37}$) ассоциированы с лекарственным ответом	Chen C.H. et al., 2014	94
НД	Ген <i>SLC4A10</i> $p=1,52 \times 10^{-6}$ ассоциирован с лекарственным ответом	Schulze T., 2012	96

проводимой терапии [96]. На сегодняшний день состоялся второй доклад ConLiGen. В проведённом исследовании была предпринята попытка повторить результаты С.Н. Chen et al. 2014 года [94] на основе выборки, состоящей из 218 пациентов китайского и японского происхождения. Полученные данные не подтвердили ассоциации между геном *GADL1* у азиатов и эффективностью лития [97].

Проведённые полногеномные ассоциативные исследования (GWAS) демонстрируют ряд регионов, заслуживающих дальнейшего изучения. Необходимы более мощные выборки, а также использование когорт репликации с последующим объединением и мета-аналитической обработкой.

5.3. Фармакогенетика вальпроевой кислоты

В отличие от лития, вальпроевая кислота не вызывает такого широко интереса со стороны фармакогенетических исследований. Данный препарат более известен как противосудорожное, нежели нормотимическое средство. В соответствии с этим, большинство фармакогенетических работ проведены на материале больных эпилепсией (табл. 31).

В крови вальпроевая кислота на 87–95% связывается с белками плазмы, что выражается в низком почечном клиренсе данного препарата. В организме известны 3 пути метаболизма вальпроата: глюкуронизация (ферменты семейства уридин-дифосфат глюкуронозилтрансферазы — UGT), бета-окисление в митохондриях (эти два пути задействуют примерно 40–50% дозы лекарства) и ферменты семейства цитохрома P450 (до 10% дозы); препарат в основном выводится почками в виде глюкуронила вальпроата [98, 99]. Из системы CYP450 в биоактивации и препарата инактивации его метаболитов участвуют CYP2C9, CYP2A6 и CYP2B6 [100, 101].

Механизм действия вальпроата связан с активацией ГАМК-ергического торможения в ЦНС: вальпроевая кислота способна блокировать ГАМК-трансаминазу (кодируется геном *ABAT*) и сукцинат-полуальдегид-дегидрогеназу (кодируется геном *ALDH5A1*) — ферменты, метаболизирующие ГАМК до сукцината и таким образом понижающие её активность [102]. Помимо этого, вальпроат препятствует судорожной активности посредством блокады потенциал-зависимых натриевых, калиевых и кальциевых каналов (кодируются генами *CACNA1C*, *CACNA1D*, *CACNA1N*, *CACNA1F* и *SCN*) [102, 103].

Фармакокинетические генетические факторы

Как сказано выше, ферменты семейства UGT задействованы в биоактивации вальпроевой кислоты, что обусловило их выбор в качестве генов-кандидатов фармакогенетических исследований. Немногочисленные фармакокинетические работы подтвердили, что гаплотип мутантных аллелей полиморфизмов rs6759892 T>G (Ser7Ala), rs2070959 A>G (Thr181Ala) и rs1105879 A>C (Arg184Ser) гена *UGT1A6* (объединяется как *UGT1A6*2/2*) сопряжён со снижением концентрации вальпроевой кислоты в крови и её эффективностью [103]. Другой ген, *UGT2B7*, также ассоциирован с изменением концентрации вальпроата: К. Inoue et al. (2014) установили, что носители генотипа CC (полиморфизм — 161C>T) имеют сниженный плазменный уровень препарата (при условии носительства генотипа *CYP2C9*1/*1*) [107]. Другое исследование азиатской популяции установило влияние носительства аллели *5 гена *UGT1A3* на низкий уровень вальпро-

ата в крови [108]. Стоит отметить, что влияние данных генов на эффективность и безопасность вальпроата почти не изучено.

Ферменты семейства CYP450 относительно мало задействованы в метаболизме вальпроевой кислоты. Однако фармакогенетические исследования включали их в качестве генов-кандидатов. В работе L. Tan et al. (2010) дана оценка связи между тремя генами цитохромов и концентрацией вальпроата в крови. Показано, что носители аллели *CYP2A6*4* и полиморфизма *CYP2C9*3* имеют более высокий плазменный уровень препарата в крови по сравнению с носителями «диких» типов; ген *CYP2B6* также оказывал влияние на фармакокинетические параметры вальпроевой кислоты. Влияние изученных генов на эффективность и безопасность вальпроата авторами не приводится [109]. Исследование другого коллектива авторов (тоже проведено на китайской популяции) опровергает ассоциацию *CYP2C9* с концентрацией вальпроата [106].

Гликопротеин P (кодируется геном *MDR1*, или *ABCB1*) существенно не связан с фармакокинетикой вальпроата. По данным экспериментальной работы S. Baltes et al. (2007), данный препарат вовсе не является его субстратом, равно как и субстратом для белка мультилекарственной устойчивости 2 (MRP2, кодируется геном *ABCC2*) [110]. Однако фармакогенетические исследования с использованием данных биомаркёров проводятся как с положительными [111–113], так и с отрицательными результатами [114–117]. Связанный с геном *ABCB1* ген *PXR* (данный ген контролирует экспрессию первого) также не показал значимой ассоциации с ответом на вальпроат [118].

Фармакодинамические генетические факторы

Основное внимание при изучении фармакодинамических генетических факторов исследователи уделяют риску токсического действия вальпроата. Установлено, что ген фермента цикла мочевины карбамоилфосфат-синтетазы *CPS1* ассоциирован с гипераммониемией при приёме вальпроата в комбинации с другими антиконвульсантами. Конкретно значимую связь с побочным эффектом показал полиморфизм rs1047891A (4217C>A) [119]. Но в более поздней работе К. Inoue et al. (2014) эта ассоциация не подтвердилась [120]; немаловажно, что авторы также не нашли связи между носительством полиморфизма — 3064C>A гена N-ацетилглутамат-синтазы (*NAGS*) и гипераммониемией [120], хотя этот ген представлялся перспективным для изучения в данном аспекте [121].

Митохондриальный ген гамма-полимеразы (*POLG*) также задействован в гепатотоксическом действии вальпроата. Мутации *POLG* приводят к синдрому Альперса–Гуттенлохера (Alpers–Huttenlocher), при котором риск токсичности вальпроевой кислоты значительно повышается [122]. Интересно, что мутантные аллели (вообще встречающиеся у 0,5% общей популяции) часто ассоциируются с эпилепсией, что является показанием к приёму антиконвульсантов [122]. Фармакогенетические исследования подтверждают, что токсическое воздействие вальпроата на печень значимо ассоциировано с полиморфизмами гена *POLG* [123–126]. В основном, данные выводы основаны на анализе отдельных случаев печёночной недостаточности при терапии вальпроевой кислотой. Многие авторы сходятся во мнении, что при назначении вальпроата необходимо мониторировать наличие синдрома Альперса–Гуттенлохера во избежание токсического гепатита.

Таблица 31
**Фармакогенетические маркёры эффективности и безопасности применения
 вальпроевой кислоты**

Ген	Полиморфизмы	Диагноз	Препарат	Срок наблюдения	Число пациентов
Фармакокинетические факторы					
<i>UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7</i>	НД	Эпилепсия	Вальпроаты	12 месяцев	162
<i>UGT1A6, UGT2B7, CYP2C9</i>	<i>UGT1A6</i> (T19G, A541G, A552C), <i>CYP2C9</i> (A1075C), <i>UGT2B7</i> (C802T)	Эпилепсия	Вальпроаты	Не меньше 1 месяца	98
<i>UGT2B7</i>	-161C>T	Эпилепсия	Вальпроаты	НД	78
<i>UGT1A3, UGT1A6, UGT2B7</i>	<i>UGT1A6</i> (A541G, A552C); <i>UGT2B7</i> (C802T),	Эпилепсия	Вальпроаты	Не менее 2-х недель	242
<i>CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9</i>	<i>CYP2A6</i> *4, <i>CYP2B6</i> *6, <i>CYP2C9</i> *3	Эпилепсия	Вальпроаты	НД	179
<i>CYP2C9</i>	<i>CYP2C9</i> *3	Эпилепсия	Вальпроаты	Не меньше 1 месяца	98
<i>MDR1/ABCB1, MRP2/ABCC2</i>	rs2229109, rs2032582 гена <i>MDR1</i> ; rs3740066, 66744T>A гена <i>MRP2</i>	Эпилепсия	Вальпроаты	НД	29
<i>MRP2/ABCC2</i>	11 полиморфизмов	Эпилепсия	Вальпроаты	НД	168
<i>MRP2/ABCC2</i>	-24C>T, 1249G>A, 3972C>T	Эпилепсия	Анти-конвульсанты	НД	208
<i>MDR1/ABCB1</i>	rs3789243 C>T, C1236T, G2677T/A, rs6949448 C>T, C3435T	Эпилепсия	НД	НД	685
<i>MDR1/ABCB1</i>	C1236T, G2677T/A, C3435T	Эпилепсия	Вальпроаты	Не менее 1 года	505
<i>MDR1/ABCB1</i>	C1236T, G2677T/A, C3435T	Эпилепсия	Фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, вальпроат	12 месяцев	392

Этническая принадлежность	Результат	Автор	Ссылка
Китайцы Хань	Носители 19T>G, 541A>G и 552A>C гена <i>UGT1A6</i> требуют более высоких доз препарата	Hung C.C. et al., 2011	105
Китайцы	Носительство 19T>G, 541A>G и 552A>C гена <i>UGT1A6</i> ассоциировано со снижением концентрации вальпроевой кислоты в крови и её эффективности	Guo Y. et al., 2012	106
Японцы	Носительство генотипа CC полиморфизма -161C>T, совместно с носительством генотипа <i>CYP2C9</i> *1/*1 определяет сниженный плазменный уровень препарата	Inoue K. et al., 2014	107
Китайцы	Носительство аллеля *5 гена <i>UGT1A3</i> ассоциировано со снижением уровня вальпроата в крови	Chu X.M. et al., 2012	108
Китайцы Хань	Носители аллеля <i>CYP2A6</i> *4 и полиморфизма <i>CYP2C9</i> *3 имеют более высокий плазменный уровень препарата в крови по сравнению с носителями «диких» типов. Ген <i>CYP2B6</i> оказывает влияние на концентрацию вальпроевой кислоты	Tan L. et al., 2010	109
Китайцы	Негативные результаты	Guo Y. et al., 2012	106
Мексиканцы	<i>MRP2/ABCC2</i> ассоциирован с отсутствием лекарственного ответа на терапию	Escalante-Santiago D. et al., 2014	111
Корейцы	G-аллель и GG генотип g.1774delG ассоциированы с возникновением побочных эффектов	Yi J.H. et al., 2013	112
Европеиды	Ассоциация 1249G>A с хорошим лекарственным ответом	Ufer M. et al., 2011	113
Малазийцы	Женщины носители аллеля rs3789243T более резистентны к терапии, чем носители C аллеля. Гаплотипы <i>ABCB1</i> rs3789243 C>T, C1236T, G2677T/A, rs6949448 C>T и C3435T не ассоциированы с реакцией на терапию	Haerian B.S. et al., 2011	114
Малазийцы	Негативные результаты	Haerian B.S. et al., 2011	115
Индийцы	Негативные результаты	Grover S. et al., 2010	116

Ген	Полиморфизмы	Диагноз	Препарат	Срок наблюдения	Число пациентов	
<i>MDR1/ABCB1</i>	C3435T	Эпилепсия	НД	НД	400	
<i>MDR1/ABCB1, PXR</i>	C1236T, G2677T, C3435T гена <i>MDR1/ABCB1</i> ; G7635A гена <i>PXR</i>	Эпилепсия	Карбамазепин, вальпроаты	НД	685	
Фармакодинамические факторы						
<i>CPS1</i>	rs1047891 (4217C>A)	Эпилепсия	Анти-конвульсанты	НД	79	
<i>CPS1, NAGS</i>	4217C>A гена <i>CPS1</i> ; -3064C>A гена <i>NAGS</i>	Эпилепсия	Вальпроаты	НД	177	
<i>POLG</i>	P.W748S	Эпилепсия	Вальпроаты	НД	28	
<i>POLG</i>	НД	НД	Вальпроаты	НД	НД	
<i>POLG</i>	НД	Эпилепсия	Вальпроаты	Не менее 2-х месяцев	4	
<i>POLG</i>	A467T, E1143G, Q879H, T885S	НД	Вальпроаты	НД	НД	
<i>XBPI</i>	-116C/G	Биполярное расстройство (DSM-IV)	Вальпроаты	НД	51	
<i>MTHFR, MTRR, MTR</i>	C.677 C>T (Ala222Val), с.1286 A>C (Glu429Ala) гена <i>MTHFR</i> ; с.2756 A>G (Asp919Gly) гена <i>MTRR</i> ; с.66 A>G (Ile22Met) гена <i>MTR</i>	Эпилепсия	Вальпроаты, карбамазепин, ламотриджин, левитирацетам, окскарбазепин, топирамат, бензобарбитал, фенобарбитал	НД	45	
<i>GRIN2B</i>	-200T>G, -421C>A	Эпилепсия	Вальпроаты	12 месяцев	162	
<i>LEPR, ANKK1</i>	rs1137101 гена <i>LEPR</i> , rs1800497 гена <i>ANKK1</i>	Эпилепсия	Вальпроаты	6 месяцев	212	

Примечание: НД – нет данных

Этническая принадлежность	Результат	Автор	Ссылка
Европеоиды	Негативные результаты	Basic S. et al., 2010	117
Китайцы, индийцы, малазийцы	Негативные результаты	Haerian B.S. et al., 2011	118
Японцы	Ассоциация с риском развития гипераммониемии	Yagi M. et al., 2010	119
Японцы	Нет ассоциации с риском развития побочных эффектов (гипераммониемия) на терапии вальпроатами	Inoue K. et al., 2014	120
Европеоиды	Ассоциация с риском развития побочных эффектов (синдром Альперса-Гуттенлохера)	Pronicka E. et al., 2011	123
Европеоиды	Ассоциация с риском развития побочных эффектов (синдром Альперса-Гуттенлохера)	Stewart J.D. et al., 2010	124
Смешанная выборка	Ассоциация с риском развития побочных эффектов (синдром Альперса-Гуттенлохера)	Saneto R.P. et al., 2010	125
Европеоиды	Ассоциация с риском развития побочных эффектов (синдром Альперса-Гуттенлохера)	McFarland R. et al., 2008	126
Корейцы	Носители аллеля G лучше отвечают на профилактические дозировки вальпроата	Kim B. et al., 2009	128
Европеоиды	Гомо- и гетерозиготное носительство мутантных аллелей генов <i>MTHFR</i> , <i>MTRR</i> , <i>MTR</i> ассоциировано с нарушением обмена фолиевой кислоты	Дмитриенко Д.В. с соавт., 2014	129
Китайцы Хань	Носители -200T>G <i>GRIN2B</i> нуждаются в меньшей дозе препарата для достижения терапевтического эффекта	Hung C.C. et al., 2011	105
Китайцы	Ассоциация с риском увеличения массы тела при приеме вальпроевой кислоты	Li H. et al., 2015	130

Перспективным маркером считается ген белка эндоплазматического ретикула *XBPI*. Однако были опубликованы только работы японских учёных, без последующей репликации на других популяциях [127, 128]. В. Kim et al. (2009) на небольшой выборке (51 человек) показали, что носители аллеля G полиморфизма *XBPI*-116C/G лучше отвечают на профилактические дозировки вальпроата по сравнению с гетеро- и гомозиготами по С аллелю [128].

Гены фолатного цикла задействованы в развитии антиконвульсант-индуцированного тератогенеза. Так было показано, что варибельность генов метионин-тетрагидрофолатредуктазы (*MTRHFR*), метионин-синтазы (*MTR*) и метионин-синтаза редуктазы (*MTRR*) приводит к снижению активности ферментов фолатного цикла и усиливает влияние тератогенных факторов внешней среды на плод. По существующим данным сочетанное носительство генотипов Т/Т и С/С гена *MTHFR* ассоциировано с низким уровнем фолиевой кислоты в сыворотке крови, при этом дополнительный приём противоэпилептических средств усугубляет нарушение фолатного цикла и может приводить к врождённым порокам развития [129].

Эффект вальпроата также был связан с полиморфизмом -200Т>G *GRIN2B* гена, кодирующего субъединицу NMDA-рецептора. В работе С.С. Hung et al. (2011): носители мутантного аллеля нуждались в меньшей дозе препарата для достижения терапевтического эффекта [105].

В заключение укажем на недавно опубликованное исследование Н. Li et al. (2015), в котором изучены полиморфизмы генов рецептора лептина (*LEPR*), АМФ-зависимой протеин-киназы (*AMPK*) и киназы анкирина (*ANKK1*) на предмет ассоциации с таким побочным эффектом вальпроатов, как набор веса [130]. Несмотря на то что метаболические расстройства при терапии вальпроатами наблюдаются достаточно часто [131–133], почти нет фармакогенетических работ по этой тематике. На материале из 212 больных эпилепсией авторы установили, что полиморфизмы rs1137101 (*LEPR*) и rs1800497 (*ANKK1*) существенно связаны с риском увеличения массы тела при приёме вальпрооевой кислоты в течение 6 месяцев. Концентрация препарата в крови не оказывала значимого влияния на метаболические расстройства [130].

Из описанного следует, что вальпрооевая кислота мало изучена в фармакогенетическом аспекте. Потребуется проведение новых исследований на более широких выборках и со строгим дизайном, чтобы подтвердить или опровергнуть описанные ранее генетические предикторы эффективности и безопасности терапии данным препаратом.

5.4. Фармакогенетика ламотриджина

Ламотриджин — противосудорожный препарат из группы фенилтриазинов, одним из показаний для которого является терапия биполярного аффективного расстройства [134]. Механизм действия похож на таковой у карбамазепина: блокада потенциал-зависимых натриевых каналов и предотвращение судорожной активности нейронов; кроме того, ламотриджин способен тормозить высвобождение возбуждающих нейромедиаторов в синаптическую щель благодаря ингибированию кальциевых каналов N-типа [135, 136]. Метаболизируется препарат в печени, путём конъюгации с глюкуроновой кислотой (участвует фермент *UGT1A4*), в результате образуется фармакологически неактивный 2-N-глюкуронат [137].

Подобно карбамазепину, ламотриджин способен активировать Т-лимфоциты, приводя к реакциям гиперчувствительности, в том числе опасным для жизни: синдрому Стивенса–Джонсона (ССД) и токсическому эпидермальному некролизу (ТЭН) [138, 139]. Предотвращение данной патологии требовало изучения факторов риска, в том числе генетических маркеров. Закономерно, что в качестве кандидатов для фармакогенетических исследований были выбраны гены тканевого комплекса гистосовместимости (*HLA*), отвечающие за процесс представления антигена иммунокомпетентным клеткам. Данный подход оправдал себя на примере карбамазепина: были обнаружены значимые генетические предикторы развития ССД и ТЭН у представителей азиатской популяции (см. соответствующий раздел главы).

Ассоциативные исследования безопасности ламотриджина и различных аллелей генов системы *HLA* показали достаточно интересные, хотя и противоречивые, результаты (табл. 32). Так, аллель *HLA-B*1502* редко был связан с развитием ССД и ТЭН при приёме ламотриджина [140, 141]; в работах Y.W. Shi et al. (2011) и D.M. An et al. (2010) роль данного аллеля в ламотриджин-индуцированных реакциях гиперчувствительности вовсе не была подтверждена [142, 143]. Стоит оговориться, что почти все исследования включали больных азиатского происхождения. Недавно опубликованные мета-анализы заключают, что носительство *HLA-B*1502* действительно увеличивает риск развития ламотриджин-индуцированных ССД и ТЭН, но не столь значительно, чтобы наличие данного биомаркера являлось противопоказанием к назначению препарата [144–146]. Определённого уровня доказательности могут в будущем достигнуть другие аллели генов семейства *HLA*, но пока поиски учёных в этом направлении довольно разрознены. Ассоциированными с реакциями гиперчувствительности в ответ на приём карбамазепина, по некоторым данным, являются аллели *HLA-B*5801* [147–149], *HLA-B*4403* [151], *HLA-A*3001* и *HLA-B*1302* [152], гаплотипы *HLA-DRB1*0405/-DQB1*0401/-DQA1*0303* [153] и *HLA-A*02:01:01/-B*35:01:01/-C*04:01:01* [154]. Данные ассоциации были найдены в том числе для пациентов европеоидной расы [149, 153], но на очень маленьких выборках. В противовес этому, исследование М. McCormack et al. (2012) с применением методов полногеномных ассоциативных исследований пациентов, рождённых и проживающих в Великобритании, показало негативные результаты [154]. Протективным аллелем в работе L.J. Li et al. (2013) назван *HLA-A*3303* [151], другими работами это не было подтверждено.

На данный момент актуальность фармакогенетического тестирования аллелей генов *HLA* при назначении ламотриджина обоснована только для азиатской популяции. Но даже наличие биомаркеров высокого риска у пациента не означает, что реакция гиперчувствительности разовьётся в 100% случаев, поэтому не может быть противопоказанием к приёму данного нормотимика.

В литературе также встречаются исследования фармакокинетических генетических факторов, которые могут быть связаны с эффективностью и безопасностью ламотриджина. Генами-кандидатами являются *UGT1A4* и *UGT2B7*. Ранее упоминалось, что ламотриджин метаболизируется ферментом *UGT1A4*, но *UGT2B7* также вносит свой вклад в процесс глюкуронизации активного вещества. Но авторы большинства работ смогли установить только ассоциацию полиморфизмов генов с концентрацией препарата, но не с его эффективностью и безопасностью.

