

DOI: 10.31082/1728-452X-2023-236-4-20-30
УДК 616.89-008.441.44

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ АНТИПСИХОТИЧЕСКИМ ПРЕПАРАТОМ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ КАЗАХСКОГО ЭТНОСА

Н.И. РАСПОПОВА¹, <https://orcid.org/0000-0001-8456-1822>,
А.А. АБЕТОВА², <https://orcid.org/0000-0002-4757-3477>,
Н.Б. ЕСИМОВ², <https://orcid.org/0000-0001-7827-5125>,
М.В. ПРИЛУЦКАЯ³, <https://orcid.org/0000-0002-9099-316X>,
Н.Н. ЧЕРЧЕНКО², <https://orcid.org/0009-0004-8461-636X>,
З.С. КАЧИЕВА⁴, <https://orcid.org/0000-0002-3732-3546>,
К.Д. КОВАЛЕВА⁴, <https://orcid.org/0000-0002-6173-4636>,
А. ТӨЛЕГЕНҚЫЗЫ⁴, <https://orcid.org/0000-0002-3854-2513>

¹НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», г. Алматы, Республика Казахстан,

²РГП на ПХВ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья», г. Алматы, Республика Казахстан,

³Павлодарский филиал НАО «Медицинский университет Семей», г. Павлодар, Республика Казахстан,

⁴НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова» г. Алматы, Республика Казахстан

РЕЗЮМЕ

Введение. Современные международные исследования показывают, что психофармакогенетика является мощным инструментом оптимизации терапии на основе определения генетического профиля пациента.

Цель исследования. Изучение и сравнительный анализ отдельных методов биологической терапии, применяемой в РК для лечения больных параноидной шизофренией казахского этноса, для выявления влияния генетических факторов на эффективность и безопасность (переносимость) терапии в данной этнической группе.

Материал и методы. В исследование были включены 1200 пациентов казахской популяции в возрасте от 18 до 65 лет с клинически верифицированным диагнозом «Параноидная шизофрения». При сборе данных об объектах исследования применялись клинические методы исследования: клиничко-психопатологический и психометрический с использованием шкалы PANSS и адаптированный для целей настоящего исследования вариант международной шкалы оценки выраженности побочных эффектов UKU. Источником ДНК для генотипирования явились образцы крови обследованных пациентов. Исследование проводилось в 4-х областных центрах Республики Казахстан: г. Астана, г. Алматы, г. Шымкент, г. Кызылорда.

Результаты исследования. Получены новые данные о гендерных и возрастных особенностях динамики в клинике параноидной шизофрении при применении антипсихотического препарата рисперидон у лиц казахского этноса. Генетические исследования показали, что у лиц казахского этноса, страдающих параноидной шизофренией, распределение генотипов идет преимущественно в пользу АВ и ВВ, причем ответ на терапию рисперидоном у этих пациентов может существенно меняться в зависимости от полиморфизма генов. Сниженным ответом на рисперидон отличаются пациенты с полиморфизмами генов типа rs1045642 гена ABCB1: Т=А, С=В; rs2032582 гена ABCB1: А=А, С=В; rs3803300 гена AKT1: Т=А, С=В; rs2494732 гена AKT1: Т=А, С=В, которым могут потребоваться более высокие дозы препарата, а носители полиморфизмов rs9606186 гена COMT: С=А, G=В и rs4680 гена COMT: А=А, G=В могут быть ассоциированы с повышенной реакцией на него.

Обсуждение результатов. Полученные в настоящем исследовании данные подтверждают результаты ранее проведенных международных исследований о том, что фармакогенетическое тестирование при назначении антипсихотиков в перспективе позволяет избежать формирования псевдорезистентности как по причине неэффективности препаратов, так и из-за инкомплаентности вследствие выраженных побочных эффектов, и дополняют их особенностями генетических полиморфизмов у лиц казахского этноса, которые могут оказать существенное влияние на выбор антипсихотической терапии.

Вывод. Выявленные при проведении настоящего исследования клинические и генетические факторы, оказывающие влияние на эффективность и безопасность антипсихотической терапии, позволяют персонализировать подход к выбору адекватного антипсихотика и индивидуальному подбору доз, обеспечивая повышение качества жизни и уровня социального функционирования пациентов с параноидной шизофренией.

Ключевые слова: шизофрения, психофармакогенетика, казахский этнос, антипсихотики, рисперидон.

Для цитирования: Распопова Н.И., Абетова А.А., Есимов Н.Б., Прилуцкая М.В., Черченко Н.Н., Качиева З.С., Ковалева К.Д., Төлегенқызы А. Генетические предикторы персонализированной терапии антипсихотическим препаратом больных шизофренией казахского этноса // Медицина (Алматы). 2023;4(236):20-30. doi: 10.31082/1728-452X-2023-236-4-20-30

Контакты: Распопова Наталья Ивановна, доктор медицинских наук, ассоциированный профессор кафедры психиатрии и наркологии НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», г. Алматы, e-mail: raspopova.dis@gmail.com

Contacts: Raspopova Natalya Ivanovna, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Psychiatry and Narcology National Educational Institution "Kazakh-Russian Medical University", Almaty, e-mail: raspopova.dis@gmail.com

Поступила: 05.12.2023
Принята: 20.12.2023

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

ҚАЗАҚ ЭТНОСЫНЫҢ ШИЗОФРЕНИЯМЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРЫНА
ПСИХОЗҒА ҚАРСЫ ДӘРІ-ДӘРМЕКПЕН ДЕРБЕСТЕНДІРІЛГЕН ТЕРАПИЯНЫҢ
ГЕНЕТИКАЛЫҚ ПРЕДИКТОРЛАРЫ

Н.И. РАСПОПОВА¹, <https://orcid.org/0000-0001-8456-1822>,
 А.А. ӘБЕТОВА², <https://orcid.org/0000-0002-4757-3477>,
 Н.Б. ЕСІМОВ³, <https://orcid.org/0000-0001-7827-5125>,
 М.В. ПРИЛУЦКАЯ³, <https://orcid.org/0000-0002-9099-316X>,
 Н.Н. ЧЕРЧЕНКО², <https://orcid.org/0009-0004-8461-636X>,
 З.С. КАЧИЕВА⁴, <https://orcid.org/0000-0002-3732-3546>,
 К.Д. КОВАЛЕВА⁴, <https://orcid.org/0000-0002-6173-4636>,
 А. ТӨЛЕГЕНҚЫЗЫ⁴, <https://orcid.org/0000-0002-3854-2513>

¹«Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МеББМ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы,

²«Республикалық психикалық денсаулық ғылыми-практикалық орталығы» ШЖҚ РМК, Алматы қ., Қазақстан Республикасы,

³«Семей медициналық университеті» КеАҚ Павлодар филиалы, Павлодар қ., Қазақстан Республикасы,

⁴«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті» КеАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Өзектілігі. Заманауи халықаралық зерттеулер психофармакогенетика пациенттің генетикалық профилін бейінін анықтау негізінде терапияны оңтайландырудың күшті құралы болып табылатынын көрсетеді.

Зерттеудің мақсаты генетикалық факторлардың осы этникалық топтағы олардың тиімділігі мен қауіпсіздігіне (төзімділігіне) әсерінің тәуелділігін анықтау үшін қазақ этносының параноидты шизофрениясы бар науқастарын емдеу үшін ҚР-да қолданылатын биологиялық терапияның жекелеген әдістерін зерделеу және салыстырмалы талдау болып табылды.

Материал және әдістері. Зерттеуге «Параноидты шизофрения» клиникалық верификацияланған диагнозы қойылған қазақ халқының 18 жастан 65 жасқа дейінгі 1200 пациенті енгізілді. Зерттеу объектілері туралы деректерді жинау кезінде зерттеудің клиникалық әдістері қолданылды: PANSS шкаласын қолдана отырып, клиникалық-психопатологиялық және психометриялық және осы зерттеудің мақсаттарына бейімделген UKU жанама әсерлерінің ауырлығын бағалаудың халықаралық шкаласының нұсқасы. Генотиптеу үшін ДНҚ көзі тексерілген науқастардың қан үлгілері болды. Зерттеу ҚР-ның 4 облыс орталығында жүргізілді: Астана қ., Алматы қ., Шымкент қ., Қызылорда қ.

