

DOI: <https://doi.org/10.51922/2074-5044.2023.3.47>

В. Г. Обьедков¹, И. М. Голоенко², О. С. Бокуть³, Т. В. Докукина⁴,
Т. С. Голубева⁴, Л. А. Тишкевич⁴, А. В. Ходжаев⁴

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ ИСХОДОМ ШИЗОФРЕНИИ, РЕЗИСТЕНТНЫХ К ТЕРАПИИ АНТИПСИХОТИКАМИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹
ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси»²
ГНУ «Институт биоорганической химии НАН Беларуси»³
ГУ РНПЦ психического здоровья МЗ РБ⁴

Ответ на лекарственную терапию обусловлен генетическими особенностями фармакокинетических и фармакодинамических процессов в организме человека. Изучение связи генетических факторов и резистентности пациентов с тяжелым исходом необходимо для понимания причин формирования данного эндотипа шизофрении. Проведенный нами анализ показал более частое сочетание тяжелого исхода шизофрении с аллелями генов, контролирующими периферический метаболизм ксенобиотиков и обуславливающих фармакокинетические процессы антипсихотической терапии.

Ключевые слова: шизофрения, исходы лечения, антипсихотики, фармакогенетика, полиморфизм генов, гены CYP2D6, MDR1, MTHFR.

V. G. Obyedkov, I. M. Halayenka, O. S. Bokut, T. V. Dokukina, T. S. Golubeva,
L. A. Tishkevich, A. V. Khodzhaev

PHARMACOKINETIC MARKER GENES OF PATIENTS WITH SEVERE SCHIZOPHRENIA RESISTANT TO ANTIPSYCHOTIC THERAPY

The response to drug therapy is determined by the genetic characteristics of pharmacokinetic and pharmacodynamic processes in the human body. The study of the relationship between genetic factors and the resistance of patients with severe outcome is necessary to understand the causes of the formation of this endophenotype of schizophrenia. Our analysis showed a more frequent combination of a severe outcome of schizophrenia with alleles of genes that control the peripheral metabolism of xenobiotics and cause the pharmacokinetic processes of antipsychotic therapy.

Key words: schizophrenia, treatment outcomes, antipsychotics, pharmacogenetics, gene polymorphism, CYP2D6, MDR1, MTHFR genes.

Шизофрения является заболеванием, которое приводит к значительным государственным экономическим затратам, потере пациентами трудоспособности, разрушению социальных связей и критически низкому качеству жизни. Однако экономические и моральные издержки шизофрении неравномерно распределены среди лиц, страдающих этим психическим расстройством [1]. Особо неблагоприятные последствия заболевания сфокусированы на 10% пациентов, чье состояние принято отождествлять с термином «тяжелый исход» (заболе-

вания). Такие пациенты «обеспечивают» 80% всех затрат, связанных с шизофренией, так как именно им свойственно «накапливаться» в больницах. Несмотря на частые госпитализации, такие пациенты практически сразу после начала заболевания теряют трудоспособность и становятся зависимыми от постороннего ухода [2]. В работах американского психиатра Keefe R.S.E. было высказано предположение, что эти пациенты относятся к отдельной этиопатологической подгруппе, чье течение заболевания соразмерно с ранней деменцией [3–5]. Научная целесообраз-

ность вычленения таких пациентов в отдельную группу сопоставляется с идеей выделения однородных эндофенотипов внутри шизофрении [6]. В самое последнее время интерес к теме тяжелого исхода вновь возрос из-за контраста между оптимистичными результатами лечения большинства пациентов с шизофренией новыми лекарственными средствами и отсутствием терапевтического ответа пациентов, соответствующих критериям R.S.E. Keefe [7].

Актуальность исследования обусловлена необходимостью понимания причин фармако-резистентности пациентов с тяжелым исходом. Если речь идет о кумулятивном эффекте минорных аллелей в генах периферического метаболизма лекарств, проблема эффективности лечения может лежать в плоскости изменений в режиме дозирования лекарств. Если преобладают нефункциональные аллели центрального метаболизма лекарственных средств, эффективность лечения может быть улучшена поиском и выбором конкретных лекарственных средств.

