

Анализ ассоциаций фармакодинамических генетических факторов с эффективностью и безопасностью антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом в течение 28 дней

Ивашенко Д. В.^{1,2}, Федина Л. В.¹, Буромская Н. И.³, Шиманов П. В.³, Дейч Р. В.³, Настович М. И.³, Акмалова К. А.¹, Качанова А. А.¹, Гришина Е. А.¹, Савченко Л. М.¹, Шевченко Ю. С.¹, Сычёв Д. А.¹

¹ — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

² — Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,
Пенза, Россия

³ — ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г. Е. Сухаревой»
Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация. Введение. Антипсихотики являются основными препаратами для лечения расстройств шизофренического спектра. Фармакодинамические генетические факторы активно изучаются для повышения точности подбора антипсихотиков на основе фармакогенетического тестирования. Цель настоящего исследования: установить ассоциации полиморфных вариантов генов DRD2, DRD3, DRD4, HTR2A, COMT, ZNF804A и ANKS1B с эффективностью и безопасностью антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом в течение 28 дней наблюдения. Материалы и методы. В исследование были включены 68 подростков с установленным диагнозом острое полиморфное психотическое расстройство на момент поступления (F23.0-9 по МКБ-10). Все пациенты получали антипсихотик в качестве основной терапии. Наблюдение за пациентами проводилось в течение 28 дней. Эффективность антипсихотиков оценивалась при помощи шкал Children's Global Assessment Scale (CGAS), Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS), Clinical Global Impression Severity (CGI-S) and Improvement (CGI-I). Безопасность фармакотерапии оценивалась по шкалам UKU Side Effects Rating Scale (UKU SERS), Simpson-Angus Scale (SAS), Barnes Akathisia rating scale (BARS). Определение полиморфных вариантов генов DRD2 rs1800497 (C>T), DRD3 rs6280 (C>T), DRD3 rs324026 (C>T), DRD4 rs1800955 (C>T), HTR2A rs6313 (T>C), COMT rs4680 (Val158Met, G>A), ZNF804A rs1344706 (A>C), ANKS1B rs7968606 (C>T) осуществлялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Результаты. У носителей аллели T DRD2 rs1800497 подшкала PANSS «Продуктивная симптоматика» сильнее редуцировалась на 14-й (Me=-7,0 [-9,0; -5,0] vs. Me=-7,0 [-8,0; -2,0]; p=0,018) и 28-й день наблюдения (Me=-11,0 [-9,0; -5,5] vs. Me=-8,0 [-8,0; -2,0]; p=0,019). Также более выраженное улучшение состояния по шкале CGAS на 14-й день наблюдения было отмечено у носителей TC+CC HTR2A rs6313 (Me=2,0 [1,0; 3,0] vs. Me=2,0 [1,0; 2,0]; p=0,029). У гомозиготных носителей DRD3 rs324026 (TT) на 28-е сутки терапии был значимо ниже балл шкалы SAS (Me=0,5 [0,0; 1,0] vs. Me=1,0 [0,0; 5,0]; p=0,016) и подшкалы UKU «Неврологические нарушения» на 28-е сутки приёма антипсихотиков (Me=0,0 [0,0; 0,0] vs. Me=1,0 [0,0; 3,8]; p=0,005). Также у носителей DRD3 rs324026 (TT) была ниже выраженность акатизии по шкале BARS. У носителей аллели T DRD4 rs1800955 балл шкалы SAS на 28-е сутки терапии был выше по сравнению с гомозиготами CC (Me=1,0 [0,0; 4,0] vs. Me=0,0 [0,0; 1,0]; p=0,036). Заключение. Полиморфный вариант DRD2 rs1800497 был предиктором лучшей редукции продуктивной симптоматики, аналогичную связь продемонстрировал HTR2A rs6313. DRD3 rs324026 и HTR2A rs6313 были ассоциированы с меньшей частотой неврологических нежелательных реакций и акатизии. Напротив, носители полиморфного варианта DRD4 rs1800955 были более склонны к нежелательным реакциям на фоне фармакотерапии.

Ключевые слова: фармакогенетика; антипсихотики; подростки; острый психотический эпизод; эффективность; безопасность; фармакогенетическое тестирование

Для цитирования:

Ивашенко Д. В., Федина Л. В., Буромская Н. И., Шиманов П. В., Дейч Р. В., Настович М. И., Акмалова К. А., Качанова А. А., Гришина Е. А., Савченко Л. М., Шевченко Ю. С., Сычёв Д. А. Анализ ассоциаций фармакодинамических генетических факторов с эффективностью и безопасностью антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом в течение 28 дней. *Качественная клиническая практика*. 2021;(2):78-88. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-2-78-88>

Analysis of associations between pharmacodynamic genetic factors and antipsychotics' effectiveness and safety in adolescents with acute psychotic episodes taking antipsychotics during a 28-day follow-up

Ivaschenko DV^{1,2}, Fedina LV¹, Buromskaya NI³, Shimanov PV³, Deitsch RV³, Nastovich MI³, Akmalova KA¹, Kachanova AA¹, Grishina EA¹, Savchenko LM¹, Shevchenko YS¹, Sychev DA¹

¹ — Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

² — PIFTPh — Branch Campus of the FSBEI FPE «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» MOH, Penza, Russia

³ — Moscow State Budgetary Health Care Institution «Scientific and Practical Center for Mental Health of Children and Adolescents named G.E. Sukhareva of Moscow Health Department», Moscow, Russia