Зерттеу нәтижелері. Қазақ этносындағы адамдарда рисперидон антипсихотикалық препаратын қолдану кезінде параноидты шизофрения клиникасындағы динамиканың гендерлік және жас ерекшеліктері туралы жаңа деректер алынды. Генетикалық зерттеулер көрсеткендей, параноидты шизофрениядан зардап шегетін қазақ этносындағы адамдарда генотиптердің таралуы негізінен АВ және ВВ пайдасына жүреді. Сонымен қатар, бұл пациенттерде гендердің полиморфизміне байланысты рисперидон терапиясына жауап айтарлықтай өзгеруі мүмкін. Рисперидонға төмендетілген жауап ABCB1 генінің rs1045642 типті гендік полиморфизмі бар науқастарда ерекшеленеді: T=A, C=B; abcb1 генінің rs2032582: A=A, C=B; akt1 генінің rs3803300: T=A, C=B; akt1 генінің rs2494732: T=A, C=B, олар рисперидонның жоғары дозаларын қажет етуі мүмкін және COMT генінің rs9606186 полиморфизм тасымалдаушылары: C=A, G=B және rs4680 COMT: A=A, G=B гендері рисперидонға реакцияны жоғарылауымен байланысты болуы мүмкін.

Нәтижелерді талқылауы. Осы зерттеуде алынған деректер антипсихотиктерді тағайындау кезінде фармакогенетикалық тестілеу болашақта препараттардың тиімсіздігі себепінен де, сондай-ақ айқын жанама әсерлердің салдарынан инкомпаленттілік салдарынан да жалған төзімділіктің қалыптасуын болдырмауға мүмкіндік беретін фактор болып табылатыны туралы бұрын жүргізілген халықаралық зерттеулердің нәтижелерін растайды және оларды антипсихотикалық терапияны таңдауға айтарлықтай әсер ете алатын қазақ этносының адамдарындағы генетикалық полиморфизмдердің ерекшеліктерімен толықтырады.

Қорытынды. Осы зерттеуді жүргізу кезінде анықталған антипсихотикалық терапияның тиімділігі мен қауіпсіздігіне әсер ететін клиникалық және генетикалық факторлар параноидты шизофрениямен ауыратын науқастардың өмір сүру сапасы мен өлеуметтік жұмыс деңгейінің жоғарылауын қамтамасыз ете отырып, барабар антипсихотикті таңдау және дозаларды жеке таңдау тәсілін дербестендіруге мүмкіндік береді.

Негізгі сөздер: шизофрения, психофармакогенетика, қазақ этносы, антипсихотиктер, рисперидон.

Дәйексөз үшін: Распопова Н.И., Абетова А.А., Есімов Н.Б., Прилуцкая М.В., Черченко Н.Н., Качиева З.С., Ковалева К.Д., Төлегенқызы А. Қазақ этносының шизофрениямен ауыратын науқастарына психозға қарсы дәрі-дәрмекпен дербестендірілген терапияның генетикалық предикторлары // Медицина (Алматы). 2023;4(236):20-30. doi: 10.31082/1728-452X-2023-236-4-20-30

SUMMARY

GENETIC PREDICTORS OF PERSONALIZED THERAPY WITH ANTIPSYCHOTIC DRUG IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA OF THE KAZAKH ETHNIC GROUP

NI RASPOPOVA¹, <https://orcid.org/0000-0001-8456-1822>,
AA ABETOVA², <https://orcid.org/0000-0002-4757-3477>,
NB YESSIMOV², <https://orcid.org/0000-0001-7827-5125>,
MV PRILUTSKAYA³, <https://orcid.org/0000-0002-9099-316X>,
NN CHERCHENKO², <https://orcid.org/0009-0004-8461-636X>,
ZS KACHIEVA⁴, <https://orcid.org/0000-0002-3732-3546>,
KD KOVALEVA⁴, <https://orcid.org/0000-0002-6173-4636>,
A TOLEGENKYZY⁴, <https://orcid.org/0000-0002-3854-2513>

¹Kazakh-Russian Medical Institute, Almaty, Republic of Kazakhstan,

²Republican Scientific and Practical Center of Mental Health, Almaty, Republic of Kazakhstan,

³Pavlodar branch of Semey Medical University, Pavlodar, Republic of Kazakhstan,

⁴Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan

Relevance. Modern international studies show that psychopharmacogenetics is a powerful tool for optimizing therapy based on determining the genetic profile of the patient.

The aim of the study was to study and comparative analysis of individual methods of biological therapy used in the Republic of Kazakhstan for the treatment of patients with paranoid schizophrenia of the Kazakh ethnic group to identify the dependencies of the influence of genetic factors on their effectiveness and safety (tolerability) in this ethnic group.

Material and methods. 1200 patients of the Kazakh population with a clinically verified diagnosis: "Paranoid schizophrenia" between the ages of 18 and 65 were included in the study. When collecting data on the objects of the study, clinical research methods were used: clinical-psychopathological and psychometric using the PANSS scale and a variant of the UKU international scale for assessing the severity of side effects adapted for the purposes of this study. The source of DNA for genotyping were blood samples of the examined patients. The study was conducted in 4 regional centers of the Republic of Kazakhstan: Astana, Almaty, Shymkent, Kyzylorda.

Results of the study. New data on gender and age characteristics of dynamics in the clinic of paranoid schizophrenia when using the antipsychotic drug risperidone in people of the Kazakh ethnic group were obtained. Genetic studies have shown that in people of the Kazakh ethnic group suffering from paranoid schizophrenia, the distribution of genotypes is mainly in favor of AB and BB. Moreover, in these patients, depending on the polymorphism of genes, the response to risperidone therapy may significantly change. Patients with polymorphisms of genes of the type rs1045642 of the ABCB1 gene differ in a reduced response to risperidone: T=A, C=B; rs2032582 of the of the gene ABCB1: A=A, C=B; rs3803300 of the gene AKT1: T=A, C=B; rs2494732 of the gene AKT1: T=A, C=B, which may require higher doses of risperidone, and carriers of polymorphisms rs9606186 of the gene COMT: C=A, G=B and rs4680 of the gene COMT: A=A, G=B genes may be associated with an increased reaction to Risperidone.

Discussion of the results. The data obtained in this study confirm the results of previously conducted international studies that pharmacogenetic testing in the appointment of antipsychotics is a factor that allows in the future to avoid the formation of pseudoresistance both due to the inefficiency of drugs and due to incompleteness due to pronounced side effects, and complement them with features of genetic polymorphisms in persons of the Kazakh ethnic group, which can to have a significant impact on the choice of antipsychotic therapy.

Conclusion. The clinical and genetic factors identified during this study that influence the effectiveness and safety of antipsychotic therapy will allow personalizing the approach to choosing an adequate antipsychotic and individual dose selection, ensuring an improvement in the quality of life and the level of social functioning of patients with paranoid schizophrenia.

Keywords: schizophrenia, psychopharmacogenetics, Kazakh ethnic group, antipsychotics, risperidone.

For reference: Raspopova NI, Abetova AA, Yessimov NB, Prilutskaya MV, Cherchenko NN, Kachiyeva ZS, Kovaleva KD, Tolegenkyzy A. Genetic predictors of personalized therapy with antipsychotic drug in patients with schizophrenia of the Kazakh ethnic group. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2023;4(236):20-30. (In Russ.). doi: 10.31082/1728-452X-2023-236-4-20-30

Введение. Шизофрения, как хроническое прогрессирующее заболевание, предполагает многолетнюю, иногда пожизненную антипсихотическую терапию, но при длительном приёме нейролептиков, вследствие развития побочных эффектов, трудно добиться соблюдения режима лечения, что приводит к частым рецидивам эндогенного процесса.