Таблица 32

**Фармакогенетические маркёры эффективности
и безопасности применения ламотриджина**

Ген	Полиморфизмы	Диагноз	Препарат	Срок наблюдения	Число пациентов	
<i>HLA-A, HLA-B, HLA-C, DRB1</i>	<i>HLA-B</i> (Bin1-TA-M13F, Bin1-CG-M13F, Bin3-M13R); <i>HLA-A</i> (Ain1-A-M13F, Ain1-G-M13F, Ain1-T-M13F, Ain3-62-M13R); <i>HLA-C</i> (5CIn1-61, 3BIn3-12)	Эпилепсия	Фенитоин, ламотриджин, окскарбазепин	Более 3-х месяцев	35	
<i>HLA-B</i>	<i>HLA-B*1502</i>	Эпилепсия	Фенитоин, ламотриджин, карбазепин	Не менее 8 недель	24	
<i>HLA-B</i>	*1502	Эпилепсия	ламотриджин	НД	43	
<i>HLA-B</i>	*1502	Эпилепсия	Ламотриджин	НД	46	
<i>HLA-B</i>	*1502	Эпилепсия	Фенитоин, ламотриджин, карбамазепин	НД	55	
<i>HLA-B</i>	*1502	Эпилепсия	Фенитоин, ламотриджин	НД	480	
<i>HLA-B</i>	*1502	Эпилепсия	Ламотриджин	НД	12	
<i>HLA-B</i>	*5801	Эпилепсия	Ламотриджин	НД	НД	
<i>HLA-B</i>	*1502, *5801	НД	Аллопуринол, сульфаметоксазол, ламотриджин, оксикам, невирапин, фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин	НД	150	
<i>HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ</i>	<i>B*5801, A*6801, Cw*0718, DQB1*0609, DRB1*130</i>	Эпилепсия	Ламотриджин	НД	65	

Этническая принадлежность	Результат	Автор	Ссылка
Китайцы Хань	Аллель <i>HLA-B*1502</i> незначительно ассоциирован с развитием ССД и ТЭН	Hung S.I. et al., 2010	140
Китайцы Хань	Аллель <i>HLA-B*1502</i> незначительно ассоциирован с развитием ССД и ТЭН	Man C.B. et al., 2007	141
Китайцы Хань	Нет ассоциации с развитием ССД и ТЭН	Shi Y.W. et al., 2011	142
Китайцы Хань	Нет ассоциации с развитием ССД и ТЭН	An D.M. et al., 2010	143
Китайцы Хань	Карбамазепин- и фенитоин-индуцированные, индуцированные ССД и ТЭН ассоциированы с <i>HLA-B*1502</i> . Незначительная ассоциация <i>HLA-B*1502</i> с развитием нежелательных явлений при приеме ламотриджина	Cheung Y.K. et al., 2013	144
Китайцы	Ассоциация с развитием ССД и ТЭН при приеме фенитоина и ламотриджина	Li X. et al., 2015	145
Китайцы Хань	Ассоциация с развитием ламотриджин-индуцированных ССД и ТЭН	Zeng T. et al., 2015	146
Китайцы Хань	Ассоциация с риском развития ламотриджин-индуцированной гиперчувствительности	Chow J.C. et al., 2013	147
Европеоиды	Нет ассоциации с развитием ламотриджин-индуцированных ССД и ТЭН	Lonjou C. et al., 2008	148
Европеоиды	Незначительная ассоциация данных аллелей с развитием ламотриджин-индуцированных ССД и ТЭН	Kazeem G.R. et al., 2009	149

Ген	Полиморфизмы	Диагноз	Препарат	Срок наблюдения	Число пациентов
<i>HLA-B</i>	<i>HLA-B*4403</i>	НД	АЭП (в том числе, ламотриджин), аллопуринол, антибиотик	НД	30
<i>HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR</i>	<i>HLA-A*3001, HLA-B*1302, HLA-A*3303, HLA-A*0201, HLA-DRB1*1405, HLA-B*5801, HLA-DRB1*0301</i>	НД	Ламотриджин, карбамазепин	НД	249
<i>HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP</i>	НД	НД	Ламотриджин	НД	16
<i>HLA</i>	НД	НД	Фенитоин, ламотриджин, карбамазепин	НД	21
<i>HLA-A</i>	*3101	НД	Фенитоин, ламотриджин,	НД	90
<i>UGT1A4</i>	142Т>G, -219С>Т, -163G > A	Эпилепсия	Вальпроаты, ламотриджин	НД	148
<i>UGT1A4</i>	*2 (P24T), *3 (L48V)	НД	Ламотриджин	НД	178
<i>UGT1A4</i>	P24T, L48V	Эпилепсия	Ламотриджин	НД	131
<i>UGT1A4, UGT2B7</i>	142 Т>G, 70С>Т гена <i>UGT1A4</i> ; 372А>G, -161С>Т гена <i>UGT2B7</i>	Эпилепсия	Ламотриджин	НД	75
<i>UGT2B7</i>	372А>G, -161С>Т	Эпилепсия	Ламотриджин	НД	53

Примечание: НД — нет данных

Этническая принадлежность	Результат	Автор	Ссылка
Корейцы	Ассоциация с развитием ламотриджин-индуцированных ССД и ТЭН	Park H.J. et al., 2015	150
Китайцы Хань	Ассоциация <i>HLA-A*3001</i> и <i>HLA-B*1302, HLA-A*3303</i> с развитием ламотриджин-индуцированной макулопапулезной экзантемы. Ассоциация <i>HLA-A*0201</i> и <i>HLA-DRB1*1405, HLA-B*5801</i> и <i>HLA-DRB1*0301</i> с развитием карбамазепин-индуцированной макулопапулезной экзантемы	Li L.J. et al., 2013	151
Японцы	Ассоциация гаплотипа <i>HLA-DRB1*0405/-DQB1*0401/-DQA1*0303</i> с ламотриджин-индуцированными кожными побочными реакциями	Ito A. et al., 2015	152
Мексиканские метисы	Ассоциация <i>HLA-A*02:01:01/-B*35:01:01/-C*04:01:01</i> ламотриджин- и карбамазепин-индуцированными кожными побочными реакциями	Fricke-Galindo I. et al., 2014	153
Европеоиды	Отсутствие ассоциации <i>HLA-A*3101</i> с риском развития ламотриджин- и фенитоин-индуцированными кожными побочными реакциями	McCormack M. et al., 2012	154
Китайцы	Носительство -219 >Т/-163G >А ассоциировано с более высокими концентрациями препарата в крови	Wang Q. et al., 2015	155
Европеоиды	Ассоциация <i>UGT1A4*2</i> (P24T) с более высокими концентрациями препарата в крови, <i>UGT1A4*3</i> (L48V) — с более низкими	Reimers A. et al., 2014	156
Турецкая популяция	Ассоциация <i>UGT1A4</i> L48V с уровнем концентрации препарата в крови	Gulcebi M.I. et al., 2011	157
Тайская популяция	Ассоциация -161С>Т гена <i>UGT2B7</i> с уровнем концентрации препарата в крови	Singkham N. et al., 2013	158
Европеоиды	Ассоциация -161С>Т гена <i>UGT2B7</i> с уровнем концентрации препарата в крови	Blanca Sánchez M. et al., 2010	159

Q. Wang et al. (2015) выявили, что полиморфизм *UGT1A4*-219C>T/-163G>A гена *UGT1A4* влияет на концентрацию ламотриджина в плазме: у носителей мутантного аллеля уровень препарата выше, чем у пациентов с «диким» аллелем [155]. Другая работа, уже включающая пациентов европеоидной расы, доказала, что вариант *UGT1A4**2 (P24T) сопряжён с небольшим повышением ламотриджина в плазме крови, а *UGT1A4**3 (L48V) — со значительным его снижением [156]. Последние результаты согласуются с полученными M.I. Gulcebi et al. (2011) на пациентах турецкой национальности [157]. Влияние полиморфизма -161C>T гена *UGT2B7* на плазменный уровень ламотриджина достаточно слабое, для его обнаружения при анализе данных требовалось учитывать сопутствующую фармакотерапию и возраст пациентов [158, 159].

Ламотриджин ещё недостаточно изучен с фармакогенетической точки зрения. Если не учитывать данные для азиатской этнической группы, на сегодня практически нет фармакогенетически значимых биомаркёров, которые необходимо выявить для оптимального подбора дозы препарата, а также решения о его замене другим нормотимиком. Следовательно, осторожность врача при назначении ламотриджина будет иметь место, только если в лечении нуждается пациент азиатского происхождения. В других ситуациях фармакогенетическое тестирование вряд ли можно назвать целесообразным.

5.5. Фармакогенетика карбамазепина

Карбамазепин — препарат из группы антиконвульсантов, близкий по химической структуре к трициклическим антидепрессантам. Одним из показаний к применению карбамазепина, наряду с эпилепсией, является терапия биполярного аффективного расстройства [160]. Механизм действия карбамазепина заключается в блокаде градиент- и потенциал-зависимых натриевых каналов, посредством чего подавляется судорожная активность в головном мозге [161]. Многочисленные исследования подтвердили, что карбамазепин эффективен как при стабилизации маниакальной аффективной фазы, так и при профилактике рецидива (подробнее — обзор V. Amann et al. (2007)) [162].

Эффективность и безопасность карбамазепина необходимо контролировать при помощи регулярного терапевтического лекарственного мониторинга [163]. Однако есть аспект, требующий особого внимания ещё до назначения лекарственного препарата — карбамазепин способен вызывать нежелательные реакции гиперчувствительности со стороны кожи [164]. В эту группу включаются как относительно безопасные состояния (макулопапулёзная сыпь), так и жизнеугрожающие — синдром Стивенса–Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) [164, 165]. Отличие ССД и ТЭН заключается в объёме эпидермального некроза: для ССД характерно поражение до 10% площади кожного покрова, а для ТЭН — более 30%; при поражении от 10 до 30% ставится диагноз «синдром перекрытия» (overlap syndrome) [164]. Основная причина смерти — септический шок, её риск достаточно высокий — менее 5% при ССД и свыше 30% при ТЭН [164, 166]. В патогенезе указанных реакций непосредственно участвует иммунная система, в частности, цитотоксические CD8+ Т-лимфоциты [167, 168].

С целью предотвращения развития пусть редкого, но смертельно опасного осложнения приёма карбамазепина предложено генетическое тестирование па-

циентов. Было выявлено, что карбамазепин и ламотриджин способны взаимодействовать с рецепторами Т-лимфоцитов. Неверная презентация антигена (молекулы препарата) может привести к активации иммунных клеток и системной цитотоксической реакции [169, 170]. На сегодняшний день доказано, что риск развития ССД и ТЭН, индуцированных приёмом карбамазепина, ассоциирован с аллелью гена из класса I единого комплекса гистосовместимости *HLA-B**1502 [171, 172]. Ген *HLA-B* включает более 2000 аллелей, их общепринятое обозначение — четыре или шесть цифр после названия самого гена. *HLA-B**1502 — маркёр, специфичный для карбамазепина.

Впервые высокий риск развития ССД и ТЭН у носителей *HLA-B**1502 был показан на популяции китайцев Хань [173] (табл. 32). Дальнейшие многочисленные исследования подтвердили, что данный маркёр сопряжён с риском карбамазепин-индуцированного эпидермального некролиза у лиц азиатского происхождения, преимущественно — китайцев Хань и корейцев; имеются положительные данные для жителей Вьетнама, Малайзии, Тайланда, Камбоджи, Сингапура [174–192]. Большинство приведённых работ говорят о почти 100% вероятности наличия *HLA-B**1502 у пациентов с карбамазепин-индуцированным ССД или ТЭН.

Опубликованные мета-анализы полностью солидарны с авторами приведённых выше работ: аллель *HLA-B**1502 ассоциирован с развитием ССД и ТЭН при приёме карбамазепина у лиц азиатского происхождения, главным образом — китайцев Хань [193–195]. Интересной находкой является то, что *HLA-B**1502 специфичен для индийцев с ССД и ТЭН, несмотря на низкую распространённость данного аллеля в популяции [196]. Здесь же стоит упомянуть о протективной роли аллелей *HLA-B**4001 и *HLA-B**2402, на которую указали S. Grover и R. Kukreti (2014) [194].

Прогностическая роль носительства *HLA-B**1502 заслуживает внимания, когда речь идёт об азиатской популяции. Данный маркёр не только ассоциирован с нежелательной реакцией гиперчувствительности на карбамазепин — он чаще встречается среди пациентов монголоидной расы [172, 187, 196]. Многие авторы сходятся во мнении, что для представителей европеоидных этнических групп *HLA-B**1502 не является значимым фактором риска реакций гиперчувствительности на карбамазепин [193, 197, 198].

Исследование Z. Chen et al. (2014) показало значительное улучшение приверженности пациентов к карбамазепину после введения генотипирования по *HLA-B**1502 в клиническую практику [199].

Внимание исследователей привлекали и другие гены семейства *HLA*. Многие работы посвящены поиску ассоциации аллеля *HLA-A**3101 с карбамазепин-индуцированными кожными реакциями гиперчувствительности. S.I. Hung et al. (2006) впервые выявили, что данный аллель связан с развитием макулопапулёзной сыпи при приёме карбамазепина у китайцев Хань и не ассоциируется с ССД и ТЭН [200]. В дальнейшем это было многократно подтверждено, как среди азиатских популяций [178, 185, 189, 201–203], так и среди европеоидов [185, 204]. Наконец, мета-анализ E. Genin et al. (2014) выявил, что носительство *HLA-A**3101 в 23 раза увеличивает риск кожных реакций гиперчувствительности (но не ССД и ТЭН) при приёме карбамазепина у китайцев Хань; для европеоидов результаты спорные по причине малого количества проведённых исследований [205].

Таблица 33
**Фармакогенетические маркёры безопасности
 применения карбамазепина**

Ген	Полиморфизмы	Диагноз	Препарат	Срок наблюдения	Число пациентов
<i>HLA-B</i>	<i>HLA-B*1502</i>	НД	НД	НД	44
<i>HLA-B</i>	НД	НД	Карбамазепин, фенитоин, ламотриджин	НД	24
<i>HLA-B</i>	*1502	НД	Карбамазепин	НД	48
<i>HLA-B</i>	*1502	НД	Карбамазепин	НД	78
<i>HLA-B</i>	*1502	НД	Карбамазепин	НД	17
<i>HLA-B, HLA-A</i>	НД	НД	Карбамазепин	НД	НД
<i>HLA-B</i>	*1502	НД	Карбамазепин	НД	32
<i>HLA-B</i>	*1502	Эпилепсия	Карбамазепин	НД	34
<i>HLA-B</i>	*1502	НД	Карбамазепин	НД	8
<i>HLA-B</i>	*1502	НД	Карбамазепин	НД	42
<i>HLA-B</i>	*1502	Эпилепсия	Карбамазепин	НД	27
<i>HLA-A, HLA-B,</i>	<i>HLA-B*1511, HLA-A*3101</i>	НД	Карбамазепин	НД	24
<i>HLA-B, HLA-A</i>	<i>HLA-B*1502, HLA-A*3101</i>	Эпилепсия	Карбамазепин	НД	133
<i>HLA-B</i>	*1502	НД	Карбамазепин	НД	НД
<i>HLA-B</i>	*1502	НД	Карбамазепин	2 месяца	4877
<i>HLA-A, HLA-B, HLA-DR</i>	НД	НД	Карбамазепин	НД	21
<i>HLA-A, HLA</i>	<i>HLA-A*3101, HLA-B*1502</i>	НД	Карбамазепин	НД	194
<i>HLA-B</i>	*1502, *1511	НД	Карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал	НД	17
<i>HLA-B</i>	*1502	Эпилепсия	Карбамазепин	НД	35

Этническая принадлежность	Результат	Автор	Ссылка
Китайцы Хань	Ассоциация с возникновением ССД	Chung W.H. et al., 2004	173
Китайцы Хань	Ассоциация с серьезными кожными реакциями на данные препараты	Man C.B. et al., 2007	174
Китайцы Хань	Ассоциация с возникновением ССД	Wang Q. et al., 2011	175
Китайцы	Ассоциация с возникновением ССД и ТЭН	Wu X.T. et al., 2010	176
Китайцы Хань	Ассоциация с возникновением ССД и ТЭН	Zhang Y. et al., 2011	177
Китайцы	Ассоциация с возникновением ССД	Shi Y.W. et al., 2012	178
Смешанная	Ассоциация с возникновением ССД и ТЭН	Chong KW. et al., 2014	179
Азиаты	Ассоциация с возникновением ССД и ТЭН	Kulkantrakorn K. et al., 2012	180
Китайцы	Ассоциация с возникновением ССД	Mehta T.Y. et al., 2009	181
Тайцы	Ассоциация с возникновением ССД	Tassaneeyakul W. et al., 2010	182
Малазийцы	Ассоциация с возникновением ССД	Then SM. et al., 2011	183
Корейцы	Ассоциация с возникновением ССД	Kim S.H. et al., 2011	184
Канадцы	Ассоциация <i>HLA-B*1502</i> с возникновением ССД	Amstutz U. et al., 2013	185
Китайцы Хань	Ассоциация с возникновением ССД и ТЭН	Odueyungbo M.A. et al., 2010	186
Азиаты	Ассоциация с возникновением ССД и ТЭН	Chen P. et al., 2011	187
Китайцы Хань	Ассоциация <i>HLA-B*1502</i> с ССД и ТЭН	Chang C.C. et al., 2011	188
Китайцы Хань	Ассоциация с гиперчувствительностью к карбамазепину	Hsiao Y.H. et al., 2014	189
Китайцы	Ассоциация полиморфизма <i>HLA-B*1502</i> с ССД	Sun D. et al., 2014	190
Китайцы	Ассоциация с ССД и ТЭН	He X. et al., 2013	191

Ген	Полиморфизмы	Диагноз	Препарат	Срок наблюдения	Число пациентов
<i>HLA-B</i>	*1502	Эпилепсия	Карбамазепин	НД	38
<i>HLA-B</i>	*1502	НД	Карбамазепин	НД	227
<i>HLA-B</i>	*1502	НД	Карбамазепин	НД	НД
<i>HLA-B</i>	НД	НД	Карбамазепин	НД	986
<i>HLA-B</i>	НД	НД	Карбамазепин	НД	56
<i>HLA-B</i>	НД	НД	Аллопуринол, карбамазепин, ламотриджин, фенобарбитал, фенитоин, сульфаметоксазол, оксикам, невирапин	НД	150
GWAS	НД	НД	Карбамазепин	НД	882
<i>HLA-A</i>	*3101	НД	Карбамазепин	Более 3-х месяцев	48
<i>HLA-A</i>	*3101	НД	Карбамазепин	НД	145
<i>HLA-A</i>	*3101	НД	Карбамазепин	НД	93
<i>HLA-B</i>	<i>HLA-B</i> *1511	НД	Карбамазепин	НД	14
<i>HLA-A</i> , <i>HLA-B</i> , <i>HLA-C</i>	НД	НД	Карбамазепин	НД	91

Примечание: НД — нет данных

Этническая принадлежность	Результат	Автор	Ссылка
Монголоиды	Ассоциация с возникновением ССД и ТЭН	Nguyen D.V. et al., 2015	192
Монголоиды	Ассоциация с возникновением ССД и ТЭН	Tangamornsuksan W. et al., 2013	193
Индийцы	Ассоциация с возникновением ССД и ТЭН	Khor A.H. et al., 2014	195
Тайцы	Ассоциация с карбамазепин-индуцированными кожными реакциями	Puangpetch A. et al., 2015	196
Европеоиды	Нет ассоциации с реакцией гиперчувствительности к карбамазепину	Alfirevic A. et al., 2006	197
Европеоиды	Нет ассоциации с реакцией гиперчувствительности к карбамазепину	Lonjou C. et al., 2008	198
Японцы	Ассоциация <i>HLA-A</i> *3101 с возникновением нежелательных кожных реакций	Ozeki T. et al., 2011	202
Японцы	Ассоциация с возникновением нежелательных кожных реакций	Niihara H. et al., 2012	203
Европеоиды	Ассоциация с возникновением нежелательных кожных реакций	McCormack M. et al., 2012	204
Европеоиды, монголоиды	Ассоциация с возникновением нежелательных кожных реакций	Genin E. et al., 2014	205
Японцы	Ассоциация с возникновением нежелательных кожных реакций	Kaniwa N. et al., 2010	206
Корейцы	Ассоциация <i>HLA-B</i> *1511 и <i>HLA-A</i> *3101 с ССД и гиперчувствительностью к карбамазепину	Kim S.H. et al., 2011	207

Менее изученными являются аллели *HLA-B*1508*, *HLA-B*1511*, *HLA-B*1521*, но для них также показана достоверная связь с риском развития карбамазепин-индуцированных реакций гиперчувствительности, в том числе ССД и ТЭН [206, 207]. Эти маркёры также имеют значение исключительно для представителей азиатской популяции.

В связи с высокой смертностью при ССД и ТЭН, фармакогенетическое тестирование по *HLA-B*1502* при назначении карбамазепина рекомендовано проводить пациентам азиатского происхождения. Соответствующие клинические рекомендации были опубликованы в 2014 году [172].

Генетические маркёры, связанные с фармакокинетикой и фармакодинамикой карбамазепина, не показали значимой ассоциации с эффективностью и безопасностью данного лекарственного препарата.

5.6. Обсуждение

Фармакогенетика нормотимиков — относительно новая область персонифицированной психофармакотерапии. Большинство исследований в данной сфере, конечно же, сосредоточено на изучении эффективности терапии, проводимой препаратами лития. Большая часть исследовательских работ посвящена поиску генов-кандидатов, связанных с предполагаемыми механизмами терапевтического действия катиона лития в организме, в связи с чем прицельному исследованию подверглись гены, кодирующие компоненты нейротрансмиттерных систем, сигнализации трансдукции и транскрипционных путей. На сегодняшний день также проведено небольшое количество полногеномных ассоциативных исследований (GWAS), рассматривающих эффективность терапии литием, вследствие чего исследования по поиску генов-кандидатов представляют собой основную часть имеющихся данных.