Abstract. *Introduction.* Antipsychotics are the main drugs for treatment of schizophrenia spectrum disorders. Pharmacodynamic genetic factors are being actively studied to improve the accuracy of antipsychotic selection based on pharmacogenetic testing. *Purpose of this study:* to establish associations of genetic polymorphisms of the *DRD2*, *DRD3*, *DRD4*, *HTR2A*, *COMT*, *ZNF804A*, and *ANKK1* genes with the efficacy and safety of antipsychotics in adolescents with an acute psychotic episode during a 28-day follow-up. *Materials and methods.* The study included 68 adolescents with an established diagnosis of acute polymorphic psychotic disorder at the time of admission (F23.0-9 according to ICD-10). All patients received an antipsychotic as their main therapy. Patients were monitored for 28 days. The effectiveness of antipsychotics was assessed using the Children's Global Assessment Scale (CGAS), Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS), Clinical Global Impression Severity (CGI-S) and Improvement (CGI-I). The safety of pharmacotherapy was assessed using the UKU Side Effects Rating Scale (UKU SERS), Simpson-Angus Scale (SAS), Barnes Akathisia rating scale (BARS). From each patient we obtained a buccal scraped epithelium, extracted DNA from it by sorbent method and detected carriage of genetic polymorphisms *DRD2* rs1800497 (C>T), *DRD3* rs6280 (C>T), *DRD3* rs324026 (C>T), *DRD4* rs1800955 (C>T), *HTR2A* rs6313 (T>C), *COMT* rs4680 (Val158Met, G>A), *ZNF804A* rs1344706 (A>C), *ANKK1* rs7968606 (C>T) by real-time PCR. *Results.* *DRD2* rs1800497 T allele carriers had a stronger reduction in the PANSS subscore «Productive Symptomatology» on day 14 (Me=-7.0 [-9.0;-5.0] vs Me=-7.0 [-8.0;-2.0]; $p=0.018$) and day 28 of follow-up (Me=-11.0 [-9.0;-5.5] vs Me=-8.0 [-8.0;-2.0]; $p=0.019$). Also, greater improvement on the CGAS scale on day 14 of follow-up was seen in TC+CC *HTR2A* rs6313 carriers (Me=2.0 [1.0;3.0] vs. Me=2.0 [1.0;2.0]; $p=0.029$). *DRD3* rs324026 homozygous carriers (TT) had a significantly lower SAS score (Me=0.5 [0.0; 1.0] vs. Me=1.0 [0.0; 5.0]; $p=0.016$) and UKU subscore «Neurological Disorders» on 28 days of antipsychotic therapy (Me=0.0 [0.0; 0.0] vs. Me=1.0 [0.0; 3.8]; $p=0.005$). *DRD3* rs324026 TT carriers also had lower severity of akathisia according to the BARS scale. Carriers of the T *DRD4* rs1800955 allele had a higher SAS scale score on day 28 of therapy compared with CC homozygotes (Me=1.0 [0.0;4.0] vs Me=0.0 [0.0;1.0]; $p=0.036$). *Conclusion.* The *DRD2* rs1800497 was a predictor of better reduction of productive symptoms; *HTR2A* rs6313 demonstrated a similar association. The *DRD2* rs1800497 polymorphic variant was a predictor of better reduction of productive symptomatology; *HTR2A* rs6313 demonstrated a similar association. *DRD3* rs324026 and *HTR2A* rs6313 were associated with a lower frequency of neurological adverse reactions and akathisia. In contrast, carriers of the *DRD4* rs1800955 were more prone to adverse reactions on pharmacotherapy.

Keywords: pharmacogenetics; antipsychotics; adolescents; acute psychotic episodes; effectiveness; safety; pharmacogenetic testing

For citation:

Ivaschenko DV, Fedina LV, Buromskaya NI, Shimanov PV, Deitsch RV, Nastovich MI, Akmalova KA, Kachanova AA, Grishina EA, Savchenko LM, Shevchenko YS, Sychev DA. Analysis of associations between pharmacodynamic genetic factors and antipsychotics' effectiveness and safety in adolescents with acute psychotic episodes taking antipsychotics during a 28-day follow-up. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2021;(2):78-88. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-2-78-88>

Введение / Introduction

Антипсихотики являются основными препаратами при лечении расстройств шизофренического спектра, а также психотических состояний другого генеза [1]. Основным механизмом действия антипсихотиков является антагонизм к дофаминовым рецепторам второго типа (D2) [2]. Но данное утверждение относится только к антипсихотикам первой генерации. Антипсихотики второй генерации отличаются тем, что имеют меньшее сродство к D2-рецепторам и воздействуют преимущественно через дофаминовые рецепторы 4-го типа (D4) и рецепторы серотонина [3]. Отличия в спектре аффинности к рецепторам

обуславливают различия нежелательных реакций: экстрапирамидные симптомы для антипсихотиков первой и метаболические нарушения — для антипсихотиков второй генерации [2].

По обобщённым данным, от 40 до 80 % пациентов с расстройствами шизофренического спектра не отвечают на терапию антипсихотиками [4]. В том числе это связано с плохой приверженностью лечению, ведь антипсихотики вызывают многочисленные нежелательные реакции. Дети и подростки являются группой риска в плане плохой переносимости антипсихотиков [5].

Одним из способов повысить эффективность и безопасность терапии является персонализированный подбор дозы препарата. Наиболее изученным

методом является фармакогенетическое тестирование [6]. На сегодня существуют рекомендации по подбору дозы нескольких антипсихотиков на основе генотипа CYP2D6 [6]. Эта область активно изучается, и перспективными считаются гены фармакодинамических факторов. К фармакодинамическим факторам антипсихотиков относят рецепторы, ферменты и белки-переносчики, через которые осуществляется действие препарата. Генами-кандидатами являются представители системы обмена моноаминов (дофамин, серотонин, норадреналин), а также другие значимые факторы [3].

Изменение уровня экспрессии генов рецепторов дофамина может существенным образом влиять на эффективность и безопасность фармакотерапии шизофрении [7]. Поэтому полиморфизмы генов рецепторов дофамина достаточно широко изучены. В поле зрения учёных преимущественно попадают рецепторы дофамина 2, 3 и 4-го типов, поскольку в основном они связаны с фармакодинамикой антипсихотиков [3]. Существуют несколько мета-анализов, подтверждающих связь между носительством полиморфизмов гена DRD2 и недостаточным ответом на антипсихотики [8, 9]. Полиморфизм DRD3 rs6280 также демонстрировал ассоциацию с исходами лечения антипсихотиками [10, 11]. Связь полиморфизмов гена DRD4 с эффективностью антипсихотиков неоднозначна. Есть данные о влиянии полиморфных вариантов rs1800955 и rs4646984 на риск шизофрении, но не было выявлено связи с эффективностью антипсихотиков [12, 13]. Дальнейшее изучение гена актуально на сегодня.

Серотонинергическая система преимущественно связана с ответом на антипсихотики второй генерации. Известно, что полиморфный вариант HTR2A rs6313 может влиять на плотность серотониновых рецепторов 5-HT_{2A} в различных областях головного мозга [14]. Мета-анализ, проведённый *Gressier F et al.* (2016 г.), выявил значимые ассоциации полиморфизмов генов HTR2A, HTR3A с параметрами эффективности клозапина [15]. Значимость HTR2A rs6313 как предиктора эффективности рисперидона и оланзапина у пациентов с шизофренией была подтверждена в недавнем исследовании *Maffioletti E et al.* (2020 г.) [16].

Ген COMT является перспективным геном-кандидатом для изучения фармакологического ответа на антипсихотики за счёт того, что он кодирует фермент, участвующий в разрушении нейротрансмиттеров, в том числе дофамина. Проведённый *Chen H et al.* (2015 г.) метаанализ установил, что носители аллели Met полиморфного варианта COMT Val158Met (rs4680) ассоциировались с лучшим ответом на антипсихотики [17].

Кроме изучения «классических» фармакогенетических маркеров лекарственного ответа на антипсихотики, учёным интересны и новые гены-кандидаты. Например, ген ANKS1B кодирует белок, который необходим для регуляции процессинга γ-секретазой

белка-предшественника амилоида (APP) [18]. Недавно появились данные, показывающие связь между полиморфизмами этого гена и ответом на антипсихотики [19, 20]. Также заслуживает внимания и другой ген — ZNF804A, который кодирует цинк-пальцевую протеазу и, вероятно, играет роль в развитии нервной системы [21]. Найдены ассоциации ZNF804A rs1344706 с параметрами эффективности антипсихотиков при шизофрении [21].