К общим принципам терапии при шизофрении относятся [1]:

1. Приоритетное использование биологических методов лечения – психофармакотерапии.

2. При выборе препарата необходимо руководствоваться знаниями о направленности психотропного действия конкретного препарата и особенностями возраст-

ной и индивидуальной чувствительности пациента к данному препарату.

3. При выборе препарата необходимо учитывать психопатологические симптомы и синдромы, определяющие психическое состояние больного, а также стадию заболевания (экзацербация, приступ, ремиссия), особенности течения и степень негативных изменений.

4. Соблюдение принципа динамического подхода к лечению больных шизофренией предполагает смену терапевтической тактики в соответствии с изменением состояния больного.

5. Комплексный подход к лечению с использованием различных лекарственных форм психотропных препаратов, в сочетании с нелекарственными методами (в т.ч. психотерапией) и социо-реабилитационными мероприятиями.

Различают: *активную терапию*, направленную на купирование признаков болезни в период манифестации, экзацербации, приступа; *поддерживающую терапию*, направленную на сохранение достигнутого улучшения, и *профилактическую терапию* (противорецидивную), направленную на предупреждение рецидивов болезни и увеличение продолжительности ремиссий.

Общеизвестно, что нейролептическая терапия больных шизофренией классическими препаратами (галоперидол, трифтазин, триседил и др.) на протяжении многих лет рассматривалась в качестве основной, поскольку была относительно доступной и дешевой. Многолетнее применение классических нейролептиков позволило сократить частоту распространенности форм шизофрении с неблагоприятным течением, что нашло свое выражение и в улучшении показателей социально-трудовой адаптации данного контингента больных.

Дальнейшие изыскания в области синтеза нейролептиков привели к разработке психотропных препаратов нового поколения – атипичных нейролептиков, основной механизм действия которых связан с блокадой дофаминовых рецепторов (подтип D2), в частности в мезолимбической системе головного мозга, что обуславливает их антипсихотический эффект в виде редукции позитивных симптомов болезни. Отличает данный класс нейролептиков наличие мультирецепторного профиля связывания, в частности блокада серотониновых рецепторов (подтип 5-HT_{2A}). На клиническом уровне блокада 5-HT_{2A} в мезокортикальной области выражается уменьшением выраженности негативной симптоматики; в нигростриарной области – снижением выраженности экстрапирамидных симптомов (ЭПС), а в тубероинфундибулярной – снижением выраженности гиперпролактинемии. Таким образом, по сравнению с классическими нейролептиками, спектр нейрхимической активности которых ограничивается влиянием на дофаминергическую систему мозга, атипичные антипсихотики (ААП) выступают как препараты двойного действия, поскольку оказывают сбалансированное влияние как на дофаминергическую, так и на серотонинергическую системы. Именно двойной блокадой нейрорецепторов в центральной нервной системе в итоге и обеспечивается положительное воздействие на две основные группы клинических проявлений шизофрении – позитивные и негативные.

Особенности проявлений негативной (дефицитарной) симптоматики напрямую связаны с лечением и реабилитацией, так как имеют отношение к мотивации боль-

ного на восстановление своего психического здоровья [2]. В исследованиях установлено, что ААП могут существенно различаться по эффективности воздействия на негативные симптомы. Согласно международным рекомендациям [3], помимо двойного слепого плацебо-контролируемого дизайна исследования, необходимо исключение больных с выраженной позитивной симптоматикой, включение больных с обязательным наличием основных негативных симптомов, таких как аффективное уплощение и обеднение речи, сведение к минимуму фоновых уровней депрессивной симптоматики, седации и экстрапирамидных расстройств, наличие достаточно большой репрезентативной выборки пациентов, а также проведение специального статистического анализа (path analysis), позволяющего оценить независимое влияние препарата на признак. Реально, лишь несколько исследований отвечали этим критериям [4, 5].

В последние годы в США и Европе было проведено несколько широкомасштабных и независимых от фармацевтических компаний исследований по оценке сравнительной эффективности и переносимости отдельных представителей нового и старого поколений антипсихотической фармакотерапии, выполненных в соответствии с принципами доказательной медицины — CATIE, PORT, CAFE, EUFEST. Анализ результатов перечисленных исследований, а также данные современных систематических обзоров позволяют сделать следующие предварительные выводы [6]:

- все современные антипсихотические препараты имеют больше сходств, чем различий, примерно одинаково эффективны при глобальной оценке и различаются в основном вызываемыми побочными эффектами;

- все антипсихотики имеют существенные ограничения как по эффективности, так и по побочным эффектам;

- второе поколение ААП отличается, прежде всего, лучшей неврологической переносимостью и большей эффективностью в отношении негативной симптоматики (преимущественно вторичной) и когнитивных нарушений, обеспечивая в целом несколько более высокий уровень социальной адаптации. Преимущества ААП у впервые выявленных больных шизофренией нуждаются в подтверждении в дополнительных сравнительных рандомизированных клинических исследованиях;

- все новые препараты различаются между собой по соотношению эффективности и переносимости и не являются идеальными;

- дифференцированный (индивидуализированный) подход к терапии по-прежнему является определяющим в достижении оптимального терапевтического результата; при этом важнейшими критериями остаются клиническая картина, подбор адекватной дозы и тщательный мониторинг состояния больного;

- необоснованная смена препарата у стабильного больного увеличивает риск развития обострения;

- в настоящее время не существует никаких доказательных предпосылок для антипсихотической полипрагмазии, которая в отдельных случаях может быть более эффективной, но представляет собой, скорее, творческую задачу для врача.

С.Н. Мосолов [6] считает, что, в целом, терапевтические результаты, полученные в этих дорогостоящих исследованиях, нужно оценить как весьма скромные – поч-

ти у 70% больных в течение 1-2 лет отмечался рецидив независимо от применяемого препарата.

В исследованиях показано, что широкое применение ААП в психиатрии, начавшееся с внедрения в психиатрическую практику рисперидона, способствовало переориентации мышления как самих психиатров, так и пациентов и их родственников, изменению целей, которые ставились отныне перед терапией АП, от «подавления продуктивной симптоматики любой ценой, в том числе ценой ЭПС, ГП и других осложнений» к более гуманному и индивидуализированному, комплексному подходу, нацеленному на подавление не только и даже не столько продуктивной, сколько негативной, когнитивной и аффективной симптоматики шизофрении, в большей мере определяющей долгосрочные функциональные исходы, социализацию и трудоспособность больных. В результате главной целью стало не само по себе подавление той или иной симптоматики, а восстановление психосоциального, семейно-бытового и профессионального функционирования, улучшение общего качества жизни пациентов при одновременной минимизации побочных эффектов.

С.Н. Мосолов [6] далее считает, что дальнейший прогресс в терапии шизофрении будет связан с разработкой новых препаратов, прицельно и более эффективно воздействующих на негативную симптоматику и когнитивные нарушения. Другим перспективным подходом, вероятно, является как можно более раннее начало терапии с попыткой задержки прогрессирования заболевания и предотвращения нарушения развития мозговых связей вследствие неблагоприятного взаимодействия генетических и средовых факторов риска. Однако этот подход предполагает обнаружение надежных биологических маркеров заболевания и точного знания нейрохимических мишеней лекарственного воздействия с целью блокады экспрессии патологических генов.

Существует большой массив межиндивидуальных различий в ответе на психофармакотерапию. Знание генетических особенностей пациента может помочь врачам обеспечить персонализированную стратегию медицины как предсказывающей ответ на лекарство, так и прогнозирующей риск развития нежелательных реакций на терапию. Использование фармакогенетического тестирования может способствовать оптимизации психотропной терапии с наибольшей вероятностью успеха [7]. В последнее время опубликовано много исследований, демонстрирующих улучшение исходов и уменьшение стоимости лечения пациентов с психическими расстройствами при применении фармакогенетического тестирования [8-17]. Таким образом, психофармакогенетика, бесспорно

являясь мощным инструментом оптимизации терапии на основе определения генетического профиля пациента, будет способствовать внедрению методов персонализированной медицины в отечественную психиатрическую практику.

