DOI 10.34883/PI.2021.12.4.016 УДК 616.895.8-07-085-027.45

Голубева Т.С.¹, Докукина Т.В.¹, Объедков В.Г.², Гилеп А.А.³, Гайдукевич И.В.³, Башко Н.П.³, Бокуть О.С.³, Мороз А.В.³

Golubeva T.¹, Dokukina T.¹, Objedkov V.², Gilep A.³, Gaidukevich I.³, Bashko N.³, Bokut O.³, Moroz A.³

Биологические маркеры, влияющие на эффективность и безопасность фармакотерапии при шизофрении. Обзор

Biological Markers Affecting the Efficacy and Safety of Pharmacotherapy in Schizophrenia. Review

Резюме -

В обзоре литературы приведены данные о биологических маркерах, влияющих на эффективность и безопасность применения психотропных лекарственных средств при шизофрении. Оценка совокупности данных о наличии в генотипе пациента полиморфизмов генов изоферментов системы цитохрома Р450, транспортного белка Р-гликопротеина, молекул – мишеней психотропных лекарственных средств и функционально связанных с ними белков, а также данных о «метаболическом фенотипе» пациента может быть полезна при выборе тактики лечения.

Ключевые слова: персонализация лечения, шизофрения, фармакогенетика, генотип, аллельный вариант, тип метаболизма, психотропное лекарственное средство.

Abstract

The literature review provides data on biological markers that affect the efficacy and safety of psychotropic drugs in schizophrenia. Assessment of the data on the presence of polymorphisms of genes of isoenzymes of the cytochrome P450 system, P-glycoprotein transport protein, target molecules of psychotropic drugs, and proteins functionally associated with them in the patient's genotype, as well as the data on the patient's "metabolic phenotype" can be useful in choosing the tactics of treatment.

Keywords: treatment personalization, schizophrenia, pharmacogenetics, genotype, allelic variant, type of metabolism, psychotropic drug.

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

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

³ Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

¹ Republican Research and Practice Center for Mental Health, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

³ Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

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

В процессе биотрансформации большинства лекарственных средств, в том числе психотропных, основную роль играет система цитохромов Р450. Биодоступность лекарственных средств в значительной степени определяется функцией транспортного белка Р-гликопротеина. Эффективность фармакологического лечения также зависит от результата взаимодействия лекарственных средств с молекулами-мишенями [1], что включает в себя связывание с рецептором, пострецепторные эффекты и химические взаимодействия [2].

В настоящее время имеется несколько курируемых баз данных, в которых аккумулирована научно-медицинская информация об известных фармакогенетических маркерах, которые влияют на лекарственный ответ, а также инструкции по назначению некоторых лекарственных соединений / групп лекарственных соединений, учитывающих фармакогенетический статус пациента: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC), the Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG), the Pharmacogenomics Knowledge Base (PharmGKB), the Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety (CPNDS).

Для многих психотропных лекарственных средств на сайте Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) представлены валидные фармакогенетические маркеры, которые могут использоваться для персонализированного выбора лечения. Для персонализированного подбора дозы внедряются специальные тест-системы. Наиболее известная – AmpliChip450 test, разработанная для тестирования генотипов СҮР2D6 и СҮР2С19 с целью оптимизации лечения антипсихотиками и антидепрессантами [3, 4]. Несомненный интерес представляет алгоритм персонализации назначения антидепрессантов и антипсихотиков GeneSight [5]. Авторы теста предлагают генотипирование по 4 генам фармакокинетических факторов (СҮР1A2, СҮР2С19, СҮР2D6 и СҮР2С9) и двум генам фармакодинамических факторов (ген переносчика серотонина SCL6A4 и ген рецептора серотонина 5-HTR2A).

В литературе имеются данные об ассоциации наличия генетических полиморфизмов и изменения фармакологического ответа на психотропные лекарственные средства у пациентов с шизофренией.

Наличие гомозиготного или гетерозиготного носительства аллельных вариантов СҮР2D6*3 (rs35742686), СҮР2D6*4 (rs3892097), СҮР2D6*10 (rs1065852), СҮР2D6*41 (rs28371725), СҮР2С9*2 (rs1799853), СҮР2С9*3 (rs1057910), СҮР2С19*2 (rs4244285) генов СҮР2D6, СҮР2С9, СҮР2С19 обуславливает замедление биотрансформации лекарственных средств субстратов ферментов СҮР2D6, СҮР2С9, СҮР2С19 и повышение риска побочных лекарственных реакций [1, 6–12].