Большинство исследований фармакодинамических генетических факторов проведены на взрослых пациентах. Отмечается явный недостаток работ, проведённых на детях и подростках с психотическими расстройствами [22]. Проблема в том, что большинство исследований по фармакогенетике антипсихотиков у детей включали пациентов с расстройствами аутистического спектра [22].

Цель нашего исследования: проанализировать ассоциации фармакодинамических генетических факторов с параметрами эффективности и безопасности антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом в течение 28 дней наблюдения.

Наше исследование позволит расширить доказательную базу по фармакогенетике антипсихотиков у данного контингента пациентов, пока ещё недостаточно изученного.

Материалы и методы / Material and methods

Исследование было одобрено заседанием локального этического комитета ФГБОУ ДПО РМАНПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Протокол №3 от 06.06.2018 г.) и ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г. Е. Сухаревой» ДЗМ (Протокол №2 от 14.06.2018 г.).

Дизайн исследования: проспективное наблюдательное. В исследовании участвовали пациенты, госпитализированные в детскую психиатрическую больницу (ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой» ДЗМ). В исследовании участвовали пациенты, госпитализированные в больницу в период с 20.06.2018 по 20.03.2020 г.

В исследовании участвовали 68 подростков с установленным диагнозом на момент поступления в стационар «Острое полиморфное психотическое расстройство» (F23.0-9 согласно МКБ-10). Включение в исследование производилось в срок от 1 до 3 дней после госпитализации пациента в психиатрическую больницу. Каждый пациент и его законный представитель подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Персональные данные, которые позволяют идентифицировать пациента, не были внесены в базы данных. Все пациенты идентифицировали себя этнически русскими.

Критерии включения:

1. Возраст от 10 до 18 лет.
2. Клинически верифицированный острый психотический эпизод.
3. Назначение антипсихотика в качестве основного вида фармакотерапии.
4. Согласие пациента и родителя (законного представителя) на участие в исследовании.

Критерии не включения:

1. Наличие соматического или инфекционного заболевания в состоянии декомпенсации.
2. Положительный результат теста на употребление психоактивных веществ, что указывает на экзогенный характер психотического расстройства.
3. Противопоказания к приёму антипсихотиков.
4. Отказ пациента или его родителя (законного представителя) от участия в исследовании.

Наблюдение за пациентами проводилось в течение 28 дней. Оценка психического состояния пациента проводилась три раза: на момент включения в исследование, на 14-й день наблюдения и на 28-й день наблюдения. После этого пациент завершал своё участие в исследовании.

Для оценки тяжести психического состояния применялись специальные шкалы: Children's Global Assessment Scale (CGAS) [23], Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS) [24], Clinical Global Impression Severity (CGI-S) and Improvement (CGI-I) [25]. Динамические изменения данных шкал использовались для оценки эффективности психофармакотерапии.

Безопасность психофармакотерапии оценивалась при помощи шкал UKU Side Effects Rating Scale (UKU SERS) [26], Simpson-Angus Scale (SAS) [27], Barnes Akathisia rating scale (BARS) [28]. Эти шкалы имеют числовые значения, чем выше значение — тем больше выраженность симптомов. Но UKU SERS также позволяет оценить наличие отдельных неблагоприятных побочных реакций у пациента.

Исследователь не влиял на назначение психофармакотерапии лечащим врачом. Все получаемые пациентом психотропные препараты были учтены в исследовании. Все пациенты получали антипсихотик в качестве основной терапии. Некоторым пациентам дополнительно назначали второй антипсихотик, антидепрессант, нормотимик, антихолинергический препарат или транквилизатор. Подобные случаи рассматривались как полипрагмазия и обязательно учитывались при анализе. Для анализа учитывали суточную дозу антипсихотика, не разделяя один и тот же препарат по пути введения. Дозы антипсихотиков были переведены в хлорпромазиновый эквивалент для унификации дальнейшего анализа [29]. В анализ включались только те лекарственные средства, которые назначались пациенту не менее чем на 3 дня.

Лабораторная часть / Laboratory section

От каждого пациента был взят соскоб эпителия внутренней стороны щеки (буккального эпителия) в день включения в исследование с целью генотипирования. Биоматериал замораживался, транспортировался в лабораторию и в дальнейшем хранился при температуре -77 °C.

Лабораторная часть исследования проводилась на базе НИИ Молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва). Выделение ДНК и генотипирование

образцов происходило по мере их поступления в период с 25 апреля 2019 г. по 15 мая 2020 г.

Выделение ДНК из буккального эпителия было проведено сорбентным методом.

Определение полиморфных вариантов генов DRD2 rs1800497 (C>T), DRD3 rs6280 (C>T), DRD3 rs324026 (C>T), DRD4 rs1800955 (C>T), HTR2A rs6313 (T>C), COMT rs4680 (Val158Met, G>A), ZNF804A rs1344706 (A>C), ANKS1B rs7968606 (C>T) осуществлялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с применением коммерческих наборов реактивов (ООО «Синтол»), оборудование: детектирующий амплификатор CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, USA).

Статистическая обработка результатов / Statistical processing of results

Статистическая обработка проводилась в программе SPSS Statistics 21.0. Учитывая небольшой размер выборки, для сравнения количественных переменных между группами применялись непараметрические критерии (Манна-Уитни, Крускала-Уоллеса). Средние значения, ввиду малочисленной выборки, представлены в результатах как медиана и квартили — Me [Q1; Q3]. Частоты категориальных переменных сравнивались между собой при помощи χ^2 Пирсона, для сравнений 2x2 использовался точный критерий Фишера. Для коррекции множественных сравнений вводилась поправка Бонферрони.

Расчёт соответствия распределения генотипов закону Харди-Вайнберга был выполнен при помощи онлайн-калькулятора [30].

Носители разных аллелей полиморфных вариантов были разбиты на две группы: гомозиготы «дикого» типа и носители полиморфной аллели в гомо- и гетерозиготном состоянии. Например, для полиморфного варианта DRD2 rs1800497 (C>T) были выделены две группы: CC и CT+TT. Для полиморфного варианта COMT rs4680 (Val158Met, G>A) при описании результатов использовалось традиционное обозначение генотипов как Val/Val и Val/Met+Met/Met.

При анализе данных всегда учитывалось влияние демографических и клинических характеристик пациентов на изучаемые исходы, в том числе влияние полипрагмазии. Это было сделано с целью установить значимость ассоциаций полиморфных вариантов исследуемых генов с параметрами эффективности и безопасности антипсихотиков.

Результаты / Results

1. Клинико-демографические характеристики пациентов, ассоциации с изученными полиморфными вариантами генов / Clinical and demographic characteristics of patients, associations with studied polymorphic gene variants

Средний возраст участников исследования составлял $15,06 \pm 1,67$ года. Большинство участников были мужского пола (60,3 %, $n=41$).