Данные фармакогенетических исследований лекарственного ответа лития являются в настоящее время недоказательными, так как базируются на выборках малых размеров, ограниченного географического охвата, а также зачастую гетерогенны в диагностическом и терапевтическом плане. Проблема отсутствия однородности между исследованиями по определению степени выраженности отклика на лекарственную терапию может быть решена путем использования единых критериев определения эффективности терапии литием. Так в 2002 году канадскими исследователями была предложена шкала “The Alda scale”, что значительно облегчило идентификацию степени выраженности лекарственного ответа [209]. Этими фактами можно объяснить частые противоречивые результаты из разных исследовательских групп. Очевидно, что проект ConLiGen делает важные шаги в данной области. Что касается других нормотимических препаратов, то для них имеется ещё меньше информативных данных.

До сих пор существуют ограниченные доказательства вовлечения изучаемых генов в прогнозирование эффективности и безопасности лекарственного средства. Данные генетические маркёры являются многообещающими, но в настоящее время они не могут являться надёжными предикторами с приемлемой чувствительностью и специфичностью, что ограничивает их применение в условиях реальной клинической практики.

5.7. Заключение

На сегодняшний день, результаты фармакогенетических исследований не являются достаточно информативными, чтобы изменить рутиную клиническую практику применения нормотимиков. Оценка клинического статуса и идентификация индивидуальных параметров пациента в совокупности с фармакогенетическими данными может стать мощным инструментом развития персонализированных подходов в терапии психических расстройств, требующих применения нормотимиков. Дальнейшие исследования в области фармакогенетики необходимы для поиска надёжных и воспроизводимых маркёров эффективности и безопасности терапии нормотимиками, способствующих оптимизации лечебного процесса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рациональная фармакотерапия в психиатрической практике // Под ред.: Н. Г. Незнанова, Ю. А. Александровского — М.: ЛитТерра, 2014: 1075 с.
2. *Baldessarini R.* Mood-stabilizing agents. *Chemotherapy in psychiatry* // Springer New Yor. 2013; 89–154.
3. *Leboyer M., Kupfer D.J.* Bipolar disorder: new perspectives in health care and prevention // *J. Clin. Psychiatry.* 2010; 71(12): 1689–95.
4. *Merinkangas K.R., Tohen M.* Epidemiology of bipolar disorder in adults and children. In: *Tsuang M.T., Tohen M.T., Jones P.B.* Textbook in psychiatric epidemiology // Chichester: John Wiley and Sons. 2011; 329–42.
5. *Goetz I., Tohen M., Reed C., Lorenzo M., Vieta E.* Functional impairment in patients with mania: baseline results of the EMBLEM study // *Bipolar Disord.* 2007; 9(1–2): 45–52.
6. *Osby U., Brandt L., Correia N., Ekblom A., Sparen P.* Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2001; 58(9): 844–50.
7. *Gitlin M.J., Swendsen J., Heller T.L., Hammen C.* Relapse and impairment in bipolar disorder // *Am. J. Psychiatry.* 1995; 152 (11): 1635–40.
8. *Garnham J., Munro A., Slaney C., Macdougall M., Passmore M., Duffy A. et al.* Prophylactic treatment response in bipolar disorder: results of a naturalistic observation study // *J Affect. Disord.* 2007; 104 (1–3): 185–90.
9. *Goodwin F., Jamison K.* Manic-depressive Illness // Oxford University Press, New York. 1990; 213.
10. *Maj M.* The impact of lithium prophylaxis on the course of bipolar disorder: a review of the research evidence // *Bipolar Disord.* 2000; 2: 93–101.
11. *Maj M.* The effect of lithium in bipolar disorder: a review of recent research evidence // *Bipolar Disord.* 2003; 5: 180–8.
12. *Rybakowski J.K., Chłopocka-Woźniak M., Suwalska A.* The prophylactic effect of long-term lithium administration in bipolar patients entering lithium treatment in the 1970s and 1980s // *Bipolar Disord.* 2001; 3: 63–7.

13. O'Connell R.A, Mayo J.A., Flatow L. Cuthbertson B., O'Brien B.E. Outcome of bipolar disorder on long-term treatment with lithium // *Br. J. Psychiatry.* 1991; 159: 123–9.
14. Abou-Saleh M.T. Who responds to prophylactic lithium therapy? // *Br. J. Psychiatry.* 1993; 21: 20–6.
15. Mendlewicz J., Fieve R.R., Stallone F. Relationship between the effectiveness of lithium therapy and family history // *Am. J. Psychiatry.* 1973; 130: 1011–3.
16. Grof P., Duffy A., Cavazzoni P., Grof E., Garnham J., MacDougall M. et al. Is response to prophylactic lithium a familial trait? // *J. Clin. Psychiatry.* 2002; 63: 942–7.
17. Grof P., Alda M., Gror E., Zvolisky P., Walsh M. Lithium response and genetics of affective disorders // *J. Affect. Disord.* 1994; 32: 85–95.
18. Freeman M.P., Freeman S.A. Lithium: clinical considerations in internal medicine // *Am. J. Med.* 2006; 119: 478–81.
19. Sachdev P S. Lithium potentiation of neuroleptic-related extrapyramidal side effects // *Am. J. Psychiatry.* 1986; 143: 942.
20. Shukla S., Godwin C.D., Long L.E., Miller M.G. Lithium carbamazepine neurotoxicity and risk factors // *Am. J. Psychiatry.* 1984; 141: 1604–6
21. Moskowitz A.S., Altshuler L. Increased sensitivity to lithium-induced neurotoxicity after stroke: a case report // *J. Clin. Psychopharmacol.* 1991; 11: 272–3.
22. Toker L., Belmaker R.H., Agam G. Gene-expression studies in understanding the mechanism of action of lithium // *Expert Rev. Neurother.* 2012; 12 (1): 93–7.
23. Post R.M., Susan R., Weiss B. Sensitization, kindling, and carbamazepine: an update on their implications for the course of affective illness // *Pharmacopsychiatry.* 1992; 25: 41–3.
24. Einat H., Manji H.K., Belmaker R.H. New approaches to modeling bipolar disorder // *Psychopharmacol. Bull.* 2003; 37: 47–63.
25. Silverstone P., McGrath B., Kim H. Bipolar disorder and myo-inositol: a review of the magnetic resonance spectroscopy findings // *Bipolar Disord.* 2005; 7: 1–10.
26. Berridge M.J., Downes C.P., Hanley M.R. Neural and developmental actions of lithium: a unifying hypothesis // *Cell.* 1989; 59: 411–9.
27. Sherman W.R., Gish B.G., Honchar M.P., Munsell L.Y. Effects of lithium on phosphoinositide metabolism in vivo // *Fed. Proc.* 1986; 45(11): 2639–46.
28. Stine O.C., Xu J., Koskela R. McMahon F.J., Gschwend M., Friddle C. et al. Evidence for linkage of bipolar disorder to chromosome 18 with a parent-of-origin effect // *Am. J. Hum. Genet.* 1995; 57(6): 1384–94.
29. Sjholt G., Ebstein R.P., Lie R.T., Berle J.O., Mallet J., Deleuze J.F. et al. Examination of IMPA1 and IMPA2 genes in manic-depressive patients: association between IMPA2 promoter polymorphisms and bipolar disorder // *Mol. Psychiatry.* 2003; 9: 621–9.
30. Bloch P.J., Weller A.E., Doyle G.A., Ferraro T.N., Berrettini W.H., Hodge R. et al. Association analysis between polymorphisms in the myo-inositol monophosphatase 2 (IMPA2) gene and bipolar disorder // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2010; 34: 1515–9.
31. Dimitrova A., Milanova V., Krastev S., Nikolov I., Toncheva D., Owen M.J. et al. Association study of myo-inositol monophosphatase 2 (IMPA2) polymorphisms with bipolar affective disorder and response to lithium treatment // *Pharmacogenomics J.* 2004; 5: 35–41.
32. Steen V.M., Gulbrandsen A.K., Eiken H.G., Berle J.O. Lack of genetic variation in the coding region of the myo-inositol monophosphatase gene in lithium-treated patients with manic depressive illness // *Pharmacogenetics.* 1996; 6 (1): 113–6.
33. Steen V.M., Lovlie R., Osher Y., Belmaker R.H., Berle J.O., Gulbrandsen A.K. The polymorphic inositol polyphosphate 1-phosphatase gene as a candidate for pharmacogenetic prediction of lithium-responsive manic-depressive illness // *Pharmacogenetics.* 1998; 8 (3): 259–68.
34. Michelon L., Meira-Lima I., Cordeiro Q., Migueta K., Breen G., Collier D. et al. Association study of the INPP1, 5HTT, BDNF, AP-2 β and GSK-3 β gene variants and retrospectively scored response to lithium prophylaxis in bipolar disorder // *Neurosci. Lett.* 2006; 403: 288–93.
35. Jimenez E., Arias B., Mitjans M., Goikolea J., Roda E., Saiz P. et al. Genetic variability at IMPA2, INPP1 and GSK3b increases the risk of suicidal behavior in bipolar patients // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2013; 23(11): 1452–62.
36. Turecki G., Grof P., Cavazzoni P., Duffy A., Grof E., Ahrens B. et al. Evidence for a role of phospholipase C-gamma1 in the pathogenesis of bipolar disorder // *Mol. Psychiatry.* 1998; 3(6): 534–38.
37. Lovlie R., Berle J.O., Stordal E., Steen V.M. The phospholipase C-gamma1 gene (PLCG1) and lithium responsive bipolar disorder: re-examination of an intronic dinucleotide repeat polymorphism // *Psychiatr. Genet.* 2001; 11 (1): 41–3.
38. Ftouhi-Paquin N., Alda M., Grof P., Chretien N., Rouleau G., Turecki G. Identification of three polymorphisms in the translated region of PLC-gamma1 and their investigation in lithium responsive bipolar disorder // *Am. J. Med. Genet.* 2001; 105(3): 301–5.
39. Baum A.E., Akula N., Cabanero M., Cardona L., Corona W., Klemens B. et al. A genome-wide association study implicates diacylglycerol kinase eta (DGKH) and several other genes in the etiology of bipolar disorder // *Mol. Psychiatry.* 2008; 13: 197–207.
40. Ollila H.M., Soronen P., Silander K., Palo O.M., Kiesseppa T., Kaunisto M.A. et al. Findings from bipolar disorder genome-wide association studies replicate in a Finnish bipolar family-cohort // *Mol. Psychiatry.* 2009; 14: 351–3.
41. Takata A., Kawasaki H., Iwayama Y., Yamada K., Gotoh L., Mitsuyasu H. et al. Nominal association between a polymorphism in DGKH and bipolar disorder detected in a metaanalysis of East Asian case-control samples // *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2011; 65: 280–5.
42. Squassina A., Manchia M., Congiu D., Severino G., Chillotti C., Arda R. et al. The diacylglycerol kinase eta gene and bipolar disorder: a replication study in a Sardinian sample // *Mol. Psychiatry.* 2009; 14(4): 350–1.
43. Manchia M., Squassina A., Congiu D., Chillotti C., Arda R., Severino G. et al. Interacting genes in lithium prophylaxis: preliminary results of an exploratory analysis

on the role of DGKH and NR1D1 gene polymorphisms in 199 Sardinian bipolar patients // *Neurosci. Lett.* 2009; 467: 67–71.

44. *Baptista T., Hernandez L., Burguera J., Burguera M., Hoebel B.* Chronic lithium administration enhances serotonin release in the lateral hypothalamus but not in the hippocampus in rats. A microdialysis study // *J. Neural. Transm.* 1990; 82: 31–41.

45. *Mork A.* Effects of lithium treatment on extracellular serotonin levels in the dorsal hippocampus and wet-dog shakes in the rat // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1998; 8: 267–72.

46. *Serretti A., Lorenzi C., Lilli R., Smeraldi E.* Serotonin receptor 2A, 2C, 1A genes and response to lithium prophylaxis in mood disorders // *J. Psychiatr. Res.* 2000; 34: 89–98

47. *Dmitrzak-Węglarz M., Rybakowski J.K., Suwalska A., Slopian A., Czerski P.M., Leszczyńska-Rodziewicz A. et al.* Association studies of 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} serotonin receptor gene polymorphisms with prophylactic lithium response in bipolar patients // *Pharmacol. Rep.* 2005; 57: 761–5.

48. *Manchia M., Congiu D., Squassina A., Lampus S., Ardaù R., Chillotti C. et al.* No association between lithium full responders and the DRD1, DRD2, DRD3, DAT1, 5-HTTLPR and HTR2A genes in a Sardinian sample // *Psychiatry Res.* 2009; 169: 164–6.

49. *Serretti A., Malitas P.N., Mandelli L., Lorenzi C., Ploia C., Alevizos B. et al.* Further evidence for a possible association between serotonin transporter gene and lithium prophylaxis in mood disorders // *Pharmacogenomics J.* 2004; 4(4): 267–73.

50. *Rybakowski J.K., Suwalska A., Czerski P.M., Dmitrzak-Węglarz M., Leszczyńska-Rodziewicz A., Hauser J.* Prophylactic effect of lithium in bipolar affective illness may be related to serotonin transporter genotype // *Pharmacol. Rep.* 2005; 57(1): 124–7.

51. *Stamm T.J., Adli M., Kirchheiner J., Smolka M.N., Kaiser R., Tremblay P.B. et al.* Serotonin transporter gene and response to lithium augmentation in depression // *Psychiatr. Genet.* 2008; 18(2): 92–7.

52. *Rybakowski J.K., Suwalska A., Skibinska M., Dmitrzak-Węglarz M., Leszczyńska-Rodziewicz A., Hauser J.* Response to lithium prophylaxis: interaction between serotonin transporter and BDNF genes // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2007; 144(6): 820–3.

53. *Severino G., Congiu D., Serreli C., De Lisa R., Chillotti C., Del Zompo M. et al.* A48G polymorphism in the D1 receptor genes associated with bipolar I disorder // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2005; 134: 37–8.

54. *Rybakowski J.K., Dmitrzak-Węglarz M., Suwalska A.* Dopamine D1 receptor gene polymorphism is associated with prophylactic lithium response in bipolar disorder // *Pharmacopsychiatry.* 2009; 42: 20–2.

55. *Serretti A., Lilli R., Lorenzi C., Franchini L., Smeraldi E.* Dopamine receptor D3 gene and response to lithium prophylaxis in mood disorders // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 1998; 1: 125–9.

56. *Serretti A., Lilli R., Lorenzi C., Franchini L., Di Bella D., Catalano M. et al.* Dopamine receptor D2 and D4 genes, GABAA alpha-1 subunit genes and response to lithium prophylaxis in mood disorders // *Psychiatry Res.* 1999; 87: 7–19.

57. *Serretti A., Lorenzi C., Lilli R., Mandelli L., Pirovano A., Smeraldi E. et al.* Pharmacogenetics of lithium prophylaxis in mood disorders: analysis of COMT, MAO-A, and Gβ3 variants // *Am. J. Med. Genet. Part B Neuropsychiatr. Genet.* 2002; 144: 370–9.

58. *Turecki G., Grof P., Cavazzoni P., Duffy A., Grof E., Ahrens B. et al.* MAOA: association and linkage studies with lithium responsive bipolar disorder // *Psychiatr. Genet.* 1999; 9: 13–6.

59. *Martucci L., Wong A.H.C., De Luca V., Likhodi O., Wong G.W.H., King N. et al.* Nmethyl-D-aspartate receptor NR2B subunit gene GRIN2B in schizophrenia and bipolar disorder: polymorphisms and mRNA levels // *Schizophr. Res.* 2006; 84: 214–21.

60. *Szczepankiewicz A., Skibinska M., Suwalska A., Hauser J., Rybakowski J.K.* No association of three GRIN2B polymorphisms with lithium response in bipolar patients // *Pharmacol. Rep.* 2009; 61: 448–52.

61. *Trepanier C.H., Jackson M.F., MacDonald J.F.* Regulation of NMDA receptors by the tyrosine kinase Fyn // *FEBS J.* 2012; 279(1): 12–9.

62. *Szczepankiewicz A., Skibinska M., Suwalska A., Hauser J., Rybakowski J.K.* The association study of three FYN polymorphisms with prophylactic lithium response in bipolar patients // *Hum. Psychopharmacol.* 2009; 24: 287–91.

63. *Sears C., Markie D., Olds R., Fitches A.* Evidence of associations between bipolar disorder and the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene // *Bipolar Disord.* 2011; 13: 630–7.

64. *Rybakowski J.K., Suwalska A., Skibinska M., Szczepankiewicz A., Leszczyńska-Rodziewicz A., Permoda A. et al.* Prophylactic lithium response and polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene // *Pharmacopsychiatry.* 2005; 38: 166–70.

65. *Dmitrzak-Węglarz M., Rybakowski J.K., Suwalska A., Skibinska M., Leszczyńska-Rodziewicz A. et al.* Association studies of the BDNF and the NTRK2 gene polymorphisms with prophylactic lithium response in bipolar patients // *Pharmacogenomics.* 2008; 9: 1595–603.

66. *Masui T., Hashimoto R., Kusumi I., Suzuki K., Tanaka T., Nakagawa S. et al.* Lithium response and Val66Met polymorphism of the brain derived neurotrophic factor gene in Japanese patients with bipolar disorder // *Psychiatr. Genet.* 2006; 16: 49–50.

67. *Yazlovitskaya E.M., Edwards E., Thotala D., Fu A., Osusky K.L., Whetsell W.O. et al.* Lithium treatment prevents neurocognitive deficit resulting from cranial irradiation // *Cancer Res.* 2006; 66: 11179–86.

68. *Nocjar C., Hammonds M.D., Shim S.S.* Chronic lithium treatment magnifies learning in rats // *Neuroscience.* 2007; 150: 774–88.

69. *Mora E., Portella M.J., Forcada I., Vieta E., Mur M.* Persistence of cognitive impairment and its negative impact on psychosocial functioning in lithium-treated, euthymic bipolar patients: a 6-year follow-up study // *Psychol. Med.* 2013; 43: 1187–96.

70. *Rybakowski J.K., Permoda-Osip A., Borkowska A.* Response to prophylactic lithium in bipolar disorder may be associated with a preservation of executive cognitive functions // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2009; 19: 791–5.

71. Rybakowski J.K., Suwalska A. Excellent lithium responders have normal cognitive functions and plasma BDNF levels // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2010; 13: 617–22.
72. Klein P.S., Melton D.A. A molecular mechanism for the effect of lithium on development // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996; 93: 8455–9.
73. Jope R.S., Johnson G.V. The glamour and gloom of glycogen synthase kinase-3 // *Trends Biochem. Sci.* 2004; 29(2): 95–102.
74. Doble B.W., Woodgett J.R. GSK-3: tricks of the trade for a multi-tasking kinase // *J. Cell Sci.* 2003; 116(Pt 7): 1175–86.
75. Hur E.M., Zhou F.Q. GSK3 signalling in neural development // *Nat. Rev. Neurosci.* 2010; 11(8): 539–51.
76. Jope R.S., Roh M.S. Glycogen synthase kinase-3 (GSK3) in psychiatric diseases and therapeutic interventions // *Curr. Drug Targets.* 2006; 7(11): 1421–34
77. Iitaka C., Miyazaki K., Akaike T., Ishida N. A role for glycogen synthase kinase-3beta in the mammalian circadian clock // *J. Biol. Chem.* 2005; 280: 29397–402.
78. Benedetti F., Serretti A., Pontigia A., Bernasconi A., Lorenzi C., Colombo C. et al. Long-term response to lithium salts in bipolar illness is influenced by the glycogen synthase kinase 3-beta-50T/C SNP // *Neurosci. Lett* 2005; 376: 51–5.
79. Adli M., Hollinde D.L., Stamm T. Wiethoff K., Tsahuridu M., Kirchheiner J. et al. Response to lithium augmentation in depression is associated with the glycogen synthase kinase 3-beta -50T/C single nucleotide polymorphism // *Biol. Psychiatry.* 2007; 62(11): 1295–302.
80. Szczepankiewicz A., Rybakowski J.K., Suwalska A. Skibinska M., Leszczynska-Rodziewicz A., Dmítrzak-Weglarz M. et al. Association study of the glycogen synthase kinase-3beta gene polymorphism with prophylactic lithium response in bipolar patients // *World J. Biol. Psychiatry.* 2006; 7: 158–61.
81. Rybakowski J.K., Czerski P., Dmítrzak-Weglarz M. Kliwicki S., Leszczynska-Rodziewicz A., Permoda-Osip A. et al. Clinical and pathogenic aspects of candidate genes for lithium prophylactic efficacy // *J. Psychopharmacol* 2012; 26(3): 368–73.
82. Iwahashi K., Nishizawa D., Narita S., Numajiri M, Murayama O., Yoshihara E. et al. Haplotype analysis of GSK-3 β gene polymorphisms in bipolar disorder lithium responders and nonresponders // *Clin. Neuropharmacol.* 2014; 37(4): 108–10.
83. McClung C.A. Clock genes and bipolar disorder: implications for therapy // *Pharmacogenomics.* 2007; 8: 1097–111.
84. Salvatore P, Indic P, Murray G., Baldessarini R.J. Biological rhythms and mood disorders // *Dialogues Clin. Neurosci.* 2012; 14(4): 369–79.
85. Colombo C., Benedetti F., Barbini B., Campori E., Smeraldi E. Rate of switch from depression into mania after therapeutic sleep deprivation in bipolar depression // *Psychiatry Res.* 1999; 86: 267–70.
86. Wu J.C., Kelsoe J.R., Schachat C. Bunney B.G., DeModena A., Golshan S. et al. Rapid and sustained antidepressant response with sleep deprivation and chronotherapy in bipolar disorder // *Biol. Psychiatry.* 2009; 66(3): 298–301.
87. Johnsson A., Engelmann W., Pflug B., Klemke W. Period lengthening of human circadian rhythms by lithiumcarbonate, a prophylactic for depressive disorders // *Int. J. Chronobiol.* 1983; 8: 129–47.
88. McCarthy M.J., Nievergelt C.M., Shekhtman T, Kripke D.F., Welsh D.K., Kelsoe J.R. Functional genetic variation in the Rev-Erba pathway and lithium response in the treatment of bipolar disorder // *Genes Brain Behav.* 2011; 10 (8): 852–61.
89. Yin L., Wang J., Klein P.S., Lazar M.A. Nuclear receptor Rev-erbalpha is a critical lithium-sensitive component of the circadian clock // *Science.* 2006; 311 (5763): 1002–5.
90. Campos-de-Sousa S., Guindalini C., Tondo L., Munro J., Osborne S., Floris G. et al. Nuclear receptor rev-erb- α circadian gene variants and lithium carbonate prophylaxis in bipolar affective disorder // *J. Biol. Rhythms.* 2010; 25 (2): 132–7.
91. Szczepankiewicz A., Rybakowski J.K., Suwalska A., Hauser J. Glucocorticoid receptor polymorphism is associated with lithium response in bipolar patients // *Neuro. Endocrinol. Lett.* 2011; 32 (4): 545–51.
92. Perlis R.H., Smoller J.W., Ferreira M.A. McQuillin A., Bass N., Lawrence J. et al. A genomewide association study of response to lithium for prevention of recurrence in bipolar disorder // *Am. J. Psychiatry.* 2009; 166(6): 718–25.
93. Squassina A., Manchia M., Borg, J., Congiu D., Costa M., Georgitsi M. et al. Evidence for association of an ACCN1 gene variant with response to lithium treatment in Sardinian patients with bipolar disorder // *Pharmacogenomics.* 2011; 12: 1559–69.
94. Chen C.H., Lee C.S., Lee M.T. Ouyang W.C., Chen C.C., Chong M.Y. et al. Variant GADL1 and response to lithium therapy in bipolar I disorder // *N. Engl. J. Med.* 2014; 370: 117–28.
95. Schulze T.G., Alda M., Adli M. Akula N., Ardaur R., Bui E.T. et al. The International Consortium on Lithium Genetics (ConLiGen): An initiative by the NIMH and IGSLI to study the genetic basis of response to lithium treatment // *Neuropsychobiology.* 2010; 62: 72–8
96. Schulze T. The Consortium on Lithium Genetics (ConLiGen) genome-wide association studies of lithium response phenotypes in bipolar disorder // (2012) CINP Congress Abstract book. 2012; 36.
97. Hou L., Heilbronner U, Rietschel M., Kato T., Kuo P.H., McMahon F.J. et al. Variant GADL1 and response to lithium in bipolar I disorder // *The New England journal of medicine.* 2014; 370(19): 1857-9.
98. Argikar U.A., Rimmel R.P. Effect of aging on glucuronidation of valproic acid in human liver microsomes and the role of UDP-glucuronosyltransferase UGT1A4, UGT1A8, and UGT1A10 // *Drug Metab. Dispos.* 2009; 37: 229–36.
99. Tan L., Yu J.T., Sun Y.P., Ou J.R., Song J.H., Yu Y. The influence of cytochrome oxidase CYP2A6, CYP2B6, and CYP2C9 polymorphisms on the plasma concentrations of valproic acid in epileptic patients // *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2010; 112: 320–3.
100. Sadeque A.J., Fisher M.B., Korzekwa K.R., Gonzalez F.J., Rettie A.E. Human CYP2C9 and CYP2A6 mediate formation of the hepatotoxin 4-ene-valproic acid // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997; 283: 698–703.