Наличие гомозиготного или гетерозиготного носительства аллельного варианта CYP2C19*17 (rs12248560) обуславливает ускорение биотрансформации лекарственных средств – субстратов фермента CYP2C19 и снижает эффективность фармакотерапии [1, 12].

Наличие гомозиготного носительства аллельного варианта CYP1A2*1F (rs762551) гена CYP1A2 обуславливает повышенную индуцибельность фермента CYP1A2, ускорение биотрансформации лекарственных средств – субстратов фермента CYP1A2 и снижает эффективность фармакотерапии [12].

Полиморфизм C3435T гена MDR1 (полиморфизм MDR1 C3435T (rs1045642): генотип TT) ассоциируют с пониженной экспрессией MDR1 в клеточных мембранах, что является преимущественным признаком в случае лечения ряда заболеваний, так как предполагает более вероятное проникновение лекарственного средства через клеточные мембраны и оказание его терапевтического эффекта, в то же время повышается риск побочных эффектов [12].

При повышенной экспрессии Р-гликопротеина (отсутствие полиморфизма MDR1 C3435T (генотип CC) вероятность проникновения лекарственных средств – субстратов Р-гликопротеина через гематоэнцефалический барьер низкая, снижается эффективность лечения лекарственными средствами – субстратами Р-гликопротеина [12].

Полиморфизм UGT1A1*28 (rs8175347) гена UDP-глюкуронилтрансферазы снижает экспрессию гена UGT1A1 и ассоциирован с пониженным образованием клозапин N-глюкуронида, т. е. повышением эффективности и увеличением риска побочных эффектов при лечении клозапином [13].

Полиморфизм C-1019G (rs6295) гена HTR1A серотонинового рецептора 1A связан с развитием депрессий, тревожных состояний, биполярного аффективного расстройства, суицидального поведения, шизофрении, панических атак, зависимостей от психоактивных веществ, рассстройств пищевого поведения [14–16]. GG-генотип и G-аллель встречаются чаще среди пациентов с депрессией. Наличие G-аллеля ассоциировано большей устойчивостью к лечению СИОЗС и антипсихотиками [17–19].

Полиморфизм rs10042486 (C>T) гена HTR1A серотонинового рецептора 1A (генотип TT) ассоциирован с лучшим ответом на амисульпирид, оланзапин, кветиапин или рисперидон по сравнению с генотипами СС и СТ [20].

Полиморфизм A-1438G (rs6311) гена HTR2A серотонинового рецептора 2A ассоциирован с депрессией, а также с развитием суицидального поведения у пациентов с шизофренией в присутствии в генотипе G аллеля (A -1438G) и C аллеля (T102C) [21–23].

Полиморфизм rs6314 (C1354T, His452Tyr) гена HTR2A серотонинового рецептора 2A оказывает влияние на память (обладатели генотипа СС показывают лучшие результаты, чем люди с генотипом ТТ) [24]. Генотип СС связан с лучшим ответом на оланзапин у пациентов с шизофренией [25].

Наличие аллеля С полиморфизма rs1414334 (C>G, интронный вариант) гена HTR2C серотонинового рецептора 2C у пациентов с шизофренией повышает вероятность метаболического синдрома и набора веса при приеме антипсихотиков [26–28].

При наличии полиморфизма rs3813929 (C>G / C>T) гена HTR2C серотонинового рецептора 2C аллель T связан со снижением вероятности набора веса у пациентов с шизофренией при приеме оланзапина [29].

Наличие у пациентов с шизофренией аллеля С приводит к увеличению вероятности набора веса при лечении антипсихотиками (оланзапин, галоперидол, клозапин, амисульприд, илоперидон, кветиапин, зипрасидон и рисперидон) [30]. Генотипы СТ и СС связаны с увеличением вероятности ожирения у детей с расстройством поведения и психическими расстройствами при приеме рисперидона [31].

При наличии полиморфизма rs6277 (С957Т, синонимичная замена Pro319) гена DRD2 генотип СС связан с повышенной вероятностью развития резистентности к инсулину при приеме рисперидона у детей [32], а также со снижением ответа на арипипразол при лечении шизофрении [33]. Аллель С связан с повышенной вероятностью набора веса при приеме клозапина или оланзапина для лечении шизофрении [34].