Шизофрения считается полигенным и мультифакторным заболеванием, у которого, как предполагается, существует пороговый уровень взаимодействующих распространенных и редких полиморфных вариантов генов [7, 8]. Среди многочисленных локусов, связанных с шизофренией, обнаружены локусы генов рецепторов антипсихотических препаратов, гены, связанные с терапевтическим ответом и нежелательными побочными реакциями на терапию антипсихотиками [9–12]. Целью настоящего исследования явилась оценка вклада в различные исходы/результаты стандартного лечения параноидной шизофрении ряда генетических факторов, участие которых в центральном и периферическом

научно-практического центра психического здоровья в соответствии Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации в 1964 г.); 2 – установленный диагноз шизофрения (в соответствии с диагностическими критериями версии для научных исследований Международной классификации болезней 10 пересмотра); 3 – возраст не менее 18 и не более 55 лет. Для исключения пациентов из исследования служили критерии: 1 – отказ от участия в исследовании; 2 – тяжелая сопутствующая соматическая и/или неврологическая патология, 3 – вторичная негативная симптоматика в связи с социальными факторами, госпитализмом, постшизофренической депрессией. Основная группа состояла из 192 пациентов с шизофренией, удовлетворяющих критериям очень тяжелого исхода болезни по R. Keefe (1989). Группа сравнения состояла из 174 пациентов с удовлетворительным исходом, не соответствующих критериям R. Keefe ни по одному из критериев.

Молекулярно-генетические исследования проводились в Институте генетики и цитологии, а также в Институте биоорганической химии НАН Беларуси. У всех обследуемых производился забор биоматериала (буккальный эпителий) с последующим выделением ДНК по стандартной методике фенольно-хлороформной экстракции; выравниванием концентрации ДНК с использованием NanoDrop 8000 (ThermoScientific, США); проведением PCR с использованием MJ Mini и C1000ThermalCycler (Bio-Rad, США) с последующей RFLP с использованием специфических эндонуклеаз (Fermentas, Латвия) и генотипированием с использованием GelDocXR+ (Bio-Rad, США). Перечень анализируемых генов представлен в таблице 1.

Таблица 1. Перечень анализируемых генетических факторов

Ген	Название гена	Полиморфный локус (rs)	Минорный аллель
DRD2	ген дофаминового D ₂ -рецептора	TaqI A1(rs1800497)	T
COMT	ген катехол-О-метилтрансферазы	Val108Met (rs4680)	G
CYP2D6	ген цитохрома P450, 2 семейства, подсемейства D	CYP2D6*4 (rs3892097)	A
MDR1	ген P-гликопротеина	C3435T (rs1045642)	T
MTHFR	ген метилентетрагидрофолат редуктазы	C677T(rs1801133)	T

метаболизме лекарств при лечении шизофрении является доказанным.

Обследовано 366 пациентов с параноидной шизофренией. Критериями включения пациентов в исследование были: 1 – информированное согласие на участие в исследовании (одобрено Этическим комитетом Республиканского

Для оценки статистической значимости (хи-квадрат и ОШ отношение шансов) проводился анализ ряда полиморфных локусов генов, для которых по данным Базы знаний по фармакогеномике (PharmGKB) доказана высоко достоверная связь с лекарственной терапией рядом антипсихотиков (<https://www.pharmgkb.org/>).

Таблица 2. Характерные клинические и демографические особенности группы пациентов с тяжелым исходом заболевания

Клиническая характеристика	Особенность проявления	Сравнение показателей	Значимость р
Возраст дебюта заболевания	Более ранний	в среднем возрасте 19,6±0,6 лет против 24,3±0,5 лет	p < 0,001
Продолжительностью заболевания	Более продолжительная	11,1±0,7 лет против 5,7±0,7 лет	p < 0,001
Частота обострения	Более частые	10,2±1,0 против 3,1±0,3 случаев	p < 0,001
Уровень инвалидизации	Повышенный	в 92,0% против 27,5% случаев	p < 0,001
Возраст выхода на инвалидность	Более ранний	23,0±0,9 лет против 29,9±2,0 лет	p < 0,05

Пациенты при этом принимали так же другие лекарственные средства в виду полипрагмазии (включая и устаревшие типичные антипсихотики, фармакогенетические аспекты которых не изучались и в базе данных на ранее обозначенном сайте отсутствуют).