101. Kiang T.K., Ho P.C., Anari M.R., Tong V., Abbott F.S., Chang T.K. Contribution of CYP2C9, CYP2A6, and CYP2B6 to valproic acid metabolism in hepatic microsomes from individuals with the CYP2C9*1/*1 genotype // *Toxicol. Sci.* 2006; 94: 261–71.
102. Johannessen C.U., Johannessen S.I. Valproate: past, present, and future // *CNS Drug Rev.* 2003; 9: 199–216.
103. Van den Berg R.J., Kok P., Voskuyl R.A. Valproate and sodium currents in cultured hippocampal neurons // *Exp. Brain Res.* 1993; 93(2): 79–87.
104. Krishnaswamy S., Hao Q., Al-Rohaimi A., Hesse L.M., von Moltke L.L., Greenblatt D.J. et al. UDP glucuronosyltransferase (UGT) 1A6 pharmacogenetics: II. Functional impact of the three most common nonsynonymous UGT1A6 polymorphisms (S7A, T181A, and R184S) // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005; 313: 1340–6.
105. Hung C.C., Ho J.L., Chang W.L., Tai J.J., Hsieh T.J., Hsieh Y.W. et al. Association of genetic variants in six candidate genes with valproic acid therapy optimization // *Pharmacogenomics.* 2011; 12: 1107–17.
106. Guo Y., Hu C., He X., Qiu F., Zhao L. Effects of UGT1A6, UGT2B7, and CYP2C9 genotypes on plasma concentrations of valproic acid in Chinese children with epilepsy // *Drug Metab. Pharmacokinet.* 2012; 27(5): 536–42.
107. Inoue K., Suzuki E., Yazawa R., Yamamoto Y., Takahashi T., Takahashi Y. et al. Influence of uridine diphosphate glucuronosyltransferase 2B7 -161C>T polymorphism on the concentration of valproic acid in pediatric epilepsy patients // *Ther. Drug Monit.* 2014; 36(3): 406–9
108. Chu X.M., Zhang L.F., Wang G.J., Zhang S.N., Zhou J.H., Hao H.P. Influence of UDP-glucuronosyltransferase polymorphisms on valproic acid pharmacokinetics in Chinese epilepsy patients // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2012; 68(10): 1395–401.
109. Tan L., Yu J.T., Sun Y.P., Ou J.R., Song J.H., Yu Y. The influence of cytochrome oxidase CYP2A6, CYP2B6, and CYP2C9 polymorphisms on the plasma concentrations of valproic acid in epileptic patients // *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2010; 112(4): 320–3.
110. Baltes S., Fedrowitz M., Tortós C.L., Potschka H., Löscher W. Valproic acid is not a substrate for P-glycoprotein or multidrug resistance proteins 1 and 2 in a number of in vitro and in vivo transport assays // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2007; 320(1): 331–43.
111. Escalante-Santiago D., Feria-Romero I.A., Ribas-Aparicio R.M., Rayo-Mares D., Fagiolino P., Vázquez M. et al. MDR-1 and MRP2 Gene Polymorphisms in Mexican Epileptic Pediatric Patients with Complex Partial Seizures // *Front. Neurol.* 2014; 5: 184.
112. Yi J.H., Cho Y.J., Kim W.J., Lee M.G., Lee J.H. Genetic Variations of ABCC2 Gene Associated with Adverse Drug Reactions to Valproic Acid in Korean Epileptic Patients // *Genomics Inform.* 2013; 11(4): 254–62.
113. Ufer M., von Stülpnagel C., Muhle H., Haenisch S., Remmler C., Majed A. et al. Impact of ABCC2 genotype on antiepileptic drug response in Caucasian patients with childhood epilepsy // *Pharmacogenet Genomics.* 2011; 21(10): 624–30.
114. Haerian B.S., Lim K.S., Mohamed E.H., Tan H.J., Tan C.T., Raymond A.A. et al. Lack of association of ABCB1 haplotypes on five loci with response to treatment in epilepsy // *Seizure.* 2011; 20(7): 546–53.
115. Haerian B.S., Lim K.S., Tan H.J., Mohamed E.H., Tan C.T., Raymond A.A. et al. Association between ABCB1 polymorphism and response to sodium valproate treatment in Malaysian epilepsy patients // *Epileptic Disord.* 2011; 13(1): 65–75.
116. Grover S., Bala K., Sharma S., Gourie-Devi M., Baghel R., Kaur H. et al. Absence of a general association between ABCB1 genetic variants and response to antiepileptic drugs in epilepsy patients // *Biochimie.* 2010; 92(9): 1207–12.
117. Basic S., Hajnsek S., Poljakovic Z., Basic M. Lack of association between the C3435T polymorphism in the human multidrug resistance (MDR1) gene and response to antiepileptic drug treatment // *Epilepsia.* 2006; 47(2): 449.
118. Haerian B.S., Lim K.S., Mohamed E.H., Tan H.J., Tan C.T., Raymond A.A. et al. Lack of association of ABCB1 and PXR polymorphisms with response to treatment in epilepsy // *Seizure.* 2011; 20(5): 387–94.
119. Yagi M., Nakamura T., Okizuka Y., Oyazato Y., Kawasaki Y., Tsuneishi S. et al. Effect of CPS14217C>A genotype on valproic-acid-induced hyperammonemia // *Pediatr. Int.* 2010; 52(5): 744–8.
120. Inoue K., Suzuki E., Takahashi T., Yamamoto Y., Yazawa R., Takahashi Y. et al. 4217C>A polymorphism in carbamoyl-phosphate synthase 1 gene may not associate with hyperammonemia development during valproic acid-based therapy // *Epilepsy Res.* 2014; 108(6): 1046–51.
121. Aires C.C., van Cruchten A., Ijlst L., de Almeida I.T., Duran M., Wanders R.J. et al. New insights on the mechanisms of valproate-induced hyperammonemia: inhibition of hepatic N-acetylglutamate synthase activity by valproyl-CoA // *J. Hepatol.* 2011; 55: 426–34.
122. Hudson G., Chinnery P.F. Mitochondrial DNA polymerase-gamma and human disease // *Hum. Mol. Genet.* 2006; 15 (2): 244–52.
123. Pronicka E., Weglewska-Jurkiewicz A., Pronicki M., Sykut-Cegielska J, Kowalski P, Pajdowska M. et al. Drug-resistant epilepsy and fulminant valproate liver toxicity. Alpers-Huttenlocher syndrome in two children confirmed post mortem by identification of p.W748S mutation in POLG gene // *Med. Sci. Monit.* 2011; 17(4): 203–9.
124. Stewart J.D., Horvath R., Baruffini E., Ferrero I., Bulst S., Watkins P.B. et al. Polymerase γ gene POLG determines the risk of sodium valproate-induced liver toxicity // *Hepatology.* 2010; 52(5): 1791–6.
125. Saneto R.P., Lee I.C., Koenig M.K., Bao X., Weng S.W., Naviaux R.K. et al. POLG DNA testing as an emerging standard of care before instituting valproic acid therapy for pediatric seizure disorders // *Seizure.* 2010; 19(3): 140–6.
126. McFarland R., Hudson G., Taylor R.W., Green S.H., Hodges S., McKiernan P.J. et al. Reversible valproate hepatotoxicity due to mutations in mitochondrial DNA polymerase gamma (POLG1) // *Arch. Dis. Child.* 2008; 93(2): 151–3.
127. Kakiuchi C., Iwamoto K., Ishiwata M., Bundo M., Kasahara T., Kusumi I. et al. Impaired feedback regulation of XBP1 as a genetic risk factor for bipolar disorder // *Nat. Genet.* 2003; 35(2): 171–5.
128. Kim B., Kim C.Y., Lee M.J., Joo Y.H. Preliminary evidence on the association between XBP1-116C/G polymorphism and response to prophylactic treatment with valproate in bipolar disorders // *Psychiatry Res.* 2009; 168(3): 209–12.

129. Дмитриенко Д.В., Шнайдер Н.А., Говорина Ю.Б., Муравьева А.В., Газенкамф К.А. Роль наследственных нарушений обмена фолиевой кислоты в формировании врожденных пороков развития плода у женщин, принимающих противосудорожные препараты // Эпилепсия. 2014; 4:16–22.

130. Li H., Wang X., Zhou Y., Ni G., Su Q., Chen Z. *et al.* Association of LEPR and ANKK1 Gene Polymorphisms with Weight Gain in Epilepsy Patients Receiving Valproic Acid // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2015; 18(7): 21.

131. Petty S.J., Kantor S., Lawrence K.M., Berkovic S.F., Collins M., Hill K.D. *et al.* Weight and fat distribution in patients taking valproate: a valproate-discordant gender-matched twin and sibling pair study // *Epilepsia.* 2014; 55(10): 1551–7.

132. Chukwu J., Delanty N., Webb D., Cavalleri G.L. Weight change, genetics and antiepileptic drugs // *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2014; 7(1): 43–51.

133. Belcastro V., D'Egidio C., Striano P., Verrotti A. Metabolic and endocrine effects of valproic acid chronic treatment // *Epilepsy Res.* 2013; 107(1–2): 1–8

134. Goodman F., Glassman P., Maglione M. Drug Class Review on Antiepileptic Drugs in Bipolar Mood Disorder, Neuropathic Pain, and Fibromyalgia. Final Report. Oregon Health and Science University. 2006.

135. Janowsky D.S. New treatments of bipolar disorder // *Curr. Psychiatry Rep.* 1999; 1(2): 111–3.

136. Wang S.J., Huang C.C., Hsu K.S., Tsai J.J., Gean P.W. Inhibition of N-type calcium currents by lamotrigine in rat amygdalar neurones // *Neuroreport.* 1996; 7(18): 3037–40.

137. Argikar U.A., Remmel R.P. Variation in glucuronidation of lamotrigine in human liver microsomes // *Xenobiotica.* 2009; 39(5): 355–63.

138. Wang X.Q., Lv B., Wang H.F., Zhang X., Yu S.Y., Huang X.S. *et al.* Lamotrigine-induced severe cutaneous adverse reaction: Update data from 1999–2014 // *J. Clin. Neurosci.* 2015; 22(6): 1005–11.

139. Naisbitt D.J., Farrell J., Wong G., Depta J.P., Dodd C.C., Hopkins J.E. *et al.* Characterization of drug-specific T cells in lamotrigine hypersensitivity // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111(6): 1393–403.

140. Hung S.I., Chung W.H., Liu Z.S., Chen C.H., Hsih M.S., Hui R.C. *et al.* Common risk allele in aromatic antiepileptic-drug induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Han Chinese // *Pharmacogenomics.* 2010; 11(3): 349–56.

141. Man C.B., Kwan P., Baum L., Yu E., Lau K.M., Cheng A.S. *et al.* Association between HLA-B*1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese // *Epilepsia.* 2007; 48(5): 1015–8.

142. Shi Y.W., Min F.L., Liu X.R., Zan L.X., Gao M.M., Yu M.J. *et al.* Hla-B alleles and lamotrigine-induced cutaneous adverse drug reactions in the Han Chinese population // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2011; 109(1): 42–6.

143. An D.M., Wu X.T., Hu F.Y., Yan B., Stefan H., Zhou D. Association study of lamotrigine-induced cutaneous adverse reactions and HLA-B*1502 in a Han Chinese population // *Epilepsy Res.* 2010; 92(2–3): 226–30.

144. Cheung Y.K., Cheng S.H., Chan E.J., Lo S.V., Ng M.H., Kwan P. HLA-B alleles associated with severe cutaneous reactions to antiepileptic drugs in Han Chinese // *Epilepsia.* 2013; 54(7): 1307–14.

145. Li X., Yu K., Mei S., Huo J., Wang J., Zhu Y. *et al.* HLA-B*1502 increases the risk of phenytoin or lamotrigine induced Stevens-Johnson Syndrome/toxic epidermal necrolysis: evidence from a meta-analysis of nine case-control studies // *Drug Res. (Stuttg.).* 2015; 65(2): 107–11.

146. Zeng T., Long Y.S., Min F.L., Liao W.P., Shi Y.W. Association of HLA-B*1502 allele with lamotrigine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Han Chinese subjects: a meta-analysis // *Int. J. Dermatol.* 2015; 54(4): 488–93.

147. Chow J.C., Huang C.W., Fang C.W., Wu Y.J., Tsai J.J. Lamotrigine-induced hypersensitivity syndrome in a Han Chinese patient with the HLA-B 5801 genotype // *Neurol. Sci.* 2013; 34(1): 117–9.

148. Lonjou C., Borot N., Sekula P., Ledger N., Thomas L., Halevy S. *et al.* A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs // *Pharmacogenet. Genomics.* 2008; 18(2): 99–107.

149. Kazeem G.R., Cox C., Aponte J., Messenheimer J., Brazell C., Nelsen A.C. *et al.* High-resolution HLA genotyping and severe cutaneous adverse reactions in lamotrigine-treated patients // *Pharmacogenet. Genomics.* 2009; 19(9): 661–5.

150. Park H.J., Kim S.R., Leem D.W., Moon I.J., Koh B.S., Park K.H. *et al.* Clinical features of and genetic predisposition to drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a single Korean tertiary institution patients-investigating the relation between the HLA-B*4403 allele and lamotrigine // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2015; 71(1): 35–41.

151. Li L.J., Hu F.Y., Wu X.T., An D.M., Yan B., Zhou D. Predictive markers for carbamazepine and lamotrigine-induced maculopapular exanthema in Han Chinese // *Epilepsy Res.* 2013; 106(1–2): 296–300.

152. Ito A., Shimada H., Ishikawa K., Takeo N., Hatano Y., Katagiri K. *et al.* Association between HLA-DRB1*0405, -DQB1*0401 and -DQA1*0303 alleles and lamotrigine-induced cutaneous adverse drug reactions. A pilot case-control study from Japan // *J. Affect. Disord.* 2015; 179: 47–50.

153. Fricke-Galindo I., Martínez-Juárez I.E., Monroy-Jaramillo N., Jung-Cook H., Falfán-Valencia R., Ortega-Vázquez A. *et al.* HLA-A*02:01:01/-B*35:01:01/-C*04:01:01 haplotype associated with lamotrigine-induced maculopapular exanthema in Mexican Mestizo patients // *Pharmacogenomics.* 2014; 15(15): 1881–91.

154. McCormack M., Urban T.J., Shianna K.V., Walley N., Pandolfo M., Depondt C. *et al.* Genome-wide mapping for clinically relevant predictors of lamotrigine- and phenytoin-induced hypersensitivity reactions // *Pharmacogenomics.* 2012; 13(4): 399–405.

155. Wang Q., Liang M., Dong Y., Yun W., Qiu F., Zhao L. *et al.* Effects of UGT1A4 genetic polymorphisms on serum lamotrigine concentrations in Chinese children with epilepsy // *Drug Metab. Pharmacokinet.* 2015; pii: S1347-4367(14)00028-7.

156. Reimers A., Sjursen W., Helde G., Brodtkorb E. Frequencies of UGT1A4*2 (P24T) and *3 (L48V) and their effects on serum concentrations of lamotrigine // *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 2014.
157. Gulcebi M.I., Ozkaynakci A., Goren M.Z., Aker R.G., Ozkara C., Onat F.Y. The relationship between UGT1A4 polymorphism and serum concentration of lamotrigine in patients with epilepsy // *Epilepsy Res.* 2011; 95(1–2): 1–8.
158. Singkham N., Towanabut S., Lertkachatarn S., Punyawudho B. Influence of the UGT2B7 -161C>T polymorphism on the population pharmacokinetics of lamotrigine in Thai patients // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2013; 69(6): 1285–91.
159. Blanca Sánchez M., Herranz J.L., Leno C., Arteaga R., Oterino A., Valdizán E.M. *et al.* UGT2B7_-161C>T polymorphism is associated with lamotrigine concentration-to-dose ratio in a multivariate study // *Ther. Drug Monit.* 2010; 32(2): 177–84.
160. Harris M., Chandran S., Chakraborty N., Healy D. Mood-stabilizers: the archeology of the concept // *Bipolar Disord.* 2003; 5(6): 446–52.
161. McLean M.J., Macdonald R.L. Carbamazepine and 10,11-epoxycarbamazepine produce use- and voltage-dependent limitation of rapidly firing action potentials of mouse central neurons in cell culture // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1986; 238(2): 727–38.
162. Amann B., Grunze H., Vieta E., Trimble M. Antiepileptic drugs and mood stability // *Clin. EEG Neurosci.* 2007; 38(2): 116–23.
163. Shakya G., Malla S., Shakya K.N., Shrestha R. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs // *JNMA J. Nepal. Med. Assoc.* 2008; 47(171): 94–7.
164. Pirmohamed M., Friedmann P.S., Molokhia M., Loke Y.K., Smith C., Phillips E. *et al.* Phenotype standardization for immune-mediated drug-induced skin injury // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2011; 89(6): 896–901.
165. Yip V.L., Marson A.G., Jorgensen A.L., Pirmohamed M., Alfirevic A. HLA genotype and carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions: a systematic review // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2012; 92(6): 757–65.
166. Roujeau J.C., Stern R.S. Severe adverse cutaneous reactions to drugs // *N. Engl. J. Med.* 1994; 331(19): 1272–85.
167. Nassif A., Bensussan A., Boumsell L., Deniaud A., Moslehi H., Wolkenstein P. *et al.* Toxic epidermal necrolysis: effector cells are drug-specific cytotoxic T cells // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114(5): 1209–15.
168. Naisbitt D.J., Britschgi M., Wong G., Farrell J., Depta J.P., Chadwick D.W. *et al.* Hypersensitivity reactions to carbamazepine: characterization of the specificity, phenotype, and cytokine profile of drug-specific T cell clones // *Mol. Pharmacol.* 2003; 63(3): 732–41.
169. Pichler W.J., Beeler A., Keller M., Lerch M., Posadas S., Schmid D. *et al.* Pharmacological interaction of drugs with immune receptors: the p-i concept // *Allergol. Int.* 2006; 55(1): 17–25.
170. Wei C.Y., Chung W.H., Huang H.W., Chen Y.T., Hung S.I. Direct interaction between HLA-B and carbamazepine activates T cells in patients with Stevens-Johnson syndrome // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129(6): 1562–95.
171. Bloch K.M., Sills G.J., Pirmohamed M., Alfirevic A. Pharmacogenetics of antiepileptic drug-induced hypersensitivity // *Pharmacogenomics.* 2014; 15(6): 857–68.
172. Leckband S.G., Kelsoe J.R., Dunnenberger H.M., George A.L. Jr., Tran E., Berger R. *et al.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for HLA-B genotype and carbamazepine dosing // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2013; 94(3): 324–8.
173. Chung W.H., Hung S.I., Hong H.S., Hsieh M.S., Yang L.C., Ho H.C. *et al.* Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome // *Nature.* 2004; 428(6982): 486.
174. Man C.B., Kwan P., Baum L., Yu E., Lau K.M., Cheng A.S. *et al.* Association between HLA-B*1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese // *Epilepsia.* 2007; 48(5): 1015–8.
175. Wang Q., Zhou J.Q., Zhou L.M., Chen Z.Y., Fang Z.Y., Chen S.D. *et al.* Association between HLA-B*1502 allele and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions in Han people of southern China mainland // *Seizure.* 2011; 20(6): 446–8.
176. Wu X.T., Hu F.Y., An D.M., Yan B., Jiang X., Kwan P. *et al.* Association between carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions and the HLA-B*1502 allele among patients in central China // *Epilepsy Behav.* 2010; 19(3): 405–8.
177. Zhang Y., Wang J., Zhao L.M., Peng W., Shen G.Q., Xue L. *et al.* Strong association between HLA-B*1502 and carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in mainland Han Chinese patients // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2011; 67(9): 885–7.
178. Shi Y.W., Min F.L., Qin B., Zou X., Liu X.R., Gao M.M. *et al.* Association between HLA and Stevens-Johnson syndrome induced by carbamazepine in Southern Han Chinese: genetic markers besides B*1502? // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2012; 111(1): 58–64.
179. Chong K.W., Chan D.W., Cheung Y.B., Ching L.K., Hie S.L., Thomas T. *et al.* Association of carbamazepine-induced severe cutaneous drug reactions and HLA-B*1502 allele status, and dose and treatment duration in paediatric neurology patients in Singapore // *Arch. Dis. Child.* 2014; 99(6): 581–4.
180. Kulkantrakorn K., Tassaneeyakul W., Tiamkao S., Jantararoungtong T., Prabmechai N., Vannaprasaht S. *et al.* HLA-B*1502 strongly predicts carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Thai patients with neuropathic pain // *Pain Pract.* 2012; 12(3): 202–8.
181. Mehta T.Y., Prajapati L.M., Mittal B., Joshi C.G., Sheth J.J., Patel D.B. *et al.* Association of HLA-B*1502 allele and carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome among Indians // *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2009; 75(6): 579–82.
182. Tassaneeyakul W., Tiamkao S., Jantararoungtong T., Chen P., Lin S.Y., Chen W.H. *et al.* Association between HLA-B*1502 and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug reactions in a Thai population // *Epilepsia.* 2010; 51(5): 926–30.
183. Then S.M., Rani Z.Z., Raymond A.A., Ratnaningrum S., Jamal R. Frequency of the HLA-B*1502 allele contributing to carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in a cohort of Malaysian epilepsy patients // *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2011; 29(3): 290–3.