При поступлении все подростки соответствовали критериям диагноза F23 по МКБ-10 «Острое полиморфное психотическое расстройство». В процессе клинического наблюдения устанавливался уточненный диагноз. У 34 (50 %) пациентов диагноз F23 остался без изменений, у 20 человек (29,4 %) установлен диагноз параноидной шизофрении (F20 по МКБ-10), у 6 (8,8 %) — шизоаффективного расстройства (F25 по МКБ-10). Также встречались диагнозы F21 (8,8 %) и F22 (2,9 %). В 57,6 % случаев острый психотический эпизод у пациента был впервые в жизни. Наиболее часто в качестве ведущего диагностировался галлюцинаторно-параноидный синдром (69,1 %), на втором месте — параноидный (14,7 %), одинаково часто наблюдались депрессивно-параноидный (7,4 %) и маниакально-параноидный (7,4 %); у одного пациента ведущий синдром был кататонический.

Назначенные пациентам антипсихотики представлены в таблице 1. Кроме того, в первые 2 недели антидепрессант дополнительно назначался 12 пациентам (17,6 %), нормотимик — 11 пациентам (16,2 %). В период с 15-го по 28-й день антидепрессант назначался 21 пациенту (30,9 %), нормотимик — 19 пациентам (27,9 %). Было также учтено использование тригексифенидила для коррекции экстрапирамидных симптомов: 52 пациента в первые 14 дней и 49 пациентов в период с 15-го по 28-й день.

Распределение генотипов всех полиморфизмов и их соответствие закону Харди-Вайнберга представлено в табл. 2.

Было проведено сравнение сопоставимости клинических и демографических параметров между носителями различных генотипов полиморфных вариантов исследованных генов.

Было установлено, что у носителей полиморфного варианта GT+TT ZNF804A rs1344706 (G>T) реже назначался дополнительный препарат в первые 14 дней терапии (65,9 % против 92,6 % соответственно, $p=0,018$), помимо основного антипсихотика, также у носителей данного полиморфного варианта была ниже частота присоединения нормотимика (7,3 % против 29,6 %, $p=0,02$).

Пациентам с «дикиим» генотипом AA ZNF804A rs1344706 (A>C) чаще назначался дополнительный антипсихотик между 14-м и 28-м днём терапии (81,5 против 48,8 %, $p=0,01$).

Носители полиморфизма HTR2A rs6313 (T102C) чаще принимали нормотимик между 14-м и 28-м днем (35,3 против 5,9 %, $p=0,027$), что значимо отличалось от носителей гомозигот TT.

При сравнении частоты назначения антипсихотиков первого и второго поколения было выявлено, что у носителей полиморфного варианта COMT rs4680 гораздо чаще назначался антипсихотик второй генерации (45,3 против 13,3 %, $p=0,034$). А у гомозигот Val/Val чаще назначался антипсихотик первой генерации (86,7 против 54,7 %, $p=0,034$).

При проведении анализа дозировок антипсихотиков между носителями различных полимор-

Таблица 1
Антипсихотики, назначенные пациентам в качестве основного и сопутствующего на период наблюдения
Table 1
Antipsychotics prescribed to patients as the main and concomitant for the follow-up period

Основной антипсихотик / The main antipsychotic	С 1-го по 14-й день / From 1 to 14 days		С 15-го по 28-й день / From the 15th to the 28th day	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Галоперидол	41	60,3	32	47,1
Трифлуоперазин	3	4,4	5	7,4
Рisperидон	9	13,2	9	13,2
Клозапин	6	8,8	7	10,3
Зуклопентиксол	2	2,9	3	4,4
Оланзапин	7	10,3	9	13,2
Палиперидон	0	0,0	1	1,5
Тиоридазин	0	0,0	1	1,5
Левомепромазин	0	0,0	1	1,5
Второй антипсихотик / The second antipsychotic	С 1-го по 14-й день / From 1 to 14 days		С 15-го по 28-й день / From the 15th to the 28th day	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Не применялся	30	44,1	26	38,2
Хлорпромазин	11	16,2	12	17,6
Левомепромазин	14	20,6	14	20,6
Галоперидол	2	2,9	5	7,4
Рisperидон	1	1,5	4	5,9
Клозапин	2	2,9	4	5,9
Трифлуоперазин	3	4,4	0	0
Зуклопентиксол	2	2,9	0	0
Оланзапин	2	2,9	0	0
Тиоридазин	1	1,5	0	0
Сулпирид	0	0	1	1,5
Кветиапин	0	0	1	1,5
Арипипразол	0	0	1	1,5

Таблица 2

Распределение частот генотипов изученных полиморфных вариантов с результатами анализа на соответствие распределению по Харди-Вайнбергу

Table 2

Distribution of genotype frequencies of the studied polymorphisms with the results of analysis for compliance with the Hardy-Weinberg equilibrium

Полиморфизм / Polymorphism	Генотип / Genotype	n	%	χ^2	p
DRD2 rs1800497 (C>T)	CC	41	60,29	0,0474	>0,05
	CT	24	35,29		
	TT	3	4,41		
DRD3 rs6280 (C>T)	CC	3	4,41	15,2944	0.0004
	CT	48	70,59		
	TT	17	25,00		
DRD3 rs324026 (C>T)	CC	4	5,88	3,5602	>0,05
	CT	37	54,41		
	TT	27	39,71		
DRD4 rs1800955 (C-521T)	CC	15	22,06	1,4756	>0,05
	CT	39	57,35		
	TT	14	20,59		
HTR2A rs6313 (T102C)	TT	17	25,00	0,8928	>0,05
	TC	30	44,12		
	CC	21	30,88		
COMT rs4680 (G>A)	GG	15	22,06	0,0671	>0,05
	GA	35	51,47		
	AA	18	26,47		
ANKS1B rs7968606 (C>T)	CC	54	79,41	0,8955	>0,05
	CT	14	20,59		
	TT	0	0,00		
ZNF804A rs1344706 (A>C)	AA	27	39,71	3,0192	>0,05
	AC	26	38,24		
	CC	15	22,06		

фных вариантов статистически значимое различие было получено только для полиморфного варианта ZNF804A rs1344706. У носителей AC+CC на 21—23-й день доза антипсихотиков была ниже по сравнению с гомозиготами AA (Me= 262,5 [237,0; 585,0] vs. Me=365,0 [220,0; 585,0]; $p=0,025$).

2. Исходная выраженность психотической симптоматики в зависимости от носительства полиморфных вариантов исследуемых генов / The initial severity of psychotic symptoms depending on the carrier of polymorphic variants of the studied genes

В результате анализа степени выраженности психотической симптоматики на основании значений шкал CGI-S, CGAS и PANSS было установлено следующее.

Носители полиморфного варианта DRD3 rs324026 в гомозиготном состоянии (CC) отличались боль-

шей тяжестью симптоматики согласно CGI-S: 5 [5; 6] против 5 [4; 5] у носителей AA+AC ($p=0,035$).

Носители полиморфного варианта CT+TT ANKS1B rs7968606 отличались более высоким баллом шкалы PANSS (Me=86,0 [36,0;47,0] vs. Me=79,5 [71,0; 89,3]; $p=0,044$) и её подшкалы «Общие симптомы» (Me=40,0 [36,0;47,3] vs. Me=35,5 [30,0; 41,3]; $p=0,021$).