Статистический анализ результатов проводился с помощью калькулятора для эпидемиологических исследований WinPeri. Вклады различных генотипов в тяжесть исхода при шизофрении определяли с помощью показателя «OR – Odds Ratio» (ОШ – Отношение Шансов) при сравнении пациентов с удовлетворительным и тяжелым исходом. При отсутствии корреляций между генотипом и заболеванием ОШ = 1; ОШ > 1 интерпретировали, как повышенный риск при данном генотипе; эффект рассматривался как клинически значимый при ОШ ≥ 2. ОШ < 1 оценивали как снижение риска тяжелого исхода. Для получения данных о совокупном эффекте рассчитывали ОШ Мантеля-Хензеля. Степень однородности выборочных данных оценивалась расчетами статистики I-квадрат (доля изменчивости, обусловленная неоднородностью выборок). При I > 50% выборки (совокупность выборок) считали гетерогенными. Если I была < 50%, то совокупность данных оценивали как однородную, а наблюдаемые различия эффектов – случайными. Данные лекарственного анамнеза в «накопленных долях» исследованных пациентов были получены с помощью Microsoft EXCEL по алгоритму для проведения ABC/VEN-анализа.

Выборку больных параноидной шизофренией с тяжелым исходом можно охарактеризовать рядом особенностей, к которым относились: более ранний дебют заболевания, увеличение продолжительности заболевания на момент включения пациентов в исследование, более частые обострения заболевания, повышение уровня инвалидизации и снижение возраста выхода на инвалидность (табл. 2).

Доли с накопительным итогом для лекарственных средств из группы антипсихотиков в лечении пациентов обеих сравниваемых групп не отличались (табл. 3). На этом основании считали, что лекарственная терапия пациентов с разным исходом заболевания проводилась практически идентичным набором лекарственных средств.

Таблица 3. Лекарственная терапия пациентов с шизофренией. Сравнение доли с накопительным итогом антипсихотиков в группах пациентов с различным исходом заболевания

№	Лекарственные средства	Удовлетворительный исход, n = 192 чел	Тяжелый исход, n = 174	р
1	Рisperидон	0.024	0.024	p > 0,05
2	Оланзапин	0.109	0.109	p > 0,05
3	Зуклопентиксол	0.169	0.169	p > 0,05
4	Хлорпротиксен	0.213	0.213	p > 0,05
5	Хлорпромазин	0.249	0.249	p > 0,05
6	Кветиапин	0.607	0.607	p > 0,05
7	Галоперидол	0.618	0.618	p > 0,05
8	Трифлуперазин	0.707	0.707	p > 0,05
9	Сультперид	0.733	0.733	p > 0,05
10	Клозапин	0.768	0.765	p > 0,05
11	Флупентиксол	0.788	0.788	p > 0,05
12	Перициазин	0.962	0.962	p > 0,05
13	Амисульпирид	0.980	0.980	p > 0,05
14	Флуфеназин	0.99	0.992	p > 0,05
15	Сертиндол	1	1	p > 0,05

Для понимания причин фармакорезистентности пациентов с тяжелым исходом и поиска связи с определенными уязвимыми звеньями метаболизма лекарственных средств в данной группе больных проводили сравнение результатов генотипирования между группами пациентов с тяжелым и удовлетворительным исходами по частоте встречаемости аллелей. Результаты анализа представлены в таблице 4.