Полиморфизм rs1800497 (c.2137G>A, E713K (E [GAG] > K [AAG]), Taql полиморфизм) – гена ANKK1 анкирин-киназы 1, тесно связанной с дофаминовым рецептором D2 (DRD2), также называется Taql полиморфизмом. Аллели данного полиморфизма обозначаются как A2 (аллель G, глутамин) и A1 (аллель A, лизин), соответственно [35]. Носительство A1 аллеля ассоциируется с риском набора веса при лечении антипсихотиками у пациентов с шизофренией [36].

При наличии полиморфизма rs4680 (G>A, Val158Met) гена COMT катехол-О-метилтрансферазы (генотип AA или AG) у пациентов с шизофренией повышен риск развития тардивной дискинезии при приеме антипсихотиков, и снижен ответ на данные лекарственные средства [37–39].

При наличии полиморфизма rs951439 (C>T) гена RGS4 регулятора сигнальной активности G-белков у гомозиготных по мутации пациентов с шизофренией (генотип TT) наблюдается лучший уровень ответа на рисперидон, кветиапин и зипрасидон по сравнению с пациентами с генотипами СС и СТ. У пациентов с генотипом СС повышена вероятность положительного ответа на лечение оланзапином и перфеназином по сравнению с пациентами, обладающими генотипом СТ и ТТ [40].

При наличии полиморфизма rs6265 (C>T, Val66Met) гена BDNF нейротрофического фактора мозга у носителей генотипа СС повышен риск набора веса при лечении антипсихотиками по сравнению с генотипами ТТ и СТ [40, 41]. У пациентов с генотипами СТ и ТТ увеличена степень гиперпролактинемии при лечении рисперидоном [42].

Сегодня трудно предсказать эффективность лекарственного средства, основываясь только на данных генотипирования. Неоднократно показано, что гены ферментов цитохромов Р450 способны быть предикторами концентрации антипсихотика в плазме крови, но зачастую не связаны с эффективностью и безопасностью лекарственного средства [43]. Иными словами, реальный клинический фенотип – метаболический статус, формируется в сложном взаимодействии генотипа и комплексного воздействия прочих факторов, как на активность фермента (наличие индукторов, ингибиторов и других субстратов в пище пациента или среди сопутствующей фармакотерапии), так и на фармакокинетику лекарственного средства [11, 44, 45]. Скрининг по результатам генотипирования дает реальную возможность определения контингента пациентов, нуждающихся в подборе дозы антипсихотика под контролем концентрации лекарственного средства в плазме

крови – терапевтического лекарственного мониторинга. Терапевтический лекарственный мониторинг – это комплекс мероприятий для определения концентрации лекарственного средства в физиологической жидкости пациента для выбора оптимальной схемы дозирования, которая наиболее эффективна и наименее токсична для конкретного пациента. Подбор антипсихотика на основе генотипирования и терапевтического лекарственного мониторинга должен проводиться на основании всех доступных данных с наиболее высоким уровнем доказательности. Имеется насущная необходимость выделения наиболее важных фактов и закономерностей, а также адекватных практических алгоритмов для применения фармакогенетического тестирования и терапевтического лекарственного мониторинга в рамках фармакотерапии шизофрении [43].

Одним из решений проблемы прогноза эффективности и безопасности антипсихотиков является использование метода фармдозирования, когда оцениваются фармакокинетические характеристики не самого лекарственного средства, а тест-субстрата, имеющего схожие пути метаболизма и субстратную специфичность по отношению к системе изоферментов цитохрома Р450. В качестве такого тест-субстрата в настоящее время применяется амитриптилин. Согласно проведенным исследованиям плазменные концентрации и другие фармкокинетические параметры амитриптилина соответствуют типам метаболизма лекарственных средств, биотрансформация которых контролируется тем же сегментом системы цитохрома Р450, что и амитриптилин [46]. Амитриптилин имеет аналогичную антипсихотикам субстратную специфичность к ферментам системы цитохрома Р450. Он подвержен биотрансформации несколькими изоферментами: CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2, СҮР2С19 [47]. Ранее в ряде исследований изучалось соответствие плазменных концентраций амитриптилина генетическим особенностям системы цитохрома Р450 [48, 49]. Амитриптилин окисляется в печени с образованием нортриптилина с участием изофермента СҮР2С19. Нортиптилин превращается в неактивные метаболиты: Е-изомер 10-гидроксиамитриптилина с участием изофермента CYP2D6 и Z-изомер 10-гидроксиамитриптилина участием изофермента СҮРЗА4. В клинической практике применяется метод коррекции режима дозирования лекарственных средств из группы антипсихотиков при терапии параноидной шизофрении тестированием типа метаболизма (амитриптилиновая проба) [50].