3. Ассоциации полиморфных вариантов исследуемых генов с параметрами эффективности фармакотерапии / Associations of polymorphic variants of the studied genes with the parameters of the effectiveness of pharmacotherapy

У носителей генотипа TC+CC HTR2A rs6313 было зафиксировано более выраженное улучшение состояния по шкале CGAS на 14-й день наблюдения, чем у носителей генотипа TT (Me=2,0 [1,0; 3,0] vs. Me=2,0 [1,0; 2,0]; $p=0,029$).

Также было установлено, что у носителей генотипов СТ+ТТ DRD2 rs1800497 было более выраженное снижение балла подшкалы PANSS «Продуктивная симптоматика» на 14-й (Me=-7,0 [-9,0; -5,0] vs. Me=-7,0 [-8,0; -2,0]; $p=0,018$) и 28-й день наблюдения (Me=-11,0 [-9,0; -5,5] vs. Me=-8,0 [-8,0; -2,0]; $p=0,019$), чем у носителей генотипа СС.

Носительство генотипа Val/Val полиморфизма COMT rs4680 ассоциировалось с более выраженным снижением балла подшкалы PANSS «Общая симптоматика» (Me=-13,0 [-19,0; -9,0] vs. Me=-9,0 [-13,0; -6,0]; $p=0,033$) и общего балла шкалы PANSS (Me=-29,0 [-43,0; -21,0] vs. Me=-23,5 [-30,0; -15,3]; $p=0,027$) на 28-й день наблюдения, чем у носителей Val/Met+Met/Met.

4. Ассоциации полиморфных вариантов исследуемых генов с параметрами безопасности фармакотерапии / Associations of polymorphic variants of the studied genes with the safety parameters of pharmacotherapy

4.1. Анализ шкалы UKU SERS / Scale analysis UKU SERS

У носителей генотипов СТ+ТТ DRD4 rs1800955 был выше общий балл шкалы UKU (Me=5,0 [2,0; 10,0] vs. Me=3,0 [1,0; 3,0]), а также её подшкалы «Психические нарушения» (Me=2,0 [1,0; 5,0] vs. Me=1,0 [0,0; 2,0]) на 28-е сутки терапии по сравнению с носителями генотипа СС.

У гомозиготных носителей полиморфизма DRD3 rs324026 (генотип ТТ) балл подшкалы UKU «Неврологические нарушения» на 28-е сутки приёма антип-

сихотиков был ниже по сравнению с носителями аллели С (Me=0,0 [0,0; 0,0] vs. Me=1,0 [0,0; 3,8]; $p=0,005$).

4.2. Анализ шкалы BARS / Scale analysis BARS

Гомозиготные носители полиморфного варианта DRD3 rs324026 демонстрировали меньшую выраженность акатизии согласно шкале BARS на 14-е и 28-е сутки терапии (Рис. 1).

У носителей «дикий» аллели Т HTR2A rs6313 балл шкалы BARS на 14-е сутки терапии антипсихотиками был значимо выше по сравнению с носителями аллели С (Me=2,0 [1,0; 2,5] vs. Me=1,0 [1,0; 1,0]; $p=0,049$).

4.3. Анализ шкалы SAS / Scale analysis SAS

У носителей генотипа СТ+ТТ DRD4 rs1800955 балл шкалы SAS был выше (Me=1,0 [0,0; 4,0] vs. Me=0,0 [0,0; 1,0]; $p=0,036$) на 28-е сутки терапии по сравнению с гомозиготами СС.

У гомозиготных носителей полиморфного варианта DRD3 rs324026 балл шкалы SAS на 28-е сутки приёма антипсихотиков был значимо ниже по сравнению с носителями СС+СТ (Me=0,5 [0,0; 1,0] vs. Me=1,0 [0,0; 5,0]; $p=0,016$).

4.4. Анализ частоты отдельных нежелательных реакций / Analysis of the frequency of individual adverse reactions

Анализ безопасности фармакотерапии участников исследования выявил, что у носителей полиморфного варианта ТС+СС HTR2A rs6313 реже наблюдалось увеличение длительности сна на 14-й день по сравнению с гомозиготой ТТ (0,0 против 29,4 %; $p=0,015$).

У носителей аллели Met полиморфизма COMT rs4680 реже выявлялись снижение концентрации

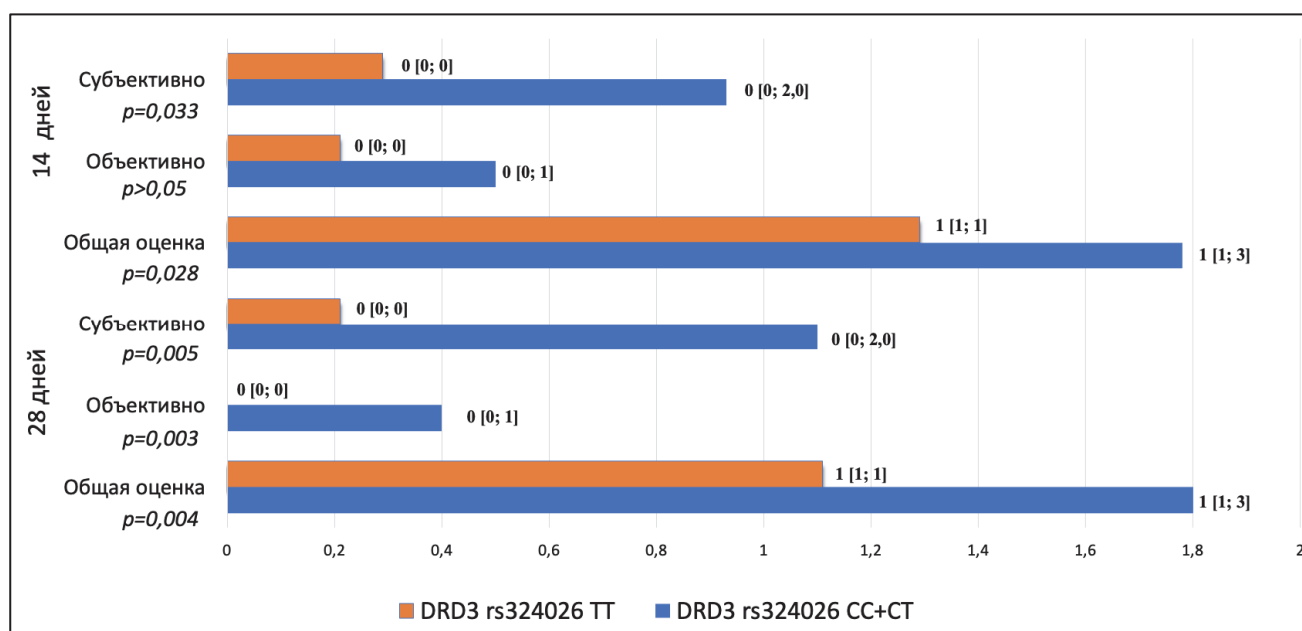


Рис. 1. Ассоциации полиморфного варианта DRD3 rs324026 с выраженностью акатизии согласно шкале BARS на 14-е и 28-е сутки приёма антипсихотиков

Figure 1. Associations of the polymorphic variant of DRD3 rs324026 with the severity of akathisia according to the BARS scale on the 14th and 28th days of taking antipsychotics

внимания (1,9 против 26,7 %; $p=0,007$) и ортостатическое головокружение (22,6 против 53,3 %; $p=0,029$) на 14-е сутки терапии.