Таблица 4. Сравнительный анализ частот аллелей в группах пациентов с удовлетворительным и тяжелым исходом

Полиморфный локус	Аллель	Удовлетворительный исход, n ₁ = 192 чел	Тяжелый исход, n ₂ = 174	χ ²	P
CYP2D6*4 (rs3892097)	A	0,11	0,217	44,02	0,0001
	G	0,89	0,783		
C677T (rs1801133)	C	0,775	0,508	95,7	0,0001
	T	0,225	0,492		
Val158Met (rs4680)	Val	0,520	0,485	2,4	0,118
	Met	0,480	0,515		
TaqI A (rs1800497)	A1	0,235	0,252	0,784	0,37
	A2	0,765	0,748		
C3435T (rs1045642)	C	0,536	0,403	35,5	0,003
	T	0,464	0,597		

Для полиморфных локусов генов *CYP2D6* (rs3892097), *MTHFR* (rs1801133) и *MDR1* (rs1045642) обнаружены достоверные различия в распределении частот аллелей между группами сравнения (табл. 4). С тяжелым исходом шизофрении достоверно ассоциированы минорные аллели A гена *CYP2D6* цитохрома P450 и T гена *MTHFR* фермента метилентетрафалатредуктазы. Кроме того, аллель T гена *MDR1* гликопротеина P, который достаточно распространен среди европейцев, также ассоциирован с риском тяжелого исхода шизофрении.

Мы предполагаем, что данные аллели полиморфных локусов связаны с тяжелым исходом шизофрении вероятно посредством влияния на результат медикаментозной терапии.

В таблице 5 представлены результаты сравнительного анализа отношения шансов по частоте генотипов в выборках пациентов с удовлет-

ворительным и тяжелым исходом. Генотипами риска тяжелого исхода шизофрении с высокой достоверностью являются AA, AG гена *CYP2D6* цитохрома P450; CT, TT гена *MTHFR* фермента метилентетрагидрофолатредуктазы. Протективными, не способствующими формированию тяжелого исхода шизофрении, являются генотипы GG гена *CYP2D6* цитохрома P450; CC гена *MTHFR* фермента метилентетрагидрофолатредуктазы и CC гена *MDR1* гликопротеин P.

Рассмотрим возможные причины обнаруженного значимого статистического эффекта для каждого локуса отдельно.

Аллель *CYP2D6*4* (аллель A) возник в результате однонуклеотидной замены в месте соединения интрона 3 и экзона 4, что привело к нарушению сплайсинга. Белок, содержащий 181 аминокислотный остаток вместо 497, характеризуется полной потерей функции фермента [10]. Частота

Таблица 5. Сравнительный анализ отношения шансов в группах пациентов с удовлетворительным и тяжелым исходом

Полиморфный локус	Генотип	Удовлетворительный исход, n ₁ = 192 чел	Тяжелый исход, n ₂ = 174	χ ²	P	ОШ (95% ДИ)
CYP2D6*4 (rs3892097)	A/A	0,024	0,091	19,62	0,0001	0,24 (0,07–0,88)
	A/G	0,157	0,341			0,36 (0,20–0,66)
	G/G	0,819	0,568			3,44 (1,95–6,06)
C677T (rs1801133)	C/C	0,578	0,342	15,80	0,0004	2,63 (1,52–4,54)
	C/T	0,394	0,532			0,57 (0,34–0,98)
	T/T	0,028	0,126			0,20 (0,05–0,70)
Val158Met (rs4680)	Val/Val	0,262	0,215	0,81	0,67	1,30 (0,72–2,32)
	Val/Met	0,516	0,538			0,92 (0,56–1,50)
	Met/Met	0,222	0,247			0,87 (0,49–1,56)
TaqI A (rs1800497)	A1/A1	0,029	0,037	0,20	0,9	0,80 (0,17–3,64)
	A1/A2	0,412	0,431			0,92 (0,53–1,60)
	A2/A2	0,559	0,532			1,11 (0,65–1,92)
C3435T (rs1045642)	C/C	0,328	0,171	9,09	0,01	2,37 (1,31–4,29)
	C/T	0,416	0,465			0,82 (0,50–1,35)
	T/T	0,256	0,364			0,60 (0,35–1,03)