Особенности фармакокинетики могут оказывать значительное влияние на клинический эффект антипсихотиков. Существуют данные о широкой вариабельности концентраций антипсихотиков в плазме крови при сравнимых дозах у различных пациентов, что, возможно, связано с проблемами комплаентности. Часть клинических исследований подтверждает влияние концентрации антипсихотиков на клинический ответ, причем это влияние максимально в отношении негативных симптомов [51].

Таким образом, оценка персональных генетических данных о наличии аллельных вариантов генов, влияющих на активность ферментных систем, вовлекаемых в метаболизм психотропных лекарственных средств, молекул-мишеней, функционально связанных с ними белков и транспортеров может служить основой для индивидуализации медикаментозной терапии в психиатрической практике.

Для рационализации фармакотерапии пациентов с резистентными формами шизофрении или побочными эффектами на лекарственные средства может быть целесообразным проведение фармакогенетического тестирования с целью выявления полиморфизмов генов СҮР2D6, СҮР2С19, СҮР1А2, полиморфизма СЗ435Т гена MDR1, полиморфизмов генов молекул – мишеней лекарственных средств: HTR1A, HTR2A, HTR2C, DRD2, и функционально связанных с ними белков: ANKK1, COMT, BDNF, RGS4. Тестирование типа метаболизма и определение концентрации лекарственного средства в плазме крови может служить дополнительной информацией к данным генотипирования.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – Голубева Т.С., Гайдукевич И.В., концепция и дизайн исследования, редактирование – Докукина Т.В., Объедков В.Г., Гилеп А.А., сбор материала, обработка, редактирование – Башко Н.П., Бокуть О.С., Мороз А.В.

Authors' contribution: concept and design of the study, collection of material, processing, writing the text – Golubeva T., Gaidukevich I., concept and design of the study, editing – Dokukina T., Obiedkov V., Gilep A., collection of material, processing, editing – Bashko N., Bokut O., Moroz A.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 1. Sychev D. (2011) Pharmacogenetic Testing: Clinical Interpretation of Results: Guidelines for Practitioners. M, 89 p.
- Belenichev I., Bukhtiyarova N., Pavlov S. (2018) Pharmacokinetic monitoring of drugs. Textbook for masters of the specialty: 224. Technologies of medical diagnostics and treatment and for students of the specialty 7.12020101. Pharmacy, Zaporozh'ye, 94 p.
- Miiller D., Brandl E., Hwang R. (2012) 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, vol. 8, no 16, pp. 897–903.
- Fleeman N., Dundar Y., Dickson R. (2011) Cytochrome P450 testing for prescribing antipsychotics in adults with schizophrenia: systematic review and metaanalyses. Pharmacogenomics J., vol. 1, no 11, pp. 1–14.
- Winner J., Carhart J., Altar C. (2013) A prospective, randomized, double-blind study assessing the clinical impact of integrated pharmacogenomic testing for major depressive disorder. Discov. Med, vol. 89, no 16, pp. 219–227.
- 6. Innocenti F. (2005) *Pharmacogenomics: Methods and Protocols (Methods in Molecular Biology)*. Humana Press, 224 p.
- Syunyakov T. (2014) Molecular genetics and pharmacogenetics of bipolar affective disorder. Review of materials of the 26th Congress of the European College of Neuropsychopharmacology, Barcelona, October 5–9, 2013. Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina, no 3, pp. 25–35.
- 8. Kukes V., Grachev S., Sychev D., Ramenskaya G. (2008) Drug metabolism: scientific foundations of personalized medicine. M.: GEOTAR-Media, 304 p.
- 9. Sychev D., Mironova N. (2012) Pharmacogenetic testing for CYP2D6 and CYP2C19: implications for personalizing the use of drugs in clinical practice. *Laboratoriya*, no 4, pp. 11–13.
- Zhiganova T., Sergeyeva T. (2018) Pathophysiological aspects of the use of pharmacogenetic testing to increase the effectiveness of antipsychotic drug therapy. Clinical Pathophysiology, no 3, pp. 66–73.
- 11. Sychev D., Ignatiev I., Ramenskaya G., Kukes V. (2007) Clinical pharmacogenetics. M.: GEOTAR-MEDIA, 248 p.
- 12. Dokukina T., Gilep A., Startsev A., Golubeva T. Interpretation of the results of pharmacogenetic testing in patients with mental and behavioral disorders when prescribing psychotropic drugs: a methodological guide. Minsk: Misanta, 54 p.
- Erickson-Ridout K., Sun D., Lazarus P. (2012) Glucuronidation of the second-generation antipsychotic clozapine and its active metabolite N-desmethylclozapine.
 Potential importance of the UGT1A1 A(TA),TAA and UGT1A4 L48V polymorphisms. Pharmacogenet. Genomics, vol. 22, no 8, pp. 561–576.
- 14. Ramboz S. (1998) Serotonin receptor 1A knockout: an animal model of anxiety-related disorder. Proc Natl Acad Sci U S A, vol. 95, no 24, pp. 14476–14481.
- Lemonde S. (2003) Impaired repression at a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism associated with major depression and suicide. J Neurosci, vol. 23, no 25, pp. 8788–8799.