Цель исследования – изучение и сравнительный анализ отдельных методов биологической терапии, применяемой в РК для лечения больных параноидной шизофренией казахского этноса, для выявления влияния генетических факторов на эффективность и безопасность (переносимость) терапии в данной этнической группе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 1200 пациентов казахской популяции в возрасте от 18 до 65 лет с клинически верифицированным диагнозом: «Параноидная шизофрения», соответствующим критериям рубрики МКБ-10 F20.0. При сборе данных об объектах исследования применялись клинические методы исследования: клинико-психопатологический и психометрический с использованием шкалы PANSS и адаптированный для целей настоящего исследования вариант международной шкалы оценки выраженности побочных эффектов UKU для объективизации динамики выраженности психических расстройств и нежелательных побочных эффектов на фоне проводимой антипсихотической терапии с использованием отдельных видов психотропных препаратов и последующим сравнительным анализом их эффективности и безопасности. Источником ДНК для генотипирования явились образцы крови обследованных пациентов, полученные в процессе сбора материалов исследования в полном соответствии с биоэтическими нормами проведения клинических исследований (подписание информированного согласия пациента на участие в проведении данного исследования). Исследование проводилось в 4-х областных центрах РК: г. Астана, г. Алматы, г. Шымкент, г. Кызылорда.

Статистический анализ полученных в исследовании данных показал, что среди общего количества обследованных (1200 человек) 220 пациентов, страдающих параноидной шизофренией (18,3%), получали в качестве основной антипсихотической терапии рисперидон, причем этот препарат применялся статистически значимо чаще, чем другие антипсихотики, такие как Трифлюперазин, Амисульприд, Оланзапин, Арипипразол и Карипразин ($P=0,01$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Динамика клинических показателей при терапии рисперидоном параноидной шизофрении у лиц казахского этноса показана в таблицах 1 и 2.

Таблица 1 – Эффективность применения антипсихотика рисперидон в лечении параноидной шизофрении у мужчин казахского этноса в течение 6 месяцев наблюдения (n=126)

№	Возраст	Средний балл по шкале PANSS (первичный осмотр)	Средний балл по шкале PANSS (через 3 месяца)	Средний баллы по шкале PANSS (через 6 месяцев)	Количество пациентов, которым препарат был отменен (заменен) в связи с неэффективностью
1	18-30 лет	73,55	63,66	42,86	1
2	31-50 лет	82,99	70,86	48,16	5
3	51 год и старше	79,37	67,52	48,7	0
	Итого: (Средний балл по шкале PANSS)	80,04	68,48	47,06	6 (4,76%)

Таблица 2 – Эффективность применения антипсихотика рисперидон в лечении параноидной шизофрении у женщин казахского этноса в течение 6 месяцев наблюдения (n= 94)

№	Возраст	Средний балл по шкале PANSS (первичный осмотр)	Средний балл по шкале PANSS (через 3 месяца)	Средний баллы по шкале PANSS (через 6 месяцев)	Количество пациентов, которым препарат был отменен (заменен) в связи с неэффективностью
1	18-30 лет	53,43	42,43	32.57	1
2	31-50 лет	70,02	61,59	39.98	5
3	51 год и старше	81	67,97	44.55	5
	Итого: (Средний балл по шкале PANSS)	72,4	62,27	40.94	11 (11,7%)

Представленные в таблице 1 данные показывают, что при применении препарата рисперидон во всех возрастных группах у мужчин, страдающих параноидной шизофренией, в течение 6 месяцев наблюдения прослеживалась положительная динамика, что фиксировалось снижением баллов по психометрической шкале PANSS: в группе 18-30 лет – на 30,69 баллов, 31-50 лет – на 34,83 балла, 51 год и старше – на 30,67 баллов. Таким образом, через 3 месяца терапии препаратом у наблюдавшихся пациентов мужского пола в клинической картине параноидной шизофрении наблюдалась относительно незначительная положительная динамика, а через 6 месяцев прослеживалась статистически значимая положительная динамика ($P < 0,001$).

Представленные в таблице 2 данные показывают, что при применении препарата рисперидон во всех возрастных группах у женщин, страдающих параноидной шизофренией, в течение 6 месяцев наблюдения также прослеживалась положительная динамика, что фиксировалось снижением баллов по психометрической шкале PANSS: в группе 18-30 лет – на 20,86 балла, 31-50 лет – на 30,04 балла, 51 и старше – на 36,45 балла. Таким образом, через 3 месяца терапии антипсихотическим препаратом у обследованных женщин в клинике параноидной шизофрении, так же как и мужчин, наблюдалась относительно незначительная положительная динамика, а через 6 месяцев прослеживалась статистически значимая положительная динамика ($P < 0,001$).

Обобщая представленные выше клинические данные, можно сделать вывод, что применение антипсихотика рисперидон в течение 6 месяцев оказалось практически в равной степени эффективным как у мужчин, так и у женщин: снижение баллов по шкале PANSS составило в среднем 32,98 баллов у мужчин и 31,46 балла у женщин. Причем за период наблюдения данный препарат чаще отменялся (заменялся) в связи с неэффективностью у женщин – 11 случаев (11,7%), чем у мужчин – 6 случаев (4,74%).

Таким образом, полученные в настоящем исследовании клинические данные показали, что современный антипсихотик рисперидон наиболее эффективен в долгосрочной терапии (не менее 6 месяцев) параноидной шизофрении у пациентов казахского этноса вне зависимости от пола во всех возрастных группах.

Изучение генетических факторов, определяющих эффективность и безопасность применения отдельных видов антипсихотиков, связано с активностью фермента CYP2D6, который может влиять на мета-

болизм некоторых антипсихотических препаратов, обычно используемых при лечении шизофрении. В клинической практике генотипирование CYP2D6 может помочь в выборе антипсихотических препаратов и их дозировке, т.к. позволяет выявить пациентов, которые могут подвергаться более высокому риску возникновения побочных эффектов или которым может потребоваться корректировка дозы в зависимости от их генотипа CYP2D6.

При лечении рисперидоном, в зависимости от присутствующих аллелей гена, больных можно разделить на 4 группы: медленные метаболизаторы, промежуточные, сверхбыстрые и экстенсивные. Доказано, что для медленных и промежуточных метаболизаторов характерен более высокий риск развития побочных эффектов при лечении рисперидоном. Консорциумом по внедрению клинической фармакогенетики и Голландской рабочей группой по фармакогенетике рекомендовано снижение дозы рисперидона для медленных метаболизаторов гена CYP2D6 и изменение лечения на альтернативный препарат или титрование дозы в соответствии с максимальной концентрацией активного метаболита для сверхбыстрых метаболизаторов CYP2D6.

Генетические исследования показали, что у лиц казахского этноса, страдающих параноидной шизофренией, распределение генотипов идет преимущественно в пользу АВ и ВВ. Причем, в зависимости от полиморфизма генов, у этих пациентов может существенно меняться ответ на терапию рисперидоном, что показано на рисунках 1 и 2.

По исследованной выборке пациентов казахского этноса видно, что распределение генотипов идет в пользу АВ и ВВ. Носители ВВ генотипа могут характеризоваться сниженным ответом на терапию рисперидоном, в то время как гетерозиготные АВ-носители имеют промежуточное положение и демонстрируют положительный ответ на рисперидон в сравнении с ВВ. В процессе исследования установлено, что сниженным ответом на рисперидон отличаются пациенты с полиморфизмами генов типа rs1045642 гена ABCB1: T=A, C=B; rs2032582 гена ABCB1: A=A, C=B; rs3803300 гена AKT1: T=A, C=B; rs2494732 гена AKT1: T=A, C=B, которым могут потребоваться более высокие дозы рисперидона по сравнению с АА носителями.

В то же время результаты генетического исследования показали, что определенные полиморфизмы генов у лиц казахского этноса могут определять более высокие уровни рисперидона в сыворотке.