аллеля *CYP2D6*4* в европейских популяциях довольно высока и варьирует от 20 до 25% [5, 6, 7]. Лиц, являющихся носителями данного полиморфного локуса, отличает замедленный метаболизм субстратов фермента *CYP2D6*. Установлено, что при пониженной активности цитохрома P450 2D6 при применении субстратов 2D6 наблюдается передозировка лекарственных средств, и как следствие, развитие НЛР. В литературе широко обсуждается зависимость эффективности терапии антипсихотиками шизофрении в контексте полиморфизма *CYP2D6*. Исследователи едины во мнении, что наличие в геноме пациентов *CYP2D6*4* (*rs3892097*) приводит к замедленному метаболизму лекарств из группы антипсихотиков, окисляемых преимущественно *CYP2D6*. Это так называемые *CYP2D*-зависимые лекарства: практически все типичные антипсихотики (кроме трифтазина), сертиндол, рисперидон [13–15]. Частота встречаемости как аллеля *A*, так и генотипа *A/A* в нашем исследовании критически выше (в группе с тяжелым исходом).

Ген *MTHFR* (метилентетрагидрофолатредуктаза), расположенный на хромосоме 1p36.3, кодирует одноименный ключевой фермент одноуглеродного цикла, в котором синтезируется метионин. Аллель *T* локуса *rs1801133* детерминирует сниженную на 35% активность фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*). Этот фермент играет ключевую роль в метаболизме фолиевой кислоты: катализирует восстановление 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат. 5-метилтетрагидрофолат является активной формой фолиевой кислоты необходимой для образования метионина из гомоцистеина и далее – S-аденозилметионина. Показано, что в условиях повышенного содержания гомоцистеина, наблюдающегося у носителей аллеля *T* (*rs1801133*), антипсихотики индуцируют дисметаболический синдром, одним из проявлений которого становится развивающаяся резистентность к дофамин-блокирующему эффекту лекарств из группы антипсихотиков [16]. В нашем исследовании по данному полиморфному локусу гена *MTHFR* частота встречаемости аллеля *T* и гомозиготного генотипа *T/T* также достоверно выше в группе с тяжелым исходом терапии антипсихотиками.

Литература

1. Volavka, J. Very long-term outcome of schizophrenia / J. Volavka, J. Vevera // Int. J. Clin. Pract, 2018. – Vol. 72 (7).
2. Davis, L. Economics and schizophrenia: the real cost / L. Davis, M. Drummond // Br. J. Psychiatry, 1994. – Vol. 25. – P. 18–21.

Продукт гена *MDR1* гликопротеин P (P-GP) располагается на мембране клеток барьерных и секреторных органов и определяет биодоступность лекарственных средств. Гликопротеин P (P-GP) локализован также в капиллярах головного мозга и таким образом ограничивает передачу лекарств из крови в мозг. При варианте *C3435T* уровень продукции гликопротеина снижен, вследствие чего происходит более полное всасывание лекарств клетками и замедление их выведения из организма. При этом повышаются уровни субстратов *MDR1* в крови, что увеличивает риск развития нежелательных лекарственных реакций при приеме стандартных доз данных ЛС, что может потребовать снижения дозировки лекарств [17, 18]. В литературе имеются данные о том, что вариант *C3435T* гена *MDR1* отчетливо сопряжен с риском грубых метаболических осложнений лечения шизофрении, клинически выражающийся повышением веса. В нашем исследовании в группе с тяжелым исходом терапии антипсихотиками можно также отметить, что по данному полиморфному локусу гена *MDR1* частота встречаемости аллеля *T* и гомозиготного генотипа *T/T* достоверно выше.

Таким образом, особенности формирования ответа на лекарственную терапию у пациентов с тяжелым исходом шизофрении могут быть обусловлены их генетическими особенностями в звеньях фармакокинетических процессов. В геноме пациентов с шизофренией с тяжелым исходом нами обнаружено статистически значимое преобладание частоты встречаемости аллелей, а также их гомозиготных генотипов по полиморфным локусам генов *CYP2D6* (*rs3892097*), *MTHFR* (*rs1801133*), *MDR1* (*rs1045642*). Это говорит о том, что неблагоприятный исход при параноидной шизофрении вероятно обусловлен не столько нейрометаболическими процессами, сколько процессами элиминации ксенобиотиков: окисления ксенобиотиков фолатного обмена, транспорта ЛС через биологические препятствия (мембраны эпителиальных клеток). Это позволяет искать причинность низкой результативности терапии шизофрении с тяжелым исходом в области фармакокинетики лекарств из группы антипсихотиков и рассчитывать на терапевтический эффект коррекцией их режима дозирования.