184. Kim S.H., Lee K.W., Song W.J., Kim S.H., Jee Y.K., Lee S.M. et al. Adverse Drug Reaction Research Group in Korea. Carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions and HLA genotypes in Koreans // *Epilepsy Res.* 2011; 97(1–2): 190–7.
185. Amstutz U., Ross C.J., Castro-Pastrana L.I., Rieder M.J., Shear N.H., Hayden M.R. et al. CPNDS Consortium. HLA-A 31:01 and HLA-B 15:02 as genetic markers for carbamazepine hypersensitivity in children // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2013; 94(1): 142–9.
186. Oduyungbo M.A., Sheehan M.P., Haggstrom A.N. HLA-B*1502 allele associated with carbamazepine-induced epidermal necrolysis // *Arch. Dermatol.* 2010; 146(12): 1437–8.
187. Chen P., Lin J.J., Lu C.S., Ong C.T., Hsieh P.F., Yang C.C. et al. Taiwan SJS Consortium. Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B*1502 screening in Taiwan // *N. Engl. J. Med.* 2011; 364(12): 1126–33.
188. Chang C.C., Too C.L., Murad S., Hussein S.H. Association of HLA-B*1502 allele with carbamazepine-induced toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome in the multi-ethnic Malaysian population // *Int. J. Dermatol.* 2011; 50(2): 221–4.
189. Hsiao Y.H., Hui R.C., Wu T., Chang W.C., Hsieh M.S., Yang C.H. et al. Genotype-phenotype association between HLA and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions: strength and clinical correlations // *J. Dermatol. Sci.* 2014; 73(2): 101–9.
190. Sun D., Yu C.H., Liu Z.S., He X.L., Hu J.S., Wu G.F. et al. Association of HLA-B*1502 and *1511 allele with antiepileptic drug-induced Stevens-Johnson syndrome in central China // *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci.* 2014; 34(1): 146–50.
191. He X.J., Jian L.Y., He X.L., Wu Y., Xu Y.Y., Sun X.J. et al. Association between the HLA-B*15:02 allele and carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in Han individuals of northeastern China // *Pharmacol. Rep.* 2013; 65(5): 1256–62.
192. Nguyen D.V., Chu H.C., Phan M.H., Craig T., Baumgart K., van Nunen S. HLA-B*1502 and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug reactions in Vietnamese // *Asia Pac. Allergy.* 2015; 5(2): 68–77.
193. Tangamornsuksan W., Chaiyakunapruk N., Somkrua R., Lohitnavy M., Tassaneeyakul W. Relationship between the HLA-B*1502 allele and carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis // *JAMA Dermatol.* 2013; 149(9): 1025–32.
194. Grover S., Kukreti R. HLA alleles and hypersensitivity to carbamazepine: an updated systematic review with meta-analysis // *Pharmacogenet. Genomics.* 2014; 24(2): 94–112.
195. Khor A.H., Lim K.S., Tan C.T., Wong S.M., Ng C.C. HLA-B*15:02 association with carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in an Indian population: a pooled-data analysis and meta-analysis // *Epilepsia.* 2014; 55(11): 120–4.
196. Puangpetch A., Koomdee N., Chamnanphol M., Jantararungtong T., Santon S., Prommas S. et al. HLA-B allele and haplotype diversity among Thai patients identified by PCR-SSOP: evidence for high risk of drug-induced hypersensitivity // *Front. Genet.* 2015; 5: 478.
197. Alfirevic A., Jorgensen A.L., Williamson P.R., Chadwick D.W., Park B.K., Pirmohamed M. HLA-B locus in Caucasian patients with carbamazepine hypersensitivity // *Pharmacogenomics.* 2006; 7(6): 813–8.
198. Lonjou C., Borot N., Sekula P., Ledger N., Thomas L., Halevy S. et al. RegiSCAR study group. A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs // *Pharmacogenet. Genomics.* 2008; 18(2): 99–107.
199. Chen Z., Liew D., Kwan P. Effects of a HLA-B*15:02 screening policy on antiepileptic drug use and severe skin reactions // *Neurology.* 2014; 83(22): 2077–84.
200. Hung S.I., Chung W.H., Jee S.H., Chen W.C., Chang Y.T., Lee W.R. et al. Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions // *Pharmacogenet. Genomics.* 2006; 16(4): 297–306.
201. Mizumoto K., Sumikawa Y., Niihara H., Morita E. Case of carbamazepine-induced hypersensitivity syndrome associated with human leukocyte antigen-A*3101 // *J. Dermatol.* 2012; 39(9): 791–2.
202. Ozeki T., Mushiroda T., Yowang A., Takahashi A., Kubo M., Shirakata Y. et al. Genome-wide association study identifies HLA-A*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population // *Hum. Mol. Genet.* 2011; 20(5): 1034–41.
203. Niihara H., Kakamu T., Fujita Y., Kaneko S., Morita E. HLA-A31 strongly associates with carbamazepine-induced adverse drug reactions but not with carbamazepine-induced lymphocyte proliferation in a Japanese population // *J. Dermatol.* 2012; 39(7): 594–601.
204. McCormack M., Alfirevic A., Bourgeois S., Farrell J.J., Kasperavičiūtė D., Carrington M. et al. HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans // *N. Engl. J. Med.* 2011; 364(12): 1134–43.
205. Genin E., Chen D.P., Hung S.I., Sekula P., Schumacher M., Chang P.Y. et al. HLA-A*31:01 and different types of carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions: an international study and meta-analysis // *Pharmacogenomics J.* 2014; 14(3): 281–8.
206. Kaniwa N., Saito Y., Aihara M., Matsunaga K., Tohkin M., Kurose K. et al. JSAR research group. HLA-B*1511 is a risk factor for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients // *Epilepsia.* 2010; 51(12): 2461–5.
207. Kim S.H., Lee K.W., Song W.J., Kim S.H., Jee Y.K., Lee S.M. et al. Adverse Drug Reaction Research Group in Korea. Carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions and HLA genotypes in Koreans // *Epilepsy Res.* 2011; 97(1–2): 190–7.
208. Grof P., Duffy A., Cavazzoni P., Gro E., Garnham J., MacDougall M. et al. Is response to prophylactic lithium a familial trait? // *J. Clin. Psychiatry.* 2002; 63: 942–7.

ПРИМЕНЕНИЕ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ В РЕАЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

6.1. Введение

За последнее десятилетие фармакогенетика становится всё более важной для клинической практики. Пациенты с психическими расстройствами особенно нуждаются в проведении фармакогенетического тестирования, поскольку многие используемые в клинической практике психотропные препараты вызывают различные уровни лекарственного ответа и широкий спектр побочных эффектов. Использование фармакогенетического тестирования может способствовать определению стратегии психотропной терапии и определению персонализированного лекарственного дозирования с наибольшей вероятностью успеха. Данный раздел включает объективную информацию для практикующих специалистов о показаниях, клиническом значении фармакогенетического тестирования, их регуляторном статусе в РФ и за рубежом для принятия решения о применении или неприменении фармакогенетического тестирования в клинической практике.

Генетические особенности пациентов, ассоциированные с изменениями фармакологического ответа, определяются при проведении фармакогенетического тестирования [1]. Фармакогенетический тест — это выявление конкретных генотипов, ассоциированных с изменением фармакологического ответа. В основе таких тестов лежит полимеразная цепная реакция (ПЦР). При этом в качестве источника ДНК для ПЦР (т.е. генетического материала) используются чаще всего кровь больного или соскоб буккального эпителия [1]. Сбор этого биологического материала у больного не требует предварительной подготовки. Результаты фармакогенетического теста представляют собой идентифицированные генотипы больного по тому или иному полиморфному маркеру (рис. 7). Как правило, врач, клинический фармаколог или медицинский генетик, интерпретирует результаты фармакогенетического теста — формулирует рекомендации по выбору лекарственных средств (ЛС) и его режима дозирования для конкретного пациента. Применение таких тестов позволяет заранее прогнозировать фармакологический ответ на ЛС и персонализировано подойти к выбору ЛС и режима их дозирования, а иногда определять и тактику ведения пациентов. Для фармакогенетического тестирования перспективно использование технологий тестирования, основанных на «микрочипах» (microarray-technology, ДНК-чипы). С этих позиций фармакогенетическое тестирование можно рассматривать как один из прикладных инструментов персонализированной медицины.

6.1.1. Условия для применения фармакогенетического тестирования в клинической практике

Отбор пациентов для проведения фармакогенетического тестирования; фармакогенетическое тестирование особенно показано [1, 2]:

- пациентам с высоким риском развития нежелательной лекарственной реакции (НЛР),
- пациентам с наследственным анамнезом по НЛР.

ВЫБОР МЕЖДУ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ: «НОВЫЕ» VS «СТАРЫЕ»



ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ ДОЗИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

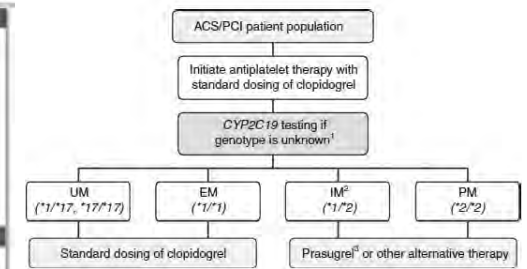


Рис. 7. Алгоритмы клинической интерпретации результатов ФГ тестирования. Два вида алгоритмов персонализации применения лекарственных средств на основе результатов фармакогенетического тестирования: на примере выбора дозы варфарина с помощью Интернет-калькулятора (слева) и выбора антиагрегатов клопидогрела или прасугрела (справа)

Требования к ЛС, для персонализации применения которого планируется использование фармакогенетического теста [1, 2]:

- ЛС не имеет альтернатив в той или иной клинической ситуации;
- ЛС с большим спектром и выраженностью НЛР;
- ЛС должно применяться длительно/пожизненно;
- ЛС имеет узкий терапевтический диапазон;
- ЛС эффективно у ограниченного числа пациентов, что особенно актуально для дорогостоящих ЛС.

Требования к фармакогенетическому тесту для использования в клинической практике [1, 2]:

- Наличие выраженной ассоциации выявляемого аллельного варианта того или иного гена с изменением фармакологического ответа (развитием НЛР, недостаточной эффективностью или высокой эффективностью).
- Фармакогенетический тест должен с высокой чувствительностью и специфичностью прогнозировать фармакологический ответ (развитие НЛР, недостаточная эффективность или высокая эффективность).
- Должен быть разработан алгоритм применения ЛС в зависимости от результатов фармакогенетического тестирования (выбор ЛС, его режима дозирования).
- Частота выявляемого аллельного варианта должна быть известна в популяции, в которой планируется применять фармакогенетическое тестирование.
- Должны быть доказаны преимущества (в т.ч. и экономические) применения ЛС с использованием результатов фармакогенетического теста, по сравнению с традиционным подходом (повышение эффективности, безопасности фармакотерапии и экономическая рентабельность подобного подхода).

- Фармакогенетический тест должен быть доступен для врачей и пациентов.
В настоящее время этим требованиям удовлетворяет ограниченное число фармакогенетических тестов.

6.1.2. Принципы включения фармакогенетических тестов в рекомендации

В рекомендации включались фармакогенетические тесты (включая необходимые для определения аллельные варианты и ЛС, для персонализации которых используется), для которых известно следующее:

- Фармакогенетические тесты, для которых имеется «генетическая» информация или рекомендации по применению фармакогенетического тестирования в российских инструкциях по медицинскому применению и/или в типовых клинико-фармакологических статьях Государственного реестра лекарственных средств¹, одобренных и зарегистрированных Министерством здравоохранения Российской Федерации.
- Фармакогенетические тесты для персонализации применения ЛС, для которых имеется «генетическая» информация или рекомендации по применению фармакогенетического тестирования в инструкциях, утвержденных FDA и/или EMA [3].
- Фармакогенетические тесты включены в Рекомендации международных и национальных профессиональных научных общественных организаций:
 - Рекомендации экспертов Европейского научного фонда (ESF), обсуждённые и одобренные участниками Европейской Конференции по фармакогенетике и фармакогеномике в Барселоне в июне 2010 года (опубликовано в марте 2011 года) [4].
 - Рекомендации экспертов Рабочей группы фармакогенетики Королевской голландской ассоциации фармацевтов (опубликовано в марте 2011 года) [5].
 - Рекомендации экспертов Консорциума по внедрению клинической фармакогенетики (CPIC, США, начало публикаций — январь 2011) [6].
- Необходимость внедрения фармакогенетического теста в клиническую практику регламентировано канадской организацией, проводящей оценку медицинских технологий — Консультативным комитетом по медицинским технологиям Онтарио, Канада (ОНТАС) (Рекомендации ОНТАС опубликованы в сентябре 2010 года) [6].

6.1.3. Принципы формирования разделов клинико-фармакогенетических статей

Условия для применения отдельных фармакогенетических тестов в клинической практике отражены в разработанных клинико-фармакогенетических статьях ЛС/фармакологических групп ЛС, сформированных по единому плану и состоящих из следующих разделов:

- Название статьи по МНН ЛС или фармакологической группы ЛС, для персонализации которых используется фармакогенетическое тестирование.

- Торговые названия оригинальных и воспроизведённых (генерических) ЛС, зарегистрированных на территории РФ по состоянию на 1 июня 2011 года¹.
- Показания для проведения фармакогенетического тестирования исходя из его возможностей и показаний для применения ЛС, регламентированных инструкцией по медицинскому применению ЛС и типовой клинико-фармакологической статьёй Государственного реестра лекарственных средств².
- Аллельные варианты (полиморфизмы), которые необходимо определять, упоминающиеся в инструкциях по медицинскому применению ЛС (российских, FDA, EMA), Рекомендациях международных и национальных профессиональных научных общественных организаций (см. выше).
- Частота выявляемых аллельных вариантов (полиморфизмов) в российской популяции на основании результатов исследований, опубликованных в медицинских журналах:
 - Найдены в базе PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) по ключевым словам «наименование аллельного варианта», «наименование гена», «Russia» или «Russian».
 - Дополнительно с целью выявления статей в российских журналах, не цитируемых в PubMed, был проведён поиск в базе «Сводный каталог периодики и аналитики по медицине» (<http://ucm.sibtechcenter.ru>) по ключевым словам «наименование аллельного варианта», «наименование гена».
- Ассоциации между выявляемыми аллельными вариантами (полиморфизмами) генов с изменениями фармакологического ответа на основании результатов исследований (в т.ч. и российских), опубликованных в медицинских журналах:
 - Найдены в базе PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) по ключевым словам «наименование аллельного варианта», «наименование гена», «МНН ЛС», а для поиска российских исследований и «Russia» или «Russian».
 - Дополнительно с целью выявления статей в российских журналах, не цитируемых в PubMed, был проведён поиск в базе «Сводный каталог периодики и аналитики по медицине» (<http://ucm.sibtechcenter.ru>) по ключевым словам «наименование аллельного варианта», «наименование гена», «МНН ЛС».
- Алгоритмы интерпретации результатов фармакогенетического тестирования, упоминающиеся в инструкциях по медицинскому применению ЛС (российских, FDA, EMA); Рекомендациях международных и национальных профессиональных научных общественных организаций (см. выше). При этом рекомендуемые в соответствии с алгоритмами режимы дозирования регламентированы в инструкциях по медицинскому применению и типовых клинико-фармакологических статьях Государственного реестра ЛС³. Для автоматизированной интерпретации результатов фармакогенетического тестирования можно использовать модуль «Фармакогенетика» программного продукта для врачей-клинических фармакологов PharmSuite (<http://pharmsuite.ru>), в которую включены некоторые описанные в рекомендациях алгоритмы.

¹Информация с официального сайта «Обращение лекарственных средств»: www.regmed.ru.

²Информация с официального сайта «Обращение лекарственных средств»: www.regmed.ru.

³Информация с официального сайта «Обращение лекарственных средств»: www.regmed.ru.

- Преимущества применения фармакогенетического тестирования по сравнению с традиционными подходами на основании результатов проспективных исследований (в т.ч. и российских), опубликованных в медицинских журналах:
 - Найдены в базе PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) по ключевым словам «наименование аллельного варианта», «наименование гена», «МНН ЛС», «prospective», а для поиска российских исследований и «Russia» или «Russian».
 - Дополнительно с целью выявления статей в российских журналах, не цитируемых в PubMed, был проведён поиск в базе «Сводный каталог периодики и аналитики по медицине» (<http://ucm.sibtechcenter.ru>) по ключевым словам «наименование аллельного варианта», «наименование гена», «МНН ЛС», «проспективное исследование».

В конце клинко-фармакогенетической статьи приводятся данные о наличии «генетической» информация или рекомендации по применению фармакогенетического тестирования в российских инструкциях по медицинскому применению и/или типовых клинко-фармакологических статьях Государственного реестра лекарственных средств¹, одобренных и зарегистрированных Министерством здравоохранения Российской Федерации², FDA, EMA, Рекомендациях международных и национальных профессиональных научных общественных организаций (см. выше).

6.2. Клинко-фармакогенетические статьи

6.2.1. Антидепрессанты

МНН	Торговое название оригинального ЛС	Торговые названия воспроизведённых (генерических) ЛС
Амитриптилин	–	Амитриптилин-акос, амитриптилин-гриндекс, амитриптилин-ферейн, амитриптилин, амитриптилин-никомед, апо-амитриптилин, веро-амитриптилин, дамиленамалеинат, саротен
Венлафаксин	–	Алвента, велаксин, велафакс, венлаксор, ньювелонг, эфевелон
Имипрамин	–	Имизин, мелипрамин
Кломипрамин	Анафранил	Кломипрамин, клофранил
Мапротилин	Людиомил	–
Миртазапин	–	Мирзатен, миртазонал, миртален, ноксibel, эспритал

МНН	Торговое название оригинального ЛС	Торговые названия воспроизведённых (генерических) ЛС
Пароксетин	Паксил	Адепресс, актапароксетин, апо-пароксетин, пароксетин, плизил, рексетин, сирестилл
Сертралин	Золофт	Алевал, асентра, депрефолт, сералин, серената, серлифт, сертралина гидрохлорид, стимулотон, торин
Флуоксетин	Прозак	Апо-Флуоксетин, продеп, профлузак, флувал, флунисан, флуоксетин-акри, флуоксетин-канон, флуоксетин, флуоксетингексал, флуоксетин, ланнахер
Циталопрам	Ципраamil	Опра, прам, седопрам, сиозам, уморап, циталифт, циталон, циталопрамагидробромид, циталорин
Эсциталопрам	Ципралекс	Селектра, элицея

Показания для применения фармакогенетического теста при назначении антидепрессантов

- Выбор антидепрессантов и их режимов дозирования у пациентов с депрессивными синдромами. Аллельные варианты (полиморфизмы), которые необходимо определять:
 - CYP2D6**3 (rs35742686), *CYP2D6**4¹ (rs3892097), *CYP2D6**5 (делеция гена), *CYP2D6**6 (rs5030655), *CYP2D6**7 (rs5030867), *CYP2D6**9 (rs5030656), *CYP2D6**10² (rs1065852), *CYP2D6**41 (rs28371725) — «медленные» аллельные варианты (полиморфные маркеры) гена *CYP2D6* (кодирует фермент биотрансформации трициклических антидепрессантов и венлафаксина), ассоциированные с низкой скоростью биотрансформации трициклических антидепрессантов (амитриптилин, имипрамин, кломипрамин, мапротилин) и венлафаксина: промежуточные (при гетерозиготном носительстве) или медленные (при гомозиготном носительстве) метаболитаторы.
 - Дубликация функциональных аллелей *CYP2D6**1, *CYP2D6**2 (rs16947(A), rs35840 (C)), ассоциированные с высокой скоростью биотрансформации трициклических антидепрессантов (амитриптилин, имипрамин, кломипрамин, мапротилин) и венлафаксина: быстрые метаболитаторы.
 - CYP2C19**2 (rs4244285) и *CYP2C19**3 (rs4986893) — «медленные» аллельные варианты (полиморфные маркеры) гена *CYP2C19* (кодирует фермент биотрансформации циталопрама, эсциталопрама, сертралина), ассоциированные с замедлением биотрансформации циталопрама, эсциталопрама, сертралина:

¹ Информация с официального сайта «Обращение лекарственных средств»: www.regmed.ru

² Инструкции по медицинскому применению ЛС представлены на сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>

¹ *CYP2D6**4 — наиболее часто встречающийся «медленный» аллель у европеоидов.