- 16. Lenze E.J. (2008) Association of serotonin-1A and 2A receptor promoter polymorphisms with depressive symptoms and functional recovery in elderly persons after hip fracture. J Affect Disord, vol. 111, no 1, pp. 61–66.
- 17. Savitz J., Lucki I., Drevets W.C. (2009) 5-HT(1A) receptor function in major depressive disorder. Prog Neurobiol, vol. 88, no 1, pp. 17–31.
- Kato M., Serretti A. (2010) Review and meta-analysis of antidepressant pharmacogenetic findings in major depressive disorder. Mol. Psychiatry, vol. 15, no 5, pp. 473–500.
- 19. Richtand N. (2008) Role of serotonin and dopamine receptor binding in antipsychotic efficacy. Prog. Brain Res, vol. 172, pp. 155–75.
- Crisafulli C. (2012) Case-control association study for 10 genes in patients with schizophrenia: influence of 5HTR1A variation rs10042486 on schizophrenia and response to antipsychotics. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci, vol. 262, no 3, pp. 199–205.
- 21. Galaktionova Di. (2012) An association study of polymorphisms in HTR2A, BDNF and SLC6A4 genes with paranoid schizophrenia and suicidal behavior. Zh Nevrol Psikhiatr Im. S S Korsakova, vol. 112, no 10, pp. 39–44.
- 22. Holmes A. (2008) Genetic variation in cortico-amygdala serotonin function and risk for stress-related disease. Neurosci Biobehav Rev., vol. 32, no 7, pp. 1293–1314.
- 23. Smith R. (2013) Multiple regulatory variants modulate expression of 5-hydroxytryptamine 2A receptors in human cortex. Biol. Psychiatry, vol. 73, no 6, pp. 546–554.
- 24. Papassotiropoulos A. (2005) Age-dependent effects of the 5-hydroxytryptamine-2a-receptor polymorphism (His452Tyr) on human memory. *Neuroreport*, vol. 16, no 8, pp. 839–42.
- Blasi G. (2013) Converging evidence for the association of functional genetic variation in the serotonin receptor 2a gene with prefrontal function and olanzapine treatment. JAMA psychiatry, vol. 70, no 9, pp. 921–930.
- 26. Risselada A. (2012) Association between HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients using antipsychotics: a replication study *Pharmacogenomics J.*, vol. 12, no 1, pp. 62–67.
- Mulder H. (2009) HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: a replication study. J. Clin. Psychopharmacol, vol. 29, no 1, pp. 16–20.
- Mulder H. (2007) The association between HTR2C polymorphisms and obesity in psychiatric patients using antipsychotics: a cross-sectional study. Pharmacogenomics J. vol. 7, no 5, pp. 318–324.
- 29. Godlewska B. (2009) Olanzapine-induced weight gain is associated with the -759C/T and -697G/C polymorphisms of the HTR2C gene. Pharmacogenomics J., vol. 9, no 4, pp. 234–241.
- Sicard M. (2010) Polymorphisms of the HTR2C gene and antipsychotic-induced weight gain: an update and meta-analysis. Pharmacogenomics, vol. 11, no 11, pp. 1561–1571.
- 31. Dos Santos-Júnior A. (2016) Pharmacogenetics of Risperidone and Cardiovascular Risk in Children and Adolescents. Int. J. Endocrinol, 2016, 5872423.
- 32. Xing Q. (2007) The relationship between the therapeutic response to risperidone and the dopamine D2 receptor polymorphism in Chinese schizophrenia patients. *Int. J. Neuropsychopharmacol*, vol. 10, no 5, pp. 631–637.
- Shen Y. (2009) Effects of DRD2/ANKK1 gene variations and clinical factors on aripiprazole efficacy in schizophrenic patients. J. Psychiatr. Res, vol. 43, no 6, pp. 600–606.
- 34. Arranz M. (2000) Pharmacogenetic prediction of clozapine response. Lancet (London, England), vol. 355, no 9215, pp. 1615–1616.