3. Characteristics of very poor outcome schizophrenia / R. Keefe [et al.] // American Journal of Psychiatry, 1987. – Vol. 144 (889). – P. 895.
4. Kraepelinian schizophrenia: A subgroup of schizophrenia? / R. Keefe [et al.] // Psychopharmacological Bulletin, 1988. – Vol. 24 (56). – P. 61.

5. *Premorbid sociosexual functioning and long-term outcome in schizophrenia* / R. Keefe [et al.] // *American Journal of Psychiatry*, 1989. – Vol. 146 (206). – P. 211.
6. *The Genetics of Endophenotypes of Neurofunction to Understand Schizophrenia (GENUS) consortium: A collaborative cognitive and neuroimaging genetics project* / G. Blokland [et al.] // *Schizophrenia Research.*, 2018. – Vol. 195 (306). – P. 19–24.
7. *Gaebel, W. New concepts for predicting the outcome in neuroleptic treatment* / W. Gaebel // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 2009. – Vol. 259 (1). – P. 42.
8. *Degenhardt, F. Update on the genetic architecture of schizophrenia* / F. Degenhardt // *Medizinische genetic*, 2020. – Vol. 32 (1). – P. 19–24.
9. *De Leon, 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. De Leon [et al.] // *J Clin Psychopharmacol*, 2005. – Vol. 25(5). – P. 448–456.
10. *De Luca, V. MDR1 gene in tardive dyskinesia scale scores: comparison of strategies for quantitative trait haplotype analysis* / V. DeLuca [et al.] // *Schizophr Res*, 2009. – Vol. 110 (1-3). – P. 200–201.
11. *Foster, A. Pharmacogenetics and schizophrenia* / A. Foster, D.D. Miller, P.F. Buckley // *Psychiatr Clin North Am*, 2007. – Vol. 30 (3). – P. 417–35.
12. *Patsopoulos, N.A. CYP2D6 polymorphisms and the risk of tardive dyskinesia in schizophrenia: a meta-*

References

1. *Volavka, J. Very long-term outcome of schizophrenia* / J. Volavka, J. Vevera // *Int. J. Clin. Pract*, 2018. – Vol. 72 (7).
2. *Davis, L. Economics and schizophrenia: the real cost* / L. Davis, M. Drummond // *Br. J. Psychiatry*, 1994. – Vol. 25. – P. 18–21.
3. *Characteristics of very poor outcome schizophrenia* / R. Keefe [et al.] // *American Journal of Psychiatry*, 1987. – Vol. 144 (889). – P. 895.
4. *Kraepelinian schizophrenia: A subgroup of schizophrenia?* / R. Keefe [et al.] // *Psychopharmacological Bulletin*, 1988. – Vol. 24 (56). – P. 61.
5. *Premorbid sociosexual functioning and long-term outcome in schizophrenia* / R. Keefe [et al.] // *American Journal of Psychiatry*, 1989. – Vol. 146 (206). – P. 211.
6. *The Genetics of Endophenotypes of Neurofunction to Understand Schizophrenia (GENUS) consortium: A collaborative cognitive and neuroimaging genetics project* / G. Blokland [et al.] // *Schizophrenia Research.*, 2018. – Vol. 195 (306). – P. 19–24.
7. *Gaebel, W. New concepts for predicting the outcome in neuroleptic treatment* / W. Gaebel // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 2009. – Vol. 259 (1). – P. 42.
8. *Degenhardt, F. Update on the genetic architecture of schizophrenia.* / F. Degenhardt // *Medizinische genetic*, 2020. – Vol. 32 (1). – P. 19–24.
9. *De Leon, 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. De Leon [et al.] // *J Clin Psychopharmacol*, 2005. – Vol. 25 (5). – P. 448–456.
10. *De Luca, V. MDR1 gene in tardive dyskinesia scale scores: comparison of strategies for quantitative*