² *CYP2D6**10 — наиболее часто встречающийся «медленный» аллель у монголоидов.

промежуточные (при гетерозиготном носительстве) или медленные (при гомозиготном носительстве) метаболиты.

- Биологический материал для фармакогенетического тестирования при терапии антидепрессантами: кровь, соскоб буккального эпителия.

Частота выявляемых аллельных вариантов (полиморфизмов) в российской популяции. Частота носительства аллельного варианта *CYP2D6*4* (гомозиготное и гетерозиготное носительство) в российской популяции составляет до 30%, в других европейских этнических группах — до 10% [7]. Частота дубликаций функциональных аллелей *CYP2D6*1*, *CYP2D6*2* в российской популяции составляет до 3,4%, в других европейских этнических группах — до 4,3% [7]. Частота генотипов по *CYP2C19*, соответствующих медленным метаболитам (носительство аллельных вариантов *CYP2C19*2* и *CYP2C19*3*), в российской популяции составляет 11,4%, что сопоставимо с европейскими этническими группами [7].

Ассоциации между выявляемыми аллельными вариантами (полиморфизмами) генов с изменениями фармакологического ответа. Носительство «медленных» аллельных вариантов *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*5*, *CYP2D6*6*, *CYP2D6*7*, *CYP2D6*9*, *CYP2D6*10*, *CYP2D6*41* ассоциируется с замедлением биотрансформации трициклических антидепрессантов и венлафаксина в печени, более высокими их концентрациями в плазме крови, более высоким риском развития НЛР (гипотензия, седация, тремор, кардиотоксичность) [8, 9]. В то же время, носительство «медленных» аллельных вариантов *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3* ассоциируется с замедлением биотрансформации циталопрама, эсциталопрама и сертралина в печени, более высокими их концентрациями в плазме крови, более высоким риском развития НЛР (тошнота, рвота, диарея) [10].

Алгоритм интерпретации результатов фармакогенетического тестирования антидепрессантов [5, 11].

1. При выявлении гомозиготного носительства «медленных» аллельных вариантов *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*5*, *CYP2D6*6*, *CYP2D6*7*, *CYP2D6*9*, *CYP2D6*10*, *CYP2D6*41*: не рекомендуется применение трициклических антидепрессантов, венлафаксина, кломипрамина (или его применение допустимо в начальной дозе 12,5 мг 2 раза в сутки, только при контроле концентрации деметилкломипрамина в плазме крови), рекомендуется выбрать циталопрам в дозе 20–60 мг/сутки или эсциталопрам 10–20 мг/сутки, или миртазапин 15–45 мг/сутки, или сертралин 25–200 мг/сутки.
2. При выявлении гетерозиготного носительства «медленных» аллельных вариантов *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*5*, *CYP2D6*6*, *CYP2D6*7*, *CYP2D6*9*, *CYP2D6*10*, *CYP2D6*41*: рекомендуется выбрать циталопрам в дозе 20–60 мг/сутки или эсциталопрам 10–20 мг/сутки, или миртазапин 15–45 мг/сутки, или сертралин 25–200 мг/сутки, или допускается применять трициклические антидепрессанты в низких дозах (амитриптилин в начальной дозе 12,5 мг/сутки, кломипрамин в начальной дозе 12,5 мг 2 раза в сутки, имипрамин в начальной дозе 12,5 мг 3 раза в сутки), при этом повышать дозы данных препаратов следует с использованием результатов терапевтического лекарственного мониторинга (контроль концентрации данных ЛС в плазме крови).
3. При выявлении дубликации функциональных аллелей *CYP2D6*1*, *CYP2D6*2*: не рекомендуется применять трициклические антидепрессанты, венлафак-

син, пароксетин, кломипрамин (или его применение допустимо только при контроле концентрации деметилкломипрамина в плазме крови), следует выбрать циталопрам в дозе 20–60 мг/сутки или эсциталопрам 10–20 мг/сутки, или миртазапин 15–45 мг/сутки, или сертралин 25–200 мг/сутки.

4. При выявлении гомозиготного или гетерозиготного носительства «медленных» аллельных вариантов *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*5*, *CYP2D6*6*, *CYP2D6*7*, *CYP2D6*9*, *CYP2D6*10*, *CYP2D6*41*, *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*5*, *CYP2D6*6*, *CYP2D6*7*, *CYP2D6*9*, *CYP2D6*10*, *CYP2D6*41*: не рекомендуется применение циталопрама (или в начальной дозе не более 5 мг/сутки), эсциталопрама, сертралина (или его начальная доза должна составлять 12,5 мг/сутки), рекомендуется выбрать миртазапин в дозе 15–45 мг/сутки, флуоксетин в дозе 20–80 мг/сутки, пароксетин в дозе 20–50 мг/сутки или допустимо применять трициклические антидепрессанты в низких дозах (амитриптилин в начальной дозе 12,5 мг/сутки, кломипрамин в начальной дозе 12,5 мг 2 раза в сутки, имипрамин в начальной дозе 12,5 мг 3 раза в сутки).
5. При выявлении генотипа *CYP2D6*1/*1* антидепрессанты применяются в дозах, регламентированных в инструкциях по медицинскому применению.

Преимущества применения фармакогенетического тестирования по сравнению с традиционными подходами требуют дальнейшего подтверждения с использованием принципов доказательной медицины. Необходимость этого объясняется отсутствием законченных к настоящему времени исследований, в которых предусмотрено сравнение результатов лечения с использованием фармакогенетического подхода к выбору схем лечения с традиционным методом применения антидепрессантов без предварительного фармакогенетического тестирования.

Применение фармакогенетического тестирования при назначении антидепрессантов.

- Наличие «генетической» информации в российской инструкции по медицинскому применению препарата Эсциталопрам [9], в разделе Фармакокинетика: «У лиц со слабой активностью *CYP2C19* концентрация Эсциталопрама в два раза выше, чем в случаях с высокой активностью этого изофермента. Значительных изменений концентрации препарата в случаях со слабой активностью изофермента *CYP2D6* обнаружено не было». В разделе Способ применения и дозировка: «Пациенты со слабой активностью *CYP2C19* должны принимать препарат в количестве не более 5 мг/сутки. В зависимости от персональной реакции на препарат дозировка может быть увеличена в 2 раза».
- Регуляторный статус фармакогенетического теста при терапии антидепрессантами за рубежом [3, 4]:
 - FDA — флуоксетин и венлафаксин включены в перечень ЛС, для которых сведения о фармакогенетике могут быть представлены в различных разделах инструкции. Для флуоксетина и венлафаксина генетическая информация присутствует в инструкции в разделах «Клиническая фармакология», «Меры предосторожности».
 - Тест включен в систематический обзор, созданный экспертами Рабочей группы фармакогенетики Королевской голландской ассоциации фармацевтов (2011) (для амитриптилина, кломипрамина, имипрамина, венлафаксина, циталопрама, эсциталопрама, сертралина) [5].

- ЕМА — применение антидепрессантов не регламентируется показателями фармакогенетики.

Тест также не включен в Практические рекомендации экспертов Европейского научного фонда по применению фармакогенетического тестирования (2011) [4].

6.2.2. Антипсихотики

МНН	Торговое название оригинального ЛС	Торговые названия воспроизведённых (генерических) ЛС
Арипипразол	Абилифай	Арипипразол
Галоперидол	–	Апо-Галоперидол, галоперидол-акри, галоперидол-ратиофарм, галоперидол-ферейн, сенорм
Зуклопентиксол	Клопиксол	–
Кветиапин	Сероквель	Виктоэль, кветиакс, кветиапин, кетилепт, лаквель, нантарид
Клозапин	–	Азалептин, клозапин, клозастен, лепонекс
Оланзапин	Зипрекса	Заласта
Рисперидон	Рисполепт	Лептинорм, нейпилепт, ридонекс, рилептид, рисдонал, риспаксол, риспен, рисперидон, рисполюкс, рисепт, сизодон-сан, сперидан, торендо

Показания для применения фармакогенетического теста при назначении антипсихотиков

- Выбор антипсихотических ЛС и их режимов дозирования у пациентов с психотическими расстройствами (шизофрения, биполярное аффективное расстройство и т.д.).
Аллельные варианты (полиморфизмы), которые необходимо определять:
- *CYP2D6**3 (rs35742686), *CYP2D6**4¹ (rs3892097), *CYP2D6**5 (делеция гена), *CYP2D6**6 (rs5030655), *CYP2D6**7 (rs5030867), *CYP2D6**9 (rs5030656), *CYP2D6**10² (rs1065852), *CYP2D6**41 (rs28371725) — «медленные» аллельные варианты (полиморфные маркёры) гена *CYP2D6* (кодирует фермент биотрансформации «типичных» антипсихотических ЛС), ассоциированные с низкой скоростью биотрансформации «типичных» антипсихотических ЛС: промежуточные (при гетерозиготном носительстве) или медленные (при гомозиготном носительстве) метаболизаторы.

¹ *CYP2D6**4 — наиболее часто встречающийся «медленный» аллель у европеоидов.

² *CYP2D6**10 — наиболее часто встречающийся «медленный» аллель у монголоидов.

- Дупликация функциональных аллелей *CYP2D6**1, *CYP2D6**2 (rs16947(A), rs35840 (C)), ассоциированные с высокой скоростью биотрансформации «типичных» антипсихотических ЛС: быстрые метаболизаторы.
- Биологический материал для фармакогенетического тестирования: кровь, соскоб буккального эпителия.

Частота выявляемых аллельных вариантов (полиморфизмов) в российской популяции. Частота носительства аллельного варианта *CYP2D6**4 (гомозиготное и гетерозиготное носительство) в российской популяции составляет до 30%, в других европейских этнических группах — до 10% [7]. Частота дупликаций функциональных аллелей *CYP2D6**1, *CYP2D6**2 в российской популяции составляет до 3,4%, в других европейских этнических группах — до 4,3% [7].

Ассоциации между выявляемыми аллельными вариантами (полиморфизмами) генов с изменениями фармакологического ответа. Носительство «медленных» аллельных вариантов *CYP2D6**3, *CYP2D6**4, *CYP2D6**5, *CYP2D6**6, *CYP2D6**7, *CYP2D6**9, *CYP2D6**10, *CYP2D6**41 ассоциируется с замедлением биотрансформации антипсихотических ЛС в печени, более высокими их концентрациями в плазме крови, более высоким риском развития экстрапирамидных расстройств [12].

Алгоритм интерпретации результатов фармакогенетического тестирования антипсихотиков [5, 12].

1. При выявлении гомозиготного носительства «медленных» аллельных вариантов *CYP2D6**3, *CYP2D6**4, *CYP2D6**5, *CYP2D6**6, *CYP2D6**7, *CYP2D6**9, *CYP2D6**10, *CYP2D6**41: не рекомендуется применение большинства т.н. типичных антипсихотических ЛС, а из атипичных — рисперидона. В этих случаях следует выбрать атипичные антипсихотические ЛС, в первую очередь клозапин, оланзапин, кветиапин, арипипразол или типичные антипсихотики: галоперидол в начальной дозе 0,25 мг/сутки, или зуклопентиксол в начальной дозе 25 мг/сутки внутримышечно (при переходе на прием внутрь 20 мг/сутки).
2. При выявлении гетерозиготного носительства «медленных» аллельных вариантов *CYP2D6**3, *CYP2D6**4, *CYP2D6**5, *CYP2D6**6, *CYP2D6**7, *CYP2D6**9, *CYP2D6**10, *CYP2D6**41: не рекомендуется применение типичных антипсихотических ЛС, а также из числа атипичных антипсихотиков — рисперидона. Следует выбрать либо атипичное антипсихотическое ЛС: клозапин, оланзапин или кветиапин, либо из числа типичных антипсихотиков — зуклопентиксол в начальной дозе 37,5 мг/сутки внутримышечно (при переходе на прием внутрь 30 мг/сутки).
3. При выявлении дупликации функциональных аллелей *CYP2D6**1, *CYP2D6**2: не рекомендуется применение «типичных» антипсихотических ЛС, включая галоперидол и зуклопентиксол. Рекомендуется назначение атипичного антипсихотического ЛС, прежде всего клозапина, оланзапина и кветиапина, исключая рисперидон.
4. При выявлении генотипа *CYP2D6**1/*1 антипсихотические ЛС (типичные, атипичные, включая рисперидон) используются в дозах, регламентированных в инструкциях по медицинскому применению.

Аналогично вышеприведённой ситуации, не проводилось исследований, сравнивающих фармакогенетический подход к выбору схем лечения с традиционным

методом применения антипсихотических ЛС без предварительного фармакогенетического тестирования.

Наличие «генетической» информации в российской инструкции по медицинскому применению антипсихотиков.

Рisperидон¹, в разделе «Фармакокинетика»: «У быстрых метаболизаторов клиренс активной фракции и рisperидона составляет 5,0 и 13,7 л/ч, соответственно, у слабых метаболизаторов – 3,2 и 3,3 л/ч, соответственно».

Оланзапин², в разделе «Фармакокинетика»: «Активность изофермента CYP2D6 не влияет на уровень метаболизма оланзапина».

Регуляторный статус теста за рубежом [3, 4].

FDA — арипипразол, рisperидон и тиоридазин включены в перечень ЛС, для которых сведения о фармакогенетике могут быть представлены в различных разделах инструкции. Для арипипразола, рisperидона, тиоридазина генетическая информация присутствует в инструкции в разделах «Клиническая фармакология», «Предупреждение», «Лекарственное взаимодействие».

EMA — не регламентировано.

Тест не включен в Практические рекомендации экспертов Европейского научного фонда по применению фармако-генетического тестирования (2011) [4].

Тест включен в систематический обзор, созданный экспертами Рабочей группы фармакогенетики Королевской голландской ассоциации фармацевтов (2011) (для арипипразола, галоперидола, рisperидона, зуклопентиксола) [5].

6.2.3. Антиконвульсанты

МНН	Торговое название оригинального ЛС	Торговые названия воспроизведённых (генерических) ЛС
Карбамазепин	Тегретол	Апо-карбамазепин, зептол, карбалеписинретард, карбамазепин-акри, карбамазепин-ферейн, карбамазепин, финлепсин

Показания для применения фармакогенетического теста

- Прогнозирование развития синдрома Стивенса–Джонсона или эпидермального некролиза (синдрома Лайелла) при применении карбамазепина у пациентов с эпилепсией и эписиндромами, которые сами себя идентифицируют как представители монголоидной расы.

Аллельные варианты (полиморфизмы), которые необходимо определять:

- *HLA-B*1502* — аллельный вариант (полиморфный маркер) одного из генов главного комплекса гистосовместимости (*HLA*).

Биологический материал для фармакогенетического тестирования: кровь, соскоб буккального эпителия.

¹ Цитируется инструкция по медицинскому применению препарата «Рисполепт».

² Цитируется инструкция по медицинскому применению препарата «Зипрекс».

Частота выявляемых аллельных вариантов (полиморфизмов) в российской популяции. Частота носительства аллельного варианта *HLA-B*1502* в российской популяции не известна, в других монголоидных этнических группах — до 0,1% [13].

Ассоциации между выявляемыми аллельными вариантами (полиморфизмами) генов с изменениями фармакологического ответа. Носительство аллельного варианта *HLA-B*1502* ассоциируется с развитием синдрома Стивенса–Джонсона или эпидермального некролиза при применении карбамазепина у представителей монголоидной расы: у 100% пациентов, являющихся представителями монголоидной расы, несущих аллельный вариант *HLA-B*1502* (гомозиготное или гетерозиготное носительство), при применении карбамазепина развивается синдром Стивенса–Джонсона или эпидермальный некролиз [13].

Алгоритм интерпретации результатов фармакогенетического тестирования. Результаты фармакогенетического тестирования позволяют выявить больных с очень высоким риском развития синдрома Стивенса–Джонсона или эпидермального некролиза при применении карбамазепина, что служит основанием для отказа от применения данного ЛС [13].

Преимущества применения фармакогенетического тестирования по сравнению с традиционными подходами. Скрининг пациентов на носительство аллельного варианта *HLA-B*1502* позволяет снизить частоту развития синдрома Стивенса–Джонсона или эпидермального некролиза при применении карбамазепина у представителей монголоидной расы с 7,7% до 0% [14].

Наличие «генетической» информации в российской инструкции по медицинскому применению. В инструкциях по медицинскому применению карбамазепина «генетической» информации нет.

Регуляторный статус теста за рубежом [3, 4]

- FDA — включен в перечень ЛС, для которых сведения о фармакогенетике могут быть представлены в различных разделах инструкции. Рекомендация по обязательному применению фармакогенетического тестирования для выбора карбамазепина у представителей монголоидной расы регламентирована в инструкции.
- EMA — не регламентировано.

Тест не включен в Практические рекомендации экспертов Европейского научного фонда по применению фармакогенетического тестирования (2011) [4].

Тест включен в систематический обзор, созданный экспертами Рабочей группы фармакогенетики Королевской голландской ассоциации фармацевтов (2011) [5].

Тест рекомендован для внедрения в клиническую практику Консультативным комитетом по медицинским технологиям Онтарио, Канада (ОНТАС) [6].

6.3. Этические аспекты информирования пациентов о проведении фармакогенетического тестирования

При наличии у пациента показаний для проведения фармакогенетического тестирования, лечащий врач должен получить у него (или его законного представителя) информированное согласие на его проведение. Информированное согласие на проведение фармакогенетического тестирования может быть подписано пациентом в виде специально разработанной формы или в виде общего плана

обследования и лечения, в который включено фармакогенетическое тестирование. При этом врач должен разъяснить пациенту следующие моменты относительно фармакогенетического тестирования [15]:

- цели фармакогенетического тестирования;
- точность фармакогенетического тестирования для выбора оптимальной схемы фармакотерапии;
- информация, которую даёт фармакогенетическое тестирование;
- альтернативные схемы фармакотерапии при отказе от фармакогенетического тестирования;
- потенциальная польза и риски проведения фармакогенетического тестирования;
- сроки хранения генетического материала;
- гарантии сохранения конфиденциальности результатов фармакогенетического тестирования.

Конфиденциальность результатов фармакогенетического тестирования обеспечивается за счёт положения, предусмотренного Основами законодательства об охране здоровья института врачебной тайны [16].

В случаях, если возникает необходимость использования результатов фармакогенетического тестирования или генетического материала в научных целях, необходимо получить дополнительное информированное согласие.

6.4. Правила сбора биологического материала для фармакогенетического тестирования

- **Кровь.** 2000 мкл венозной крови собирается в одноразовую пластиковую пробирку с 200 мкл раствора антикоагулянта (0,05М раствор ЭДТА или 4% раствор цитрата натрия. Гепарин не использовать!) и тщательно перемешивается (10 переворотов пробирки). При использовании для забора крови вакуумных пробирок с ЭДТА или цитратом натрия дополнительное внесение антикоагулянта не требуется, при этом объём крови, необходимый для исследования, заранее маркируется на пробирке в соответствии с количеством антикоагулянта, помещённого в пробирку. На пробирку наклеивается этикетка, на которой указывается фамилия и инициалы пациента, дата взятия образца. Пробирка с кровью доставляется в лабораторию или хранится при +4°C до момента передачи в лабораторию. Максимальный срок хранения — две недели. Не замораживать! Транспортировка пробирки с кровью не требует каких-либо охлаждающих средств.
- **Буккальный эпителий.** Сполоснуть рот кипячёной водой. Для взятия соскоба можно использовать ватную палочку из новой неповреждённой упаковки. Аккуратно вскрыть упаковку, палочку держать за один конец, а другим концом круговыми движениями протереть внутреннюю поверхность щеки в течение 30 секунд с небольшим нажимом, при этом одновременно прокручивая, чтобы собрать как можно больше эпителиальных клеток. Палочку поместить в новый неиспользованный бумажный конверт и отрезать таким образом, чтобы конец с биологическим материалом остался в конверте. Конверт закрыть и подписать. Хранение и транспортировку осуществлять при комнатной температуре. Не нагревать!

- **Слюна.** Чтобы избежать наличия примесей, образец слюны необходимо брать не ранее, чем через 1–2 часа после еды. Отобрать 0,5–1,0 мл слюны в сухую стерильную пробирку типа Эппендорф вместимостью 1,5 мл. Хранить и транспортировать при +4°C. Не замораживать! Использовать для выделения ДНК не позднее чем через 24 часа.

6.5. Требования к разработке бланков направления и заключения

Биологический материал для проведения фармакогенетического тестирования должен поступать в лабораторию вместе с бланком-направлением, в котором лечащий врач указывает следующую информацию о пациенте:

- Паспортная часть: фамилия, имя, отчество, пол, возраст, номер истории болезни/амбулаторной карты, направившее отделение, фамилия направившего врача, тип биологического материала, дата взятия биологического материала.
- Данные о пациенте, необходимые для клинической интерпретации (рекомендации по выбору ЛС и их режимов дозирования) результатов фармакогенетического тестирования — характер этих данных зависит от фармакогенетического теста (см. клиничко-фармакогенетические статьи).
- Подпись врача, направившего биологический материал для выполнения фармакогенетического тестирования.

Бланки направлений хранятся в лаборатории и используются врачом (например, врачом-клиническим фармакологом или медицинским генетиком) для клинической интерпретации результатов фармакогенетического тестирования, которая оформляется в виде заключения.