Носители генотипа AC+CC полиморфного варианта ZNF804A rs1344706 статистически значимо чаще жаловались на НР «Увеличение интенсивности сновидений» по сравнению с AA на 14-й день наблюдения (51,2 против 22,2 %; $p=0,023$).

У носителей генотипа TT DRD3 rs324026 реже отмечались ригидность мышц (3,6 против 27,5 %; $p=0,011$) и акатизия (10,7 против 37,5 %; $p=0,024$) по сравнению с носителями аллели C на 28-й день терапии антипсихотиками.

У носителей полиморфного варианта DRD4 rs1800955 (C-521T) статистически значимо чаще отмечалась любая НР на 28-й день наблюдения по сравнению с гомозиготами CC (88,7 против 60,0%; $p=0,019$).

Полиморфный вариант ANKS1B rs7968606 (C>T) был ассоциирован с появлением сыпи у пациентов на 28-й день наблюдения (14,3 против 0,0 %; $p=0,04$). Носители «дикого» генотипа CC не имели данной НР.

Обсуждение / Discussion

В нашем исследовании мы установили значимые ассоциации полиморфных вариантов HTR2A rs6313, DRD2 rs1800497, COMT rs4680 с параметрами эффективности терапии острого психотического эпизода у подростков.

В нашем исследовании полиморфизм гена HTR2A rs6313 ассоциировался с лучшим ответом на антипсихотики, что согласуется с результатами похожих исследований, опубликованных ранее [16, 31—32].

Полиморфизм гена DRD2 rs1800497 ассоциировался с улучшением редукции продуктивной симптоматики как на 14-й, так и на 28-й день терапии. В исследованиях *Kurylev AA et al* (2018 г.) и *Shen YC et al* (2009 г.) продемонстрирована ассоциация данного полиморфизма с улучшением ответа на терапию антипсихотиками [33—34]. Однако мета-анализ *Zhang JP et al.* (2010 г.) указывает на обратное [9]. Следовательно, вопрос остаётся дискуссионным, и требуется дальнейшее пополнение доказательной базы.

У носителей генотипа Val/Val COMT rs4680 мы выявили лучший ответ на фармакотерапию по сравнению с носителями аллели Met. Данный результат может быть поставлен под сомнение, потому что носители данных аллелей отличались типом назначаемых антипсихотиков. Поскольку носители Val/Val чаще получали антипсихотик первой генерации, мы можем считать, что большее снижение баллов по шкале PANSS связано в том числе с этим фактом.

Полиморфные варианты DRD4 rs1800955, DRD3 rs324026, HTR2A rs6313, COMT rs4680, ZNF804A rs1344706, ANKS1B rs7968606 были ассоциированы с параметрами безопасности фармакотерапии.

В основном блокада дофаминовых рецепторов приводит к экстрапирамидным расстройствам [35]. Поэтому выглядит логичной ассоциация между носительством генотипа CT+TT DRD4 rs1800955 и более выраженной экстрапирамидной симптоматикой. У носителей полиморфного варианта DRD3 rs324026 экстрапирамидные нежелательные реакции, напротив, были менее выражены. Кроме того, у носителей этого полиморфизма были также менее выражены симптомы акатизии, ригидности мышц и психические нарушения. Поэтому носительство «дикой» аллели C было связано с протективным эффектом — различные НР выявлялись реже. Однако наши результаты ранее не были подтверждены в других исследованиях.

Рецепторы серотонина наиболее тесно связанные с эффективностью и безопасностью антипсихотиков второго поколения, чаще всего побочные эффекты связаны с прибавкой массы тела [36]. В нашем исследовании мы наблюдали, что у носителей «дикой» аллели T HTR2A rs6313 наблюдалась более высокая выраженность акатизии, а также пациенты чаще жаловались на увеличение продолжительности сна. Наблюдаемые НР не были связаны с различием частоты назначений нормотимиков между 14-м и 28-м днём, выявленных для носителей полиморфного варианта HTR2A rs6313, поскольку произошли в первые 14 дней наблюдения.

В нашем исследовании носительство полиморфного варианта COMT rs4680 ассоциировалось с меньшей частотой отдельных НР. Полученные результаты должны быть поставлены под сомнение, так как в нашем исследовании носители аллели Met чаще получали антипсихотик второй генерации. Следовательно, большая частота НР у носителей «дикого» генотипа Val/Val могла быть связана с приемом антипсихотиков первой генерации. В проведенных ранее исследованиях COMT rs4680 ассоциировался со снижением частоты поздней дискинезии [37, 38]. Но влияние данного полиморфного варианта на ранние эффекты приема антипсихотиков ранее не изучались. В данном случае требуется продолжение изучения ассоциаций COMT rs4680 с эффективностью и безопасностью антипсихотиков. Согласно нашим результатам, не представляется возможным выявить достоверные ассоциации вследствие перекреста с влиянием фармакотерапии.

Ограничения / Limitations

В проведённом исследовании выявлено перекрёстное влияние фармакотерапии на исходы, что затрудняет установление предиктивной роли некоторых полиморфных вариантов. Пациенты в течение 28 дней наблюдения принимали не только антипсихотики, но и антидепрессанты, нормотимики, тригексифенидил. Это могло оказать влияние на результаты исследования. В исследовании не учтены такие нежелательные реакции, как уровень пролактина,

вследствие отсутствия технической возможности его регулярного измерения у всех пациентов.

Заключение / Conclusion

В результате проведённого исследования были выявлены полиморфные варианты генов фармакодинамических факторов, значимо ассоциированные с эффективностью и безопасностью фармакотерапии у подростков с острым психотическим эпизодом.

Можно сделать следующие выводы:

1. Полиморфный вариант DRD2 rs1800497 (аллель Т) был ассоциирован с более выраженной редукцией продуктивной симптоматики на 14-е и 28-е сутки терапии.
2. Полиморфный вариант DRD3 rs324026 (генотип ТТ) ассоциировался с меньшей выраженностью неврологических нежелательных реакций на 28-е сутки. Также у них наблюдалась меньшая выраженность акатизии на 14-е и 28-е сутки наблюдения.
3. Полиморфный вариант DRD4 rs1800955 (аллель Т) ассоциировался с большей выраженностью нежелательных реакций согласно шкалам UKU и SAS на 28-е сутки.
4. Полиморфный вариант HTR2A rs6313 (аллель С)

был ассоциирован с большей редукцией психотической симптоматики согласно шкале CGAS на 14-е сутки лечения. Носительство аллели Т было связано с большей выраженностью акатизии на 14-й день терапии.