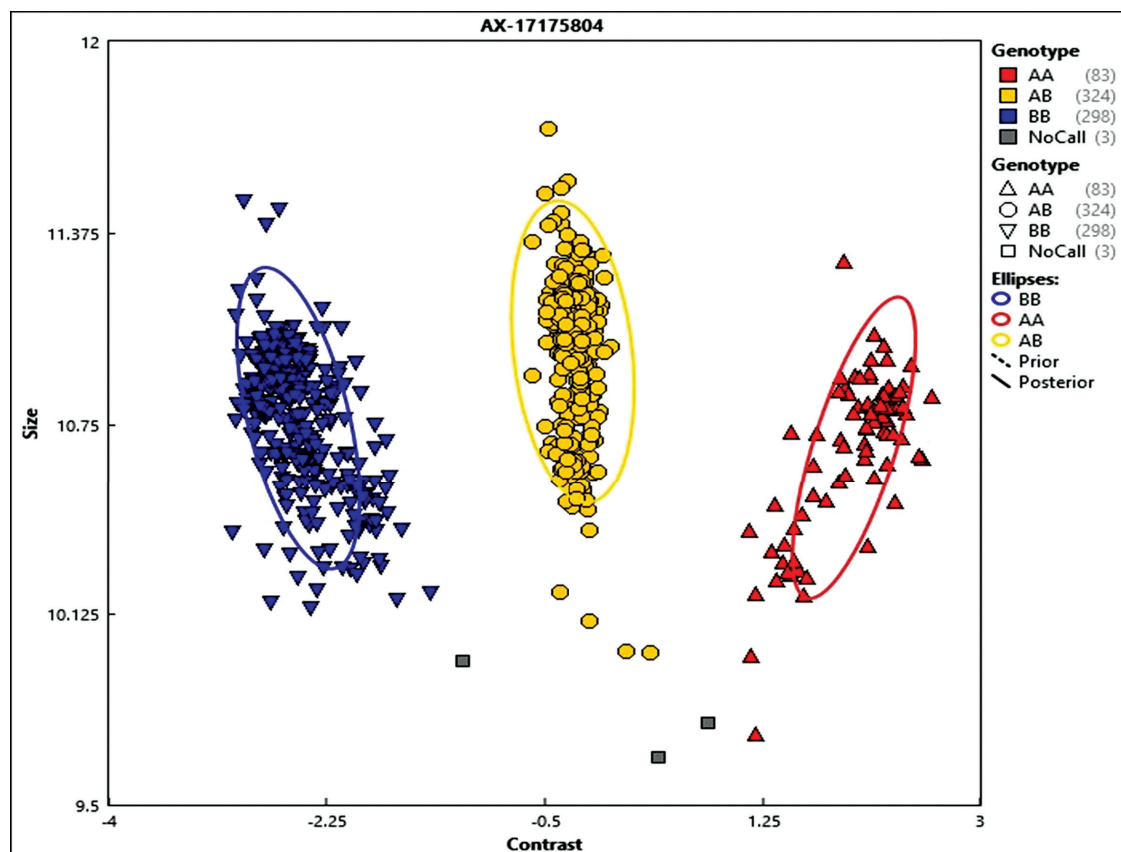


Рисунок 1 – Распределение частот генотипов по полиморфизму rs6313 гена HTR2A: A=A, G=B

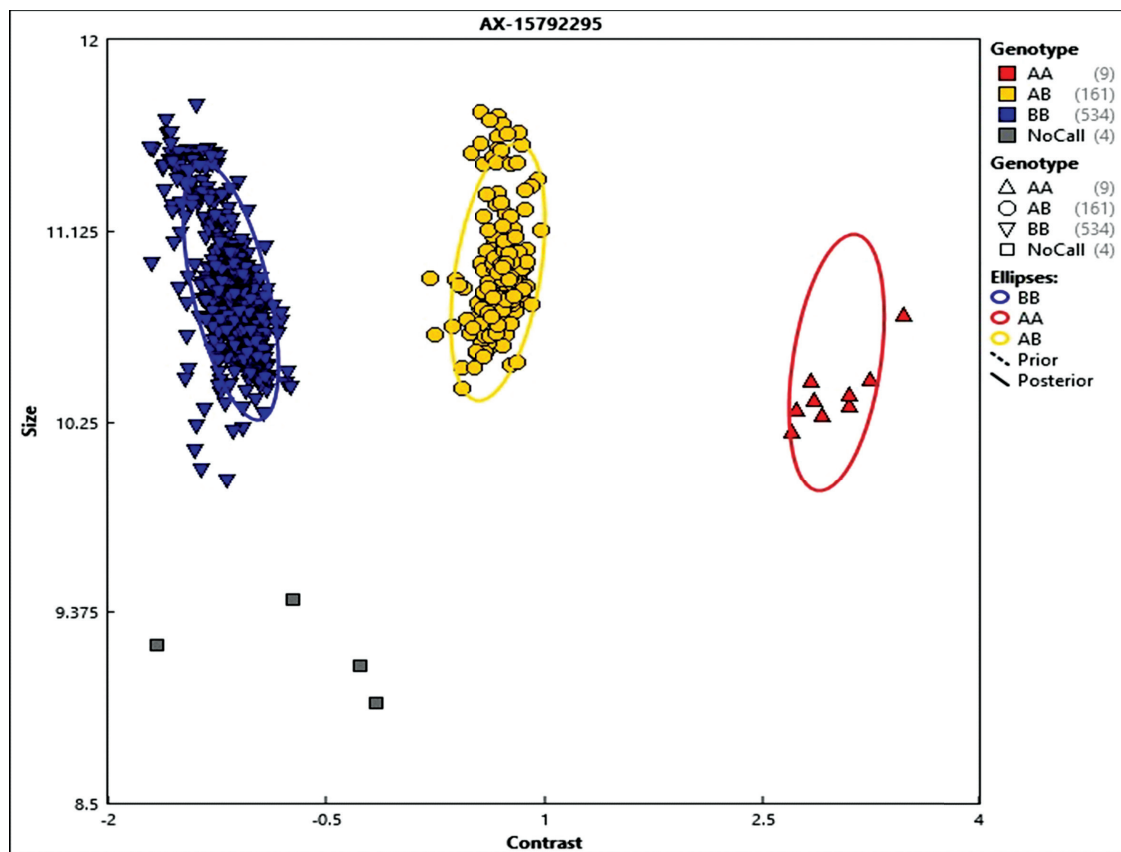


Рисунок 2 – Распределение частот генотипов по полиморфизму rs776746 гена CYP3A5*3/*3: T=A, C=B

По исследованной выборке казахского этноса видно, что распределение генотипов идет в пользу AB и BB. Носители AB генотипа могут иметь более высокие уровни рisperидона в сыворотке. Носители полиморфизмов rs9606186 гена COMT: C=A, G=B и rs4680 гена COMT: A=A, G=B также могут быть ассоциированы с повышенной реакцией на рisperидон.

Генетические исследования показали, что определенные полиморфизмы генов, выявленные у лиц

казахского этноса, страдающих параноидной шизофренией, могут влиять на выраженность побочных эффектов у пациентов, принимающих данный препарат (рис. 3).

По исследованной казахской выборке видно, что распределение генотипов идет в пользу AB и BB. У носителей генотипа BB обнаруживается заниженный уровень пролактина при лечении рisperидоном в сравнении с генотипами AA и AB.