- 35. Gonzalez-Castro T. (2016) The role of C957T, Taql and Ser311Cys polymorphisms of the DRD2 gene in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. Behav Brain Funct, vol. 12, no 1, pp. 29.
- Muller D. (2012) Systematic analysis of dopamine receptor genes (DRD1-DRD5) in antipsychotic-induced weight gain. Pharmacogenomics J, vol. 12, no 2, pp. 156–164.
- 37. Bakker P., van Harten P., van Os J. (2008) Antipsychotic-induced tardive dyskinesia and polymorphic variations in COMT, DRD2, CYP1A2 and MnSOD genes: a meta-analysis of pharmacogenetic interactions. Mol. Psychiatry, vol. 13, no 5, pp. 544–556.
- 38. Shi Y. (2017) Combined study of genetic and epigenetic biomarker risperidone treatment efficacy in Chinese Han schizophrenia patients. *Transl. Psychiatry*, vol. 7, no 7, p. e1170.
- 39. Zivković M. (2013) 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*, vol. 33, no 5, pp. 593–599.
- Zhang J. (2016) Pharmacogenetic Associations of Antipsychotic Drug-Related Weight Gain: A Systematic Review and Meta-analysis. Schizophr. Bull, vol. 42, no 6, pp. 1418–1437.
- 41. Fonseka T. (2015) The role of genetic variation across IL-1β, IL-2, IL-6, and BDNF in antipsychotic-induced weight gain. World J. Biol. Psychiatry, vol. 16, no 1, pp. 45–56.
- Correia C. (2010) Pharmacogenetics of risperidone therapy in autism: association analysis of eight candidate genes with drug efficacy and adverse drug reactions. Pharmacogenomics J, vol. 10, no 5, pp. 418–430.
- Kibitov A., Ivashchenko D., Sychev D. (2017) Pharmacogenetic approach to increasing the effectiveness and safety of antipsychotic pharmacotherapy for schizophrenia. Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv, no 1, pp. 2–13.
- 44. Pouget J., Müller D. (2014) Pharmacogenetics of antipsychotic treatment in schizophrenia. Pharmacogenomics in Drug Discovery and Development, p. 557.
- 45. Naumovska Z., Nestorovska A., Filipce A. (2015) Pharmacogenetics and antipsychotic treatment response. *Prilozi*, vol. 36, no 1, p. 53.
- Obiedkov V., Vergun O., Khapalyuk A. (2014) Dynamics of plasma concentration of amitriptyline in patients with schizophrenia with different efficacy of antipsychotic therapy: an applied aspect. Voyennaya meditsina, vol. 35, no 4, pp. 125–131.
- 47. Hall-Flavin D., Winner J., Allen J. (2012) Using a pharmacogenomic algorithm to guide the treatment of depression. Transl. Psychiatry, no 2, p. 172.
- 48. Koski A. (2006) CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and amitriptyline ratios in a series of medicolegal autopsies. Forensic Sci. Int., vol. 158, pp. 177–183.
 - Steimer W. (2004) Allele-specific change of concentration and functional gene dose for the prediction of steady-state serum concentration of amitriptyline and nortriptyline in CYP2C19 and CYP2D6 extensive and intermediate metabolizers. Clin. Chem., vol. 50, pp. 1623–1633.
- 50. Obiedkov V., Khapalyuk A., Vergun O. (2014) A method for correcting the dosage regimen of drugs from the group of antipsychotics in the treatment of paranoid schizophrenia by testing the type of metabolism. Instructions for use. Minsk, reg., no 105–1014, 7 p.
- 51. Potanin S. (2017) Wide individual variability in the concentration of antipsychotics in patients with exacerbation of schizophrenia in routine practice. Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya, vol. 27, no 3, pp. 73–80.

Подана/Submitted: 26.04.2021 Принята/Accepted: 19.08.2021

Контакты/Contacts: tgosinf@mail.ru, polak0208@mail.ru, psih@bsmu.by, agilep@yahoo.com, ihaidukevich@gmail.com, npbashko@gmail.com, mementovivere@mail.ru, anna_10.97@mail.ru