Заключение по результатам фармакогенетического тестирования должно содержать следующие разделы:

- Паспортная часть: фамилия, имя, отчество, пол, возраст, номер истории болезни/амбулаторной карты, направившее отделение, фамилия направившего врача, тип биологического материала, дата взятия биологического материала и дата дачи заключения.
- Определяемые в ходе фармакогенетического тестирования аллельные варианты (полиморфные маркёры), выявленный у пациента генотип пациента.
- Данные о пациенте, которые были использованы для клинической интерпретации (рекомендации по выбору ЛС и их режимов дозирования) результатов фармакогенетического тестирования — характер этих данных зависит от фармакогенетического теста (см. клиничко-фармакогенетические статьи).
- Рекомендации по персонализации применения ЛС: выбор ЛС, выбор режима дозирования, индивидуальные особенности контроля за эффективностью и безопасностью фармакотерапии.
- Подпись лица, выполнявшего фармакогенетическое тестирование.
- Подпись врача, осуществлявшего интерпретацию результатов фармакогенетического тестирования.
- Заполненный и подписанный бланк заключения фармакогенетического тестирования направляется в отделение и подклеивается в историю болезни/амбулаторную карту пациента ЛПУ.

Оптимальные сроки выполнения фармакогенетических тестов

Фармакогенетическое тестирование рекомендуется проводить в сроки не более 3-х рабочих дней, включая время на клиническую интерпретацию результатов.

6.6. Роль врача-клинического фармаколога в определении показаний для проведения фармакогенетического тестирования в клинической практике

Применение фармакогенетического тестирования в клинической практике целесообразно курировать в ЛПУ врачам-клиническим фармакологам, что регламентировано двумя документами:

- Приказ Минздрава РФ № 494 от 22.10.03 «О совершенствовании деятельности врачей-клинических фармакологов». В соответствии с пунктом 6, врач-клинический фармаколог осуществляет «консультацию больных с целью рационализации проводимой фармакотерапии с учетом генетических особенностей». В данном приказе указывается, что генетические особенности пациента должны определяться в специально организованных лабораториях фармакокинетики и фармакогенетики. В приложении данного приказа имеется «Положение о деятельности лаборатории фармакокинетики и фармакогенетики», в котором указывается, что данная лаборатория среди прочих функций осуществляет выявление «индивидуальных фармакогенетических особенностей действия и метаболизма ЛС пациентов ЛПУ».
- Приказ Минздравсоцразвития РФ № 1022 от 22.11.10 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «Клиническая фармакология», в котором указывается, что «решение о направлении пациента на консультацию к врачу-клиническому фармакологу принимается лечащим врачом, в том числе и в случаях подозрения на наличие и/или выявление фармакогенетических особенностей пациента».

В большинстве случаев врач-клинический фармаколог также проводит и клиническую интерпретацию результатов фармакогенетического тестирования.

6.7. Заключение

Фармакогенетическое тестирование даёт возможность клиницистам определить пациентов, предрасположенных к возникновению серьёзных нежелательных лекарственных явлений и непереносимости терапии психотропными препаратами, для предоставления им альтернативных тактик лечения, в результате чего повышается приверженность пациентов к терапии и снижаются затраты на лечение. Клиническая выгода и затратная эффективность фармакогенетического тестирования чрезвычайно важны и актуальны для совершенствования психиатрической помощи. Наличие информации о генетических особенностях пациента способствует более оперативному определению наиболее эффективных психотропных препаратов, что существенно минимизирует длительность болезненного состояния пациента. Несмотря на то что фармакогенетическое тестирование в клинической психиатрической практике ещё только появляется, имеются существенные доказательства улучшения результатов и повышения эффективности лечения, а также уменьшения экономических затрат, что демонстрирует его действенность и полезность. Продолжение образования врачей и дальнейшие исследования в данной области являются чрезвычайно необходимыми для широкого применения фармакогенетического тестирования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Innocenti F.* Pharmacogenomics: Methods and Protocols (Methods in Molecular Biology) // Humana Press. 2005: 224 p.
2. *Сычев Д.А., Игнатъев И.В., Раменская Г.В., Кулес В.Г.* Клиническая фармакогенетика // М.: ГЭОТАР-МЕДИА. 2007: 248 с.
3. Table of Valid Genomic Biomarkers in the Context of Approved Drug Labels. URL:<http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>.
4. *Becquemont L., Alfirevic A., Amstutz U., Brauch H., Jacqz-Aigrain E., Laurent-Puig P. et al.* Practical recommendations for pharmacogenomics-based prescription: 2010 ESF-UB Conference on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. // *Pharmacogenomics*. 2010; 12(1): 113–24.
5. *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 // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2011; 89(5): 662–73.
6. OHTAC Recommendation. Emerging Pharmacogenomic Tests. September. 2010. URL:http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/ohtac/tech/draft_comment/rec_pharma_test_20101130.pdf.
7. *Gaikovitch E.A., Cascorbi I., Mrozikiewicz P.M., Brockmüller J., Frötschl R., Köpke K. et al.* Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2003; 59(4): 303–12.
8. *Rau T., Wohleben G., Wuttke H., Thuerauf N., Lunkenheimer J., Lanczik M. et al.* CYP2D6 genotype: impact on adverse effects and nonresponse during treatment with antidepressants – a pilot study // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2004; 75: 386–93.
9. *Савельева М.И., Игнатъев И.В., Аведисова А.С., Канаева Л.С., Алдушин А.А., Сычев Д.А. с соавт.* Полиморфный маркер G1846A гена CYP2D6 и нежелательные лекарственные реакции антидепрессантов // *Клиническая фармакология и фармакоэкономика*. 2009; 2(1): 74.
10. *Mrazek D.A., Biernacka J.M., O’Kane D.J., Black J.L., Cunningham J.M., Drews M.S. et al.* CYP2C19 variation and citalopram response. // *Pharmacogenet. Genomics*. 2011; 21(1): 1–9.
11. *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.
12. *Ohmori O., Suzuki T., Kojima H., Shinkai T., Terao T., Mita T. et al.* Tardive dyskinesia and debrisoquine 4-hydroxylase (CYP2D6) genotype in Japanese schizophrenics // *Schizophr. Res.* 1998; 3 2(2): 107–13.
13. *Chen P., Lin J.J., Lu C.S., Ong C.T., Hsieh P.F., Yang C.C. et al.* Consortium. Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B*1502 screening in Taiwan // *N. Engl. J. Med.* 2011; 364(12): 1126–33.
14. *Kaniwa N., Saito Y., Aihara M., Matsunaga K., Tohkin M., Kurose K. et al.* JSAR research group. HLA-B*1511 is a risk factor for carbamazepine-induced Stevens-

Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients // *Epilepsia*. 2010; 51(12): 2461–5.

15. Ижевская В.Л., Козлова С.И. Медико-генетическое консультирование в России: некоторые этические аспекты // *Медицинская генетика*. 2004; 8: 370–5.

16. Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан от 22 июля 1993 г. № 5487–1.

ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ В ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

7.1. Основные понятия и методы фармакоэкономики

Фармакоэкономические исследования применяются для оптимизации подходов при диагностике и/или определении варианта лечения с позиций экономической выгоды. Следует также уточнить, что хотя фармакогенетическое тестирование одобрено не для всех классов лекарственных средств, в настоящее время уже проводится изучение сравнительной экономической целесообразности подбора терапии на основе генотипирования пациентов [1, 2]. В этой главе будут рассмотрены актуальные прикладные аспекты экономической выгоды фармакогенетического тестирования у пациентов, которым показана психофармакотерапия.

Прежде всего, представляется целесообразным напомнить читателю наиболее известные виды фармакоэкономического анализа. Анализ «стоимость болезни» является базовой фармакоэкономической методикой, оценивающей экономическое бремя отдельных заболеваний. Затраты разделяют на прямые (связаны с заболеванием или терапией, не могут быть использованы по-другому), непрямые (затраты, косвенно связанные с заболеванием, и потерянные ресурсы, которые не были произведены в связи с заболеванием), неосязаемые (субъективно оцениваются пациентом и потому недоступны точному анализу: боль, страдание, невозможность водить автомобиль и т.п.). Структура учитываемых затрат определяется исследователем. Наибольший вклад вносят прямые затраты, информацию о которых можно получить из прейскурантов услуг медицинских организаций. Однако сложным остаётся решение вопроса о том, какие именно диагностические и лечебные мероприятия требуются для конкретного заболевания. Разработаны пять методологических подходов, основывающихся на источнике данных о ведении пациентов с анализируемой патологией: оценка стандарта оказания медицинской помощи, оценка руководств по лечению пациентов, оценка экспертного мнения, оценка реальной клинической практики, оценка регистров пациентов. Анализ «стоимости болезни» может быть детализирован по типам затрат, особенностям пациентов, этапам проводимой терапии, анализируемой популяции, уровням организации здравоохранения, временному горизонту [3].

Анализ «затраты–эффективность» (cost-effectiveness analysis — CEA), пожалуй, наиболее прост в применении и интерпретации. Метод состоит в определении соотношения количества денежных средств, затраченных на использование лекарственного препарата, вида терапии или изделия медицинского назначения, к полученному в результате его применения эффекту. При проведении анализа новая методика сравнивается с уже существующими, в результате вычисляется коэффициент «затраты–эффективность» — CER — отношение стоимости лечения к достигнутому показателю эффективности. В качестве показателя эффективности может быть использован любой из критериев, описывающих состояние здоровья пациента. Предпочтительными считаются конечные точки, включающие инвалидизацию, выживаемость, продолжительность жизни, сохранённые годы жизни (life years gained — LYG), изменение качества жизни, обусловленное

здоровьем. Однако, при невозможности длительного наблюдения, допускается применение суррогатных точек — изменение состояния здоровья, лабораторных показателей, снижение числа повторных госпитализаций, осложнений у пациентов и др. Анализ проводится в три этапа — расчёт затрат, расчёт показателя эффективности и оценка полученных результатов. При интерпретации имеет значение показатель затрат и соотношение «затраты–эффективность»: низкие значения этих параметров говорят о предпочтительности метода с экономической точки зрения. Однако, если эффективность методик равная, но затраты отличаются, требуется дополнительное проведение анализа «минимизации затрат» (cost-minimization analysis). В классической схеме анализа возможны 4 оценки: (1) доминантный метод (наименьшие затраты на единицу полезности и с наивысшей полезностью), (2) индифферентный метод (равные показатели CER у сравниваемых методик), (3) экономически-эффективный метод (высокие затраты, но эффективность оправдывает их), (4) «неприемлемый с экономической точки зрения» метод. В случае, если соотношение «затраты–эффективность» новой методики ниже, но затраты довольно высоки, требуется расчёт инкрементального показателя приращения эффективности затрат ICER. Результат сопоставляется с «порогом готовности платить» (ПГП), что зависит от значения внутреннего валового продукта (ВВП) региона, и только тогда можно сделать вывод о рентабельности метода [4].

Частным случаем предыдущего метода считается анализ «затраты–полезность» (cost-utility analysis — CUA). Суть метода заключается в определении соотношения затраченных средств и полученной полезности между сравниваемыми методами терапии. Вместо единиц эффективности здесь используются единицы полезности. Коэффициент CUA, отражающий результат анализа, представляет собой отношение прямых и непрямых затрат к единицам полезности, в качестве которых могут выступать ранее упомянутые добавленные годы жизни (LYG) или добавленные годы жизни с поправкой на качество (QALY). Понятие QALY (Quality-adjusted life years — добавленные годы жизни с поправкой на качество) является одной из ключевых характеристик, определяющих полезность метода и его экономическую выгоду. Значение данного показателя выражается в цифрах, однако способы получения QALY варьируются. Наиболее простым считается метод прямых оценок, включающий предложение пациенту визуально-аналоговой шкалы, по которой он смог бы оценить качество жизни в настоящем и в гипотетическом состоянии, предполагаемом по итогам лечения. Помимо визуально-аналоговой шкалы, возможны варианты: «временный компромисс» и «стандартный риск», которые по существу так же опираются на мнение пациента. Последние два способа заключаются в предложении пациенту альтернатив будущего состояния, одно из которых — прежнее, другое предполагает риск смерти (в %), но и шанс улучшить самочувствие (также в %). Цифра, принимаемая за значение QALY, в данном случае эквивалентна той вероятности улучшения состояния (в %), которое подразумевается результатом лечения и выбрано пациентом (например, 0,8; 0,75 и т.п.). Более сложные методики предполагают заполнение стандартизированных опросников (SF-36, EuroQoL Index и др.), по результатам которых вычисляются единицы качественно прожитых лет. QALY — субъективная величина, но адекватна для оценки полезности метода с экономической точки зрения. Пациент сам решает, полезно ли нахождение

в предлагаемом состоянии. Кроме того, QALY может показать не только качество нахождения в определённом состоянии, но и качество переходов из одного состояния в другое с течением времени. На данный момент применение показателя QALY вне анализа «затраты–полезность» невозможно по причине его недостаточной стандартизации. Метод CUA способен вычислить, сколько «стоит» 1 единица QALY при применении того или иного метода лечения, что в дальнейшем важно при принятии решения об экономической выгоде методики [5, 6]. Чем меньше полученное соотношение «затраты–полезность», тем менее значимые затраты производятся на единицу полезности и тем более экономичной можно считать методику. Как и при анализе «затраты–эффективность», приходится использовать инкрементальный показатель ICUR в случае, если соотношение CUR новой методики меньше, но затраты выше. ICUR показывает стоимость прироста одной единицы полезности, и рентабельность метода будет определяться уровнем ПГП [4, 5].

Анализ «влияние на бюджет» (BIA — budget impact analysis) следует считать дополнительным к анализу «затраты–эффективность», так как BIA оценивает финансовые последствия внедрения и распространения новой методики. Возможны ситуации, когда результаты SEA и BIA будут противоречить друг другу. «Влияние на бюджет» не просто вычисляет стоимость внедрения методики для государственного бюджета, но подразумевает построение сложной модели, содержащей характеристики данного заболевания, методы его лечения, последствия применения тех или иных медицинских технологий. Результаты используются при планировании бюджета здравоохранения [7]. Более сложные методы фармакоэкономического анализа предполагают построение многоуровневых моделей, способных учитывать разные сценарии применения новой методики. Каждая модель строится непосредственно во время планирования фармакоэкономического анализа.

7.2. Фармакогенетическое тестирование при применении психотропных препаратов. Основные методики

Психические расстройства относятся к одним из самых дорогостоящих в плане терапии. Этому есть много причин: относительно высокая длительность стационарного лечения и необходимость приёма препаратов (от нескольких лет — до пожизненного), частая инвалидизация трудоспособного населения и увеличение смертности [8, 9]. Действительно, на лечение только шизофрении в США ежегодно тратится примерно 46,7 миллиардов долларов из государственного бюджета [10]. J.L. Kennedy et al. (2014) представили обзор литературы с 1996 по 2012 годы, в котором обсуждается проблема фармакорезистентной шизофрении. Так, установлено, что антипсихотическая терапия на протяжении 23 недель была неэффективна у 60±18% пациентов; резистентная шизофрения увеличивает ежегодные расходы бюджета США не менее чем на 34 миллиарда долларов [11]. Терапия биполярного аффективного расстройства (БАР), по данным за 2009/2010 год, обходится в 342 миллиона фунтов стерлингов для Великобритании [12] и в 31 миллиард долларов для США (при этом потери бюджета оцениваются в дополнительные \$120 миллиардов) [13]. Распространённость психических расстройств в мировой популяции составляет 1,1% для шизофрении [14],

2,4% для БАР [15], около 4% для монополярной депрессии [16, 17]. Для каждого из названных заболеваний основной проблемой считается подбор оптимальной психофармакотерапии: именно плохая приверженность к лечению психических расстройств служит причиной большинства обострений [18, 19]. Большой проблемой также является развитие лекарственно-резистентных состояний, основной причиной которых считается неадекватный подбор терапии. В обзоре литературы D.A. Mrazek et al. (2014) были рассмотрены основные аспекты проблемы резистентных депрессий. Пациенты с данным диагнозом имели в анамнезе в среднем $4,7 \pm 2,7$ неэффективных курсов лечения, включающих $2,1 \pm 0,3$ классов препаратов. Резистентная депрессия обходится бюджету государства (в конкретном обзоре представлены данные для США) дополнительно в 29–48 миллиардов долларов в год [20]. Драматизм приведённых данных проясняет позицию, постепенно приобретающую одно из лидирующих мест, согласно которой фармакогенетический подход рассматривается как одна из мер повышения эффективности психотропных препаратов и преодоления проблемы лекарственной устойчивости [21, 22].

Однако законодательное оформление фармакогенетического подхода при назначении психотропных препаратов ещё далеко от своего завершения. Это связано преимущественно с недостаточным уровнем доказательности изученных генетических маркёров и их этнической гетерогенностью. В 2003 году FDA (Food and Drug Administration) утвердило руководство для внедрения фармакогенетических данных в алгоритм подбора препаратов [23]. Согласно данному руководству, «валидным биомаркёром» может считаться тот, который был определён аналитической тест-системой с хорошо выверенными характеристиками и который имеет установленные границы нормы или доказательную базу, указывающую на физиологическую, токсикологическую, фармакологическую или клиническую значимость результата тестирования [23]. Уже сегодня для многих психотропных препаратов на сайте FDA представлены валидные фармакогенетические маркёры, которые могут использоваться для персонализации подбора дозировок препарата [24]. Однако достаточный уровень доказательности достигнут только для генов ферментов цитохрома P450, которые и представлены в специально составленной таблице [24]. Но приведённые рекомендации призваны только нацелить практического врача на предмет необходимости генетического тестирования при тех или иных трудностях лечения пациента выбранным препаратом. Для персонализированного подбора дозы внедряются специальные тест-системы.

Наиболее известная — AmpliChip CYP450 test (Roche Molecular Systems, Inc.), разработанная для тестирования генотипов CYP2D6 и CYP2C19 с целью оптимизации терапии антипсихотиками и антидепрессантами [25, 26]. Данная система использует микрочип для определения полиморфизмов генов, на основании чего распределяет тестируемого в одну из двух групп по фенотипу CYP2C19 («быстрый» или «медленный» метаболитатор, на основании тестирования трёх аллелей) и одну из четырёх по фенотипу CYP2D6 («ультрабыстрый», «быстрый», «промежуточный» и «медленный» метаболитатор, на основании тестирования 27 аллелей) [25]. Но, как оговаривалось ранее, доказательная база влияния скорости метаболизма на эффективность и безопасность антипсихотика недостаточна для 100% прогноза. Также известно, что генотип фермента не всегда спо-

собен точно предсказать фенотип [26]. AmpliChip представляет собой удобный инструмент для генетического тестирования и определения фенотипа пациента, но не алгоритм оптимизации антипсихотической терапии. Согласно проведённому на 325 пациентах исследованию, чувствительность AmpliChip для прогноза побочных эффектов рисперидона составляет 16%, специфичность — 77%, точность — 94% [27]. В доступной литературе не встречается исследований алгоритма AmpliChip для подбора антидепрессантов.

Вторая система — The Luminex Tag-It Mutation Detection Kit — разработана примерно в одно время с предыдущей, но не одобрена FDA для клинической практики, поэтому применяется в научных целях [25]. Этот набор считается удобным для выявления медленных метаболитаторов CYP2C19 и CYP2D6, но уступает AmpliChip, так как определяет меньшее количество аллелей и не имеет программного обеспечения для автоматического присвоения фенотипа [25]. В предыдущем десятилетии также были сообщения о таких системах для оценки генетического риска, как “PhizioType” [28], “PGxPredict: Clozapine test” [29] и “LGC clozapine response test” [30]. Но в дальнейшем исследования с применением данных систем не получили распространения, официального одобрения FDA и других национальных ведомств [27].

Несомненный интерес представляет новый алгоритм персонализации назначения антидепрессантов и антипсихотиков GeneSight [31–34]. Авторы теста предлагают генотипирование по 4 генам фармакокинетических факторов (CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 и CYP2C9) и двум генам фармакодинамических факторов (ген переносчика серотонина SCL6A4 и ген рецептора серотонина 5-HT_{2A}) [31]. Препарат может быть отнесён в одну из трёх групп: применять без опасений, применять с осторожностью и применять с частым мониторингом [32, 33] (см. рис. 8). Последние опубликованные данные говорят о том, что применение GeneSight для терапии депрессии значительно повышает длительность ремиссии (OR=2,75) и вероятность ответа на препарат (OR=2,14). Но эти результаты получены на недостаточно мощной выборке, само исследование имеет статус пилотного [33]. Однако коллективом авторов к публикации готовятся более крупные проспективные исследования. В данный момент, алгоритм GeneSight наряду с другими подвергается критике в связи тем, что включает генетические маркёры с недостаточным уровнем доказательности для применения в клинической практике [35]. С другой стороны, алгоритм GeneSight благодаря учёту влияния полиморфизмов нескольких генов значительно улучшает исходы терапии депрессии по сравнению с эмпирическим подбором препарата и генотипированием по одному гену или полиморфизму (например, только CYP2D6 и т.п.) [33–36]. Клиническую состоятельность для терапии антидепрессантами, как исключение, показал генетический тест по CYP2C19 [36].

Подытоживая, следует специально оговориться, что ряд исследователей приводят данные в пользу необходимости терапевтического лекарственного мониторинга даже при использовании инновационных методов подбора дозы [27, 37]. Более того, наряду с прозвучавшими заявлениями о том, что фармакогенетика своего рода «лекарственный мониторинг будущего», одновременно в публикациях приводится мнение о том, что рутинные методики контроля терапии в ближайшие годы сохранят свою актуальность [37].