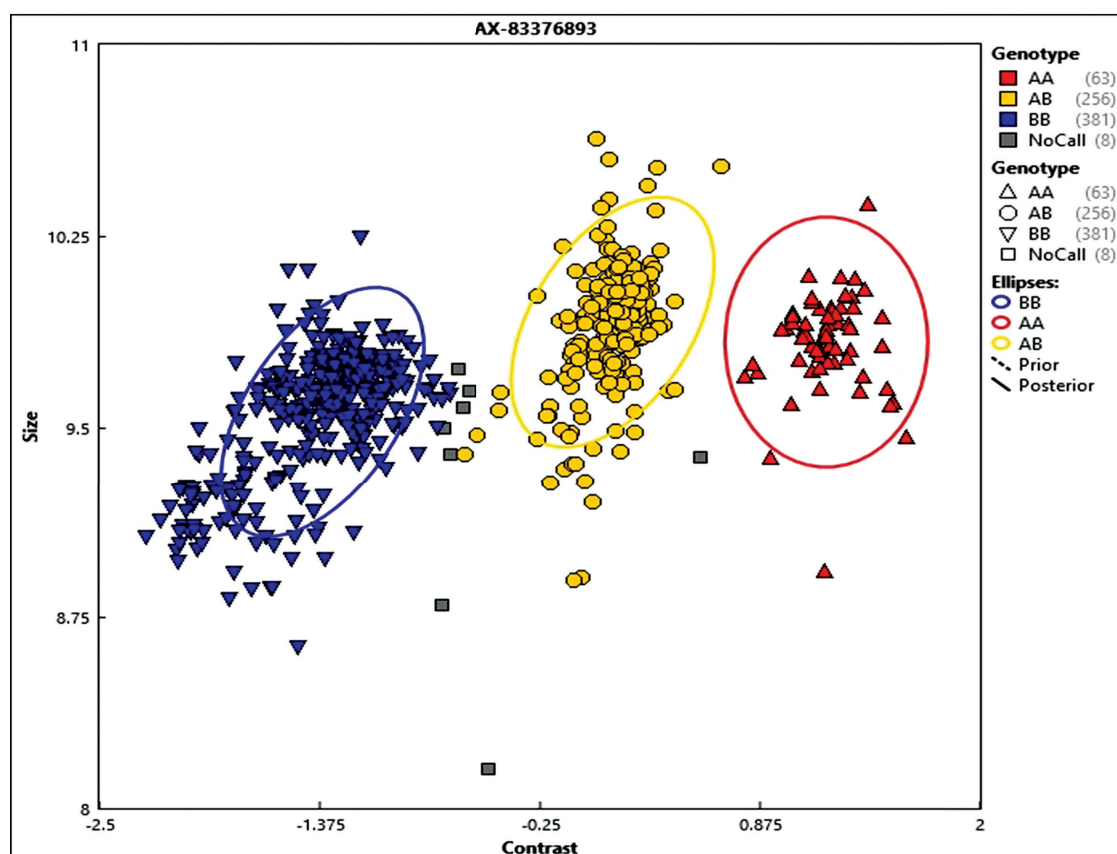


Рисунок 3 – Распределение частот генотипов по полиморфизму rs1800497 гена ANKK1, DRD2: A=A, G=B

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Основной целью психофармакотерапии при шизофрении является достижение максимально-благоприятного прогноза, показателями которого являются: полная редукция симптомов, позитивных и негативных; отсутствие необходимости в госпитализации; отсутствие побочных эффектов от приёма препаратов; адекватное качество жизни и социальных отношений.

Представленные в данной работе результаты клинического исследования по применению антипсихотического препарата рisperидон у лиц казахского этноса, страдающих параноидной шизофренией, показали, что данный препарат наиболее эффективен в долгосрочной терапии (не менее 6 месяцев) у пациентов казахского этноса во всех возрастных группах. Статистически значимая положительная динамика ($P < 0,001$) со снижением баллов по шкале PANSS наблюдалась как у мужчин (в среднем на 32,98 баллов), так и у женщин (в среднем на 31,46 балла). Причем за период наблюдения данный препарат чаще отменялся (заменялся) в связи с неэффектив-

ностью у женщин – 11 случаев (11,7%), чем у мужчин – 6 случаев (4,74%).

Международные исследования показывают, что на эффективность терапии и выраженность побочных эффектов при приёме нейролептиков влияют как внешние, так и генетические факторы. Генетические различия фармакокинетики выражаются в разной активности ферментов, метаболизирующих препарат, что приводит к повышенной или пониженной концентрации активных молекул в плазме крови. Фармакодинамические факторы – например, генетически детерминированная повышенная чувствительность рецепторов мозга к препарату – также позволяют оценивать степень риска развития побочных эффектов у пациента [18].

Фармакогенетическое тестирование при назначении антипсихотиков является фактором, позволяющим в перспективе избежать формирования псевдорезистентности как по причине неэффективности препаратов, так и из-за инкомплаентности вследствие выраженных побочных эффектов. Множество исследователей сходятся во мнe-

нии, что подбор препарата с минимизацией рисков для пациента станет одной из гарантий приверженности, а учёт эффективности терапии позволит значительно сократить срок достижения ремиссии [7].

В результате генетического исследования собранного при выполнении задач данного проекта биологического материала были выявлены и изучены генетические полиморфизмы, влияющие на эффективность и риск развития нежелательных побочных эффектов при применении антипсихотика рисперидон в терапии параноидной шизофрении у лиц казахского этноса. В процессе исследования установлено, что сниженным ответом на рисперидон отличаются пациенты с полиморфизмами генов типа **rs1045642** гена **ABCB1**: T=A, C=B; **rs2032582** гена **ABCB1**: A=A, C=B; **rs3803300** гена **AKT1**: T=A, C=B; **rs2494732** гена **AKT1**: T=A, C=B, которым могут потребоваться более высокие дозы препарата, а носители полиморфизмов **rs9606186** гена **COMT**: C=A, G=B и **rs4680** гена **COMT**: A=A, G=B могут быть ассоциированы с повышенной реакцией на него. Также отмечено, что у носителей генотипа **BB** обнаруживается заниженный уровень пролактина при лечении рисперидоном в сравнении с генотипами **AA** и **AB**.

В современной литературе, наряду с уже приведёнными источниками, рассматриваются данные о возможном участии других систем в ответе на терапию антипсихотиками [19-22]. Однако зачастую эти гены остаются малоизученными, и работа в этом направлении предусматривает проведение дальнейших исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Распопова Н.И., Бастасова У.А., Ешимбетова С.З. Негативные расстройства в клинике шизофрении. Учебно-методическое пособие. Publisher: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2020. С. 28-29. ISBN-10 6203200417
2. Takeuchi S, Hida H, Uchida M, Naruse R, Yoshimi A, Kitagaki S, Ozaki N, Noda Y. Blonanserin ameliorates social deficit through dopamine-D₃ receptor antagonism in mice administered phencyclidine as an animal model of schizophrenia // *Neurochem Int*. 2019 Sep;128:127-134. doi: 10.1016/j.neuint.2019.04.008. Epub 2019 Apr 16. PMID: 30998952
3. Krause M, Zhu Y, Huhn M, Schneider-Thoma J, Bighelli I, Nikolakopoulou A, Leucht S. Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2018 Oct;268(7):625-639. doi: 10.1007/s00406-018-0869-3. Epub 2018 Jan 24. PMID: 29368205
4. Zhao MJ, Qin B, Wang JB, Zhang YP, Zhao JT, Mao YG, Zhang XY, Zhang RL. Efficacy and Acceptability of Cariprazine in Acute Exacerbation of Schizophrenia: Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials // *J. Clin. Psychopharmacol*. 2018 Feb;38(1):55-59. doi: 10.1097/JCP.0000000000000834. PMID: 29257786
5. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, Arndt Th, Bäckers L, Rothe Ph, Cipriani A, Davis J, Salanti G, Leucht S. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multy - episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis // *Lancet*. 2019 Sep 14;394(10202):939-951. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31135-3. Epub 2019 Jul 11. PMID: 31303314 PMCID: PMC6891890
6. Мосолов С.Н. Некоторые актуальные теоретические проблемы диагностики, классификации, нейробиологии и терапии

ВЫВОД

Выявленные при проведении настоящего исследования клинические и генетические факторы, оказывающие влияние на эффективность и безопасность антипсихотической терапии, дополняют уже проведенные ранее международные исследования и позволяют персонифицировать подход к выбору адекватного антипсихотика и индивидуальному подбору доз, обеспечивая повышение качества жизни и уровня социального функционирования пациентов казахского этноса с параноидной шизофренией.

Прозрачность исследования

Представленные в настоящей работе данные основаны на результатах исследований, проведенных в рамках реализации проекта: «Национальная программа по внедрению персонализированной и профилактической медицины в Республике Казахстан» ИРН OR12165486.