- analysis.* / N.A. Patsopoulos, E.E. Ntzani, E. Zintzaras, J.P. Ioannidis // *PharmacogenetGenomics*, 2005. – Vol. 15 (3). – P. 151–158.
13. *D₂-dopaminergic receptor-linked pathways: critical regulators of CYP3A, CYP2C, and CYP2D* / E. Daskalopoulos [et al.] // *Mol. Pharmacol*, 2012. – Vol. 82 (4). – P. 668–678.
14. *Pharmacoresistant Severe Mental Health Disorders in Children and Adolescents: Functional Abnormalities of Cytochrome P450 2D6* / S. Thümmel [et al.] // *Front Psychiatry*, 2018. – Vol. 24 (9). – P. 2.
15. *The impact of CYP2D6 and CYP2C19 polymorphisms on suicidal behavior and substance abuse disorder among patients with schizophrenia: a retrospective study* / C. Kobylecki [et al.] // *Ther Drug Monit*, 2008. – Vol. 30 (3). – P. 265–270.
16. *Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and antipsychotic-induced weight gain and metabolic disturbances* / A. Kao [et al.] // *J. Psychiatr. Res*, 2014. – Vol. 54. – P. 36–42.
17. *The influence of 5-HT(2C) and MDR1 genetic polymorphisms on antipsychotic-induced weight gain in female schizophrenic patients* / R. Kuzman [et al.] // *Psychiatry Res*, 2008. – Vol. 160 (3). – P. 308–315.
18. *Youssef, D. Multi-drug resistance-1 gene polymorphisms in nephrotic syndrome: impact on susceptibility and response to steroids* / D. Youssef, T. Attia, A. El-Shal, F. Abdelomety // *Gene*, 2013. – Vol. 10 (530). – P. 201–207.

- trait haplotype analysis* / V. DeLuca [et al.] // *Schizophr Res*, 2009. – Vol. 110 (1–3). – P. 200–201.
11. *Foster, A. Pharmacogenetics and schizophrenia* / A. Foster, D.D. Miller, P.F. Buckley // *Psychiatr Clin North Am*, 2007. – Vol. 30(3). – P. 417–35.
12. *Patsopoulos, N.A. CYP2D6 polymorphisms and the risk of tardive dyskinesia in schizophrenia: a meta-analysis* / N.A. Patsopoulos, E.E. Ntzani, E. Zintzaras, J.P. Ioannidis // *PharmacogenetGenomics*, 2005. – Vol. 15(3). – P. 151–158.
13. *D₂-dopaminergic receptor-linked pathways: critical regulators of CYP3A, CYP2C, and CYP2D* / E. Daskalopoulos [et al.] // *Mol. Pharmacol*, 2012. – Vol. 82 (4). – P. 668–678.
14. *Pharmacoresistant Severe Mental Health Disorders in Children and Adolescents: Functional Abnormalities of Cytochrome P450 2D6* / S. Thümmel [et al.] // *Front Psychiatry*, 2018. – Vol. 24 (9). – P. 2.
15. *The impact of CYP2D6 and CYP2C19 polymorphisms on suicidal behavior and substance abuse disorder among patients with schizophrenia: a retrospective study* / C. Kobylecki [et al.] // *Ther Drug Monit*, 2008. – Vol. 30 (3). – P. 265–270.
16. *Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and antipsychotic-induced weight gain and metabolic disturbances* / A. Kao [et al.] // *J. Psychiatr. Res*, 2014. – Vol. 54. – P. 36–42.
17. *The influence of 5-HT(2C) and MDR1 genetic polymorphisms on antipsychotic-induced weight gain in female schizophrenic patients* / R. Kuzman [et al.] // *Psychiatry Res*, 2008. – Vol. 160 (3). – P. 308–315.
18. *Youssef, D. Multi-drug resistance-1 gene polymorphisms in nephrotic syndrome: impact on susceptibility and response to steroids* / D. Youssef, T. Attia, A. El-Shal, F. Abdelomety // *Gene*, 2013. – Vol. 10 (530). – P. 201–207.

Поступила 18.04.2023 г.