5. Полиморфный вариант ZNF804A rs1344706 (аллель С) чаще ассоциировался с нежелательной реакцией «Увеличение интенсивности сновидений» на 14-е сутки терапии.
6. Полиморфный вариант ANKS1B rs7968606 ассоциировался с жалобами пациентов на сыпь, возникшую на фоне приёма фармакотерапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors state that there is no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект № 18-75-00046.

Financing. The research was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation, project No. 18-75-00046.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ ABOUT THE AUTORS

Ивашенко Дмитрий Владимирович
Автор, ответственный за переписку

e-mail: dvi1991@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0002-2295-7167

SPIN-код: 9435-7794

к. м. н., с. н. с. отдела персонализированной медицины НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Федина Людмила Владимировна

e-mail: fedina201368@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-6417-9535

Ординатор кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Буромская Нина Ивановна

e-mail: ogirra@mail.ru

ORCID ID: 0000-0003-0991-4960

Заведующий отделением №1, ГБУЗ «НПЦ ПЗДП им. Г.Е. Сухаревой ДЗМ», Москва, Россия

Ivashchenko Dmitriy V.

Corresponding author

e-mail: dvi1991@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0002-2295-7167

SPIN code: 9435-7794

Cand. Sci. (Med.), senior research fellow of the Department of personalized medicine of the research Institute of molecular and personalized medicine of FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow, Russia

Fedina Lyudmila V.

e-mail: fedina201368@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-6417-9535

Resident, Department of Clinical Pharmacology and Therapy FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow, Russia

Buromskaya Nina I.

e-mail: ogirra@mail.ru

ORCID ID: 0000-0003-0991-4960

Head of Department #1, Scientific-Practical Children's and Adolescents Mental Health Center n.a. G.E. Sukhareva, Moscow, Russia

Шиманов Павел Викторович

e-mail: meroving83@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-9050-4776
Заведующий отделением №12,
ГБУЗ «НПЦ ПЗДП
им. Г.Е. Сухаревой ДЗМ»,
Москва, Россия

Дейч Роман Витальевич

e-mail: rdeitch@yandex.ru
Зав. отделением №14, ГБУЗ «НПЦ ПЗДП
им. Г.Е. Сухаревой ДЗМ»,
Москва, Россия

Настович Марина Игоревна

e-mail: marinka0505@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-7727-7839
Врач-психиатр, ГБУЗ «НПЦ ПЗДП
им. Г.Е. Сухаревой ДЗМ»,
Москва, Россия

Акмалова Кристина Анатольевна

e-mail: kriistinkaa@mail.ru
ORCID ID: 0000-0003-3505-8520
н. с. отдела молекулярной медицины НИИ Молекуляр-
ной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО
РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Качанова Анастасия Алексеевна

e-mail: aakachanova@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0003-3194-4410
м. н. с. отдела молекулярной медицины НИИ Молеку-
лярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО
РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Гришина Елена Анатольевна

e-mail: gelana2010@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0002-5621-8266
д.б.н., доцент, директор НИИ Молекулярной и персона-
лизированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минз-
драва России, Москва, Россия

Савченко Людмила Михайловна

e-mail: uch_sovet@rmanpo.ru
ORCID ID: 0000-0002-2411-3494
к. м. н., доцент, профессор кафедры наркологии ФГБОУ
ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Шевченко Юрий Степанович

e-mail: shevchenko2010@mail.ru
ORCID ID: 0000-0001-7790-9595
д. м. н., профессор, зав. кафедрой детской психиатрии и
психотерапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава Рос-
сии, Москва, Россия

Сычёв Дмитрий Алексеевич

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-4496-3680
SPIN-код: 4525-7556
д. м. н., профессор, член-корр. РАН, ректор, зав. кафе-
дрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО
РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Shimanov Pavel V.

e-mail: meroving83@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-9050-4776
Head of Department #12, Moscow SBHCl «Scientific
and Practical Center for Mental Health of Children and
Adolescents named G.E. Sukhareva of Moscow Health
Department», Moscow, Russia

Deitch Roman V.

e-mail: rdeitch@yandex.ru
Cand. Sci. (Med.), Head of Department #14, Moscow SBHCl
«Scientific and Practical Center for Mental Health of Children
and Adolescents named G.E. Sukhareva of Moscow Health
Department», Moscow, Russia

Nastovich Marina I.

e-mail: marinka0505@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-7727-7839
Psychiatrist, Moscow SBHCl «Scientific and Practical Center
for Mental Health of Children and Adolescents named G.E.
Sukhareva of Moscow Health Department», Moscow, Russia

Akmalova Kristina A.

e-mail: kriistinkaa@mail.ru
ORCID ID: 0000-0003-3505-8520
Research fellow, Department of Molecular medicine of the
research Institute of molecular and personalized medicine of
FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow, Russia

Kachanova Anastasia A.

e-mail: aakachanova@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0003-3194-4410
Research fellow, Department of Molecular medicine of the
research Institute of molecular and personalized medicine of
FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow, Russia

Grishina Elena A.

e-mail: gelana2010@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0002-5621-8266
Dr. Sci. (Biol.), Head, Department of Molecular medicine of
the research Institute of molecular and personalized medicine
of FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow, Russia

Savchenko Lyudmila M.

e-mail: uch_sovet@rmanpo.ru
ORCID ID: 0000-0002-2411-3494
Cand. Sci. (Med.), FSBEI FPE RMACPE MOH Russia,
Moscow, Russia

Shevchenko Yuriy S.

e-mail: shevchenko2010@mail.ru
ORCID ID: 0000-0001-7790-9595
Dr. Sci. (Med.), Professor, FSBEI FPE RMACPE MOH Russia,
Moscow, Russia

Sychev Dmitry A.

e-mail: dmitriy.alex.sychev@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-4496-3680
SPIN code: 4525-7556
Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member RAS,
Rector, Head Department of Clinical Pharmacology and
Therapy FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow, Russia