Reference: 1456/CHP Clinician: Sample Clinician	Patient, Sample	Order Number: 0296 Report Date: 8/13/2013
USE AS DIRECTED bupropion (Wellbutin®) desvenlafaxine (Pristiq®) selegiline (Emsam®) vilazodone (Vibryd®)	Antidepressants USE WITH CAUTION amitriptyline (Elavil®) [2] citalopram (Celexa®) [3] clomipramine (Anafranin®) [2, 7] doxepin (Sinequan®) [2] escitalopram (Lexapro®) [2] imipramine (Tofranil®) [2] sertraline (Zoloft®) [2] trazodone (Desyre®) [2]	USE WITH INCREASED CAUTION AND WITH MORE FREQUENT MONITORING desipramine (Norpramin®) [2] duloxetine (Cymbalta®) [2, 7] fluoxetine (Prozac®) [2] fluvoxamine (Luvox®) [2, 7] mirazapine (Remeron®) [2, 7] nortriptyline (Pamobar®) [2] paroxetine (Paxil®) [2, 4, 8] venlafaxine (Effexor®) [4]
USE AS DIRECTED fluphenazine (Prolixin®) lurasidone (Latuda®) piperidone (Invega®) ziprasidone (Geodon®)	Antipsychotics USE WITH CAUTION asenapine (Saphris®) [2, 7] quetiapine (Seroquel®) [2] thiothixene (Navane®) [2, 7]	USE WITH INCREASED CAUTION AND WITH MORE FREQUENT MONITORING aripiprazole (Abilify®) [2] chlorpromazine (Thorazine®) [2, 7] clozapine (Clozaril®) [2, 7] haloperidol (Haldol®) [2] loperidone (Fanapt®) [2] olanzapine (Zyprexa®) [2, 7] perphenazine (Trilatan®) [2, 7] risperidone (Risperdal®) [2] thioridazine (Mellaril®) [2, 7]
[2] Serum level may be too low; higher doses may be required. [3] Effort to predict dose adjustments due to clinically variable in metabolism. [4] Genotype may impact drug mechanism of action and result in reduced efficacy.	[2] Use of this drug may increase risk of side effects. [7] Serum level may be too low in smokers.	

Рис. 8. Образец заключения фармакогенетического тестирования при помощи алгоритма GeneSight (Winner J.G. et al., 2013)

7.3. Фармакоэкономический подход к оценке внедрения генетического тестирования в психиатрическую практику

На сегодняшний день генетическое тестирование при назначении психофармакотерапии не получило широкого распространения. Однако многократно предпринимались попытки обосновать экономическую выгоду персонализированного подбора нейрорептиков. Ещё в 2000 году была опубликована статья W.H. Chou et al., в которой достаточно подробно проанализированы расходы на лечение пациентов, у которых обнаружены мутантные аллели *CYP2D6*. Авторами были получены следующие результаты. Во-первых, частота побочных эффектов антипсихотиков увеличивалась от группы «ультрабыстрых» метаболизаторов к «медленным». Во-вторых, лечение пациентов с крайними вариантами метаболизма («ультрабыстрые» и «медленные») в среднем стоит на \$4000–6000 в год больше, чем больных с «быстрым» и «промежуточным» метаболизмом. В-третьих, группа «медленных» метаболизаторов за год насчитывала большее количество дней госпитализации [38].

R.H. Perlis et al. (2005) также приводят данные, свидетельствующие об экономической выгоде фармакогенетического подбора дозы клозапина при лечении шизофрении. Так, основанное на генотипировании решение о назначении клозапина пациенту существенно улучшает инкрементальный показатель приращения эффективности затрат (ICER). Однако авторы указывают на необходимость дальнейших исследований, так как чувствительность и специфичность генетического теста требует проверки на расширенных выборках [39]. Аналогичная ситуация представлена для рисперидона: на фоне отсутствия мощных проспективных исследований, C. Rodríguez-Antona et al. (2009) провели простое модели-

рование экономической эффективности при выявлении «медленных» метаболизаторов до назначения антипсихотика. Авторы пришли к выводу, что стоимость теста окупается меньшими затратами на лечение: так, невыявленные заранее «медленные» метаболизаторы проводят в стационаре в среднем на 7 суток в год больше, чем «нормальные». Наиболее приемлемым методом для диагностики типа метаболизма был назван упомянутый ранее AmpliChip, в основном применяемый в США [40].

Введение AmpliChip P450 в психиатрическую практику в Новой Зеландии было оценено как экономически выгодное. Но в работе приведены данные только о 33 врачах, которым было предложено применять тест-систему. Результаты исследования показали, что использование AmpliChip P450 позволило оптимизировать подбор эффективной и безопасной дозы антипсихотиков [41]. Заслуживает внимания недавно опубликованное рандомизированное контролируемое исследование датских учёных, в котором была проанализирована экономическая сторона фармакогенетического подхода в терапии расстройств шизофренического спектра. 103 пациента были генотипированы по *CYP2D6* и *CYP2C19*, 106 составляли контроль. Стоимость госпитализации для экспериментальной группы составляла 77% от таковой для контроля, но различия не были достоверны. Кроме того, крайние варианты метаболизаторов («ультрабыстрые» и «медленные») требовали 177% затрат по сравнению с «нормальными» и «промежуточными», что, однако, также не было подтверждено статистическими различиями. Так, затраты на лечение «медленных» метаболизаторов в 67 064 долларов удалось снизить до 20 532 при помощи фармакогенетического тестирования по *CYP2D6* и *CYP2C19*. Стоимость амбулаторного годовичного наблюдения пациентов после выписки значительно между группами не различалась. Основным результатом исследования является достоверное снижение затрат на лекарственные средства для пациентов с крайним вариантом метаболизма после генотипирования. Но и здесь не всё однозначно: так, «ультрабыстрые» и «медленные» метаболизаторы имели существенно повышенные расходы на препараты по сравнению с «промежуточными» и «нормальными» фенотипами той же группы. Авторы связывают особенности полученных результатов с тем, что метаболизаторы были распределены в выборке неравномерно — крайние варианты явно преобладали. Высокая стоимость расходов на лекарства у пациентов с крайними вариантами метаболизма в группе генотипирования объяснена хорошим комплаенсом, что исключало прерывание курса лечения и, соответственно, требовало его полной оплаты [42].

Разработчики алгоритма GeneSight также активно проводят фармакоэкономическое обоснование применения своей методики в психиатрической практике как для антипсихотиков, так и для антидепрессантов. Проведено 2 исследования: ретро- и проспективное. Первое включало 97 пациентов, в течение года получавших лечение по поводу депрессивного или тревожного расстройства. Все пациенты прошли тестирование по алгоритму GeneSight, но рекомендации были открыты в конечной стадии исследования и не влияли на выбор препарата. Больные, в зависимости от результатов тестирования, были распределены на три группы: получавшие препарат «без осторожности» (n=39), «с осторожностью» (n=48) и с «осторожностью и частым мониторингом состояния» (n=9). Расходы на лечение больных последней группы превышали средние значения на 5188 долларов в год (из расчёта на одного пациента) [43]. Однако несопоставимость групп

по числу пациентов вызывает определённые сомнения в достоверности результатов. Результаты проспективного исследования пока не опубликованы, но были доложены на международных конгрессах 2014 года. В него было включено 2200 пациентов, тестируемых по GeneSight, и 10 900 человек составили нетестируемую группу контроля. За 90 дней до проведения генотипирования пациенты первой группы получали лечение психотропным препаратом (антипсихотик или антидепрессант). Длительность наблюдения составила 1 год. Авторы выявили, что применение GeneSight позволяет сэкономить 1050 долларов в год на одного пациента: затраты в группе генотипирования составляют около 600 долларов, в группе контроля — примерно 1650 долларов [44].

Мета-анализ клинической и экономической полезности генотипирования по CYP при назначении антипсихотиков, проведённый N. Fleeman et al. (2010), не включает исследований, посвящённых оценке стоимости лечения антипсихотиками при фармакогенетическом подборе дозы. Авторы заключают, что найти исследования не удалось, поэтому и сделать вывод об экономической эффективности генотипирования в данном случае не представилось возможным. Но вместе с тем, в 46 исследованиях чувствительность и специфичность генетического тестирования полиморфизмов цитохрома P450 достигала 99–100%. При анализе 51 статьи было показано, что полиморфизмы CYP2D6 ассоциированы с развитием поздней дискинезии [45]. Эти результаты могут служить косвенным указанием на выгоду применения фармакогенетического тестирования при подборе нейрелептика. В современных условиях, однако, требуется повторить мета-анализ и включить фармакоэкономические исследования, опубликованные уже после 2010 года.

Методы математического моделирования позволили авторам крупных фармакогенетических исследований оценивать экономическую выгоду от применения генотипирования. R.H. Perlis et al. (2009) предприняли такой анализ на основе пациентов, участвовавших в исследовании STAR*D [46]. В этом исследовании для генетического тестирования использовался ген 5-HTR2A, показавший наиболее достоверную ассоциацию с ответом на эсциталопрам. Были смоделированы клинические стратегии, включавшие как эмпирический подбор антидепрессанта, так и применение фармакогенетического тестирования либо до начала лечения, либо при неэффективности препарата «первой линии». Однако авторы пришли к заключению, что фармакогенетическое тестирование не является выгодным в смоделированных условиях: отношение «затраты–эффективность» (CER) и показатель «приращения затрат на единицу эффективности» (ICER) были значимо выше «порога готовности платить». Было сделано предположение, что при снижении стоимости генотипирования стратегия с его использованием станет выгодной. Но сделаны и определённые допущения: генетическое тестирование экономически выгодно проводить при подборе терапии пациентам с тяжёлыми нелеченными формами депрессии [46].

Более поздняя работа, выполненная A. Seretti et al. (2011), также посвящена моделированию клинического исследования. Модель включала 100 тысяч пациентов, которым назначался эсциталопрам или бупропион по алгоритму А (эмпирическое назначение антидепрессанта) или алгоритму В (назначение антидепрессанта согласно результатам генотипирования по 5-HTTLPR). Моделирование происходило на основании результатов мета-анализов фармакогенетических исследо-

ваний антидепрессантов, в том числе были использованы результаты STAR*D. Выводы авторов также достаточно осторожны: генетическое тестирование действительно эффективно, особенно у гомозиготных носителей рецессивных аллелей 5-HTTLPR*S/S. Однако показатель «приращения затрат» превышает 1000 долларов США, поэтому подход, включающий фармакогенетическое тестирование по 5-HTTLPR, в настоящее время не может считаться выгодным [47].

Те же авторы экстраполировали созданную модель на страны с высоким, средним и низким значением внутреннего валового продукта (ВВП) соответственно, так как именно этот показатель определяет «порог готовности платить» и вероятность внедрения фармакогенетического тестирования в клиническую практику. Было показано, что страны с высоким ВВП будут в состоянии оплачивать генотипирование при назначении антидепрессантов (вероятность более 90%). Для стран со средним и низким ВВП шанс того, что стоимость фармакогенетического подхода будет ниже «порога готовности платить», составил <30% и <55% соответственно. Авторы заключают, что при снижении стоимости генетического теста до 100 долларов США фармакогенетический алгоритм станет выгодным при подборе терапии депрессии [48].

7.4. Заключение

В настоящей главе предпринята попытка наиболее полно на основе доступного литературного материала отразить современную ситуацию вокруг экономической выгоды использования фармакогенетического тестирования в психиатрической практике. Вместе с тем, ввиду недостаточного числа исследований, на основании которых может быть проведён полноценный фармакоэкономический анализ с использованием принципов доказательной медицины, привести доказательства в пользу применения фармакогенетических данных для оптимизации финансовых затрат не представляется возможным. Однако есть основания считать, что эти трудности отражают не более чем ситуацию сегодняшнего дня. Поскольку данная область знаний активно развивается и фармакогенетическое тестирование при назначении психофармакотерапии применяется всё шире с каждым годом, то получение достоверных экономических показателей является не более чем делом времени.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Payne K., Shabaruddin F.H. Cost-effectiveness analysis in pharmacogenomics // *Pharmacogenomics*. 2010; 11(5): 643–6.
2. Beaulieu M., de Denus S., Lachaine J. Systematic review of pharmacoeconomic studies of pharmacogenomic tests // *Pharmacogenomics*. 2010; 11(11): 1573–90.
3. Ягудина Р.И., Зинчук И.Ю., Литвиненко М.М. Анализ «стоимости болезни»: виды, методология, особенности проведения в российской федерации // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2012; 1(5): 4–9.
4. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Метелкин И.А. Методология анализа «затраты–эффективность» при проведении фармакоэкономических исследований // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2012; 4(5): 3–8.

5. Ягудина Р.И., Сороковиков И.В. Методология проведения анализа «затраты–полезность» при проведении фармакоэкономических исследований // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2012; 2(5): 9–12.
6. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Литвиненко М.М. QALY: история, методология и будущее метода // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2010; 1(3): 7–11.
7. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю. Теоретические основы фармакоэкономического метода: анализ «влияния на бюджет» // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2011; 2: 9–12.
8. World Health Organization. The Global Burden of Disease: 2004 Update. Geneva: World Health Organization. 2008.
9. Ascher-Svanum H., Zhu B., Faries D.E., Salkever D., Slade E.P., Peng X. et al. The cost of relapse and the predictors of relapse in the treatment of schizophrenia // BMC Psychiatry. 2010; 10: 2.
10. Citrome L., Kamat S.A., Sapin C., Baker R.A., Eramo A., Ortendahl J. et al. Cost-effectiveness of aripiprazole once-monthly compared with paliperidone palmitate once-monthly injectable for the treatment of schizophrenia in the United States // J. Med. Econ. 2014; 17(8): 67–76.
11. Kennedy J.L., Altar C.A., Taylor D.L., Degtiar I., Hornberger J.C. The social and economic burden of treatment-resistant schizophrenia: a systematic literature review // Int. Clin. Psychopharmacol. 2014; 29(2): 63–76.
12. Young A.H., Rigney U., Shaw S., Emmas C., Thompson J.M. Annual cost of managing bipolar disorder to the UK healthcare system // J. Affect. Disord. 2011; 133(3): 450–6.
13. Miller S., Dell’Osso B., Ketter T.A. The prevalence and burden of bipolar depression // J. Affect. Disord. 2014; 169(1): 3–11.
14. National Institute of Mental Health. Numbers count: mental disorders in America. 2013. www.nimh.nih.gov/health/publications/the-numbers-count-mental-disorders-in-america/index.shtml#Schizophrenia.
15. Merikangas K.R., Jin R, He J.P., Kessler RC, Lee S., Sampson N.A. et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative // Arch. Gen. Psychiatry. 2011; 68(3): 241–51.
16. Patten S.B., Williams J.V., Lavorato D.H., Wang JL, Mcdonald K., Bulloch A.G. Descriptive Epidemiology of Major Depressive Disorder in Canada in 2012 // Can. J. Psychiatry. 2015; 60(1): 23–30.
17. Ustün T.B., Ayuso-Mateos JL, Chatterji S., Mathers C., Murray C.J. Global burden of depressive disorders in the year 2000 // Br. J. Psychiatry. 2004; 184: 386–92.
18. Schennach R., Obermeier M., Meyer S., Jäger M., Schmauss M., Laux G. et al. Predictors of relapse in the year after hospital discharge among patients with schizophrenia // Psychiatr. Serv. 2012; 63(1): 87–90.
19. Taylor M.J., Goodwin G.M. Long-term prophylaxis in bipolar disorder // CNS Drugs. 2006; 20(4): 303–10.
20. Mrazek D.A., Hornberger J.C., Altar C.A., Degtiar I. A review of the clinical, economic, and societal burden of treatment-resistant depression: 1996–2013 // Psychiatr. Serv. 2014; 65(8): 977–87.
21. Arranz M.J., de Leon J. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizophrenia: a review of last decade of research // Mol. Psychiatry. 2007; 12(8): 707–47.
22. Zhang J.P., Malhotra A.K. Pharmacogenetics and antipsychotics: therapeutic efficacy and side effects prediction // Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2011; 7(1): 9–37.
23. Savage D.R. US Food and Drug Administration. FDA guidance on pharmacogenomics data submission // Nat. Rev. Drug Discov. 2003; 2(12): 937–8.
24. US FDA: table of valid genomic biomarkers in the context of approved drug labels. www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm.
25. De Leon J., Susce M.T., Murray-Carmichael E. The AmpliChip CYP450 genotyping test: Integrating a new clinical tool // Mol. Diagn. Ther. 2006; 10(3): 135–51.
26. Fleeman N., Dundar Y., Dickson R., Jorgensen A., Pushpakom S., McLeod C. et al. Cytochrome P450 testing for prescribing antipsychotics in adults with schizophrenia: systematic review and meta-analyses // Pharmacogenomics J. 2011; 11(1): 1–14.
27. De Leon J., Arranz M.J., Rúaño G. Pharmacogenetic testing in psychiatry: a review of features and clinical realities // Clin. Lab. Med. 2008; 28(4): 599–617.
28. Rúaño 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 // Mol. Psychiatry. 2007; 12(5): 474–82.
29. Malhotra A.K., Athanasiou M., Reed C.R. Discovery of genetic markers associated with clozapine induced agranulocytosis // Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet. 2005; 138: 22.
30. Arranz M.J., Munro J., Birkett J., Bolonna A., Mancama D., Sodhi M. et al. Pharmacogenetic prediction of clozapine response // Lancet. 2000; 355(9215): 1615–6.
31. Hall-Flavin D.K., Winner J.G., Allen J.D., Jordan J.J., Nesheim R.S., Snyder K.A. et al. Using a pharmacogenomic algorithm to guide the treatment of depression // Transl. Psychiatry. 2012; 2: 172.
32. Hall-Flavin D.K., Winner J.G., Allen J.D., Carhart J.M., Proctor B., Snyder K.A. et al. Utility of integrated pharmacogenomic testing to support the treatment of major depressive disorder in a psychiatric outpatient setting // Pharmacogenet. Genomics. 2013; 23(10): 535–48.
33. 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 // Discov. Med. 2013; 16(89): 219–27.
34. Bond T. Third clinical trial reinforces the use of the GeneSight® pharmacogenomic test // Pharmacogenomics. 2014; 15(3): 257.
35. Howland R.H. Pharmacogenetic testing in psychiatry: not (quite) ready for primetime // J. Psychosoc. Nurs. Ment. Health Serv. 2014; 52(11): 13–6.
36. 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 J. 2015; doi: 10.1038/tpj.2014.85
37. Crettol S., de Leon J., Hiemke C., Eap C.B. Pharmacogenomics in psychiatry: from therapeutic drug monitoring to genomic medicine // Clin. Pharmacol. Ther. 2014; 95(3): 254–7.

38. Chou W.H., Yan F.X., de Leon J., Barnhill J., Rogers T., Cronin M. *et al.* Extension of a pilot study: impact from the cytochrome P450 2D6 polymorphism on outcome and costs associated with severe mental illness // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2000; 20(2): 246–51.
39. Perlis R.H., Ganz D.A., Avorn J., Schneeweiss S., Glynn R.J., Smoller J.W. *et al.* Pharmacogenetic testing in the clinical management of schizophrenia: a decision-analytic model // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2005; 25(5): 427–34.
40. Rodríguez-Antona C., Gurwitz D., de Leon J., Llerena A., Kirchheiner J., de Mesa E.G. *et al.* CYP2D6 genotyping for psychiatric patients treated with risperidone: considerations for cost-effectiveness studies // *Pharmacogenomics.* 2009; 10(4): 685–99.
41. Dunbar L., Butler R., Wheeler A., Pulford J., Miles W., Sheridan J. Clinician experiences of employing the AmpliChip® CYP450 test in routine psychiatric practice // *J. Psychopharmacol.* 2012; 26(3): 390–7.
42. Herbild L., Andersen S.E., Werge T., Rasmussen H.B., Jürgens G. Does pharmacogenetic testing for CYP450 2D6 and 2C19 among patients with diagnoses within the schizophrenic spectrum reduce treatment costs? // *Basic. Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2013; 113(4): 266–72.
43. Winner J., Allen J.D., Altar C.A., Spahic-Mihajlovic A. Psychiatric pharmacogenomics predicts health resource utilization of outpatients with anxiety and depression // *Transl. Psychiatry.* 2013; 3: 242.
44. Allen J.D., Carhart J.M., Spivak A., Dechairo B.A. GeneSight psychotropic reduces overall medication cost in patients treated with psychiatric medications // *American Psychiatric Association Meeting Poster.* 2014.
45. Fleeman N., McLeod C., Bagust A., Beale S., Boland A., Dundar Y. *et al.* The clinical effectiveness and cost-effectiveness of testing for cytochrome P450 polymorphisms in patients with schizophrenia treated with antipsychotics: a systematic review and economic evaluation // *Health Technol. Assess.* 2010; 14(3): 1–157.
46. Perlis R.H., Patrick A., Smoller J.W., Wang P.S. When is pharmacogenetic testing for antidepressant response ready for the clinic? A cost-effectiveness analysis based on data from the STAR*D study // *Neuropsychopharmacology.* 2009; 34(10): 2227–36.
47. Serretti A., Olgiati P., Bajo E., Bigelli M., De Ronchi D. A model to incorporate genetic testing (5-HTTLPR) in pharmacological treatment of major depressive disorders // *World J. Biol. Psychiatry.* 2011; 12(7): 501–15.
48. Olgiati P., Bajo E., Bigelli M., De Ronchi D., Serretti A. Should pharmacogenetics be incorporated in major depression treatment? Economic evaluation in high- and middle-income European countries // *Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry.* 2012; 36(1): 147–54.

Регина Фаритовна Насырова
Михаил Владимирович Иванов
Николай Григорьевич Незнанов

ВВЕДЕНИЕ В ПСИХОФАРМАКОГЕНЕТИКУ

Издательский центр СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева
192019 Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3, корп. 6
Тел./факс: (812) 670-02-19
www.bekhterev.ru
e-mail: onmi@bekhterev.ru

Отпечатано в типографии ООО «Таро» с предоставленных файлов
199106, Санкт-Петербург, 24 линия, дом 1
Печать офсетная, бумага офсетная, пл 80 г/м²,
Формат издания 70 x 100 1/16, усл печ листов 17
Тираж 800 экземпляров
Тел.: (812) 931-96-99, (812) 438-19-65
www.tarospb.ru
e-mail: tarospb@yandex.ru