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Raspopova N.I., Bastasova U.A., Eshimbetova S.Z. Negativnye rasstrojstva v klinike shizofrenii. Uchebno-metodicheskoe posobie. Publisher: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2020. S. 28-29. ISBN-10 6203200417
2. Takeuchi S, Hida H, Uchida M, Naruse R, Yoshimi A, Kitagaki S, Ozaki N, Noda Y. Blonanserin ameliorates social deficit through dopamine-D₃ receptor antagonism in mice administered phencyclidine as an animal model of schizophrenia. *Neurochem Int*. 2019 Sep;128:127-134. doi: 10.1016/j.neuint.2019.04.008. Epub 2019 Apr 16. PMID: 30998952
3. Krause M, Zhu Y, Huhn M, Schneider-Thoma J, Bighelli I, Nikolakopoulou A, Leucht S. Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2018 Oct;268(7):625-639. doi: 10.1007/s00406-018-0869-3. Epub 2018 Jan 24. PMID: 29368205
4. Zhao MJ, Qin B, Wang JB, Zhang YP, Zhao JT, Mao YG, Zhang XY, Zhang RL. Efficacy and Acceptability of Cariprazine in Acute Exacerbation of Schizophrenia: Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *J. Clin. Psychopharmacol*. 2018 Feb;38(1):55-59. doi: 10.1097/JCP.0000000000000834. PMID: 29257786
5. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, Arndt Th, Bäckers L, Rothe Ph, Cipriani A, Davis J, Salanti G, Leucht S. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multy - episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2019 Sep 14;394(10202):939-951. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31135-3. Epub 2019 Jul 11. PMID: 31303314 PMCID: PMC6891890
6. Mosolov SN. Some current theoretical problems of diagnosis, classification, neurobiology and therapy of schizophrenia: comparison

шизофрении: сравнение зарубежного и отечественного подходов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;110(6):4-11

7. Насырова Р.Ф., Иванов М.В., Незнанов Н.Г. Введение в психофармакогенетику. СПб: Издательский центр СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2015. 272 с.

8. Miura I, Zhang JP, Nitta M, Lencz T, Kane JM, Malhotra AK, Yabe H, Correll CU. BDNF Val66Met polymorphism and antipsychotic-induced tardive dyskinesia occurrence and severity: a meta-analysis // *Schizophr Res*. 2014 Feb;152(2-3):365-72. doi: 10.1016/j.schres.2013.12.011. Epub 2014 Jan 7. PMID: 24411528; PMCID: PMC4010225

9. Cartwright AL, Wilby KJ, Corrigan S, Ensom MH. Pharmacogenetics of risperidone: a systematic review of the clinical effects of CYP2D6 polymorphisms // *Ann Pharmacother*. 2013 Mar;47(3):350-60. doi: 10.1345/aph.1R333. Epub 2013 Mar 5. PMID: 23463739

10. Tsai SJ, Hong CJ, Liou YJ. Recent molecular genetic studies and methodological issues in suicide research // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011 Jun 1;35(4):809-17. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.10.014. Epub 2010 Oct 23. PMID: 20977922

11. Wang Y, Wang JD, Wu HR, Zhang BS, Fang H, Ma QM, Liu H, Chun Chen D, Xiu MH, Hail CN, Kosten ThR, Zhang XY. The Val66Met polymorphism of the brain derived neurotrophic factor gene is not associated with risk for schizophrenia and tardive dyskinesia in Han Chinese population // *Schizophr Res*. 2010 Jul;120(1-3):240-242. doi: 10.1016/j.schres.2010.03.020. Epub 2010 Apr 14. PMID: 20395113

12. Inada T, Koga M, Ishiguro H, Horiuchi Y, Syu A, Yoshio T, Takahashi N, Ozaki N, Arinami T. Pathway-based association analysis of genome-wide screening data suggest that genes associated with the gamma-aminobutyric acid receptor signaling pathway are involved in neuroleptic-induced, treatment-resistant tardive dyskinesia // *Pharmacogenet Genomics*. 2008 Apr;18(4):317-23. doi: 10.1097/FPC.0b013e3282f70492. PMID: 18334916

13. Son WY, Lee HJ, Yoon HK, Kang SG, Park YM, Yang HJ, Choi JE, An H, Seo HK, Kim . Gaba transporter SLC6A11 gene polymorphism associated with tardive dyskinesia // *Nord J Psychiatry*. 2014 Feb;68(2):123-8. doi: 10.3109/08039488.2013.780260. Epub 2013 Jun 24. PMID: 23795861

14. Zivković M, Mihaljević-Peles A, Bozina N, Sagud M, Nikolac-Perkovic M, Vuksan-Cusa B, Muck-Seler D. The association study of polymorphisms in DAT, DRD2 and COMT genes and acute extrapyramidal adverse effects in male schizophrenic patients treated with haloperidol // *J Clin Psychopharmacol*. 2013 Oct;33(5):593-9. doi: 10.1097/JCP.0b013e31829abec9. PMID: 23963056

15. Lai IC, Mo GH, Chen ML, Wang YC, Chen JY, Liao DL, Bai YM, Lin ChCh, Chen TT, Liou YJ. Analysis of genetic variations in the dopamine D1 receptor (DRD1) gene and antipsychotics-induced tardive dyskinesia in schizophrenia // *Eur J Clin Pharmacol*. 2011 Apr;67(4):383-388. doi: 10.1007/s00228-010-0967-2. Epub 2010 Dec 22. PMID: 21181138

16. Fleeman N, Dundar Y, Dickson R, Jorgensen A, Pushpakom S, McLeod C, Pirmohamed M, Walley T. Cytochrome P450 testing for prescribing antipsychotics in adults with schizophrenia: systematic review and meta-analyses // *Pharmacogenomics J*. 2011 Feb;11(1):1-14. doi: 10.1038/tpj.2010.73. Epub 2010 Sep 28. PMID: 20877299

17. Zhang Q, Deng Ch, Huang XF. The role of ghrelin signalling in second-generation antipsychotic-induced weight gain // *Psychoneuroendocrinology*. 2013 Nov;38(11):2423-38. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.07.010. Epub 2013 Aug 14. PMID: 23953928

18. Foster A., Miller D.D., Buckley P. Pharmacogenetics and schizophrenia // *Clin Lab Med*. 2010 Dec;30(4):975-93. doi: 10.1016/j.cll.2010.07.010. PMID: 20832661

19. Souza RP, Romano-Silva MA, Lieberman JA, Meltzer HY, MacNeil LT, Culotti JG, Kennedy JL, Wong AHC. Genetic association of the GDNF alpha-receptor genes with schizophrenia and clozapine response // *J Psychiatr Res*. 2010 Aug;44(11):700-6. doi: 10.1016/j.jpsychires.2010.01.002. Epub 2010 Jan 29. PMID: 20116071

of foreign and domestic approaches. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. C.C. Korsakova* = *Journal of Neurology and Psychiatry n.a. CC Korsakov*. 2010;110(6):4-11. (In Russ.)

7. Nasyrova RF, Ivanov MV, Neznakov NG. Vvedenie v psihoфармакогенетику. SPb: Izdatel'skij centr SPb NIPNI im. V.M. Bekhtereva, 2015. 272 s.