Литература / References

- Krause M, Zhu Y, Huhn M, et al. Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2018;268(7):625-639. doi: 10.1007/s00406-018-0869-3.
- Minjon L, van den Ban E, de Jong E, et al. Reported Adverse Drug Reactions in Children and Adolescents Treated with Antipsychotics. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2019;29(2):124-132. doi: 10.1089/cap.2018.0139.
- Cacabelos R, Hashimoto R, Takeda M. Pharmacogenomics of antipsychotics efficacy for schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2011;65(1):3-19.
- Kennedy JL, Altar CA, Taylor DL, et al. The social and economic burden of treatment-resistant schizophrenia: a systematic literature review. *Int Clin Psychopharmacol*. 2014;29(2):63-76. doi: 10.1097/YIC.0b013e32836508e6.
- Stafford MR, Mayo-Wilson E, Loucas CE, et al. Efficacy and safety of pharmacological and psychological interventions for the treatment of psychosis and schizophrenia in children, adolescents and young adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117166. doi: 10.1371/journal.pone.0117166.
- van Westrhenen R, Aitchison KJ, Ingelman-Sundberg M, et al. Pharmacogenomics of Antidepressant and Antipsychotic Treatment: How Far Have We Got and Where Are We Going? *Front Psychiatry*. 2020;11:94. doi: 10.3389/fpsy.2020.00094.
- Pouget JG, Müller DJ. Pharmacogenetics of antipsychotic treatment in schizophrenia. *Methods Mol Biol*. 2014;1175:557-87. doi: 10.1007/978-1-4939-0956-8_14.
- Ma L, Zhang X, Xiang Q, et al. Association between dopamine receptor gene polymorphisms and effects of risperidone treatment: A systematic review and meta-analysis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2019;124(1):94-104. doi: 10.1111/bcpt.13111.
- Zhang JP, Lencz T, Malhotra AK. D2 receptor genetic variation and clinical response to antipsychotic drug treatment: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2010;167(7):763-72. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.09040598.
- Hwang R, Zai C, Tiwari A, 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. doi: 10.1038/tjp.2009.65.
- Reynolds GP, Yao Z, Zhang X, et al. 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. doi: 10.1016/j.euroneuro.2004.07.001.
- Rajagopal VM, Rajkumar AP, Jacob KS, et al. Gene-gene interaction between DRD4 and COMT modulates clinical response to clozapine in treatment-resistant schizophrenia. *Pharmacogenet Genomics*. 2018; 28(1):31-35. doi: 10.1097/FPC.0000000000000314.
- Pai P, Arathil P, Kotambail A, et al. Association of GRIN1, ABCB1, and DRD4 genes and response to antipsychotic drug treatment in schizophrenia. *Psychiatr Genet*. 2015;25(3):135-6. doi: 10.1097/YPG.0000000000000079.
- Abdolmaleky HM, Yaqubi S, Papageorgis P, et al. Epigenetic dysregulation of HTR2A in the brain of patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res*. 2011;129(2-3):183-90. doi: 10.1016/j.schres.2011.04.007.
- Gressier F, Porcelli S, Calati R, et al. Pharmacogenetics of clozapine response and induced weight gain: A comprehensive review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016;26(2):163-185. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.12.035.
- Maffioletti E, Valsecchi P, Minelli A, et al. Association study between HTR2A rs6313 polymorphism and early response to risperidone and olanzapine in schizophrenia patients. *Drug Dev Res*. 2020;81(6):754-761. doi: 10.1002/ddr.21686.
- Chen H, Tu J, Ni P, et al. COMT genetic variation and clinical response to antipsychotic drug treatment: A Meta-analysis. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2015;40(6):623-31. doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2015.06.009.
- Gheri E, Novello C, D'Adamio L. Amyloid-beta protein precursor (AβPP) intracellular domain-associated protein-1 proteins bind to AβPP and modulate its processing in an isoform-specific manner. *J Biol Chem*. 2004; 279(47):49105-12. doi: 10.1074/jbc.M405329200.
- Younis RM, Taylor RM, Beardsley PM, et al. The ANKS1B gene and its associated phenotypes: focus on CNS drug response. *Pharmacogenomics*. 2019;20(9):669-684. doi: 10.2217/pgs-2019-0015.
- Kang SG, Chee IS, Lee K, et al. rs7968606 polymorphism of ANKS1B is associated with improvement in the PANSS general score of schizophrenia caused by amisulpride. *Hum Psychopharmacol*. 2017;32(2). doi: 10.1002/hup.2562.
- Mössner R, Schuhmacher A, Wagner M, et al. The schizophrenia risk gene ZNF804A influences the antipsychotic response of positive schizophrenia symptoms. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2012;262(3):193-7. doi: 10.1007/s00406-011-0235-1.
- Wehry AM, Ramsey L, Dulemba SE, et al. Pharmacogenomic Testing in Child and Adolescent Psychiatry: An Evidence-Based Review. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2018;48(2):40-49. doi: 10.1016/j.cpped.2017.12.003.
- Shaffer D, Gould MS, Brasic J, et al. A children's global assessment scale (CGAS). *Arch Gen Psychiatry*. 1983;40(11):1228-31. doi: 10.1001/archpsyc.1983.01790100074010.
- Kay SR, Opler LA, Spitzer RL, et al. SCID-PANSS: two-tier diagnostic system for psychotic disorders. *Compr Psychiatry*. 1991;32(4):355-61. doi: 10.1016/0010-440x(91)90085-q.
- Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edmont)*. 2007;4(7):28-37.
- Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, et al. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1987;334:1-100. doi: 10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566.x.
- Simpson GM, Angus JW. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1970;212:11-9. doi: 10.1111/j.1600-0447.1970.tb02066.x.
- Barnes TR. The Barnes Akathisia Rating Scale--revisited. *J Psychopharmacol*. 2003;17(4):365-70. doi: 10.1177/0269881103174013.
- Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, et al. International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry*. 2010;167(6):686-93. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.09060802.
- Rodriguez S, Gaunt TR, Day IN. Hardy-Weinberg equilibrium testing of biological ascertainment for Mendelian randomization studies. *Am J Epidemiol*. 2009;169(4):505-14. doi: 10.1093/aje/kwn359.
- Lian J, Huang XF, Pai N, Deng C. Effects of olanzapine and betahistine co-treatment on serotonin transporter, 5-HT2A and dopamine D2 receptor binding density. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013;47:62-8. doi: 10.1016/j.pnpbp.2013.08.005.
- Lane HY, Chang YC, Chiu CC, et al. Association of risperidone treatment response with a polymorphism in the 5-HT(2A) receptor gene. *Am J Psychiatry*. 2002;159(9):1593-5. doi: 10.1176/appi.ajp.159.9.1593.
- Kurylev AA, Brodyansky VM, Andreev BV, et al. The combined effect of CYP2D6 and DRD2 Taq1A polymorphisms on the antipsychotics daily doses and hospital stay duration in schizophrenia inpatients (observational naturalistic study). *Psychiatr Danub*. 2018;30(2):157-163. doi: 10.24869/psyd.2018.157.
- Shen YC, Chen SF, Chen CH, et al. Effects of DRD2/ANKK1 gene variations and clinical factors on aripiprazole efficacy in schizophrenic patients. *J Psychiatr Res*. 2009;43(6):600-6. doi: 10.1016/j.jpsychires.2008.09.005.
- Risselada AJ, Mulder H, Heerdink ER, et al. Pharmacogenetic testing to predict antipsychotic-induced weight gain: a systematic review. *Pharmacogenomics*. 2011;12(8):1213-27. doi: 10.2217/pgs.11.67.
- Lencz T, Malhotra AK. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced side effects. *Dialogues Clin Neurosci*. 2009;11(4):405-15. doi: 10.31887/DCNS.2009.11.4/tlencz.
- Yasui-Furukori N, Saito M, Tsuchimine S, et al. Association between dopamine-related polymorphisms and plasma concentrations of prolactin during risperidone treatment in schizophrenic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008; 32(6):1491-5. doi: 10.1016/j.pnpbp.2008.05.006.
- Bakker PR, van Harten PN, 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. doi: 10.1038/sj.mp.4002142.

Поступила: 12.06.2021
 Принята к публикации: 04.07.2021