8. Miura I, Zhang JP, Nitta M, Lencz T, Kane JM, Malhotra AK, Yabe H, Correll CU. BDNF Val66Met polymorphism and antipsychotic-induced tardive dyskinesia occurrence and severity: a meta-analysis. *Schizophr Res*. 2014 Feb;152(2-3):365-72. doi: 10.1016/j.schres.2013.12.011. Epub 2014 Jan 7. PMID: 24411528; PMCID: PMC4010225

9. Cartwright AL, Wilby KJ, Corrigan S, Ensom MH. Pharmacogenetics of risperidone: a systematic review of the clinical effects of CYP2D6 polymorphisms. *Ann Pharmacother*. 2013 Mar;47(3):350-60. doi: 10.1345/aph.1R333. Epub 2013 Mar 5. PMID: 23463739

10. Tsai SJ, Hong CJ, Liou YJ. Recent molecular genetic studies and methodological issues in suicide research. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011 Jun 1;35(4):809-17. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.10.014. Epub 2010 Oct 23. PMID: 20977922

11. Wang Y, Wang JD, Wu HR, Zhang BS, Fang H, Ma QM, Liu H, Chun Chen D, Xiu MH, Hail CN, Kosten ThR, Zhang XY. The Val66Met polymorphism of the brain derived neurotrophic factor gene is not associated with risk for schizophrenia and tardive dyskinesia in Han Chinese population. *Schizophr Res*. 2010 Jul;120(1-3):240-242. doi: 10.1016/j.schres.2010.03.020. Epub 2010 Apr 14. PMID: 20395113

12. Inada T, Koga M, Ishiguro H, Horiuchi Y, Syu A, Yoshio T, Takahashi N, Ozaki N, Arinami T. Pathway-based association analysis of genome-wide screening data suggest that genes associated with the gamma-aminobutyric acid receptor signaling pathway are involved in neuroleptic-induced, treatment-resistant tardive dyskinesia. *Pharmacogenet Genomics*. 2008 Apr;18(4):317-23. doi: 10.1097/FPC.0b013e3282f70492. PMID: 18334916

13. Son WY, Lee HJ, Yoon HK, Kang SG, Park YM, Yang HJ, Choi JE, An H, Seo HK, Kim . Gaba transporter SLC6A11 gene polymorphism associated with tardive dyskinesia. *Nord J Psychiatry*. 2014 Feb;68(2):123-8. doi: 10.3109/08039488.2013.780260. Epub 2013 Jun 24. PMID: 23795861

14. Zivković M, Mihaljević-Peles A, Bozina N, Sagud M, Nikolac-Perkovic M, Vuksan-Cusa B, Muck-Seler D. The association study of polymorphisms in DAT, DRD2 and COMT genes and acute extrapyramidal adverse effects in male schizophrenic patients treated with haloperidol. *J Clin Psychopharmacol*. 2013 Oct;33(5):593-9. doi: 10.1097/JCP.0b013e31829abec9. PMID: 23963056

15. Lai IC, Mo GH, Chen ML, Wang YC, Chen JY, Liao DL, Bai YM, Lin ChCh, Chen TT, Liou YJ. Analysis of genetic variations in the dopamine D1 receptor (DRD1) gene and antipsychotics-induced tardive dyskinesia in schizophrenia. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011 Apr;67(4):383-388. doi: 10.1007/s00228-010-0967-2. Epub 2010 Dec 22. PMID: 21181138

16. Fleeman N, Dundar Y, Dickson R, Jorgensen A, Pushpakom S, McLeod C, Pirmohamed M, Walley T. Cytochrome P450 testing for prescribing antipsychotics in adults with schizophrenia: systematic review and meta-analyses. *Pharmacogenomics J*. 2011 Feb;11(1):1-14. doi: 10.1038/tpj.2010.73. Epub 2010 Sep 28. PMID: 20877299

17. Zhang Q, Deng Ch, Huang XF. The role of ghrelin signalling in second-generation antipsychotic-induced weight gain. *Psychoneuroendocrinology*. 2013 Nov;38(11):2423-38. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.07.010. Epub 2013 Aug 14. PMID: 23953928

18. Foster A., Miller D.D., Buckley P. Pharmacogenetics and schizophrenia. *Clin Lab Med*. 2010 Dec;30(4):975-93. doi: 10.1016/j.cll.2010.07.010. PMID: 20832661

19. Souza RP, Romano-Silva MA, Lieberman JA, Meltzer HY, MacNeil LT, Culotti JG, Kennedy JL, Wong AHC. Genetic association of the GDNF alpha-receptor genes with schizophrenia and clozapine response. *J Psychiatr Res*. 2010 Aug;44(11):700-6. doi: 10.1016/j.jpsychires.2010.01.002. Epub 2010 Jan 29. PMID: 20116071

20. Souza RP, de Luca V, Meltzer HY, Lieberman JA, Kennedy JL. Schizophrenia severity and clozapine treatment outcome association with oxytocinergic genes // *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010 Jul;13(6):793-8. doi: 10.1017/S1461145710000167. Epub 2010 Mar 3. PMID: 20196918

21. Zai G., Müller DJ, Volavka J, Czobor P, Lieberman JA, Meltzer HY, Kennedy JL. Family and case-control association study of the tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) gene with schizophrenia and response to antipsychotic medication // *Psychopharmacology (Berl)*. 2006 Oct;188(2):171-82. doi: 10.1007/s00213-006-0482-4. Epub 2006 Aug 24. PMID: 16932925

22. Płaza O, Gałecki P, Orzechowska A, Gałecka M, Sobolewska-Nowak J, Szulc A. Pharmacogenetics and Schizophrenia—Can Genomics Improve the Treatment with Second-Generation Antipsychotics? // *Biomedicines*. 2022 Dec 7;10(12):3165. doi: 10.3390/biomedicines10123165. PMID: 36551925 PMCID: PMC9775397

20. Souza RP, de Luca V, Meltzer HY, Lieberman JA, Kennedy JL. Schizophrenia severity and clozapine treatment outcome association with oxytocinergic genes. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010 Jul;13(6):793-8. doi: 10.1017/S1461145710000167. Epub 2010 Mar 3. PMID: 20196918

21. Zai G., Müller DJ, Volavka J, Czobor P, Lieberman JA, Meltzer HY, Kennedy JL. Family and case-control association study of the tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) gene with schizophrenia and response to antipsychotic medication. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006 Oct;188(2):171-82. doi: 10.1007/s00213-006-0482-4. Epub 2006 Aug 24. PMID: 16932925

22. Płaza O, Gałecki P, Orzechowska A, Gałecka M, Sobolewska-Nowak J, Szulc A. Pharmacogenetics and Schizophrenia—Can Genomics Improve the Treatment with Second-Generation Antipsychotics? *Biomedicines*. 2022 Dec 7;10(12):3165. doi: 10.3390/biomedicines10123165. PMID: 36551925 PMCID: PMC9775397

Сведения об авторах:

Распопова Наталья Ивановна, доктор медицинских наук, ассоциированный профессор кафедры психиатрии и наркологии НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», г. Алматы, e-mail: rasporova.dis@gmail.com,

Абетова Айгуль Абдурасыловна, кандидат медицинских наук, руководитель отдела научного менеджмента и образования РГП на ПХВ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья» МЗ РК, г. Алматы, e-mail: aigul-abetova@mail.ru,

Есимов Наби Булатович, магистр делового администрирования (МВА), заместитель генерального директора по клинической и научной работе РГП на ПХВ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья» МЗ РК, г. Алматы, e-mail: nabi_es@mail.ru,

Прилуцкая Мария Валерьевна, PhD, и.о. ассоциированного профессора кафедры персонализированной медицины Павлодарского филиала НАО «Медицинский университет Семей», г. Павлодар, e-mail: mariyapril2407@gmail.com,

Черченко Надежда Николаевна, соискатель PhD, врач психиатр информационно-аналитического центра РГП на ПХВ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья» МЗ РК; г. Алматы, e-mail: nadezhdacherchenko@gmail.com,

Качиева Зульфия Сабиркызы, PhD, заведующая научной лаборатории «Центр коллективного пользования», НИИ ФПМ им. Б.А. Атчабарова, НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова»; г. Алматы, e-mail: kachieva@gmail.com,

Ковалева Кристина Дмитриевна, научный сотрудник научной лаборатории «Центр коллективного пользования», НИИ ФПМ им. Б.А. Атчабарова, НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова»; магистр по специальности «Генетика», г. Алматы, e-mail: kovaleva.chr@gmail.com,

Төлегенқызы Айғаным, научный сотрудник научной лаборатории «Центр коллективного пользования», НИИ ФПМ им. Б.А. Атчабарова, НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова»; бакалавр по специальности «Биотехнология», г. Алматы, e-mail: tolegenkyzy18@gmail.com